

UFRRJ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

TESE

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO CONSUMO MATERNO DE DIETA HIPERLIPÍDICA
SOBRE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS, DO EQUILÍBRIO HIDROMINERAL E
DO RESERVATÓRIO DE SÓDIO NA PELE DA PROLE ADULTA DE RATOS**

SELMA FARIAS DE OLIVEIRA

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

TESE

**A AVALIAÇÃO DO EFEITO DO CONSUMO MATERNO DE DIETA HIPERLIPÍDICA
SOBRE PARÂMETROS HEMODINÂMICOS, DO EQUILÍBRIO HIDROMINERAL E
DO RESERVATÓRIO DE SÓDIO NA PELE DA PROLE ADULTA DE RATOS**

SELMA FARIAS DE OLIVEIRA

Sob a Orientação da Professora

Dra Norma Aparecida dos Santos Almeida

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Ciências Fisiológicas, no Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas, área de concentração em Fisiologia e Farmacologia.

Seropédica, RJ

Setembro de 2020

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F224 Farias de Oliveira, Selma, 1962-
A Avaliação do efeito do consumo materno de dieta hiperlipídica sobre parâmetros hemodinâmicos, do equilíbrio hidromineral e do reservatório de sódio da pele da prole adulta de ratos / Selma Farias de Oliveira. - Rio de Janeiro, 2020.
100 f.: il.

Orientadora: Norma Aparecida Dos Santos Almeida. Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIENCIAS FISIOLÓGICAS, 2020.

1. DIETA HIPERLIPÍDICA. 2. PROGRAMAÇÃO METABÓLICA. 3. DOENÇAS CARDIOVASCULARES. I. Dos Santos Almeida, Norma Aparecida, 1976-, orient. II Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIENCIAS FISIOLÓGICAS III. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS



TERMO Nº 268/2020 - PPGCF (12.28.01.00.00.00.52)

Nº do Protocolo: 23083.049292/2020-63

Seropédica-RJ, 30 de setembro de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

SELMA FARIAS DE OLIVEIRA

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor **em Ciências Fisiológicas** no Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas área de Concentração em: Fisiologia e Farmacologia.

TESE APROVADA EM 21/09/2020

Membros da Banca:

Prof Drª Norma Aparecida dos Santos Almeida (Membro Interno, Orientadora - UFRRJ)

Prof Drª Luciane Claudia Barcellos dos Santos (Membro Externo - UFRJ)

Prof Dr David do Carmo Malvar (Membro Interno - UFRRJ)

Pesq Drª Anissa Daliry (Membro Externo - FIOCRUZ)

Prof Dr Wellington da Silva Côrtes (Membro Interno - UFRRJ)

Documento não acessível publicamente

(Assinado digitalmente em 30/09/2020 16:49)

DAVID DO CARMO MALVAR
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptCF (12.28.01.00.00.00.48)
Matricula: 3000663

(Assinado digitalmente em 30/09/2020 14:24)

NORMA APARECIDA DOS SANTOS ALMEIDA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
PPGCF (12.28.01.00.00.00.52)
Matricula: 2479104

(Assinado digitalmente em 03/10/2020 08:02)

WELLINGTON DA SILVA CORTES

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptCF (12.28.01.00.00.00.48)

Matrícula: 386960

(Assinado digitalmente em 01/10/2020 13:59)

LUCIANE CLAUDIA BARCELLOS DOS SANTOS SOUZA

ASSINANTE EXTERNO

CPF: 013.582.027-88

(Assinado digitalmente em 30/09/2020 12:33)

ANISSA DALIRY

ASSINANTE EXTERNO

CPF: 045.296.644-22

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufrj.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: **268**, ano: **2020**, tipo: **TERMO**, data de emissão: **30/09/2020** e o código de verificação: **8ccc6b86bf**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe que, em toda minha vida, fez de tudo para que eu tivesse as oportunidades e apoio necessários e assim eu alcançasse os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

À Deus Muito Obrigado pelas conquistas e pelas derrotas, se não as vivenciasse não saberia o sabor da conquista.

À minha mãe, pelo amor e pelo labor.

A esta universidade, seu corpo docente, discente, técnicos que oportunizaram a janela pela qual hoje vislumbro um horizonte superior que antes não acreditava ser merecedora.

À minha orientadora Norma Aparecida dos Santos Almeida.

E todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, felizmente, pelo elevado número de pessoas, torna a citação individual, embora pertinente, um ato por demais dispendioso pelo número de páginas necessárias.

Aos membros da banca, obrigada por aceitarem o convite.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

OLIVEIRA, Selma Farias de. Avaliação do consumo materno de dieta hiperlipídica sobre parâmetros hemodinâmicos do equilíbrio hidromineral e do reservatório de sódio na pele da prole adulta de ratos. 2020. 84 p. Tese. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. 2020.

Uma alimentação materna inadequada está relacionada ao desenvolvimento de doenças e problemas de saúde, como obesidade e sobrepeso, doenças cardiovasculares e podem causar programação metabólica em sua descendência. Nosso grupo de pesquisa demonstrou anteriormente que o consumo materno de dieta hiperlipídica promoveu aumento da adiposidade e hiperleptinemia na prole de ratas ao desmame, além de prejuízo na função sistólica aos 30 dias de idade. Este estudo teve como objetivo investigar o efeito do consumo materno de dieta hiperlipídica sobre a pressão arterial de ratos adultos e o possível envolvimento do íon sódio neste processo. Para isso, ratas Wistar receberam dieta controle isocalórica (9% lipídeos, grupo C) ou hiperlipídica isocalórica (29% lipídeos, grupo DH) durante 8 semanas antes do acasalamento, e durante a gestação e lactação. As progenitoras C e DH deram origem as proles controle (C) e hiperlipídica (DH), respectivamente. Após o desmame, parte da prole foi eutanasiada e o restante aos 180 dias de idade. No desmame foram avaliados: peso corporal, hipertrofia cardíaca, peso dos rins e tecidos adiposos brancos, concentração de sódio no sangue e pele e aos 180 dias foram avaliados: peso corporal, ingestão alimentar e hídrica, peso dos rins e coração, tecidos adiposos brancos, concentração de sódio no sangue, urina e pele e a pressão arterial. Na urina além do volume urinário foram analisados creatinina, K^+ , Cl^- , Ca^{+2} . Ao desmame a prole DH apresentou maior massa corporal, hipertrofia cardíaca, e apenas nos machos houve aumento de peso seco da pele e o conteúdo total de água da pele foi reduzido, assim como o sódio relativo da pele. Aos 180 dias de idade, não houve variação, entre as proles, da massa corporal, tecidos adiposos brancos, ingestão alimentar e hídrica, peso dos rins assim como na avaliação indireta de hipertrofia cardíaca. Os machos DH apresentaram pressão sistólica maior em relação aos machos C assim como aumento do sódio plasmático, não havendo alteração do sódio urinário entre os grupos, nas análises bioquímicas somente no machos DH foi observado diminuição do eletrólito Cl^- . O conteúdo total de água da pele foi reduzido nos machos DH. Nenhuma dessas alterações foi detectada nas fêmeas. Quando avaliamos as concentrações de sódio nas amostras de urina e epitélio, não houve diferença. Nossos resultados demonstram que o consumo materno de dieta hiperlipídica promove aumento na concentração plasmática de sódio e da pressão sistólica na prole adulta de modo sexo-específico. Esses eventos podem estar relacionados com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão.

Palavras-chaves: Dieta hiperlipídica. Programação metabólica. Doenças cardiovasculares

ABSTRACT

OLIVEIRA, Selma Farias de. Evaluation of maternal consumption of a high-fat diet on hemodynamic parameters, hydromineral balance and skin sodium reservoir in the offspring of adult rats. 2020. 84 p. Thesis. Institute of Biological and Health Sciences, Graduate Program in Physiological Sciences, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. 2020.

Inadequate maternal nutrition is related to the development of diseases and health problems, such as obesity and overweight, cardiovascular diseases and can cause metabolic programming in your offspring. Our research group previously demonstrated that maternal consumption of a high-fat diet promoted an increase in body mass, adiposity, hyperleptinemia in the offspring of rats at weaning, in addition to impaired systolic function at 30 days of age. This study aimed to investigate the effect of maternal consumption of a high-fat diet on the blood pressure of adult rats and the possible involvement of sodium ion in this process. For this, Wistar rats received a control diet (9% lipids, group C) or high-fat diet (29% lipids, group HFD) for 8 weeks before mating, and during pregnancy and lactation. The progenitors C and HF gave rise to the control isocaloric (C) and hyperlipidic isocaloric (HFD) offspring, respectively. After weaning, part of the offspring was euthanized and the rest at 180 days of age. At weaning were evaluated: body weight, cardiac hypertrophy, weight of kidneys and white adipose tissues, sodium concentration in blood and skin and at 180 days were evaluated: body weight, food and water intake, kidney weight, indirect assessment of cardiac hypertrophy, white adipose tissues, sodium concentration in the blood, urine and skin and blood pressure. In urine in addition to urinary volume, creatinine, Na^+ , K^+ , Cl^- , normalized were also analyzed. body weight, urine volume and water intake were measured and urine samples were collected. Upon weaning, the offspring showed greater body mass, cardiac hypertrophy, increased dry skin weight and total skin water content was reduced, as well as the relative sodium of the skin. At 180 days of age, there was no variation in body mass, white adipose tissue, water and food intake, kidney weight as well as in the indirect assessment of cardiac hypertrophy. The HFD males showed higher systolic pressure compared to the C males as well as an increase in plasma sodium, with no change in urinary sodium between the groups, in biochemical analyzes only in the HFD males a decrease in the Cl^- electrolyte was observed. The total water content of the skin was reduced in HFD males. None of these changes were detected in the females of the groups. When assessing sodium concentrations in urine and epithelial samples, there was no difference. Our results demonstrate that maternal consumption of a high-fat diet promotes an increase in plasma sodium concentration and systolic pressure in adult offspring in a sex-specific way. These events may be related to the development of cardiovascular diseases, such as hypertension.

Keywords: High fat diet, Metabolic programming. Cardiovascular diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS

Água TP: Água total da pele

Água TP/PU: Água relativa

C : Controle

C 21: prole Controle aos 21 dias de idade

C 180: prole Controle aos 180 de idade

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CCS: Centro de Ciências e da Saúde

cm: centímetro

Cl⁻ : Cloreto

CT: Colesterol Total

DCV: Doença cardiovascular

DH: Dieta Hiperlipídica

DH21: prole Dieta Hiperlipídica aos 21 dias de idade

DH180: prole Dieta Hiperlipídica aos 180 dias de idade

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DoHad: origens desenvolvimentista da saúde e doença

DRC: Doença renal crônica

ECR: Ensaio clínicos randomizados

NaCl: Cloreto de Sódio

Na⁺: Sódio

K⁺: Potássio

nCa: Cálcio normalizado

tCa: Cálcio Total

LEM: Laboratório de endocrinologia Molecular

μL: Microlitro

μm : Micrômetro
 μg : Micrograma
mEq: Miliequivalente
mg: Miligrama
mmHg: Milímetros de mercúrio
mL: mililitro
kg: Quilo
g: Grama
PA: pressão arterial
PCR: Proteína C reativa
PSA: Antígeno prostático específico ou P30
PU: Peso úmido
PSeco: Peso seco
PAD: Pressão arterial Diastólica
PAM: Pressão arterial média
PAS: Pressão arterial Sistólica
Pele Na^+ : Sódio da Pele
 $R(\text{Pele } \text{Na}^+ / \text{águaTP})$
 r_{peleNa^+} : Sódio relativo da pele
RVP: resistência vascular periférica
SM: Síndrome Metabólica
TG: triglicerídeos
UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro
 $\Delta\text{PeleNa(a)}$: sódio acumulado ativo
 $\Delta\text{PeleNa(i)}$ sódio acumulado inativo
 $11\beta\text{-HSD2}$: 11β hidroiesteróide desidrogenase tipo 2

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação da obtenção das proles controle (C) e dieta hiperlipídica (DH). Representação do modelo experimental.....	24
Figura 2. Evolução do ganho de massa corporal (g) das matrizes dos grupos C e DH ao longo das oito semanas antes do acasalamento.....	29
Figura 3. Consumo alimentar (g/animal/dia) das matrizes dos grupos C e DH ao longo das oito semanas antes do acasalamento.....	30
Figura 4. Evolução da massa corporal dos filhotes fêmeas das proles C e DH, do nascimento (dia zero) ao desmame (21 dias de idade).....	32
Figura 5. Evolução da massa corporal dos filhotes machos das proles C e DH, do nascimento (dia zero) ao desmame (21 dias de idade).....	33
Figura 6. Análise da concentração de Na ⁺ plasmático dos filhotes fêmeas das proles C e DH, do nascimento (dia zero) ao desmame (21 dias de idade).....	37
Figura 7. Análise da concentração de Na ⁺ plasmático dos filhotes machos das proles C e DH, do nascimento (dia zero) ao desmame (21 dias de idade).....	37
Figura 8. Evolução da massa corporal dos filhotes fêmeas das proles C e DH até 180 dias de idade.....	40
Figura 9. Evolução da massa corporal dos filhotes machos das proles C e DH até 180 dias de idade.....	41
Figura 10. Consumo alimentar da prole fêmea até os 180 dias de idade.....	42
Figura 11. Consumo alimentar da prole macho até os 180 dias de idade.....	43
Figura 12. Consumo hídrico das proles fêmea C e DH aos 180 dias de idade.....	47
Figura 13. Consumo hídrico das proles macho C e DH aos 180 dias de idade.....	48
Figura 14. Volume urinário das proles fêmeas C e DH aos 180 dias de idade.....	49
Figura 15. Volume urinário das proles machos C e DH aos 180 dias de idade.....	50
Figura 16. Consumo alimentar das proles fêmeas C e DH aos 180 dias de idade.....	51
Figura 17. Consumo alimentar das proles machos C e DH aos 180 dias de idade.....	52
Figura 18. Análise da concentração de sódio plasmático das prole fêmea aos 180 dias de idade.....	54
Figura 19. Análise da concentração de sódio plasmático das prole machos aos 180 dias de idade.....	55

Figura 20. Análise da concentração de sódio urinário na prole fêmea aos 180 dias de idade.....	56
Figura 21. Análise da concentração de sódio urinário na prole fêmea aos 180 dias de idade.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição da dieta hiperlipídica purificada 5400 cal/kg (Prag Soluções®)..	23
Tabela 2. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco retroperitoneal nas proles aos 21 dias de idade.....	34
Tabela 3. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco inguinal nas proles aos 21 dias de idade.....	34
Tabela 4. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco perigonadal nas proles aos 21 dias de idade.....	35
Tabela 5. Avaliação indireta de hipertrofia no coração das proles aos 21 dias de idade	36
Tabela 6. Avaliação do peso relativo dos rins das proles aos 21 dias de idade.....	36
Tabela 8. Avaliação dos parâmetros de sódio e água na pele das fêmeas nas proles aos 21 dias de idade.....	38
Tabela 8. Avaliação dos parâmetros de sódio e água na pele dos machos nas proles aos 21 dias de idade.....	39
Tabela 9. Avaliação do tecido adiposo branco retroperitoneal nas proles aos 180 dias de idade.....	43
Tabela 10. Avaliação do tecido adiposo branco inguinal nas proles aos 180 dias de idade.....	44
Tabela 11. Avaliação do tecido adiposo branco perigonadal nas proles aos 180 dias de idade.....	44
Tabela 12. Avaliação indireta de hipertrofia no coração das proles aos 180 dias.....	45
Tabela 13. Avaliação do peso relativo dos rins das proles aos 180 dias de idade.....	45
Tabela 14. Avaliação da pressão arterial das proles aos 180 dias de idade.....	46
Tabela 15. Avaliação de parâmetros bioquímicos da urina das proles aos 180 dias de idade.....	53
Tabela 16. Avaliação dos parâmetros de sódio e água na pele das fêmeas nas proles aos 180 dias.....	58
Tabela 17. Avaliação dos parâmetros de sódio e água na pele dos machos nas proles aos 180 dias.....	59

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Programação metabólica e o desenvolvimento de alterações fisiológicas.....	02
1.2 Mecanismos epigenéticos e programação metabólica.....	05
1.3 Doenças crônicas não transmissíveis e a programação.....	07
1.4 Programação e alterações cardiovasculares.....	08
1.5 Síndrome metabólica.....	10
1.6 O rim na síndrome metabólica.....	11
1.7 A pele na síndrome metabólica.....	13
1.8 Pele como reservatório de sódio.....	14
1.9 Sódio e a doença cardiovascular.....	16
2 OBJETIVO.....	20
2.1 Objetivo geral.....	20
2.2 Objetivos específicos.....	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
3.1 Modelo Experimental.....	21
3.1.1 Obtenção das proles.....	25
3.2 Avaliação indireta da hipertrofia cardíaca.....	26
3.3 Coleta da urina, análise do volume urinário, ingestão hídrica e alimentar.....	26
3.4 Coleta de sangue para análise bioquímica.....	26
3.5 Coleta da pele para análise bioquímica.....	26
3.6 Análise de sódio através da fotometria de chama.....	27
3.7 Avaliação da pressão arterial.....	28

3.8 Análise estatística.....	28
4. RESULTADOS.....	29
4.1 Evolução do peso corporal e consumo alimentar das matrizes antes do acasalamento.....	29
4.2 Acompanhamento da massa corporal da prole do nascimento ao desmame.....	31
4.3 Avaliação do peso dos tecidos adiposos brancos aos 21 dias de idade.....	34
4.4 Avaliação da hipertrofia no coração das proles aos 21 dias.....	35
4.5 Avaliação do peso dos rins das proles aos 21 dias	36
4.6 Análise da concentração plasmática do sódio.....	36
4.7 Análise de sódio na pele das proles aos 21 dias de idade.....	38
4.8 Resultados da prole aos 180 dias de idade.....	39
4.8.1 Acompanhamento da massa corporal e consumo alimentar das proles do pós desmame até 180 dias.....	39
4.8.2 Avaliação do peso dos tecidos adiposos brancos aos 180 dias.....	43
4.8.3 Avaliação da hipertrofia no coração das proles aos 180 dias.....	44
4.8.4 Avaliação do peso dos rins das proles aos 180 dias	45
4.8.5 Avaliação da pressão arterial nas proles aos 180 dias	45
4.8.6 Análise de ingestão hídrica, volume urinário e consumo alimentar das proles na fase adulta.....	46
4.8.7 Análise de parâmetros bioquímicos da urina	53
4.8.8 Análise da concentração plasmática de sódio das proles aos 180 dias.....	54
4.8.9 Análise da concentração urinária de sódio das proles aos 180 dias.....	56
4.8.10 Análise de sódio na pele das proles aos 180 dias.....	58
5 DISCUSSÃO.....	60
6 CONCLUSÃO.....	66
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

1 INTRODUÇÃO

O comportamento alimentar, conjunto de ações relacionadas ao alimento, que envolve desde a escolha até a ingestão, é um ato complexo que é influenciado por múltiplos aspectos tais como o estado fisiológico do indivíduo, fatores hedônicos e no caso dos humanos, até fatores culturais e filosóficos (GAILLARD et al., 2008). Atualmente, os lipídeos compõem aproximadamente 40% das calorias ingeridas nas dietas dos países ocidentais, enquanto que as recomendações nutricionais variam de 5 a 10% (GAILLARD et al., 2008; TSO, 2004). Assim, o excesso de ingestão lipídica contribui para o aumento no número de indivíduos com alterações metabólicas.

Dados obtidos de investigações com animais através de comparações entre diferentes modelos de indução de obesidade, indicaram que a superalimentação ou desnutrição materna e a superalimentação neonatal tendenciam a ninhada à obesidade tendo potencial para o prosseguimento à vida adulta, sendo acompanhada de comorbidades, como doenças cardiovasculares. Tanto a superalimentação quanto a subnutrição materna podem, através de mecanismos epigenéticos, causar alterações metabólicas e fisiológicas (WHITE; PURPERA; MORRISON, 2009). Em modelo animal, um estudo avaliou se o consumo materno de dieta hipercalórica promove alterações metabólicas nos filhotes, e observou mudanças na saúde da prole, tais como aumento na taxa de obesidade e percentual de gordura, causando intolerância à glicose, aumento da proliferação de adipócitos e lipogênese, riscos de doenças cardiovasculares, diminuição da função de células beta pancreáticas e aumento do consumo alimentar (STANFORD et al., 2015)

Atualmente, a maioria da população mundial vive em países em que a obesidade e as alterações metabólicas causam mais mortes do que a subnutrição (World Health Organization, WHO, 2015). Países menos industrializados, os quais anteriormente apresentavam sérios problemas relacionados à subnutrição, têm evidenciado uma transição demográfica do nanismo para a obesidade de crianças e adultos (GUPTA et al 2013). Diante de tais fatos, o assunto tem sido cada vez mais estudado. Estes estudos tentam elucidar os mecanismos pelos quais o alto consumo lipídico pode levar ao desenvolvimento de alterações metabólicas e obesidade, a consequência dessa doença e a busca por formas de evitá-la e tratamentos eficazes. Tanto os fatores genéticos quanto nutricionais podem atuar como gatilho para o surgimento das disfunções fisiológicas,

rompendo a homeostasia orgânica e desencadeando distúrbios metabólicos principalmente quando consorciados ao sedentarismo (HURT et al., 2011)

1.1 Programação metabólica e o desenvolvimento de alterações fisiológicas

A programação metabólica é definida como sendo um processo no qual um insulto, seja ele de origem hormonal, ambiental ou nutricional, ocorrido em períodos críticos do desenvolvimento (gestação e lactação) pode resultar em distúrbios permanentes na prole (LUCAS, 1994). Estes distúrbios envolvem tecidos e sistemas, como o sistema simpatoadrenal, cardiovascular, adiposo, renal, epitelial, núcleos hipotalâmicos, entre outros; os quais mostram alterações no metabolismo energético (ANDREAZZI, et al., 2011; YAMADA-OBARA ET AL., 2016)

Estudos demonstram que o peso no momento do nascimento bem como o tipo de dieta consumida pela mãe tem relação direta com surgimento de doenças cardiovasculares, hipertensão e desenvolvimento de diabetes tipo 2 (VASUDEVAN; RENFREW; MCGUIRE, 2011 BARKER, 1998). Muitas crianças são expostas a má nutrição alimentar já na fase gestacional. A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 milhões de adultos estejam com sobrepeso, sendo 700 milhões com obesidade (WHO 2018), a proporção de mulheres com sobrepeso acima de 18 anos (24,4%) ficou acima da dos homens (16,8%). Os riscos envolvem desde o aumento da propensão a desenvolver alterações metabólicas (BARKER, 2002; POSTON, 2012; SAMUELSSON et al., 2008), do sistema imune e neuropsicomotor (LUCAS et al., 1990). Insultos que ocorrem em fases cruciais do desenvolvimento neuronal (gestação, lactação, infância e adolescência) tendem a produzir alterações persistentes (LUCAS, 1994). Um estudo realizado por Lucas em 1994, investigou se o leite materno humano influenciaria, posteriormente, o desenvolvimento psicomotor e mental em bebês pré termo, tendo como parâmetro uma formulação suplementar. As alterações foram relacionadas com o surgimento de doenças na fase adulta como diabetes e doenças cardiovasculares por exemplo, fundamentando o termo DOHaD (Developmental origin health and disease) (WINCUP et al., 2008; BARKER, 1998). Esse conceito tem reforço em outros estudos, com a denominação de impressão metabólica, que se integra por modificação permanente de uma determinada função, como consequência da alteração, ocorrida em período crítico do desenvolvimento (LEVIN, et al., 2000).

A programação metabólica tem despertado grande interesse da comunidade acadêmica desde que observações epidemiológicas revelaram que a manifestação de algumas doenças não transmissíveis (diabetes mellitos tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer, doença respiratória crônica e doença renal) na vida adulta podem ter sido desencadeadas por condições adversas no ambiente intrauterino (KIANI & NIELSEN, 2011). Há quase três décadas, HALES e BARKER (1992) já investigavam a relação entre o déficit no crescimento fetal e infantil e o risco de prejuízo na tolerância à glicose e desenvolvimento de doenças como diabetes mellitos tipo 2 e doenças cardiovasculares na vida adulta. De acordo com suas investigações Hales e Barker (1992) propuseram a “hipótese do fenótipo econômico”, a qual sugere que o desenvolvimento fetal em um ambiente intrauterino com disponibilidade insuficiente de nutrientes faz com que o feto seja programado para “poupar” nutrientes, tornando-se um organismo “econômico” mesmo que a disponibilidade de nutrientes seja abundante ao longo da vida deste indivíduo. Essas alterações poderiam ser válidas para a sobrevivência em um ambiente cuja disponibilidade de nutrientes é deficitária, mas pode desencadear doenças se o ambiente nutricional pós-natal não for compatível com as condições da vida perinatal. Portanto, a hipótese sugere que a nutrição (fetal ou infantil) insuficiente, principalmente através da nutrição materna inadequada, pode agir como um estresse que desencadeia um processo de programação metabólica suprimindo o crescimento fetal (KIANI & NIELSEN, 2011).

Ng e colaboradores (2010) relataram que as ratas de progenitoras alimentadas com dieta hiperlipídica possuem alterações na função das células β -pancreáticas. O número de estudos sobre a importância da alimentação materna para o filhote tem crescido, sugerindo que essa influência pode ser exercida através de cuidados diretos, como, por exemplo, lambe a cria, ou pela transmissão epigenética de efeitos no ambiente intrauterino, entre os quais estão variações na nutrição, estresse e toxinas (BRAUN et al., 2014).

