



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



Sabrina Carla Alves e Silva

**EFEITOS DA RECUPERAÇÃO NUTRICIONAL SOBRE OS PARÂMETROS
CARDIOVASCULARES E GASÓMETRICO DE RATOS DESNUTRIDOS**

Ouro Preto, MG
2022

Sabrina Carla Alves e Silva

Efeitos da recuperação nutricional sobre os parâmetros cardiovasculares e gasométricos de ratos desnutridos

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda C. dos Santos
Silva

Co- orientador: Prof. Dr. Deoclécio A. Chianca Jr.

Ouro Preto
2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S586e Silva, Sabrina Carla Alves e.
Efeitos da recuperação nutricional sobre os parâmetros
cardiovasculares e gasométricos de ratos desnutridos.. [manuscrito] /
Sabrina Carla Alves e Silva. - 2022.
66 f.: il.: , gráf..

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Cacilda dos Santos Silva.
Coorientador: Prof. Dr. Deoclésio A. Chianca Júnior.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Desnutrição. 2. Recuperação nutricional. 3. Sistema cardiovascular.
4. Pressão arterial. 5. Gasometria. I. Chianca Júnior, Deoclésio A.. II. Silva,
Fernanda Cacilda dos Santos. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV.
Título.

CDU 612.39

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Sabrina Carla Alves e Silva

"Efeitos da recuperação nutricional sobre os parâmetros cardiovasculares e gasométricos de ratos desnutridos"

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 10 de junho de 2022

Membros da banca

Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Cacilda dos Santos Silva - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Mestranda Gabriela Dias Carvalho da Costa - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Sylvana Izaura Salyba Rendeiro de Noronha - Universidade Federal de Ouro Preto

Fernanda Cacilda dos Santos Silva, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 13/06/2022.

Deoclécio Alves Chianca Júnior, co-orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 13/06/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Deoclecio Alves Chianca Junior, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 13/06/2022, às 16:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernanda Cacilda dos Santos Silva, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 13/06/2022, às 16:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0344006** e o código CRC **A7550212**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela oportunidade de ingressar na Universidade Federal de Ouro Preto, faculdade, a gloriosa Escola de Farmácia, por ter me dado resiliência, sabedoria durante esses anos

Agradeço a minha base, meu sustento que foi a minha família, meus pais Norma e Jacy que sempre incentivaram meu estudos. Minha gêmea Stefany e meu cunhado Weberty que sem eles nunca chegaria onde estou. Gratidão família que nunca mediram esforços para me apoiar, aconselhar, abraçar no momento de desespero!!! Muito obrigada família!!!

Agradeço também ao meu namorado Thalles, que acompanhou no finalzinho mas o seu apoio foi crucial neste últimos momentos, muito obrigado!!!

Agradeço as minhas amigas da vida Mari e Lavinia que mesmo de forma indireta me apoiou durante todo esses anos.

Agradeço as minhas companheiras de estudos que sempre apoiaram em todos os momentos a Ana Luiza, Barbara Vasques (trio paracetamal rrsrs) Pauliana, Suzana, Mariana, Kenia, Juliana, a Maju e todos os colegas de estudo que contribuíram.

Agradeço também ao PET Farmácia que desde do meu segundo período me acompanhou durante a graduação sendo crucial para o meu desenvolvimento profissional, pessoal. Foram 5 anos de muito aprendizado.

Agradeço de forma muito especial a minha orientadora Prof. Dra. Fernanda Cacilda dos Santos Silva, que desde do início de forma muito humana sempre acreditou em mim, me apoiou em todos o momentos não só na pesquisa, mas também na vida sempre a disposta a ouvir e ajudar.

Agradeço também a Fabiana que me acolheu no laboratório Fisiologia Cardiovascular com seu jeito, doce e calmo sempre disposta ensinar.

Agradeço ao co-orientador Prof. Deoclécio A. Chianca Junior e todos os colegas do Laboratorio que me receberam de porta aberta, auxiliando durante a minha iniciação científica.

Agradeço a senhor Miltoninho e Marly, que todos os dias durante a minha iniciação científica contagiava com alegria e ajudando sempre durante os experimentos.

Agradeço a banca examinadora Sylvana Izaura Rendeiro de Noronha e Gabriela Dias Carvalho da Costa por ter aceitado a participar desse momento.

Agradeço ao Laboratório de Fisiopatologia Experimental (LAFEX), especialmente a Natália que me ajudou muito durante os experimentos, sempre disposta.

Ao centro de Ciência de Animal da UFOP pelo fornecimento dos animais , na colaboração e disponibilidade com o meu projeto.

RESUMO

A desnutrição é uma condição patológica decorrente de uma deficiência de um ou mais macro nutriente, podendo ser de caráter primário ou secundário. Nos últimos anos, a prevalência dessa condição diminuiu significativamente, mas continua sendo uma das principais causas da mortalidade infantil. A desnutrição em crianças é diagnóstica através do peso para idade, ganho de peso e os sinais clínicos. Estudos clínicos vem demonstrando a associação da desnutrição proteica com alterações físicas, funcionais e clínicas. Essas alterações estão associadas a modificações nos parâmetros cardiovasculares e no ritmo respiratório. Mesmo com a recuperação nutricional, alguns estudos sugerem que essas modificações causadas pela desnutrição proteica podem ser irreversíveis. Além disso, outros estudos indicam que crianças recuperadas nutricionalmente podem ser mais suscetíveis ao acúmulo de gordura visceral e ao risco de desenvolvimento diabetes e cardiopatias na vida adulta. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da recuperação nutricional sobre os parâmetros cardiovasculares gasométricos de ratos submetidos à desnutrição proteica pós-desmame. Para isso, ratos wistar foram divididos em quatro grupos sendo eles desnutridos (D35), controle (C35), recuperado (R105) e controle (C105) baseado no protocolo de desnutrição proteica e de recuperação nutricional utilizados em nosso estudo. Foram avaliados os parâmetros biométricos, cardiovasculares e gasométrica. Nossos resultados mostraram que a desnutrição proteica pós-desmame por 35 dias causou i) comprometimento ponderal que reflete depleção proteica e adiposa; ii) alterações na ingestão alimentar e hídrica; iii) comprometimento da regulação cardiovascular e iv) comprometimento da regulação respiratória. A recuperação nutricional, realizada por 70 dias, conseguiu reestabelecer as alterações advindas da desnutrição proteica. Contudo, a partir dos dados sobre a regulação cardiovascular, nota-se que os parâmetros não foram restabelecidos até a metade do período de recuperação nutricional, evidenciando que o tempo de recuperação pode ser um fator determinante para a reversibilidade das alterações cardiovasculares encontradas.

Palavras chaves:

Desnutrição. Recuperação nutricional. Regulação cardiovascular. Pressão arterial. Gasometria. Irreversibilidade.

ABSTRACT

Malnutrition is a pathological condition resulting from a deficiency of one or more macro nutrients, being of primary or secondary character. In recent years, the prevalence of this condition has decreased significantly, but it remains a major cause of infant mortality. Malnutrition in children is diagnosed through weight for age, weight gain, and clinical signs. Clinical studies have demonstrated the association of protein malnutrition with physical, functional and clinical changes. These changes are associated with modifications in cardiovascular parameters and respiratory rhythm. Even with nutritional recovery, some studies suggest that these changes caused by protein malnutrition may be irreversible. In addition, other studies indicate that nutritionally recovered children may be more susceptible to visceral fat accumulation and the risk of developing diabetes and heart disease in adulthood. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of nutritional recovery on cardiovascular and gasometric parameters in rats submitted to post-weaning protein malnutrition. For this purpose, wistar rats were divided into four groups: malnourished (D35), control (C35), recovered (R105) and control (C105) based on the protein malnutrition and nutritional recovery protocol used in our study. Biometric, cardiovascular and gasometric parameters were evaluated. Our results showed that post-weaning protein malnutrition for 35 days caused i) weight impairment reflecting protein and fat depletion; ii) changes in food and water intake; iii) impaired cardiovascular regulation and iv) impaired respiratory regulation. The nutritional recovery, carried out for 70 days, was able to reestablish the changes resulting from protein malnutrition. However, regarding the cardiovascular regulation data, it was noted that the parameters were not reestablished until the half of the nutritional recovery period, showing that the recovery time may be a determining factor for the reversibility of the cardiovascular alterations found.

Key words:

Malnutrition. Nutritional recovery. Cardiovascular regulation. Blood Pressure. Gasometry. Irreversible.

LISTA DE FIGURA

FIGURA 1 - Efeito da desnutrição sobre o Peso Corporal e o ganho de peso semanal dos animais.	24
FIGURA 2 - Efeito da desnutrição sobre a ingestão alimentar e a ingestão alimentar/ peso corporal	26
FIGURA 3 - Efeito da desnutrição sobre a ingestão hídrica e a ingestão hídrica/peso corporal	27
FIGURA 4 - Efeito da desnutrição sobre a pressão sistólica, a pressão diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca	29
FIGURA 5 - Efeito da desnutrição sobre o pH plasmático, a pressão parcial de carbono, pressão parcial de oxigênio e os níveis de hemoglobina e hematócrito	31
FIGURA 6 - Efeito sobre a desnutrição níveis de sódio, potássio, cloreto, cálcio e magnésio ionizado e cálcio e magnésio normalizado e níveis de lactato	33
FIGURA 7 - Efeito da desnutrição sobre níveis de oxi-hemoglobina, carboxi-hemoglobina, metahemoglobina, níveis de excesso de base no fluido extracelular, níveis de excesso de base no sangue, concentração e o nível de bicarbonato padrão	35
FIGURA 8 - Efeito da desnutrição sobre a capacidade de oxigênio, conteúdo de oxigênio, pressão parcial de oxigênio alveolar, Gradiente de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar (A-a DO ₂) e a relação de Tensão de Oxigênio arterial/ alveolar (a/A)	37
FIGURA 9 - Efeito da desnutrição sobre a tecido adiposo epididimal, retroperitoneal e inguinal	39
FIGURA 10 - Efeito da recuperação nutricional sobre o peso corporal e o ganho de peso semanal	40

FIGURA 11 - Efeito da recuperação nutricional sobre a ingestão alimentar e a ingestão alimentar/peso corporal	42
FIGURA 12 - Efeito da recuperação nutricional sobre a ingestão hídrica e a ingestão hídrica/peso corporal	44
FIGURA 13 - Efeito da recuperação nutricional sobre a pressão sistólica, diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca	46
FIGURA 14 - Efeito da recuperação nutricional sobre o pH plasmático, a pressão parcial de gás carbônico, pressão parcial de oxigênio e os níveis de hemoglobina e hematócrito	47
FIGURA 15 - Efeito sobre a recuperação nutricional níveis de sódio, potássio, cloreto, cálcio e magnésio ionizado e cálcio e magnésio normalizado e níveis de lactato	50
FIGURA 16 - Efeito da recuperação nutricional sobre níveis de oxi-hemoglobina, carboxi-hemoglobina, metahemoglobina, níveis de excesso de base no fluido extracelular, níveis de excesso de base no sangue, concentração e o nível de bicarbonato padrão.....	52
FIGURA 17 - Efeito da recuperação nutricional sobre a capacidade de oxigênio, conteúdo de oxigênio, pressão parcial de oxigênio alveolar, Gradiente de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar (A-a DO ₂) e a relação de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar.....	54
FIGURA 18 - Efeito da desnutrição sobre os tecidos adiposos epididimal, retroperitoneal, e inguinal absolutos e por peso corporal final	56

LISTA DE ABREVIATURA

S1- Semana 1

S2 - Semana 2

S3 - Semana 3

S4- Semana 4

S5 - Semana 5

S6- Semana 6

S7- Semana 7

S8- Semana 8

S9- Semana 9

S10- Semana 10

S11- Semana 11

S12- Semana 12

S13 - Semana 13

S14- Semana 14

S15 - Semana 15

pCO₂- Pressão parcial de gás carbônico

p O₂- Pressão parcial de oxigênio

TCO₂- Dióxido de carbono Total

Hct- Hematócrito

Hbt- Hemoglobina total

Na- Sódio

K- Potássio

Cl- Cloreto

ICa- Cálcio ionizado

IMg- Magnésio ionizado

Lac- Lactato

O₂Hb- Oxihemoglobina

COHb- Carboxi-hemoglobina

MeHb- Meta- Hemoglobina

Be- ecf- Excesso de base do fluido extracelular

Be-b - Excesso de base no sangue

SBC- Concentração de bicarbonato padrão

HCO₃ - Íons de bicarbonato

O₂Cap- Capacidade de oxigênio

O₂Ct- Conteúdo de oxigênio

A- Pressão parcial de oxigenio Alveolar

A-aDo₂- Gradiente de tensão de oxigênio arterial/alveolar

a/A - Tensão de oxigênio arterial/alveolar

nCa- Cálcio normalizado

nMg- Magnésio normalizado

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	14
1.1 Desnutrição e Prevalência	14
1.2 Desnutrição e regulação cardiorespiratoria	15
2. JUSTIFICATIVA	19
3. OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo geral	20
3.2 Objetivo específico	20
4. MATERIAL E MÉTODOS	21
4.1 Modelo Animal	21
4.2 Protocolo de recuperação nutricional	21
4.3 Delineamento experimental	21
4.4 Análises estatísticas	22
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO	58
7. CONCLUSÃO	65
8. LIMITAÇÃO E PERPECTIVA	66
9. REFERÊNCIAS	67

1- INTRODUÇÃO

1.1 Desnutrição e Prevalência

A desnutrição é definida como uma condição patológica decorrente de uma deficiência de um ou mais macro e/ou micronutrientes essenciais para o organismo do indivíduo (SILVA *et al.*, 2015; DIPASQUALE *et al.*,2020). Pode apresentar caráter primário e secundário, dependendo da causa que a promoveu. O caráter primário é decorrente da deficiência de alimentos e da má alimentação, que está ligado aos fatores sociais, econômicos e ambientais. E a desnutrição secundária é decorrente das causas como doenças crônicas neurológicas, renais, cardiológicas, malformações congênitas, entre outras, que interferem na absorção dos nutrientes, mesmo com uma alimentação adequada (SANTA CATARINA, 2013).

Nos últimos anos, a prevalência da desnutrição diminuiu significativamente, porém continua sendo um contribuinte considerável para a mortalidade infantil global, especialmente em países subdesenvolvidos e desenvolvidos, sendo responsável por quase um terço de todas as mortes em crianças <5 anos, de acordo a UNICEF (DIPASQUALE *et al.*,2020; UNICEF, 2019). Ainda, segundo o relatório “O Estado da Segurança Alimentar e Nutricional no Mundo” de 2020, por meio da avaliação global de insegurança alimentar e desnutrição, estimou-se que mais de 149 milhões de crianças menores de 5 anos sofrem de desnutrição crônica e mais de 45 milhões sofrem de desnutrição aguda (FAO,2020).

A desnutrição infantil pode ser diagnosticada através de uma combinação de parâmetros que envolve o peso para idade, inclinação da curva de peso e sinais clínicos (GOULART *et al.*, 2008). A deficiência de micro e macro nutrientes na primeira infância, por exemplo, a subnutrição proteica, pode causar alterações físicas (nas formas, tamanho e composição do corpo), funcional e clínicas podendo ser irreversíveis à saúde das crianças (BITTENCOURT *et al.* 2009; LOCHS *et al.*,2006).

Estudos em animais mostraram que a desnutrição nos primeiros dias de vida pode levar a um comprometimento irreversível do crescimento por afetar permanentemente a proliferação celular. Esse prejuízo no desenvolvimento dos animais pode ser avaliado através da depleção de massa muscular e diminuição do peso (AMARAL, 2005).

1.2 Desnutrição e regulação cardiorespiratória

Estudos clínicos e experimentais demonstram uma associação da desnutrição na primeira infância à distúrbios cardiopulmonares e metabólicos como aumento da pressão arterial devido às mudanças, possivelmente irreversíveis, na estrutura, função e metabolismo do corpo da criança ocasionada pela desnutrição, tais como: hipertensão, diabetes tipo 2, doenças coronárias e acidentes vasculares cerebrais na vida adulta (SILVA *et al.* 2015; THOMPSON *et al.* 2020; PENITENTE *et al.* 2007; BARKER, 2007).

