



POLIANA LÚCIA DE ALCÂNTARA

**AVALIAÇÃO DO GANHO DE PESO CORPORAL, CONSUMO
ALIMENTAR E PESO DOS TECIDOS RENAL E HEPÁTICO EM
MODELO DE RESTRIÇÃO E HIPERALIMENTAÇÃO
NEONATAL**

LAVRAS - MG

2019

POLIANA LÚCIA DE ALCÂNTARA

**AVALIAÇÃO DO GANHO DE PESO CORPORAL, CONSUMO ALIMENTAR E
PESO DOS TECIDOS RENAL E HEPÁTICO EM MODELO DE RESTRIÇÃO E
HIPERALIMENTAÇÃO NEONATAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada à Universidade Federal
de Lavras, como parte das exigências
do Curso de Nutrição, para a
obtenção do título de Bacharel.

Dra. Isabela Coelho de Castro
Orientadora

**LAVRAS – MG
2019**

POLIANA LÚCIA DE ALCÂNTARA

AVALIAÇÃO DO GANHO DE PESO CORPORAL, CONSUMO ALIMENTAR E PESO DOS TECIDOS RENAL E HEPÁTICO EM MODELO DE RESTRIÇÃO E HIPERALIMENTAÇÃO NEONATAL

EVALUATION OF BODY WEIGHT GAIN, FOOD CONSUMPTION AND WEIGHT OF RENAL AND HEPATIC TISSUES IN NEONATAL RESTRICTION MODEL AND OVERFEEDING

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Nutrição, para a obtenção do título de Bacharel.

APROVADO em 13 de Junho de 2019.
Dra. Isabela Coelho de Castro - UFLA
Fabíola Karine Braga Gondim - UFLA
Lara Vilar Fernandes - UFLA

Profa. Dra. Isabela Coelho de Castro
Orientadora

LAVRAS - MG
2019

RESUMO

A obesidade é um processo fisiológico caracterizado pelo excesso de gordura corporal e acúmulo de tecido adiposo que pode causar alterações endócrinas e metabólicas trazendo prejuízo ao funcionamento do corpo e saúde. No presente estudo, objetivou-se avaliar o efeito da hiperalimentação e subalimentação neonatal sobre o ganho de peso corporal, consumo alimentar e os pesos dos tecidos renal e hepático nos modelos de obesidade induzida por redução ou expansão de ninhada. Os experimentos foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFLA (nº 002/2018). Foram selecionados camundongos C57BL/6 adultos com aproximadamente 45 a 55 dias aos quais foram submetidos ao acasalamento durante sete dias, agrupando três fêmeas para cada macho. Após 2 dias do nascimento, as ninhadas foram separadas em grupos, o grupo controle (C) com 8 a 10 filhotes por ninhada, hiperalimentados (H) com 3 a 4 filhotes e subnutridos (S) com ninhadas de 15 a 16 filhotes. Ao completarem 21 dias os filhotes foram separados das mães e mantidos com alimentação e água a vontade. Para avaliar o ganho de peso os animais foram pesados a cada dois dias e o consumo alimentar mensurado semanalmente. Aos 120 dias os animais foram submetidos à eutanásia por exsanguinação cardíaca e recolheram-se os tecidos hepático e renal pesando-os posteriormente. As análises estatísticas foram realizadas no GraphPadPrism®, sendo realizado o teste *t de Student* para comparação entre dois grupos, adotando significância de $p < 0,05$. Os resultados apresentaram diferença significativa entre os pesos dos animais. Aos 21 dias os animais do grupo S ($5,28 \pm 0,6640$ g) apresentaram menor peso comparado ao C ($8,813 \pm 0,7436$ g; $p < 0,05$), sem diferença entre o H. Aos 120 dias os animais do grupo H ($26,13 \pm 0,3307$ g) apresentaram maior peso comparado ao C ($24,73 \pm 0,2186$ g) com $p < 0,05$, sem diferença no grupo S. Em relação ao ganho de peso (%), o grupo S apresentou maior ganho comparado ao C ($p < 0,01$). Em relação à ingestão alimentar, não foi observado diferença significativa entre os grupos e o peso dos tecidos renal e hepático também não apresentaram diferença entre os grupos. Conclui-se então que o modelo de hiperalimentação foi eficaz gerando maior ganho de peso na vida adulta, já a expansão da ninhada gerou desnutrição inicial com rápido ganho de peso, porém essas modificações no peso não foram suficientes para modificar o peso dos tecidos renal e hepático.