O aleitamento materno representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido, dando continuidade à nutrição iniciada na vida intrauterina. A composição nutricional do leite materno difere qualitativa e quantitativamente das fórmulas infantis (HIRAI et al., 2002). Além disso, vários fatores bioativos estão presentes no leite humano, entre eles hormônios e fatores de crescimento que vão atuar sobre a diferenciação, o crescimento e a maturação de órgãos específicos, afetando

vários aspectos do desenvolvimento (WAGNER et al., 2002; HAMOSH et al., 2001). Wagner e colaboradores em 2002 chamaram a atenção para o fato de que o líquido amniótico e o leite materno compartilham características, como a bioatividade de proteínas como o PSA (Antígeno prostático específico ou P30) com diversas funções fisiológicas, como o papel de biomarcador, por exemplo, para uma gama de tumores, e enfatizam o conceito de continuidade entre o crescimento intra e extrauterino, uma vez que se o crescimento fetal for deficiente, irá gerar consequências, tal como baixo peso ao nascer e aumento da mortalidade.

Hirai et al. 2002, demonstraram a importância de determinados fatores de crescimento presentes tanto no líquido amniótico (como a oferta de nutrientes e a transferência de substratos) quanto no leite materno (como nutrição e a influência hormonal) que são significativos para o processo de adaptação gastrointestinal perinatal. Para tal, testou o líquido amniótico, o leite materno e vários fatores contidos nesses fluidos em uma linha de células do intestino delgado fetal humano frente a diferenciação e crescimento celular, verificando que os mesmos intensificam essas respostas. A composição singular do leite materno que contém lipídeos, proteínas, carboidratos, vitaminas, minerais, substâncias imunocompetentes (imunoglobulina A, enzimas, interferón), além de fatores tróficos ou moduladores de crescimento (COSTA & SABARENSE, 2010) poderia, portanto, estar implicada no processo de “imprinting” metabólico, alterando, por exemplo, o número e/ou tamanho dos adipócitos ou induzindo o fenômeno de diferenciação celular. A complexidade da rede neuroendócrina que regula o balanço energético, com seus múltiplos integrantes e o grande número de fatores bioativos presentes no leite humano, sugere uma infinidade de potenciais mecanismos de atuação do leite materno nesse processo (HIRAI et al., 2002).

Existem muitos estudos com modelos animais que visam investigar a influência da nutrição materna sobre os filhotes. Em todos esses modelos de nutrição materna, os efeitos prejudiciais, como hiperfagia, alta adiposidade corporal, elevados níveis de triglicérides, glicemia anormal e sensibilidade reduzida à insulina têm sido observados nos filhotes (AINGE et al., 2011). Modelos animais de roedores alimentados com dieta hipercalórica composta por elevado teor de açúcar ou lipídeos têm sido muito utilizados para estudos relacionados aos efeitos da nutrição materna sobre os filhotes. A maioria dos estudos, nosso grupo inclusive, concentram-se em modificações da dieta materna, durante a gestação e/ou lactação (ELAHI et al., 2009).

Investigações têm sido conduzidas na busca por descobrir os mecanismos que contribuem para a programação dos sistemas fisiológicos, uma vez que a teoria da origem fetal das doenças do adulto tem se tornado cada vez mais relevante (BARKER, 1995, 1999). Detectar o surgimento de possíveis doenças metabólicas na fase inicial da vida, este viés parece apontar para um caminho promissor através do qual se poderia tentar ajudar a conter a epidemia da obesidade (ALFARADHI, OZANNE, 2011).

Alguns trabalhos demonstram que filhotes de ratas alimentadas com dieta hiperlipídica durante a prenhez e lactação apresentam puberdade precoce e são hiperleptinêmicos, hiperinsulinêmicos e obesos quando adultos (HOWIE et al., 2009; SLOBODA et al., 2009). Os descendentes de camundongos submetidos à dieta hiperlipídica apresentaram aumento no peso corporal e na gordura visceral, hipertrofia dos adipócitos e resistência à insulina, sem associação com a resistência central à leptina (VOLPATO et al., 2012).

Na busca pelo entendimento desses mecanismos, tem sido empregadas técnicas moleculares com abordagens que incluem a caracterização de modificações epigenéticas. Além de alterações metabólicas, também destaca-se a associação entre a alimentação materna e o desenvolvimento de distúrbios neurocomportamentais como autismo, depressão, ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade nos descendentes (ASHWOOD et al., 2008; RAY et al., 2009; SULLIVAN et al., 2010). Nos ratos, filhotes machos de progenitoras expostas à dieta com alto teor de gordura saturada apresentam aumento da ansiedade e dificuldade de aprendizagem espacial (BILBO, TSANG, 2010). Foi demonstrado que o consumo materno de dieta com alto teor de lipídeos induz a ansiedade e anedonia promovendo perturbação na plasticidade sináptica (DUTLEIL et al., 2016).

1.2 Mecanismos epigenéticos e programação metabólica

A epigenética afeta a forma como os genes se expressam. Esses mecanismos regulam sua expressão, tornando possível o funcionamento de forma diferente em tecidos diferentes, assim, permitindo uma forma mais flexível de cada indivíduo responder ao meio ambiente. A plasticidade de desenvolvimento, por meio do qual fenótipos alternativos são gerados a partir de um genótipo específico, ajustando o

programa de desenvolvimento em resposta a sinais ambientais persistentes (PUUMALA et al., 2015).

Alterações epigenéticas são estabelecidas durante o período fetal e estágios iniciais da vida pós natal (JAENISCH; BIRD, 2003), dentre estas, a metilação do DNA é a modificação epigenética melhor caracterizada (NERI, EDLOW, 2015). Sabe-se que a metilação de resíduos de citosina na região 5' rica em citosina e guanina é uma modificação epigenética comum e a hipermetilação dessas regiões está associada à repressão transcricional. Essa repressão pode ser mediada por histonas. A modificação nas histonas resulta em uma estrutura de cromatina que é inacessível à maquinaria de transcrição (LILLYCROP, 2011).

O epigenoma pode ser considerado como interface entre o genoma e o ambiente que é fundamental para a geração de fenótipos e sua estabilidade ao longo do curso de vida. Sendo que alterações epigenéticas sofrem influências de mudanças nesse ambiente, vários estudos como os de Figueira e colaboradores (2016), buscaram identificar nutrientes/agentes dietéticos, como proteínas, que promovam a modificação das histonas, metilação do DNA e que levam a uma ação preventiva de doenças crônicas.

Ornelles e colaboradores (2013) discutiram, em revisão de literatura, sobre a obesidade materna, focalizando os possíveis mecanismos de transmissão dos fenótipos para os filhos, investigaram o efeito da nutrição materna em mudanças epigenéticas. Durante o desenvolvimento, fetos foram expostos a níveis elevados de ácidos graxos, glicose, leptina, insulina e fatores inflamatórios que podem alterar permanentemente sua regulação neuroendócrina, o metabolismo de substratos, a função mitocondrial e o destino celular (HEERWAGEN et al., 2010; RIVIERA et al., 2015).

Plagemann e colaboradores (2009) demonstraram que a superalimentação, hipercalórica, durante a vida neonatal de ratos leva à hipermetilação no promotor do receptor de insulina no hipotálamo, envolvido na regulação da ingestão e metabolismo alimentar (PLAGEMANN et al., 2009). Outro estudo mostrou que a alimentação de camundongos C57BL/6J com dieta rica em gordura durante a gestação e a lactação resultou em hipometilação global, incluindo da região promotora do gene da dopamina e de genes relacionados com opióides na prole, levando a maior transcrição desses genes (WATERLAND, ROBERT A., 2014). Assim sendo, distúrbios em tais processos

vem sendo considerados como o principal mecanismo pelo qual os hábitos alimentares promovem alterações nos estágios iniciais do desenvolvimento viabilizando transtornos fenotípicos, persistentes na vida adulta.

Logo, um dos desafios mais importantes nessa área que combina fisiologia fetal, metabolismo energético e biologia molecular é descobrir caminhos pelos quais o metabolismo materno altera a estrutura da cromatina por meio de eventos epigenéticos (HEERWAGWN et al., 2010).

Buscando entender melhor a relevância do papel da saúde materna e nutrição nos estágios iniciais do desenvolvimento fetal e a progressão de doenças na infância e idade adulta, é necessário identificar os papéis fisiológicos e\ou patológicos de nutrientes específicos bem como, possíveis intervenções dietéticas ainda na fase intrauterina e pós natal, e como estes poderiam modular o risco de doença (TERRA, 2018).

1.3 Doenças crônicas não transmissíveis e a programação

Estudos envolvendo insultos nos estágios iniciais do desenvolvimento e a regulação metabólica ao longo da vida tem aumentado desde o trabalho de Hales e Baker (1992), encontrando forte associação entre desequilíbrio nutricional fetal e neonatal e uma série de alterações metabólicas crônicas na vida adulta, incluindo doenças cardiovasculares e hipertensão. A importância dos primeiros anos de vida para a saúde do indivíduo é objeto de aprofundamento de pesquisas da influência de diferentes fatores de risco e de proteção que possam ditar os caminhos para suas respostas metabólicas, fisiológicas, e até emocionais (HALFON, 2012). Sabe-se que a desnutrição materna induzida tanto por dieta hipoprotéica como por restrição calórica durante a gestação e lactação resulta em grandes mudanças na estrutura e função de vários órgãos da prole (PATEL & SRINIVASAN, 2002).

Estudos com prole de ratas que quando prenhas foram alimentadas com dieta hipoprotéica apresentaram redução na vascularização e no tamanho das ilhotas pancreáticas, menor capacidade proliferativa das células β , diminuição da secreção de insulina estimulada por glicose e alteração da sensibilidade a este hormônio no tecido muscular (BERNEY et al., 1997; LATORRACA et al., 1998). Outros estudos com roedores mostraram que proles de progenitoras mantidas sob restrição protéica

apresentam alterações estruturais hepáticas, diminuição de glicoquinase hepática acompanhada de aumento na atividade da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), enzimas chaves da glicólise e gliconeogênese, culminando em aumento na produção hepática de glicose (OZANNE et al., 1996; BURNS et al., 1997). Desta maneira, a redução da disponibilidade calórica durante a gestação promove adaptações metabólicas na prole que contribuem para o desenvolvimento de um fenótipo associado à obesidade e doenças relacionadas.

A doença cardiovascular (DCV) tem característica de ser a soma de múltiplos fatores que interagem entre si, como dietas inadequadas e obesidade, hipertensão, diabetes e hiperlipidemia. Mecanismos epigenéticos, influências no pré- e pós-natal, hipertensão e alimentação materna inadequada entre outros fatores agem direta e indiretamente no processo da doença aterosclerótica da prole (HALFON, 2012). Os mecanismos de adaptação são desenvolvidos pelo feto em formação que frente ao ambiente inóspito, promove alterações essenciais para sua sobrevivência naquele período, mudanças na fisiologia sanguínea, crescimento muscular, desenvolvimento de órgãos como rins e coração. A identificação das consequências da programação fetal cria possíveis aplicações na prática clínica, o desenvolvimento de marcadores epigenéticos para o diagnóstico precoce da doença, a capacidade de identificar indivíduos suscetíveis a risco de doenças na fase adulta e desenvolvimento de novas medidas preventivas e curativas baseadas em dieta e /ou novos medicamentos epigenéticos (HOCHBERG et al., 2011).

1.4 Programação e alterações cardiovasculares

Os fatores envolvidos no risco cardiovascular estão desde cedo presentes no determinismo da doença aterosclerótica e têm importância substancial, uma vez que tendem a se repetir e se agravar com o passar dos anos (ROBERTSON et al., 2012). As condições precursoras dos distúrbios metabólicos e das alterações vasculares relativas à aterosclerose merecem atenção especial, pois esses processos podem ser evitados ou interrompidos se identificados e tratados a tempo. Decorre daí a importância de avaliar a trajetória de vida e as associações e relações entre eventos, condições clínicas e alterações da espessura da média íntima, reconhecida como sinal precoce da aterosclerose subclínica (COSTA E SILVA, 2017).

A análise de fatores de risco cardiometabólico em crianças obesas e não obesas demonstram que a obesidade abdominal e os componentes metabólicos e hemodinâmicos que acompanham a síndrome metabólica (SM) contribuem para o desenvolvimento precoce da aterosclerose, causadora de DCV.

Dados do nosso grupo demonstram que o consumo materno de dieta hiperlipídica proporciona aumento da massa corporal, maior adiposidade, hiperleptinemia, aumento da massa cardíaca da prole ao desmame e prejuízo na fração de ejeção da prole aos 30 dias de idade (ZECA, 2015).

O Trabalho de Ross e Desai (2014) determinou os potenciais efeitos da programação por obesidade materna e dieta rica em gordura durante a gestação e lactação na prole. Os distúrbios metabólicos, particularmente o da hiperglicemia, foram evidentes em todos os grupos expostos à dieta materna com alto teor de gordura (durante a gestação e /ou lactação). A pressão arterial sistólica elevada foi manifestada em todos os grupos estudados, demonstrando que a exposição ao ambiente obeso/dieta hiperlipídica é desvantajoso para a saúde da prole (ROSS& DESAI et al., 2014).

Doenças cardiovasculares foram observadas na prole a partir de trabalhos que utilizaram modelos de programação induzidas por manipulações na dieta materna de ratos durante a gestação. Em estudos experimentais, ratos adultos, de prole submetida à dieta rica em gordura animal (20%) durante o período de gestação e lactação, desenvolveram hipertensão, comparados aos animais que receberam dieta balanceada no mesmo período (KHAN et al., 2003). Em outro trabalho, utilizando uma dieta materna suplementada com gordura saturada de origem vegetal (10% de óleo de coco), demonstrou aumento da pressão arterial sistólica da prole (LANGLEY et al., 1996). Entretanto, a ingestão materna de ácido graxo polinsaturado (10% de óleo de milho) não resultou em elevação da pressão da prole, sugerindo que certos ácidos graxos devem ser mais nocivo que outros. O consumo adequado dos ácidos graxos essenciais é associado ao menor risco de doenças cardiovasculares, principalmente de doença arterial coronária. Outrossim, dados apontam para a relação do consumo entre ácidos graxos e a redução da resistência à insulina, desenvolvimento de diabetes mellitus e a níveis menores de pressão sanguínea. O trabalho de Hooper (2018), demonstrou, em roedores, que ao substituir gordura saturada por poli-insaturada (principalmente ômega-6), reduz-se o risco de doença cardiovascular em 24%.

1.5 Síndrome metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é um complexo distúrbio metabólico, provocado pela quebra da homeostase do organismo, razão pela qual é também definida como a “Síndrome da Civilização” (ALBERTI et al., 2005). Trata-se de um distúrbio que envolve o metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas provenientes da dieta, bem como, programação e predisposição genética. De fato, a nutrição pode ser um dos fatores de programação de maior importância no processo evolutivo. Estudos antropológicos, nutricionais e genéticos sugerem que a dieta humana, incluindo ingestão e gasto energético, vem mudando ao longo dos últimos 10.000 anos (Revolução Agrícola), sendo que a maior mudança ocorreu nos últimos 150 anos, principalmente no tipo e ingestão de gorduras e vitaminas C e E (GOTTIEB et al., 2008).

A globalização, gerada pela cultura de massa, tornou o padrão alimentar sensível às transformações que favorecem o desenvolvimento de hábitos alimentares inadequados, o que é fortemente influenciado por diversos fatores, dentre os quais se destacam o modismo da propaganda (que muito valoriza a cultura dos “fast-foods”, altamente calóricos) e a supervalorização da imagem corporal, que muitas vezes produz jovens anoréxicas ou bulímicas representando a contestação dos padrões alimentares em benefício da estética e não da saúde (ALBERTI et al., 2005).

Esse conjunto de modificações no padrão alimentar tende a interferir na homeostase do organismo, causando desequilíbrio no aparato fisiológico e, por consequência, doenças e mortalidade precoce. Isso porque o homem não está geneticamente adaptado para alta ingestão calórica e baixo gasto energético (sedentarismo), e a tendência é que essa energia fique indeterminadamente acumulada no organismo sob forma de gordura, resultando no aumento acelerado da incidência e prevalência de doenças crônicas, tal como a obesidade (EATON et al., 1985).

A SM pode ser avaliada pelas complicações metabólicas a ela associadas, onde dislipidemia, doenças cardiovasculares e diabetes do tipo II têm papéis de destaque (World Health Organization, 2008). Desse modo, hoje é considerada um grave problema, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Entretanto, o Brasil convive com uma polarização nutricional cada vez mais preocupante. De um lado, a desnutrição infantil, que continua matando milhares de crianças com menos de

um ano de idade e de outro, a obesidade que já atinge proporções epidêmicas cada vez mais preocupantes (World Health Organization, 2016).

1.6 O rim na síndrome metabólica

O conceito inicial de SM foi correlacionado a um conjunto de fatores que predisponha o indivíduo a riscos cardiovasculares. Contudo, devido à relação existente entre a doença renal e o risco cardiovascular a SM constitui um fator de risco para a nefropatia (CHEN et al., 2004; KINCAID-SMITH., 2004; LEE, 2010). Os primeiros relatos de associação entre a obesidade e a lesão renal datam da década de 70, quando foi demonstrado que pacientes obesos desenvolviam proteinúria, glomerulomegalia e glomeruloesclerose segmentar e focal (WEISINGER et al., 1974).

Efeitos da obesidade sobre o sistema renal em animais experimentais e em humanos incluem adaptações estruturais e funcionais, tais como o aumento da taxa de filtração glomerular e aumento do fluxo sanguíneo (KAMBHAM et al., 2001). Em um estudo realizado em 6618 amostras de biopsias renais entre 1986 a 2000, foi observado aumento de dez vezes na incidência de glomerulopatias associadas à obesidade, sendo que as principais alterações glomerulares encontradas foram glomeruloesclerose segmentar e focal, aumento do volume de glomérulos e fusão podocitária (KAMBHAM et al., 2001). A disfunção e lesão celular ocorrem através de vários mecanismos, incluindo a geração de espécies reativas de oxigênio, danos em múltiplas organelas, interrupção de vias de sinalização intracelular, liberação de fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos e apoptose induzida por lipídeos (lipoapoptose) (BOBULESCU, 2010).

O excesso de peso corporal está associado com mudanças renais estruturais e funcionais, tais como aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), fluxo plasmático renal e microalbuminúria (HALL, 2004; CHAGNAC et al., 2003). Chi-Yuan e colaboradores (2006) observaram que independente da presença da SM, quanto maior o IMC, maior o risco para doença renal crônica (DRC). Contudo, é oportuno lembrar que frequentemente a obesidade encontra-se associada à SM e que tanto o sobrepeso quanto a obesidade são importantes fatores de risco para o desenvolvimento do DRC (EZEQUIEL et al.; 2012).

A obesidade está diretamente relacionada ao aumento na reabsorção tubular de sódio e a alterações na natriurese pressórica (SILVA JÚNIOR et al., 2017). Alguns estudos vêm indicando que o consumo de dieta rica em gordura pode provocar, desordens renais morfológicas e funcionais (PINHAL, 2013). Nestes casos, o tecido adiposo abdominal, em excesso, promoveria aumento da pressão intrarrenal, resultando menor fluxo sanguíneo renal na vasa recta, aumentando assim, a reabsorção de sódio (HALL et al., 2004). Além disso, devido à baixa complacência da capsula renal, a maior compressão do sistema de filtração glomerular levaria ao aumento da pressão arterial, como medida compensatória. Em longo prazo, porém, ocorreria aumento na TFG e consequente lesão renal (HALL et al., 2003; 2004).

A alimentação rica em lipídeos está relacionada ao aumento na incidência de doenças cardiovasculares. A hipertensão arterial associada à dieta rica em lipídeos pode comprometer a natriurese pressórica, secundária à maior reabsorção de sódio (SILVA JÚNIOR et al., 2017). Os mecanismos que parecem estar envolvidos no comprometimento da natriurese pressórica estão relacionados à hiperatividade do sistema nervoso autônomo simpático, aumento da pressão intratubular, anormalidades estruturais dos rins e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SOLEIMANI M, 2015).

A síndrome metabólica, a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 tem sido associados a maior prevalência de litíase renal, um dos mecanismos refere se à diminuição do pH urinário, prejudicando a excreção de NH_4^+ e consequentemente aumento de cálculos de ácido úrico (BOBULESCU et al., 2008; SAKHAEI, 2009).

Originalmente, defendia-se que a hiperlipidemia promoveria progressão para doenças renais crônicas, um dos primeiros trabalhos a delinear a hipótese da nefrotoxicidade lipídica foi o de MOORHEAD e colaboradores (1982) propondo que a dislipidemia pode contribuir para a progressão da doença renal, devido a perda de albumina na urina, levando ao aumento compensatório na síntese hepática de lipoproteínas, o que de fato poderia ser parte de um ciclo de feedback causando lesão renal. Embora o resultado de estudos demonstrem associação positiva entre SM e disfunção renal, é difícil estabelecer a relação entre causa e efeito, devido à complexidade de suas interações, uma vez que as comorbidades que compõem a SM,

individualmente ou associadas de forma sinérgica, predispõem o indivíduo a risco de desenvolvimento da doença renal (AGRAWAL et al., 2009).

O tecido adiposo produz vários fatores inflamatórios e de crescimento, que podem estar envolvidos no desenvolvimento de lesões renais em obesos. Entretanto, ainda não está totalmente esclarecido se a inflamação seria um evento desencadeador da lesão renal ou seria importante após a instalação da lesão hemodinamicamente mediada (PAULA et al., 2006).

O NF- κ B é um dos principais integrantes de um grupo de fatores de transcrição que induzem a síntese de citocinas pró-inflamatórias em adipócitos, estando estas envolvidas no desenvolvimento de disfunção endotelial e falência renal (CINDIK et al., 2005). Lin e colaboradores, em 2010, demonstraram que a alimentação rica em gorduras saturadas está diretamente associada a presença de albuminúria em adultos de meia idade e idosos, propondo a hipótese que a ingestão de gordura saturada pode ter relação com a albuminúria elevada devido ao aumento de marcadores associados a inflamação, incluindo a Proteína C Reativa (PCR). Além disso fatores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-6 e resistina apresentam concentrações plasmáticas elevada em obesos (LIN J et al., 2010).

1.7 A pele na síndrome metabólica

Por ser a parte mais visível do corpo, a pele funciona também como um espelho do que se passa internamente, revelando desequilíbrios e manifestando necessidades do organismo (BOELSMA et al., 2001). Como qualquer outro tecido corporal, a pele tem necessidades nutricionais específicas, de forma a garantir uma formação, desenvolvimento e regeneração adequados assim como correta realização das suas funções biológicas, dentre elas excretora, termorreguladora e barreira protetora do corpo (BARBOSA, 2011). Embora seja uma área ainda pouco explorada, acredita-se que a alimentação também contribui com a pele, fornecendo-lhe micronutrientes e outros compostos, importantes para a sua integridade e funcionalidade.

A pele sofre influência da obesidade, o excesso de deposição de gordura predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de inúmeras condições dermatológicas como tendências às infecções fúngicas e escurecimento da pele nas axilas e no pescoço

(SVANE et al., 2014). Os efeitos da obesidade na pele podem ser de natureza mecânica, resultante do grande volume de dobras/pregas cutâneas, ou de natureza endócrina, metabólica e inflamatória, resultante da secreção pelas células de tecido adiposo de vários peptídeos e citocinas, tendo efeitos na função de barreira da pele, uma vez que a obesidade aumenta a perda de água e o reparo a feridas é prejudicado, a acne é agravada por desordens associadas à obesidade, a obesidade impede ou retarda o fluxo linfático favorecendo o linfedema (MIRMIRANI et al., 2014).

1.8 Pele como reservatório de sódio

O sódio é um eletrólito essencial para a manutenção de várias funções fisiológicas do organismo: transmissão nervosa, contração muscular, manutenção da pressão arterial e equilíbrio ácido-básico e da volemia. O organismo apresenta alta capacidade de conservar e perdas importantes do mineral só ocorrem em situações não usuais, como vômitos e sudorese prolongada (REAVEN, 1988). O corpo obtém sódio através de alimentos e bebidas e o elimina principalmente no suor e na urina. Os rins, saudáveis, mantêm o nível de sódio constante no organismo. Quando o consumo e a perda do eletrólito não estão equilibrados, a quantidade total de sódio presente no corpo é afetada. Os livros didáticos sugerem que a manutenção da homeostase extracelular de sódio seja papel quase exclusivo dos rins. Titze e colaboradores (2004) sinalizam que o conteúdo corporal de sódio não é constante, nem é equilibrado prontamente com a ingestão de água e pode não ser controlado exclusivamente pelo processo de filtração renal.

A literatura já apontava para um possível reservatório de sódio epitelial que poderia ser utilizado como recurso em ocasiões de distúrbios homeostáticos (CANNON, 1932). Os íons sódio são possivelmente armazenados em sítios polianiônicos dos glicosaminoglicanos, polissacarídeos ligados a proteoglicanos (FARBER et al., 1957). Nessas unidades há possibilidade para a ligação de sódio, possivelmente, o armazenamento de íons sódio seja nessas regiões e assim, dependendo da condição fisiológica, possa servir como recurso e ser mobilizado para repor o sódio plasmático quando necessário (SCHAFFLHUBER et al., 2007). Titze e colaboradores (2005) utilizando modelo de hipertensão induzido por desoxicortisona, definiu os conteúdos de sódio osmoticamente ativo e inativo da pele.

Em 2015, Hofmeister e colaboradores, utilizando a ressonância magnética (através da marcação de sódio radioativo) determinaram que a concentração de sódio na pele de humanos varia entre 170 a 250 mmol/L.

Dessa maneira, de acordo com as descrições no trabalho de Titze e colaboradores (2003) haveria formação de complexos com as proteínas carregadas negativamente (glicosaminoglicanos) denominado como estoque osmoticamente inativo. O estoque de sódio osmoticamente ativo é o sódio presente na pele que tem a possibilidade de se deslocar para o plasma através de microcirculação. O sódio total da pele se refere a carga de sódio que chega à pele através do fluido extracelular e o sódio ativo total corresponderia ao sódio encontrado no plasma, ou seja, a própria concentração de sódio plasmático (TITZE et al., 2003, 2004).