Adicionalmente, um estudo clínico da autora SAWAYA (2005), demonstrou aumento significativo nos parâmetros cardiovasculares (valores médios das pressões diastólica e sistólica) em crianças maiores de 2 anos desnutridas e recuperadas nutricionalmente em comparação com crianças nutricionalmente saudáveis. Com isso, suspeitaram que as alterações provocadas por essa patologia não são reversíveis mesmo com a recuperação nutricional, podendo influenciar na incidência de hipertensão na idade adulta (SAWAYA, 2005).

Em relação à reversibilidade ou não dos parâmetros cardiovasculares em crianças recuperadas nutricionalmente, estudos indicam que as que foram expostas à desnutrição podem ser mais suscetíveis ao acúmulo de gordura corporal, principalmente na região abdominal, o que está relacionado com o risco de desenvolvimento de doenças como diabete e cardiopatias na vida adulta (SAWAYA *et al.*, 2006).

Adicionalmente, estudos consideram que a desnutrição proteica pós- desmame em ratos está associada a aumentos na atividade eferente simpática e doença cardiovascular devido ao impacto na homeostase cardiovascular, ocasionado pelas alterações dos reflexos cardiovasculares, que a longo prazo podem acarretar distúrbios cardiovasculares na vida adulta. Os principais resultados do nosso grupo identificaram alteração na sensibilidade dos reflexos cardiovasculares; aumento da pressão arterial média, frequência cardíaca de repouso e suas variabilidades; e aumento da atividade simpática e diminuição das atividades eferentes parassimpáticas direcionadas ao coração (OLIVEIRA *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2015; PENITENTE. *et al.*, 2007; ALVES *et al.*, 2015). Outros dados da literatura, demonstram também possíveis alterações no ritmo respiratório em consequência do aumento da frequência respiratória e da ventilação pulmonar, bem como aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos devido a uma situação de hipercapnia e hipóxia (ALVES *et al.*, 2015).

As variações cardiovasculares decorrentes da desnutrição hipoproteica são advindas das mudanças no equilíbrio cardiovascular, como resultado da atividade dos sistemas de retroalimentação que operam a curto e a longo prazo. Os mecanismos de curto prazo estão associados ao sistema neural, especificamente o sistema nervoso autônomo que está relacionado com os reflexos cardiovasculares. Já os mecanismos de longa duração compreendem-se os sistemas humorais, como o Renina-angiotensina. Ambos mecanismos desempenham papel crucial para a regulação cardiovascular tanto na saúde como na doença (PENITENTE *et al.*,2007; SANTOS *et al.*, 2001).

O principal mecanismo de controle a curto prazo é desempenhado pelos reflexos originados dos pressorreceptores arteriais e dos receptores de estiramento da região cardiopulmonar, que permite o controle da pressão arterial nos valores normais em períodos de segundos e minutos. Esse controle se deve ao sistema de retroalimentação através do sistema nervoso autônomo, que compreende os sistemas simpáticos e parassimpáticos (IRYGOEN *et al.*,2001). As alterações ventilatórias demonstradas em ratos parecem ser advindas dos quimiorreceptores, responsáveis pelo quimiorreflexo, um dos principais mecanismos envolvidos na manutenção da homeostase cardiovascular. A ativação da resposta quimiorreflexa é consequente da hipóxia citotóxica ou hipóxica ativa das vias simpáticas excitatórias e parassimpáticas excitatórias eferentes, resultando em respostas pressoras (IRYGOEN *et al.*, 2001; ALVES *et al.*,2015).

O quimiorreflexo é o principal mecanismo de controle das respostas ventilatórias às mudanças de concentração do oxigênio e gás carbônico arterial¹⁶. Os quimiorreceptores periféricos, receptores sensoriais constituídos por células altamente especializadas estão nos corpos carotídeos e aórtico com aferências para o centro respiratório no bulbo e para o núcleo do trato solitário respondem à hipóxia Os quimiorreceptores centrais, estão na superfície ventral da medula espinhal, estão ligados à hipercapnia (GUIMARÃES, 2011). Ambas as respostas às alterações da concentração de O₂ e CO₂, respectivamente, aumentam a ventilação pulmonar (GUIMARÃES, 2011). Quimiorreceptores são capazes de detectar alterações da pressão parcial de oxigênio (pO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (pCO₂) e concentração hidrogeniônica (pH) do sangue. Diversos estudos demonstraram que os quimiorreceptores têm um papel crucial no controle reflexo da ventilação, já que sua ativação promove aumento do volume de ar corrente, aumento da frequência respiratória e aumento do volume minuto respiratório. Ademais, atuam na manutenção dos níveis basais da pressão

arterial através da resistência periférica total (OLIVEIRA. *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2015; PENITENTE. *et al.*, 2007; IRYGOEN *et al.*, 2001; ALVES *et al.*,2015; COSTA *et al.*,2012). Sabe-se que os quimiorreceptores atuam na regulação cardiovascular e ventilatória, promovendo a manutenção da composição química do sangue em níveis ideais, bem como uma pressão de perfusão sanguínea adequada para todos os tecidos (IRYGOEN *et al.*,2001; COSTA *et al.*, 2012). Logo, as alterações ventilatórias e os possíveis prejuízos nas trocas gasosas podem comprometer a regulação cardiovascular quimiorreflexa.

Neste contexto, a avaliação gasométrica constitui uma ferramenta para determinar os níveis de pH, pressões parciais de oxigênio e gás carbônico no sangue arterial, permitindo uma correlação destes parâmetros com as possíveis alterações cardiovasculares observadas em consequência da desnutrição proteica pós-desmame. Tais alterações cardiopulmonares fortalecem a teoria da “programação nutricional” que propõe que a desnutrição, nas fases iniciais do desenvolvimento, induz alterações epigenéticas nos sistemas fisiológicos, desencadeando disfunções respiratórias e doenças cardiovasculares (por exemplo.: hipertensão — um importante fator de risco para futuros eventos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca e morte súbita (LUCAS, 1998; BAKER, 2007; EVANS, 2007).

Os mecanismos envolvidos no possível desenvolvimento dos distúrbios cardiopulmonares na vida adulta de ratos recuperados da desnutrição proteica não estão bem elucidados na literatura. Um estudo publicado em 2014 demonstrou que os ratos desnutridos após o desmame, posteriormente submetidos ao protocolo de recuperação nutricional, restauram o peso corporal, comparados com os ratos controles. Além disso, os seus parâmetros cardiovasculares (como frequência cardíaca, pressão arterial média) após a recuperação nutricional foram semelhantes aos ratos controles. Já as respostas pressoras do quimiorreflexo periférico apresentaram aumento nos ratos recuperados (SÁ *et al.*,2014).

Neste contexto, a avaliação dos parâmetros cardiovasculares dos ratos submetidos à recuperação nutricional permite correlacionar se as alterações na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca causadas pela desnutrição proteica pós-desmame podem ser irreversíveis mesmo após a recuperação nutricional. Portanto, considerando que as alterações nos parâmetros gasométricos podem refletir o prejuízo da regulação quimiorreflexa comprovadamente alterada pela desnutrição perinatal, e que o comprometimento permanente deste mecanismo reflexo pode acarretar desenvolvimento da hipertensão, torna-se crucial investigar os efeitos da recuperação

nutricional sobre os parâmetros cardiovasculares e gasométricos de ratos submetidos à desnutrição proteica pós desmame.

2- JUSTIFICATIVA

O modelo de desnutrição proteica pós-desmame mimetiza os déficits nutricionais notificados em países em desenvolvimento, onde as crianças menores de 5 anos apresentam baixo consumo de proteínas no período pós-desmame por ser o macronutriente essencial da alimentação. Estudos prévios apontaram que ratos adultos, que haviam sido submetidos à este tipo de desnutrição, apresentaram pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca de repouso (FCr) elevadas, bem como aumento da atividade simpática - importantes marcadores de risco para futuros eventos cardiovasculares e morte súbita.

A associação entre desnutrição proteica perinatal e comprometimento cardiovascular e respiratório persistentes já está bem fundamentada. Contudo, há uma lacuna na literatura científica sobre a reversibilidade destas alterações após a recuperação nutricional. Diante disso, é essencial elucidar os impactos da recuperação nutricional sobre a evolução das respostas cardiovasculares gasométricas em ratos submetidos à desnutrição proteica pós-desmame.

3- OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da recuperação nutricional sobre os parâmetros cardiovasculares e gasométricos de ratos submetidos à desnutrição proteica pós-desmame.

3.2 Objetivos específicos

Em ratos previamente submetidos à desnutrição proteica pós-desmame:

- Avaliar os efeitos da recuperação nutricional sobre parâmetros biométricos (peso e ganho de peso corporal) e sobre a ingestão alimentar e hídrica;

-Investigar a influência da recuperação nutricional sobre os parâmetros cardiovasculares (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca);

- Averiguar o impacto da recuperação nutricional sobre os parâmetros gasométricos (pH; pressões parciais de oxigênio e gás carbônico; concentrações de bicarbonato, sódio, potássio e cálcio).

- Avaliar os efeitos da recuperação nutricional sobre a deposição dos tecidos adiposos viscerais.

4- Material e Métodos

4.1 Modelo Animal

Foram utilizados ratos Wistar, com 21 dias de idade, pesando entre 55-75 gramas, os quais foram submetidos a condições controladas de temperatura (21 ± 1 °C), ciclo claro-escuro de 12 horas, com livre acesso à água e alimentação (dieta normoproteica ou dieta hipoproteica) no Biotério de Experimentação do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular. Os protocolos experimentais foram realizados em cumprimento à ética e às normas de experimentação em animais de laboratório estabelecidos pelo Comitê Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), mediante à aprovação pela Comissão de Ética no Uso de da Universidade Federal de Ouro Preto (CEUA/UFOP nº 1563300621).

4.2 Protocolo de recuperação nutricional

Após o desmame, realizado ao 21º dia de vida, os animais foram aleatoriamente divididos em 4 grupos (n =10/grupo): 1) Controle 35D: alimentado com dieta normoproteica (dieta controle) contendo 22% de proteína por 35 dias; 2) Desnutrido 35D: alimentado com dieta hipoproteica contendo 6% de proteína por 35 dias; 3) Controle 105D: alimentado com dieta normoproteica (dieta controle) contendo 22% de proteína por 105 dias e 4) Recuperado 105D: alimentado com dieta hipoproteica contendo 6% de proteína por 35 dias e, em seguida, alimentado com dieta normoproteica contendo 22% de proteína por mais 70 dias, totalizando 105 dias de protocolo nutricional. Para a padronização do modelo experimental e definição da quantidade da ingestão alimentar e hídrica dos grupos previamente divididos, foram monitorados semanalmente durante todo o período experimental o peso corporal e a ingestão de ração e água.

4.3 Delineamento experimental

Avaliações do consumo alimentar e hídrico

A avaliação da ingestão alimentar e hídrica foi realizada a partir do cálculo da média do consumo diário de ração e de água obtidos ao longo das semanas avaliadas (5 semanas para os grupos 35dias (C35 e D35) e 15 semanas para os grupos 105 dias (C105 e R105).

Avaliação dos parâmetros cardiovasculares

Os parâmetros cardiovasculares (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca) foram obtidos pelo método indireto por pletismografia cauda com o auxílio do medidor de pressão caudal Versão 2.1 (Insight). Para tal, os ratos foram condicionados a entrarem no cilindro de acrílico de contenção durante 15 dias antes do início da experimentação por 15 a 20 minutos no intuito de se adaptarem ao procedimento e evitar estresse pela manipulação. Além disso, os mesmos foram acomodados numa caixa aquecida adaptada durante 15 dias, para a dilatação da cauda dos ratos. Esses procedimentos foram baseados em outros estudos ainda não publicados que já foram desenvolvidos em nosso laboratório.

No 35°, 70° e 105° dia de protocolo nutricional, de acordo com a divisão do grupo, os animais foram acondicionados em uma caixa aquecida com o auxílio do aquecedor adaptado para os animais dos diferentes grupos. Os mesmos foram acomodados em um cilindro de contenção de acrílico com dimensões apropriadas para o seu tamanho, de modo a manter suas caudas expostas. Tal cilindro foi coberto com uma flanela para também reduzir o possível estresse causado pela contenção. Logo em seguida, o esfigmomanômetro foi conectado a um sistema de registro e ajustado à porção proximal da cauda do animal para obtenção das medidas de pressão arterial e frequência cardíaca. Foram realizadas 5 aferições consecutivas em cada animal (durante período de aproximadamente 30 minutos), no qual foi feita a média dessas aferições (FRACASSO et al., 2016).

Avaliações gasométricas

Após a execução das séries experimentais supracitadas, os animais foram anestesiados com o isofluorano que é um agente inalatório mais utilizado em animais de laboratório, visto sua menor interferência em estudos sobre farmacocinética e farmacodinâmica. Sua rápida indução e recuperação fazem com que seja fácil o controle da profundidade anestésica, seja para procedimentos curtos ou em longo prazo (DOUBLER *et al.*, 2019). Em seguida o tórax dos animais foi aberto para que o sangue arterial fosse coletado por meio de punção cardíaca. Foram coletadas 200 microlitros com seringa heparinizada de cada animal. Essa alíquota de sangue arterial foi imediatamente analisada no gasômetro (Nova Biomedical, Waltham, Massa, EUA) onde obteve os valores de pH; pressões parciais de oxigênio e gás carbônico; concentrações de bicarbonato, sódio, potássio e cálcio (CANDIDO *et al.*, 2021).

Após eutanásia, os tecidos adiposos brancos (epididimal, inguinal e retroperitoneal) foram coletados para a pesagem e avaliação do acúmulo de gordura visceral após a recuperação nutricional (NORONHA *et al.* 2019).

4.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo software GraphPad Prism versão 6. Os dados paramétricos foram expressos em média \pm desvio padrão (média \pm DP) e os não paramétricos como mediana e quartis (mediana: Q1 – Q3), cujos valores de significância foram $p < 0,05$. Também utilizamos teste t de Student não pareado para análise estatística dos dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos.

Dados avaliados ao longo do tempo de execução do protocolo nutricional (ganho de peso; ingestão hídrica e alimentar; e parâmetros cardiovasculares) foram submetidos ao teste estatístico ANOVA two-way, seguido do pós-teste de Sidak.

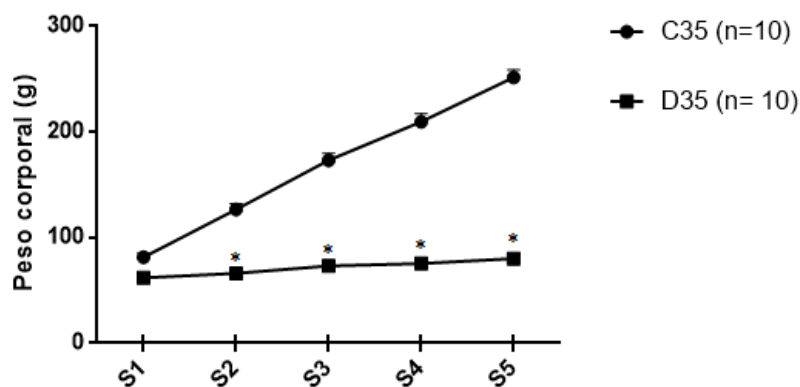
É importante enfatizar que a comparação prévia dos grupos 1 e 2 (respectivamente, Controle 35D e Desnutrido 35D) foi essencial para garantirmos a acurácia dos resultados no que se refere à distinção entre os efeitos da desnutrição e da recuperação nutricional. As análises estatísticas destes grupos não foram realizadas em conjunto aos demais, devido às diferenças na janela temporal do protocolo de desnutrição (35 dias) e de recuperação nutricional pós desnutrição (105 dias), e conseqüentemente, nas idades dos animais. Assim os resultados foram expostos em duas partes: i) efeito da desnutrição proteica pós-desmame sobre os parâmetros biométricos, ingestão alimentar e hídrica, regulação cardiovascular e gasometria; ii) efeito da recuperação nutricional sobre os parâmetros biométricos, ingestão alimentar e hídrica, regulação cardiovascular e gasometria.