Palavras chave: obesidade, programação metabólica, modelo de obesidade animal, restrição, hiperalimentação.

ABSTRACT

The Obesity is a physiological process characterized by excess body fat and accumulation of adipose tissue that can cause endocrine and metabolic changes bringing injury to body functioning and health. In the present study, the objective was to evaluate the effect of overfeeding and neonatal malnutrition, with obesity models induced by litter reduction and expansion. The experiments were previously approved by the UFLA Ethics Committee on Animal (nº 002/2018). Adult C57BL / 6 mice were selected with approximately 45 to 55 days who were submitted to mating for seven days, grouping three females for each male. After 2 days of birth, the litters were separated into groups, the control group (C) with 8 to 10 pups per litter, overfeeding (H) with 3 to 4 pups per litter and undernourished (S) with litters of 15 to 16 pups. At the end of 21 days the pups were separated from the mothers and were kept with food and water ad libitum. To evaluate the weight gain the animals were weighed every two days and the food consumption measured weekly. At 120 days the animals were submitted to eutanásia for cardiac exsanguination, the hepatic and renal tissues were collected

and weight. Analyzes were performed on GraphPadPrism®, *Student's t-test* being used for comparison between two groups, adopting significance of $p < 0,05$. The results showed a significant difference between the weights of the animals. At 21 days the animals of group S ($5,28 \pm 0,6640$ g) had lower weight compared to C ($8,813 \pm 0,7436$ g) with $p < 0,05$, without difference in H. At 120 days the animals in the H group ($26,13 \pm 0,3307$ g) presented greater weight gain compared to C ($24,73 \pm 0,2186$ g) with $p < 0,05$, without difference in group S. In relation to the total weight gain the group S presented greater gain compared to C ($p < 0,01$). Regarding food intake, no significant difference was observed between the groups and the renal and hepatic tissues weight also did not present difference between the groups. It was concluded that the overfeeding model was effective in generating greater weight gain in adult life, since the litter expansion generated initial malnutrition with rapid weight gain, but these changes in weight were not sufficient to modify the weight of renal and hepatic tissues.

Keywords: obesity, metabolic programming, animal obesity model, restriction, overfeeding.

INTRODUÇÃO

Para a Organização Mundial de Saúde a obesidade é considerada uma epidemia mundial, classificando-a como o excesso de gordura corporal e acúmulo de tecido adiposo, que traz prejuízos ao funcionamento do corpo e a saúde do indivíduo (WHO, 2000).

A prevalência de sobrepeso e obesidade tem crescido em países que possuem estilo de vida ocidental, em países subdesenvolvidos e desenvolvidos, com um consumo excessivo de alimentos ricos em energia e pobres em nutrientes. Outros fatores como genética e sedentarismo estão ligados à obesidade (HABBOUT et al., 2013; KAYSER; GORAN; BOURET, 2015).

Segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a obesidade cresceu 60% em dez anos no país. A prevalência da doença passou de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016 e o excesso de peso passou de 42,65% para 53,8% no mesmo período (BRASIL, 2017).

A obesidade é responsável pela redução da qualidade e expectativa de vida e pelo aumento da mortalidade. É desencadeadora de doenças crônicas não transmissíveis como hipertensão arterial, diabetes tipo 2, doença renal crônica, câncer, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e doenças cardiovasculares. Algumas dessas doenças se iniciam na infância e se expressam na vida adulta (ABESO, 2011).

O excesso de peso causa um processo inflamatório crônico do tecido adiposo, onde leva ao aumento na síntese de citocinas inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), iniciando uma possível resistência à ação da insulina. Esse processo inflamatório juntamente com a ação das citocinas pode levar a perda de função renal,

resultando em doença renal crônica (HARIRI; THIBAUT, 2010; JUNIOR et al., 2017). Esse quadro inflamatório está associado também a danos hepáticos, que chega a causar esteatose hepática, hepatite, desencadeando uma DHGNA e podendo evoluir à cirrose, que é o resultado de uma inflamação crônica irreversível (PADILHA et al., 2010).