Grandes quantidades de Na^+ são armazenadas na pele e no músculo esquelético, e ainda não está claro até que ponto esse acúmulo é regulado pela captação do músculo e pele, atuando no papel de reservatórios, ou se é secundário a redução da capacidade renal na função de manutenção do equilíbrio eletrolítico. Mathias e colaboradores, 2019, demonstraram que há maior quantidade de sódio na pele de pessoas com dermatite atópica, uma condição alérgica da pele. Os autores do trabalho compararam os níveis de Na^+ na pele de pessoas com e sem dermatite. A pele lesionada apresentou concentração de Na^+ 30 vezes maior do que a pele não exposta às lesões e a pele de pessoas saudáveis (MATHIAS et al., 2019).

Em estudos clínicos, o armazenamento de Na^+ nos tecidos é intimamente associado à hipertensão essencial, também chamada de hipertensão primária, pressão elevada sem qualquer causa identificável (TITZE, 2004). Em alguns pacientes o armazenamento no músculo e na pele aumentou com a idade e foram mais pronunciados em homens. Dados analisados por Kopp e colaboradores (2016) em pacientes hipertensos e normotensos de 22 a 90 anos, revelam aumento dependente da idade no teor de Na^+ no músculo em homens, enquanto o conteúdo muscular de Na^+ não mudou com a idade nas mulheres. Com o aumento da idade, houve deposição de sódio na pele em homens e mulheres. No entanto, o conteúdo de sódio na pele permaneceu menor nas mulheres. Com tal característica, essa diferença de sexo foi encontrada no conteúdo de água da pele, que foi menor nas mulheres do que nos homens. O aumento dependente

da idade no conteúdo de Na^+ do tecido foi associado ao aumento da pressão arterial e as diferenças de gênero (KOPP et al., 2013).

Estudos reforçam a nova abordagem científica para uma hipótese alternativa para a origem da hipertensão, cujas as causas são muitas vezes indefinidas, dando papel relevante para a pele como importante regulador do sódio, no processo de regulador fisiológico local e no controle sistêmico da pressão arterial. Titze e colaboradores (2014), sugeriram a presença de relógios endógenos que geram ritmicidade infradiana semanal e mensal do armazenamento de Na^+ , independente da ingestão de sal, experimentos em animais sugerem que os fluidos intersticiais da pele são hipertônicos em comparação com o plasma, e que o estresse osmótico intersticial induz células imunes e mecanismos direcionados por linfócitos para captação de eletrólitos e manutenção do ambiente interno (TITZE, 2014).

Para demonstrar associação entre a presença de níveis aumentados de Na^+ o interstício e o surgimento de células inflamatórias, Mattias e colaboradores (2019) elevaram a concentração de Na^+ no meio de cultura celular usado para cultivo de célula T CD4^+ e células naive. Em ambos os tipos de células, o Na^+ aumentou a expressão de sinais (citocinas e fatores de fatores de transcrição) para as células Th2, indicando que a alta concentração de Na^+ promove a diferenciação desse tipo celular.

O conceito de reservatório de sódio levanta questões para pesquisas básicas e clínicas. Historicamente, a pesquisa sobre hipertensão se concentra no rim, vasos sanguíneos e cérebro, o trabalho de Titze e colaboradores traz uma abordagem diferente em uma área de pesquisa que fornece um conceito promissor para encontrar respostas. Se o armazenamento de sódio é uma doença, então é preciso direcionamento para a prevenção desse armazenamento nos tecidos, em facilitar a remoção desse eletrólito dos tecidos ou ambos (TITZE, 2013).

1.9 Sódio e a doença cardiovascular

Em mamíferos, uma das principais funções do sódio no organismo é manter o controle do volume de fluidos extracelulares e do plasma sanguíneo. Na composição plasmática de um humano adulto, predominam os cátions de sódio (142 mEq/L) e em segundo lugar, os ânions, algumas proteínas e potássio (4,2 mEq/L). O volume do

líquido extracelular é regulado por diversos mecanismos, sendo o principal deles a função renal, que mantém a concentração de eletrólitos e de nutrientes no líquido de forma adequada de se difundir para as células e as deixarem em perfeito estado de funcionalidade.

Para o controle da pressão arterial, recomenda-se, há mais de um século, em todo o mundo, a redução da ingestão de sódio (RUST; EKMEKCIOGLU, 2017). Essa recomendação, sustentada pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SBC, 2016), advém do fato de que o excesso de sódio, por aumentar a volemia e, conseqüentemente, o débito cardíaco (DC), eleva a pressão arterial (PA), cujos níveis mantêm-se elevados, posteriormente, pela ativação de mecanismos de auto regulação, que aumentam a resistência vascular periférica (RVP), e pelo aumento da vasoconstrição renal, da reatividade vascular dos agentes vasoconstritores e dos inibidores Na^+/K^+ ATPase (CUPPARI, 2014).

A correlação positiva entre o sódio da dieta e a PA foi evidenciada em estudos multicêntricos e ainda tem sido explorada em diversas pesquisas realizadas em hipertensos, sendo constatada através de meta-análises (ABURTO et al., 2013; HE, LI, MACGREGOR, 2013; MOZAFFARIAN et al., 2014). Contudo, outros estudos têm sugerido que a baixa ingestão de sódio pode estar associada a prejuízos à saúde (O'DONNELL et al. 2014; GRAUDAL et al. 2014; MENTE et al., 2016). Meta-análise de Graudal, HubeckGraudal e Jurgens (2011), por exemplo, realizada com 167 ensaios clínicos randomizados (ECR), revelou que a restrição de sódio, apesar de resultar em diminuição de 3,5% na PA de hipertensos, está associada ao aumento de 2,5% no colesterol total (CT) e de 7% nos triglicerídios (TG) séricos. Os mecanismos associados às alterações nesses lipídeos parecem estar relacionados ao fato de que a ingestão limitada de sódio reduz o conteúdo de água corporal, que é compensado pelo aumento dos níveis de adrenalina, renina e angiotensina, hormônios que inibem a ação da insulina, causando resistência insulínica (GRAUDAL, HUBECK-GRAUDAL, JURGENS, 2011) e, conseqüentemente, hiperinsulinemia, favorecendo, com isso, o aumento dos níveis de CT e TG (SOLEIMANI, 2015).

Quando a ingestão de sódio é maior que a necessária, o organismo trabalha com mecanismos de compensação. Esses agem mantendo as concentrações normais de sódio nos fluidos corporais através da eliminação da concentração excedente, porém, existe

um limite de sódio que poderá ser eliminado e quando a ingestão ultrapassa o limite, a concentração de sódio é acumulada, gerando retenção de água no organismo, aumento da volemia e principalmente da pressão arterial. Se a ingestão excessiva for eventual, as manifestações podem não ocorrer, mas se for mantida por longos períodos de tempo, podem ocorrer alterações irreversíveis nos mecanismos de adaptação, levando a danos e falhas nos tecidos (VIEGAS, 2008).

Há tempos, pesquisadores de todo o mundo têm procurado fazer associações entre padrões alimentares e riscos de morbidade e mortalidade. Assim sendo, muita polêmica surgiu a respeito da relação entre ingestão de gordura e riscos à saúde. Após décadas de pesquisas, ainda é debatida a proposição de que dietas com baixo teor lipídico beneficiariam, com caráter preventivo, indivíduos saudáveis que ainda não apresentam fatores de risco para as DCV (TAUBES, 2001). As estratégias nutricionais bem aceitas pela comunidade científica, e que visam a redução dos riscos de DCV pregam a diminuição da proporção de gordura saturada da dieta, uma vez que é o tipo de gordura dietética que esta mais fortemente relacionada ao risco cardiovascular.

Embora registrem-se evoluções importantes no conhecimento dos mecanismos etiopatogênicos que possam explicar tanto a programação fetal que promovam doenças na vida adulta do indivíduo, quanto a origem pediátrica da patologia aterosclerótica, não há consenso sobre o tema, havendo muitos mecanismos fisiopatológicos por esclarecer (GUERRA, 2008).

Muitos estudos sugerem a existência de fatores maternos, pré- e pós-natais precedentes à DCV. Sendo assim, o desenvolvimento das DCV está também correlacionado a vários fatores de risco desde os primeiros anos de vida, com repercussão na vida adulta (QUADROS et al., 2016).

Dados do nosso grupo de pesquisa demonstraram que o consumo materno de dieta hiperlipídica promove disfunção cardíaca na prole jovem de ratos. Foi observado prejuízo na fração de ejeção e no volume sistólico final, sem alterações na pressão arterial (ZECA, 2015). Dessa forma, valorizando a investigação para o maior conhecimento entre a associação de fatores de risco para as DCV, o presente trabalho visou contribuir para compreensão da associação da dieta materna como evento da programação metabólica e o aparecimento de doenças cardiovasculares na fase adulta

do indivíduo. Tendo como alvo de estudo possíveis alterações no reservatório cutâneo de sódio e o desencadeamento de hipertensão arterial da prole.

O estudo das consequências da nutrição materna é significante para desvendar mecanismos da programação e uma vez discriminados, tais mecanismos podem abrir caminho para o desenvolvimento de novas terapias para tratamento e prevenção das alterações cardiovasculares da prole jovem e adulta.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar o efeito do consumo materno de dieta hiperlipídica sobre a pressão arterial de ratos adultos e o possível envolvimento do íon sódio nesse processo.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a adiposidade através do peso relativo dos reservatórios de tecido adiposo branco.

- Avaliar a hipertrofia cardíaca através do método indireto do peso relativo do coração.

- Avaliar a função renal através de ensaios bioquímicos na urina dos animais e avaliação do consumo hídrico e volume urinário.

- Avaliar hipertensão arterial através da plestimografia de cauda.

- Avaliar a concentração de sódio no plasma e urina.

- Avaliar o conteúdo de sódio e água na pele.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Ratos Wistar, machos e fêmeas, foram obtidos no Biotério Central da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Estes animais foram alocados no biotério de experimentação do Departamento de Ciências Fisiológicas (DCFis) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), acondicionados em temperatura ($23\pm 2^{\circ}\text{C}$) e fotoperíodo (7:00-19:00h) controlados. Durante todo o protocolo experimental, a água e a ração foram oferecidas *ad libitum*. O cuidado com os animais seguiu os princípios do Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética Institucional (Processo 017-2014-CEUA/IB/UFRRJ).

3.1 Modelo experimental

Quarenta ratas Wistar foram separadas em grupo Controle (C) e grupo Dieta Hiperlipídica (DH), cada grupo recebeu dieta com 9% e 29% de lipídeos, respectivamente, durante 8 semanas antes do acasalamento, durante gestação e lactação. O grupo C deu origem a prole C e o grupo DH deu origem a prole DH. Após o desmame parte de ambas as proles foi eutanasiada e o restante dos animais de cada prole foi separado e alocado de acordo com seu sexo, e alimentados apenas com dieta normolipídica (dieta 9% de lipídeos) até o dia da eutanásia, aos 180 dias de vida (Figura 1).

Para fins organizacionais, as proles receberam as seguintes identificações: prole controle 21 dias (C21), prole dieta hiperlipídica 21 dias (DH21); prole controle 180 dias (C180) e prole dieta hiperlipídica 180 dias (DH180).

No grupo de 21 dias foram avaliados: peso corporal, avaliação indireta de hipertrofia cardíaca, peso dos rins e tecidos adiposos brancos, concentração de sódio no sangue e pele.

No grupo de 180 dias foram avaliados: peso corporal, ingestão alimentar e hídrica, peso dos rins, avaliação indireta de hipertrofia cardíaca, tecidos adiposos brancos, concentração de sódio no sangue, urina e pele. Na urina além do volume urinário ainda foram analisados creatinina, Na^+ , K^+ , Cl^- , cálcio normalizado (nCa),

cálcio ionizável (iCa) e o cálcio total (tCa). O teste cálcio total mede as formas livre e ligada. O teste cálcio ionizado mede apenas a forma livre, metabolicamente ativa e o nCa é a correção dos valores do cálcio total no que se refere a alterações do conteúdo protéico.

Aos 175 dias de vida, os animais das proles C e DH, foram alocados em gaiolas metabólicas durante 4 dias consecutivos nos quais foram aferidos o volume urinário, a ingestão alimentar e hídrica e amostras de urina foram coletadas e aos 180 dias a pressão arterial foi aferida. Os animais submetidos a tais avaliações foram eutanasiados no dia seguinte. O peso corporal, do coração, rins e tecidos adiposos brancos foi anotado, sangue e pele foram coletados para posterior análise bioquímica.

A ração controle normolipídica foi obtida comercialmente. A descrição de sua composição: Farelo de soja, milho integral moído, dextrina, casca de arroz, farelo de trigo, farelo de arroz, óleo de soja refinado, farinha de carne e ossos, farinha de peixe, calcário calcítico, cloreto de sódio (sal comum), óxido de magnésio, sulfato de ferro, sulfato de cobre, monóxido de manganês, óxido de zinco, iodato de cálcio, sulfato de cobalto, selenito de sódio, vitamina A, vitamina D3, vitamina E, vitamina K3, vitamina B1, vitamina B2, niacina, ácido pantotênico, vitamina B6, ácido fólico, biotina, vitamina B12, cloreto de colina, lisina, metionina, ácido propiônico. Espécies doadoras do gene: *Agrobacterium tumefaciens* e/ou *Arabidopsis thaliana* e/ou *Bacillus thuringiensis* e/ou *Streptomyces viridochromogenes* e/ou *Zea mays*. Em seus níveis de garantia constam: Umidade básica 130,00g/kg, Proteína bruta 230,00g/kg, Extrato etéreo 49,00 g/kg, Fibra bruta 50,00g/kg, Material mineral 100,00g/kg, Cálcio de 12,00 g/kg a 13,00 g/kg, Fósforo 8.500,00 mg/kg, Sódio 2.700,00mg/kg, Magnésio 500,00 mg/kg, Ferro 180,00 mg/kg, Cobre 30,00 mg/kg, Manganês 110,00 mg/kg, Zinco 110,00 mg/kg, Iodo 1,00mg/kg, Cobalto 2,00 mg/kg, Selênio 0,20 mg/kg, Vitamina A 25.500,00 UI/kg, Vitamina D3 4.000,00 UI/kg, Vitamina E 82,00 UI/kg, Vitamina K3 6,40mg/kg, Vitamina B1 11,00mg/kg, Vitamina B2 12,00 mg/kg, Niacina 219,00mg/kg, Acido pantotênico 90,00 mg/kg, Vitamina B6 11,00 mg/kg, ácido fólico 13,00 mg/kg, Biotina 0,10 mg/kg, Vitamina B12 40,00 mcg/kg, Olina 1.800,00 mcg/kg, Lisina 12,50g/kg, Metionina 3.500,00 mg/kg.

A ração hiperlipídica isocalórica foi produzida pelo nosso grupo de pesquisa em colaboração com o Laboratório de Endocrinologia Molecular (LEM) do Centro de

Ciências e da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A composição dessa ração foi baseada no modelo experimental definido por FRANCO e colaboradores (2012), e sua descrição segue na tabela 1.

Tabela 1. Composição da dieta hiperlipídica isocalórica purificada 5400 cal/kg (Prag Soluções®).

Produto	(p/p)	Calorias	Calorias (%)
Amido de milho	13,05	522	9,67
Caseína	18,70	748	13,85
Amido Dextranizado	13,20	528	9,78
Sacarose	10,00	400	7,41
Óleo de soja	4,00	360	6,67
Celulose Microcristalina	5,00	0	0,00
MIX Mineral AIN 93 G	3,50	0	0,00
MIX Vitaminas AIN 93	1,00	40	0,74
L-Cistina	0,30	12	0,22
Cloreto de Colina	0,25	0	0,00
Banha	31,00	2790	51,66
Total	100,0	5400	100,0

Grupo Controle: Dieta Controle (9% de lipídeos)
Grupo Dieta Hiperlipídica: Dieta Hiperlipídica (29% de lipídeos)

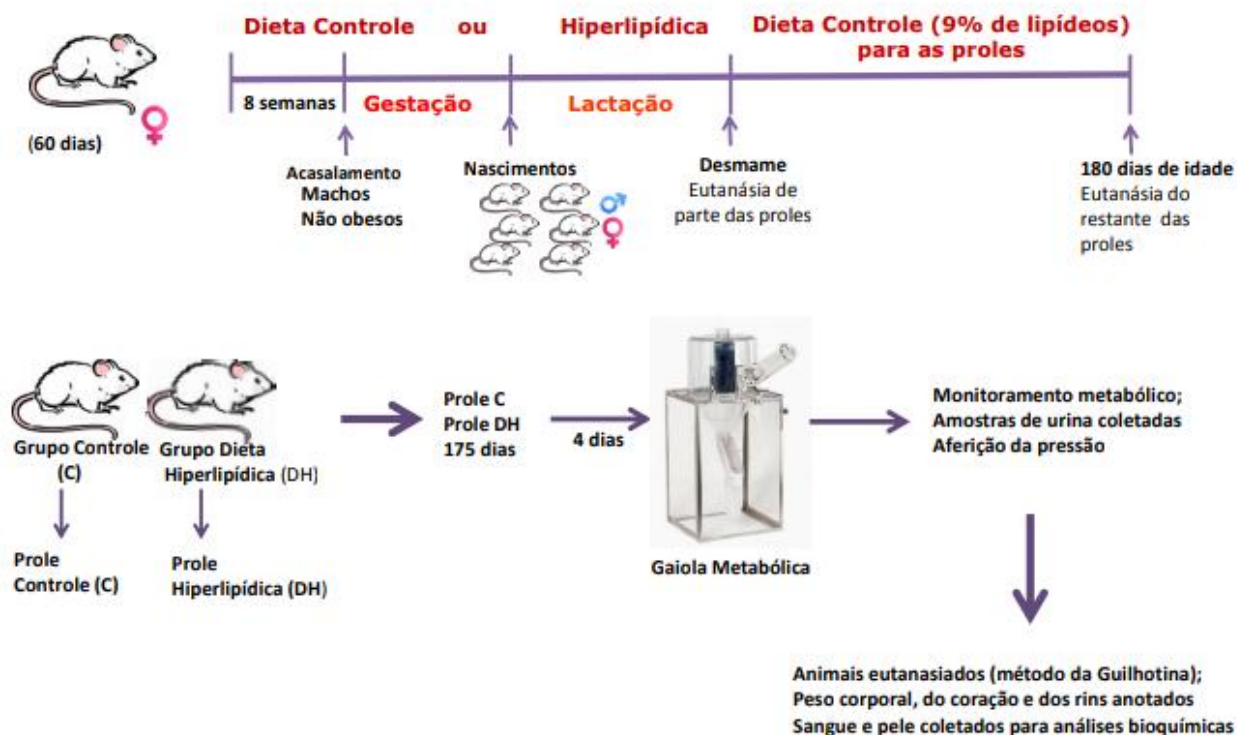


Figura 1. Representação do modelo experimental. Durante 8 semanas o grupo C foi submetido à dieta normolipídica (9% de lipídeos) e o grupo DH à dieta hiperlipídica (29% de lipídeos), em seguida foram acasaladas (com ratos que ingeriram dieta controle) e permaneceram em suas respectivas dietas durante a gestação e lactação. As proles após o desmame receberam dieta controle até os 180 dias de idade.

3.1.1 Obtenção das proles

Com o objetivo de ambientar, as matrizes foram mantidas no biotério de experimentação do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro durante uma semana. Logo após esse período, esses animais receberam suas respectivas dietas durante oito semanas antes do acasalamento (Figura 1). A partir da 6^o semana as fêmeas dos dois grupos foram submetidas à avaliação do ciclo estral através de citologia vaginal. Não foram observadas alterações no ciclo estral das fêmeas do grupo C e DH. Na 8^o semana, as fêmeas de ambos os grupos foram acasaladas (com ratos que ingeriram dieta controle), na proporção de duas ratas por macho em cada gaiola. A fêmea foi considerada gestante quando houve visualização do plug vaginal, e esta foi separada do macho e permaneceu em gaiola individual.

As matrizes do grupo C deram origem aos filhotes da prole controle (C), enquanto as matrizes do grupo DH deram origem aos animais da prole dieta hiperlipídica (DH) (Figura 1). Após o nascimento, foram separados, aleatoriamente, seis filhotes de cada ninhada, sendo três fêmeas e três machos quando possível. O ganho de peso corporal dos animais de ambas as proles foi acompanhado a cada três dias, desde o nascimento até o desmame, quando ocorreu a eutanásia em parte da prole, como já descrito no item 3.1.

No vigésimo primeiro dia de vida (desmame), como ilustrado na figura 1, os filhotes foram pesados e parte anestesiada através da administração dos fármacos cloridrato de dextrocetamina (Ketamin[®], Cristália) e cloridrato de xilasina (Xilasin[®], Syntec), por via intraperitoneal, nas doses de 50-100 mg/kg e 1-5 mg/kg, respectivamente. Logo após a anestesia, os animais foram eutanasiados pelo método da guilhotina e o coração, sangue, rins, os tecidos adiposos brancos retroperitoneal, perigonadal, inguinal e pele foram coletados. O restante da prole alimentou-se com ração normolipídica até a fase adulta, tiveram seus pesos e a ingestão alimentar monitorados e somado ao advento do monitoramento acurado feito através da gaiola metabólica por 4 dias consecutivos (adaptado de FRANCO et al., 2015) e em seguida a aferição da pressão foi realizada pelo método tail cuff. Aos 180 dias o restante da prole foi eutanasiado pelo método da guilhotina, assim como no desmame foi coletado coração, sangue, rins e os tecidos adiposos brancos retroperitoneal, perigonadal, inguinal e pele.

3.2 Avaliação indireta da hipertrofia cardíaca

O coração foi coletado e lavado em solução gelada de salina (NaCl 0,9%) tendo como objetivo a remoção de sangue e coágulos. Os átrios e ventrículos foram separados, secos em papel de filtro, pesados e seus valores anotados e normalizados pelo comprimento da tíbia (valor obtido por intermédio de um paquímetro). O peso relativo do coração foi utilizado como um índice indireto de hipertrofia cardíaca (OTTEN et al., 1986; SJAASTAD et al., 2000; VAN DIJK-OTTENS et al., 2010).

3.3 Coleta da urina, análise do volume urinário, ingestão hídrica e alimentar

O volume total de diurese dos animais foi mensurado por meio da coleta de urina, durante a permanência dos mesmos nas gaiolas metabólicas por 24 horas (insight-Brasil). As amostras coletadas foram acondicionadas e mantidas a -20 °C até o momento da análise de creatinina – labtest, (Reagentes LABTEST bioquímica, Brasil) e K⁺, Cl⁻, tCa, iCa e nCa –Wama, (Wama Diagnóstica, Brasil). O peso dos animais foi mensurado em balança analítica e a quantidade de ração consumida e o volume de água ingerida, por meio das sobras nos recipientes das gaiolas metabólicas destinados à ração e água respectivamente.

3.4 Coleta de sangue para análise bioquímica

O sangue foi coletado, em tubo contendo anticoagulante heparina, do tronco do animal após a eutanásia e centrifugado à 3000 xg durante 15 minutos em centrífuga refrigerada automática (Sorvall, Suwanee, EUA) para separação do soro e acondicionamento em tubos criogênicos. As amostras foram acondicionadas em freezer até o momento da análise.

3.5 Coleta da pele para análise bioquímica

A pele dos animais pós desmame e adultos foi obtida através da retirada de 2 g e 6 g de pele, respectivamente, da região do dorso dos animais, após a eutanásia e tricotomia do local de acordo com o método empregado por Titze et al. (2004). Foi

anotado o peso úmido, e após permanecer em estufa por 48 horas na temperatura de 100 °C foi obtido o peso seco, seguindo para a etapa da calcinação pelo forno mufla (Quimis, EUA) por 48 horas na temperatura de 450 °C e restando as cinzas. Após um período de 2 horas no dessecador, estas cinzas foram diluídas com ácido nítrico a 10%, sendo aliquotadas, etiquetadas e armazenadas à -20°C para posterior quantificação de água e sódio. A partir deste experimentos foram obtidos os seguintes parâmetros: Peso úmido (**PU**): obtido da pele logo após a sua retirada, Peso Seco (**PS**): obtido da pele pós estufa, Água total da pele (**AguaTP**): obtida pela subtração do valor de PU – e o valor PS; Água relativa da pele(**rAguaP**): obtida pela razão AguaTP/PU ; **R (pele Na⁺/ água TP)**: obtido pela Razão do Sódio da pele e água TP; Sódio da pele (**PeleNa⁺**): obtido pelo fotômetro, Sódio relativo da pele (**rPeleNa⁺**): obtida pela razão PeleNa^+ e PU; Valores da concentração de sódio total na pele, sódio acumulado ativo $\Delta\text{PeleNa(a)}$ obtido pelo produto de AguaTP, PU e sódio plasmático; e sódio acumulado inativo da pele $\Delta\text{PeleNa(i)}$ obtido pelo produto de rPeleNa^+ e águaTP. Dados foram medidos e calculados de acordo com os métodos de TITZE et al. (2003, 2004).

3.6 Análise de sódio através da fotometria de chama

As concentrações de sódio no plasma, urina e pele foram determinadas através da espectrografia em fotômetro de chama (micronal B462, Analyzer, Brasil) com filtros para sódio. A fotometria de chama é a mais simples das técnicas analíticas baseadas em espectroscopia atômica. Nesse caso, a amostra contendo cátions metálicos é inserida em uma chama e analisada pela quantidade de radiação emitida pelas espécies atômicas ou iônicas excitadas. Os elementos, ao receberem energia de uma chama, geram espécies excitadas que, ao retornarem para o estado fundamental, liberam parte da energia recebida na forma de radiação, em comprimentos de onda característicos para cada elemento químico (DEAN, JA 1960; SKOOP, DA et al., 1994) .Utilizou-se um botijão de gás P13 ou botijão residencial padrão. O botijão de 13 quilos, popularmente conhecido como “gás de cozinha” ou “botijão doméstico”, é o formato mais conhecido de comercialização do gás liquefeito de petróleo (GLP) e como oxidante ar comprimido fornecido por um compressor de ar (LOPES-MENEZES et al., 2019).

