

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

SIMILARIDADES NAS DESIGUALDADES - UM MODELO ANIMAL
PARA O ESTUDO DA VULNERABILIDADE AO SEDENTARISMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
FÁBIO DA SILVA CUNHA

Porto Alegre, Brasil

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

SIMILARIDADES NAS DESIGUALDADES - UM MODELO ANIMAL
PARA O ESTUDO DA VULNERABILIDADE AO SEDENTARISMO

FÁBIO DA SILVA CUNHA

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Pelufo Silveira

Porto Alegre, Brasil

2013

CIP - Catalogação na Publicação

da Silva Cunha, Fábio
Similaridades nas Desigualdades - um modelo
animal para o estudo da vulnerabilidade ao
sedentarismo / Fábio da Silva Cunha. -- 2013.
81 f.

Orientador: Patrícia Pelufo Silveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. ATIVIDADE FISICA . I. Pelufo Silveira, Patrícia
, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

30/01/2013

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Roberto Fernandes Costa

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Elza Daniel de Mello

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Lucas de Oliveira Álvares

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Ao Núcleo de Estudos da Saúde da Criança e do Adolescente (NESCA), em especial, à minha orientadora Prof. Dra. Patrícia Pelufo Silveira, que sempre esteve presente na realização deste trabalho. Muito obrigado pelos ensinamentos, pelo exemplo de profissionalismo e pelas palavras certas no momento certo.

Ao Prof. Marcelo Zubaran Goldani por ter me apresentado ao NESCA.

À equipe do NESCA pelo auxílio, em especial à colega Ms Roberta Dalle Molle pelos ensinamentos constantes, colaboração, disponibilidade e imensa paciência.

À equipe da Unidade de Experimentação Animal (UEA/HCPA), à Engenharia Biomédica, ao Departamento de Bioquímica e ao Departamento de Estatística do HCPA-UFRGS pelo apoio nos experimentos realizados.

À Tati pelo amor e companheirismo. Ao Pedro por esperar o seu momento de brincar, mas com sua pergunta incessante: “Pai, quando termina esse trabalho?”

À minha família e amigos por entenderem minha ausência e me ajudarem nos momentos difíceis.

À Carmen, pela acolhida em Porto Alegre.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pela oportunidade.

Ao CNPq, Capes e FIPE pelo apoio financeiro.

A todos que de forma direta ou indireta me auxiliaram na realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: O modelo teórico, no qual perfis extremos de desigualdade coexistem num cenário complexo promovendo desfechos de saúde similares, denominado “similaridades nas desigualdades”, surgiu de evidências em humanos. O objetivo deste trabalho foi propor um modelo animal para refletir o fenômeno "similaridades nas desigualdades". **Métodos:** As ratas prenhes foram randomizadas pelo peso corporal, mantidas individualmente e no dia 10 de gestação foram divididas em três grupos: Controle (Cont), que recebeu ração padrão à vontade; Restrição Alimentar 50% (R50%), que recebeu 50% do consumo do grupo controle e Dieta Rica em Gordura (RG), que recebeu uma dieta rica em gordura à vontade. Essas dietas foram oferecidas a partir do dia 10 de gestação até o dia 21 de lactação. Em até 24 horas após o nascimento, todos os filhotes foram adotados por outras mães, formando os seguintes grupos: Cont_Cont, R50%_Cont, R50%_R50%, Cont_R50%, RG_Cont, RG_RG, Cont_RG. Peso corporal e consumo alimentar das genitoras, peso ao nascer, peso ao longo da vida e exercício físico voluntário foram comparados entre grupos por Equação de Estimação Generalizada (GEE), usando diferentes modelos estatísticos. ANOVA de duas vias foi usada para avaliar os desfechos de gordura abdominal e medidas bioquímicas. **Resultados:** O peso corporal das genitoras Cont e RG foi maior, comparado ao peso das genitoras R50%. Além de alguns efeitos isolados da exposição às dietas R50% ou RG durante momentos específicos perinatais (gestação e/ou lactação), o efeito das "similaridades nas desigualdades" foi observado no peso ao nascer (ambos filhotes R50% e RG foram mais leves do que os Cont) e na atividade física (os grupos extremos R50%_Cont e RG_Cont foram igualmente diferentes do grupo de referência Cont_Cont, sendo machos menos ativos e fêmeas mais ativas). O acompanhamento do peso corporal ao longo da vida mostrou que os machos pesaram mais que as fêmeas. Nenhum dos três modelos estatísticos evidenciou diferenças entre grupos no total de gordura abdominal. **Conclusão:** Este estudo contribui com a idéia de que as desigualdades em saúde estão relacionadas a resultados similares em saúde para ambos os extremos populacionais, e propõe um modelo animal para explorar ainda mais este efeito.

Palavras-chave: Atividade física, programação, origens desenvolvimentistas da saúde e da doença – DOHaD.

ABSTRACT

Introduction: We have previously proposed a theoretical model in which extreme unequal social backgrounds coexist in a complex scenario promoting similar health outcomes, named “Similarities in the inequalities”, and had evidence of this effect in humans. Our objective was to propose an animal model to reflect the “Similarities in the inequalities” phenomenon.

Methods: Rats were time-mated and randomly allocated to: Control (*Adlib*), receiving an *ad libitum* diet of standard laboratory chow, *50% food restricted (FR)*, receiving 50% of the *ad libitum*-fed dam’s intake and *high fat diet (HF)*, receiving a diet containing 45.0% fat. These diets were provided from day 10 of pregnancy throughout the 21-day of lactation. Within 24 hours after birth, all pups were cross-fostered to other dams, forming the following groups: *Adlib_Adlib*, *FR_Adlib*, *FR_FR*, *Adlib_FR*, *HF_Adlib*, *HF_HF*, *Adlib_HF*. Dam’s body weight and show consumption, pup’s birth weight, growth and physical activity in running wheels, was compared between groups through GEE, using different statistical models. Two-way ANOVA was used to evaluate abdominal fat and biochemical outcomes.

Results: Body weight of *Adlib* and *HF* dams was higher compared to *FR* dams. Apart from some isolated effects of the exposure to the *FR* or *HF* diets during specific perinatal times (gestation and/or lactation), the “Similarities in the inequalities” effect was seen in birth weight (both *FR* and *HF* pups were smaller than *Adlib* pups) and physical activity (the extreme groups *FR_Adlib* and *HF_Adlib* were similarly different from the reference group *Adlib_Adlib*, being less active in males and more active in females). Body weight monitoring throughout life showed that males were heavier than females. None of the three statistical models showed differences between groups in total abdominal fat.

Conclusion: Our study contributes to the idea that health inequalities are related to similar health outcomes for both populational extremes, and proposes an animal model to further explore this effect.

Keywords: Physical activity, programming, developmental origins of health and disease (DOHaD).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema da formação dos grupos antes a após adoção cruzada	32
Figura 2 - Caixas com rodas de corrida e contadores digitais	33
Figura 3 - Peso corporal em gramas ao longo da gestação das genitoras dos 3 grupos nutricionais (média+SEM). A análise por GEE demonstra interação grupo vs tempo, $p<0,001$; $n=9-17$ /grupo.	37
Figura 4 - Consumo alimentar em calorias ao longo da gestação das genitoras nos 3 grupos nutricionais (média+SEM). Análise por GEE demonstra interação grupo vs tempo, $p=0,003$; $n=8-17$ /grupo.	38
Figura 5 - Ganho de peso por calorias consumidas nos 3 períodos de gestação. Análise por GEE demonstra interação grupo vs tempo, $p<0,0001$; $n=12$ /grupo.....	39
Figura 6 - Peso ao nascer em gramas dos filhotes da leva 1 (média+SEM). Análise por GEE demonstra interação grupo vs sexo vs leva, $p=0,009$; $n=35-122$ /grupo.	40
Figura 7 - Peso ao nascer em gramas dos filhotes da leva 2 (média+SEM). Análise por GEE demonstra interação grupo vs sexo vs leva, $p=0,009$; $n=35-122$ /grupo.	41
Figura 8 - Peso ao longo da vida (Comparação Modelo 1). Análise por GEE demonstra interação sexo vs grupo vs tempo, $p<0,001$; $n=13-38$ /grupo.	42
Figura 9 - Peso ao longo da vida (Comparação Modelo 2). Análise por GEE demonstra interação sexo vs grupo vs tempo, $p<0,001$; $n=17-38$ /grupo.	43
Figura 10 - Atividade física dos machos em número de voltas nos diferentes intervalos de horários ao longo dos dias.	46
Figura 11 - Atividade física das fêmeas em número de voltas nos diferentes intervalos de horários ao longo dos dias..	47
Figuras 12 e 13 - Gordura abdominal total, (renal + gonadal os valores expressos em percentual de peso corporal..	48

LISTA DE ABREVIATURA OU SIGLAS

ABA	Anorexia baseada na atividade
Cont	Controle
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DOHaD	Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença
GEE	Equações de Estimação Generalizada
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NEAT	Atividade sem exercício termogênico
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OP	Propenso a obesidade
OR	Resistente a obesidade
RCIU	Restrição do crescimento intra-uterino
R50%	Restrição 50%
RG	Rica em Gordura
SES	Status Sócioeconômico
SPA	Atividade física espontânea
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TGs	Triglicerídeos
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 ORIGENS DESENVOLVIMENTISTAS DA SAÚDE E DA DOENÇA - DOHaD	13
2.2 RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO	14
2.3 CONCORDÂNCIA OU CONTRASTE.....	16
2.4 TRANSIÇÃO SOCIAL E DEMOGRÁFICA	17
2.5 SIMILARIDADES NAS DESIGUALDADES.....	21
2.6 MODELOS ANIMAIS.....	23
2.7 ATIVIDADE FÍSICA - CONCEITO	24
2.8 EXERCÍCIO VOLUNTÁRIO.....	24
3 JUSTIFICATIVA	29
4 OBJETIVOS	30
4.1 OBJETIVO GERAL.....	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
5 METODOLOGIA.....	31
5.1 EXERCÍCIO FÍSICO VOLUNTÁRIO – RODAS DE CORRIDA	33
5.2 COLETA E ARMAZENAMENTO DOS TECIDOS	34
5.3 ASPECTOS ÉTICOS	34
5.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	35
5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	35
6 RESULTADOS	37
6.1 PESOS DAS GENITORAS DURANTE A GESTAÇÃO	37

6.2 CONSUMO ALIMENTAR DAS GENITORAS DURANTE A GESTAÇÃO.....	38
6.3 GANHO DE PESO EM RELAÇÃO AO CONSUMO CALÓRICO NA GESTAÇÃO....	38
6.4 PESO AO NASCER.....	40
6.5 GANHO DE PESO DURANTE A VIDA.....	41
6.6 EXERCÍCIO FÍSICO NAS RODAS DE CORRIDA	44
6.7 GORDURA ABDOMINAL	47
6.8 EXAMES BIOQUÍMICOS	49
7 DISCUSSÃO	52
8 CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS.....	65

1 INTRODUÇÃO

A atividade física promove um largo espectro de benefícios, incluindo bem-estar psicológico e qualidade de vida (DAHN, 2005; HAKIMM et al., 1998; PENEDO, 2005). Além disso, alguns dos principais problemas de saúde mundiais como obesidade e aterosclerose têm o comportamento sedentário como um fator de risco (GREEN et al., 2004; HORBER, 1996). Baixos níveis de atividade física são associados a risco elevado de mortalidade em adultos comparados a indivíduos que relatam níveis moderados ou altos (BIJNEN, 1998; HAKIMM et al., 1998).

Diferentes fatores têm sido propostos como determinantes de um estilo de vida ativo em humanos, incluindo variáveis demográficas, biológicas e emocionais em adição a condições ambientais. Além disso, a redução na atividade física devido aos altos níveis de violência urbana e falta de áreas de lazer, pode desempenhar um papel significativo no aumento das taxas de obesidade em crianças e também adultos (DA VEIGA et al., 2004).

Alguns estudos têm investigado que fatores perinatais influenciam os níveis de atividade física na vida adulta, embora algumas dessas associações tenham sido demonstradas em modelos animais (MATTHEWS, 1996; ZIMMERBERG; SHARTRAND, 1992). O sexo feminino, o nível sócioeconômico materno e o número de gestações são associados ao comportamento sedentário (HALLAL et al., 2006). Um estudo propõe que o peso ao nascer é inversamente correlacionado com o comportamento sedentário, principalmente em mulheres (AZEVEDO et al., 2008).

Recentemente, nosso grupo demonstrou que o padrão de atividade física na vida adulta se mostra similar em grupos sociais extremos (FERNANDES et al., 2009). No grupo menos privilegiado socialmente, a força física no local de trabalho impõe um maior nível de atividade. Por outro lado, indivíduos socialmente favorecidos são mais propensos a se

engajarem em estilos de vida saudáveis e atividades de lazer que envolva atividade física. Esse padrão particular de saúde e doença, no qual perfis extremos de desigualdade coexistem num cenário complexo, que promove desfechos de saúde similares foi denominado “similaridades nas desigualdades” (SILVEIRA et al., 2005b).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ORIGENS DESENVOLVIMENTISTAS DA SAÚDE E DA DOENÇA - DOHAD

Achados epidemiológicos na última década sugerem que os fatores ambientais ativos durante a fase embrionária e desenvolvimento fetal afetam o risco de desenvolver distúrbios metabólicos e cardiovasculares na idade adulta. Surge a hipótese do Fenótipo Pougador, na qual os indivíduos expostos à restrição de crescimento fetal seriam “metabolicamente programados” para poupar energia, favorecendo o crescimento e a sobrevivência; no entanto, esta “programação” seria estabelecida de forma persistente e resultaria numa gama de alterações na vida adulta como sobrepeso, aterosclerose e resistência à insulina (BARKER et al., 1993; GODFREY; BARKER, 2000). Esta hipótese foi largamente confirmada em inúmeros estudos epidemiológicos e clínicos, mas especialmente pela coorte de indivíduos exposta na vida fetal à *Fome Holandesa* durante a Segunda Guerra Mundial, na década de 1940, na qual observou-se aumento da incidência de obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes em homens adultos (PAINTER et al., 2005; RAVELLI et al., 1999).

A exposição aos glicocorticóides no período fetal tem sido proposta como um dos principais fatores atuantes na programação do maior risco para doenças crônicas em indivíduos nascidos com baixo peso (SECKL e MEANEY, 2004), associando-se à maior probabilidade de desenvolvimento tardio de hipertensão, diabetes e distúrbios psiquiátricos, como depressão e ansiedade. A atividade alterada do eixo HPA em períodos vulneráveis do desenvolvimento estaria envolvida na programação do padrão de saúde do indivíduo. Essa alteração seria determinada pela exposição crônica aos glicocorticóides maternos ou ao estresse durante a gestação (WEINSTOCK, 2005). Modificações epigenéticas representam

uma forma potencial na qual a "programação metabólica" ocorre e um mecanismo através do qual o estresse pré-natal e dieta materna podem resultar em mudanças de longo prazo no metabolismo. Enquanto a epigenética é conhecida por desempenhar um papel crítico na etiologia de muitos cânceres, só recentemente o envolvimento de mecanismos epigenéticos em outras condições fisiopatológicas, incluindo a síndrome metabólica, foi reconhecido (FEIL, 2006; WATERLAND e JIRTLE, 2004).

2.2 RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRA UTERINO

O crescimento fetal intra uterino é determinado pelo equilíbrio entre o potencial de crescimento fetal, determinado geneticamente, e a capacidade materno-placentária de fornecer nutrientes (BATTAGLIA e MESCHIA, 1986). Alguns fatores influenciam a nutrição fetal: a nutrição materna e o metabolismo, o fluxo de sangue útero-placentário, o tamanho da placenta, e a capacidade de transferência placentária (JANSSON et al., 2002). Em gestações complicadas por restrição do crescimento intra uterino (RCIU), todos esses fatores podem ser afetados (MARCONI e PAOLINI, 2008). A placenta pode adaptar o metabolismo fetal, e, por isso, a função de transporte da placenta poderia ser considerada como um "agente de programação" (AVAGLIANO et al., 2012).

Estudos relacionando baixo peso ao nascer com maior risco cardiovascular baseavam-se principalmente na restrição de crescimento intra-uterino como o fator causal dessas associações. Evidências recentes também sugerem que o padrão de crescimento da criança durante os primeiros anos de vida seja fortemente influenciado pelo padrão de crescimento fetal, o que pode determinar uma elevação na probabilidade de ocorrência de desfechos metabólicos desfavoráveis. Alterações no padrão de crescimento após o nascimento, principalmente em recém nascidos pré-termo com restrição de crescimento intra uterino,

relacionam-se significativamente com o desenvolvimento de doenças crônicas em idades subsequentes (SILVEIRA et al., 2007). A descoberta de uma ligação entre a experiência no útero e doença cardiovascular metabólica mais tarde é um dos mais importantes avanços em pesquisa epidemiológica. Há agora evidências crescentes de que as alterações no ambiente fetal têm consequências de longo prazo sobre a fisiopatologia endócrina e metabólica na vida adulta. Este processo foi denominado "programação fetal", e estudos mostram que a desnutrição da mãe durante a gestação leva à hipertensão, obesidade, hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperleptinemia nos filhos (VICKERS, 2003).

Estudos em animais confirmam o potencial para o desenvolvimento da programação da obesidade. A restrição calórica materna pré-natal é também associada com um maior depósito de gordura na prole quando esta é apresentada a uma dieta hipercalórica ou de alto teor de gordura na vida adulta (DESAI et al., 2005; VICKERS et al., 2000). Vários modelos animais ajudam a compreender os efeitos dos primeiros eventos da vida sobre os resultados comportamentais e metabólicos na idade adulta. A restrição alimentar grave durante a gestação de ratas (alimentação de 30% a 50% da ingestão *ad libitum*) promove profundo retardo do crescimento intra uterino na prole (DESAI et al., 2005; VICKERS et al., 2000) com diminuição da leptina plasmática e aumento da grelina (DESAI et al., 2005). A adoção cruzada fomenta uma recuperação do crescimento rápido, e resultando em aumento do peso, aumento do percentual de gordura corporal e níveis de leptina plasmática (DESAI et al., 2005). Estas observações sugerem que eventos combinados no início da vida podem levar a alterações nos padrões de balanço energético da prole adulta (DESAI et al., 2005).

2.3 CONCORDÂNCIA OU CONTRASTE

Em diversas espécies animais, influências ambientais atingem o feto através da mãe/placenta ou o neonato através da lactação, promovendo adaptações fisiológicas que aumentam a chance de o indivíduo sobreviver naquele meio. O modelo das respostas adaptativas preditivas sugere que o organismo em desenvolvimento tem a capacidade de prever o ambiente no qual crescerá, utilizando sinais hormonais maternos através da placenta e/ou através da lactação. Esses sinais fazem o indivíduo ajustar sua fisiologia de acordo com tal inferência. Se a previsão é correta, o risco para doenças é baixo. No entanto, se a inferência for errônea, há um aumento no risco para doenças, que provavelmente irão se manifestar após o período reprodutivo (e, portanto, não há “pressão” da seleção natural contra esta predição errônea durante a evolução). O risco para doenças, então, é o resultado do grau de concordância ou contraste (*match or mismatch*) (GLUCKMAN e HANSON, 2004), entre o ambiente previsto pelo indivíduo durante o período de alta plasticidade e desenvolvimento e o ambiente real em que este indivíduo vive na maturidade.