5- RESULTADOS

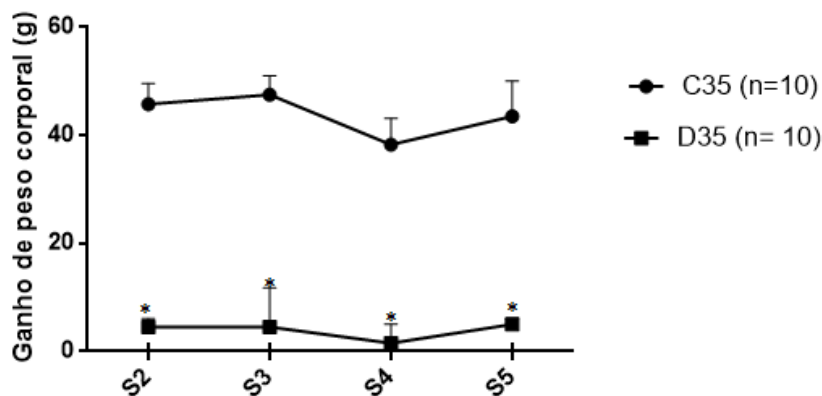
5.1 Efeitos da desnutrição proteica pós-desmame sobre os parâmetros biométricos, ingestão alimentar e hídrica, regulação cardiovascular e gasometria

Figura 1- Efeito da desnutrição sobre o peso corporal e o ganho de peso semanal dos animais

A



B



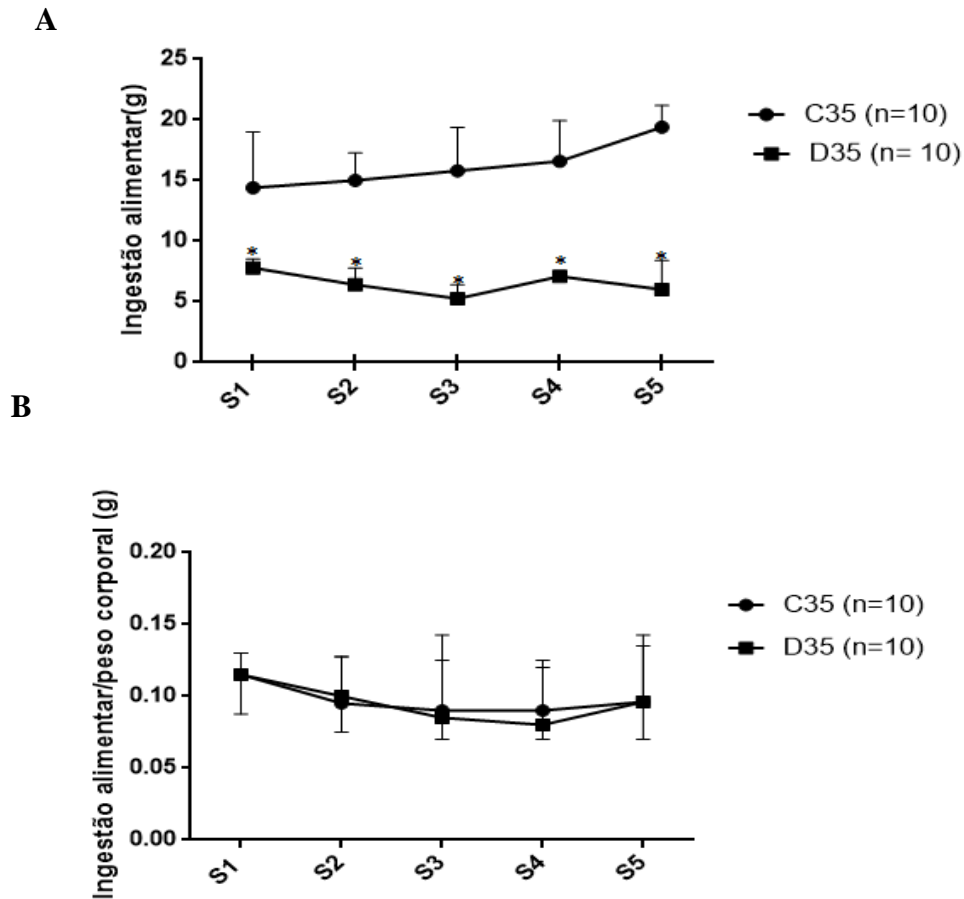
(A) Peso corporal semanal (g) dos grupos desnutrido (D35) e controle (C35). (B) Ganho de peso corporal semanal (g) dos grupos desnutridos (D35) e controle (C35). * Diferença estatística em relação ao grupo controle C35 ($p < 0,05$, Anova two-way seguido do pós-teste de Sidak).

A **figura 1** ilustra o peso corporal e o ganho de peso semanal dos grupos desnutrido (D35) e controle (C35). Em **1A** observa-se o peso corporal dos grupos D35 e C35 ao longo das 5 semanas de avaliação (C35 - S1: 81,30 g; S2=126 g ,4; S3=173,2 g; S4= 209,6g ; S5= 251,5 g vs. D35 S1=61,85 g ; S2=66,00 g ; S3=73,10 g ; S4= 75,40 g ; S5= 80,20g). O teste ANOVA

2 Way mostrou que estado nutricional [F (1, 18) =209,1; p < 0,0001] e o tempo [F (4,72) = 960,4; p < 0,0001] afetaram o peso corporal. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou o peso corporal [F (4, 72) = 619,5; p < 0,0001]. O pós-teste Sidak revelou redução do peso corporal no Grupo D35 quando comparados ao C35 em toda as semanas avaliadas (**S1**:p=0,0347; **S2**: p <0,0001; **S3**: p <0,0001, **S4**: p <0,0001; **S5**: p <0,0001).

Em **1B**, observa-se o ganho de peso semanal dos animais dos grupos D35 e C35 (**D35 S2**=4,00 g ;**S3**=7,10 g; **S4**= 2,30 g ; **S5**= 4,80 g. vs. **C35 S2**=45,35 g, **S3**=46,55 g ; **S4**= 36,41 g ; **S5**= 41,89 g). O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional [F (1, 18) =1.124; p < 0,0001] , e o tempo [F (3,54) =5,330; p = 0,0022] afetaram o ganho de peso corporal, porém a interação entre os fatores não alterou o parâmetro avaliado. O pós-teste Sidak revelou redução no ganho de peso corporal no Grupo D35 quando comparados ao C35 em todas as semanas avaliadas (**S1**:p <0,0001 ; **S2**: p <0,0001; **S3**: p<0,0001, **S4**: p<0,0001; **S5**: p<0,0001).

Figura 2- Efeito da desnutrição sobre a ingestão alimentar e a ingestão alimentar/peso corporal



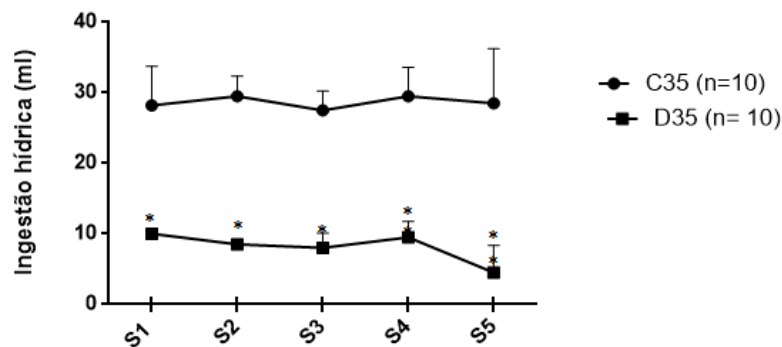
(A) Ingestão alimentar semanal (g) dos grupos desnutrido (D35) e controle (C35). (B) Ingestão alimentar semanal /peso corporal dos grupos desnutridos (D35) e controle (C35). * Diferença estatística em relação ao grupo controle C35 ($p < 0,05$, Anova two-way seguido do pós-teste de Sidak).

Observa-se na **figura 2** a ingestão alimentar semanal e a ingestão alimentar corrigida pelo peso corporal dos grupos (D35) e (C35). Em **2A** observa-se a ingestão alimentar dos animais dos grupos D35 e C35 ao longo das 5 semanas de avaliação (**D35 S1**= 8,00 g ; **S2**=6,82 g ; **S3**=5,70 g ; **S4**= 6,76 g ; **S5**= 6,54 g vs. **C35 S1**= 17,32 g ; **S2**=15,94 g ; **S3**= 17,56 g ; **S4**= 18,36 g ; **S5**= 20,26 g). O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional dos animais [$F(1, 18) = 65,61$; $p < 0,0001$], o tempo [$F(4,72) = 4,539$; $p = 0,0025$], bem como a interação entre a ingestão alimentar e o tempo [$F(4,72) = 6184$; $p = 0,0002$] influenciaram a ingestão alimentar. O pós-teste Sidak revelou redução na ingestão alimentar no Grupo D35 quando comparados ao C35 em toda as semanas avaliadas (**S1**: $p < 0,0001$; **S2**: $p < 0,0001$; **S3**: $p < 0,0001$, **S4**: $p < 0,0001$; **S5**: $p < 0,0001$).

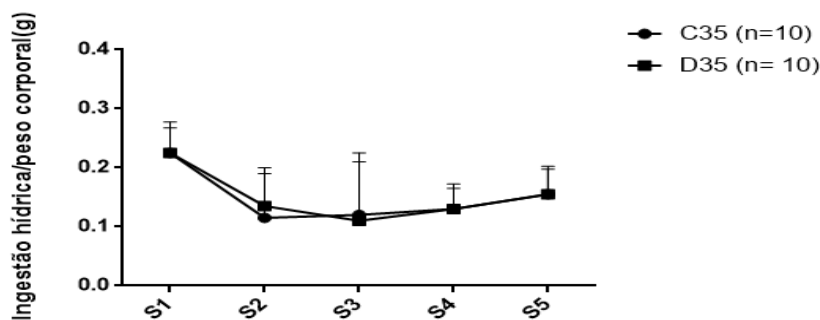
Na **figura 2B** visualiza-se a ingestão semanal de dieta por grama de peso corporal dos animais dos grupos D35 e C35 (**D35 S1**= 0,132 g; **S2**= 0,1045 g; **S3**= 0,080 g; **S4**=0,092 g; **S5**= 0,083 g. vs. C35 **S1**= 0,207 g; **S2**= 0,126 g; **S3**=0,101 g; **S4**= 0,087 g; **S5**= 0,080 g). O teste ANOVA 2 Way mostrou que estado nutricional dos animais [F (1, 18) = 6,468; p = 0,0204] e o tempo [F (4,72) = 54,88; p< 0,0001] influenciaram na ingestão alimentar/peso. Além disso, mostrou influência na interação entre a ingestão alimentar/ peso corporal e o tempo [F (4,72) =6184; p = 0,0002]. O pós-teste Sidak revelou redução significativa da ingestão alimentar/peso corporal no Grupo D35 quando comparados ao C35 somente na primeira semana avaliada (**S1**:p <0,0001).

Figura 3 - Efeito da desnutrição sobre a ingestão hídrica e a ingestão hídrica/peso corporal

A



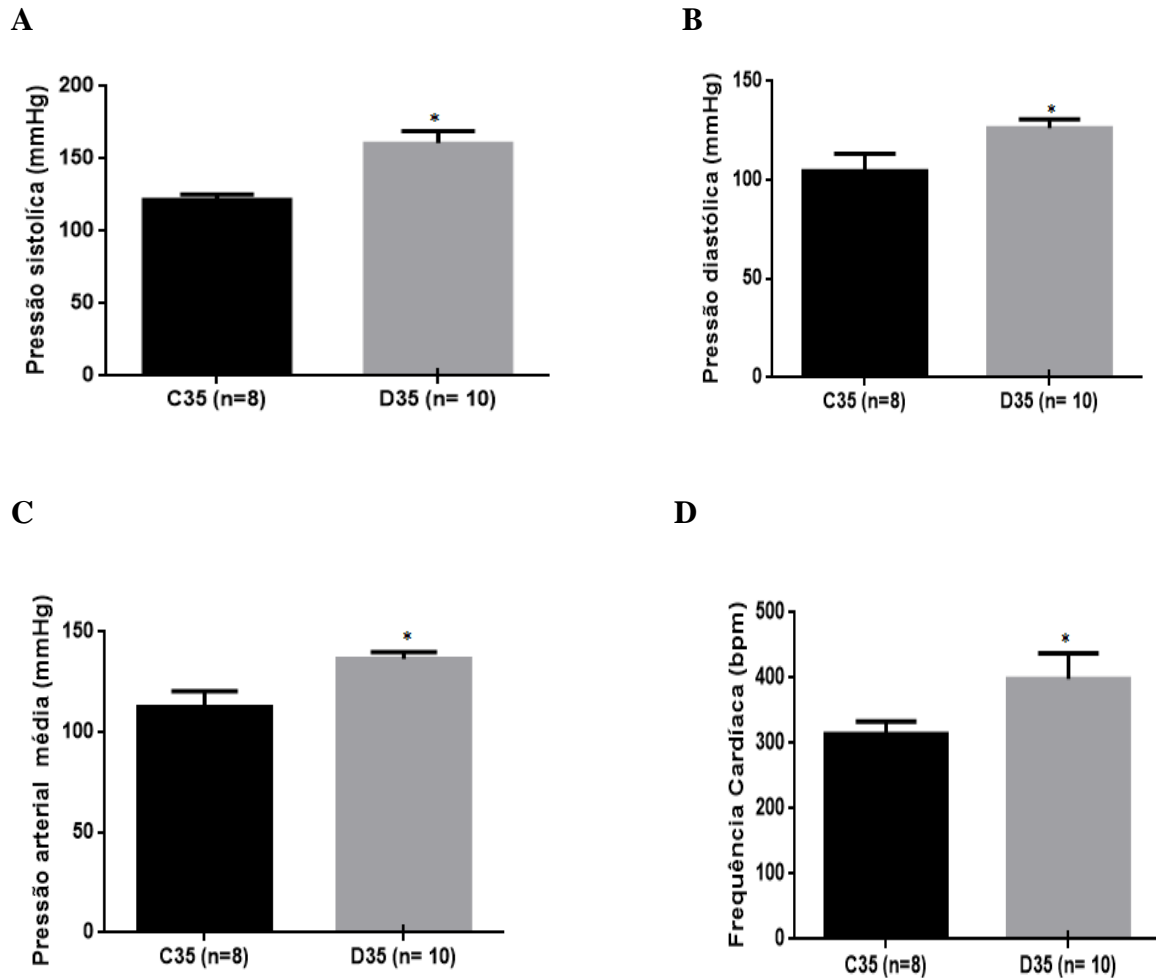
B



(A) Ingestão hídrica semanal (g) dos grupos desnutrido (D35) e controle (C35). (B) Ingestão hídrica semanal /peso corporal dos grupos desnutrido (D35) e controle (C35). * Diferença estatística em relação ao grupo controle C35 (p<0,05, Anova two-way seguido do pós-teste de Sidak).

É possível perceber na **figura 3** a ingestão hídrica semanal e a ingestão hídrica corrigida pelo peso corporal dos grupos (D35) e (C35). A **figura 3A** mostra ingestão hídrica semanal dos animais dos grupos D35 e C35 (**D35 S1**= 8,90 g; **S2**=7,80 g; **S3**=9,10 g; **S4**= 10,80 g ; **S5**= 7,40 g .vs. **C35 S1**= 29,54 g ; **S2**=31,10 g; **S3**=25,94 g ; **S4**= 31,80 g; **S5**= 31,20 g) . O teste ANOVA 2 Way, mostrou que o estado nutricional influenciou na ingestão hídrica [$F(1, 18) = 428,9$; $p < 0,0001$], mas não influenciou no tempo e na interação entre a ingestão hídrica e o tempo. O pós-teste Sidak revelou redução na ingestão hídrica sobre peso corporal no Grupo D35 quando comparados ao C35 em todas as semanas avaliadas (**S1**: $p < 0,0001$; **S2**: $p < 0,0001$; **S3**: $p < 0,0001$, **S4**: $p < 0,0001$; **S5**: $p < 0,0001$). A **figura 3B** mostra a ingestão hídrica/peso corporal dos animais do grupo D35 e C35 durante as 5 semanas de avaliação. (**D35 S1**= 0,224; **S2**= 0,153 ;**S3**= 0,140; **S4**= 0,153; **S5**= 0,164. vs. **C35 S1**= 0,225; **S2**= 0,144 ;**S3**= 0,148 ; **S4**= 0,157 ;**S5**= 0,173.) O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional dos animais afetou a ingestão hídrica/ peso corporal [$F(4,72) = 9,219$; $p < 0,0001$], mas o tempo não afetou a ingestão hídrica. A interação (estado nutricional e tempo) também não afetou este parâmetro. O pós-teste Sidak não revelou redução na ingestão hídrica sobre peso corporal no Grupo D35 quando comparados ao C35 em todas as semanas avaliadas (**S1**: $p > 0,9999$; **S2**: $p = 0,9998$; **S3**: $p > 0,9999$, **S4**: $p > 0,9999$; **S5**: $p = 0,9998$).