3.7 Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial dos animais foi aferida pelo método de plestimografia de cauda (tail-cuff), escolhido por ser um método não invasivo. O animal foi contido em caixa de acrílico cilíndrica vazada (para permitir a respiração do animal e a externalização somente da cauda) e inserido em uma caixa escura. O cuff e o sensor foram inseridos na cauda do animal e, a cada minuto, era insuflado e desinsuflado automaticamente, detectando o aparecimento e o desaparecimento da onda de pulso na artéria caudal. Após 10 minutos de adaptação à caixa, as pressões arteriais sistólica, diastólica e média foram mensuradas por quatro vezes, sendo considerada a média dessas medidas a pressão do animal. Foi utilizado o Pletismógrafo de Cauda V2.11 medidor de pressão arterial não invasivo e monocanal - EB 285M (ZECA S, 2015).

3.8 Análise estatística

Para a identificação de dados com grande dispersão (outliers), foi feito o teste de Grubbs. Em seguida, foram utilizados teste t de Student não-pareado (até dois grupos) e ANOVA bi-variada (mais de dois grupos, duas variáveis) quando os dados apresentaram distribuição normal, seguido de pós teste de Sidak (pesos) ou Tukey (análises funcionais). Os testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis (mais de 2 grupos) e Mann-Whitney (até dois grupos) foram realizados para os valores que não apresentaram distribuição normal. Estas análises estatísticas foram realizadas através do Software GraphPad Prism® versão 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média, sendo diferença significativa quando $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Evolução do peso corporal e consumo alimentar das matrizes antes do acasalamento

Na busca de possíveis efeitos da dieta hiperlipídica sobre o peso corporal, as progenitoras de ambos os grupos tiveram seus pesos anotados semanalmente. Foi observado que as fêmeas C e DH não apresentaram alterações significativas na massa corporal durante as oito semanas em que receberam dieta normolipídica e hiperlipídica, respectivamente (Figura 2).

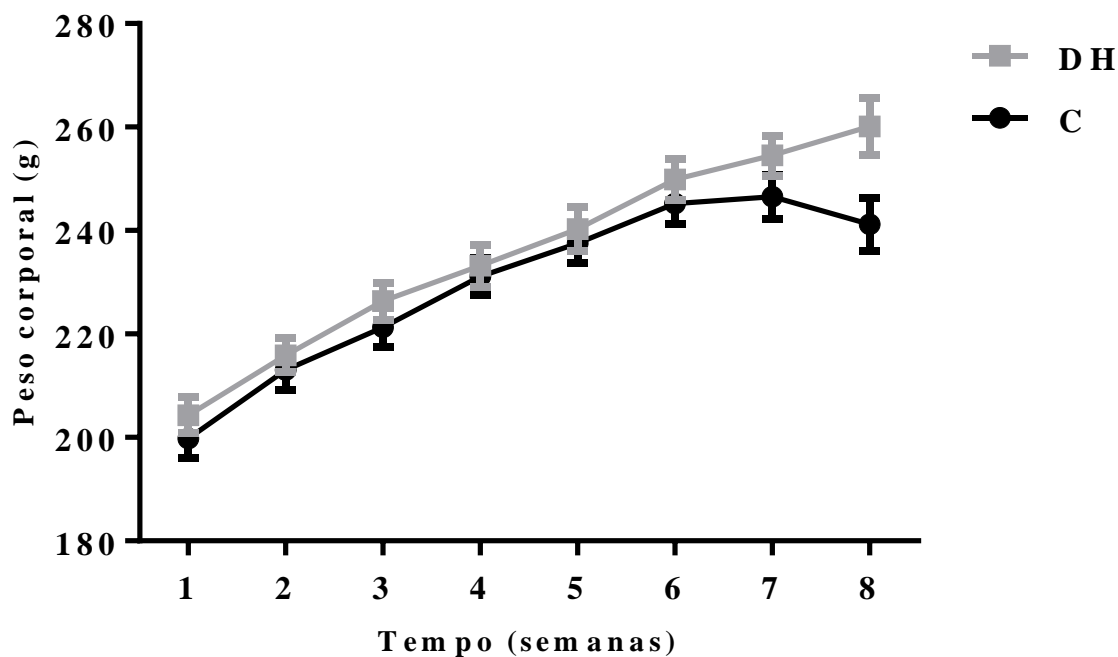


Figura 2. Evolução da massa corporal (g) das matrizes dos grupos C e DH ao longo das oito semanas antes do acasalamento. Ratas Wistar foram separadas nos grupos C (n=20) e DH (n=20) e receberam somente dieta normolipídica e hiperlipídica, respectivamente. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

Avaliando o consumo alimentar das matrizes (através da diferença entre a quantidade inicial e final de ração fornecida semanalmente para cada rata), observamos menor ingestão durante as 8 semanas que precederam o acasalamento pelas ratas que receberam a dieta hiperlipídica. Desde a primeira semana até chegar a diferença de aproximadamente 54% na sétima semana, e 30% na oitava semana (Figura 3).

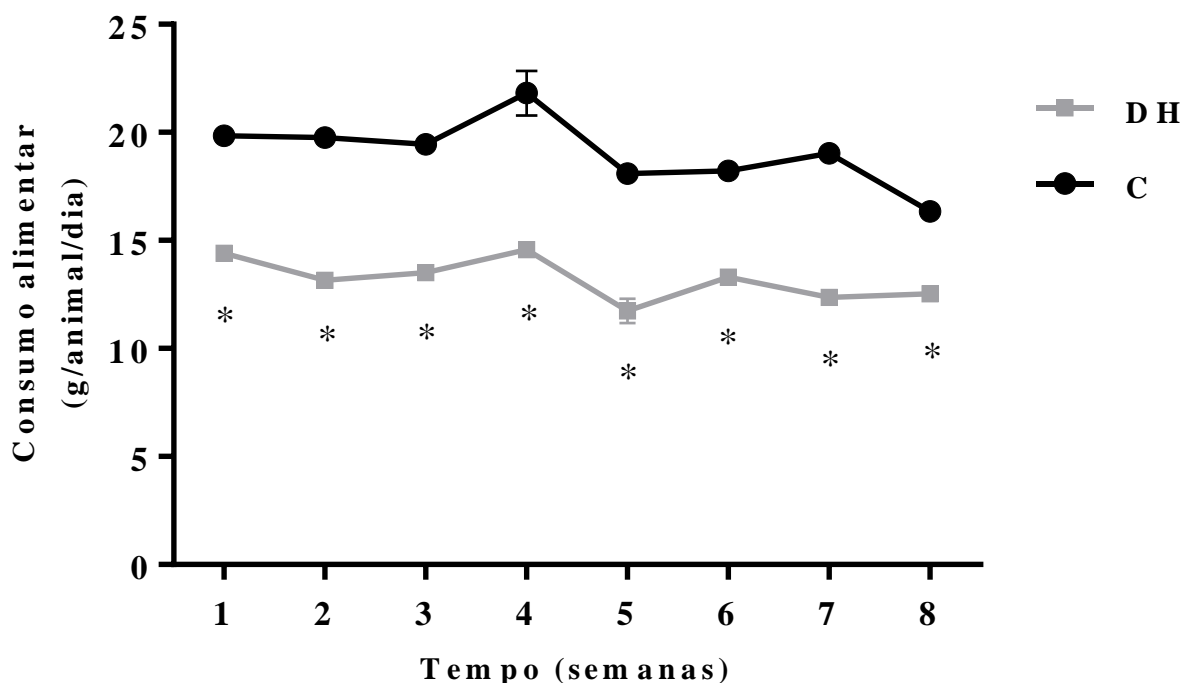


Figura 3. Consumo alimentar (g/animal/dia) das matrizes dos grupos C e DH ao longo das oito semanas antes do acasalamento. Ratas Wistar foram separadas nos grupos C (n=20) e DH (n=20). Dados expressos como média \pm erro padrão da média. Teste two-way Anova seguido de pós teste Sidak , * $p < 0,05$.

4.2 Acompanhamento da massa corporal da prole do nascimento ao desmame

Tendo como objetivo avaliar se o consumo materno de dieta hiperlipídica teria influência sobre a massa corporal dos filhotes, o peso destes foi monitorado, a cada três dias, desde o nascimento até aos 21 dias de idade, período que englobou o desmame e eutanásia de parte dos animais. No dia do nascimento (dia 0), foi aferido o peso dos animais de ambas as proles, e não foi detectado diferenças significativas entre os animais fêmeas e machos das proles C e DH (Dia 0: Fêmeas C=6,4 ±0,1g; DH=6,5±0,1g, Machos C=6,9±0,1g; DH=6,7 ±0,1g). Esse perfil sem diferenças prosseguiu até o décimo quinto dia de vida dos animais. Seja: Dia 3: Fêmeas C=10,5±0,2g; DH=10,7±0,2g, Machos C=11,4 ±0,2g; DH=11,1±0,2g; Dia 6: Fêmeas C=16,0±0,3g; DH=16,7±0,3g, Machos C=16,6±0,3g; DH=16,9±0,4g; Dia 9: Fêmeas C=22,0±0,6g; DH=23,5±0,3g, Machos C=22,6±0,4g; DH=24,0±0,4g; Dia 12: Fêmeas C=28,8±0,6g; DH=30,2±0,5g, Machos C=29,3±0,5g; DH=30,7±0,7g. No décimo quinto dia após o nascimento, embora não tenha sido observada diferença nas fêmeas, os filhotes machos da prole DH apresentaram aumento de aproximadamente 7% no peso corporal quando comparados aos machos da prole C, (Dia 15: Fêmeas C=35,5±0,6g; DH=37,3±0,5g, Machos C=35,9±0,6g; DH=38,3±0,8g). A partir do dia 18, tanto fêmeas quanto machos DH apresentaram maior massa corporal, cerca de 8% e 7% respectivamente, em comparação com os animais da prole C (Dia 18: Fêmeas C=42,7±0,6g; DH=45,6±0,7g, Machos C=42,9±0,7g; DH=46,4±0,9g). Esse aumento de 8% e 7% no peso corporal dos animais fêmeas e machos, respectivamente, da prole DH manteve-se até o dia do desmame, (Dia 21: Fêmeas C=51,9±0,8g; DH=55,8±0,7g, Machos C=53,2±0,7g; DH=57,4 ±1,0g). A evolução da massa corporal das fêmeas e machos das proles C e DH são demonstradas nas figuras 4 e 5 respectivamente.

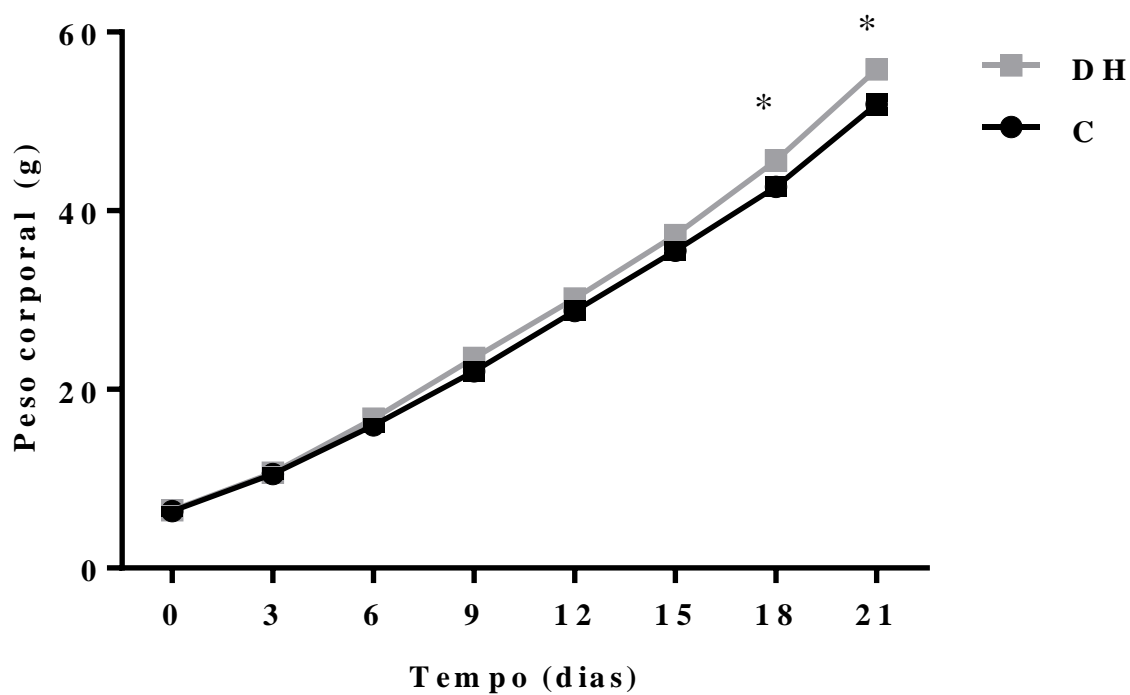


Figura 4. Evolução da massa corporal das proles do nascimento (dia zero) ao desmame (21 dias de idade). Fêmeas C (n=41) e DH (n=37). Dados expressos como média \pm erro padrão da média, * $p < 0,05$. Teste t-Student.

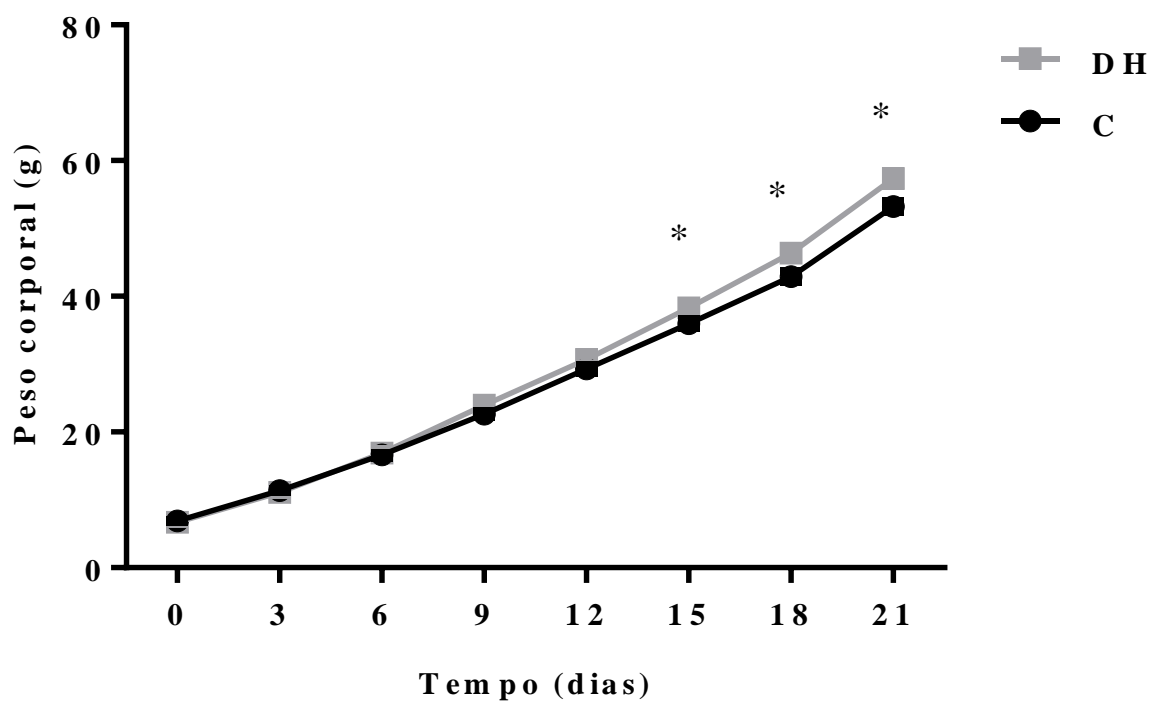


Figura 5. Evolução da massa corporal de proles do nascimento (dia zero) ao desmame (21 dias de idade). Machos C (n=40) e DH (n=37). Dados expressos como média \pm erro padrão da média, * $p < 0,05$. Teste t-Student.

4.3 Avaliação do peso dos tecidos adiposos brancos aos 21 dias de idade

Os tecidos adiposos brancos viscerais (retroperitoneal e perigonadal) e subcutâneo (tecido inguinal) foram coletados e pesados, com o objetivo de verificar se o aumento de massa corporal da prole DH21 ocorreu devido ao aumento de adiposidade. Para isso o peso dos tecidos adiposos foi corrigido pelo comprimento da tíbia. A análise do reservatório de tecido adiposo retroperitoneal, detectou aumento na massa do tecido adiposo, em torno de 80% nas fêmeas e em torno de 150% nos machos da prole DH21 quando comparados aos seus controles. Dados na tabela 2.

Tabela 2. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco retroperitoneal nas proles aos 21 dias de idade.

Prole	C21	DH21
Fêmeas	0,0058 ±0,0007g/cm	0,0104 ±0,001g/cm*
Machos	0,0049 ±0,0006g/cm	0,0142 ±0,0013g/cm*

Peso relativo do tecido adiposo retroperitoneal (g/cm) de fêmeas das proles C21 (n=11) e DH21 (n=20) e machos das proles C21 (n=10) e DH21 (n=11). Dados expressos como média ± erro padrão da média, *p<0,05. Teste t-Student.

Como demonstrado na tabela 3, a massa adiposa branca inguinal nas proles aos 21 dias estava elevada tanto nas fêmeas (70%) quanto nos machos (100%), em relação aos seus controles.

Tabela 3. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco inguinal nas proles aos 21 dias de idade.

Proles	C21	DH21
Fêmeas	0,0446 ±0,0043g/cm	0,0773 ±0,0044g/cm*
Machos	0,0332 ±0,0026g/cm	0,0688 ±0,0062g/cm*

Peso relativo do tecido adiposo inguinal (g/cm) de fêmeas das proles C21 (n=11) e DH 21(n=20) e machos das proles C21 (n=10) e DH21(n=11). Dados expressos como média ± erro padrão da média, *p<0,05. Teste t-Student.

Ao analisarmos o tecido adiposo perigonadal, observamos aumento de aproximadamente 90% nas fêmeas da prole DH21 em relação às fêmeas da prole C21 e os machos da prole DH21 também apresentavam aumento significativo, cerca de 90% quando comparados aos machos da prole C. Dados na tabela 4.

Tabela 4. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco perigonadal nas proles aos 21 dias de idade.

Prole	C21	DH21
Fêmeas	0,0047 ±0,006g/cm	0,009 ±0,008g/cm*
Machos	0,0039 ±0,005g/cm	0,0095 ±0,007g/cm*

Peso relativo do tecido adiposo perigonadal (g/cm) de fêmeas das proles C21 (n=11) e DH21 (n=20) e de machos das proles C 21(n=10) e DH21 (n=11) Dados expressos como média ± erro padrão da média. *p<0,05. Teste t-Student.

4.4 Avaliação da hipertrofia no coração das proles aos 21 dias

Com o objetivo de analisar se o consumo materno de dieta hiperlipídica foi capaz de modificar a massa do coração, este órgão foi coletado, seu peso mensurado e corrigido pelo comprimento da tíbia. O peso relativo do coração foi utilizado como uma medida indireta de hipertrofia. Foi verificado aumento em torno de 7% e 8% na massa cardíaca dos filhotes fêmeas e machos da prole DH, respectivamente, em relação aos seus controles. Esses dados são demonstrados na tabela 5.

Tabela 5. Avaliação indireta de hipertrofia no coração das proles aos 21 dias de idade.

Proles	C21	DH21
Fêmeas	0,0143 ±0,003g/cm	0,0153 ±0,002g/cm*
Machos	0,0150 ±0,001g/cm	0,0163 ±0,003g/cm*

Peso relativo do coração (g/cm) das fêmeas das proles C21 (n=12) e DH21 (n=10) e machos das proles C21 (n=10) e DH21 (n=11). Dados expressos como média ± erro padrão da média. *p<0,05. Teste t-Student.

4.5 Avaliação do peso dos rins das proles aos 21 dias

Com o objetivo de analisar se o consumo materno de dieta hiperlipídica é capaz de induzir alteração no peso renal, os rins foram coletados, o peso mensurado e corrigido pelo comprimento da tíbia. Não foram observado diferenças no peso dos rins (esquerdo e direito) entre as proles C e DH aos 21 dias de vida. Dados na tabela 6.

Tabela 6. Avaliação do peso relativo dos rins das proles aos 21 dias de idade.

Proles	Rim esquerdo (g/cm)		Rim direito (g/cm)	
	C21 (n=10)	DH21 (n=14)	C21 (n=10)	DH21 (n=14)
Fêmeas	0,01737±0,001	0,01766±0,005	0,01717±0,001	0,0174±0,004
Machos	0,01676±0,006	0,0166±0,001	0,0162±0,004	0,01728±0,001

Peso relativo dos rins (g/cm) das fêmeas das proles C21(n=10) e DH21 (n=14) e machos C21(n=10) e DH21 (n=14). Dados expressos como média ± erro padrão da média.

4.6 Análise da concentração plasmática do sódio

Ao analisar as concentrações plasmáticas de sódio nas fêmeas (C21 =116,7 ± 3,33; DH21= 130,44 ± 5,89 mEq/L), e nos machos proles (C21=133,3 ± 6,59 mEq/L; DH 21=134,3 ± 6,47 mEq/L) aos 21 dias de idade não observamos diferenças significativas como demonstrado nas figuras 6 e 7 .

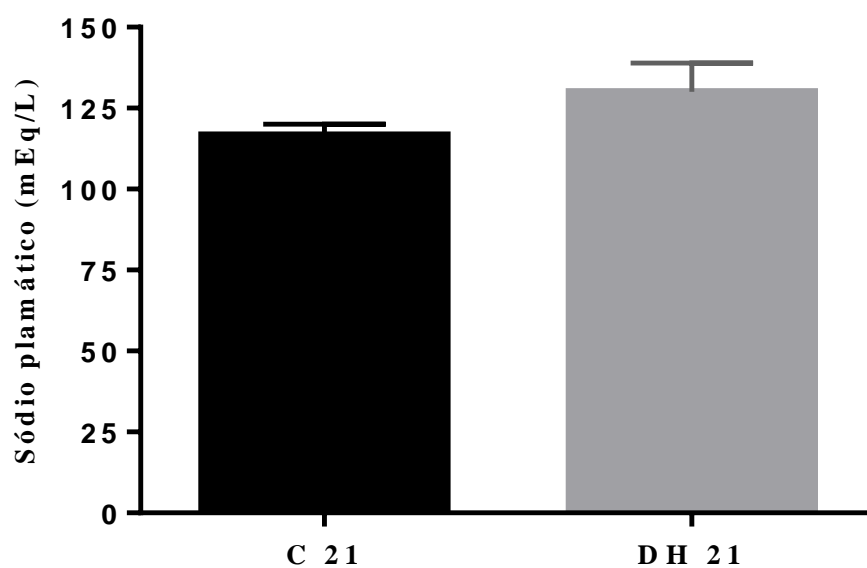


Figura 6. Análise da concentração plasmática de sódio nas fêmeas aos 21 dias. Prole C21 (n=7) e prole DH21 (n=6). Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

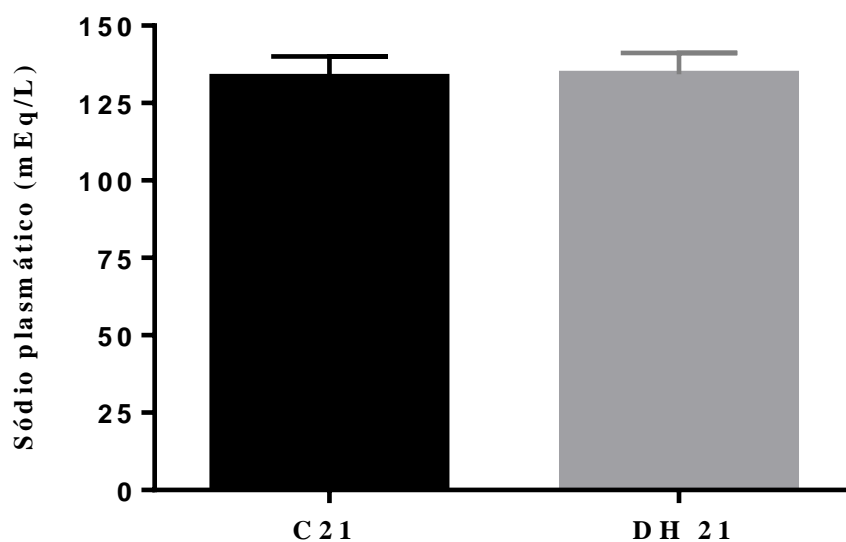


Figura 7. Análise da concentração plasmática de sódio nos machos aos 21 dias. Prole C21 (n=7) e prole DH21 (n=6). Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

4.7 Análise de sódio na pele das proles aos 21 dias de idade

O equilíbrio do Na^+ e sua regulação pelos rins são determinantes do volume sanguíneo e da pressão arterial. Entretanto, a literatura indica outros reservatórios, como a pele, onde o Na^+ é armazenado durante o consumo excessivo de Na^+ e do qual o mesmo é liberado na sua restrição. Investigando se o consumo materno de dieta hiperlipídica poderia alterar esse balanço, foram feitas análises na pele das proles ao desmame. Não observamos alterações nos parâmetros analisados entre as fêmeas das proles como observa-se na tabela 7.

Tabela 7. Avaliação dos parâmetros sódio e água na pele das fêmeas nas proles aos 21 dias.

Parâmetros	Grupos Experimentais		
	C21	DH21	Δ
Peso úmido, g	1,423±0,11	1,679±0,07	
Peso Seco, g	0,734±0,11	0,744±0,04	
ÁguaTP, mL	0,894±0,001	0,760±0,005	
rÁguaP, mL/g	0,590±0,02	0,561±0,02	0,029
$R_{(\text{peleNa}^+/\text{ÁguaTP})}$	0,014±0,004	0,012±0,003	0,002
Pele Na^+ , mmol	2,454±0,80	2,708±0,54	
rpele Na^+ , mmol/g	3,661±0,80	3,941±0,28	
$\Delta\text{PeleNa(a)}$	4,815±0,12	6,349±0,11	
$\Delta\text{PeleNa(i)}$:	0,002±0,0001	0,0011±0,0001	

Água TP, água total da pele; rARP, água relativa da pele; $R_{(\text{peleNa}^+/\text{ÁguaTP})}$. Proporção de pele Na^+ para água total da pele; P Na^+ , Na^+ total da pele, rPele Na^+ , pele relativa; $\Delta\text{PeleNa(a)}$:Sódio acumulado ativo; $\Delta\text{PeleNa(i)}$:Sódio acumulado inativo. Prole controle (n=11); Prole DH (n=14). Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média.