O modelo de concordância ou contraste introduz a idéia de uma plasticidade relacionada ao desenvolvimento (*developmental plasticity*), fenômeno no qual um genótipo origina uma variedade de estados fisiológicos em resposta a diferentes condições ambientais durante o desenvolvimento. Essas respostas adaptativas preditivas (GLUCKMAN e HANSON, 2004), ao contrário do conceito de fenótipo poupador, não têm um valor adaptativo imediato, mas predizem a adaptação a longo prazo com objetivo de garantir a sobrevivência, no mínimo, até o período reprodutivo. Por exemplo, o estresse materno sinaliza um ambiente externo adverso para o feto, levando a uma hiperreatividade crônica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) neste indivíduo, conferindo maior estado de alerta e maiores chances de sobrevivência (VAN DEN BERGH et al., 2005; WEINSTOCK, 2005).

As respostas adaptativas preditivas causariam uma alteração persistente do funcionamento do organismo, provavelmente através de processos epigenéticos, potencialmente transmissíveis através das gerações. Como aspectos essenciais para sobrevivência do indivíduo é de se esperar que a nutrição, o metabolismo, o crescimento, a reprodução e as respostas ao estresse sejam os fatores mais facilmente passíveis de programação (HALES e BARKER 1992).

O modelo da concordância ou contraste, em que o maior risco para doenças crônicas é o resultado do grau de contraste entre o ambiente fetal e o meio onde o indivíduo cresce, reflete a experiência de muitas pessoas que vivem em países em desenvolvimento. A incidência de RCIU é alta nesses locais, em parte pela alta prevalência de desnutrição entre as mulheres. Por outro lado, a ascensão econômica e melhoramentos na agricultura e industrialização têm transformado a nutrição de crianças e adultos, e a emergência de obesidade nos países em desenvolvimento tem sido relatada em diferentes locais do mundo (POPKIN e BISGROVE, 1998). O Brasil também segue este padrão de contraste, mesmo quando diferentes classes sociais são consideradas (SILVEIRA et al., 2005b).

2.4 TRANSIÇÃO SOCIAL E DEMOGRÁFICA

No Brasil, considerando as mudanças político/econômicas/sociais dos últimos 40 anos, as desigualdades sociais parecem interagir de uma forma complexa. A obesidade como problema de Saúde Pública é um evento recente. A prevalência de obesidade nunca se apresentou em grau epidêmico como na atualidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Enquanto agravo nutricional, a desnutrição era assumida como um problema relevante para os países em desenvolvimento, e a obesidade o seria para países desenvolvidos. Atualmente, tanto os países desenvolvidos como os países em desenvolvimento não se apresentam como unidades homogêneas, quer para a prevalência da desnutrição, quer para a

da obesidade (FRANCISCHI et al., 2000; MONDINI e MONTEIRO, 1998). Ao contrário, podem ser caracterizados em uma fórmula mista tanto de excesso de peso quanto de déficit nutricional (SICHIERI et al., 1997). A obesidade é considerada uma doença integrante do grupo de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT), as quais são de difícil conceituação, gerando aspectos polêmicos quanto à sua própria denominação, seja como doenças não-infecciosas, doenças crônico degenerativas ou como DCNT, sendo esta última a conceituação atualmente mais utilizada (PINHEIRO et al., 2004).

A partir de 1974, o panorama nutricional no Brasil apresentou mudanças marcantes e até surpreendentes. Dessa forma, o déficit estatural de crianças menores de cinco anos decaiu em torno de 75%, entre a linha de base de 1974/1975 e os anos de 2002/2003 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2006). Simultaneamente, inicia-se a elevação epidêmica do sobrepeso/obesidade em adultos, com variações notáveis de sexo e de área geográfica. Em sentido oposto à marcante diminuição da desnutrição em crianças, a obesidade em homens adultos praticamente triplicou entre a metade dos anos de 1970 e o início dos anos 2000, aumentando em mais de 50% nas mulheres. Em 1974/1975, a prevalência de baixo peso para estatura em mulheres e homens adultos era bem maior do que a ocorrência de obesidade. No entanto, o peso excessivo (Índice de Massa Corporal - IMC entre 25-29,9kg/m²) já se manifestava em 18% dos homens e 27% das mulheres. Desde então, instalou-se o processo epidêmico do sobrepeso/obesidade que, atualmente, já atinge cerca de 50% da população adulta (BATISTA FILHO, 2008).

O processo de transição consiste na substituição de um padrão de doenças e mortes, característico de um estágio histórico de subdesenvolvimento econômico, social e de saúde por outro padrão, que resultaria no modelo mais atual dos países de avançada economia de mercado. Os mecanismos internos e externos desse processo e seus resultados, apresentando algumas variantes, teriam em comum esse salto quali e quantitativo no modelo de

desenvolvimento econômico-social, implicando necessariamente a mudança de uma situação própria do passado para uma nova e radicalmente diferente situação no presente (ESCODA, 2002; FERREIRA et al., 2005).

Há uma hipótese que atribui a tendência de ascensão da obesidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento, a rápidos e intensos declínios de dispêndio energético dos indivíduos. Tais declínios teriam origem no predomínio crescente das ocupações que demandam menor esforço físico e na redução da atividade física associada ao lazer (SAWAYA, 1997). No caso específico de países em desenvolvimento, como o Brasil, é considerável o fenômeno da urbanização e o seu impacto sobre os padrões de atividade física e as características da alimentação (MONTEIRO e CONDE, 1999; MONTEIRO et al., 1995). A urbanização induziu uma mudança nos padrões de vida e comportamento alimentar das populações. O comportamento dos padrões de atividade física da população é pouco conhecido em relação aos determinantes do equilíbrio energético (POPKIN e BISGROVE, 1998). Podemos considerar claras diferenças nos níveis de atividade física entre gêneros (KRISTENSEN et al., 2008), homens reportaram a prática de atividade física por entretenimento, já as mulheres praticam atividade física por razões estéticas (MONTEIRO et al., 2003).

No Brasil, entre outros fatores, a expansão do setor de serviços, com a predominância de ocupações que demandam baixo gasto energético, sugere que o desenvolvimento e a modernização do país associam-se a alterações significantes e negativas na atividade física, sendo estas relevantes para explicar a ascensão da obesidade (DUTRA DE OLIVEIRA et al., 1996). Sichieri et al. (1997) concluíram que a complexidade da associação entre renda e prevalência de obesidade, principalmente quando considerada a sua evolução temporal, mostra “quão tênue é a divisão entre as chamadas doenças da afluência e doenças da pobreza” no Brasil. A obesidade, que inicialmente predominava nas classes econômicas de maior renda,

vem apresentando evolução temporal com predominância nas populações mais pobres, principalmente entre as mulheres (PINHEIRO, 2004).

Um estudo de revisão revelou um quadro muito mais complexo da relação entre Status Socioeconômico (SES) e obesidade nos países em desenvolvimento (MONTEIRO et al., 2007). Um desses estudos ainda indica uma associação positiva entre homens de alto SES e obesidade nos países em desenvolvimento, embora haja indícios de que, com um aumento do produto interno bruto nacional, grupos de menor SES tendem a perder sua proteção contra a obesidade. Entre as mulheres, a característica predominante dos estudos mais recentes efetuados nos países em desenvolvimento é uma relação inversa entre alta SES e obesidade, com indicações que o excesso relativo de obesidade entre grupos com SES inferiores tende a aumentar com aumentos do produto interno bruto do país (MONTEIRO et al., 2007). O avanço representado pela maior disponibilidade e acesso aos alimentos em nível familiar e, especificamente, o maior consumo do que seria um alimento nobre para as crianças, o leite, acabaram atuando como fatores de risco para mudanças adversas de grande magnitude no processo nutricional. Essas mudanças se desenvolveram quase imperceptivelmente, só sendo explicitadas quando o sobrepeso/obesidade, por um lado, e a anemia, por outro, alcançaram mais da metade da população de adultos e quase a metade da população de crianças. Com uma agravante peculiar: o desinteresse por seu aspecto mais relevante, o substrato alimentar do próprio processo de transição nutricional (BATISTA FILHO et al., 2008). No conjunto da população adulta de 27 cidades brasileiras, a frequência do excesso de peso foi maior entre homens, e observada no estrato de maior escolaridade, e em mulheres, no estrato de menor escolaridade (VIGITEL, 2012).

No entanto, a transição nutricional que se desenvolve no Brasil apresenta uma singularidade notável: o agravamento simultâneo de duas situações opostas por definição:

uma carência nutricional (a anemia) e uma condição típica dos excessos alimentares, a obesidade (BATISTA e RISSIN, 2003).

Estudos longitudinais demonstram que a herança estimada tende a aumentar da infância à pré-adolescência e desta para a adolescência, espelhando a crescente exposição a ambientes obesogênicos que tendem a atingir indivíduos com propensão genética (DEMERATH et al., 2007; LAJUNEN et al., 2009). A hipótese mais aceita atualmente para as formas mais comuns de obesidade é a de que múltiplos alelos comuns interagentes contribuem para a doença, em que cada variante de cada gene tem um efeito modesto no fenótipo da doença. Além disso, é aceito que estes múltiplos alelos sejam bem representados nas populações humanas (REICH, 2001). Entretanto, níveis herdáveis de IMC ou obesidade podem ser modificados por exposições específicas ao meio: um alto nível de atividade física, por exemplo, pode reduzir substancialmente a influência dos fatores genéticos sobre o IMC em adultos jovens e em adultos velhos (MCCAFFERY et al., 2009; MUSTELIN et al., 2009). O ambiente tem a capacidade de influenciar diretamente na suscetibilidade ao desenvolvimento da obesidade, seja por meio de hábitos e estilo de vida do indivíduo, seja por indução de modificações epigenéticas (MOSCA et al., 2012).

2.5 SIMILARIDADES NAS DESIGUALDADES

O modelo Similaridades nas Desigualdades (SILVEIRA et al., 2005b) nos remete a uma reflexão onde as classes sociais opostas estão, por mecanismos distintos, apresentando desfechos de saúde semelhantes. Um exemplo deste fenômeno é quando se considera a tendência secular do peso ao nascer no Brasil (SILVA et al., 2004), assim como suas consequências. Ambas as classes estão demonstrando aumento nas taxas de baixo peso ao nascer e concomitantemente maior obesidade na idade adulta (DA VEIGA et al., 2004). Neste

caso, as mães menos favorecidas socialmente, com maior incidência de desnutrição, geram filhos com restrição de crescimento in utero. Estes indivíduos, em sua maioria, crescem em ambientes com condições financeiras escassas, onde as opções alimentares se restringem a alimentos mais baratos, geralmente pobres em nutrientes saudáveis, mas ricos em calorias. Já as camadas sociais privilegiadas estão tendo acesso a tecnologias e intervencionismo médico, gerando filhos cada vez mais prematuros e com restrição de crescimento (GOLDANI et al., 2005). Este perfil ao nascer está associado a um comportamento alimentar alterado na vida adulta (BELLINGER et al., 2004), através de uma preferência por alimentos ricos em carboidratos (BARBIERI et al., 2009). Logo, nos dois extremos sociais (menos e mais favorecido socialmente) e por mecanismos diferentes (desnutrição/doenças maternas e intervencionismo médico durante a gestação, respectivamente), temos o mesmo desfecho de baixo peso ao nascer, com consequente alteração da preferência alimentar e, por fim, obesidade na vida adulta. Esse padrão particular de saúde e doença, no qual perfis extremos de desigualdade coexistem num cenário complexo promovendo desfechos de saúde similares foi denominado “Similaridades nas Desigualdades” (SILVEIRA et al., 2005b).

Fernandes et al. (2010) compararam quatro grupos considerando o peso ao nascer (maior ou menor que 2500g) e a escolaridade materna (maior ou menor que 8 anos de estudo): a) peso ao nascer normal/alta escolaridade materna; b) peso ao nascer normal/baixa escolaridade materna; c) baixo peso ao nascer/alta escolaridade materna e d) baixo peso ao nascer/baixa escolaridade materna em relação a taxas de sedentarismo dos filhos na vida adulta. Nesse estudo, os autores observaram que o grupo menos privilegiado (baixo peso/baixa escolaridade) comportava-se exatamente igual ao grupo mais privilegiado (peso normal/alta escolaridade), sendo ambos menos sedentários que os dois grupos intermediários (“b” e “c”). Os mecanismos que explicam a similaridade são potencialmente distintos: no grupo menos privilegiado socialmente, a força física no local de trabalho impõe um maior

nível de atividade. Por outro lado, indivíduos socialmente favorecidos são mais propensos a se engajarem em estilos de vida saudáveis e atividades de lazer que envolva atividade física. Essa similaridade de desfechos em grupos sociais extremos, resultado de mecanismos distintos, também é um exemplo do fenômeno “Similaridades nas Desigualdades”.

2.6 MODELOS ANIMAIS

Modelos animais de baixo peso ao nascer ou restrição do crescimento intra uterino (RCIU) foram desenvolvidos e estão bem caracterizados (DESAI, 2007; ROSS e DESAI, 2005). Modelos animais fornecem informações importantes sobre os efeitos de variações ambientais no desenvolvimento do cérebro. Apesar do fato de que os animais não têm, por si só, “status” socioeconômico (SES), os modelos animais são capazes de capturar muitos dos componentes e correlatos do SES - incluindo fatores pré-natais como a nutrição ou a exposição a estresse e doenças na gestação, o comportamento dos pais no período pós-natal e a estimulação cognitiva - e permitir um nível de controle experimental sobre esses fatores que não é possível nem desejável em estudos com seres humanos. A pesquisa em animais permite verificar efeitos isolados e pode revelar interações sinérgicas entre eles. Há limites para a adequação de modelos animais para o desenvolvimento humano, especialmente quando os fenômenos sociais e culturais são de interesse. Por exemplo, o estresse que é induzido experimentalmente em um rato, como por restrição física, pode não refletir os aspectos psicossociais do estresse que é experimentado por um ser humano que está lutando economicamente. De qualquer forma, o valor dos modelos animais para estudar os efeitos das perturbações do ambiente na programação metabólica é evidente. Rigorosos testes de hipóteses nestes modelos permitem elucidar os mecanismos subjacentes à programação

metabólica e proporcionar oportunidades para investigação mais específica destes mecanismos em humanos (TAMASHIRO e MORAN, 2010).

A utilização dos modelos animais torna possível que as hipóteses da pesquisa sejam respondidas de forma rápida (ex.: um rato fica adulto em 3 meses), além de possibilitar o controle ambiental, evitando variáveis confundidoras, e permitir o acesso a todos os tecidos corporais (DALLE MOLLE et al., 2012).

2.7 ATIVIDADE FÍSICA – CONCEITO

A atividade física é, segundo Caspersen (1985), qualquer movimento corporal, produzido pelos músculos esqueléticos, que resulte em gasto energético maior que os níveis de repouso.

2.8 EXERCÍCIO VOLUNTÁRIO

A locomoção é uma característica definidora da vida animal, e em espécies de mamíferos constitui um elemento fundamental da vida diária como buscar alimento e abrigo, interagir com amigos e evitar predadores. Esse tipo de atividade física pode ser denominada obrigatória (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2005). Também pensamos em exercício voluntário, e definimos como atividade locomotora que não é diretamente necessária para a sobrevivência ou homeostase e não diretamente motivada por qualquer fator externo. Exercício voluntário humano ocorre em uma variedade aparentemente infinita de maneiras como nos esportes, e varia muito em intensidade e duração, as quais afetam o seu gasto energético e podem modular as consequências fisiológicas. Nos seres humanos, a motivação para o exercício voluntário pode

ser multifatorial, extremamente complexa (DISHMAN, 2008) e relacionada a traços de personalidade (RHODES; SMITH, 2006). Pode também ser gratificante, ou seja, psicológica e / ou fisicamente, e aparentemente até viciante (BRENÉ et al., 2007; MACLAREN e BEST, 2010; AIDMAN e WOOLLARD, 2003). Em roedores, em condições de laboratório, presume-se que a motivação para o exercício voluntário, normalmente medido pelo funcionamento da roda de corrida, é mais simples, em que os efeitos sociais estão ausentes, mas podem ser relacionados com perfis comportamentais (JONAS et al., 2010). Alguns autores classificam o treinamento dos animais, conforme a frequência e a intensidade do exercício físico, em leve, moderada e intensa (ISHIKAWA, 1999), dependendo do período, em agudo ou crônico (GOMEZ-PINILLA, 2002), e relacionado à motivação, em forçado ou voluntário (OGONOVSKY, 2005). Uma alternativa ao paradigma do exercício forçado é oferecer o acesso livre à roda de corrida, permitindo assim o exercício voluntário por longos períodos de tempo. A execução voluntária da atividade na roda de corrida aumenta a média de vida (HOLLOSZY, 1997, 1998), e a sobrevivência é significativamente reforçada, comparado com ratos treinados em esteira ergométrica (MORASKA, 2000). Há também evidências de que o exercício pode reduzir os danos oxidativos e aumentar a atividade das enzimas antioxidantes em uma variedade de tecidos (KIM, 1996; LAMBERT, 2004).

Mais recentemente, tem sido demonstrado que o exercício voluntário de longo prazo pode atenuar mudanças relacionadas à idade (resposta inflamatória, resposta ao estresse, transdução de sinal, metabolismo energético) (BRONIKOWSKI et al., 2003). O funcionamento da roda de corrida é claramente gratificante para roedores e pode representar o comportamento auto motivado clássico. Evidências indicam que várias espécies são muitas vezes motivadas para correr em rodas de corrida, mesmo na ausência de qualquer recompensa externa (SHERWIN, 1998), e essa atividade pode ser viciante em roedores (BRENÉ et al., 2007; DE CHIARA et al., 2010; KANAREK et al., 2009; WERME et al., 2000). Assim,

andar na roda de corrida não é um comportamento exibido apenas por estirpes laboratoriais de roedores (DEWSBURY et al., 1980), algumas espécies de roedores silvestres correm mais nas rodas de corrida do que até mesmo aqueles criados especificamente para correr na roda (GARLAND, 2003). A remoção da roda de corrida pode levar a mudanças de comportamento (MALISCH et al., 2009) e no cérebro (RHODES et al., 2003). As rodas de corrida podem vir numa variedade de tamanhos, formas, texturas de superfície e configurações (DE BONO et al., 2006; SHERWIN, 1998), dependendo do dispositivo de contagem empregado, e com os devidos cuidados metodológicos (EIKELBOOM, 2001; KOTEJA e GARLAND, 2001). Além disso, Eikelboom e colegas (EIKELBOOM et al., 1999), argumentaram que roda de corrida executada voluntariamente em roedores pode ser um modelo razoável de exercício volitivo humano (KELLY et al., 2010; REZENDE et al., 2009).

Os humanos e os roedores envolvem-se em atividade física e muito do que fazem se qualifica como exercício voluntário, por exemplo, inquietação ou comportamento ambulatório não específico, este frequentemente denominado atividade física espontânea (SPA) (KOTZ et al., 2008; RAVUSSIN et al., 1986). Mais uma vez, tal atividade pode variar muito em intensidade e duração. Levine et al. (1999) enfatizaram a importância da “termogênese da atividade física” que pode ser subdividida em: exercício voluntário termogênico (esportes e *fitness*), e atividade sem exercício termogênico (NEAT) que é a termogênese que acompanha a atividade física espontânea, tal como as atividades de vida diária, inquietação, contração muscular espontânea, e manutenção da postura (LEVINE et al., 1999). Sob este tipo de definição muito ampla, NEAT pode ser voluntária e até abranger o que é comumente visto como exercício (JOHANNSEN e RAVUSSIN, 2008; KOTZ et al., 2008; OWEN et al., 2010).