Por se apresentar como uma doença complexa que envolve distúrbios metabólicos e neurais de difícil avaliação em humanos, a utilização de modelos animais tem sido de grande utilidade para a realização de estudos sobre a fisiopatologia da obesidade. Esses modelos são classificados de acordo com sua etiologia, sendo que os mesmos induzem a obesidade por diversos meios, como fatores genéticos, lesões hipotalâmicas com utilização de Glutamato Monossódico e estudos utilizando modelo de programação metabólica na modulação da ninhada durante a lactação para a geração de excesso de peso na vida adulta (GOMES et al., 2012; HOCHMAN et al., 2004).

Dentre os modelos de programação metabólica temos o de redução de ninhada que é caracterizado pelo número reduzido de filhotes de 3 a 4 por ninhada, permitindo uma maior disponibilidade de leite aos neonatos. Devido a menor competição no momento da alimentação esses animais acabam aumentando seu consumo alimentar no início da vida, o que gera modificações hipotalâmicas. O hipotálamo se programa a esta condição pelo aumento de leptina produzida pelos adipócitos gerando uma hiperleptinemia e uma resistência a esse hormônio no hipotálamo, resultando em uma maior ingestão alimentar e excesso de peso na idade adulta (GOMES et al., 2012; RODRIGUES et al., 2007).

Outro modelo utilizado com o intuito de provocar o ganho de peso na vida adulta é a expansão da ninhada, de 12 para em torno de 16 filhotes. Esse método se solidifica no fato de que a competição para alimentar durante a amamentação gere uma restrição e uma provável desnutrição inicial, que seguida de alimentação normalizada, resulte em um aumento compensatório no ganho de peso com melhora na eficiência energética e deposição de gordura persistente ao longo da vida (MALTA; FURLAN, 2010).

Visto que a modulação das condições alimentares presentes no período do desenvolvimento neonatal possuem efeitos perduráveis no peso corporal, por meio de adaptações importantes nos mecanismos regulatórios do metabolismo, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos dos modelos de obesidade por restrição e hiperalimentação em separação neonatal, sobre o ganho de peso corporal, consumo alimentar e os pesos dos tecidos renal e hepático.

METODOLOGIA

Desenho experimental

Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Nutrição Experimental do Departamento de Nutrição (DNU) da Universidade Federal de Lavras (UFLA), por um período de aproximadamente 120 dias, previamente aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFLA (protocolo nº 002/2018).

Foram selecionados camundongos C57BL/6 adultos com aproximadamente 45 a 55 dias de vida aos quais foram submetidos ao acasalamento durante sete dias, agrupando três fêmeas para cada macho. Após o período de acasalamento, as fêmeas permaneceram juntas até o nascimento, para que os filhotes de uma fêmea não fossem repelidos pelas outras.

Após 2 dias do nascimento, as ninhadas foram separadas em grupos, o grupo Controle (C) possuía ninhada com 8 a 10 filhotes, o grupo Hiperalimentado (H) possuía de 3 a 4 filhotes por ninhada e os animais sobressalentes dos grupos H foram realocados na ninhada do grupo Subnutrido (S) aumentando a ninhada para 15 a 16 animais.

Ao completar 21 dias, período de amamentação, os filhotes foram separados das mães. Durante todo o experimento os animais foram mantidos em ambiente claro/escuro (12/12 horas) com temperatura controlada de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, alimentados com ração padrão NUVILAB e água à vontade.

A cada dois dias os animais foram pesados em balança de precisão para avaliar o ganho de peso ao longo dos dias. O consumo alimentar também foi mensurado semanalmente.

Ao completar 120 dias após o nascimento, os animais foram submetidos à eutanásia. Os animais receberam anestesia injetada intraperitonealmente, com uma mistura de Ketamina (180 mg/kg de peso corporal) e Xilazina (30 mg/kg de peso corporal) e sofreram exsanguinação cardíaca. Para a remoção dos tecidos foi realizado a abertura torácica com auxílio de tesoura e pinça estéreis. Os tecidos foram pesados em balança analítica e de precisão e armazenados em freezer -20°C para análises futuras em outros trabalhos do grupo de pesquisa.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa GraphPadPrism®, versão 6.0. Os valores foram submetidos inicialmente ao teste de Grubbs para detecção de valores *outliers*. Para avaliação da distribuição normal das variáveis, foi realizado o teste de

Kolmogorov-Smirnov. O teste *t de Student* foi utilizado para comparação entre dois grupos, o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Após o desmame, com 21 dias de vida, os grupos foram pesados a cada dois dias até completarem 120 dias. Para facilitar a visualização são apresentadas três avaliações pontuais do peso corporal. A tabela 1 apresenta o ganho de peso das ninhadas dos grupos do desmame até a fase adulta (120 dias).