Ao analisarmos os mesmos parâmetros nos animais machos das proles não observamos diferença no peso úmido, no entanto foi verificado que os machos da prole DH apresentavam aumento de 15% de peso seco. Foi verificado que esses mesmos animais apresentavam menos cerca de 10% volume de água total na pele (água TP), assim como um valor menor cerca de 60% de sódio relativo da pele (rPele Na^+). Não observamos alteração em nenhum dos outros parâmetros analisados. Conforme demonstrado na tabela 8.

Tabela 8. Avaliação dos parâmetros de sódio e água na pele dos machos nas proles aos 21 dias.

Parâmetros	Grupos Experimentais	
	C21	DH21 Δ
Peso úmido, g	1,48±0,132	1,62±0,131
Peso Seco, g	0,539±0,060	0,839±0,061*
ÁguaTP, mL	0,843±0,001	0,710±0,005*
rÁguaP, mL/g	0,578±0,031	0,546 ±0,141 0,150
R _(peleNa⁺/ÁguaTP)	0,011±0,002	0,009±0,003 0,002
PeleNa ⁺ , mmol	1,33±0,490	1,54±0,361
rpeleNa ⁺ , mmol/g	2,247±0,371	1,684±0,230*
Δ PeleNa(a)	5,721±0,33	6,309±0,45
Δ PeleNa(i):	0,0023±0,0001	0,002±0,0001

Água TP, água total da pele; rARP, água relativa da pele; R_(peleNa⁺/ÁguaTP). Proporção de pele Na⁺ para água total da pele; P Na⁺, Na⁺ total da pele, rPele Na⁺, pele relativa ; Δ PeleNa(a):Sódio acumulado ativo; Δ PeleNa(i):Sódio acumulado inativo; Prole controle (n=13); Prole DH (n=11). Os dados são expressos como média \pm erro padrão da média e foram analisados pelo teste t-Student *p<0,05.

4.8 Resultados da prole até 180 dias de idade

4.8.1 Acompanhamento da massa corporal e consumo alimentar das proles do pós desmame até 180 dias.

Seguindo a avaliação de uma possível influência do consumo materno de dieta hiperlipídica sobre o ganho de massa corporal da prole, o monitoramento do peso corporal teve prosseguimento do desmame até os 180 dias. Não houve diferença como demonstram as figuras 8 e 9 na evolução do peso corporal observados mensalmente em fêmeas e machos (respectivamente). Os dados avaliados indicam os seguintes valores de peso corporal: Dia 30: Fêmeas C=94,037 \pm 1,359g; DH=97,583 \pm 0,990g; Machos C=126,516 \pm 2,633g; DH=124,176 \pm 2,245g; Dia 60 Fêmeas C=152,136 \pm 1,743g; DH=159,166 \pm 1,440g, Machos C=195,548 \pm 2,601g; DH=192,882 \pm 3,051g, Dia90: Fêmeas C=196,344 \pm 2,030g; DH=197,083 \pm 2,282g, Dia 120 Fêmeas C=241,069 \pm 2,300g; DH=249,583 \pm 2,296g, Machos C=393,483 \pm 5,643g; DH=386,588 \pm 5,921g, Dia 180 Fêmea C=278,750 \pm 3,350g; DH=288,000 \pm 2,860g, Machos C=490,615 \pm 9,279g; DH=476,633 \pm 8,662g. Os dados indicam que a partir do momento em que todos começaram a se alimentar com dieta controle não houve mais influência do consumo materno de dieta hiperlipídica sobre o ganho de peso da prole.

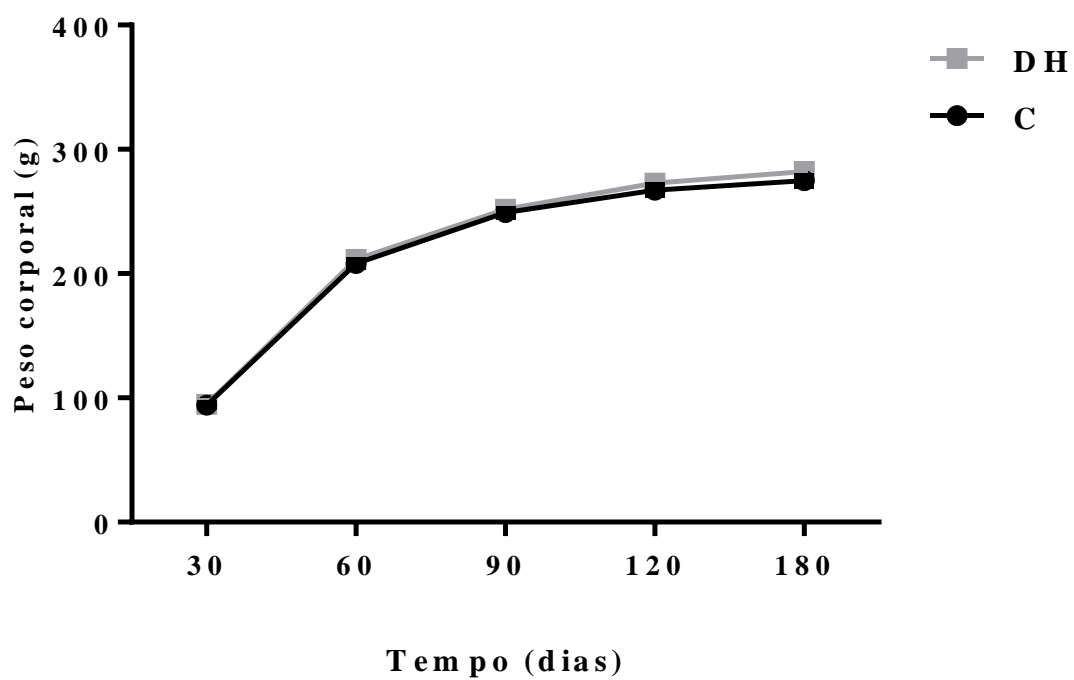


Figura 8. Evolução da massa corporal das proles do pós desmame aos 180 dias. Fêmeas C (n=29) e DH (n=29). Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

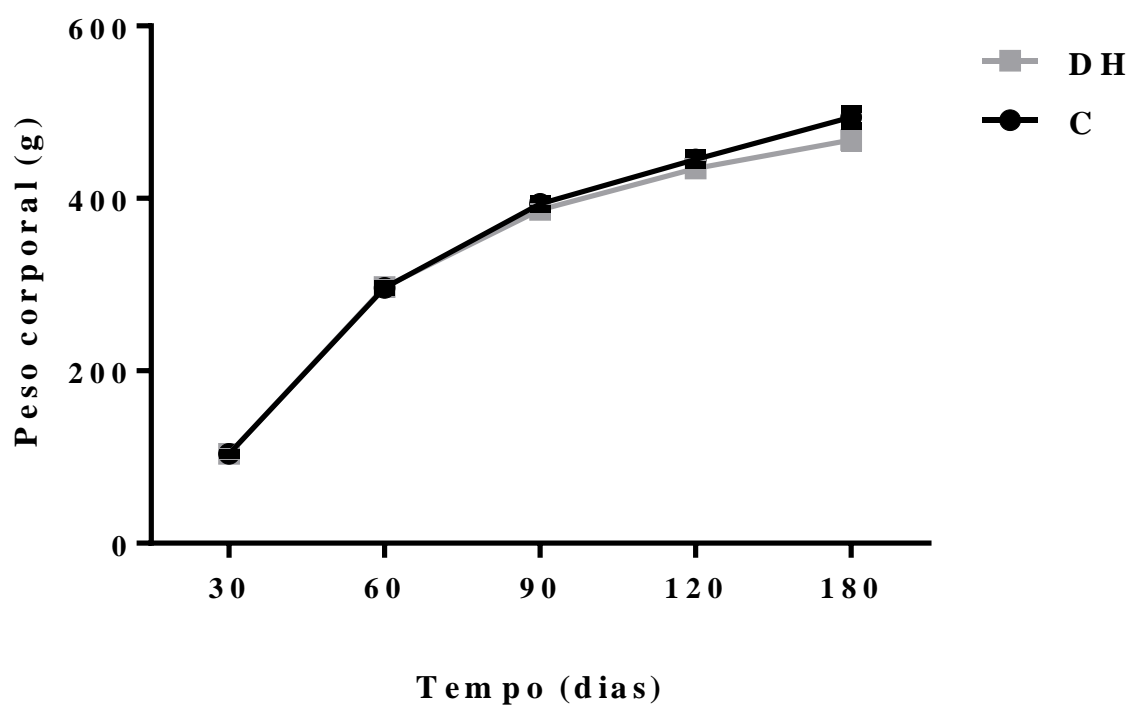


Figura 9. Evolução da massa corporal das proles do pós desmame aos 180 dias. Machos C (n=29) e DH (n=29). Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

As figuras 10 e 11 apresentam o consumo alimentar das proles pós desmame, observadas em fêmeas e machos, respectivamente. Não foi observado diferença ao longo do tempo em nenhuma das proles. Os dados analisados indicam os seguintes valores: Dia 28: Fêmeas C=10,60 ± 1,39g; DH=10,3 ± 1,33g, Macho C=11,00 ± 0,05g; DH=10,5 ± 1,00g, Dia 36: Fêmeas C=14,16 ± 1,40g; DH=16,49 ± 1,32g, Machos C=18,2 ± 1,09g; DH=18,08 ± 0,91g, Dia 64: Fêmea C=19,59 ± 0,19g; DH=20,19 ± 0,56g, Machos C=27,78 ± 1,12g; DH=23,82 ± 2,861g, Dia 92: Fêmeas C=23,04 ± 1,08g; DH=24,32 ± 1,10, Machos C=32,70 ± 1,69g; DH=32,15 ± 0,96g, Dia 125: Fêmeas C=19,69 ± 0,62g; DH=21,41 ± 0,63g, Machos C=26,90 ± 1,83g; DH=28,55 ± 1,69g, Dia153: Fêmeas C=21,28 ± 1,09g; DH=22,37 ± 0,48g, Machos C=27,18 ± 1,82g; DH=30,87 ± 1,93g, Dia180: Fêmeas C=14,93 ± 0,77g; DH=14,98 ± 1,22g, Machos C=19,85 ± 1,79g; DH=20,94 ± 2,32g.

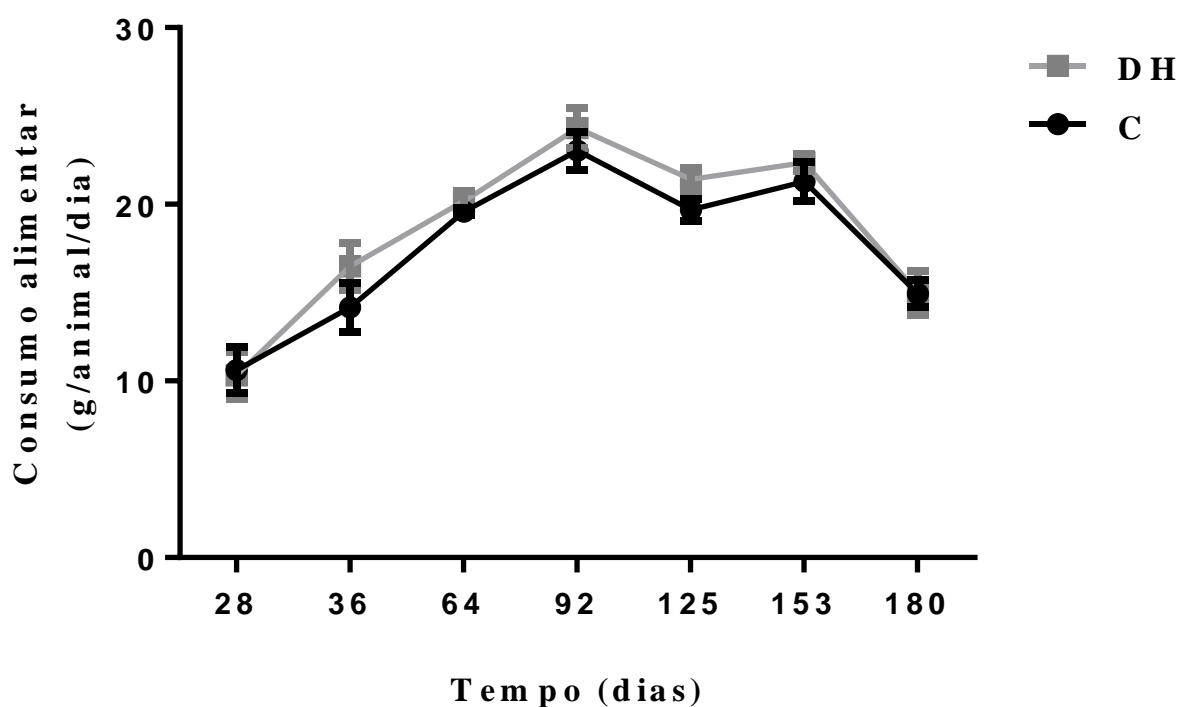


Figura 10. Consumo alimentar das fêmeas das proles C e DH do desmame aos 180 dias. Prole C (n=10) e DH (n=14). Dados expressos como média ± erro padrão da média.

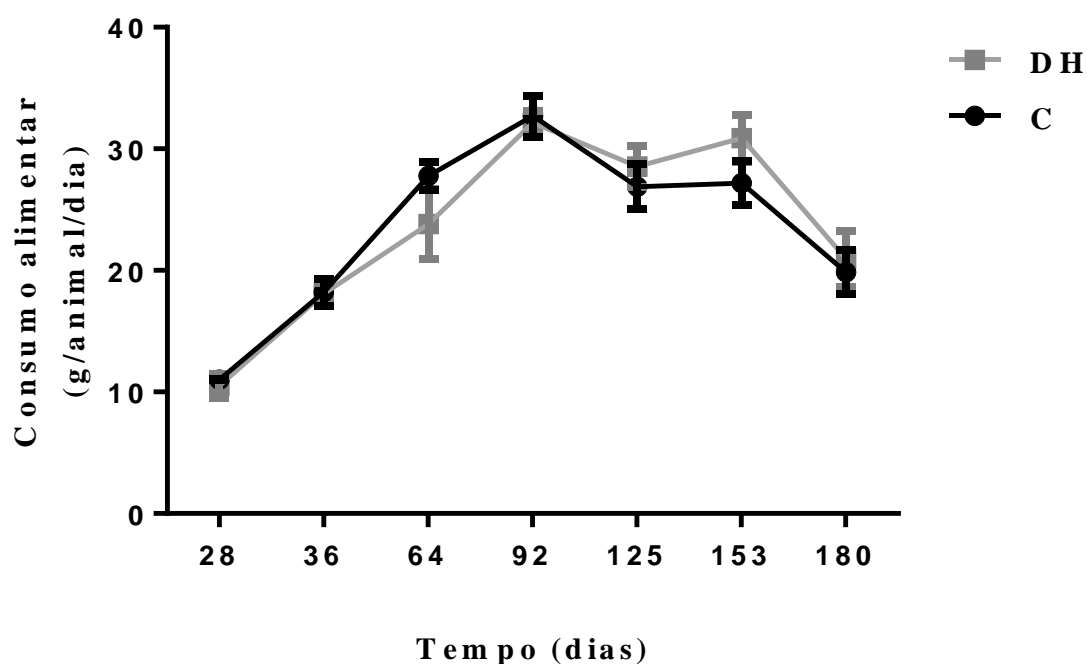


Figura 11. Consumo alimentar dos machos das proles C e DH do desmame aos 180 dias. Prole controle (n=11) e DH (n=13). Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

4.8.2 Avaliação do peso dos tecidos adiposos brancos aos 180 dias

Semelhante ao procedimento feito na prole aos 21 dias, logo após a eutanásia, os tecidos adiposos brancos viscerais (retroperitoneal e perigonadal) e subcutâneo (tecido inguinal) foram coletados das proles aos 180 dias, pesados e corrigidos pelo peso da tibia. Não foi detectada diferença entre as proles como demonstrado nas tabelas 9, 10 e 11.

Tabela 9. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco retroperitoneal nas proles aos 180 dias de idade.

Prole	C180	DH180
Fêmeas	0,3946 \pm 0,0931 g/cm	0,2710 \pm 0,0315 g/cm
Machos	0,6580 \pm 0,2045 g/cm	0,6029 \pm 0,0671 g/cm

Peso relativo do tecido adiposo branco retroperitoneal (g/cm) de fêmeas das proles C180 (n=5) e DH180 (n=9). Machos das proles C180 (n=10) e DH180 (n=11). Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

Tabela 10. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco inguinal nas proles aos 180 dias de idade.

Prole	C180	DH180
Fêmeas	0,6702±0,1477g/cm	0,9115±0,1240g/cm
Machos	2,238±0,5831g/cm	2,7340±0,1814g/cm

Peso relativo do tecido adiposo branco inguinal (g/cm) de fêmeas das proles C180 (n=10) e DH180 (n=7) e de machos das proles C180 (n=7) e DH180 (n=8). Dados expressos como média ± erro padrão da média.

Ao analisarmos o tecido adiposo perigonadal, observamos que não houve diferença significativa nos animais com 180 dias conforme demonstrado na tabela 11.

Tabela 11. Avaliação do peso relativo de tecido adiposo branco perigonadal nas proles aos 180 dias de idade.

Prole	C180	DH180
Fêmeas	0,4412±0,0931g/cm	0,5927±0,1810g/cm
Machos	1,421±0,1651g/cm	1,790±0,5483g/cm

Peso relativo do tecido adiposo perigonadal (g/cm) de fêmeas das proles C180 (n=7) e DH180 (n=10) e de machos das proles C180(n=7) e DH180 (n=10). Dados expressos como média ± erro padrão da média.

4.8.3 Avaliação da hipertrofia no coração das proles aos 180 dias

Tendo como objetivo investigar se a programação por consumo materno de dieta hiperlipídica foi capaz de alterar ao peso do coração, este órgão foi coletado, pesado e seu peso corrigido pelo comprimento da tíbia, assim como o procedido aos 21 dias. O peso relativo foi utilizado como medida indireta de hipertrofia. Não foram observadas diferenças significativas como demonstrado na tabela 12.

Tabela 12. Avaliação indireta de hipertrofia no coração das proles aos 180 dias.

Proles	C180	DH180
Fêmeas	0,2578±0,01317g/cm	0,2853±0,01399g/cm
Machos	0,3762±0,01900g/cm	0,3592±0,01003g/cm

Peso relativo do coração (g/cm) das fêmeas das proles C180 (n=12) e DH180 (n=13) e machos das proles C180 (n=12) e DH180 (n=12). Dados expressos como média ± erro padrão da média.

4.8.4 Avaliação do peso dos rins das proles aos 180 dias

Na busca de alterações provocadas pela programação do consumo materno dieta hiperlipídica no peso renal, estes foram coletados, o peso mensurado e corrigido pelo comprimento da tíbia. Não foram observadas diferenças significativas no peso dos rins esquerdo e direito das proles DH comparativamente aos da prole C. Como demonstra a tabela 13.

Tabela 13. Avaliação do peso relativo dos rins das proles aos 180 dias de idade.

Proles	Rim esquerdo (g/cm)		Rim direito(g/cm)	
	C180(n=12)	DH180(n=13)	C180(n=12)	DH180(n=12)
Fêmeas	0,25±0,0061	0,27±0,0105	0,26±0,0061	0,26±0,0113
Machos	0,36±0,0010	0,36±0,0106	0,35±0,0120	0,36±0,0111

Peso relativo do dos rins (g/cm) das fêmeas das proles C180 (n=12) e DH180 (n=12) e machos das proles C180 (n=12) e DH180 (n=12). Dados expressos como média ± erro padrão da média.

4.8.5 Avaliação da pressão arterial nas proles aos 180 dias

Considerando a morbimortalidade da hipertensão arterial e evidências em favor de uma origem já na vida intrauterina (GLUCKMAM et al., 2007) analisamos se o consumo materno de dieta hiperlipídica poderia programar alteração na pressão arterial (PA). A aferição da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) das proles aos 180 dias foi realizada pelo método de *tail cuff*, opção escolhida por ser um método não invasivo. Não verificamos alterações

significativas nas aferições realizadas entre as fêmeas de ambas as proles. No entanto, os machos da prole DH apresentavam valores maiores cerca de 11,5% na PAS em relação ao grupo controle (Tabela14).

Tabela 14. Avaliação da pressão arterial das proles aos 180 dias de idade.

Grupos	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)		PAM (mmHg)	
	C180	DH180	C180	DH180	C180	DH180
Fêmeas	126,0±3,148	134,8±3,066	97,8±6,787	109,9± 6,607	111,5±4,815	115,7 ±4,377
Machos	139,5±6,071	155,2±2,081*	110,0 ±3,84	121,6 ±3,551	119,8±5,688	132,5 ±3,927

Pressão sistólica (PAS),diastólica (PAD) e média (PAM) das proles C e DH aos 180 dias de idade. Fêmeas das proles C180 (n=09) e DH180 (n=09) e machos das proles C180 (n=10) e DH180 (n=09). Dados expressos como média ± erro padrão da média, *p<0,05. Teste t-Student.

4.8.6 Análise de ingestão hídrica, volume urinário e consumo alimentar das proles na fase adulta

Tendo como objetivo avaliar a ingestão hídrica, diurese e consumo alimentar das proles, as mesmas foram colocadas em gaiolas metabólicas aos 175 dias de idade e lá permaneceram por 4 dias consecutivos para o monitoramento metabólico. Não observamos diferença na ingestão hídrica entre os grupos experimentais. Na ingestão hídrica os valores obtidos foram: dia 01: Fêmeas C180=37,20±2,227mL; DH180=36,78 ± 2,655 mL, Machos C180=34,00 ± 2,875mL; DH=37,22 ± 1,56 mL, dia 02: Fêmeas C180= 29,30 ± 2,329mL; DH180=36,78 ± 2,655mL, Machos C180=25,50 ± 2,509mL; DH180= 30,80 ± 2,046mL, dia 03 Fêmeas C180=29,40 ± 2,500mL; DH180=28,70 ± 1,814mL, Machos C180=30,10 ± 2,046mL; DH180=31,80 ± 1,931mL, dia04: Fêmeas C180= 26,90 ± 1,609mL; DH180=24,50 ± 2,841mL, Machos C180=27,67 ± 2,882mL; DH180= 29,63 ± 2,259 mL, como demonstrado nas figuras 12 e 13.

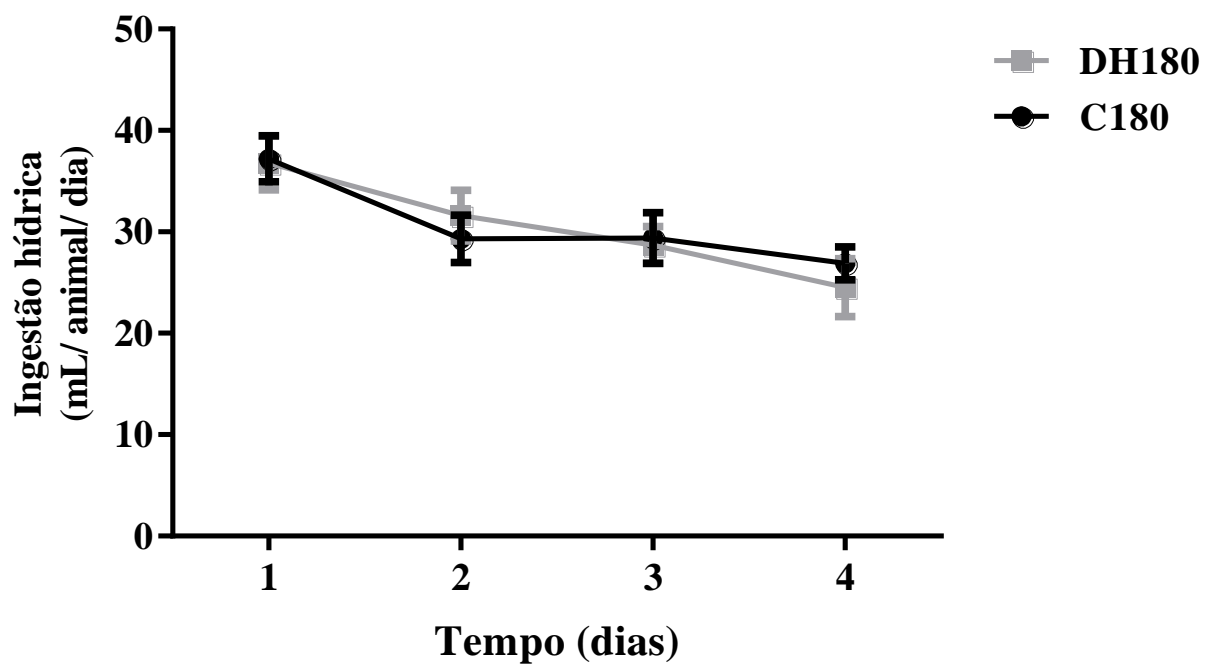


Figura 12. Análise comparativa de ingestão hídrica das fêmeas das proles C180 (n=09) e DH180 (n=09) no monitoramento metabólico. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

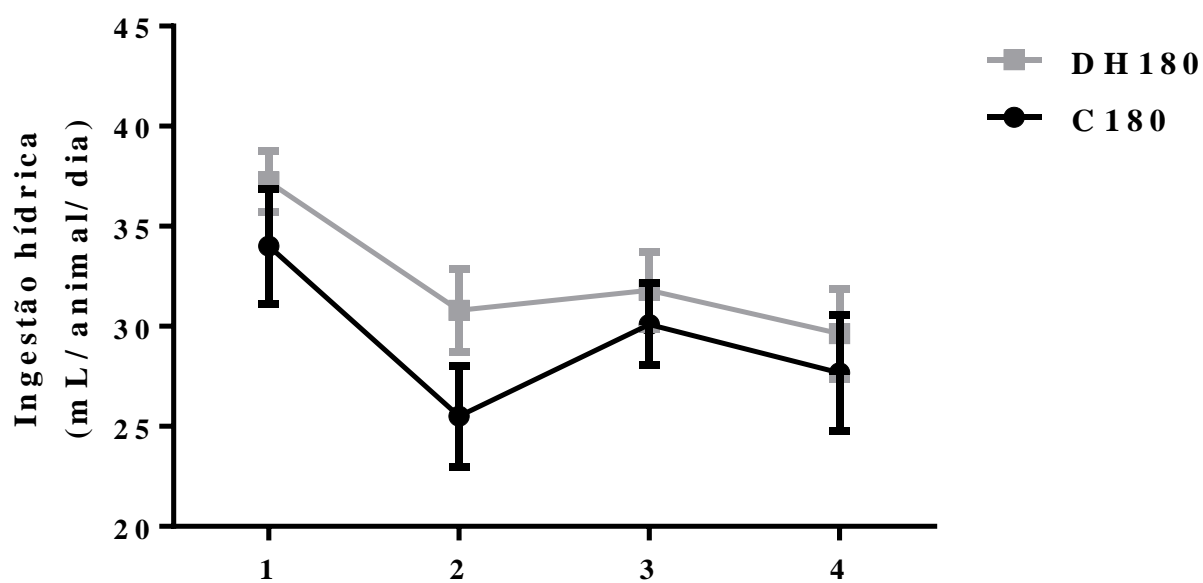


Figura 13. Análise comparativa de ingestão hídrica dos machos das proles C180 (n=10) e DH180 (n=09) no monitoramento metabólico por 4 dias. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

Ao analisarmos o volume urinário não observamos nenhuma diferença entre as proles. Volume urinário dia 01: Fêmeas C180=17,80 ± 2,88mL; DH180=15,00 ± 3,896mL, Machos C180=17,30 ± 2,880mL; DH180=15,00 ± 3,896mL, dia 02: Fêmeas C180=16,30 ± 2,939mL; DH180=16,23 ± 3,322mL, Machos C180=16,40 ± 2,939mL; DH180=16,23 ± 3,322mL, dia03 Fêmeas C180=16,20 ± 2,161mL; DH180=16,33 ± 2,528mL, Machos C180=16,20 ± 2,161mL; DH180=16,33 ± 2,528mL, dia 04 Fêmeas C180=16,80 ± 2,119mL; DH180=16,62 ± 3,714mL, Machos C180=16,80 ± 2,119mL; DH180=16,62 ± 3,714mL, como demonstrado na figuras 14 e 15.