Todos os animais necessitam de atividades físicas e gasto energético, estando assim sujeitos a regulação biológica. Notando que o funcionamento da roda de corrida e SPA não

são equivalentes (SHERWIN, 1998), alguns autores expressam preocupação de que uma roda de corrida pode confundir efeitos sobre a quantidade de atividade e gasto de energia, que são independentes da regulação do balanço energético (NOVAK e LEVINE, 2007). Naturalmente, o mesmo pode acontecer no exercício humano, por exemplo, na dependência de exercício ou anorexia nervosa, o último pode, por vezes, estar relacionado com a desregulação da atividade física (HILLEBRAND et al., 2008; KAS et al., 2009). O acesso às rodas tem sido demonstrado em muitos estudos associado ao aumento do consumo alimentar em roedores (BELL et al., 1997; TOKUYAMA et al., 1982). Quando os ratos têm acesso à roda de corrida, combinado com restrição alimentar, tornam-se hiperativos e diminui a sua ingestão alimentar, um fenômeno paradoxal conhecido como anorexia baseada na atividade (ABA) (DE RIJKE et al., 2005). Estudos mostraram um forte decréscimo no peso corporal relativo e dos níveis plasmáticos de leptina e insulina, assim como aumento do peso da glândula adrenal, indicando aumento da atividade do eixo HPA, outra característica da ABA (BURDEN et al., 1993).

Estudos realizados até o momento, em que a ingestão de alimentos foi cuidadosamente controlada, só foram capazes de mostrar um aumento na expectativa média de vida, sem alterações na vida útil máxima (HOLLOSZY, 1998). Surpreendentemente, muitos estudos estão sendo aplicados nesta área, mas os reais efeitos causados pelo exercício forçado ou voluntário ainda não estão bem claros (OGONOVSKI et al., 2005). O que determina que o animal faça atividade física também não é claro (JONAS et al., 2010). Portanto, exercício voluntário, SPA e comportamentos sedentários não necessariamente se encontram ao longo de um contínuo único ou eixo de variação, seja fenotípica ou geneticamente. Muitos comportamentos sedentários expressos pelos seres humanos podem não ter relação direta em roedores (OWEN et al., 2010). Interações entre dieta, enriquecimento ambiental e propensão para o exercício ou SPA não foram ainda estudados para o nosso conhecimento. No entanto,

pode-se imaginar que tais efeitos interativos existam (FAHNESTOCK et al., 2010; JOHNSON et al., 2003; PIETROPAOLO et al., 2008; VAN PRAAG, 2009).

Assim, a atividade física parece ter um papel importante para a estabilidade dos hábitos de praticar atividades, os quais poderão adquirir uma importância vital para a prevenção dos fatores de risco de doenças (SHARP, 1998). É igualmente reconhecido que o nível de saúde em crianças e adolescentes pode ser um preditor importante do nível de saúde na vida adulta (BERENSON et al., 1998; TWISK et al., 1997).

3 JUSTIFICATIVA

Face às considerações anteriores, se torna fundamental o estudo da vulnerabilidade ao sedentarismo, assim como de possíveis marcadores bioquímicos associados a esse fenômeno, a fim de entender os potenciais mecanismos relacionados e planejar estudos de intervenção futuros.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um modelo animal que espelhe o fenômeno “Similaridade nas Desigualdades” durante a vida fetal e estudar a exercício físico voluntário nesses animais na vida adulta.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever o crescimento e o consumo alimentar dos animais ao longo da vida, comparando grupos de extrema desigualdade nutricional durante o período gestacional;
- b) Verificar a atividade física espontânea da prole na vida adulta em grupos de extrema desigualdade nutricional durante o período gestacional;
- c) Verificar aspectos metabólicos como os depósitos de gordura abdominal, colesterol total, HDL, triglicerídeos, a glicose plasmática, além do peso corporal;
- d) Estabelecer o modelo de restrição de crescimento intra uterino usado no laboratório dos professores Michael Ross e Mina Desai (UCLA).

5 METODOLOGIA

Ratas virgens Sprague Dawley foram selecionadas ao acaso, sendo provenientes do CEMIB de Campinas-SP. Elas permaneceram, individualmente, em caixas-moradia, confeccionadas em Plexiglas, medindo 65cm x 25cm x 15cm, com assoalho recoberto de maravalha e mantidas em um ambiente controlado: ciclo claro/escuro de 10/14 horas, temperatura de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, limpeza das caixas uma vez por semana, ração padrão e água *ad libitum*. As ratas foram mantidas neste ambiente por pelo menos 10 dias, antes de qualquer procedimento experimental. Previamente ao acasalamento, foi verificado o ciclo estral de cada rata, através da visualização em microscopia do material vaginal coletado. Após a confirmação do período fértil, as ratas foram colocadas junto com machos de aproximadamente 3 meses de vida, da mesma linhagem, durante o ciclo escuro, para permitir o acasalamento. Após a confirmação do acasalamento através de microscopia com visualização de espermatozóides, este foi considerado o dia 1 (um) de gestação. As ratas prenhes foram randomizadas pelo peso corporal, mantidas individualmente, e no dia 10 de gestação foram divididas em três grupos (Figura1). Para a formação do grupo *Restrição Alimentar 50%* (R50%), calculamos o consumo médio de seis (6) ratas do grupo *Controle*, que receberam ração padrão à vontade, em uma leva anterior e ofertamos apenas 50% do valor do consumo diário médio do grupo controle em cada dia da gestação ao grupo R50%. O grupo *Dieta Rica em Gordura* (RG), recebeu uma dieta composta por 4,59 calorias (g), 47,0% de carboidratos, 25,0% de proteínas, 23,0% de gordura, à vontade.

A partir do dia 10 de gestação até o desmame (21 dias de vida dos filhotes), foram aferidos diariamente o consumo de ração e o peso corporal dos animais. Em até 24 horas após os nascimentos, os filhotes eram pesados, e o procedimento de adoção cruzada foi

empreendido, no qual as ninhadas passam da mãe gestante para a mãe adotiva durante a lactação, formando os grupos demonstrados na Figura 1.

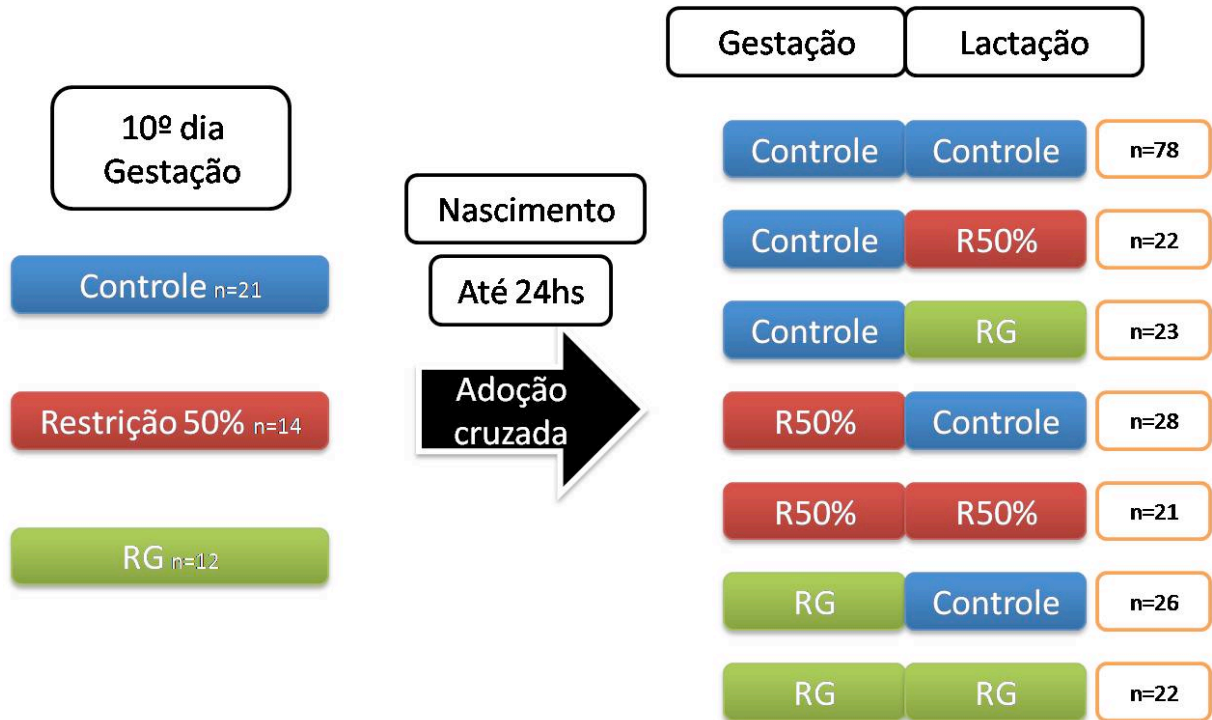


Figura 1 - Esquema da formação dos grupos antes a após adoção cruzada

Com o intuito de diminuir as rejeições e obtermos sucesso nas adoções, os filhotes foram retirados da caixa da mãe e colocados em um recipiente contendo um pouco de maravalha da mãe adotiva para que os filhotes ficassem com o cheiro desta mãe. As adoções foram observadas por um período de 30 minutos ou até que as mães demonstrassem cuidado com a ninhada, amamentando ou colocando todos no ninho. As ninhadas em que as mães não conseguiram cuidar dos filhotes, ou não conseguiram amamentá-los, ou não conseguiram acomodá-los no ninho, ou ainda rejeitaram os filhotes, foram descartadas do estudo. Na 1ª leva: uma rata do grupo Controle; uma rata do grupo RG; e duas ratas do grupo Restrição 50%. Na 2ª leva: uma rata do grupo Controle; uma rata do grupo RG; e duas ratas do grupo Restrição 50%, tendo sido descartadas do estudo 8 ratas no total.

As ninhadas foram padronizadas em 8 filhotes. Os filhotes extras foram usados em outros projetos do grupo. O desmame ocorreu no dia 21 após o nascimento, sendo os animais separados por sexo e mantidos 4 em cada caixa, recebendo ração padrão e água *ad libitum* e com ciclo claro/escuro de 12/12h, sendo manipulados apenas para pesagem semanal que começou após o desmame e foi feita até o início dos testes comportamentais.

5.1 EXERCÍCIO FÍSICO VOLUNTÁRIO – RODAS DE CORRIDA

Após completarem 60 dias de vida, os ratos eram alocados isoladamente em caixas contendo rodas de corrida, por sete (7) dias, para que pudessem se exercitar livremente. As rodas de corrida tem 20cm de diâmetro e possuem sensores conectados a contadores digitais que registram o número total e parcial de voltas, atualizado a cada minuto.



Figura 2 - Caixas com rodas de corrida e contadores digitais

5.2 COLETA E ARMAZENAMENTO DOS TECIDOS

Vinte e quatro horas após o término das medidas de exercício físico voluntário nas rodas de corrida, os animais foram decapitados após terem ficado 4 horas em jejum para a coleta de sangue e tecidos. O sangue do tronco foi coletado em tubos específicos para determinação dos níveis plasmáticos de glicose, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (TGs). As amostras sanguíneas foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 minutos a 4°C e o soro separado e armazenado a -80°C até o dia das análises.

Após a decapitação, o cérebro, parte do músculo gastrocnêmio da pata traseira direita e parte do fígado foram rapidamente removidos e congelados, através de imersão no isopentano, e armazenados a -80°C. As duas maiores porções de gordura abdominal (gonadal e retroperitoneal) foram dissecadas e pesadas usando uma balança da marca Marte® com precisão de 0,01g. Os resultados da quantidade de gordura abdominal foram calculados como percentual do peso corporal. Os procedimentos foram divididos em duas levadas para que pudéssemos conhecer a média do consumo alimentar das ratas Controle e assim calcular o percentual de 50% para a formação do grupo Restrição 50%. Este procedimento também ocorreu para que todos os animais tivessem a mesma idade quando fossem alocados nas rodas de corrida devido à quantidade de contadores disponíveis (1ª leva – 4 contadores e na 2ª leva – 10 contadores).

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os procedimentos animais foram aprovados em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08/10/2008 (BRASIL, 2008), que estabelece procedimentos para o uso científico de animais, pela Comissão Científica e pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (GPPG/HCPA) (Projeto número 11-0053).

5.4 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Os níveis plasmáticos de glicose, colesterol total, HDL e TGs foram determinados no Laboratório de Análises Clínicas do HCPA por método enzimático colorimétrico.

5.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados de ganho de peso e consumo alimentar durante a gestação foram analisados por Equações de Estimação Generalizada (GEE), utilizando grupo e tempo como fatores, ajustado pelo tamanho da ninhada (número de filhotes). GEE também foi usado para avaliação do peso ao nascer, utilizando grupo, sexo e leva como fatores, ajustado pelo tamanho da ninhada. Ambas as análises foram seguidas por *post hoc* Bonferroni quando indicado. O pressuposto de distribuição normal foi testado pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Todas as análises realizadas após a adoção cruzada foram divididas em três modelos: a) Modelo desenvolvido para avaliar o efeito isolado da exposição à dieta restrita em calorias em diferentes momentos do desenvolvimento, considerando os grupos Cont_Cont, R50%_Cont, Cont_R50%, e R50%_R50%; b) Modelo desenvolvido para avaliar o efeito isolado da exposição à dieta rica em gordura em diferentes momentos do desenvolvimento,

considerando os grupos Cont_Cont, RG_Cont, Cont_RG e RG_RG; e c) Modelo desenvolvido para investigar a existência do fenômeno “Similaridade nas Desigualdades”, considerando os grupos Cont_Cont, R50%_Cont e RG_Cont. O ganho de peso ao longo da vida foi analisado por GEE, usando grupo, tempo e sexo como fatores, nos 3 modelos descritos acima. A atividade física também foi avaliada por GEE, utilizando grupos e intervalos de tempo como fatores; como a diferença na atividade física entre machos e fêmeas foi muito grande (da ordem de mais de 100 vezes) e a comparação entre os sexos neste desfecho não era um objetivo deste trabalho, a análise da atividade física foi feita considerando machos e fêmeas separadamente. Estas análises foram seguidas por *post hoc* Bonferroni quando indicado.

Por fim, após testes de normalidade e homogeneidade com $p > 0,05$, foi utilizado ANOVA de duas vias para avaliar os desfechos de gordura abdominal e medidas bioquímicas, utilizando grupo e sexo como fatores, seguido por *post hoc* Tuckey quando indicado, também nos 3 modelos descritos acima. Usando log_TG, os grupos não foram considerados assimétricos pelo teste de Shapiro-Wilk. Assim trabalhou-se com os dados logaritmizados para comparar os grupos através do teste de ANOVA utilizando a média geométrica e intervalo interquartil para demonstração dos dados.

Todos os dados coletados foram digitados e analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, EUA). Em todas as análises foi considerado o nível de significância de 5%.

6 RESULTADOS

6.1 PESOS DAS GENITORAS DURANTE A GESTAÇÃO

A Equação de Estimação Generalizada (GEE), considerando três semanas de acompanhamento do peso corporal, utilizando grupo e tempo como fatores e o tamanho da ninhada como co-variável, demonstrou que houve interação entre grupo e tempo [Wald=402,049; gl=8; $p<0,001$; $n=9-17/\text{grupo}$]. No dia 13 o grupo Dieta Rica em Gordura (RG) apresentou peso maior do que os grupos Restrição 50% [*post-hoc* Bonferroni $p<0,001$]. Nos dias 16, 18 e 21 os grupos RG e os grupos Controle tinham maior peso em relação ao grupo Restrição 50% [*post-hoc* Bonferroni $p<0,001$] (Figura 3).

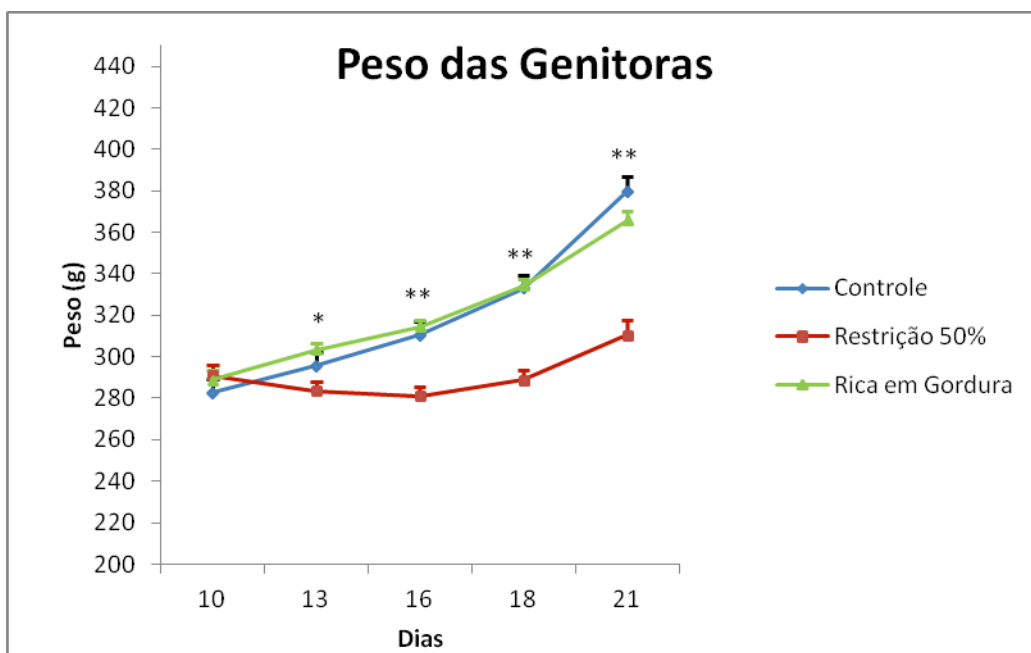


Figura 3 - Peso corporal em gramas ao longo da gestação das genitoras dos 3 grupos nutricionais (média±SEM). A análise por GEE demonstra interação grupo vs tempo, $p<0,001$; $n=9-17/\text{grupo}$.

*Post-hoc Bonferroni, RG>R50%.

**Post-hoc Bonferroni, RG e Cont>R50%.

6.2 CONSUMO ALIMENTAR DAS GENITORAS DURANTE A GESTAÇÃO

A Equação de Estimação Generalizada (GEE), considerando três semanas de acompanhamento do consumo de ração padrão e dieta rica em gordura, utilizando grupo e tempo como fatores e o tamanho da ninhada como co-variável, demonstrou que houve interação entre grupo*tempo [Wald= 23,069; gl=8; p=0,003; n=8-17/grupo]. Conforme indução pelo protocolo, o grupo Restrição 50% consumiu menos ração que os grupos Controle e os grupos Dieta Rica em Gordura nos dias 10, 13, 16, 18 e 21 [*post-hoc* Bonferroni p<0,05] (Figura 4).