Figura 4 – Efeito da desnutrição sobre pressão sistólica, pressão diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca

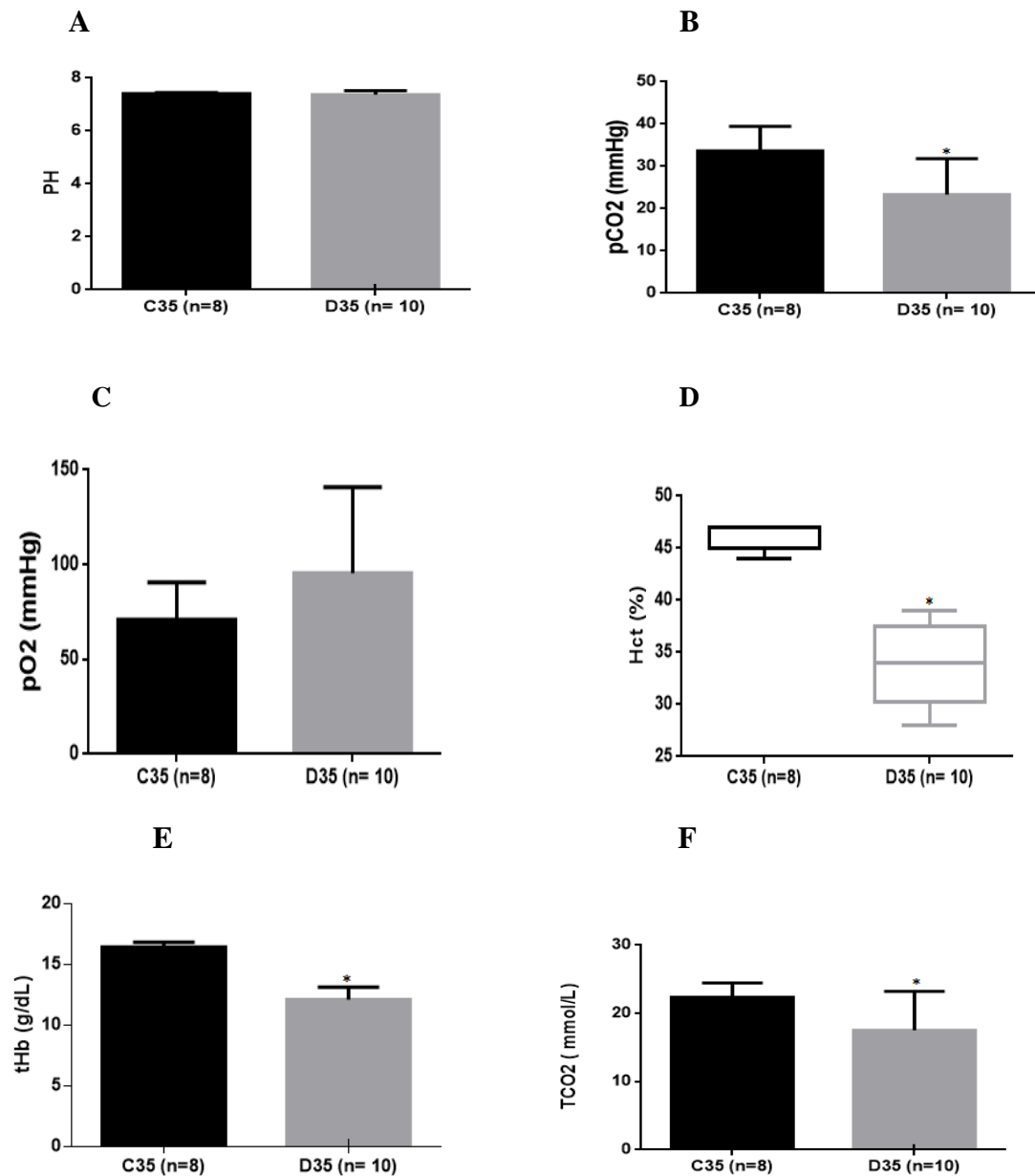


(A) Pressão sistólica (mmHg) dos grupos desnutrido (D35) e controle (C35). (B) Pressão diastólica (mmHg) dos grupos desnutridos (D35) e controle (C35). (C) Pressão arterial média (mmHg) dos grupos desnutridos (D35) e controle (C35). (D) Frequência cardíaca (bpm) dos grupos desnutridos (D35) e controle (C35). * Diferença estatística em relação ao grupo controle C35 ($p < 0,05$, Teste T de Student).

A **figura 4** ilustra a pressão sistólica, pressão diastólica, a pressão arterial média e a frequência cardíaca dos grupos D35 e C35. Nota-se na **figura 4A** que a desnutrição aumentou os níveis basais de pressão sistólica (mmHg) no grupo desnutrido D35 quando comparado ao controle C35 (D35= $160,9 \pm 2,593$ mmHg vs. C35= $122,1 \pm 1,109$ mmHg; $p < 0,0001$). A **figura 4B** demonstra que a desnutrição aumentou os níveis basais de pressão diastólica do grupo desnutrido D35 quando comparado ao controle C35 (D35= $126,2 \pm 1,420$ mmHg vs. C35 = $104,5 \pm 3,094$ mmHg; $p < 0,0001$).

Observa-se na **figura 4C** que a desnutrição aumentou os níveis basais de pressão arterial média (mmHg) do grupo desnutrido D35 quando comparado ao controle C35 (D35= $136,6 \pm 1,144$ mmHg vs. C35= $112,5 \pm 2,797$ mmHg; $p < 0,0001$). Na **figura 4D** é possível visualizar que a desnutrição aumentou os níveis basais da frequência cardíaca (bpm) do grupo D35 comparado com ao controle C35(D35= $398,1 \pm 12,48$ bpm vs. C35 = $313,8 \pm 7,015$ bpm; $p < 0,0001$).

Figura 5 - Efeito da desnutrição sobre os parâmetros gasométricos: pH plasmático, pressão parcial de gás carbônico, pressão parcial de oxigênio, níveis de hemoglobina, hematócrito e concentração de dióxido de carbono



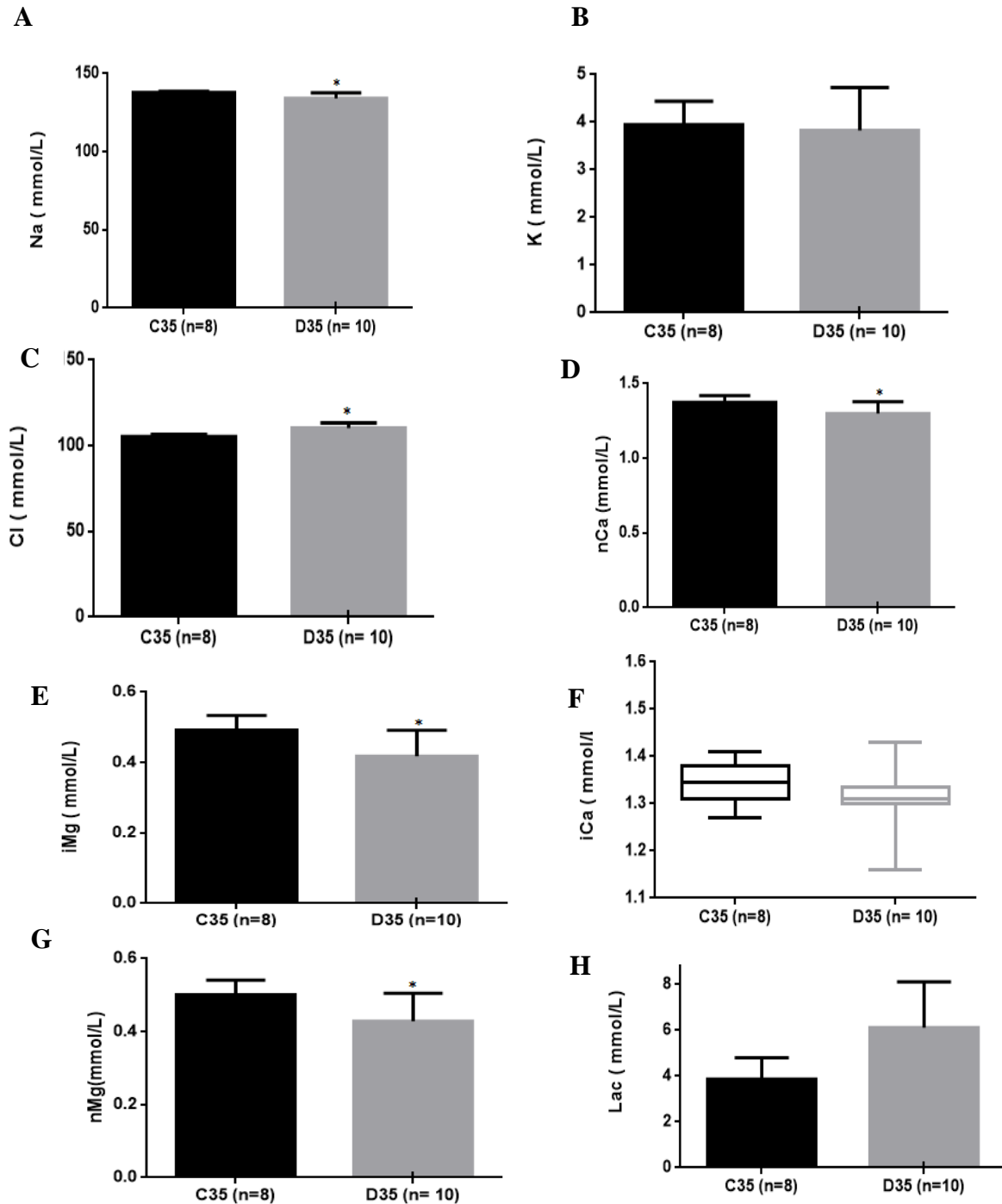
(A) pH plasmático; (B) Pressão parcial de gás carbônico (pCO₂); (C) Pressão parcial de oxigênio (pO₂); (D) Hematócrito (Hct); (E) Hemoglobina total (Hbt) e (F) Níveis de Dióxido de Carbono Total (mmol/L) dos grupos desnutrido. (D35) e controle C35.* Diferença estatística em relação ao grupo controle C35 (p<0,05 ; Teste T de Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 5** mostra efeito da desnutrição sobre os parâmetros gasométricos pH plasmático, pressão parcial de gás carbônico, pressão parcial de oxigênio, níveis de

hemoglobina, hematócrito e concentração de dióxido de carbono dos grupos (D35) e controle (C35). É possível visualizar na **figura 5A** que a desnutrição diminuiu os níveis plasmáticos de pH dos grupos desnutrido D35 comparado com ao controle C35 (D35= $7,377 \pm 0,046$ vs. C35= $7,410 \pm 0,014$; p= 0,5512). Percebe-se na **figura 5B** que a desnutrição diminuiu os níveis de pCO₂ dos animais do grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= $9,62 \pm 14,34$ mmHg vs. C35 = $24,66 \pm 17,26$; p= 0,0115) .

A **figura 5C** mostra que a desnutrição não alterou significativamente os níveis de pO₂ do grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= $95,62 \pm 14,34$ mmHg vs. C35 = $70,96 \pm 6,92$ p= 0,1724). Na **figura 5D** observa-se que a desnutrição diminuiu os níveis de Hct do grupo desnutrido D35 comparado com o controle C35 (D35= 21,40: 17,45 - 29,70 vs. C35 =33,55: 28,00 - 37,73 p< 0,0001). A **figura 5E** mostra que a desnutrição diminuiu os níveis de Hbt dos grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $12,10 \pm 0,327$ g/dL vs. C35 = $16,44 \pm 0,136$ g/dL; p= 0,0001). A **figura 5F** demonstra que a desnutrição diminuiu os níveis de dióxido de carbono total do grupo desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $17,54 \pm 1,790$ mmol/L vs. C35 = $22,35 \pm 0,744$ mmol/L; p= 0,0162).

Figura 6 - Efeito da desnutrição sobre os parâmetros gasométricos: níveis de sódio, potássio, cloreto, cálcio e magnésio ionizado, cálcio e magnésio normalizado e níveis de lactato

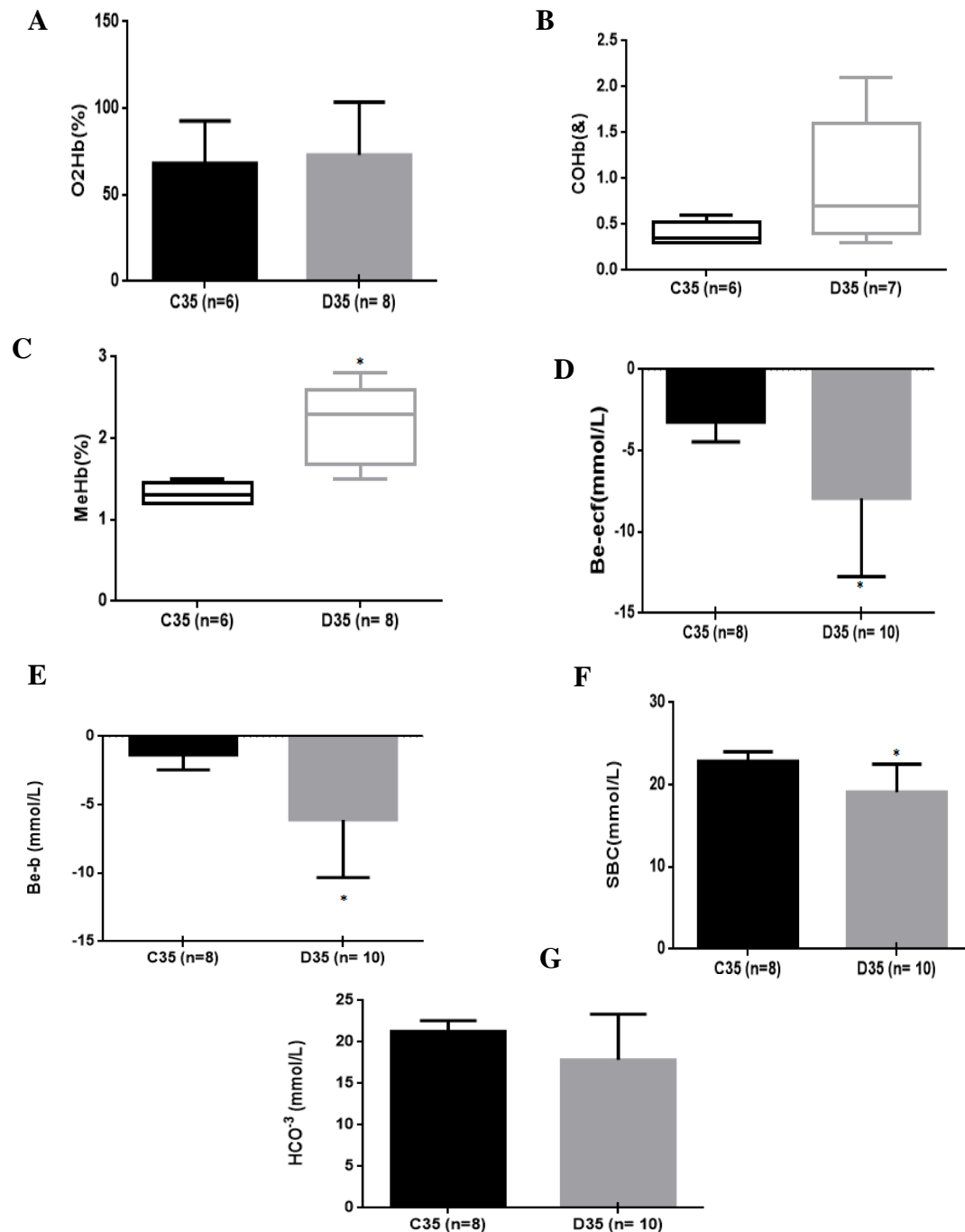


(A) Níveis de sódio (mmol/L); (B) Níveis de potássio (mmol/L); (C) Níveis de cloreto (mmol/L); (D) Níveis de cálcio ionizado (mmol/L); (E) Níveis de magnésio ionizado (mmol/L); (F) Níveis de cálcio normalizado (mmol/L); (G) Níveis de magnésio normalizado (mmol) e (H) Níveis de lactato (mmol/L) dos grupos desnutrido(D35) e controle C35. *Diferença estatística em relação ao grupo controle ($P < 0,05$, Teste T de Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 6** mostra o efeito da desnutrição sobre os níveis de sódio, potássio e cloreto; cálcio e magnésio ionizados e cálcio e magnésio normalizados. Na **figura 6A** visualiza-se que a desnutrição diminuiu os níveis de sódio dos grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $134,0 \pm 1,159$ mmol/L vs. C35 = $137,9 \pm 0,2809$ mmol/L; p= 0,0143). É possível, observar na **figura 6B** que a desnutrição não alterou significativamente os níveis de potássio do grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $3,827 \pm 0,284$ mmol/L vs. C35= $3,944 \pm 0,1723$ mmol/L; p= 0,7074). A **figura 6C** mostra que a desnutrição aumentou os níveis de cloreto do grupo desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $110,3 \pm 0,955$ mmol/L vs. C35 = $105,1 \pm 0,449$ mmol/L; p= 0,0004).