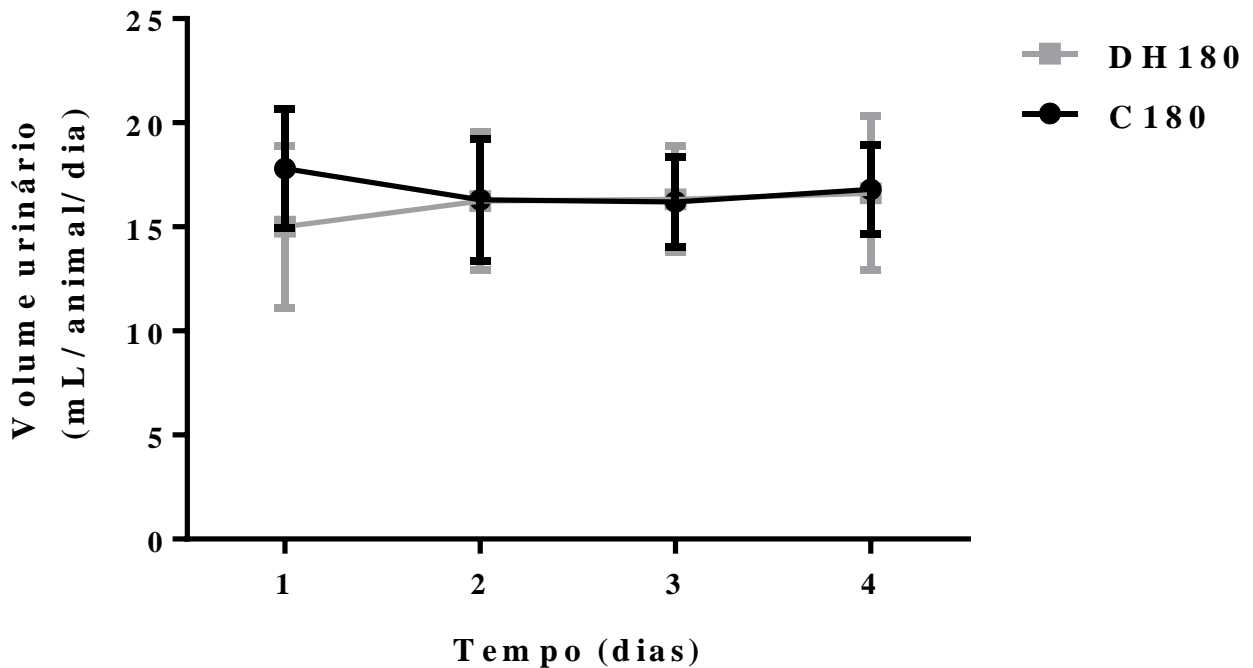


Figura 14. Análise comparativa do volume urinário das fêmeas das proles C180 (n=09) e DH180 (n=09) no monitoramento metabólico por 4 dias consecutivos. Dados expressos como média ± erro padrão da média.

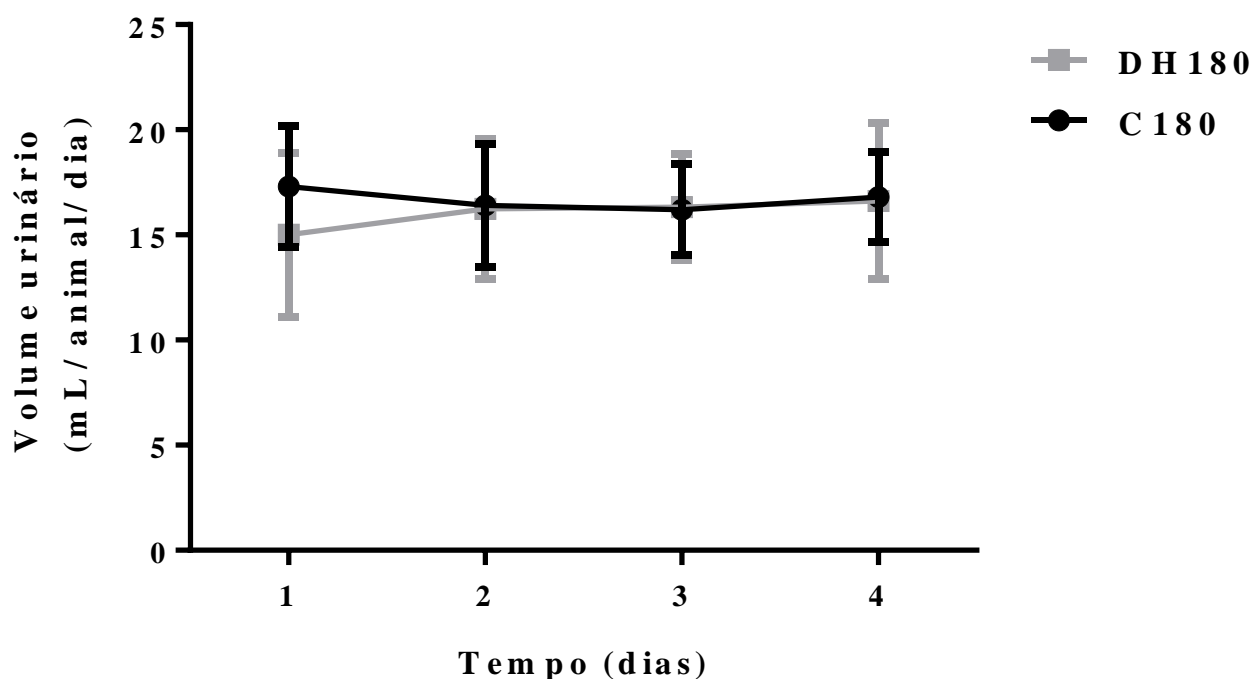


Figura 15. Análise comparativa do volume urinário de machos das proles C (n=10) e DH (n=09) no monitoramento metabólico por 4 dias consecutivos. Dados expressos como média ± erro padrão da média.

Em relação ao consumo alimentar não foi observado nenhuma alteração. Os valores obtidos durante as análises foram: dia 01 Fêmeas C180=15,80 ± 5,0000g; DH180=15,03 ± 3,7700g, Machos C180=17,00 ± 5,0000g; DH180=15,33 ± 3,7700g, dia 02 Fêmeas C180=16,20 ± 2,090g; DH180=14,7300 ± 3,070g, Machos C180=17,20 ± 2,090g; DH180=14,33 ± 3,070g, dia 03 Fêmeas C180=18,20 ± 2,2000g; DH180=18,50 ± 2,0000g, Machos C180=19,00 ± 2,2000g; DH180=19,5000 ± 2,0000g, dia 04 Fêmeas C180=16,48 ± 2,7600g; DH180=16,80 ± 1,3000g, Machos C180=16,60 ± 2,7600g; DH180=17,00 ± 1,3000g, conforme o ilustrado nas figuras de 16 e 17.

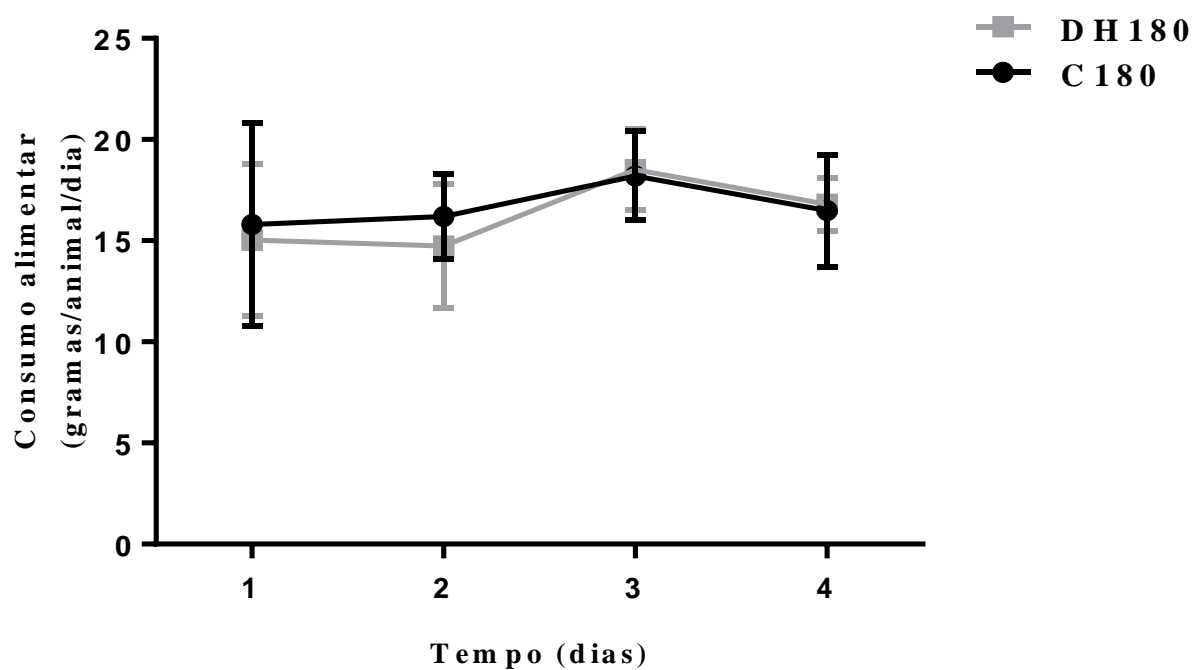


Figura 16. Análise comparativa de consumo alimentar das fêmeas de proles C180 (n=10) e DH180 (n=09) no monitoramento metabólico por 4 dias consecutivos. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

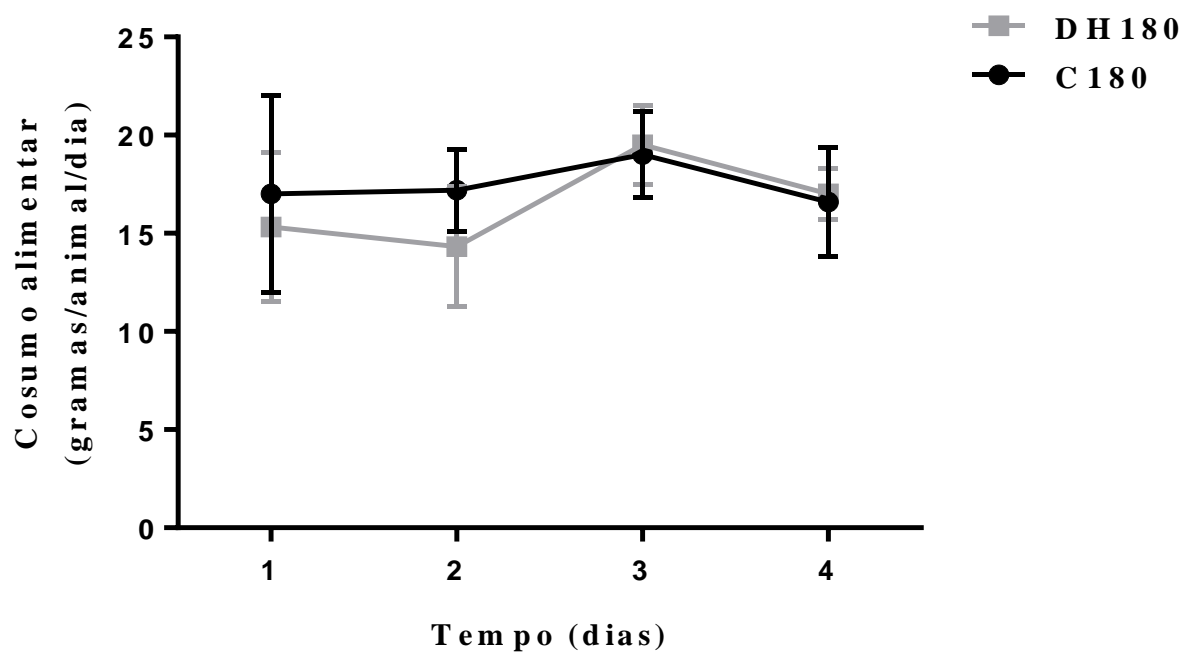


Figura 17. Análise comparativa do consumo alimentar dos machos das proles C180(n=10) e DH180 (n=09) no monitoramento metabólico por 4 dias consecutivos. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

4.8.7 Análise de parâmetros bioquímicos da urina

Com a finalidade de avaliar se o consumo materno de dieta hiperlipídica foi capaz de programar e conseqüentemente alterar o funcionamento renal, foram feitas análises das concentrações de creatinina, K^+ , Cl^- , iCa , nCa e tCa , da urina coletada no último dia de permanência nas gaiolas metabólicas. Não observamos diferenças nas dosagens realizadas entre as fêmeas das proles C e DH, no entanto a mesma avaliação realizada nos animais machos das proles aos 180 dias de vida demonstrou diferença somente na concentração do eletrólito Cl^- que estava cerca de 11% menor nos machos da prole DH em relação a prole C. Dados da coleta do quarto dia do monitoramento, na tabela 15.

Tabela 15. Avaliação de parâmetros bioquímicos da urina das proles aos 180 dias de idade.

Parâmetros	Fêmeas		Machos	
	C180	DH180	C180	DH180
Creatinina(mg/dL)	67,07 ± 4,99	58,82 ± 2,85	82,35 ± 4,11	81,51 ± 4,19
K^+ (mEq/L)	129,5 ± 6,66	120,3 ± 2,22	131,8 ± 1,30	120,7 ± 3,95
Cl^- (mEq/L)	245,3 ± 1,78	237,2 ± 7,38	269,6 ± 2,45	246,5 ± 1,01 *
iCa (mg/dL)	0,6782 ± 0,03	0,748 ± 0,07	0,61 ± 0,05	0,6991 ± 0,07
nCa (mg/dL)	0,8464 ± 0,05	0,973 ± 0,013	0,70 ± 0,06	0,8927 ± 0,13
tCa (mg/dL)	1,691 ± 0,10	1,944 ± 0,26	1,39 ± 0,12	1,785 ± 0,25

Dados expressos como média ± erro padrão da média. Fêmeas da prole C180 (n=11) e DH180 (n=10) e Machos da prole C180(n=10) e DH180 (n=11); iCa cálcio ionizado ou livre. tCa Cálcio total. nCa Cálcio normalizado, * $p < 0,05$. Test t student.

4.8.8 Análise da concentração plasmática de sódio das proles aos 180 dias

Ao analisarmos a concentração plasmática de sódio nas proles aos 180 dias, não observamos diferença nos animais fêmeas de ambas as proles (C180=150±3,1; DH180=151,44±1,89 mEq/L). No entanto constatamos valores maiores nos machos da prole DH em relação ao machos da prole C (C180=137,5±3,59 mEq/L; DH180=158,5±2,47 mEq/L). Como demonstrado nas figuras 18 e 19.

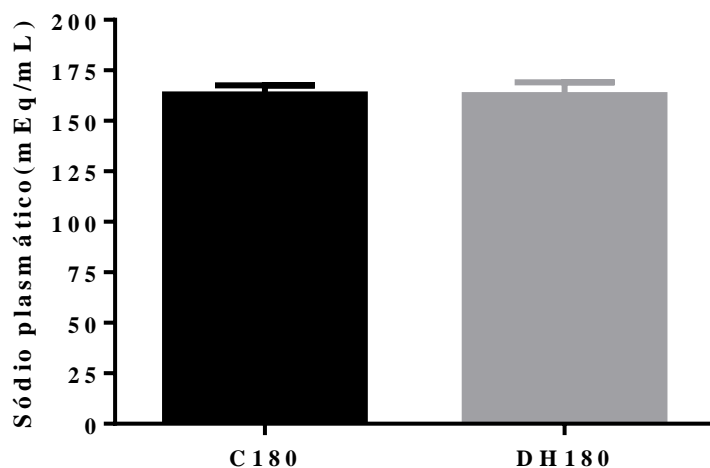


Figura 18. Concentração plasmática de sódio nos animais fêmeas das proles C e DH aos 180 dias Análise comparativa das proles C180 (n=12) e DH180 (n=16). Dados expressos como média ± erro padrão da média.

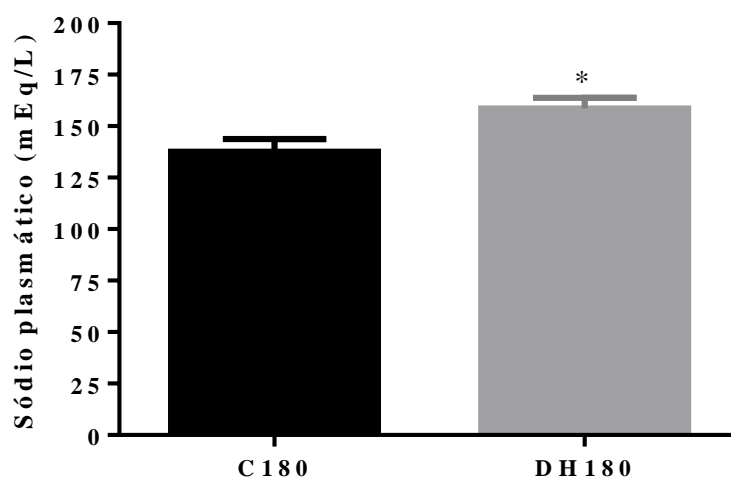


Figura 19. Concentração plasmática de sódio nos animais machos das proles C e DH aos 180 dias Análise comparativa das proles C180 (n=12) e DH180 (n=16). Dados expressos como média \pm erro padrão da média. * p<0,05. Teste t-Student.

4.8.9 Análise da concentração urinária de sódio das proles aos 180 dias.

Ao analisarmos a concentração urinária de sódio nas fêmeas das proles C e DH não observamos diferenças significativas (C180=1,087±0,028mEq/100g de peso corporal e DH= 1,123±0,069 mEq/100g de peso corporal), assim como não observamos diferença entre os machos das proles C e DH (C=0,638±0,015mEq/100g de peso corporal e DH=0,690±0,023mEq/100g de peso corporal) conforme demonstrado nas figuras 20 e 21.

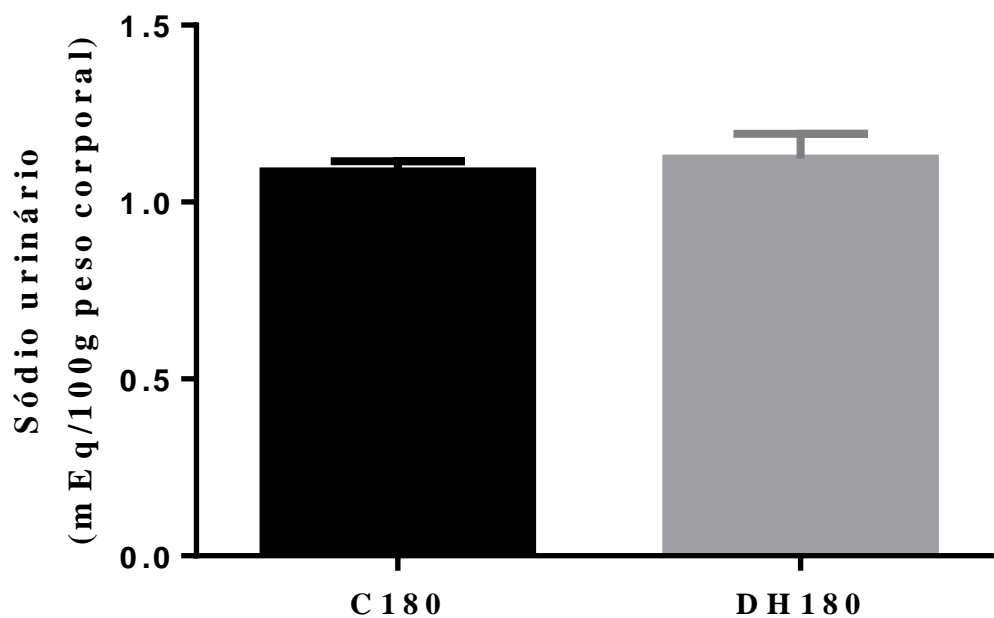


Figura 20. Análise da concentração urinária de sódio nas fêmeas das proles C e DH aos 180 dias de idade. C180 (n=5) e DH180 (n=5) . Dados expressos como média ± erro padrão da média.

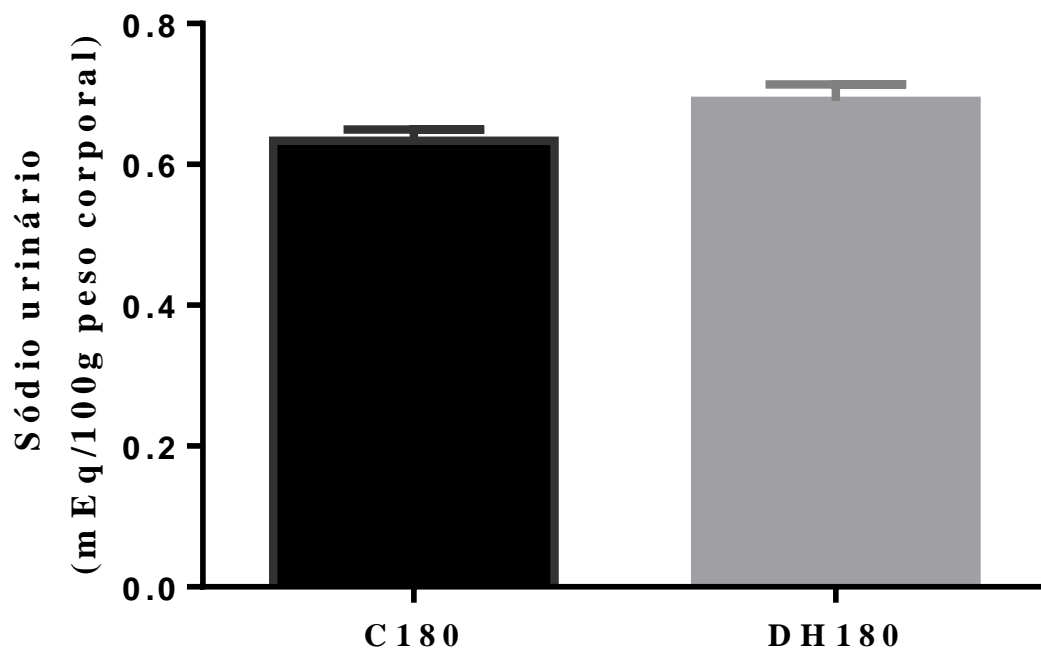


Figura 21. Análise da concentração urinária de sódio nos machos das proles aos 180 dias de idade. C180 (n=5) e DH180 (n=5). Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

4.8.10 Análise de sódio na pele das proles aos 180 dias

Ao examinarmos a concentração de sódio na pele das proles C e DH, realizamos análises sobre o conteúdo de sódio e água na pele e não observamos alteração em nenhum parâmetro entre as fêmeas das proles C e DH, conforme demonstrado na tabela 16.

Tabela 16. Avaliação dos parâmetros de sódio e água na pele das fêmeas nas proles aos 180 dias.

Paramêtros	Grupos Experimentais		Δ
	C180	DH180	
Peso úmido, g	5,98±0,441	6,09±0,180	
Peso Seco, g	2,15±1,350	2,22±0,190	
ÁguaTP, ml	3,831±0,610	3,866±0,221	
rARP, ml/g	0,599±0,031	0,637±0,021	0,038
$R_{(peleNa^+/ÁguaTP)}$	0,025±0,003	0,024±0,002	0,001
PeleNa ⁺ , mmol	20±1,340	21,93±1,511	
rpeleNa ⁺ , mmol/g	9,600±1,282	9,300±1,285	
Δ PeleNa(a), mmol/g	34,313±2,55	34,94±2,87	
Δ PeleNa(i), mmol/g	0,001±0,0001	0,001±0,0001	

Água TP, água total da pele; rARP, água relativa da pele; $R_{(peleNa^+/ÁguaTP)}$, Proporção de pele Na⁺ para água total da pele; Pele Na⁺, Na⁺total da pele, rPele Na⁺, sódio relativo da pele; Δ PeleNa(a): sódio acumulado ativo; Δ PeleNa(i): sódio acumulado inativo. Prole C180 (n=18) e Prole DH180 (n=18). Os dados são expressos como média ± erro padrão da média.