Tabela 1 – Peso corporal dos animais dos grupos Controle (C), Hiperalimentado (H) e Subnutrido (S), nos tempos de 21 (inicial), 70 e 120 dias e o ganho de peso total expresso em porcentagem (em relação ao peso inicial).

Ganho Peso	Grupos		
	C	H	S
21 dias (g)	8,213±0,1875 (n=8)	8,813±0,7436 (n=8)	5,28 ±0,6640* (n=6)
70 dias (g)	22,73±0,1149 (n=7)	23,54±0,7176 (n=8)	21,0±0,1378 (n=5)
120 dias (g)	24,73±0,2186 (n=8)	26,13±0,3307* (n=7)	23,95±0,4177 (n=6)
Total (%)	202,4±7,709 (n=8)	203,6±24,34 (n=8)	389,5±57,47** (n=6)

Dados apresentados em média ± erro padrão da média

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs C

As variações de peso corporal dos grupos apresentaram diferenças no peso inicial e aos 120 dias. Na avaliação inicial, após o desmame, o grupo S apresentou peso 35,7% menor comparado ao grupo C. O grupo hiperalimentado apresentou peso inicial semelhante ao grupo controle. Não houve diferenças entre os grupos no tempo de 70 dias de vida ($p < 0,05$) (Tabela 1).

No 120º dia, os resultados mostram que ocorreram diferenças significativas no grupo H com um ganho de peso de 6% a mais em relação ao grupo C ($p < 0,05$). O grupo S não apresentou diferença significativa comparado ao controle na comparação no peso final.

Quando avaliamos o ganho de peso total em porcentagem, ou seja, a variação do ganho de peso considerando o peso inicial, esse parâmetro foi maior no grupo S comparado ao C ($p < 0,01$), sem diferença nessa variação pelo grupo H por ter obtido maior peso corporal aos 21 dias, como mostra a tabela 1.

O consumo alimentar foi mensurado semanalmente em cada grupo e os dados estão apresentados em médias dos períodos de quatro semanas (Tabela 2). Ao analisar os resultados encontrados, verificam-se variações entre os períodos selecionados e entre os grupos, mas

observa-se que não houve diferença significativa entre a ingestão dos grupos em todas as fases avaliadas.

Tabela 2 – Ingestão média do consumo de ração (g) a cada quatro semanas dos grupos controle (C), Hiperalimentado (H) e Subnutrido (S).

Semanas	Grupos		
	C	H	S
1 a 4 (g)	18,76±2,229	20,68±1,471	17,29±1,887
5 a 8 (g)	25,38±0,7068	25,30±1,407	29,54±3,042
9 a 13 (g)	23,95±0,2412	22,97±1,435	25,20±0,7432

Dados apresentados em média ± erro padrão da média

O peso dos tecidos foram normalizados pelo peso corporal, a avaliação do fígado dos três grupos C (44,29±0,9498 mg/g), H (42,35±1,317 mg/g) e S (45,05±1,319 mg/g) não apresenta diferença significativa (gráfico 1).

O peso do rim dos grupos C (5,671±0,1387 mg/g), H (5,523±0,1738 mg/g) e S (5,697±0,2056 mg/g) não apresentou diferença significativa pelos diferentes grupos experimentais, como mostra o gráfico2.