Observa-se na **figura 6D** que a desnutrição não alterou significativamente os níveis de cálcio ionizado dos grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= 1,31:1,30 - 1,33 vs. C35 =1,35: 1,31 - 1,30; p= 0,1890). A **figura 6E** mostra que a desnutrição diminuiu os níveis de magnésio ionizado dos grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $0,4180 \pm 0,0233$ mmol/L vs. C35 = $0,4925 \pm 0,01461$ mmol/L; p= 0,0216). Nota-se na **figura 6F** que a desnutrição diminuiu os níveis de cálcio ionizado normalizado dos grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= $1,300 \pm 0,0265$ vs. C35 = $1,375 \pm 0,015$; p= 0,033). A **figura 6G** demonstra que a desnutrição diminuiu os níveis de magnésio ionizado normalizado dos grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35. (D35= $0,4290 \pm 0,0240$ vs. C35 = $0,5013 \pm 0,014$; p= 0,0278). E por fim, a **figura 6H** mostra que a desnutrição não alterou significativamente os níveis de lactato dos grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= $6,11 \pm 0,637$ mmol/L vs. C35 = $3,87 \pm 0,353$ mmol/L; p= 0,0157).

Figura 7 - Efeito da desnutrição sobre os parâmetros gasométricos: níveis de oxihemoglobina, carboxi-hemoglobina, metahemoglobina, níveis de excesso de base no fluido extracelular, níveis de excesso de base no sangue, concentração e o nível de bicarbonato padrão



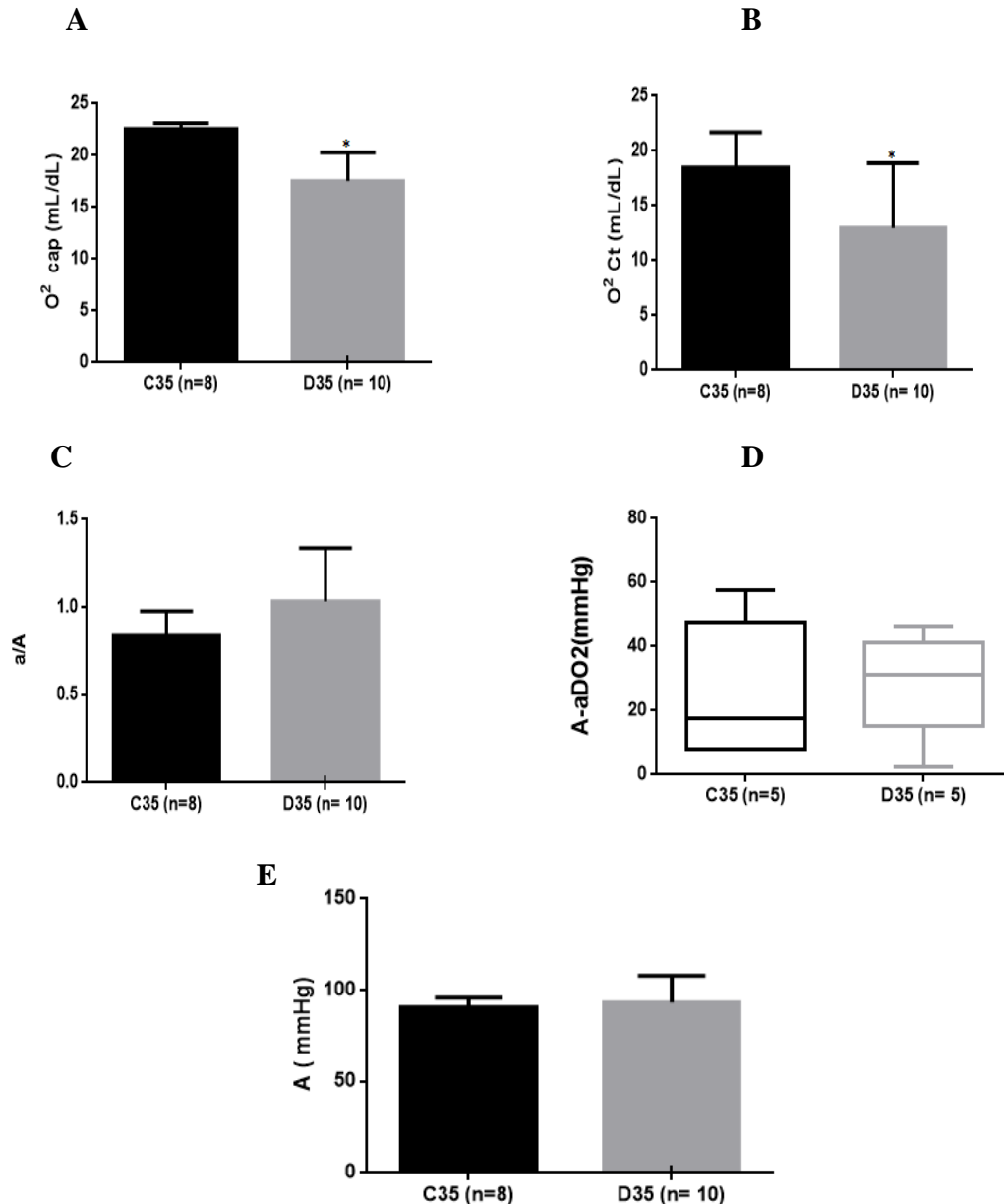
(**A**) Níveis de Oxihemoglobina (%); (**B**) Níveis de Carboxi-hemoglobina (&); (**C**) Níveis de Metahemoglobina (%); (**D**) Níveis de Excesso de base no fluido extracelular (mmol/L); (**E**) Níveis de Excesso de base no sangue (mmol/L); (**F**) Concentração de Bicarbonato Padrão (mmol/L) e (**G**) Nível de Bicarbonato padrão (mmol/L) dos grupos desnutrido (D35) e controle C35. *Diferença estatística em relação ao grupo controle ($p < 0,05$, Teste T de Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 7** mostra o efeito da desnutrição sobre os níveis de oxi-hemoglobina, carboxi-hemoglobina, metahemoglobina, os níveis de excesso de base no fluido extracelular, os níveis de excesso de base no sangue, bem como a concentração e o nível de bicarbonato padrão. Na **figura 7A** verifica-se que a desnutrição não alterou os níveis de Oxi-hemoglobina dos animais do grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $73,08 \pm 10,79$ % vs. C35 = $73,08 \pm 10,79$ %; $p= 0,7534$).

Observa-se na **figura 7B** que a desnutrição não alterou significativamente os níveis de Carboxi-hemoglobina (&) do grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $0,70: 0,40 - 1,6$ vs. C35 = $0,35: 0,30 - 0,52$; $p= 0,0764$). A **figura 7C** mostra que a desnutrição aumentou os níveis de Metahemoglobina (%) do grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= $2,3:1,67 -2,6$ vs. C35= $1,30:1,20 -1,45$; $p = 0,0023$). Em **7D e 7E** observa-se, respectivamente, que a desnutrição diminuiu os níveis de Excesso de base no fluido extracelular (mmol/L) (D35= $-7,92 \pm 1,527$ mmol/L vs. C35 = $-3,225 \pm 0,4346$ mmol/L; $p= 0,0169$) e dos níveis de excesso de base no sangue (mmol/L) do grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= $-6,10 \pm 1,34$ mmol/L vs. C35 = $- 1,350 \pm 0,40$ mmol/L; $p= 0,0073$).

Nota-se na **figura 7F** que a desnutrição diminuiu a Concentração de Bicarbonato Padrão (mmol/L) dos grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $19,11 \pm 1,13$ mmol/L vs. C35 = $22,86 \pm 0,44$ mmol/L; $p= 0,0149$). Por fim, a **figura7G** demonstra que a desnutrição não alterou significativamente nível de Bicarbonato padrão (mmol/L) dos grupos desnutrido D35 comparado com ao controle C35 (D35= $17,97 \pm 1,73$ mmol/L vs. C35 = $21,28 \pm 0,46$ mmol/L; $p= 0,1065$).

Figura 8 - Efeito da desnutrição sobre os parâmetros gasométricos: capacidade de oxigênio, conteúdo de oxigênio, pressão parcial de oxigênio alveolar, gradiente de tensão de oxigênio arterial/alveolar e a relação de tensão de oxigênio arterial/ alveolar



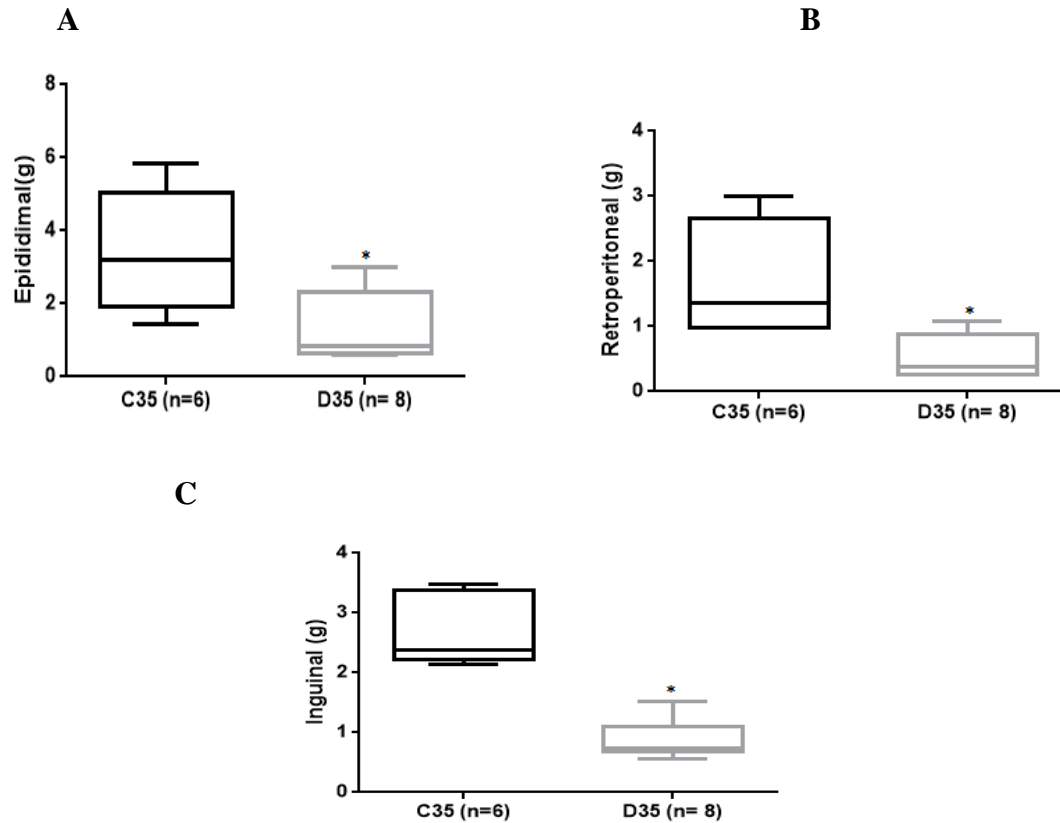
(A) Capacidade de oxigênio (mL/dL); **B**) Conteúdo de oxigênio (mL/dL); (C) Níveis de Gradiente de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar; **D**) Relação de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar **E**) Pressão do Oxigênio alveolar (mmHg) dos grupos desnutrido (D35) e controle C35. ($p < 0,05$, Teste T de Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 8** mostra o efeito da desnutrição sobre a capacidade de oxigênio, o conteúdo de oxigênio, pressão parcial de oxigênio alveolar, Gradiente de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar (A-a DO₂) e a relação de Tensão de Oxigênio arterial/ alveolar (a/A). Na

figura 8A verifica-se, que a desnutrição diminuiu a capacidade de oxigênio do grupo desnutrido D35 comparado ao controle C35 (D35= $17,53 \pm 0,88$ mL/dL vs. C35 = $22,56 \pm 0,20$ mL/dL ; $p= 0,0001$). Observa-se na **figura 8B** que a desnutrição diminuiu o conteúdo de oxigênio dos grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= $12,97 \pm 1,87$ mL/dL vs. C35 = $18,46 \pm 1,15$ mL/dL; $p= 0,0318$). É possível observar na **figura 8C** que a desnutrição não alterou significativamente os níveis de Gradiente de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar do grupo desnutrido D35 comparado com ao controle C35 (D35= 31,30: 15,00 - 41,30 vs. C35 = 17,70: 7,95 - 47,60; $p> 0,9999$).

Verifica-se na **figura 8D** que a desnutrição não alterou significativamente a Relação de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar (a/A) dos grupos desnutridos D35 comparado com ao controle C35 (D35= $1,033 \pm 0,101$ vs. C35 = $0,8375 \pm 0,050$; $p= 0,0116$). Observa-se na **figura 8E** que a desnutrição não alterou significativamente pressão do oxigênio alveolar dos grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= $93,18 \pm 4,89$ mmHg vs. C35 = $90,66 \pm 1,83$ mmHg; $p= 0,1166$).

Figura 9 - Efeito da desnutrição sobre a tecido adiposo epididimal, retroperitoneal e inguinal



(A) Tecido adiposo Epididimal (g) ; (B) Tecido adiposo retroperitoneal (g) e (C) Tecido adiposo inguinal (g) dos grupos desnutrido (D35) e controle C35. *Diferença estatística em relação ao grupo controle. ($p < 0,05$; Teste T de Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

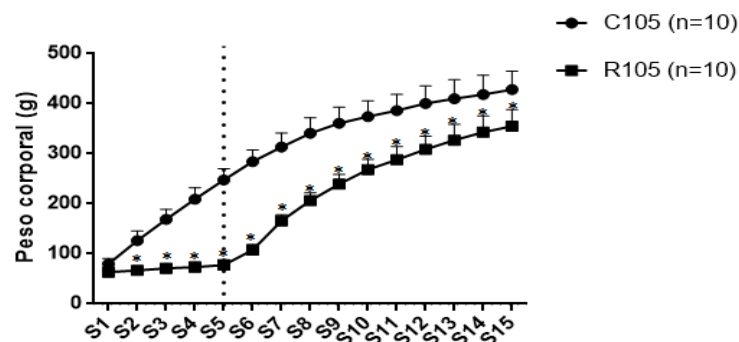
A **figura 9** mostra o efeito da desnutrição sobre tecido adiposo epididimal, retroperitoneal e inguinal. Observa-se na **figura 9A** que a desnutrição diminuiu a quantidade de tecido adiposo epididimal dos animais dos grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= 0,8450 : 0,642 - 2,320 vs. C35 = 3,185: 1,938 - 5,023, $p=0,0073$). Na **figura 9B** mostra que a desnutrição diminuiu o tecido adiposo retroperitoneal dos grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= 0,370 : 0,262 - 0,888 vs. C35 = 1,360: 0,980 - 2,633; $p= 0,0073$).