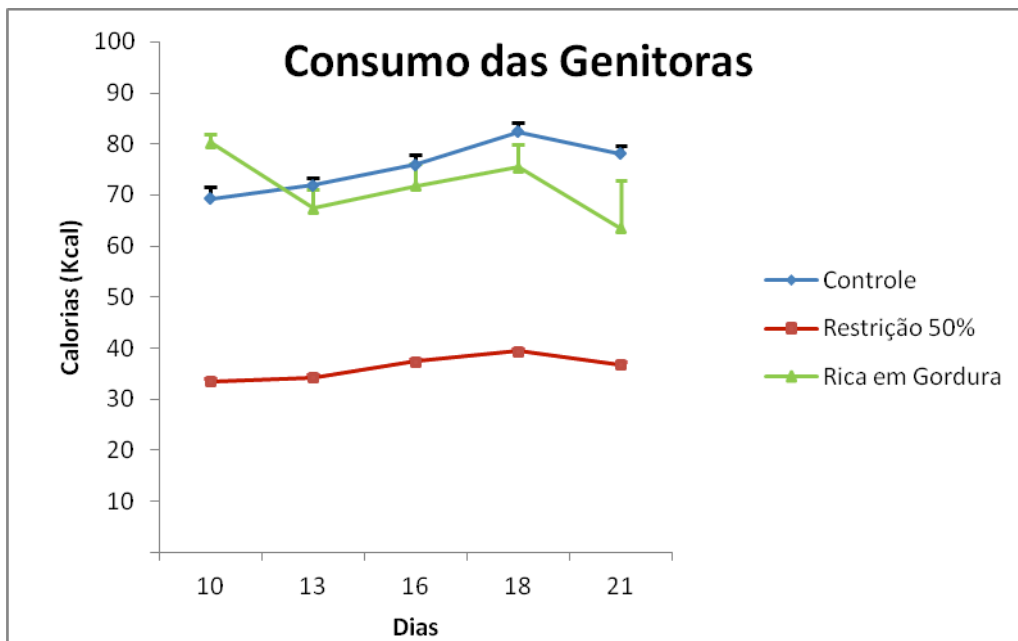


Figura 4 - Consumo alimentar das genitoras em calorias ao longo da gestação nos 3 grupos nutricionais (média±SEM). Análise por GEE demonstra interação grupo vs tempo, p=0,003; n=8-17/grupo. Post-hoc Bonferroni, R50%<RG e Controle.

6.3 GANHO DE PESO EM RELAÇÃO AO CONSUMO CALÓRICO NA GESTAÇÃO

Ao analisar o ganho de peso das genitoras em relação ao consumo calórico (peso final-peso inicial/consumo total do período em calorias) em três períodos da gestação (dias 10-13, dias 14-18 e dias 19-21) por Equação de Estimação Generalizada (GEE), observou-se

interação entre grupo*tempo[Wald= 24,239; gl=4 ; $p<0,0001$; $n=12/\text{grupo}$], ajustado pelo número de filhotes da ninhada.

O *post hoc* Bonferroni demonstrou que nos períodos de tempo 1 (dias 10-13, $p<0,0001$ em relação ao Controle e $p<0,0001$ em relação ao RG) e 2 (dias 14-18, $p<0,0001$ em relação ao Controle e $p<0,0001$ em relação ao RG) de gestação, o grupo R50% demonstrou menor ganho de peso por caloria consumida em relação aos outros dois grupos, porém não existem diferenças no período 3 (dias 19-21, $p=1,00$ em relação ao grupo Controle e $p=0,753$ em relação ao grupo RG). Os grupos RG e Controle não diferiram entre si em nenhum dos períodos ($p>0,05$). Figura 5:

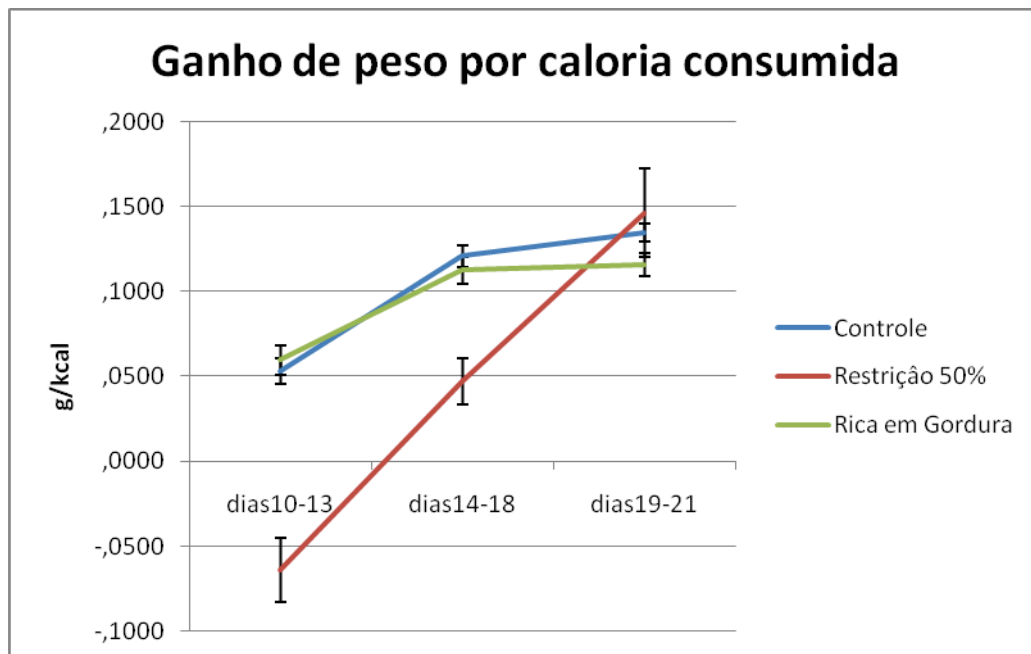


Figura 5 - Ganho de peso por caloria consumida nos três períodos de gestação. Análise por GEE demonstra interação grupo vs tempo, $p<0,0001$; $n=12/\text{grupo}$.

* R50%<controle e RG.

6.4 PESO AO NASCER

Ao analisar o peso ao nascer das duas levadas por Equação de Estimação Generalizada (GEE), observou-se interação entre grupo*sexo*leva [Wald= 13,454; gl=4 ; p=0,009; n=35-122/grupo], (*post hoc* Bonferroni $p < 0,05$) ajustado pelo número de filhotes da ninhada. Como houve interação com a leva, estas análises foram feitas separadamente para cada leva e os resultados são demonstrados em gráficos diferentes. Apesar da interação, os resultados foram muito semelhantes entre as levadas e provavelmente a relevância biológica desta interação é desprezível uma vez que o n da leva 1 era pequeno para alguns grupos.

Nas duas levadas e em ambos os sexos, filhotes de mães que tiveram restrição calórica (Restrição 50%) e filhotes de mães com dieta rica em gordura (RG) pesaram menos que os filhotes das mães Controle (Figuras 6 e 7). Conforme esperado os machos pesaram mais do que as fêmeas [Wald=42,362; gl=1; $p < 0,001$].

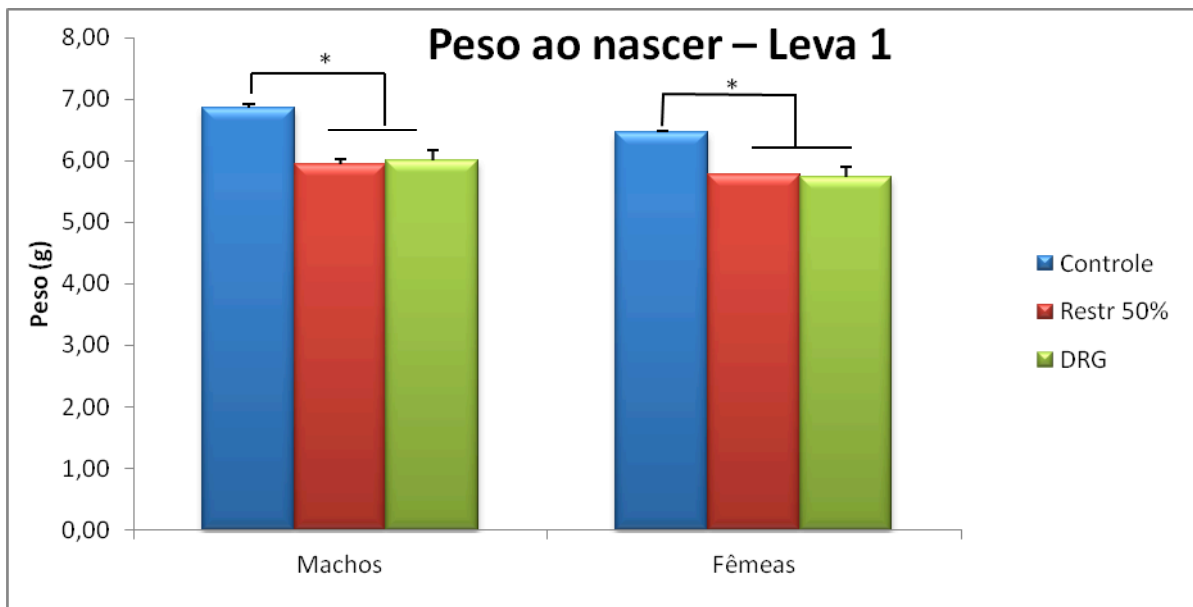


Figura 6 - Peso ao nascer em gramas dos filhotes da leva 1 (média \pm SEM). Análise por GEE demonstra interação grupo vs sexo vs leva, $p=0,009$; $n=35-122$ /grupo.

*RG e R50%<Controle.

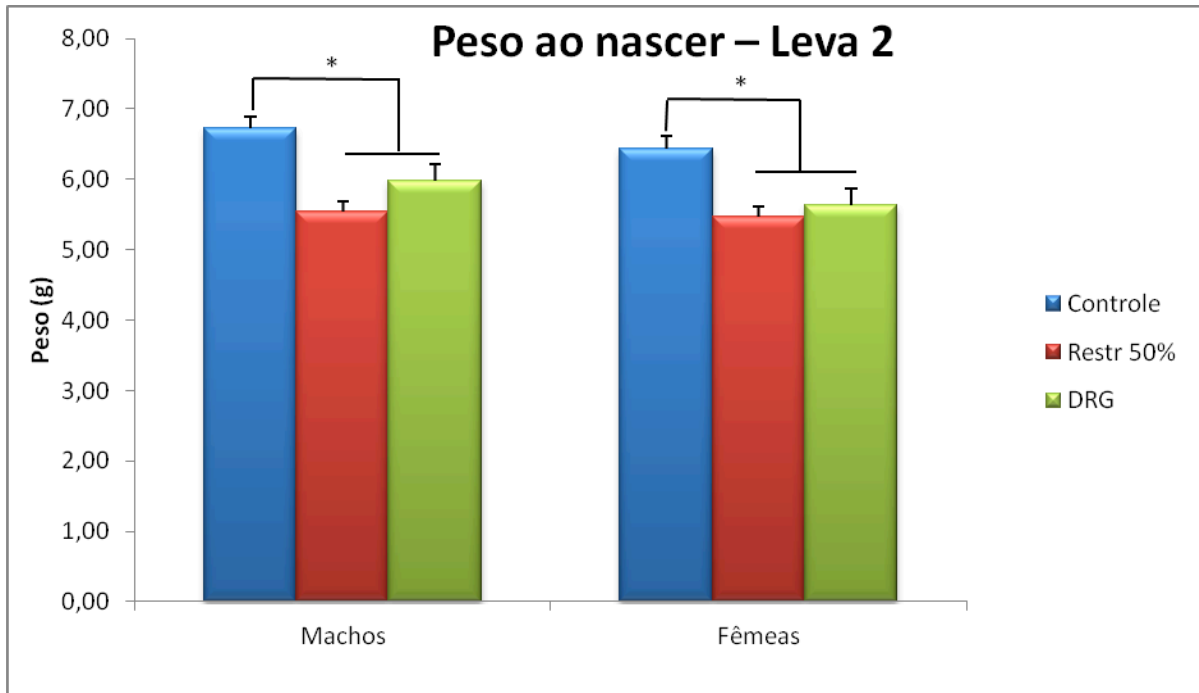


Figura 7 - Peso ao nascer em gramas dos filhotes da leva 2 (média±SEM). Análise por GEE demonstra interação grupo vs sexo vs leva, $p=0,009$; $n=35-122/\text{grupo}$.

*RG e R50%<Controle.

6.5 GANHO DE PESO DURANTE A VIDA

Considerando o efeito isolado da exposição à dieta restrita (modelo estatístico número 1), vemos que há uma interação entre sexo*grupo*tempo [Wald= 1835,057; $gl=24$ $p<0,001$, $n=13-38/\text{grupo}$], no qual o efeito do sexo no peso corporal (machos pesando mais que fêmeas) aparece a partir da semana 2 nos grupos que receberam dieta controle a partir da adoção cruzada, independente da história gestacional (Cont_Cont e R50%_Cont, Bonferroni $p=0,023$ e $p=0,041$ respectivamente); porém, nos grupos que receberam dieta restrita durante a lactação (Cont_R50% e R50%_R50% Bonferroni $p=0,013$ e $p=0,03$ respectivamente), a diferença entre os sexos apareceu apenas na semana 3 (Figura 8).

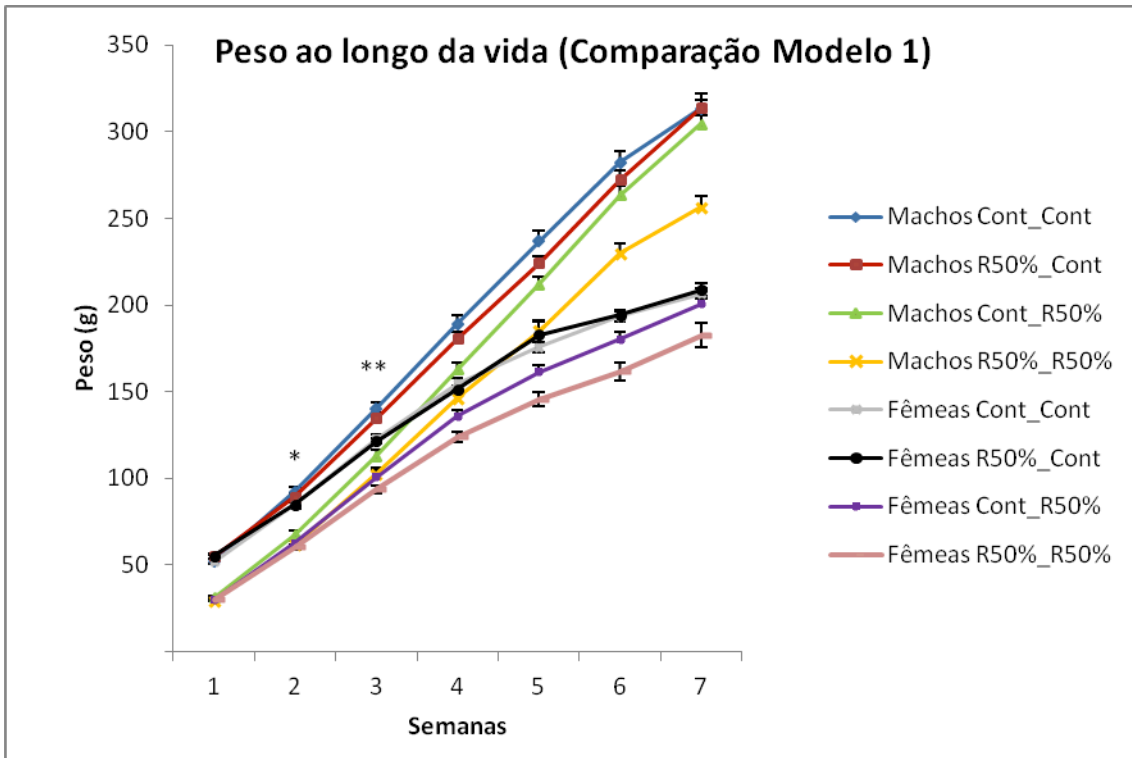


Figura 8 - Peso ao longo da vida (Comparação Modelo 1). Análise por GEE demonstra interação sexo vs grupo vs tempo, $p < 0,001$; $n = 13-38/\text{grupo}$.

*Post-hoc Bonferroni (Cont_Cont e R50%_Cont, $p = 0,023$ e $p = 0,041$ respectivamente). Machos > fêmeas a partir da semana 2, nos grupos que receberam dieta controle a partir da adoção cruzada

**Post-hoc Bonferroni (Cont_R50% e R50%_R50%, $p = 0,013$ e $p = 0,03$ respectivamente). Machos > fêmeas a partir da semana 3, nos grupos que receberam dieta restrita durante a lactação.

Em relação ao efeito da exposição à dieta rica em gordura (modelo estatístico número 2), também vemos uma interação entre sexo*grupo*tempo [Wald= 1800,290; $gl = 24$; $p < 0,001$, $n = 17-38/\text{grupo}$], onde os machos pesam mais que as fêmeas a partir da semana número 2 nos grupos Cont_Cont (Bonferroni, $p = 0,023$), Cont_RG (Bonferroni, $p = 0,009$) e RG_RG (Bonferroni, $p < 0,0001$), mas apenas a partir da semana 3 no grupo RG_Cont (Bonferroni, $p < 0,0001$).

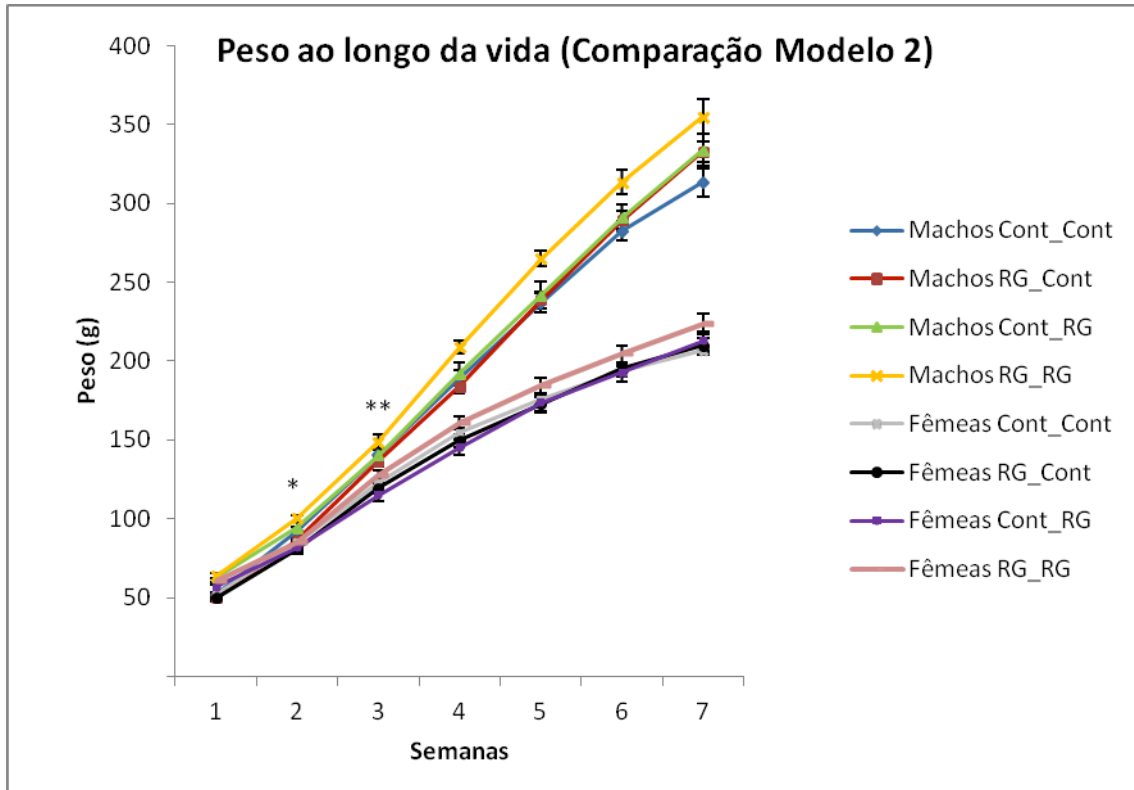


Figura 9 - Peso ao longo da vida (Comparação Modelo 2). Análise por GEE demonstra interação sexo vs grupo vs tempo, $p < 0,001$; $n = 17-38/\text{grupo}$.