As mesmas análises foram realizadas nos machos das proles aos 180 dias e observamos diferença apenas na água total na prole DH. Dados demonstrados na tabela 17.

Tabela 17. Avaliação dos parâmetros de sódio e água na pele dos machos nas proles aos 180 dias.

Parâmetros	Grupos Experimentais		
	C180	DH180	Δ
Peso úmido, g	6,47±0,281	6,42±0,510	
Peso Seco, g	2,06±0,151	2,20±0,161	
ÁguaTP, ml	4,412±0,040	4,120±0,071*	
rARP, ml/g	0,662±0,010	0,643±0,022	0,0191
$R_{(peleNa^+/ÁguaTP)}$	0,026±0,004	0,034±0,006	0,0084
PeleNa ⁺ , mmol	26,57±2,880	30,64±2,951	
rpeleNa ⁺ , mmol/g	11,45±1,551	13,96±1,780	
Δ PeleNa(a)	16,99±3,11	19,43±2,98	
Δ PeleNa(i):	0,008±0,001	0,008±0,001	

Água TP, água total da pele; rARP, água relativa da pele; $R_{(peleNa^+/ÁguaTP)}$. Proporção de pele Na⁺ para água total da pele; PeleNa⁺, Na⁺ total da pele, rPele Na⁺, sódio relativo da pele; Δ PeleNa(a):Sódio acumulado ativo; Δ PeleNa(i):Sódio acumulado inativo. Prole C180 (n=18); Prole DH180 (n=18). Os dados são expressos como média ± erro padrão da média e foram analisados pelo teste t-Student*p<0,05.

5 DISCUSSÃO

A dieta materna na gestação e lactação podem afetar o estado de saúde das gerações futuras. A nutrição materna pode interferir no desenvolvimento da prole aumentando a susceptibilidade à doenças crônicas na fase adulta dos descendentes (LOWENSOHN R, 2016) e esses efeitos transgeracionais parecem ser explicados por modificações epigenéticas, com associações entre a nutrição intrauterina e o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na vida adulta (SOUBRY A., 2013).

Uma incompatibilidade entre o desenvolvimento pré e pós-natal estão relacionados à maior predisposição à comorbidades futuras tais quais hipertensão, dislipidemias e disfunções cardiovasculares (BARKER, 2007; MOURA & PASSOS, 2005). Essa associação pode ser atribuída a um estímulo ou insulto, em um período crítico do desenvolvimento, visto que este pode desencadear programação metabólica na prole (SIMMONS, 2005; MINGRONE et al., 2008; HALES & BARKER, 2011; ROSS & DESAI, 2013). Neste estudo investigamos a inferência do consumo materno de dieta hiperlipídica sobre a pressão arterial de ratos adultos e o possível envolvimento do íon sódio neste processo. Há na literatura dados como os relatados por FRANCO e colaboradores (2012) que a dieta materna hiperlipídica durante a gestação e lactação não alterou a massa corporal da prole ao nascimento. Desai e colaboradores (2014) demonstraram que o consumo materno de dieta hiperlipídica promoveu maior ganho de peso corporal a partir da 3^o semana após o nascimento da prole. Do mesmo modo que FRANCO e colaboradores (2012), observamos em nosso trabalho que o consumo materno de dieta hiperlipídica não alterou a massa corporal dos filhotes fêmeas e machos ao nascimento. No acompanhamento do ganho de peso corporal, observamos maior ganho de massa corporal nas fêmeas a partir do 18^o dia de vida e os machos a partir do décimo quinto dia de vida. Esse aumento de peso corporal persistiu até o dia do desmame. De acordo com o verificado por Franco e colaboradores (2012), o aumento no ganho de peso corporal na prole pode estar associado com as alterações na composição do leite materno (aumento nos níveis de triacilglicerol e redução nas taxas de colesterol).

Os nossos resultados indicam que o consumo materno de dieta hiperlipídica promoveu maior peso relativo do tecido adiposo branco retroperitoneal, inguinal e

perigonadal. Esses dados tem suporte da literatura (WHITE et al., 2009; EMILIANO et al., 2011), que aponta que o consumo materno de dieta hiperlipídica pode alterar o metabolismo da prole, uma vez que dietas que são ricas em gordura, por exemplo, alteram a composição do leite materno. O peso dos tecidos adiposos, assim como no desmame foram avaliados, na fase adulta, sem que qualquer diferença fosse detectada.

O surgimento de doenças crônicas não transmissíveis na programação metabólica por manipulação na nutrição materna são demonstrados em diversos estudos. O estado nutricional da mãe influencia a quantidade e a qualidade de nutrientes que chegam ao feto, representando um determinante da programação metabólica e da composição corporal (LANGLEY-EVANS SC, 2010). Embora haja dados na literatura que a dieta hiperlipídica materna possa levar a obesidade da prole na vida adulta esse fato não verificado em nosso trabalho.

A hipertensão arterial é o principal fator de risco de mortalidade por doenças cardiovasculares, estando relacionado ao aumento de sua incidência (KERNEY et al., 2010). Representa maior influência sobre o risco de doenças cardiovasculares do que hipercolesterolemia, hiperglicemia e obesidade (GRUNDY SM et al., 2005). Dados na literatura demonstram associações entre a dieta durante a gravidez e o aumento do risco do comprometimento cardíaco e risco de doença cardiovascular (WALLACE et al., 2001, LANGLEY-EVANS et al., 2014).

Ao investigarmos a pressão arterial da prole, tivemos o cuidado de evitar a exposição da prole ao estresse, assim sendo tal medida não pode ser realizada ao desmame, sob pena de causar interferências significativas nas análises do sistema cardiovascular, principalmente nas análises de plestimografia de cauda, uma vez que tal técnica é realizada com os animais não anestesiados. Além disso, tais manipulações seriam somadas ao estresse do desmame.

Observamos aumento da pressão arterial sistólica nos machos da prole DH adulta, indicando uma resposta sexo-específica. Os resultados anteriores do nosso grupo de pesquisa demonstraram que o consumo materno de dieta hiperlipídica não foi capaz de promover qualquer alteração na pressão arterial da prole aos 30 dias de vida (ZECA, 2015).

Diversos estudos têm evidenciado a relação entre características qualitativas e quantitativas da dieta materna e ocorrência de enfermidades crônicas na prole, entre elas, as doenças cardiovasculares (SCHAEFER EJ. et al., 2002).

Os hábitos alimentares maternos, apresentam-se como marcadores de risco para doenças cardiovasculares, por exemplo, o consumo elevado de colesterol participa da etiologia das dislipidemias, diabetes e hipertensão (MUSTAD VA et al., 2001) e modificações na composição lipídica da dieta podem promover alterações nos níveis séricos de colesterol, evidenciando o efeito da dieta nos níveis de colesterol plasmático, que pode ser significativamente modificado pela quantidade e qualidade dos ácidos graxos ingeridos.

Estudos sugerem que dietas pobres em gordura, ricas em proteínas e em carboidratos com alto teor de fibras promovem mais saciedade, com menor taxa calórica que alimentos gordurosos, produzindo benefícios para os níveis de lípidos sanguíneos e de pressão arterial (BRASIL, 2005; ASTRUP et al., 2000; CAUDILL et al., 1998).

Dados do nosso grupo de pesquisa apontam o aumento da massa cardíaca da prole DH aos 21 dias de idade. Conforme dados da literatura, é possível que esse aumento da massa ventricular seja o início de adaptação cardíaca frente ao surgimento da obesidade que teria direcionado para as alterações na função sistólica registradas aos 30 dias de idade. Há trabalhos como de BOER e colaboradores (2008) cujos animais da prole cujas progenitoras foram submetidas a restrição proteica na gestação, apresentaram diversas alterações em vias metabólicas; na pressão arterial; na atividade inflamatória e estresse oxidativo; nos processos de apoptose, autofagia e senescência pelo envelhecimento que poderiam de forma associada, causar hipertrofia celular e fibrose de tecidos e órgãos, incluindo do coração. De SILVA (2015) estudou o impacto da hipertrofia cardíaca (HC) e diabetes mellitus (DM) materna na prole cujos resultados sugerem que alterações ocorridas durante o período de gestação e lactação, em decorrência da presença de HC e /ou DM, se reproduzem na prole, precipitando um quadro inflamatório que pode ser a gênese das alterações cardiometabólicas. Os modelos experimentais de programação que envolvem dieta obsogênicas e observam a prole jovem demonstram o aumento de tônus simpático (SAMUELSSON et al., 2013b; BLACMORE et al., 2014) e este aumento também está relacionado ao surgimento da hipertensão arterial.

Outro fator relacionado à gênese e/ou manutenção da hipertensão arterial é o consumo elevado de sódio, tendo em vista que este cátion é o mais abundante no líquido extracelular, que, juntamente com outros íons (potássio e cloreto), desempenham papel fundamental na manutenção da pressão osmótica e do equilíbrio hídrico e ácido-básico do organismo. Devido a essa característica, sua ingestão elevada favorece a elevação dos níveis pressóricos e, em longo prazo, o desenvolvimento da hipertensão arterial (COZZOLINO et al.; 2012).

Em um estudo realizado por CABRAL e colaboradores (2012) foi demonstrado que a dieta materna pode promover alterações em transportadores renais de sódio e na sua regulação na prole adulta. Sendo assim, analisamos a concentração deste íon na prole e não observamos alterações na concentração plasmática de sódio ao desmame, mas ao analisarmos este parâmetro nas proles aos 180 dias, observamos aumento somente nos animais machos da prole DH em relação ao machos da prole C.

Investigamos possíveis efeitos renais do consumo materno de dieta hiperlipídica na prole, frente aos dados registrados da hipertensão arterial. Não observamos alteração no peso dos rins na fase de desmame nem na fase adulta. Considerando as diversas doenças que cursam com poliúria, como por exemplo, diabetes mellitus, doença renal policística e de certa forma a hipertensão arterial (WANG et al., 1996), monitoramos as proles, na fase adulta, em gaiola metabólica para coleta do volume urinário pois, a perda de néfrons compromete a função renal (BRENNER et al., 1988; ZANDI et al., 2006; MESQUITA et al., 2010). Não encontramos diferenças no volume urinário entre as proles. Não observamos diferenças nas análises das concentrações de creatinina (alterações na concentração urinária de creatinina, pode-se considerar que há algum problema na função renal, que não estarão fazendo a filtração do sangue da forma adequada) (DUSSE et al., 2016), K^+ , Cl^- , cálcio normalizado (nCa), cálcio ionizável (iCa) e o cálcio total (tCa) realizadas entre as fêmeas das proles, no entanto, na mesma avaliação realizada nos animais machos das proles observamos diferença somente na concentração do eletrólito Cl^- que estava menor nos machos da prole DH em relação a prole C. Sendo este o principal ânion extracelular, tendo relevante papel na regulação de fluidos corpóreos, como distribuição de água no organismo, manutenção da pressão osmótica do plasma e a neutralidade elétrica, sua carência pode contribuir para problemas circulatórios. Uma deficiência de cloreto é rara, pode resultar em alcalose, uma condição de risco de vida em que o sangue torna-se excessivamente alcalino.

Há evidências de que indivíduos que desenvolvem pressão arterial elevada teria uma falha na capacidade dos rins de excretar sódio (MENETON et al., 2005). Outro fator relacionado ao aumento da pressão arterial em animais programados, são alterações nos componentes do SRAA intra-renal (MESQUITA et al., 2010; VACCARI et al., 2013). O SRAA é tradicionalmente conhecido por suas ações endócrinas sistêmicas exercidas pela angiotensina II (AII). Apesar da AII não ser o único produto biologicamente ativo, certamente é o mais bem estudado e tem seus efeitos amplamente conhecidos. A AII tem ação indubitável sobre a hemodinâmica renal e a conservação de sódio, podendo, assim, estar diretamente implicada na fisiopatologia da hipertensão sistêmica (RODRIGUES CIS, 2000).

O equilíbrio do íon Na^+ e sua regulação pelo rim são determinantes para o volume sanguíneo e, portanto, da pressão arterial. Não observamos alteração nas análises de concentração urinária de sódio em nenhuma das proles. Através de dosagens séricas, foi observado aumento na concentração plasmática de sódio nos machos adultos da prole DH.

O conceito de que existe armazenamento intersticial de sódio na pele, conforme proposto pelo grupo de Titze (2004), abre uma nova perspectiva sobre as adaptações fisiológicas às mudanças nos eletrólitos da dieta. Quando entendermos melhor os processos regulatórios envolvidos no armazenamento de sódio e suas contribuições quantitativas para a homeostase volêmica, também poderemos abrir novos caminhos terapêuticos no tratamento da hipertensão e danos nos órgãos-alvo (RABELINK et al., 2009). Há na literatura (SCHNEIDER et al., 2017) estudos sobre como a pele pode estocar Na^+ e esse estoque pode estar relacionado com alterações na pressão arterial. Titze e colaboradores (2004) demonstraram que há reservatórios corporais em humanos. Existem estudos relacionando esse armazenamento tecidual com o desenvolvimento de hipertensão essencial e em ratos esse sítios são a pele e músculos (que não foi objetivo de estudo neste trabalho). Caso haja uma deficiência no processamento de eletrólitos, a resultante seria o acúmulo de sódio na pele e aumento da pressão arterial. As alterações nas proteínas da pele que agregam sódio e água ainda precisam de mais estudos para serem elucidados.

Assim sendo, por meio de aferições de peso na pele das proles e dosagens do sódio, na busca de alterações acarretadas pelo consumo materno de dieta hiperlipídica,

detectamos aumento do peso seco da pele, diminuição do sódio relativo da pele e água total da pele nos machos da prole ao desmame. Ao analisarmos os mesmos parâmetros na fase adulta da prole, observamos diminuição apenas da água total da pele nos machos. Estes dados indicam uma resposta sexo-específica em animais da prole cujas matrizes foram submetidas à dieta hiperlipídica.

As funções da água no corpo são muitas, portanto, uma perda hídrica pode ser um sinal de alerta. O registro da diminuição de água total da pele ocorreu sem desajuste na concentração de sódio na pele dos grupos, esse conteúdo hídrico subtraído da pele dos machos do grupo DH pode estar sendo utilizado em alterações nas proteínas da pele que agregam sódio e água, que ainda precisam ser elucidadas, regularizar a osmolalidade plasmática e pode ser relacionada ao sexo uma vez que nas fêmeas essa alteração não foi observada em nenhuma fase.

Outra possibilidade é que a capacidade de tornar o sódio retido osmoticamente inativo na pele e outros compartimentos extracelulares pode estar prejudicada (TITZE et al., 2003). Estudos de longo prazo sugerem que ao sódio total do corpo flutua independente da ingestão ou do peso corporal, a noção de armazenamento de sódio na pele e em outros reservatórios também são consistentes com a idéia de que grandes quantidades podem ser armazenadas sem acúmulo paralelo de água. Titze e colaboradores (2014) através da técnica de ressonância magnética, em humanos, mediu o sódio na pele e panturrilha, e em seguida, fizeram medidas diretas desses tecidos por meio de espectrometria de absorção atômica (TITZE et al., 2014). Sendo assim, o sódio poderia ter vindo de outro reservatório, como o músculo que não foi objeto de estudo neste trabalho.

Nossos dados demonstram que o consumo materno de dieta hiperlipídica promoveu maior massa corporal ao desmame. As alterações de concentração plasmática de sódio, sexo específica somente observadas na fase adulta, pode ter contribuído para o aumento da pressão arterial sistólica registrado nos animais machos da prole. Esses eventos podem estar relacionados com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão.

6 CONCLUSÃO

O consumo materno de dieta hiperlipídica é capaz de promover o aumento da massa corporal e cardíaca da prole ao desmame. Nestas, apenas os animais machos apresentaram, na pele, aumento do peso seco, diminuição da água total e do sódio relativo. Na fase adulta da prole, o consumo materno de dieta hiperlipídica promoveu aumento da concentração plasmática de sódio e da pressão arterial sistólica (PAS) somente nos animais machos. Das alterações sexo específicas precoces apenas a diminuição de água total da pele foi registrada na fase adulta.

A correlação entre os eventos causadores da programação metabólica e o aparecimento de doenças cardiovasculares tem sido atribuída à nutrição materna, visto que a alimentação materna desequilibrada, durante a gestação e lactação, pode predispor a prole à doenças durante a vida adulta. No nosso modelo observamos que o consumo materno de dieta hiperlipídica promove aumento na concentração plasmática de sódio e da pressão sistólica na prole adulta de modo sexo-específico. Esses eventos podem estar relacionados com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABURTO, NJ. **Effect of lower sodium intake on health: systematic review and Meta analyses.** British Medical Journal, p. 346: f1326, 2013.

ADROGUE HJ, MADIAS NE; **Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension.** N Engl J Med; 356: 1966–1978, 2007.

ALDERMAN MH. **Reducing dietary sodium: the case for caution.** JAMA.;303(5): 448-9, 2010.

ALFRADHI MZ, OZANNE SE. **Developmental programmeing in response to maternal overnutrition.** Front Genet , 2: 27, 2011.

ANDREASE NJ, HYDE MJ, GALE C, PARKINSON JR, JEFFRIES S, HOLMES E. **Effect of maternal body mass index on hormones in breast milk: a systematic review.** PLoS One.; 9 (12): e11543, 2014.

ANDREAZZI AE. **Impaired sympathoadrenal axis function contributes to enhanced insulin secretion in prediabetic obese rats.** Experimental Diabets Research v 2; 2-10, 2011.

APPEL LJ, BRANDS MW, DANIELS SR, KARANJA N, ELMER PJ, SACKS; FM. American Heart Association. **Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association.** Hypertension.; 47: 296–308, 2006.

ASHWOOD P, KWONG C, HANSEN R. **Brief report: Plasma leptin levels are elevated in autism.** J Autism Dev disord; 39:169-75, 2008.

ASTRUP A. **The role of dietary fatin body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies.** British Medical Journal, v. 83, p. 25-32, 2000.

BARKER DJ. **The intrauterine origins of disturbed cholesterol homeostasis.** Acta Pediatr.; 88 (5): 483-4, 1999.

BARKER, DJ. **The fetal origins of adult diseases.** Proc.Biol. Sci; 262 (1363): 37-43, 1995.

BARKER, DJ. **Fetal programming of coronary heart disease.** Trends Endocrinol. Metab.; 13 (9): 364-8, 2002.

BEILBY J. **Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition.** Circulation 109: 433-438, 2004.

BENTON PM, SKOUTERIS H, HAYDEN M. **Does maternal psychopathology increase the risk of pre-schooler obesity? A systematic review.** (87C): 259-82, 2015.

BILBO SD, TSANG V. **Enduring consequences of Maternal Obesity for brain inflammation and behavior of offspring.** FASEB J.; 24:2104-2115, 2010.

BOBULESCU IA. **Renal lipid metabolism and lipotoxicity.** Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.; 19:393-402, 2010.

BOBULESCU IA, DUBREE M, ZHANG J, MCLERO YP, MOE OW. **Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺/ H⁺ exchange and ammonium secretion.** Am.J. Physiol. Renal.; 294:1315-1322, 2008.

BOELSMA E, HENDRIKS H, ROZA L. **Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids.** Am J Clin Nutr.; 73(1): 853-64, 2001.

BOELSMA E, VIJVER L, GOLDBOHM R, KLOPPING-KETELAARS I, HENDRIKS H, ROZA L. **Human skin condition and its associations with nutrient concentration in serum and diet.** Am J Clin Nutr.; 77(1): 348-55, 2003.

BOUANANE S, MERZOUK H, BENKALFAT NB, BERNEY DM, DESAI M, PALMER DJ, GREENWALD S, BROWN A, HALES CN. **The effects of maternal protein deprivation on the fetal rat pancreas: major structural changes and their recuperation.** J Pathol; 183 (1):109-115, 1997.

BOZA JC, RECH L, SACHETT L, MENEGON DB, CESTARI TF. **Manifestações dermatológicas da obesidade.** Rev HCPA; 30(1): 55-62, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira.** Brasília, 2005.

BRAUN K, CHAMPAGNE FA. **Paternal influences on offspring development: behavioral and epigenetic pathways.** J Neuroendocrinol.; 26 (10): 697-706, 2014.

BRUCE KD, CAGAMPANG FR, ARGENTON M, ZHANG J, ETHIRAJAN PL, BURDGE GC. **Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression.** Hepatology; 50(6):1796-1808, 2009.

BURNS SP, DESAI M, COHEN RD, HALES CN, ILES RA, GERMAIN JP. **Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation.** J of Clin Invest; 100:1768-1774, 1997.

CABLER S, AGARWAL A, FLINT M, DU PLESSIR SS. **Obesity: modern man's fertility Nemesis.** Asian J Androl.; 12 (4) 480-9, 2010.

CABRAL AD, KAPUSTA DR, KENINGS VA, VARNER KJ. **Central alpha2-receptor mechanisms contribute to enhanced renal responses during ketamine-xylozine anesthesia.** American Journal of Physiology, 275(6 Pt 2):R1867-74, 1998.

CALKINS K, DEVASKAR SU. **Fetal origins of adult disease.** Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care; 41:158-76, 2011.

CAMERON NM, CHAMPAGNE FA, PARENT C, FISH EW, OZAKI-KURODA K, MEANEY M J. **The programming of individual differences in defensive responses and reproductive strategies in the rat through variations in maternal care.** Neurosci Biobehav.; 29 (4-5): 843-65, 2005.

CARVALHO T, MARA, LS. **Hidratação e Nutrição no Esporte.** Rev Bras Med Esporte. v. 16, 2, Mar/ Abr. 2010.

CARVLHEIRA JB, TORSONI MA, UENO M, AMARAL ME, ARAUJO EP, VELLOSO LA, GONTIJO JA, SAAD MJ. **Cross-talk between the insulin and leptin signaling systems in rat hypothalamus.** Obes Res.; 13: 48-57, 2005.

CAUDILL, SP. **Assessment of current National Cholesterol Education Program guidelines for total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, and LDL-cholesterol measurements.** Clinical Chemistry, v. 44, p. 1650-1658, 1998.

CHEN C, ZHU Z, YAN Z, NI Y.P-513: **High fat plus high salt diet induced metabolic syndrome in wistar rat.** Am J Hypertens: 17: 220-35, 2004.

CHEN H, SIMAR D, LAMBERT K, MERCIER J, MORRIS MJ. **Maternal and poetnatal Overnutrition Differentially Impact Appetite Regulators and fuel Metabolism.** Endocrinology; 149:5348-356, 2008.

CHEN, J. **The metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease in US adults.** Ann Intern Med, v. 140, p.167-74, 2004.

CIANFARANI S, AGOSTONI C, BEDOGNI G, CANANI RB, BRAMBILLA P, NOBILI V. **Effect of intrauterine growth retardation on liver and long-term metabolic risk.** International Journal of Obesity.; 36: 1270-7, 2012.

CINIK N, BASKIN E, AGRAS PI, KINIK ST, TURAN M, SAATCI U. **Effect of obesity on inflammatory markers and renal functions.** Acta Pediatr.; 94: 1732-1737, 2005.

COOK NR, SACKS F, MACGREGOR G. **Public policy and dietary sodium restriction.** JAMA. May 19; 303 (19): 1917-8, 2010.

CORONA G, MANUCCI E, SHULMAN C, PETRONE L, MANSANI R, CILOTTI A, BALERCIA G, CHIARINI V, FORTI G. **Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction.** Eur Urol.: 50(3): 595-604, 2006.

COWBUR AS, TAKEDA N, BOUTIN AT, KIM JW, STERLING JC, NAKASAKI M, SOUTHWOOD M, GOLDRATH AW, JAMORA C, NIZET V, CHILVERS ER, JOHNSON RS. **HIF isoforms in the skin differentially regulate systemix arterial pressure.** Proc Natl Acad Sci U S A . 110 (43): 17570-17575, 2013.

CRIGGS, M A, JOHNSTIN R, ELLEDGE E. Mineral Analysis of biological materials. J. Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 13: 99-101, 1941.

CUNHA AJLA, LEITE AJM, ALMEIDA IS. **The pediatrician's role in first thousand days of the child: The pursuit of healthy nutrition and development.** J. Pediatr (Rio J).; (6 Suppl 1): S44-S51, 2015.

CUPPARI, L. **Nutrição clínica no adulto.** ed 3, p 578, 2014.

CURLEY JP, CHAMPAGNE FA, **Influence of maternal care on the developing brain: Mechanisms, temporal dynamics and sensitive periods.** Front Neuroendocrinol.; 40: 52-66, 2016.

DAS UM. **Is obesity an inflammatory condition?** Nutrition; 17: 953-66, 2001.

DEAN, J. A.; **Flame Photometry**, McGraw-Hill: New York. 1960.

DESAI M, JELLYMANe JK, HAN G, BEALL M, LANE RH, ROSS M G. **Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome.** Am J Obstet Gynecol.; 211 (3): 237, 2014.

DOS SANTOS P G, SANTANA DOS SANTOS L, DOS SANTOS C G, MATOS P G, ABENSUR A D, COUTO DR. **Maternal and Post-Weaning Exposure to a High Fat Diet Promotes Visceral Obesity and Hepatic Steatosis in Adult Rats.** Nutr Hosp; 32 (4): 1653-1658, 2015.

DURNWALD C, LANDON M. **Fetal links to chronic disease: the role of gestational diabetes mellitus.** Am J Perinatol.; 30:343-6, 2013.

DUSSE LMS, RIOS DRA, SOUSA LPN, MORAES RMMS, DOMINGUETI CP, GOMES KB. **Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente?** Revista Brasileira de análises clínicas. 10.; 2448-3877, 2016.