Na **figura 9C** nota-se que a desnutrição diminuiu o tecido adiposo inguinal dos grupos desnutridos D35 comparado com o controle C35 (D35= 0,73 : 0,675- 1,090 vs. C35 = 2,380: 2,220 - 3,383; $p= 0,0007$).

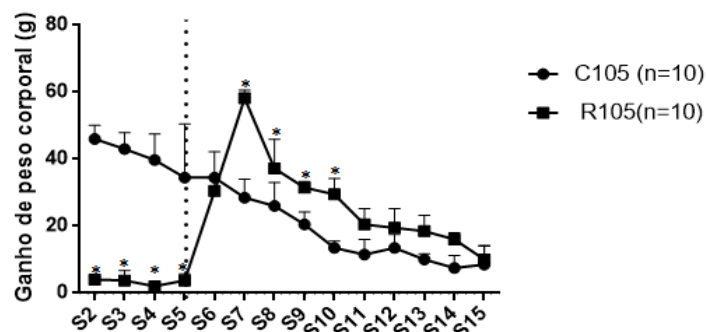
5.2 Efeitos da recuperação nutricional sobre os parâmetros biométricos, ingestão alimentar e hídrica, regulação cardiovascular e gasometria

Figura 10 - Efeito da recuperação nutricional sobre o peso corporal e o ganho de peso semanal

A



B



(A) Peso corporal semanal (g) dos grupo recuperado (R105) e controle (C105) (B) Ganho de peso corporal semanal (g) dos grupo recuperado (R105) e controle (C105) * Diferença estatística em relação ao grupo controle C105. O tracejado representa o início da recuperação nutricional ($p < 0,05$, Anova two-way seguido do pós-teste de Sidak).

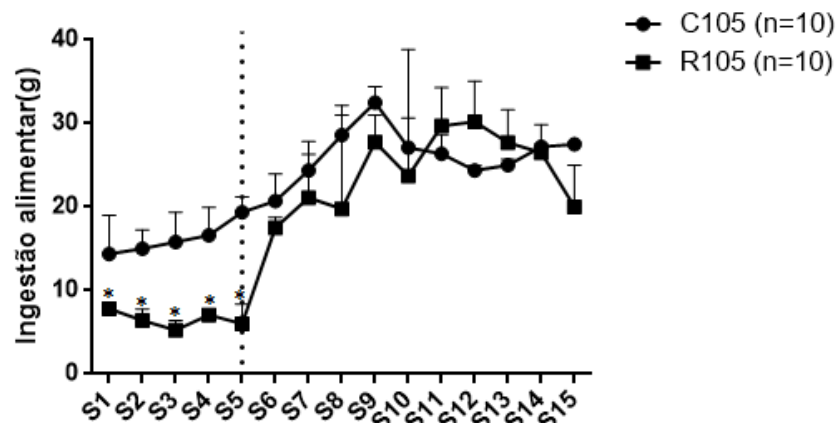
A **figura 10** representa o efeito da recuperação nutricional sobre o peso corporal e o ganho de peso semanal. Observa-se na **figura 10A** o peso corporal semanal dos grupos R105 e C105. (R 105 : S1: 15,95 g; S2= 59,80 g; S3= 97,75 g ; S4= 135,7 g; S5= 170,1g; S6: 176,9

g ; **S7**: 147,7g ; **S8**: 134,5 g ; **S9**: 121,5 g ; **S10**: 106 g ; **S11**: 98,20 g ; **S12**: 91,70 g ; **S13**: 83,20 g ; **S14**: 75,40 g ; **S15**: 73,20 g ; **C105**: **S1**: 63,65 g ; **S2**=66,85 g ; **S3**= 71,05 g ; **S4**= 73,50g ; **S5**= 77,75g ; **S6**: 107,6 g ; **S7**: 166,1 g ; **S8**: 206,5g ; **S9**: 239,5 g ; **S10**: 268,5g ; **S11**: 288,2 g ; **S12**: 308,8g ; **S13**: 327,2 g ; **S14**:343,1g ; **S15**: 355,2g). O teste ANOVA 2 Way, mostrou que o estado nutricional [F (1,18) = 124,1; p < 0,0001] e o tempo [F (14,252) = 1232 p < 0,0001] afetaram o peso corporal. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou o peso corporal [F (14, 252) =46,20; p < 0,0001). O pós-teste Sidak revelou redução do peso corporal no Grupo R105 quando comparados ao C105 em todas as semanas avaliadas (**S1**:p= 0,9257 ; **S2**: p<0,0001; **S3**: p <0,0001; **S4**: p<0,0001; **S5**: p<0,0001; **S6**: p<0,0001; **S7**: p<0,0001; **S8**: p<0,0001; **S9**: p<0,0001; **S10**:p<0,0001; **S11**: p <0,0001; **S12**: p<0,0001; **S13**:p<0,0001; **S14**: p<0,0001; **S15**: p<0,0001.

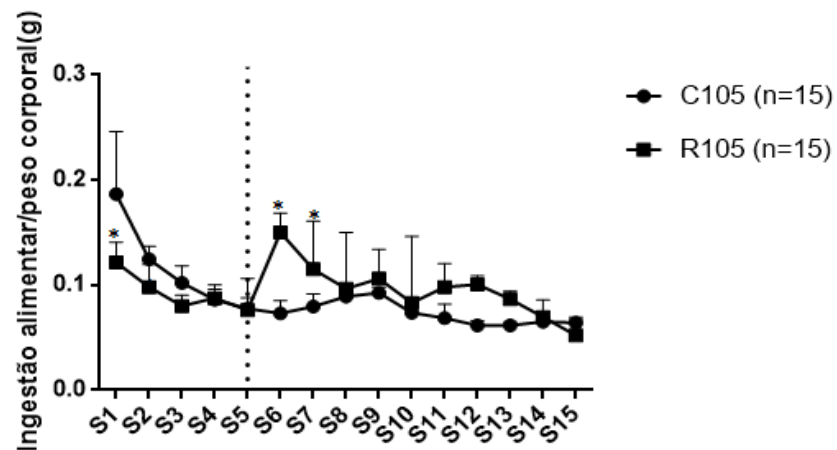
A **figura 10B** representa o ganho de peso corporal semanal dos grupos R105 e C105 (**R105**: **S2**= 3,20 g ; **S3**= 4,20 g ; **S4**= 2,45 g ; **S5**=4,25 g ; **S6**= 29,85 g ; **S7**:58,45 g ; **S8**: 40,40 g ; **S9**: 33,05 g ; **S10**: 29,00 g ; **S11**:19,70 g ; **S12**: 20,60 g ; **S13**: 18,40 g ; **S14**: 15,90 g ; **S15**: 12,10 g ; **C105**: **S2**= 47,05 g ; **S3**= 42,15 g ; **S4**= 40,40g ; **S5**= 38,60 g ; **S6**:36,70 g ; **S7**: 29,20g ; **S8**: 27,20 g ; **S9**: 20,10 g ; **S10**: 13,50 g ; **S11**:11,90 g ; **S12**: 14,10 g ; **S13**: 9,90 g ; **S14**: 8,10 g ; **S15**: 9,90 g). O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional [F (1,18) = 15,12; p = 0,0001] e o tempo [F (13,234) =43,33; p < 0,0001] afetou o ganho de peso semanal. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou o ganho de peso semanal [F (13, 234) =73,07; p < 0,0001). O pós-teste Sidak revelou redução no ganho de peso corporal semanal no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante as semanas S2 e S5 e revelou aumento no ganho de peso semanal.(**S1**:p< 0,0001; **S2**: p <0,0001; **S3**: p<0,0001; **S4**:p <0,0001; **S5**: p= 0,2350; **S6**: p <0,0001; **S7**: p= 0,0001; **S8**: p= 0,0001; **S9**: p= 0,0002; **S10**: p= <0,0001; **S11**:p=0,1018; **S12**: p= 0,3075; **S13**: p=0,0505; **S14**: p= 0,1018; **S15**: p= 0,9998).

Figura 11 - Efeito da recuperação nutricional sobre a ingestão alimentar e a ingestão alimentar/peso corporal

A



B



(A) Ingestão alimentar (g) dos grupo recuperado (R105) e controle (C105) (B) Ingestão alimentar (g)/ peso corporal (g) dos grupo recuperado (R105) e controle (C105) * Diferença estatística em relação ao grupo controle C105. O tracejado representa o início da recuperação nutricional. ($p < 0,05$, Anova two-way seguido do pós-teste de Sidak).

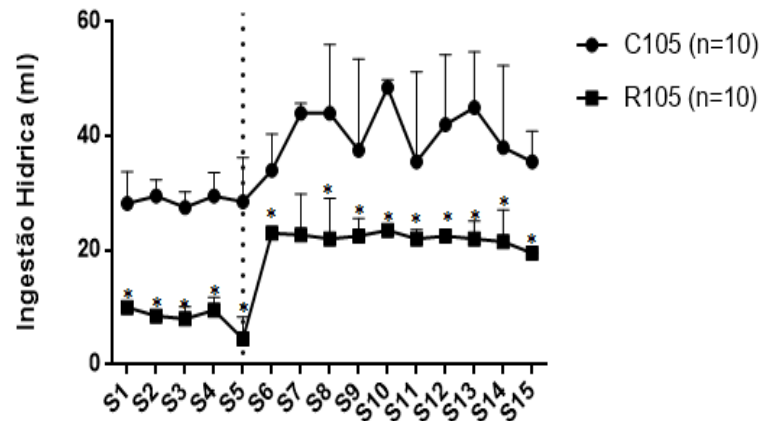
A **figura 11** demonstra o efeito da recuperação nutricional sobre a ingestão alimentar e a ingestão alimentar/peso corporal. Nota-se na **figura 11A**, a ingestão alimentar semanal dos grupos R105 e C105. (R105: S1= 8,00; S2= 6,82 g; S3= 5,67 g; S4= 6,76 g; S5= 6,54 g; S6=

15,34 g; **S7**:20,10 g; **S8**:23,18 g; **S9**: 27,28g; **S10**: 28,12 g; **S11**:29,04 g; **S12**: 27,50 g; **S13**:25,62 g; **S14**: 25,42 g; **S15**: 22,36 g; **C105**: **S1**= 17,32g; **S2**= 15,94 g; **S3**= 17,56 g; **S4**= 18,36 g; **S5**= 20,26 g; **S6**:22,50 g; **S7**: 26,46 g; **S8**: 29,50 g; **S9**: 31,88 g; **S10**: 29,06 g; **S11**: 28,02 g; **S12**: 24,76 g; **S13**: 25,42 g; **S14**: 26,76 g; **S15**: 27,08 g). O teste ANOVA 2 Way, mostrou que o estado nutricional [$F(1,18) = 11,65$; $p = 0,0031$] e o tempo [$F(14,252) = 55,30$; $p < 0,0001$] afetaram a ingestão alimentar. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou na ingestão alimentar [$F(14, 252) = 7,207$; $p < 0,0001$]. O pós-teste Sidak revelou redução na ingestão alimentar semanal no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante as semanas avaliadas. (**S1**: $p = 0,0025$; **S2**: $p = 0,0034$; **S3**: $p < 0,0001$; **S4**: $p < 0,0001$; **S5**: $p < 0,0001$).

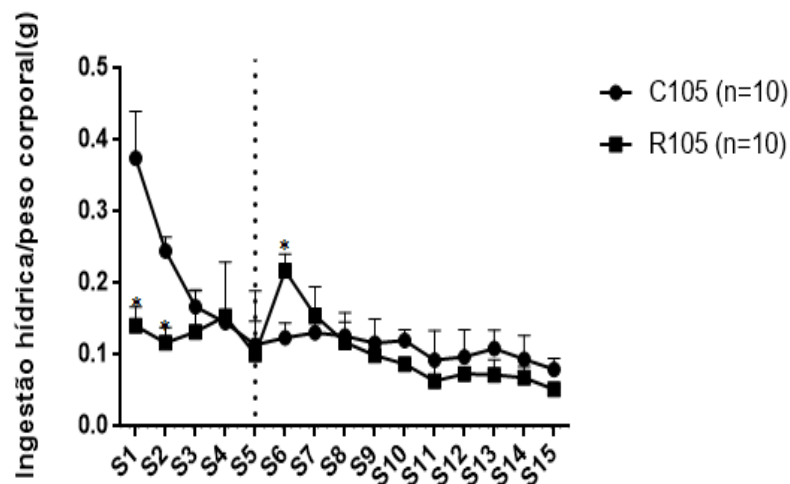
A **figura 11B** representa a ingestão alimentar em relação ao peso corporal dos grupos R105 e C105 ao longo das 15 semanas avaliadas (**R105**: **S1**= 0,1266 g; **S2**= 0,1017 g; **S3**= 0,0808 g; **S4**= 0,0927 g; **S5**= 0,0847 g; **S6**= 0,1428 g; **S7**:0,1193 g; **S8**:0,1103 g; **S9**:0,1131 g; **S10**: 0,1038 g; **S11**:0,1005 g; **S12**:0,0875 g; **S13**: 0,0772 g; **S14**: 0,0730 g; **S15**:0,0626 g; vs. **C105**: **S1**= 0,2121 g; **S2**= 0,1253 g; **S3**= 0,0943 g; **S4**= 0,0874 g; **S5**= 0,0811 g; **S6**: 0,0783 g; **S7**: 0,0838 g; **S8**: 0,0867 g; **S9**: 0,0884 g; **S10**: 0,0778 g; **S11**: 0,0723 g; **S12**: 0,0617 g; **S13**: 0,0620 g; **S14**: 0,0642 g; **S15**: 0,0631 g). O teste ANOVA 2-way mostrou que o estado nutricional não afetou a ingestão alimentar sobre peso corporal. Porém, o tempo afetou a ingestão alimentar/ peso corporal [$F(14,252) = 23,12$; $p < 0,0001$]. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou a ingestão alimentar/peso corporal [$F(14, 252) = 9,863$; $p < 0,0001$]. O pós-teste Sidak revelou aumento na ingestão alimentar/ peso corporal no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante as semanas S1, S6 e S7 (**S1**: $p = 0,0001$ **S6**: $p < 0,0001$; **S7**: $p = 0,0304$).