*Post-hoc Bonferroni, machos > fêmeas nos grupos Cont_Cont ($p = 0,023$), Cont_R50% ($p = 0,009$) e RG_RG ($p < 0,0001$), diferenças a partir da semana 2. **Post-hoc Bonferroni, machos > fêmeas nos grupos RG_Cont ($p < 0,0001$), diferença a partir da semana 3.

O modelo estatístico número 3, que busca o fenômeno Similaridades nas Desigualdades, encontrou uma interação grupo*sexo*tempo neste desfecho [Wald= 1259,171; $gl = 18$; $p < 0,0001$, $n = 21-38/\text{grupo}$]. O *post hoc* Bonferroni demonstra que o efeito do sexo no qual os machos são mais pesados que as fêmeas, aparece já na semana número 2 nos grupos Cont_Cont (Bonferroni, $p = 0,023$) e Cont_R50% (Bonferroni, $p = 0,041$), porém apenas na semana 3 no grupo RG_Cont (Bonferroni, $p = 0,009$). Como não encontramos o fenômeno nesta análise, os dados não serão mostrados graficamente.

6.6 EXERCÍCIO FÍSICO NAS RODAS DE CORRIDA

Optamos por analisar a atividade física em intervalos de 4 horas ao longo do dia, pois poderia haver uma variação da atividade física entre os grupos no decorrer do ciclo circadiano.

No modelo estatístico 1, buscando o efeito da exposição à dieta restrita, a análise por Equação de Estimação Generalizada (GEE) nos machos demonstra uma interação entre grupo e horários ([Wald= 39,268; gl=15; p=0,001], n=4-10/grupo), assim como efeito isolado do tempo (como era de se esperar de um animal de hábitos noturnos, todos os ratos andam mais nos períodos escuros, Wald= 80,163; gl= 5; p<0,0001), sem efeito do grupo (Wald= 5,503; gl= 3; p=0,138). A avaliação da interação pelo *post hoc* Bonferroni demonstra que o grupo Cont_R50% anda mais nas rodas de corrida que o grupo R50%_Cont nos horários 2 (11-14:59, p=0,025) e 3 (15:00-18:59, p=0,042). Não há outras diferenças entre os grupos nos diferentes horários.

Já nas fêmeas, demonstra uma interação entre grupo e horários (Wald=60,312; gl=15; p<0,001, n=4-10/grupo), assim como efeito isolado do tempo (Wald= 37,004; gl= 5; p<0,0001), sem efeito do grupo (Wald= 2,919; gl= 3; p=0,404). A avaliação da interação pelo *post hoc* Bonferroni demonstra que o grupo R50%_Cont anda mais nas rodas de corrida que o grupo Cont_Cont no horário 4 (19-22:59, p=0,010). Não há outras diferenças entre os grupos nos diferentes horários.

No modelo estatístico 2, buscando o efeito da exposição à dieta rica em gordura, a análise por Equação de Estimação Generalizada (GEE) nos machos demonstra uma interação entre grupo e horários ([Wald= 60,857; gl=15; p<0,0001], n=6-10/grupo), assim como efeito isolado do tempo (Wald= 74,763; gl= 5; p<0,0001), sendo que o efeito do grupo não atingiu significância estatística (Wald= 7,763; gl= 3; p=0,054). A avaliação da interação pelo *post*

hoc Bonferroni demonstra que o grupo RG_Cont anda menos nas rodas de corrida que o grupo Cont_Cont no horário 6 (03:00-06:59, $p=0,036$). Não há outras diferenças entre os grupos nos diferentes horários.

Já nas fêmeas, demonstra-se uma interação entre grupo e horários (Wald=131,099; $gl=15$; $p<0,0001$, $n=6-10$ /grupo), assim como efeito isolado do tempo (Wald= 97,997; $gl= 5$; $p<0,0001$), e efeito do grupo (Wald= 22,193; $gl= 3$; $p<0,0001$). A avaliação da interação pelo *post hoc* Bonferroni demonstra que o grupo RG_Cont anda mais nas rodas de corrida que o grupo Cont_RG no horário 1 (07:00-10:59, $p<0,0001$) e 3 (15:00-18:59, $p<0,0001$). Este mesmo grupo anda mais que todos os outros grupos no horário 4 (19:00-22:59, $p=0,001$ na comparação com o grupo Cont_Cont, $p=0,003$ na comparação com o grupo Cont_RG e $p<0,0001$ na comparação com o grupo RG_RG). No horário seguinte (23:00-02:59), as diferenças continuam significativas na comparação deste grupo com Cont_RG ($p=0,005$) e RG_RG ($p<0,0001$). Por fim, no último horário (03:00-06:59), este grupo continua andando mais que os outros porém a diferença é significativa apenas na comparação com o grupo RG_RG ($p=0,002$). Não há outras diferenças entre os grupos nos diferentes horários.

No modelo estatístico 3, buscando o fenômeno “Similaridades nas Desigualdades”, a análise por Equação de Estimação Generalizada (GEE) nos machos demonstra uma interação entre grupo e horários (Wald= 48,745; $gl= 10$; $p<0,0001$, $n=7-9$ /grupo), assim como efeitos isolados do grupo (Wald= 12,208; $gl= 2$; $p=0,002$ e do tempo (Wald= 71,504; $gl= 5$; $p<0,0001$). A avaliação da interação pelo *post hoc* Bonferroni evidencia o efeito das “Similaridades...”, no qual os grupos extremos (R50%_Cont e RG_Cont) apresentam significativamente menos atividade na roda de corrida que o grupo Cont_Cont no horário 3 (15:00-18:59, $p=0,004$ na comparação com o grupo R50%_Cont e $p=0,020$ na comparação com o grupo RG_Cont) e quase atingindo significância estatística plena no horário 6 (03:00-06:59, $p=0,055$ na comparação com o grupo R50%_Cont e $p=0,014$ na comparação com o

grupo RG_Cont). Os grupos extremos diferenciam-se um do outro apenas no horário 5 (23:00-02:59), no qual o grupo R50%_Cont anda significativamente mais que o grupo RG_Cont ($p < 0,0001$). Não há outras diferenças entre os grupos nos diferentes horários.

Já nas fêmeas há também uma interação entre grupos e horários (Wald= 45,830; $gl=10$; $p < 0,001$, $n=7-9$ /grupo), assim como efeitos isolados do grupo (Wald= 6,196; $gl=2$; $p=0,045$) e do tempo (Wald= 101,618; $gl=5$; $p < 0,001$). A avaliação da interação pelo *post hoc* Bonferroni evidencia o efeito das “Similaridades...”, no qual os grupos extremos (R50%_Cont e RG_Cont) apresentam significativamente mais atividade na roda de corrida que o grupo Cont_Cont no horário 4 (19:00-22:59, $p=0,005$ na comparação com o grupo R50%_Cont e $p < 0,0001$ na comparação com o grupo RG_Cont). Não há outras diferenças entre os grupos nos diferentes horários.

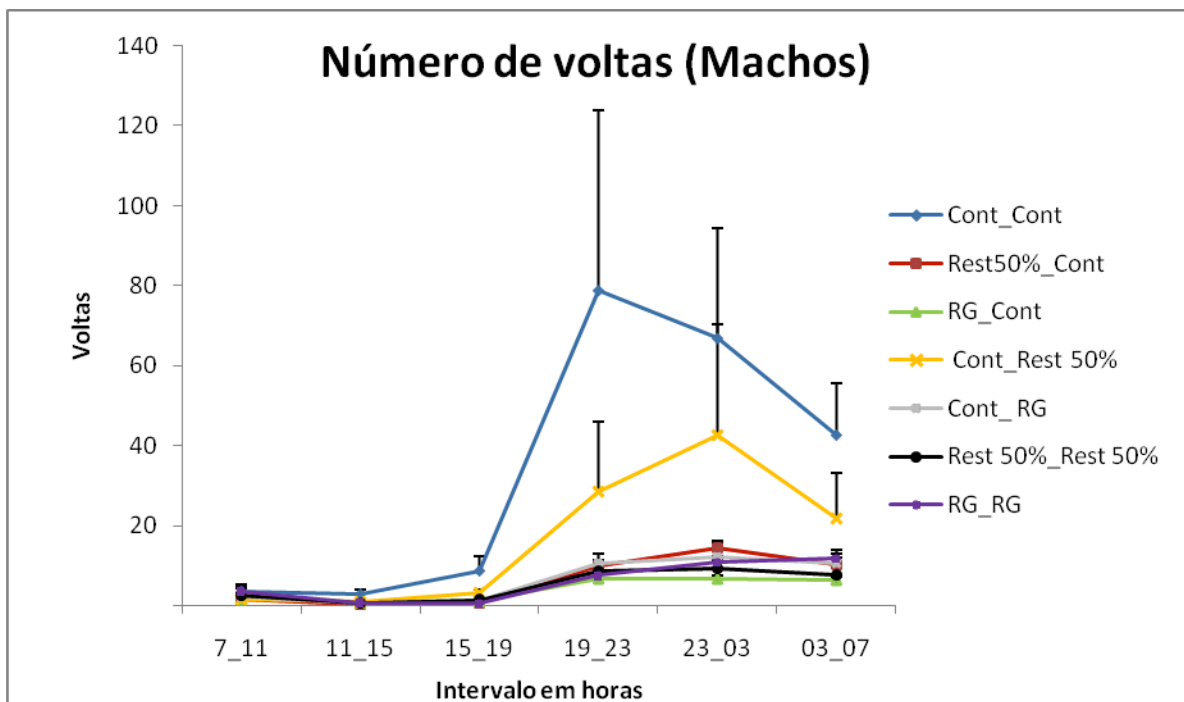


Figura 10 - Atividade física dos machos em número de voltas nos diferentes intervalos de horários ao longo dos dias. Post-hoc Bonferroni evidencia o efeito das “Similaridades...”, onde os grupos extremos ($R50\%_Cont$ e RG_Cont) $<$ ($Cont_Cont$) no horário 15:00-18:59, $p=0,004$ e $p=0,020$ respectivamente; no horário 03:00-06:59, $p=0,055$ e $p=0,014$ respectivamente). Outros efeitos isolados são descritos no texto

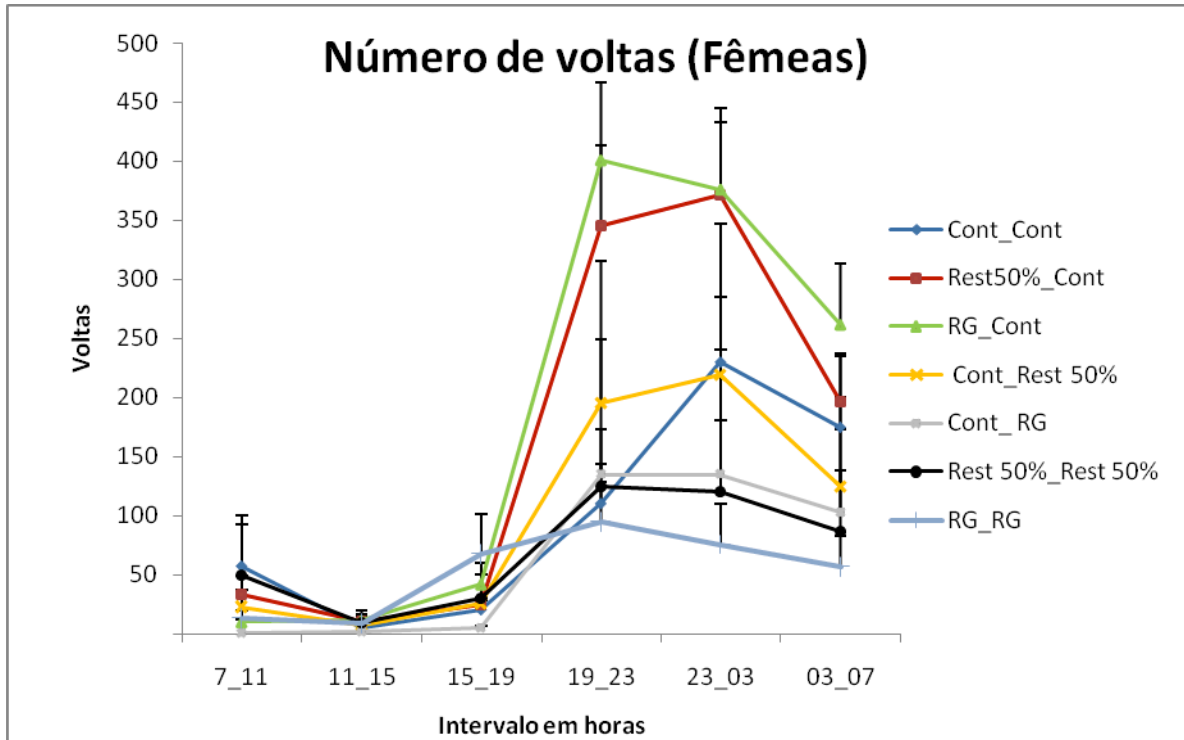
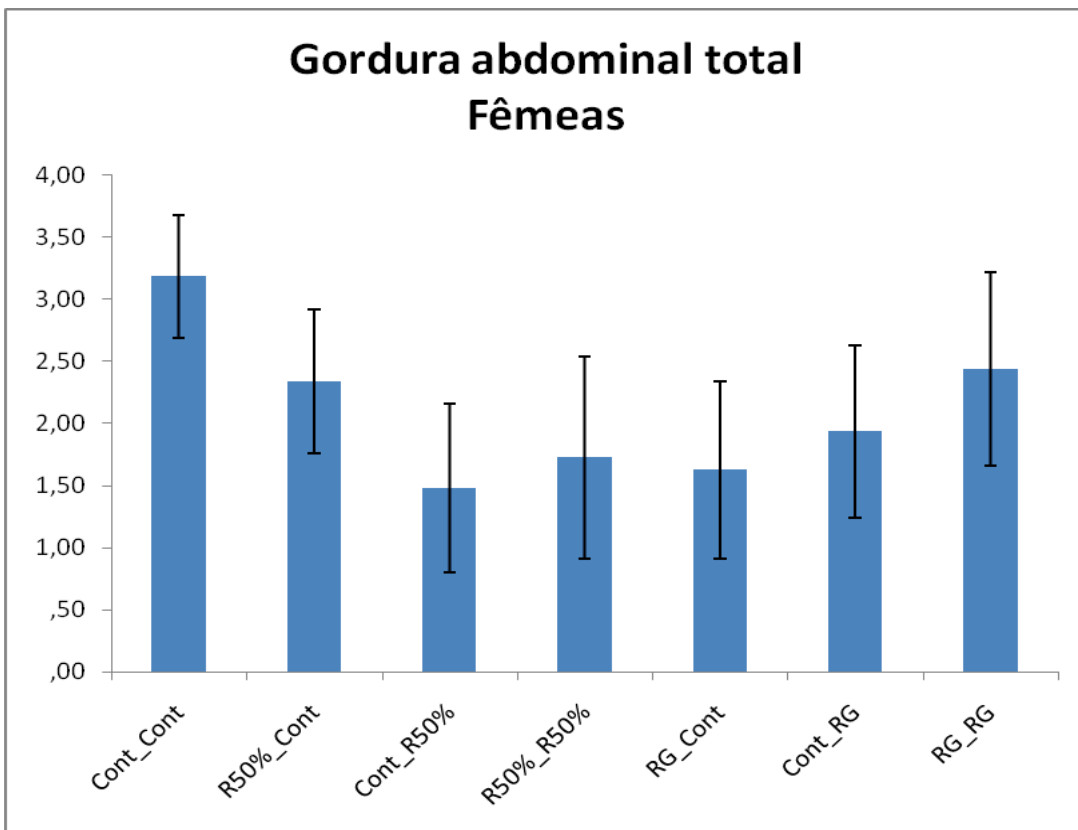
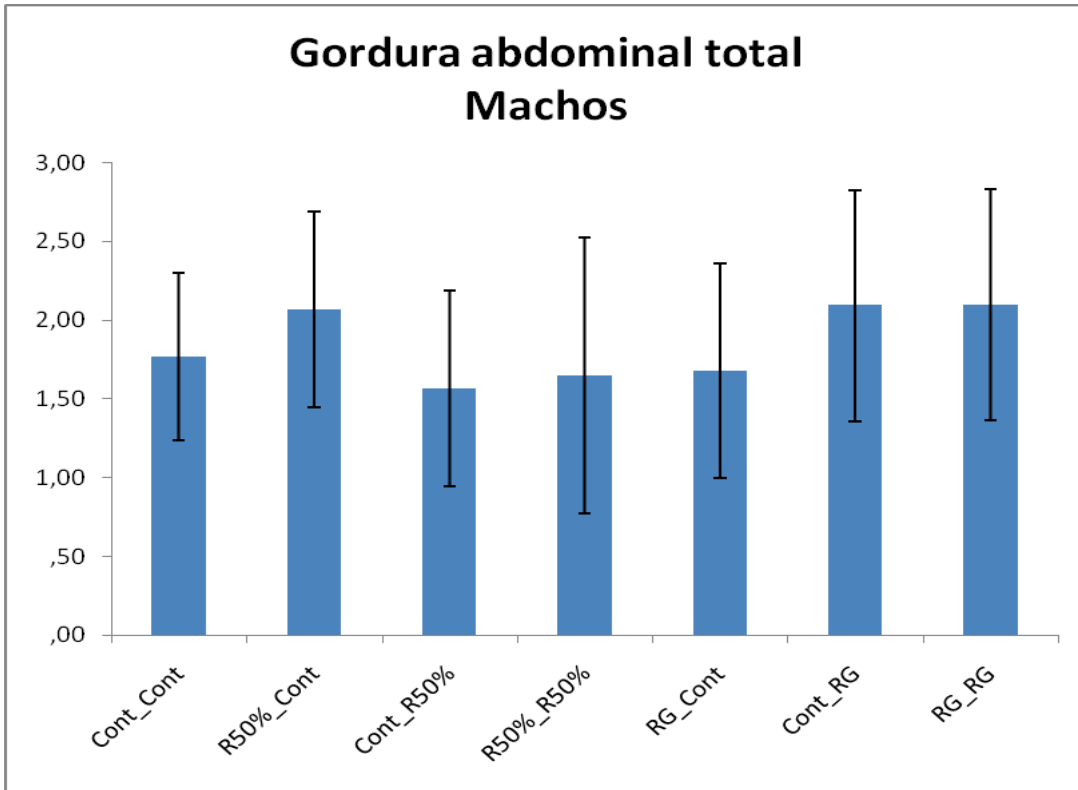


Figura 11 - Atividade física das fêmeas em número de voltas nos diferentes intervalos de horários ao longo dos dias. Post-hoc Bonferroni evidencia o efeito das “Similaridades...”, onde os grupos extremos (R50%_Cont e RG_Cont) apresentam menos voltas que o grupo de referência (Cont_Cont) no horário 19:00-22:59, $p=0,005$ e $p<0,0001$ respectivamente.