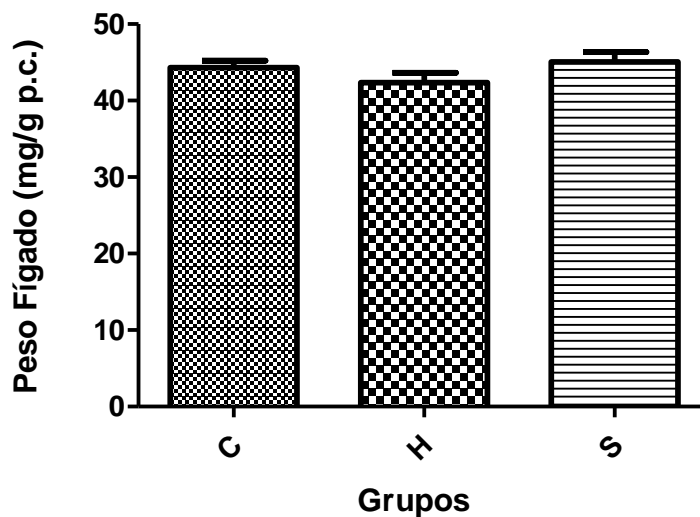


Gráfico 1 – Peso do tecido hepático dos animais, normalizados pelo peso corporal (mg/g p.c.), dos grupos Controle (C, n=8), Hiperalimentado (H, n=8) e Subnutrido (S, n=6).

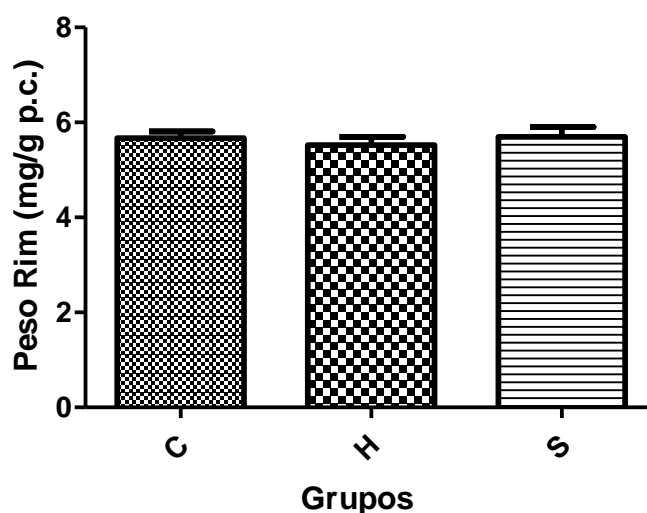


Gráfico 2 – Peso do tecido renal dos animais, normalizados pelo peso corporal (mg/g p.c.), dos grupos Controle (C, n=8), Hiperalimentado (H, n=8) e Subnutrido (S, n=6).

DISCUSSÃO

Alterações nos processos fisiológicos podem ser reflexos de mudanças nutricionais no ambiente intrauterino e pós-natal, modulando condições patológicas. Tanto a hiperalimentação quanto a subalimentação neonatal podem ser gatilhos para desenvolver obesidade (CARON et al., 2012). Com o intuito de verificar esta proposta, foram analisados parâmetros corporais nos modelos de restrição e hiperalimentação neonatal.

Roedores criados em ninhadas pequenas por modulação apresentam redução na competição durante a amamentação, aumentando a ingestão calórica para cada filhote e podendo levar à alteração na quantidade e qualidade da produção do leite. Durante o período de lactação na baixa competição, o hipotálamo pode sofrer alterações metabólicas, com resistência a ação da leptina modificando sua homeostase, visto que em obesos a leptina é proporcional à massa de tecido adiposo. Assim, os animais quando submetidos à alimentação abundante podem se tornar susceptíveis à obesidade pelo crescimento acelerado permanecendo acima do peso ao longo da vida (COLLDEN et al., 2014; HABBOUT et al., 2013; RINALDI et al., 2012).

O modelo de redução de ninhada afetou significativamente o peso dos animais aos 120 dias sendo observado ganho de 6% a mais no peso do grupo H comparado ao C. O mesmo ocorreu nos estudos de Rodrigues et al. (2009), onde se observou maior peso nos animais de ninhada reduzida com 180 dias de vida utilizando ratos *Wistar*. Esse modelo de obesidade

permite um ganho de peso maior a partir de 70 dias de vida, aumentando o peso progressivamente na fase adulta. Como não foi observado hiperfagia no grupo, pode-se entender que o ganho de peso encontrado pode ser devido ao desbalanço metabólico provocado pelo modelo de redução de ninhada.