Figura 12 - Efeito da recuperação nutricional sobre a ingestão hídrica e a ingestão hídrica/peso corpo

A



B



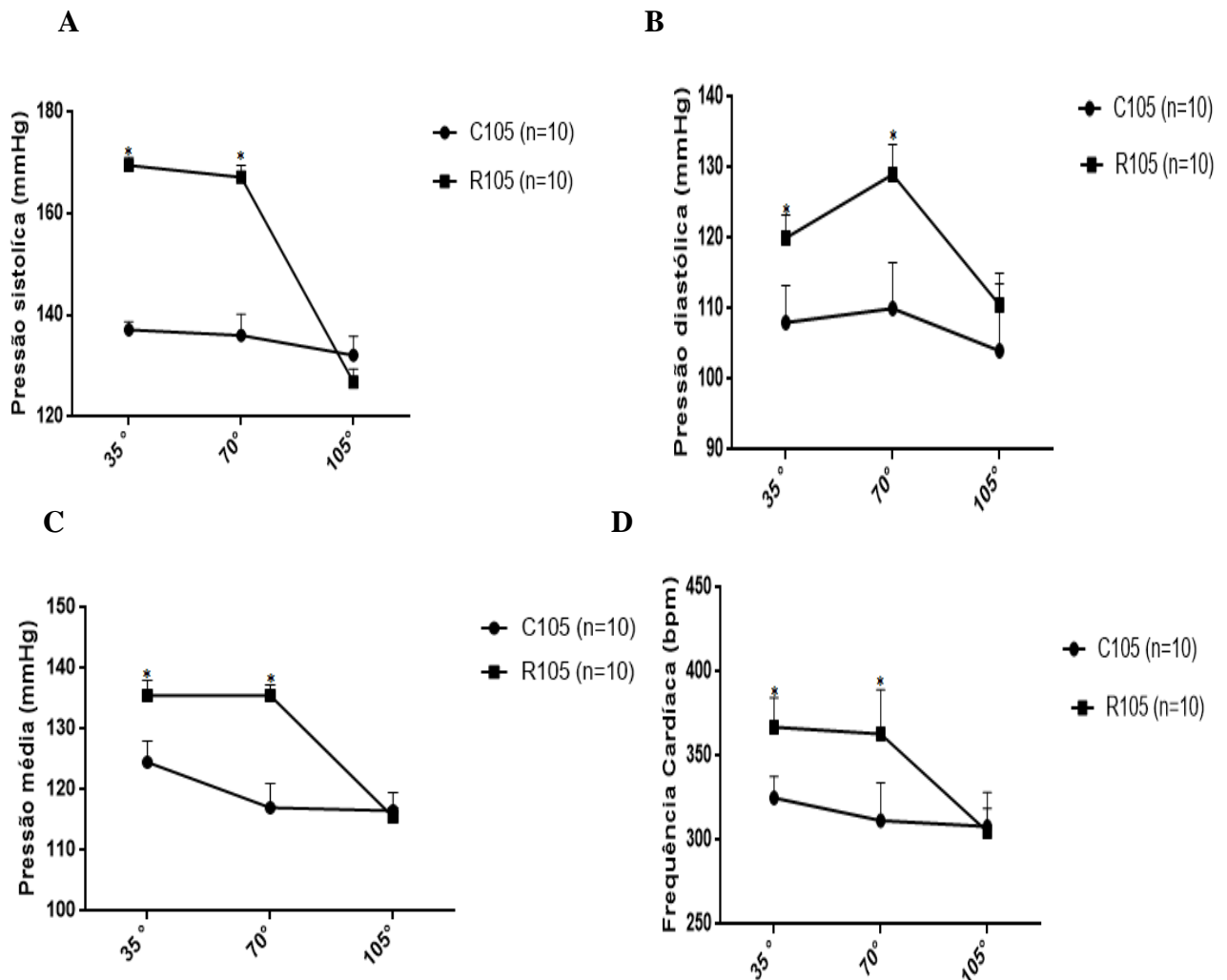
(A) Ingestão hídrica (g); (B) Ingestão hídrica (g)/ peso corporal (g) dos grupos recuperado (R105) e controle (C105). *Diferença estatística em relação ao grupo controle C105. O tracejado representa o início da recuperação nutricional ($p < 0,05$, Anova two-way seguido do pós-teste de Sidak).

A **figura 12** demonstra o efeito da recuperação nutricional sobre a ingestão hídrica e a ingestão hídrica/peso corporal. Verifica-se na **figura 12A** a ingestão hídrica semanal dos grupos R105 e C105 (R105: S1= 8,90 g ; S2= 7,80 g ; S3= 9,10 g ; S4= 10,80 g ; S5= 7,40 g ; S6= 23,20 g ; S7:25,54 g ; S8: 24,00 g ; S9: 23,60 g ; S10: 23,30 g ; S11:20,70 g ; S12: 22,60 g ; S13: 23,00 g ; S14: 23,00 g ; S15: 18,60 g ; C105: S1= 29,54 g ; S2= 31,10 g ; S3= 25,94 g ; S4= 31,80 g ; S5= 31,20 g ; S6: 34,50 g ; S7: 36,10 g ; S8: 41,20 g ; S9: 39,60 g ; S10: 41,10 g ; S11: 39,60 g ;

S12: 41,30 g; **S13:** 45,70 g; **S14:** 41,20 g; **S15:** 33,60 g). O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional [$F(1,18) = 48,27$; $p < 0,0001$] e tempo [$F(14,252) = 19,57$; $p < 0,0001$] afetaram a ingestão hídrica. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou a ingestão hídrica [$F(14, 252) = 2,082$; $p = 0,0133$]. O pós-teste Sidak revelou redução na ingestão hídrica semanal no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante todas as semanas avaliadas, exceto na semana 7 (**S1:** $p < 0,0001$; **S2:** $p < 0,0001$; **S3:** $p = 0,0001$; **S4:** $p < 0,0001$; **S5:** $p < 0,0001$; **S6:** $p < 0,0360$; **S8:** $p < 0,0001$; **S9:** $p = 0,0003$; **S10:** $p < 0,0001$; **S11:** $p < 0,0001$; **S12:** $p < 0,0001$; **S13:** $p < 0,0001$; **S14:** $p < 0,0001$; **S15:** $p = 0,0010$).

A **figura 12B** representa a ingestão hídrica em relação ao peso corporal semanal dos grupos R105 e C105 (**R105:** **S1=** 0,1406 g ; **S2=** 0,1169 g; **S3=** 0,1322 g; **S4=** 0,1539 g; **S5=** 0,1007 g; **S6=** 0,2176 g; **S7:** 0,1552 g; **S8:** 0,1177 g; **S9:** 0,0995 g; **S10:** 0,0872 g; **S11:** 0,0636 g; **S12:** 0,0735 g; **S13:** 0,0723 g; **S14:** 0,0680 g; **S15:** 0,0520 g. **C105:** **S1=** 0,3740 g ; **S2=** 0,2468 g; **S3=** 0,1568 g; **S4=** 0,1513 g; **S5=** 0,1291 g; **S6:** 0,1213 g; **S7:** 0,1153 g ; **S8:** 0,1207 g; **S9:** 0,1102 g; **S10:** 0,1095 g; **S11:** 0,0899 g; **S12:** 0,1029 g; **S13:** 0,1115 g; **S14:** 0,0983 g; **S15:** 0,0778 g). O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional [$F(1,18) = 10,02$; $p = 0,005$] e o tempo [$F(14,252) = 45,57$; $p < 0,0001$] afetam a ingestão hídrica em relação ao peso corporal. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou a ingestão hídrica em relação ao peso corporal [$F(14, 252) = 24,03$; $p < 0,0001$]. O pós-teste Sidak revelou aumento na ingestão hídrica semanal no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante as semanas S1 , S2 e S6 (**S1:** $p < 0,0001$; **S2:** $p < 0,0001$; **S6:** $p < 0,0001$).

Figura 13 - Efeito da recuperação nutricional sobre a pressão sistólica, diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca



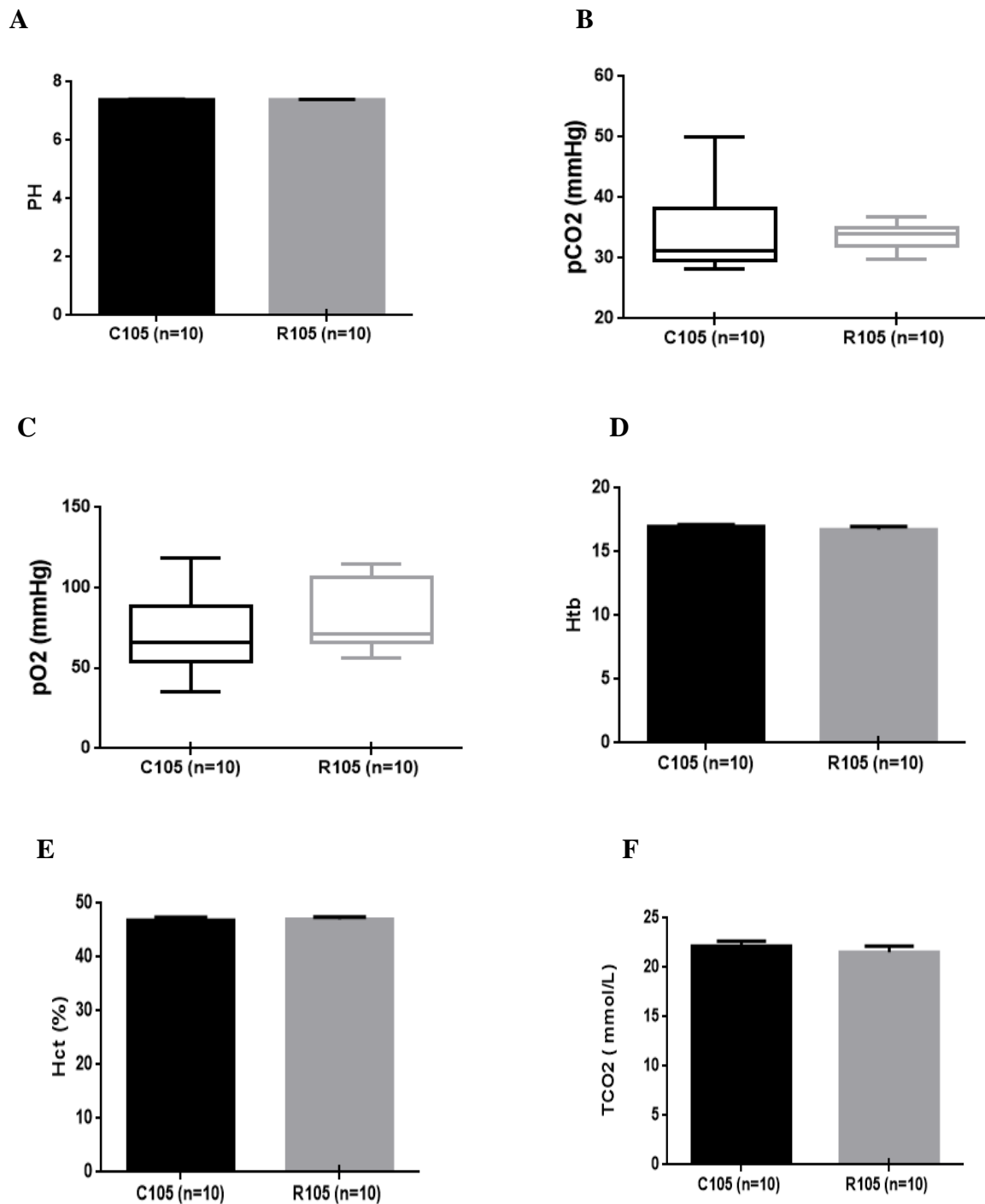
(A) Pressão sistólica ;(B) Pressão diastólica; (C) Pressão arterial média (D) Frequência cardíaca (bpm) dos grupos recuperado (R105) e controle (C105) * Diferença estatística em relação ao grupo controle C105. ($p < 0,05$, Anova two-way seguido do pós-teste de Sidak).

A **figura 13** demonstra o efeito da recuperação nutricional sobre a pressão sistólica, diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca. Observa-se que na **figura 13A** os níveis basais pressão sistólica (mmHg) dos grupos R105 e C105 (**R 105: 35=169,5 mmHg ; 70= 167,2 mmHg ; 105°= 126,8 mmHg C105. 35= 137,1 mmHg ; 70= 136 mmHg; 105= 132,1 mmHg**) . O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional [$F (1,18)= 45,21$; $p < 0,0001$] e o tempo [$F (2 ,36) = 57,52$; $p < 0,0001$] afetaram os níveis basais pressão sistólica. A interação

(estado nutricional e tempo) também afetou os níveis basais pressão sistólica [F (2,36) = 37,29; $p < 0,0001$]. O pós-teste Sidak revelou aumento nos níveis basais da pressão sistólica no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante os seguintes tempos avaliados: 35° e 70° dia do protocolo nutricional (**35° dia** : $P < 0,0001$; **70° dia**: $P < 0,0001$). A **figura 13B** representa os níveis basais pressão diastólica (mmHg) dos grupos R105 e C105 (**R 105: 35°**= 118,4 mmHg ; **70°**= 126,9 mmHg ; **105°**= 106,5mmHg **C 105:35°**= 105,1 mmHg ; **70°**= 105,7 mmHg; **105°**= 100,3 mmHg O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional [F (1,18)= 20,22; $p < 0,0003$] e o tempo [F (2 ,36) = 6,125 ; $p < 0,0051$] afetaram os níveis basais pressão diastólica. A interação (estado nutricional e tempo) não influenciou os níveis basais pressão diastólica. O pós-teste Sidak revelou aumento nos níveis basais da pressão diastólica no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante os seguintes tempos avaliados: 35° e 70° dia do protocolo nutricional (**35° dia** : $P < 0,0001$; **70° dia**: $P < 0,0001$).

A **figura 13C** representa os níveis basais pressão arterial média (mmHg) dos grupos R105 e C105 **R 105: 35°**= 134,5 mmHg ; **70°**= 135,2 mmHg ; **105°**= 113,1 mmHg **C 105:35°**= 121,0 mmHg ; **70°**= 115,0 mmHg; **105°**= 115,6 mmHg. O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional [F (1,18)= 20,76; $p = 0,0002$] e o tempo [F (2 ,36) = 23,70 ; $p < 0,0001$] afetaram os níveis basais pressão arterial média. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou os níveis basais pressão arterial média [F (2 ,36)= 16,00; $p < 0,0001$]. O pós-teste Sidak revelou aumento nos níveis da pressão arterial média no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante o 35° e 70° dia do protocolo nutricional (**35° dia** : $P = 0,0003$; **70° dia**: $P < 0,0001$). Em 13D, observa-se os níveis basais de frequência cardíaca (bpm) dos grupos R105 e C105 (**R105: 35°**= 380,4 bpm ; **70°**= 374,2 bpm; **105°**= 303,7 bpm **C 105: 35°**= 331 bpm ; **70°**= 306,2 bpm; **105°**= 313,1 bpm). O teste ANOVA 2 Way mostrou que o estado nutricional [F (1,18)= 21,93; $p = 0,0002$] e o tempo [F (2 ,36)= 18,94 ; $p < 0,0001$] afetaram os níveis basais de frequência cardíaca. A interação (estado nutricional e tempo) também afetou os níveis basais de frequência cardíaca [F (2 ,36)= 13,30 ; $p < 0,0001$]. O pós-teste Sidak revelou redução nos níveis da frequência cardíaca no Grupo R105 quando comparados ao C105 durante os tempos avaliados , no 35° e 70° dia do protocolo nutricional (35° dia : $P = 0,0003$; 70° dia: $P < 0,0001$).

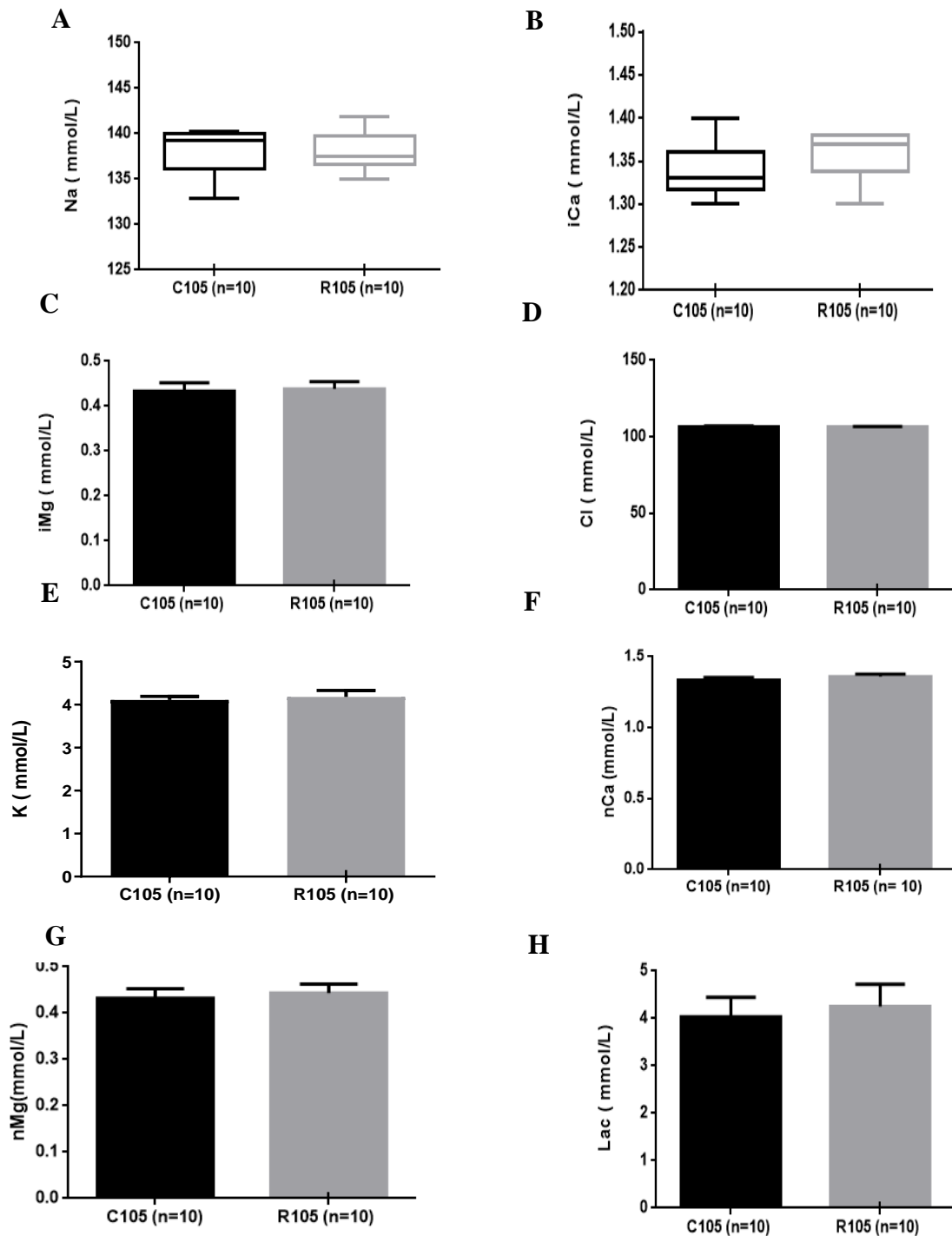
Figura 14 - Efeito da recuperação nutricional sobre os parâmetros gasométricos: pH plasmático, pressão parcial de gás carbônico, pressão parcial de oxigênio e níveis de hemoglobina e hematócrito