6.7 GORDURA ABDOMINAL

As figuras 12 e 13 demonstram os resultados da gordura abdominal total (renal + gonadal, dados expressos como percentual do peso corporal). Nenhum dos três modelos de análise estatísticos evidenciou diferenças entre os grupos (ANOVA de 2 vias Modelo 1, $F(3, 94)=5,078$, $p=0,355$; Modelo 2, $F(3, 88)=0,680$, $p=0,567$ e Modelo 3, $F(2, 82)=0,915$, $p=0,405$) efeito do sexo (ANOVA de 2 vias Modelo 1, $F(1, 94)=0,815$, $p=0,355$; Modelo 2, $F(1, 88)=3,183$, $p=0,420$ e Modelo 3, $F(1, 82)=1,191$, $p=0,278$) nem interação entre grupo vs. sexo (ANOVA de 2 vias Modelo 1, $F(3, 94)=0,766$, $p=0,516$; Modelo 2, $F(3, 88)=0,804$, $p=0,495$ e Modelo 3, $F(2, 82)=0,914$, $p=0,405$).



Figuras 12 e 13 - Gordura Abdominal Total, (renal + gonadal os valores expressos em percentual de peso corporal. Nenhum dos três modelos evidenciou diferenças entre grupo, ANOVA de 2 vias, Modelo 1 ($p=0,355$); Modelo 2 ($p=0,567$) e Modelo 3 ($p=0,405$), efeito do sexo, ANOVA de 2 vias, Modelo 1 ($p=0,355$); Modelo 2 ($p=0,420$) e Modelo 3 ($p=0,278$), nem interação grupo vs sexo, (ANOVA de 2 vias Modelo 1 ($p=0,516$); Modelo 2 ($p=0,495$) e Modelo 3 ($p=0,405$).

6.8 EXAMES BIOQUÍMICOS

A tabela 1 demonstra os resultados dos exames laboratoriais em machos (a) e fêmeas (b).

No modelo estatístico 1, considerando o efeito da exposição à dieta restrita, houve efeito do grupo na glicemia (ANOVA de 2 vias, $F(3, 47)=3,477$, $p=0,023$) no qual o grupo R50%_Cont apresentou glicemia significativamente maior que o grupo Cont_Cont (Tukey, $p=0,018$), não havendo outras diferenças entre os demais grupos; não houve efeito do sexo ($F(1, 47)=0,045$, $p=0,833$), nem interação entre grupo vs. sexo ($F(3, 47)=2,318$, $p=0,088$) neste desfecho.

Na avaliação do colesterol total pelo modelo 1, não houve efeito do grupo ($F(3, 47)=2,519$, $p=0,069$), nem do sexo ($F(1, 47)=0,159$, $p=0,692$) e nem interação grupo vs. sexo ($F(3, 47)=0,318$, $p=0,813$).

A avaliação do colesterol HDL pelo modelo 1 demonstra um efeito do grupo ($F(3, 47)=4,662$, $p=0,006$), no qual o grupo Cont_Cont apresentou menor colesterol HDL em relação aos grupos Cont_R50% (Tukey $p=0,017$) e R50%_Cont (Tukey 0,014). Não houve efeito do sexo ($F(1, 47)=0,979$, $p=0,328$) nem interação grupo vs. sexo ($F(3, 47)=0,247$, $p=0,863$).

Houve efeito do sexo ($F(1, 47)=55,465$, $p<0,0001$) e do grupo ($F(3, 47)=3,50$, $p=0,023$) nos triglicérides através da análise estatística pelo modelo 3, no qual os machos apresentam níveis maiores em relação às fêmeas, e o grupo R50%_R50% apresentou níveis menores em relação aos grupos Cont_Cont (Tukey, $p=0,025$) e Cont_R50% (Tukey, $p=0,039$). Não houve interação entre grupo e sexo ($F(3, 47)=0,224$, $p=0,879$).

No modelo estatístico 2, considerando o efeito da exposição à dieta rica em gordura, houve um efeito do grupo na glicemia, (ANOVA de 2 vias, $F(3, 53)=8,347$, $p<0,0001$) no

qual o grupo Cont_RG apresentou glicemia significativamente maior que os demais grupos (Tukey, $p=0,002$ na comparação com o grupo Cont_Cont, $p<0,0001$ na comparação com o grupo RG_Cont e $p=0,013$ na comparação com o grupo RG_RG); não houve efeito do sexo ($F(1, 53)=3,277$, $p=0,076$), nem interação entre grupo vs. sexo ($F(3, 53)=1,564$, $p=0,209$) neste desfecho.

Na avaliação do colesterol total pelo modelo 2, houve uma interação entre grupo e sexo ($F(3, 53)=5,20$, $p=0,003$) no qual o grupo RG_Cont apresentou colesterol total menor que os grupos Cont_RG (Tukey, $p=0,041$) e RG_RG ($p=0,002$), porém apenas nas fêmeas. Não houve efeito isolado do grupo ($F(3, 53)=1,397$, $p=0,254$) nem do sexo ($F(1, 53)=0,01$, $p=0,921$).

A avaliação do colesterol HDL pelo modelo 2 demonstra uma interação entre grupo e sexo ($F(3, 53)=4,026$, $p=0,012$), no qual as fêmeas têm maior colesterol HDL apenas no grupo RG_RG ($p=0,003$). Houve efeito isolado do grupo ($F(3, 53)=4,313$, $p=0,009$), no qual o grupo RG_RG apresentou maior colesterol HDL em relação aos grupos Cont_Cont (Tukey $p=0,008$) e RG_Cont (Tukey $p=0,025$), mas não houve efeito do sexo ($F(1, 53)=3,336$, $p=0,073$).

Houve apenas efeito do sexo nos triglicerídeos através da análise estatística pelo modelo 2 ($F(1, 53)=111,611$, $p<0,0001$), no qual os machos apresentam níveis maiores em relação às fêmeas em todos os grupos. Não houve efeito do grupo ($F(3, 53)=2,483$, $p=0,071$), nem interação entre grupo e sexo ($F(3, 53)=1,579$, $p=0,205$).

No modelo estatístico 3, que busca o fenômeno “Similaridades nas desigualdades”, há um efeito do grupo na glicemia (ANOVA de 2 vias, $F(2, 44)=8,061$, $p=0,001$), no qual o grupo R50%_Cont apresentou glicemia maior em relação aos grupos RG_Cont (Tukey, $p=0,001$) e Cont_Cont (Tukey, $p=0,008$). Não houve efeito do sexo ($F(1, 44)=2,058$, $p=0,158$), nem interação entre sexo e grupo ($F(2, 44)=1,569$, $p=0,220$).

Na avaliação do colesterol total pelo modelo 3, houve uma interação entre grupo e sexo ($F(2, 44)=4,882, p=0,012$) no qual os machos apresentam maior colesterol total em relação às fêmeas apenas no grupo RG_Cont (Tukey, $p=0,003$). Além disso, há um efeito isolado do grupo ($F(2, 44)=6,498, p=0,003$) no qual o grupo R50% apresentou maior colesterol total em relação aos outros dois grupos (Tukey $p=0,017$ na comparação com o grupo Cont_Cont e $p=0,007$ na comparação com o grupo RG_Cont); não houve efeito do sexo ($F(1, 44)=1,529, p=0,223$).

A avaliação do colesterol HDL pelo modelo 3 demonstra um efeito do grupo ($F(2, 44)=9,071, p=0,001$), no qual o grupo R50% apresentou maior colesterol HDL em relação aos outros dois grupos (Tukey $p=0,001$ na comparação com o grupo Cont_Cont e $p=0,004$ na comparação com o grupo RG_Cont); não houve efeito do sexo ($F(1, 44)=0,038, p=0,846$) nem interação grupo vs. sexo ($F(2, 44)=1,482, p=0,238$).

Houve apenas efeito do sexo nos triglicerídeos por meio da análise estatística pelo modelo 3 ($F(1, 44)=64,678, p<0,0001$), no qual os machos apresentam níveis maiores em relação às fêmeas em todos os grupos. Não houve efeito do grupo ($F(2, 44)=0,383, p=0,684$), nem interação entre grupo e sexo ($F(2, 44)=0,731, p=0,487$).

Tabela 1 – Medidas bioquímicas

A.

Medidas	Machos						
	Cont Cont	R50% Cont	Cont R50%	R50% R50%	RG Cont	Cont RG	RG RG
Glicemia (mg/dl)	135,78±3,60 ^{b,j,y}	142,13±3,82 ^{a,x}	146,33±4,49 ^{a,b}	130,50±5,50 ^{a,b}	126,50±3,82 ^{j,y}	144,88±3,15 ^k	131,33±3,64 ^j
Colesterol total (mg/dl)	81,33±4,63 ^{a,k,x}	94,75±4,91 ^{a,y}	94,50±7,37 ^a	91,00±9,03 ^a	91,63±4,91 ^{k,x}	83,88±4,73 ^k	82,67±5,46 ^k
Colesterol HDL (mg/dl)	25,00±1,46 ^{a,j,x}	30,50±1,55 ^{b,y}	29,83±2,19 ^b	29,25±2,68 ^{a,b}	27,50±1,55 ^{j,x}	25,75±1,43 ^{k,j}	26,83±1,65 ^k
Triglicerídeos (mg/dl)	153,0 (80,50) ^a	114,50(28,50) ^{a,b}	133,0 (78,75) ^a	96,0(63,0) ^b	140,0 (85,75)	132,0(72,75)	92,0 (17,25)

B.

Medidas	Fêmeas						
	Cont Cont	R50% Cont	Cont R50%	R50% R50%	RG Cont	Cont RG	RG RG
Glicemia (mg/dl)	132,80±3,41 ^{b,j,y}	149,25±3,82 ^{a,x}	134,83±4,49 ^{a,b}	140,50±5,50 ^{a,b}	135,57±4,08 ^{j,y}	147,71±3,37 ^k	139,17±3,64 ^j
Colesterol total (mg/dl)	85,20±4,39 ^{a,k,j,x}	99,00±4,91 ^{a,y}	102,33±7,37 ^a	83,25±9,03 ^a	68,86±5,24 ^{k,x}	89,00±5,06 ^j	97,83±5,46 ^j
Colesterol HDL (mg/dl)	26,00±1,39 ^{a,j,x}	32,13±1,55 ^{b,y}	33,50±2,19 ^b	29,00±2,68 ^{a,b}	24,14±1,66 ^{j,x}	28,43±1,52 ^{k,j}	34,17±1,65 ^k
Triglicerídeos (mg/dl)	67,50 (37,75) ^a	51,50 (44,0) ^{a,b}	59,0 (18,75) ^a	39,50 (22,50) ^b	54,0 (18,0)	46 (12,0)	52,5 (24,0)

Medidas bioquímicas em machos (A) e fêmeas (B). Dados expressos em média ± EPM exceto para os triglicerídeos, cuja distribuição não apresenta normalidade; logo, a variável foi log transformada e os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil). Valores marcados com letras iguais são semelhantes estatisticamente, e letras diferentes denotam diferenças estatisticamente significativas pelo *post hoc* Tukey. O modelo estatístico 1 usa as marcas a, b para o *post hoc*; o modelo estatístico 2 usa as marcas j, k para o *post hoc* e o modelo estatístico 3 usa as marcas x, y para o *post hoc*.

7 DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo era propor um modelo animal que refletisse o fenômeno “Similaridades nas desigualdades” em humanos, no qual extremos sociais apresentam desfechos similares em saúde através de mecanismos biológicos distintos (SILVEIRA et al., 2005b; FERNANDES et al., 2010). Isso foi possível por meio da análise do crescimento da prole até a vida adulta, da avaliação do desempenho dos animais nas rodas de corrida, assim como no estudo de marcadores bioquímicos de vulnerabilidade metabólica nos diferentes grupos.

Observou-se que através da manipulação da dieta, conseguiu-se estabelecer o modelo de RCIU (ROSS et al., 2005; DESAI et al., 2005). Retardo de crescimento semelhante foi evidente em filhotes de ambos os sexos quando suas mães foram expostas a dieta restrita durante a gestação tardia, lactação, ou gestação e lactação, conforme estudos de Léonhardt et al. (2003). No entanto, o retardo de crescimento foi mais drástico quando a desnutrição materna foi realizada, principalmente, durante a gestação e lactação e durante a lactação somente (LÉONHARDT et al., 2003).

Observou-se a evolução do peso corporal e consumo alimentar das genitoras nos diferentes grupos, sendo que o grupo alimentado com dieta rica em gordura (RG) apresentou peso maior que o grupo com restrição calórica (R50%) já a partir do terceiro dia de dieta (13º dia de gestação). Após o sexto dia de dieta (16º dia de gestação), os grupos (RG) e (Controle) apresentaram maior peso corporal que as genitoras do grupo (R50%). Resultados semelhantes foram encontrados por Chow e Rider (1973), trabalhando com ratas adultas submetidas à restrição alimentar durante a gestação. Semelhante aos nossos achados, Léonhardt et al. (2003) observaram o peso corporal das genitoras durante exposição a restrição alimentar na gestação e lactação e estas pesavam significativamente menos que as mães controle.

Assim como Howie et al. (2009) e Purcell et al. (2011), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos Controle e RG no peso corporal das genitoras. Diferente de nossos achados são os de Tamashiro et al. (2009), que compara o peso corporal a partir do segundo dia de gestação de ratas mantidas com dieta rica em gordura. Estas tiveram peso significativamente maior nas primeiras duas semanas de gestação do que ratas alimentadas com dieta padrão. Porém, a dieta utilizada no estudo de Tamashiro tinha na composição 60% das kcal de gordura, enquanto no nosso estudo a dieta consistia de 45% de gordura. Logo, estas diferenças no protocolo podem ser responsáveis pela discrepância nos achados entre os dois estudos.

Observou-se que tanto a restrição de calorias quanto a exposição à dieta rica em gordura no início da vida tiveram efeito sobre o crescimento fetal. Filhotes de mães dos grupos Restrição 50% e RG nasceram com peso significativamente menor que filhotes de mães Controle. Com isso um de nossos principais objetivos foi alcançado, estabelecer o modelo de restrição de crescimento intra uterino (RCIU) por meio da dieta. Interessantemente, ambos os grupos intervenção (restrição 50% e RG), mesmo sendo considerados “extremos” de desigualdades neste estudo, induziram o mesmo fenômeno de RCIU, consistindo na primeira evidência do fenômeno “Similaridades nas Desigualdades”, demonstrado em nosso trabalho.

Outros grupos também já obtiveram indução de RCIU através da redução de 50% do consumo alimentar durante a gestação (DESAI et al., 2005). Porém, no presente estudo, conseguiu-se induzir o baixo peso ao nascer também nos grupos com dieta rica em gordura. Estes achados vão ao encontro aos de Howie et al. (2009), no qual a alimentação rica em gordura durante a gestação levou a uma pequena, mas significativa, redução no peso ao nascer em machos e fêmeas em relação aos controles, corroborando ainda outros estudos experimentais que evidenciaram ninhadas mais leves ao nascimento em decorrência de

consumo materno hiperlipídico (45% de lipídio, 35% de carboidrato e 20% de proteína) durante a gestação (DUDLEY et al., 2011).

A nutrição materna durante a gravidez pode programar a suscetibilidade a doenças nos adultos por meio de alterações epigenéticas fetais, que afetam o fenótipo adulto (GALLOU-KABANI e JUNIEN, 2000). O crescimento fetal intra uterino anormal (em excesso ou deficiente) está associado com o desenvolvimento de síndrome metabólica na vida adulta (BARKER, 1998).

No modelo de exposição à dieta restrita, os machos pesaram mais que as fêmeas a partir da segunda semana após o desmame, independente da história gestacional, porém, nos grupos que receberam dieta restrita durante a lactação, a diferença entre os sexos apareceu apenas na terceira semana. Estes achados podem estar relacionados a um atraso no desenvolvimento puberal nos grupos Cont_R50% e R50%_R50%. Se isto aconteceu, nosso estudo vai ao encontro aos de Carney et al., (2004), nos quais a correlação entre peso corporal do animal e idade puberal em ratas variou com o nível de restrição alimentar, mostrando apenas uma correlação moderada nos controles e nos animais levemente restritos, mas uma correlação muito elevada no grupo Restrito 50%. De acordo com nosso estudo, (FRISCH, 1980; FRISCH et al., 1975), relacionam o fato de que o início da puberdade é um ponto crítico que não é apenas influenciado por hormônios esteróides sexuais, mas também pelo peso corporal, composição corporal, e outros fatores gerais. Stoker et al. (2000), observaram um significativo atraso na idade de separação prepucial de animais com restrição alimentar cujo peso corporal foi reduzido cerca de 13%. Ainda neste sentido, estudos sugerem que reduções de peso corporal de cerca de 10-15% no período do início da puberdade, podem representar uma transição importante em que o peso corporal pode ter um grande impacto na média de idade inicial da puberdade, levando a vários dias de atraso.

Aumentos compensatórios no ganho de peso e na ingestão alimentar também foram descritos quando a restrição alimentar foi imposta no período pré-natal e/ou de lactação por restrição alimentar das mães (DESAI et al., 2005). Em relação ao efeito da exposição à dieta rica em gordura, os machos pesaram mais que as fêmeas a partir da segunda semana após o desmame nos grupos Cont_Cont, Cont_RG e RG_RG, mas apenas a partir da terceira semana no grupo RG_Cont. É possível que este efeito seja decorrente da súbita retirada da dieta RG. No estudo de Pieckering et al. (2009) foi ofertada dieta rica em gordura com livre acesso, induzindo obesidade, e após um período de 4 semanas a dieta foi retirada e ofertada somente dieta padrão para um grupo propenso à obesidade (OP), um resistente à obesidade (OR) e Controle. Durante a primeira semana, os grupos OR e OP consumiram significativamente menos ração padrão do que os animais controle e a partir daí o consumo foi lentamente retornando ao normal apenas no grupo OR. Assim, animais OP consumiram significativamente menos ração do que os Controle e OR após semanas de cessação do acesso livre à dieta RG. Desta forma, animais que sofreram retirada abrupta da dieta rica em gordura param de ganhar peso corporal e até perdem peso imediatamente após a retirada (PIECKERING et al., 2009).

Também podemos considerar que estes achados estejam relacionados a um atraso no desenvolvimento puberal no grupo RG_Cont. Semelhante ao nosso trabalho, Connor et al. (2012) encontraram que em fêmeas alimentadas com dieta rica em gordura durante a gestação e lactação, a idade média da puberdade é menor, seguido pelo grupo dieta rica em gordura durante a gestação e dieta controle na lactação.

Em relação à atividade física nas rodas de corrida, é interessante notar que as fêmeas do grupo RG_Cont andaram significativamente mais que os outros grupos em todos os horários, quando comparadas aos seus controles da adoção cruzada (Cont_Cont, Cont_RG e RG_RG). Logo, o efeito observado não se deve nem à exposição à dieta RG durante o período

fetal (porque o grupo RG_Cont difere do grupo RG_RG), nem à exposição à dieta RG no início da vida (porque o grupo RG_Cont difere do grupo Cont_RG). É possível que a súbita retirada da dieta RG no grupo RG_Cont funcione como modelo de "abstinência" à dieta RG, ocorrendo num período crítico do neurodesenvolvimento (período neonatal imediato). Sabemos que diferentes intervenções neste período programam persistentemente o funcionamento de diferentes sistemas (DALLE MOLLE et al., 2012; PORTELA et al., 2010), inclusive o sistema dopaminérgico (SILVEIRA et al., 2010). Além disso, sabemos, por exemplo, que especificamente a exposição à abstinência aos opióides neste período afeta o desenvolvimento de receptores opióides centrais (TSANG e NG, 1980), assim como é observável no filhote recém-nascido em nível comportamental (BARR et al., 1998) e afeta persistentemente o desenvolvimento de sistemas neuroquímicos como o serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico (ROBINSON et al., 1997).