Quando comparamos os animais em expansão de ninhadas, temos que neonatos ao serem submetidos a ambiente com escassez de alimentos possuem um crescimento mais lento em que o metabolismo se adapta para melhorar sua sobrevivência, poupando energia com uma diminuição da sensibilidade à insulina. Após expostos a alimentação abundante ocorre um desequilíbrio no metabolismo, levando ao quadro de resistência à insulina que gera um aumento na velocidade de crescimento para tentar alcançar os parâmetros adequados para sua idade, propiciando maior ganho de peso posteriormente (RIBEIRO et al., 2015).

No nosso trabalho, na avaliação do peso após o desmame, o grupo de subnutrição apresentou 35,7% de peso a menos comparado ao controle. Este modelo experimental proporciona uma maior disputa durante a amamentação por conter um número maior de animais, portanto, a oferta de leite nesse período foi limitada, resultando em um retardo do crescimento e diminuição do peso corporal devido à redução adaptativa no gasto energético para gerar uma eficiência energética. Esse período é caracterizado por ser de extrema importância para o crescimento e desenvolvimento do neonato (MAZETI; FURLAN, 2008).

Apesar de não apresentar diferença significativa na ingestão alimentar entre os grupos, os animais do grupo S que passaram por restrição alimentar no período de aleitamento conseguiram igualar seu peso com o controle a partir dos 70 dias e o percentual de ganho de peso total foi significativamente maior (92,4%) comparado ao grupo C.

A obesidade e o excesso de peso estão associados a alterações teciduais fisiológicas, anatômicas e histológicas que podem levar modificações no metabolismo de tecidos ativos, como fígado e rim. Os efeitos da adiposidade incluem a indução da atividade endócrina do tecido adiposo pela produção de citocinas pró-inflamatórias no qual podem gerar inflamação, metabolismo anormal de lipídeos, estresse oxidativo, resistência à insulina e à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esses efeitos levam a alterações nos rins como aumento da deposição de gordura no seio renal, hipertensão glomerular e aumento da permeabilidade glomerular iniciada por hiperfiltração glomerular, resultando em glomerulomegalia, glomeruloesclerose e aumento no peso renal (JUNIOR et al., 2017; KOVESDY; FURTH; ZOCCALI, 2017).

Os efeitos da obesidade também podem afetar o tecido hepático. O fígado é o órgão considerado mais vulnerável à alteração da programação nutricional durante o período

neonatal, possui um papel importante na homeostase lipídica e glicídica, sendo suscetível a danos induzidos pela alimentação nesse início da vida. A presença de citocinas inflamatórias liberadas pela obesidade gera um processo de resistência à insulina, podendo ocorrer acúmulo de ácidos graxos livres pelo aumento da lipogênese hepática que excede o catabolismo e ácidos graxos da dieta, com uma maior retenção no hepatócito, levando à esteatose macrovesicular (DUARTE; SILVA, 2010).

Apesar do modelo de hiperalimentação ter gerado um ganho de peso final maior que o grupo controle, esse ganho não foi resultante da elevação do peso dos tecidos renal e hepático, possivelmente esses órgão apresentam fisiologia normal.

No grupo subalimentado, assim como no grupo H, não foi encontrado diferença significativa no peso dos tecidos hepático e renal comparado ao controle, podendo indicar que esses órgãos foram protegidos da desnutrição com prioridade quando a oferta nutricional não foi suficiente para fornecer energia para todos os tecidos e órgãos (BORTOLINI, 2005). Esses achados corroboram com Mazeti e Furlan (2008), onde em seus estudos com ratas *Wistar* em restrição alimentar não foi encontrado aumento no peso dos tecidos hepático renal comparando o grupo S com o grupo C, indicando uma conservação da massa metabolicamente ativa desses tecidos.

CONCLUSÃO

Nossos dados evidenciam a influência da hiperalimentação e subalimentação neonatal, sendo que, apesar do consumo de alimento ter sido o mesmo, o modelo de redução de ninhada gerou aumento do peso na vida adulta e a expansão de ninhada gerou desnutrição inicial com rápido ganho de peso quando a oferta de alimento foi iniciada, com a normalização do peso final. Essas modificações no ganho de peso não modificaram o peso dos tecidos renal e hepático.