EATON SB, KONNER M. **Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications.** N Engl J Med.; 312:283-9, 1985.

ELAHI MM, CAGAMPANG FR, MUKHTAR D, ANTHONY FW, OHRI SK,

ERM Z. **Obesidade na infância e adolescência.** Rev Saude Publica.; 14:124, 1996.

FEIL R, FRAGA MF. **Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications.** Nature Rev Gen.; 13:97-109, 2012.

FERNANDEZ CD, BELLENTANI FF, FERNANDES GS, PEROBELLI JE, FAVARETO AP, NASCIMENTO AF, COCOGNA AC, KEMPINAS WD. **Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility.** Reprod Biol Endocrinol; 9: 32, 2011.

FRASSETO LA, MORRIS R CJr, SELLMAYER DE, SEBASTIAN A. **Adverse effects of sodium chloride on bone in the aging human population resulting from habitual consumption of typical American diet.** J Nutr.; 138 (2): 419S-22S, 2008.

GAILLARD D, PASSILY-DEGRACE P, BESNARD P. **Molecular mechanisms of fat preference and overeating.** Ann N.Y acad Sci.; 1141: 163-85, 2008.

GLUCKMAN PD, HANSON MA, PINAL C. **The developmental origins of adult disease.** Matern Child nutr.; 1:130-41, 2005.

GRAUDAL N, JÜRGENS G, BASLUND B, ALDERMAN MH. **Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis.** American Journal of Hypertension, v. 27, p. 1129–1137, 2014.

GODFREY KM, GLUCKMAN PD, HANSON MA. **Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives.** Trends Endocrin Met.; 21: 199–205, 2010.

GOUL EM. **The effect of ketamine/xylazine and carbon dioxide on plasma luteinizing hormone releasing hormone and testosterone concentrations in the male Norway rat.** Laboratory Animals, 42: 483-488, 2008.

GRAYSON BE, LEVASSEUR PR, WILLIAMS SM, SMITH MS, MARKS DL, GROVE KL. **Changes in melanocortin expression and inflammatory Pathways in fetal offspring of nonhuman primates fed a high-fat diet.** Endocrinology;151:1622-32, 2010.

GRAUDAL NA, HUBECK-GRAUDAL T, JURGENS G. **Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride** Cochran Database of Sustematic Reviwes, v.11, 2011.

GRAUDAL NA, HUBECK-GRAUDAL T, JURGENS G. **Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v.11, 2011.

GREGORIO BM, SOUZA-MELLO V, CARVALHO JJ, MANDARIM-DE-LACERDA CA, AGUILLA MB. **Maternal high-fat intake predisposes nonalcoholic**

fatty liver disease in C57BL/6 offspring. Am J Obstet and Gynecol; 203(5):495e1-495e8, 2010.

GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL RH, FRANKLIN BA. **Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.** Circulation; 112(17): 2735-52, 2005.

GRUNDY SM, ABATE N, CHANDALIA M. **Diet composition and the metabolic syndrome: What is the optimal fat intake?** Am J méd; 113(9B): 25S-9, 2002.

GUERRA A. **Fatores de risco cardiovascular na infância de doença com expressão clínica na idade adulta.** Acta Pediátr Port. 39(1): 23-9, 2008.

GUPTA N, SHAH P, NAYYAR S, MISRA A. **Childhood obesity and metabolic syndrome in developing countries.** Indian J. Pediatr.; 80 Suppl 1: 28-37, 2013.

HALFON N, VERHOEF PA, KUO AA. **Childhood antecedents to adult cardiovascular disease.** Pediatr Rev. Feb; 33 (2): 51-61, 2012.

HANSON MA. **Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice.** BrJ Nutr; 102 (4): 514-9, 2009.

HE FJ, LI J, MACGREGOR GA. **Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials.** British Medical Journal, p. 346: f1325, 2013.

HEER M, BAISCH F, KROPP J. **High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans.** Am J Physiol Renal Physiol; 278: F585–F595, 2000.

HEER M, FRINGS-MEUTEN P, TITZE J, BOSCHMANN M, FRISH S, BAECKER N. **Increasing sodium intake from a previous low or high intake affects water, electrolyte and acid-base balance differently.** Br J Nutr.; 101(9): 1286-94, 2009.

HEERWAGEN MJ, MILLER MR, BARBOUR LA, FRIEDMAN JE. **Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.; 299 (3) 711-22, 2010.

HOCHBERG Z, FEIL R, CONSTANCIA M, FRAGA M, JUNIEN C, CAREL JC, BOILEAU P, LE BOUC Y, DEAL CL, LILLYCROP K, SCHARFMANN R, SHEPPARD A, SKINNER M, SZYF M, WATERLAND RA, WAXMAN DJ, WHITEHEAD E, ONG K, ALBERTSSON -WIKLAND K. **Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming.** *Endocr Rev.* Apr; 32(2): 159-224, 2011.

HOFFMAN DJ, SAWAYA AL, VERRESCHI I, TUCKER KL, ROBERTS SB. **Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from São Paulo, Brazil.** *Am J Clin Nutr.*; 72 (3):702-7, 2000.

HOOPER L, AL-KHUDAIRY L, ABDELHAMID AS, REES K, BRAINARD JS, BROWN TJ, AJABNOOR SM, O'BRIEN AT, WINSTANLEY LE, DONALDSON DH, SONG F, DEANE KHO. **Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.** *Cochran database of Systematic Reviews*, Issue 11 . Art. N0: CD011094, 2018.

HOWIE GJ, SLOOBODA DM, KAMAL T, VICKERS MH. **Maternal nutrition history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet.** *JPhysiol.*;587 (Pt4): 905-15, 2009.

HSUEH WA, QUINONES MJ. **Role of endothelial dysfunction in insulin resistance.** *Am. J. Cardiol*; 300(92): 10-7, 2003.

HURT R T . **Obesity Epidemic.** *Journal of Parenteral and Nutrition* v35, n 5 suppl, p 4S-13S, 31 Aug, 2011.

JACOB S, TEIXEIRA DS, GUILHERM C, DA ROCHA CF, ARANDA BC, REIS AR, DE SOUZA MA, FRANCHI CR, SANVITTO GL. **The impact of maternal consumption of cafeteria diet on reproductive function in the offspring.** *Physiol Behav.*: 129: 280-6, 2014.

JACQUES J, DEBETS M, AGNIESZKA E, MICHAEL F, SMITH C ,SMITH TL. **Effects of anesthetics on systemic hemodynamics in mice.** *American Journal of Physiology*, 287: H1618–H1624, 2004.

- JAENISH R, BIRD A. **Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals.** Nature Genetics v.33, n. 3S, p. 245-254, 2003.
- JANSSEN BJ, DE CELLE T, DEBETS JJ, BROUNS AE, CALLAHAN MF, SMITH TL. **Effects of anesthetics on systemic hemodynamics in mice.** American Journal of Physiology, 287(4): H1618-24, 2004.
- JÜRGENS G, GRAUDAL NA. **Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v.1, 2004.
- KAMBHAMN N, MARKOWITZ GS, VALERI AM, LIN J, AGATI VD. **Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic.** Kidney International.; 59; 1498-1509, 2001.
- KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, WHELTON PK, HE J. **Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review.** Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. J. Hypertens.:22: 9-11. 2004.
- KELLEY AE, SCHIHZ CA, LANDRY CF: **Neural systems Recruited by drug and food related cues: Studies of gene activation in cortico-Limbic regions.** Physiol Behav; 86:11-14. 2005.
- KINCAID-SMITH P. **Hypothesis: Obesity and insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labeled hypertensive nephrosclerosis.** J. Hypertens. V 22, p. 1052-1055. 2004.
- KNIGHT SF, QUIGLEY JE, YUAN J, ROY SS, ELMARAKBY A, IMIG JD. **Endothelial dysfunction and the development of renal injury in Spontaneously Hypertensive rats fed a high-fat diet.** Hypertension.; 51:352-359, 2008.
- KINSLEY CH. **The neuroplastic maternal brain.** Horm. Behav.; 54 (1): 1-4, 2008.
- KOPP C, LINZ P, DAHLMANN A. **23 Na ressonância magnética de tecido determinado sódio em indivíduos saudáveis e hipertensos.** Hipertensão; 61: 635-640, 2013.

KOPP C, LINZ P, HAMMON M. **23 Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients.** Hypertension.; 61: 635-640. 2013.

KOTCHEN T, COWLEY Jr A AW, FROLICH E.D. **Sal em saúde e doença - um equilíbrio delicado.** N Engl J Med.; 368: 1229-1237, 2013.

KOTSIS V, STABOULI S, PAPAKATSIKA S, RIZOS Z, PARATI G. **Mechanisms of obesity-induced hypertension.** Hypertension Research; 33: 386-393, 2010.

KUME S. **Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet.** J. Am. Soc. Nephrol.; 18: 2715-2723, 2008.

LATORRACA MQ, CARNEIRO EM, BOSCHERO AC, MELLO MR. **Protein deficiency during pregnancy and lactation impairs glucose-induced insulin secretion but increases the sensitivity to insulin in weaned rats.** Br J Nutr 80:291-297, 1998.

LILLYCROP KA. **Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease.** Proceedings of the Nutrition Society v. 70, n.1, p. 64-72, 2011.

LOWENSOHN R I, STADLER D D, NAZE C. **Current Concepts of Maternal Nutrition.** Obstetrical and Gynecological Survey, vol. 71, 7-10, 2016.

LUCAS A. **Programming by early nutrition in man.** Ciba Found Symp; 156:38-50, 1991.

MAGNODOTTIR EV, THOSTEINSSON T, THOSTEINSSON S, HEIMISDOTTIR M, OLAFSDOTTIR K. **Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and Human male subfertility.** Hum Reprod: 20(1):208-215, 2005.

MALOYAN A, MURALIMANO HARAN S, HUFFMAN S, COX LA, NATAHANI ELSZ PW, MYATT L, NLJLANIJ MN. **Identification and Comparative Analyses of Myocardial miRNAs Involved in the Fetal Response to Maternal Obesity.** Physiol Genomic, V.50, p. 124-129, 2013.

MAMUN AA, MANNAN M, DOI SA. **Gestational weight gain in relation to offspring obesity over the life course: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis.** *Obs Rev.*;15(4):338-47, 2014.

MARTELLI A. **Sistema Renal e sua Influência no Controle em Longo Prazo da Pressão Arterial.** *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde*, v. 15, n. 1, 2013.

MASUYAMA H, MITSU T, NOBUMOTO E, HIRAMATSU Y. **The Effects of High-Fat Diet Exposure in Utero on the Obesogenic and Diabetogenic.** *Endocrinology*:156(7), 2482-91, 2015.

MATHIAS J, MAUI J, NOSTER R, MEINI H, CHAO Y, GERSTENEGGER H. **Sodium chloride is an ionic chekpoint for human Th2 cells and shapes the atopie skin microenvironment.** *Science Translational Medicine* Vol.11, Issue 480, 2019.

MENDONÇA R, RODRIGUES G. **As principais alterações dermatológicas em pacientes obesos.** *ABCD Arq Bras Cir Dig.*:24(1): 68-73, 2011.

MENTE A. **Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies.** *Lancet*, v. 388, p. 465–475, 2016.

MESHKANI R, ADELI K. **Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease.** *Clin Biochem* 42(13-14):1331-1346, 2009.

MICHALAKIS K, MINTZIORI G, KAPRRARA A, TARLATZIZ BC, GOULIS DG. **The complex interation between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis a narrative review.** *Metabolism*; 56 (4): 457-78, 2013.

MILLER A, ADELI K. **Dietary fructose and the metabolic syndrome.** *Curr Opin Gastroenterol* 24 (2): 204-209, 2008.

MOZAFFARIAN D. **Global sodium consumption and death from cardiovascular causes.** *The New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 7, p. 624–634, 2014.

NERRY C, EDLOW AG. **Effects of maternal Obesity on fetal programming: Molecular Aproaches.** *Cold Spring Harb Perspect Med.*; 6 (2), 2015.

NG SF, LIN RC, LAYBUTT DR, BARRES R, OWENS JA, MORRIS MJ. **Chronic High-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring.** Nature.; 467: 963-6, 2010.

OBEN JA, MOURALIDARAN A, SAMUELSSON AM, MATTHEWS PJ, MORGAN ML, MCKEE C. **Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring nonalcoholic fatty liver disease in mice.** J Hepatol; 52 (6): 913-920, 2010.

O'DONNELL M. **Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events.** The New England Journal of Medicine, v. 371, p. 612–623, 2014.

OLIVEIRA AMA, CERQUEIRA EMM, OLIVEIRA AC. **Prevalência de Sobrepeso e Obesidade Infantil na Cidade de Feira de Santana BA: detecção na família x diagnóstico clínico.** J Pediatr. 79 (4): 325-328, 2003.

OZANNE SE, ROONEY KB. **A Systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemia control.** Int J Obes.; 35 (3): 325-35. 2011.

OZANNE SE, SMITH GD, TIKERPAE J, HALES CN. **Altered regulation of hepatic glucose output in the male offspring of protein-mal nourished rat dams.** Am J Physiol; 270 (4): E559-564, 1996.

PADILHA BM. **Sódio e sua associação com alterações na pressão arterial, no estado nutricional e no perfil lipídico de mulheres hipertensas** 612.3 CDD (23 ed) UFPE (CCS2018-109), 2018.

PARKIH A, LIPSITZ SR, NATARAJAN S. **Association between a DASH-like diet and mortality in adults with hypertension: findings from a population-based follow-up study.** Am J Hypertens.; 22 (4):409-16, 2009.

PARRA-CABRERA S, HERNANDEZ B, DURAN-ARENAS L, LOPEZ-ARELLANO O. **Alternative models for the epidemiological analysis of obesity as a public health problem.** Rev. Saude Publica.; 33 (3):314-25, 1999.

PATEL MS, SRINIVASAN M. **Metabolic Programming: Causes and Consequences.** J Biol Chem; 1629-1632, 2002.

PAULA RB, FERNANDES N, CARMO VMP, ANDRADE LCF, BASTOS MG. **Obesidade e Doença renal crônica.** J. Bras. Nefrol.; 28(3): 158-164. 2006.

PÉRUSSE L, BOUCHARD C. **Gene-diet interactions in obesity.** Am J Clin Nutr.;72 (5Suppl): 1285S-90S, 2000.

PINHEIRO ARO, FREITAS SFT, CORSO ACT. **Uma abordagem epidemiológica da obesidade.** Rev Nutr Campinas; 17: 523-33, 2004.

PITSAVOS C, PANGIOTAKOS DB, PAPAGEORGIU C, TSETSEKOU E, SOLDATOS C, STEFANADIS C. **Anxiety in relation to inflammation and coagulation makers among healthy adults. The ATTICA study** Atherosclerosis; 185: 320-6, 2006.

POSTON, L. **Gestacional weight gain: influences on the long-term health of the child.** Curr Opin Clin Nutr Metab Care; 15 (3): 252-7, 2012.

PRADOS-LIMA OS, CRUZ IBM, SCHWANKE CHA. **Human food preferences are associated with a 5-HT2A serotonergic receptor polymorphism.** Mol Psychiatry; 11: 889-91, 2006.

PURBA M, KOURIS-BLAZOS A, WATTANAPENPAIBOON N, LUKITO W, ROTHENBER E, STEEN B. **Skin wrinkling: can food make a difference?** J Am Coll Nutr.; 20 (1): 71-80, 2001.

PUUMALA SE, HOYME HE. **Epigenetics in pediatrics.** Pediatr Rev. jan; 36 (1): 14-21, 2015.

QUADROS TMB, GORDIA AP, SILVA LR, SILVA DA, MOTA J. **Epidemiological survey in schoolchildren: determinants and prevalence of cardiovascular risk factors.** CAD. Saúde Publica. feb; 32(2): e00181514, 2016.

RABE J, MAMELAK A, MCLEGGUM P, MORISON W, SAUBER D. **Photoaging: Mechanisms and repair.** J Am Acad Dermatol.; 55(1):1-19, 2006.

RAHMOUNI K, CORREIA ML, HAYNES WG, MARK AL. **Obesity associated hypertension: new insights into mechanisms.** Hypertension; 45: 9-14, 2005.

RAIPURIA M, HARDY GO, BAHARI H, MORRIS MJ. **Maternal obesity regulates gene expression in the hearts of offspring.** Nutr Metab Cardiovasc Dis 25 (9): 881-888, 2015.

RAVELLI GP, STEIN Z, SUSSER M. **Obesity in Young men after famine exposure in utero and early infancy.** N E J Med; 295:349-353, 1976.

RAY GT, CROEN LA, HABEL LA. **Mothers of children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder: Healthy conditions and medical care utilization in periods before and after birth of the child.** Medcare: 47: 105-14, 2009.

REAVEN GM. **Role of insulin resistance in human disease.** Diabetes.;37(12): 1595-67, 1988.

RIVERA HM, CHRISTIANSEN KJ, SULLIVAN EL. **The role of maternal obesity in the risk of neuropsychiatric disorder.** Front Neurosci.; 9:194, 2015.

ROBERTSON CM, GERRY F, FOWKES R, PRICE JF. **Carotid intima-media thickness and the prediction of vascular events.** Vasc Med. 17 (4): 239-48, 2012.

RUST P, EKMEKCIOGLU C. **Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension.** Advances in Experimental Medicine and Biology, v. 956, p. 61-84, 2017.

SACKS DA, LIU AL, WOLDE-TSALDIK G, AMINI SB, HOUSTON-PRESLEY L, CATLANO PM. **What proportion of birth weight is attributable to maternal glucose among infants of diabetic women?** Am J Ob Gym; 194(2): 501-7, 2006.

SAKHA EEK. **Recent Advances in the pathophysiology of nephrolithiasis.** Kidney International.; 75: 585-595, 2009.

SAMUELSSON AM, MATHEUS PA, ARGENTON M. **Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming.** Hypertension.; 51(2): 383-392, 2008.

SAMUELSSON AM, MORRIS A, IGOSHEVA N, KIRKI SL, POMBO JM, COEN CW. **Evidence for sympathetic origins of hypertension in juvenile offspring of obese rats.** Hypertension; 55(1): 76-82, 2010.

SARANTEAS T, ZOTOS N, CHANTZI C, MOUROUZIS C, RALLIS G, ABAGNOSTOPOULOU S, TESSEROMATIS C. **Ketamine-induced changes in metabolic and endocrine parameters of normal and 2-kidney 1-clip rats.** European Journal of Anesthesiology, 22 (11): 875-878, 2005.

SCHNYDER B, PITTET M, DURAND J, SCHNYDER-CANDRIAN S. **Rapid effects of glucose on the insulin signaling of endothelial NO generation and epithelial Na transport.** Am J Physiol Endocrinol Metab; 282: 87-94, 2001.

SCHONFELD-WARDEN N, WARDEN CH. **Pediatric obesity. An overview of etiology and treatment.** Pediatr Clin North Am.; 44 (2):339-61, 1997.

SHEFFER- BABILA S, SUN Y, ISRAEL DD, LIU SM, NEAL-PERREY G, CHUA SC Jr. **Agouti-related peptide plays a critical role in leptin's effects on female puberty na reproduction.** Am J Physiol Endocrinol Metab: 305 (12):1512-20, 2013.

SILVA, JT. **Perfil Metabólico e inflamatório da prole adulta oriunda de fêmeas expostas a hipertrofia cardíaca e ao diabetes,** 93 fl. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Bioquímica e Fisiologia, 2017.

SKOOG DA, WEST DM, HOLLER FJ. **Analytical Chemistry: An Introduction,** 6^a ed., Saunders: Chicago, 1994.

SOLEIMANI, M. **Insulin resistance and hypertension: new insights.** Kidney International, v. 87, p. 497-499, 2015.

SOUBRY A, SCHILDKRAUT JM, MURTHA A, WANG F, HUANG Z, BERNAL A. **Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort.** BMC Medicine., 11:29-8, 2013.

SOULIMANE N, MERZOUK SA, GRETI J. **Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams.** Metabolism; 59(12):1701-1709, 2010.

SOUZA RV. **Novo atlas prático de dermatologia.** Porto Alegre: Artes Médicas, 2003.

SPARKS JD, SPARKS CE, ADELI K . **Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(9):2104-12, 2012.

STANFORD KL. **Exercise Before and During Pregnancy Prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic Health of male offspring.** *Diabetes* v 64, n 2, p. 427-433, 2015.

STRUZEL B, CABELLO H, QUEIROZ L, FALCÃO M. **Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais.** *Rev Bras Nutr Clin*; 22(2): 139-145, 2007.

SULLIVAN EL, GRAYSON B, TAKASHIAK D, ROBERTSON N, MAIER A, BETHEA CL. **Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring.** *J. Neurosci*::; 30(10): 3826-30, 2010.

SULLIVAN EL, NOUSEN EK, CHAMBLOU KA. **Maternal High fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behaviour.** *Physiol Behav*::; 123: 236-42, 2014.

SYMONDS ME, SEBERT SP, HYATT MA, BUDGE H. **Nutritional programming of the metabolic syndrome.** *Nat Rev Endocrinol.* Nov; 5(11): 604-10, 2009.

TAVERNE F. **Abdominal obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and cholesterol homeostasis.** *PhamaNutrition*, v.1, n.4 p. 130-136, 2013.

TAUBES G. **The soft science of dietary fat.** *SCIENCE*; 291: 2536-45, 2001.

TAYLOR PD, POSTON L. **Developmental programming of obesity in mammals.** *Exp Physiol*; 92: 287-298, 2007.

TERKEL J, BRIDGES RS, SAWYER CH. **Effects of transecting lateral neural connections of the medial pre optic area on maternal behavior in the rat: Nest building, pup retrieval and prolactina secretion** *Brain Res*; 169(2): 369-80. 1979.

TIE HT, XIA YY, ZENG YS, ZHANG Y, DAI CL, GUO JJ. **Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: a meta-analysis.** *Arch Gynecol Obstet*::; 289 (2):247-57, 2014.

TITZE J, KRAUSE H, HECHT H, DIETSCH, P, RITTWEGER J, LANG R, KIRSCH, KA, HILGERS KF. **Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model.** Am J Physiol Renal Physiol, 283(1):F134-41, 2002.

TITZE J, LANG R, ILIES C, SCHWIND KH, KIRSCH KA, DIETSCH P, LUFT FC, HILGERS KF. **Osmotically inactive skin Na storage in rats** Am J Physiol Renal Physiol, 285: F1108–F1117, 2003.

TITZE J, SHAKIBAIEI M, SCHAFFLHUBER M, SCHULZE-TANZIL G, PORST M, SHWIND KH, DIERSCH P, HILGERS KF. **Glycosaminoglycanpolymerization may enable osmotically inactive Na storage in the skin.** Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287: H203–H208, 2004.

TITZE J, BAUER K, SCHAFFLHUBER M, SCHWIND KH, LUFT FC, ECKARDT KU, HILGERS KF. **Internal sodium balance in DOCA-salt rats: a body composition study.** Am J Physiol Renal Physiol, 289(4): F793-802, 2005.

TITZE, J. **Sodium balance is not just a renal affair.** Curr Opin Nephrol Hypertens, 23:101-5, 2014.

TSO P, LIU M. **Ingested fat and satiety.** Physiol Behav.; 81(2): 275-87, 2004.

VOLPATO AM, SCHULTZ A, MAGALHÃES-DA-COSTA E, CORREA ML, AGUILA MB, MANDARIM-DE-LACERDA CA. **Maternal High-fat Diet Programs for metabolic Disturbances in offspring despite leptin Sensivity.** Neuroendocrinology; 96 (4): 272-84, 2012.

VUCETIC Z, KIMMEL J, TOTOKI K, HOLLENBERK E, REYES TM. **Maternal High-fat diet alters methylation and gene expression. Of dopamine and opioid-related genes.** Endocrinology: 151(10): 4756-4764, 2010.

WAKABAYASHI K. **Stress, Anesthesia and Blood Hormone Levels.** Shibayagi's Academic Information, 1-10, 2001.

WANG T, GIEBISCH G. **Effects of angiotensin II on electrolyte transport in the early and late distal tubule in rat kidney.** Am J Physiol.; 2719 (1):143-9, 1996.

WATERLND RA, GARZA C. **Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease.** Am J Clin Nutr.; 69 (2):179-97, 1999.

WATERLAND, ROBERT A. **Epigenetic Mechanisms Affecting Regulation of Energy Balance: Many questions, Few Answers.** Annual Review of Nutrition v. 34, n.1, p.337-355, 2014.

WHITE CL, PURPERA MN, MORRISON CD. **Maternal obesity is necessary for programming effect of high-fat diet on offspring.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.; 296 (5): 1464-72, 2009.

XU C, TANA S, ZHANG J, SEUBERT CN, GRAVENSTEIN N, SUMMERS C, VASILOPOULOS T, MARTYNYUK AE. **Anesthesia with sevoflurane in neonatal rats: developmental neuroendocrine abnormalities and alleviating effects of the corticosteroid and Cl importer antagonists.** Psychoneuroendocrinology, 60: 173–181, 2015.

YAMADA-OBARA N. **Maternal exposure to high-fat and high-fructose diet evokes hypoadiponectinemia and kidney injury in rat offspring.** Clinical and Experimental Nephrology v.20, n 6, p. 853-861, 2016.

YOSIPOVITCH G, DE VORE A, DAWN A. **Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity.** J.Am Acad Dermatol, jun; 56(6): 901 -16, 2007.

ZECA, S. **Efeito do consumo materno de dieta hiperlipídica sobre a função cardíaca da prole jovem.** 2015. 109f. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas)- Instituto de Biologia. Universidade Federal Rural o Rio de Janeiro. Seropédica. 2015.

ZHENG J, XIAO X, ZHANG Q, YU M, XU J, WANG Z. **Maternal and post-weaning high-fat, high-sucrose diet modulates glucose homeostasis and hypothalamic POMC promoter methylation in mouse offspring.** Metab Brain Dis; 30 (5) :1129-1137, 2015.

ZIMBERKNOPF E, XAVIER GF, KINSLEY CH FELÍCIO LF. **Prior parity positively regulates learning and memory in Young and middle age rats.** Com Med.; 61 (4): 366-77, 2011.