Logo, ratos que foram gerados por mães recebendo dieta RG e que foram adotados por mães alimentadas com dieta Controle podem sofrer um efeito da retirada abrupta de tal sobrecarga calórica e que isto leve à programação persistente do funcionamento do sistema dopaminérgico, afetando a atividade física na vida adulta. Outros estudos demonstram que a retirada abrupta de dietas ricas em gordura/açúcar pode levar à abstinência em ratos (AVENA et al., 2008; BENETTI et al., 2010; GALIC e PERSINGER, 2002; WIDEMAN et al., 2005).

No modelo que busca caracterizar o fenômeno “Similaridades nas Desigualdades”, evidenciou-se tal efeito sendo que os machos dos grupos extremos (R50%_Cont e RG_Cont) apresentaram significativamente menor atividade na roda de corrida que o grupo Cont_Cont em alguns horários. Portanto, estes achados nos machos de nosso estudo refletem o efeito clássico de DOHaD (Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença). Conforme abordado na Introdução, esta linha de pesquisa sugere que fatores ambientais ativos durante a fase embrionária e desenvolvimento fetal afetam o risco de desenvolver distúrbios metabólicos,

cardiovasculares (BARKER et al., 1993; GODFREY e BARKER, 2000) e diabetes (Painter et al., 2005; Ravelli et al., 1999) na vida adulta. Logo, a restrição de crescimento intra uterino estabelece um padrão metabólico poupador de armazenamento de energia (“*thrifty phenotype*” – HALES e BARKER, 1992), o que se estende a alterações comportamentais (sedentarismo e consumo aumentado de alimentos palatáveis), o que foi chamado de “*thrifty behavior*” ou “comportamento poupador” (PORTELLA et al., 2012).

Assim como observou-se nos machos no nosso trabalho, o estudo de Vickers et al. (2003) demonstra que os descendentes de mães desnutridas são mais inativos e obesos em comparação com filhos de mães controle na idade adulta, mesmo na presença de uma dieta saudável ao longo da vida pós-natal (VICKERS et al., 2003).

Também nas fêmeas, observou-se o efeito das “Similaridades...”, em que os grupos extremos (R50%_Cont e RG_Cont) apresentam significativamente mais atividade na roda de corrida que o grupo (Cont_Cont). É intrigante notar que o efeito “Similaridades...” nas fêmeas é oposto ao que ocorre nos machos. Interessantemente, vários estudos propõem que a atividade física voluntária na roda de corrida é um comportamento altamente recompensador para ratos e camundongos de laboratório (PREMACK, 1964; TIMBERLAKE e WOZNY, 1979; BELKE e HEYMAN, 1994; BELKE, 1996; SHERWIN e NICOL, 1996; SHERWIN, 1998; EKKEKAKIS et al., 2005; BRENÉ et al., 2007). Ratos demonstram inclusive preferência condicionada (“*conditioned place preference*”) ao lugar onde há rodas de corrida (Lett et al., 2000), assim como pressionam barras para ter acesso às rodas (KAGAN and BERKUM, 1954; COLLIER e HIRSCH, 1971; IVERSEN, 1993; BELKE e GARLAND, 2007). Sabe-se que o sistema dopaminérgico é influenciado pela atividade física voluntária (MEEUSEN e DE MEIRLEIR, 1997), aumentando o metabolismo dopaminérgico estriatal (BLISS e AILION, 1971). É possível que, especificamente nas fêmeas, ratas que sofreram

restrição de crescimento intra uterino busquem mais recompensa/liberação de dopamina através da atividade nas rodas de corrida.

Este achado está de acordo com outros relatos do nosso grupo de pesquisa, nos quais as mulheres restritas preferem consumir mais alimentos palatáveis na vida adulta (BARBIERI et al., 2009) e são mais impulsivas numa tarefa que envolve doce como recompensa aos 3 anos de idade (SILVEIRA et al., 2012).

Observou-se não haver diferenças significativas quanto à gordura abdominal total. Esse achado diverge de outros estudos de DOHaD, nos quais RCIU leva a maior obesidade abdominal (ROSS et al., 2005), assim como dieta rica em gordura durante a gestação também levaria a aumento de gordura total (VICKERS et al., 2003). Na revisão sistemática, feita por Schellong et al. (2012), 94 dos 108 estudos (87%) relataram relação positiva entre o peso ao nascer e, risco de sobrepeso mais tarde da vida. Em seus estudos Lee et al (2008) sugerem medidas alternativas, particularmente refletindo obesidade abdominal (circunferência da cintura, relação cintura-quadril, relação cintura-estatura) como sendo indicadores de risco. Mas possivelmente os animais do nosso estudo sejam muito jovens para apresentar tal agravo.

Os resultados das análises bioquímicas em que o grupo R50%_Cont apresenta índices maiores nos níveis de glicemia e nos níveis de colesterol total do que o grupo Cont_Cont, mostram o efeito clássico de DOHaD, concordando com a hipótese de Barker et al. (1998), em que condições adversas intra uterinas e durante a infância (como a restrição de crescimento) aumentam o risco de doenças cardiovasculares e diabetes na vida adulta, conforme exposto na Introdução e já discutido anteriormente. Essa hipótese foi testada em vários outros estudos, sendo que um deles comprovou a existência de associação entre o baixo peso ao nascer e maiores níveis de colesterol total na vida adulta (DAVIES et al., 2004). Semelhante aos estudos estão os de Painter et al. (2005) e Ravelli et al. (1999), em que a RCIU leva a diabetes em homens adultos.

Nossos achados mostram que os níveis de glicemia e colesterol total também foram maiores nos R50%_Cont que nos RG_Cont, o que possivelmente pode significar que a adoção pelas ratas Controle poderia beneficiar os expostos a dieta rica em gordura no útero e proteger contra resistência à insulina e hipercolesterolemia. No entanto o colesterol total no grupo R50%_Cont aumentou em parte devido ao maior HDL, o que seria benéfico para o grupo.

O grupo Cont_RG apresentou maior glicemia que os outros grupos, semelhantemente ao efeito clássico de superalimentação neonatal. No modelo proposto por Dörner e Plagemann (1994), Plagemann e Harder (2005) e Plagemann et al., (2005), os estudos apontam para a importância dos padrões de crescimento durante o período neonatal, nos quais o aumento do risco de alterações metabólicas e cardiovasculares pode ser uma consequência da nutrição neonatal excessiva. Estudos em ninhadas reduzidas (4 filhotes) mostram aumento da ingestão de alimentos, excesso de peso permanente com maior deposição de gordura, hiperleptinemia, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e aumento da pressão arterial sistólica na vida adulta quando comparados a animais criados em ninhadas de tamanho normal (8 ou mais filhotes) (PLAGEMANN et al., 1992, 1999). Como em ninhadas menores há menos competição pelo leite materno, estes animais recebem mais leite e sofrem efeito de superalimentação no início da vida, o que poderia ser comparado aos achados no nosso grupo Cont_RG, que conceitualmente também envolve abundância calórica no período neonatal imediato. Mais recentemente, Plagemann et al. (2009), demonstraram que este fenótipo adipogênico e diabetogênico é provavelmente causado, pelo menos em parte, por alterações nos padrões de metilação do DNA em regiões promotoras dos genes cujos produtos estão envolvidos na regulação hipotalâmica do apetite, do peso corporal e do metabolismo.

Pôde-se observar que os níveis de triglicerídeos foram maiores nos machos do que nas fêmeas, parecendo que os resultados obtidos no presente estudo mostram que a dieta pré-natal

e pós-natal afetam diferentemente o metabolismo lipídico de machos e fêmeas na idade adulta.

Notou-se que grupos representando desigualdades parecem ter uma propensão biológica tendendo à semelhança, independente do mecanismo. Nos dois extremos simbolizando extratos sociais (menos e mais favorecido socialmente) e por mecanismos diferentes (desnutrição/dieta rica em gordura durante a gestação, respectivamente), temos o mesmo desfecho de baixo peso ao nascer, e com alterações comportamentais correspondentes na vida adulta. Apesar de acharmos o fenômeno Similaridades nas Desigualdades no comportamento dos animais, não vimos o mesmo no metabolismo. Possivelmente os ratos sejam jovens para demonstrar danos em nível metabólico, ou ainda que o fenômeno em si seja mais relacionado ao comportamento do que a desfechos mais "duros" como o metabolismo.

Uma longa história de pesquisas mostra que problemas relacionados à saúde também variam sistematicamente pelas comunidades, muitas vezes em conjunto com características socioeconômicas (YEN e SYME, 1999). Já na década de 1920, os bairros urbanos caracterizados pela pobreza sofriam desproporcionalmente maiores taxas de mortalidade infantil, crime, doença mental, baixo peso ao nascer, tuberculose, abuso físico, e outros fatores prejudiciais à saúde (SHAW e MCKAY, 1942). Uma extensa literatura (ANTONOVSKY, 1967; BUNKER et al., 1989; SOROKIN, 1927; WILLIAMS, 1990), relata associações inversas entre a hierarquia das posições socioeconômicas e morbidade e mortalidade. Essas hierarquias têm sido geralmente definidas pela renda familiar, anos de educação, e de prestígio ou de graduação profissionais. Tanto em países industrializados ou menos industrializados, pessoas de maior nível socioeconômico (SES) vivem mais e têm taxas mais baixas de doenças, quando comparados com pessoas de extratos menos favorecidos (AUFFREY e GROSSE, 1989; BEHM, 1980; DEPARTMENT OF HEALTH AND SOCIAL SECURITY, 1980; HOLZER et al., 1986). No estudo de funcionários

públicos nigerianos, representando um país menos industrializado (MARKOVIC et al., 1998), encontraram associação positiva entre doença crônica e SES. Isso pode refletir diferenças no histórico período de tempo em todas as sociedades na distribuição secular da doença. De acordo com Souza (2009), a maioria dos indicadores sociais utilizados nos estudos epidemiológicos está pautada na quantidade de renda e bens dos indivíduos.

Evidências crescentes de cientistas de todo o mundo indicam que os marcadores de saúde - desde a expectativa de vida à mortalidade infantil e à obesidade - podem ser relacionados ao nível de desigualdade econômica dentro de uma dada população. Maior desigualdade econômica parece levar a piores resultados de saúde. As investigações epidemiológicas mostram que altos níveis de desigualdade afetam negativamente a saúde em todas as classes sociais, principalmente porque a desigualdade reduz a coesão social, o que leva a mais estresse, medo e insegurança para todos. A mesma associação entre alta desigualdade econômica e problemas de saúde pode ser observado dentro dos Estados Unidos. Um estudo de 1998 de 283 áreas metropolitanas dos EUA revelou que as taxas de mortalidade subiram em conjunto com o nível de desigualdade econômica. As taxas de mortalidade mais elevadas foram encontradas nas áreas metropolitanas mais desiguais e as mais baixas taxas de mortalidade foram encontrados nas áreas metropolitanas nas quais a renda era distribuída de forma mais igualitária.

A relação entre desigualdade e saúde precária é tão forte que a população de baixa renda vivendo em uma área de menor desigualdade tem taxas de mortalidade significativamente mais baixas do que a população de alta renda vivendo em uma área de alta desigualdade (LYNCH et al., 1998). Um estudo de Kondo et al. (2009) tentou quantificar o número de mortes que poderiam ser atribuídos à desigualdade econômica entre os 30 países que compõem a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Os pesquisadores descobriram uma associação positiva entre desigualdade social e a taxa de

mortalidade geral em países onde a desigualdade é relativamente alta (LYNCH et al., 2001). Alguns autores (MUNTANER e LYNCH, 1999; NAVARRO, 2002), defendem que é a baixa renda ou a pobreza absoluta que interferem sobre as péssimas condições de saúde, enquanto outros (KAWACHI et al., 2002), acreditam que, além disso, a posição de inferioridade que alguns ocupam na hierarquia social também produzem efeitos psicossociais deletérios sobre os indivíduos.

Nosso estudo contribui para o corpo de evidências que sugere que os desfechos de saúde podem ser semelhantes em grupos extremos (FERNANDES et al., 2010; SILVEIRA, 2005b), e portanto é possível que políticas econômicas que promovam a melhor distribuição de recursos, beneficiem a saúde de todos os estratos sociais.

8 CONCLUSÕES

Neste trabalho propusemos modelo animal para espelhar o fenômeno “Similaridades nas Desigualdades” durante a vida fetal dos filhotes, obtendo características do fenômeno nos desfechos de peso ao nascer e na atividade física na vida adulta dos animais.

Dessa forma, com base nesta hipótese teórica que destaca a similaridade de alguns desfechos em saúde considerando grupos sociais proeminentes e desprivilegiados, o modelo animal usando a escassez e a fartura nutricionais como extremos de desigualdade durante a gestação mimetizou o fenômeno de “Similaridades nas Desigualdades” já descrito por nós em humanos, o que permitirá futuras investigações dos mecanismos envolvidos.

REFERÊNCIAS

1. Aidman EV, Woollard S. The influence of self-reported exercise addiction on acute emotional and physiological responses to brief exercise deprivation. *Psychol Sport Exerc.* 2003;4(3):225-36.
2. Antonovsky A. Social class, life expectancy and overall mortality. *Milbank Mem Fund Q.* 1967;45(2):31-73.
3. Avagliano L, Garo C, Marconi AM. Placental amino acids transport in intrauterine growth restriction. *J Pregnancy.* 2012;(2012):1-6.
4. Avena NM, Bocarsly ME, Rada P, Kim A, Hoebel BG. After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. *Physiol Behav.* 2008;94(3):309-15.
5. Azevedo MR, Horta BL, Gigante DP, Victora CG, Barros FC. [Factors associated to leisure-time sedentary lifestyle in adults of 1982 birth cohort, Pelotas, Southern Brazil]. *Rev Saude Publica.* 2008;42(2):70-7.
6. Barbieri MA, Portella AK, Silveira PP, Bettiol H, Agranonik M, Silva AA, et al. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. *Pediatr Res.* 2009;65(5):215-20.
7. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341(8850):938-41.
8. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998;95(2):115-28.
9. Barr GA, Zmitrovich A, Hamowy AS, Liu PY, Wang S, Hutchings DE. Neonatal withdrawal following pre- and postnatal exposure to methadone in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;60(1):97-104.
10. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saude Publica.* 2003;19(1):181-91.
11. Batista Filho M, Souza AI, Miglioli TC, Santos MC. Anemia and obesity: a paradox of the nutritional transition in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2008;24(2):247-57.

12. Battaglia FC, Meschia G. An introduction to fetal physiology. Orlando: Academic Press; 1986.
13. Behm H. Socio-economic determinants of mortality in Latin America. *Popul Bull.* 1980;(13):1-15.
14. Bellinger L, Lilley C, Langley-Evans SC. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. *Br J Nutr.* 2004;92(3):513-20.
15. Belke TW, Garland T Jr. A brief opportunity to run does not function as a reinforcer for mice selected for high daily wheel-running rates. *J Exp Anal Behav.* 2007;88(2):199-213.
16. Belke TW, Heyman GM. A matching law analysis of the reinforcing efficacy of wheel running in rats. *Anim Learn Behav.* 1994;22(3):267-74.
17. Belke TW. Investigating the reinforcing properties of running: or, running is its own reward. In: Epling WF, Pierce WD, editors. *Activity anorexia: theory, research, and treatment.* Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 1996. p. 45-55.
18. Bell RR, Spencer MJ, Sherriff JL. Voluntary exercise and monounsaturated canola oil reduce fat gain in mice fed. *J Nutr.* 1997;127(10):2006-10.
19. Benetti CS, Silveira PP, Matté C, Stefanello FM, Leite MC, Gonçalves CA, et al. Effects of a chronic exposure to a highly palatable diet and its withdrawal, in adulthood, on cerebral Na⁺,K⁺-ATPase and plasma S100B in neonatally handled rats. *Int J Dev Neurosci.* 2010;28(2):153-9
20. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy 3rd RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa heart study. *N Engl J Med.* 1998;338(2):1650-6.
21. Bijnen FCH, Caspersen CJ, Feskens EJM, Saris WHM, Mosterd WL, Kromhout D. Physical Activity and 10-Year Mortality From Cardiovascular Diseases and All Causes The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med.* 1998;158(14):1499-505.
22. Bliss EL, Ailion J. Relationship of stress and activity to brain dopamine and homovanillic acid. *Life Sci I.* 1971;10(20):1161-9.

23. Brené S, Bjornebekk A, Aberg E, Mathé AA, Olson L, Werme M. Running is rewarding and antidepressive. *Physiol. Behav.* 2007;92(1-2):136-40.
24. Brasil. Presidência da República. Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1o do art. 225 da Constituição Federal. Brasília: Presidência da República; 2008.
25. Bronikowski AM, Carter PA, Morgan TJ, Garland T Jr, Ung N, Pugh TD, et al. Lifelong voluntary exercise in the mouse prevents age-related alterations in gene. *Physiol Genomics.* 2003;12(2):129-38.
26. Bunker JP, Gomby DS, Kehrer BH, editors. Pathways to health: the role of social factors. Menlo Park: Henry J. Kaiser Family Foundation; 1989.
27. Burden VR, White BD, Dean RG, Martin RJ. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is elevated in rats with activity-based anorexia. *J Nutr.* 1993;123(7):1217-25.
28. Carney EW, Zablotny CL, Marty MS, Crissman JW, Anderson P, Woolhiser M, et al. The effects of feed restriction during in utero and postnatal development in rats. *Toxicol Sci.* 2004;82(1):237-49.
29. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
30. Chow BF, Rider AD. Implication of the effects of maternal diet in various species. *J Anim Sci.* 1973;36(1):167-73.
31. Collier G, Hirsch E. Reinforcing properties of spontaneous activity in the rat. *J Comp Physiol Psychol.* 1971;77(1):155-60.
32. Connor KL, Vickers MH, Beltrand J, Meaney MJ, Sloboda DM. Nature, nurture or nutrition? Impact of maternal nutrition on maternal care, offspring development and reproductive function. *J Physiol.* 2012;590(Pt 9):2167-80.
33. Da Veiga GV, da Cunha AS, Sichieri R. Trends in overweight among adolescents living in the poorest and richest regions. *Am J Public Health.* 2004;94(9):1544-8.

34. Dalle Molle R, Portella AK, Goldani MZ, Kapczinski FP, Leistner-Segala S, Salum GA, et al. Associations between parenting behavior and anxiety in a rodent model and a clinical sample: relationship to peripheral BDNF levels. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e195.
35. Davies AA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: findings from an occupational cohort of 25,843 employees. *Circulation*. 2004;110(10):1258-62.
36. De Bono JP, Adlam D, Paterson DJ, Channon KM. Novel quantitative phenotypes of exercise training in mouse models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290(4):926-34.
37. De Chiara V, Errico F, Musella A, Rossi S, Mataluni G, Sacchetti L, et al. Voluntary exercise and sucrose consumption enhance cannabinoid CB1 receptor. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(2):374-87.
38. Demerath EW, Choh AC, Czerwinski SA, Lee M, Sun SS, Chumlea WC, et al. Genetic and environmental influences on infant weight and weight change: the Fels. *Am J Hum Biol*. 2007;19(5):692-702.
39. De Rijke CE, Hillebrand JJ, Verhagen LA, Roeling TA, Adan RA. Hypothalamic neuropeptide expression following chronic food restriction in sedentary and wheel-running rats. *J Mol Endocrinol*. 2005;35(2):381-90.
40. Department of Health and Social Security. *Inequalities in health: report of a research working group*. London: Department of Health and Social Security; 1980.
41. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(1):91-6.
42. Desai M, Gayle D, Han G, Ross MG. Programmed hyperphagia due to reduced anorexigenic mechanisms in intrauterine. *Reprod Sci*. 2007;14(4):329-37.
43. Dewsbury DA. Wheel-running behavior in 12 species of muroid rodents. *Behav. Process*. 1980;5(3):271-80.
44. Dishman RK. Gene-physical activity interactions in the etiology of obesity: behavioral. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):60-5.