REFERÊNCIAS

ABESO. **Doenças desencadeadoras ou agravadas pela obesidade**. 2011. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/pdf/Artigo%20-%20Obesidade%20e%20Doencas%20associadas%20maio%202011.pdf>>. Acesso em 15 mai. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2015 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico** [recurso eletrônico]

/ Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BORTOLINI, A. C. M. **Efeitos de diferentes modelos de desnutrição sobre parâmetros bioquímicos hepáticos, plasmáticos e cerebelares de ratos de 21 dias.** 2005. 76p.

Dissertação (Pós-graduação em Ciências Biológicas)-Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

CARON, E. et al., Alteration in Neonatal Nutrition Causes Perturbations in Hypothalamic Neural Circuits Controlling Reproductive Function. **Journal of Neuroscience**, Los Angeles, v. 32, n. 33, p. 11486-11494, 2012.

COLLDEN, G. et al. Neonatal overnutrition causes early alterations in the central response to peripheral ghrelin. **Molecular Metabolism**, v.4, p. 15-24, 2015.

DUARTE, M. A. S. M.; SILVA, G. A. P. Obesity in children and adolescents: the relation between metabolic syndrome and non-alcoholic fatty-liver disease. **Revista Brasileira de Saude Materno Infantil**, v. 10, n. 2, p. 171-181, 2010.

FRANCISCHI, R. P. P. et al. Obesidade: Atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, v. 13, n.1, p. 17-28, 2000.

GOMES, R. M., et al. Efeito de um programa de exercício físico moderado em ratos de diferentes modelos de obesidade. **Revista da Educação Física / UEM**. Maringá. v. 23, n. 2, p. 285-294, 2012.

HABBOU, A. et al. Postnatal overfeeding in rodents by litter size reduction induced major short- and long-term pathophysiological consequences. **The Journal of Nutrition**, v. 143, n. 5, p. 553-562, 2013.

HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutrition Research Reviews**, v. 2, p. 270-299, 2010.

HOCHMAN, B. et al. Experimental model in hamster (*Mesocricetus Auratus*) to study heterologousgraft of scars and cutaneous diseases in plastic surgery. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n.1,p. 69-78, 2004.

JUNIOR, G. B. S. et al. Obesidade e doença renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 1, p. 65-69, 2017.

KAYSER, B. D.; GORAN, M. I.; BOURET, S. G. Perinatal overnutrition exacerbates adipose tissue inflammation caused by high-fat feeding in C57BL/6J mice. **Plos One**, v. 10, n.4, p. 1-15, 2015.

KOVESDY, C. P.; FURTH, S. L.; ZOCCALI, C. Obesidade e doença renal: consequências ocultas da epidemia. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 1, p. 1-10, 2017.

LERARIO, D. D. G. et al. Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 4-11, 2002.

MALTA, A.; PEDROSA-FURLAN, M. M. Desenvolvimento corporal e adiposidade de ratos wistar submetidos a diferentes regimes alimentares. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 14, n. 1, p. 55-61, 2010.

MAZETI, C. M.; FURLAN, M. M. D. P. Crescimento e parâmetros reprodutivas de ratas Wistar, em restrição alimentar desde o nascimento. **Acta Scientiarum Biological Sciences**, v. 30, n. 2, p. 197-204, 2008.

PADILHA, C. P. et al. Prevalência de doença hepática não-alcoólica em crianças e adolescentes. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 4, p. 387-393, 2010.

RIBEIRO, A. M. et al. Baixo peso ao nascer e obesidade: associação causal ou casual?. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 340-348, 2015.

RINALDI, W. et al. Efeito da redução de ninhada sobre as respostas autonômicas e metabólicas de ratos Wistar. **Revista de Nutrição**, v. 25, n. 3, p. 321-330, 2012.

RODRIGUES, A. L. et al. Low expression of insulin signaling molecules impairs glucose uptake in adipocytes after early overnutrition. **Journal of Endocrinology**, v. 195, n. 3, p. 485-494, 2007.

RODRIGUES, A. L. et al. Postnatal early overnutrition changes the leptina signalling pathway in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of Young and adult rats. **The Journal of Physiology**, Rio de Janeiro, v. 587, n. 11, p. 2647-2661, 2009.

WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva, 2000. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/> Acesso em 6 fev. 2019.