45. Dörner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res.* 1994;26(5):213-21.
46. Dudley KJ, Sloboda DM, Connor KL, Beltrand J, Vickers MH. Offspring of mothers fed a high fat diet display hepatic cell cycle inhibition and associated changes in gene expression and DNA methylation. *PLoS One.* 2011;6(7):e21662.
47. Dutra de Oliveira JE, Cunha SFC, Marchini JS. A desnutrição dos pobres e dos ricos: dados sobre a alimentação no Brasil. São Paulo: Sarvier; 1996.
48. Eikelboom R. Bins, bouts and wheel-running speed. *Anim Behav.* 2001;61(3):679-81.
49. Eikelboom R. Human parallel to voluntary wheel running: exercise. *Anim Behav.* 1999;57(3):11-2.
50. Ekkekakis P, Hall EE, Petruzzello SJ. Variation and homogeneity in affective responses to physical activity of varying intensities: an alternative perspective on dose-response based on evolutionary considerations. *J Sports Sci.* 2005;23(5):477-500.
51. Escoda M. For a critic to the nutritional transition. *Cien Saude Colet.* 2002;7(2):219-26.
52. Fahnestock M, Marchese M, Head E, Pop V, Michalski B, Milgram WN, et al. BDNF increases with behavioral enrichment and an antioxidant diet in the aged. *Neurobiol Aging.* 2012;33(3):546-54.
53. Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res.* 2006;600(1-2):46-57.
54. Fernandes FS, Portella AK, Barbieri MA, Bettiol H, Silva AAM, Agranonik M, et al. Risk factors for sedentary behavior in young adults: similarities in the inequalities. *J Dev Orig Health Dis.* 2010;1(04):255-61.
55. Ferreira HS, Florêncio TM, Fragoso MDAC, Melo FP, Silva TD. Hypertension, abdominal obesity and short stature: aspects of nutritional transition within a shantytown in the city of Maceió (Northeastern Brazil). *Rev Nutr.* 2005;18(2):209-18.

56. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Human energy requirements: report of a joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. *Food Nutr Bull.* 2005;26(1):166.
57. Francischi RPR, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos RC, Vieira P, et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr.* 2000;13(1):17-28.
58. Frisch RE, Hegsted DM, Yoshinaga K. Body weight and food intake at early estrus of rats on a high-fat diet. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72(10):4172-6.
59. Frisch RE. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? Evidence from the rat and human female. *Fed Proc.* 198;39(7):2395-400.
60. Galic MA, Persinger MA. Voluminous sucrose consumption in female rats: increased “nippiness” during periods of sucrose removal and possible oestrus periodicity. *Psychol Rep.* 2002;90(1):58-60.
61. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes* 2000;54(7):1899-906.
62. Garland T Jr. Selection experiments: an under-utilized tool in biomechanics and organismal biology. In: Bels VL, Gasc JP, Casinos A, editors. *Vertebrate biomechanics and evolution.* Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2003. p. 23-56.
63. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004;305(5691):1733-6.
64. Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1344S-52S.
65. Goldani M, Homrich C, Silva A, Bettiol H, Nava T, Agranonik M, et al. Impact of multiple births on low birth weight rate in Porto Alegre, Brazil. *Pediatr Res.* 2005;58(2):380-380.
66. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes. *J Neurophysiol.* 2002;88(5):2187-95.

67. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium derived nitric oxide function in humans. *J Physiol*. 2004;561(1):1-25.
68. Grosse RN, Auffrey C. Literacy and health status in developing countries. *Annu Rev Public Health*. 1989;10:281-97.
69. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595-601.
70. Hallal PC, Wells JCK, Reichert FF, Anselmi L, Victora CG. Early determinants of physical activity in adolescence: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2006;332(7548):1002-7.
71. Hakimm AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *New Engl J Med*. 1998;338(2):94-9.
72. Hillebrand JJ, Kas MJ, van Elburg AA, Hoek HW, Adan RA. Leptin's effect on hyperactivity: potential downstream effector mechanisms. *Physiol Behav*. 2008;94(5):689-95.
73. Holloszy JO. Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet. *Mech Ageing Dev*. 1998;100(3):211-9.
74. Holloszy JO. Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation. *J Appl Physiol*. 1997;82(2):399-403.
75. Holzer CE, Shea BM, Swanson JW, Leaf PJ, Myers J, George L, et al. The increased risk for specific psychiatric disorders among persons of low socioeconomic status. *Am J Soc Psychiatry*. 1986;6(4):259-71.
76. Horber FF, Kohler SA, Lippuner K, Taeger P. Effect of regular physical training on age associated alteration of body composition in men. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(4):279-85.
77. Howie GJ, Sloboda DM, Kamal T, Vickers MH. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol*. 2009;587(Pt 4):905-15.

78. Ishikawa K, Ohta T, Zhang J, Hashimoto S, Tanaka H. Influence of age and gender on exercise training-induced blood pressure reduction. *Am J Cardiol.* 1999;84(2):192-6.
79. Iversen IH. Techniques for establishing schedules with wheel running as reinforcement in rats. *J Exp Anal Behav.* 1993;60(1):219-38.
80. Jansson T, Ylven K, Wennergren M, Powell TL. Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2002;23(5):392-9.
81. Johannsen DL, Ravussin E. Spontaneous physical activity: relationship between fidgeting and body weight. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(5):409-15.
82. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland T Jr, Mitchell GS. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increases. *Neuroscience.* 2003;121(1):1-7.
83. Jonas I, Schubert KA, Reijne AC, Scholte J, Garland T Jr, Gerkema MP, et al. Behavioral traits are affected by selective breeding for increased wheel-running. *Behav Genet.* 2010;40(4):542-50.
84. Kagan J, Berkun M. The reward value of running activity. *J Comp Physiol Psychol.* 1954;47(2):108.
85. Kanarek RB, D'Anci KE, Jurdak N, Mathes WF. Running and addiction: precipitated withdrawal in a rat model of activity-based. *Behav Neurosci.* 2009;123(4):905-12.
86. Kas MJ, Kaye WH, Foulds Mathes W, Bulik CM. Interspecies genetics of eating disorder traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(3):318-27.
87. Kelly SA, Nehrenberg DL, Peirce JL, Hua K, Steffy BM, Wiltshire T, et al. Genetic architecture of voluntary exercise in an advanced intercross line of. *Physiol Genomics.* 2010;42(2):190-200.
88. Kim JD, Yu BP, McCarter RJ, Lee SY, Herlihy JT. Exercise and diet modulate cardiac lipid peroxidation and antioxidant defenses. *Free Radic Biol Med.* 1996;20(1):83-8.

89. Kondo N, Serbajwe G, Kawachi I, van Dam R M, Subramanian S V, Yamagata Z. Income inequality, mortality, and self-rated health: meta-analysis of multi-level studies. *BMJ*. 2009;339:b4471.
90. Koteja P, Garland T Jr. Forum: response to R. Eikelboom. *Anim Behav*. 2001;61(3):25-6.
91. Kotz CM, Teske JA, Billington CJ. Neuroregulation of nonexercise activity thermogenesis and obesity resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(3):699-710.
92. Kristensen PL, Korsholm L, Moller NC, Wedderkopp N, Andersen LB, Froberg K. Sources of variation in habitual physical activity of children and adolescents: the European youth heart study. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(3):298-308.
93. Lajunen HR, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, Rose RJ, Pulkkinen L, Rissanen A, et al. Genetic and environmental effects on body mass index during adolescence: a. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(5):559-67.
94. Lambert AJ, Merry BJ. Effect of caloric restriction on mitochondrial reactive oxygen species production and bioenergetics: reversal by insulin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(1):71-9.
95. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(7):646-53.
96. Lett BT, Grant VL, Byrne MJ, Koh MT. Pairings of a distinctive chamber with the after effect of wheel running produce conditioned place preference. *Appetite*. 2000;34(1):87-94.
97. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science*. 1999;283(5399):212-4.
98. Lynch J, Smith GD, Hillemeier M, Shaw M, Raghunathan T, Kaplan G. Income inequality, the psychosocial environment, and health: comparison of wealthy nations. *Lancet*. 2001;358(9277):194-200.

99. Lynch JW, Kaplan GA, Pamuk ER, Cohen RD, Heck KE, Balfour JL, et al. Income inequality and mortality in metropolitan areas of the United States. *Am J Public Health.* 1998;88(7):1074-80.
100. MacLaren VV, Best LA. Multiple addictive behavioral in young adults: student norms for the Shorter PROMIS Questionnaire. *Addict Behav.* 2010;35(3):252-5.
101. Malisch JL, Breuner CW, Kolb EM, Wada H, Hannon RM, Chappell MA, et al. Behavioral despair and home-cage activity in mice with chronically elevated. *Behav Genet.* 2009;39(2):192-201.
102. Marconi AM, Paolini CL. Nutrient transport across the intrauterine growth-restricted placenta. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):178-81.
103. Markovic N, Bunker CH, Ukoli FA, Kuller LH. John Henryism and blood pressure among Nigerian civil servants. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(3):186-90.
104. Matthews K, Hall FS, Wilkinson LS, Robbins TW. Retarded acquisition and reduced expression of conditioned locomotor activity in adult rats following repeated early maternal separation: effects of prefeeding, d-amphetamine, dopamine antagonists and clonidine. *Psychopharmacology (Berl).* 1996;126(1):75-84.
105. McCaffery JM, Papandonatos GD, Bond DS, Lyons MJ, Wing RR. Gene X environment interaction of vigorous exercise and body mass index among. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(4):1011-8.
106. Meeusen R, Smolders I, Sarre S, de Meirleir K, Keizer H, Serneels M, et al. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand.* 1997;159(4):335-41.
107. Mondini L, Monteiro C. Relevância epidemiológica da desnutrição e da obesidade em distintas classes sociais: métodos de estudo e aplicação população brasileira. *Rev Bras Epidemiol.* 1998;1(1):125-33.
108. Monteiro CA, Conde WL, Matsudo SM, Matsudo VR, Bonsenor IM, Lotufo PA. A descriptive epidemiology of leisure-time physical activity in Brazil, 1996-1997. *Rev Panam Salud Publica.* 2003;14(4):246-54.
109. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Income-specific trends in obesity in Brazil: 1975-2003. *Am J Public Health.* 2007;97(10):1808-12.

110. Monteiro CA, Paulo UDS, Conde WL, Paulo UDS. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: Nordeste e Sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 1999;43(3):186-94.
111. Monteiro CA, Mondini L, de Souza AL, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(2):105-13.
112. Moraska A, Deak T, Spencer RL, Roth D, Fleshner M. Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279(4):1321-9.
113. Mosca PRF, Silveira PP, Werlang ICR, Goldani MZ. Obesity and genetics. *Rev HCPA.* 2012;32(3):318-31.
114. Muntaner C, Lynch J. Income inequality, social cohesion, and class relations: A critique of Wilkinson's neo-Durkheimian research program. *Int J Health Serv.* 1999;29(1):59-81.
115. Mustelin L, Silventoinen K, Pietilainen K, Rissanen A, Kaprio J. Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(1):29-36.
116. Novak CM, Levine JA. Central neural and endocrine mechanisms of non-exercise activity thermogenesis. *J Neuroendocrinol.* 2007;19(12):923-40.
117. Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, et al. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress. *Neurochem Int.* 2005;46(8):635-40.
118. Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev.* 2010;38(3):105-13.
119. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol.* 2005;20(3):345-52.
120. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry.* 2005;18(2):189-93.

121. Pickering C, Alsiö J, Hulting AL, Schiöth HB. Withdrawal from free-choice high-fat high-sugar diet induces craving only in obesity-prone animals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204(3):431-43.

122. Pinheiro ARO, Freitas SFTD, Corso ACT. An epidemiological approach to obesity. *Rev Nutr*. 2004;17(4):523-33.

123. Pietropaolo S, Sun Y, Li R, Brana C, Feldon J, Yee BK. The impact of voluntary exercise on mental health in rodents: a neuroplasticity perspective. *Behav Brain Res*. 2008;192(1):42-60.

124. Plagemann A, Harder T, Rake A, Voits M, Fink H, Rohde W, et al. Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res*. 1999;836(1-2):146-55.

125. Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittrock-Staar M, et al. Hypothalamic POMC promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol*. 2009;587(Pt 20):4963-76.

126. Plagemann A, Harder T. Premature birth and insulin resistance (letter). *N Engl J Med*. 2005;352(9):939-40.

127. Plagemann A, Heidrich I, Götz F, Rohde W, Dörner G. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Exp Clin Endocrinol*. 1992;99(3):154-8.

128. Popkin BM, Bisgrove EZ. Urbanization and nutrition in low-income countries. *Food Nutr Bull*. 1998; 10(1):3-23.

129. Portella AK, Kajantie E, Hovi P, Desai M, Ross MG, Goldani MZ, et al. Effects of in utero conditions on adult feeding preferences. *J Dev Orig Health Dis*. 2012;3(3):140-52.

130. Portella AK, Silveira PP, Diehl LA, Crema LM, Clemente Z, Peres W, et al. Early life handling decreases serotonin turnover in the nucleus accumbens and affects feeding behavior of adult rats. *Dev Psychobiol*. 2010;52(2):190-6.

131. Premack D, Schaeffer RW, Hundt A. Reinforcement of drinking by running: effect of fixed ratio and reinforcement time. *J Exp Anal Behav.* 1964;7:91-6.
132. Purcell RH, Sun B, Pass LL, Power ML, Moran TH, Tamashiro KL. Maternal stress and high-fat diet effect on maternal behavior, milk composition, and pup ingestive behavior. *Physiol Behav.* 2011;104(3):474-9.
133. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(5):811-6.
134. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results. *J Clin Invest.* 1986;78(6):1568-78.
135. Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet.* 2001;17(9):502-10.
136. Rezende EL, Gomes FR, Chappell MA, Garland T Jr. Running behavior and its energy cost in mice selectively bred for high voluntary. *Physiol Biochem Zool.* 2009;82(6):662-79.
137. Rhodes JS, Garland T Jr, Gammie SC. Patterns of brain activity associated with variation in voluntary wheel-running behavior. *Behav Neurosci.* 2003;117(6):1243-56.
138. Rhodes RE, Smith NEI. Personality correlates of physical activity: a review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2006;40(12):958-65.
139. Ross MG, Desai M. Gestational programming: population survival effects of drought and famine during. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(1):R25-33.
140. Roxbinson SE, Maher JR, Wallace MJ, Kunko PM. Perinatal methadone exposure affects dopamine, norepinephrine, and serotonin in the weanling rat. *Neurotoxicol Teratol.* 1997;19(4):295-303.
141. Sawaya AL. Transição: desnutrição energético-protéica e obesidade. In: Sawaya AL, organizador. *Desnutrição urbana no Brasil em um período de transição.* São Paulo: Cortez; 1997. p. 35-61.

142.Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One*. 2012;7(10):e47776.

143.Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032(1):63-84

144.Sharp N. Activity of children-health through sport, exercise and fitness? In: Chan KM, Micheli LJ. *Sport and children. Champaign: Human kinetics; 1998. p. 39-49.*

145.Shaw CR, McKay HD. *Juvenile delinquency and urban areas, a study of rates of delinquents in relation to differential characteristics of local communities in American cities. Chicago: University of Chicago Press; 1942.*

146.Sherwin CM. Voluntary wheel running: a review and novel interpretation. *Anim Behav*. 1998;56(1):11-27.

147.Sherwin CM, Nicol CJ. Reorganization of behaviour in laboratory mice, *Mus musculus*, with varying cost of access to resources. *Anim Behav*. 1996;51(5):1087-93.

148.Sichieri R, Coitinho CD, Pereira RA, Marins VMR, Moura AS. Variações temporais do estado nutricional e do consumo alimentar no Brasil. *Physis*. 1997;7(2):31-50.

149.Silva AA, Barbieri MA, Bettiol H, Goldani MZ, Rona RJ. Can we explain why Brazilian babies are becoming lighter? *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):821-8.

150.Silveira PP, Agranonik M, Faras H, Portella AK, Meaney MJ, Levitan RD. Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment Study Team. Preliminary evidence for an impulsivity-based thrifty eating phenotype. *Pediatr Res*. 2012;71(3):293-8.

151.Silveira PP, Portella AK, Assis SA, Nieto FB, Diehl LA, Crema LM, et al. Early life experience alters behavioral responses to sweet food and accumbal dopamine metabolism. *Int J Dev Neurosci*. 2010;28(1):111-8.

152.Silveira PP, Portella AK, Clemente Z, Gamaro GD, Dalmaz C. The effect of neonatal handling on adult feeding behavior is not an anxiety-like behavior. *Int J Dev Neurosci*. 2005a;23(1):93-9.

153. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ. Obesity in Latin America: similarity in the inequalities. *Lancet*. 2005b;366(9484):451-2.
154. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Origens desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):494-504.
155. Sorokin PA. Social mobility. New York: Harper & Brothers; 1927.
156. Souza J. A ralé brasileira: quem é e como vive. Belo Horizonte: Ed. UFMG; 2009.
157. Stoker TE, Laws SC, Guidici DL, Cooper RL. The effect of atrazine on puberty in male Wistar rats: an evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. *Toxicol Sci*. 2000;58(1):50-9.
158. Timberlake W, Wozny M. Reversibility of reinforcement between eating and running by schedule changes – comparison of hypotheses and models. *Anim Learn Behav*. 1979;7(4):461-9.
159. Tsang D, Ng SC. Effect of antenatal exposure to opiates on the development of opiate receptors in rat brain. *Brain Res*. 1980;188(1):199-206.
160. Twisk JW, Kemper HC, Van Mechelen W, Post GB. Tracking of risk factors for coronary heart disease over a 14-year period: a comparison between lifestyle and biologic risk factors with data from the Amsterdam Growth and Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(10):888-98.
161. Vigitel. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquerito Telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília – Ministério da Saúde 2012. 132p. Série G – Estatística e Informação em Saúde.
162. Werme M, Thoren P, Olson L, Brene S. Running and cocaine both upregulate dynorphin mRNA in medial caudate putamen. *Eur J Neurosci*. 2000;12(8):2967-74.
163. Wideman CH, Nadzam GR, Murphy HM. Implications of an animal model of sugar addiction, withdrawal and relapse for human health. *Nutr Neurosci*. 2005;8(5-6):269-76.
164. Williams DR. Socioeconomic differentials in health: a review and redirection. *Soc Psychol Q*. 1990;53(2):81-99.

165. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic (WHO/NUT/NCD/98.1). Geneva: Author; 1998.

166. Yen IH, Syme SL. The social environment and health: a discussion of the epidemiologic literature. *Annu Rev Public Health*. 1999;20:287-308.

167. Zimmerberg Betty ; Shartrand A. M. Temperature-dependent effects of maternal separation on growth, activity, and amphetamine sensitivity in the rat. *Developmental psychobiology* 1992;25(3):213-26.