(A) pH plasmático; (B) Pressão parcial de gás carbônico (mmHg); (C) Pressão parcial de oxigênio (mmHg); (D) Hemoglobina total (g/dL); (E) Hematócrito (%) (F) Níveis de dióxido de carbono total (mmol/L) dos grupos recuperados (R105) e controle (C105) ($p < 0,05$, Teste T de Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 14** Efeito da recuperação nutricional sobre os parâmetros gasométricos: pH plasmático, pressão parcial de gás carbônico, pressão parcial de oxigênio e níveis de hemoglobina e hematócrito. É possível visualizar na **figura 14A** que a recuperação não alterou significativamente os níveis de pH plasmáticos dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $7,391 \pm 0,0103$ vs. C105: $7,396 \pm 0,023$; $p= 0,8482$). Nota-se, na **figura 14B** que a recuperação não alterou significativamente a pressão parcial de gás carbônico dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105 = 34,10: 31,95 - 34,90 vs. C105= 31,30: 29,35 - 38,30; $p= 0,4597$). Na **figura 14C** visualiza-se que a recuperação não alterou significativamente a pressão parcial de oxigênio dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: 71,25: 65,70 - 106,4 vs. C105 :66,05; 53,83 - 88,63; $p= 0,3751$). Observa-se na **figura 14D** a recuperação não alterou significativamente os níveis de Hemoglobina total dos grupos recuperados (R105) comparado com ao controle C105 (R105 = $16,74 \pm 0,2377$ g/dl vs. C105 = $16,97 \pm 0,1535$ g/dl; $p= 0,4269$). Nota-se na **figura 14E** que a recuperação não alterou significativamente os níveis de hematócrito dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $47,00 \pm 0,4472$ vs. C105: $46,80 \pm 0,6110$; $p= 0,7947$). A **figura 14F** verifica-se na figura acima, que a recuperação não alterou significativamente os níveis de dióxido de carbono total dos grupos recuperados (R 105) comparado com ao controle C105 (R 105: $21,54 \pm 0, 6299$ mmol vs.C105 = $22,16 \pm 0,5219$; $p= 0,4597$).

Figura 15 - Efeito sobre a recuperação nutricional sobre os parâmetros gasométricos: níveis de sódio, potássio, cloreto, cálcio e magnésio ionizado, calcio e magnésio normalizado e níveis de lactato



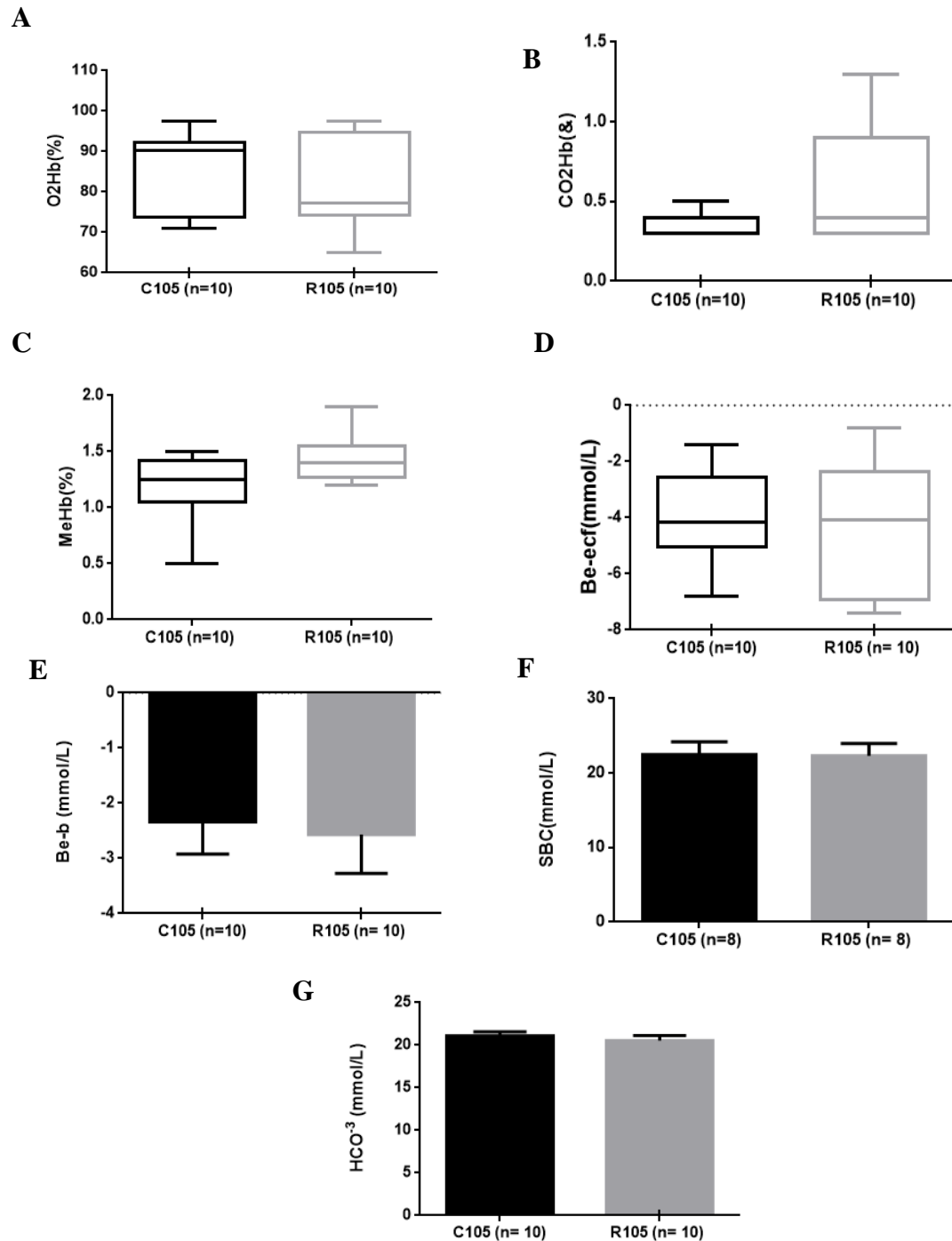
(**A**) Níveis de sódio (mmol/L); (**B**) Níveis de cálcio ionizado (mmol/L); (**C**) Níveis de magnésio ionizado (mmol/L); (**D**) Níveis de cloreto (mmol/L); (**E**) Níveis de potássio (mmol/L) ;(**F**) Cálcio ionizado normalizado(ml/dL); (**G**) Magnésio ionizado normalizado (mmol/L); e (**H**) Níveis de lactato (mmol/L) dos grupos recuperados (R105) e controle (C105) ($p < 0,05$, Test T para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 15** ilustra o efeito sobre a recuperação nutricional níveis de sódio, potássio, cloreto, cálcio e magnésio ionizado e cálcio e magnésio normalizado e níveis de lactato. Observa-se na **figura 15A** que a recuperação não alterou significativamente os níveis de sódio dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105:137, 5:136,7-139,8 vs. C105: 139,3: 136,1 - 140,0; $p= 0,6435$). A **figura 15B** demonstra que a recuperação não alterou significativamente os níveis de cálcio ionizado dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: 1,370 :1,338- 1,380 vs. C105: 1,330: 1,318 - 1,360; $p= 0,1713$). Nota-se que na **figura 15C** que a recuperação não alterou significativamente os níveis de magnésio dos grupos recuperados (R105) comparado com ao controle C105. (R 105:0,4380 \pm 0,01618 mmol vs. C105 = 0,4330 \pm 0,019; $p= 0,8447$).

Observa-se na **figura 15D**, que a recuperação não demonstrou alteração nos níveis de cloreto dos grupos recuperados (R105) e controle C105 (R 105:106,6 \pm 0,3078 mmol vs. C105 = 106,6 \pm 0,5781; $p=0,9161$). A **figura 15E** mostra que a recuperação não alterou significativamente os níveis de potássio dos grupos recuperados (R105) comparado com ao controle C105 (R105 = 4,182 \pm 0,1513 mmol vs. C105 = 4,110 \pm 0,0834; $p= 0,6823$). A **figura 15F** mostra que a recuperação não alterou significativamente os níveis de Cálcio ionizado normalizado dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105:1,361 \pm 0,0,016 vs. C105: 1,335 \pm 0,019; $p= 0,1713$). Observa-se, na **figura 15G** que a recuperação não alterou significativamente os níveis de magnésio ionizado normalizado dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: 0,4430 \pm 0,01955 mmol/L vs. C105: 0,4320 \pm 0,2086 mmol/L ; $p= 0,7049$).

Verifica-se na **figura 15H** que a recuperação não alterou significativamente os níveis de lactato dos grupos recuperados (R105) comparado com ao controle C105 (R105: 4,250 \pm 0,4715 mmol vs. C105 = 4,030 \pm 0,4169; $p= 0,7307$).

Figura 16 - Efeito da recuperação nutricional sobre os parâmetros gasométricos: níveis de oxi-hemoglobina, carboxi-hemoglobina, metahemoglobina, excesso de base no fluido extracelular, excesso de base no sangue, concentração e nível de bicarbonato padrão



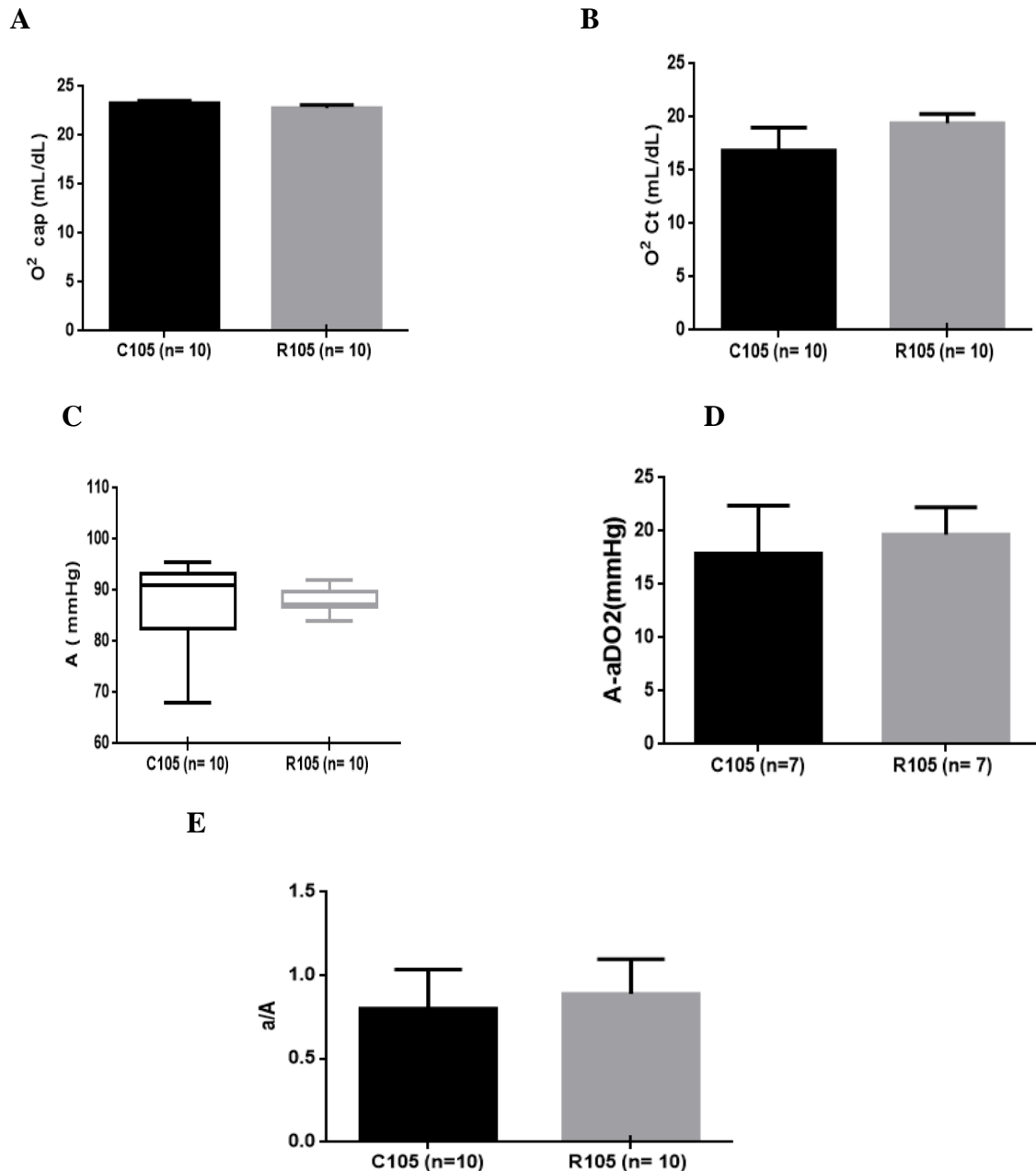
(A) Níveis de oxi-hemoglobina (%); (B) Níveis de carboxi-hemoglobina (mmol/L); (C) Níveis de metahemoglobina (%); (D) Excesso de base no fluido extracelular (mmol/L); (E) Excesso de base no sangue (mmol/L); (F) Concentração de bicarbonato padrão (mmol/L); e (G) Nível de bicarbonato (mmol/L) dos grupos recuperados (R105) e controle (C105) ($p < 0,05$; Teste T para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 16** representa efeito da recuperação nutricional sobre níveis de oxi-hemoglobina, carboxi-hemoglobina, metahemoglobina, níveis de excesso de base no fluido extracelular, níveis de excesso de base no sangue, concentração e o nível de bicarbonato padrão.

Observa-se na **figura16A** que a recuperação não alterou significativamente os níveis de oxi-hemoglobina dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: $81,29 \pm 3,600\%$ vs. C105 = $84,36 \pm 3,386$; $p= 0,5458$). A **figura 16B** mostra que a recuperação não alterou significativamente os níveis de carboxi-hemoglobina dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $0,400 : 0,300 - 0,900$ vs. C105: $0,300: 0,300 - 0,300$; $p= 0,1656$). Na **figura 16C** observa-se também que a recuperação não alterou significativamente os níveis de metahemoglobina dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: $1,400 : 1,275 - 1,550$ vs. C105: $1,250 : 1,050 - 1,425$; $p= 0,1462$). Nota-se na **figura 16D** que a recuperação não alterou significativamente os níveis de Excesso de base no fluido extracelular dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: $-4,410 \pm 0,7412$ mmol/L vs. C105 = $-3,960 \pm 0,5222$ mmol/L; $p= 0,6257$).

A **figura 16E** mostra que a recuperação não alterou significativamente os níveis de Excesso de base no sangue dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: $-2,570 \pm 0,7021$ mmol/L vs. C105: $-2,340 \pm 0,5805$ mmol/L; $p= 0,8035$). A **figura 16F** demonstra que a recuperação não alterou significativamente os níveis de concentração de bicarbonato padrão dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $22,34 \pm 0,5719$ mmol/L vs. C105 : $22,45 \pm 0,6121$ mmol/L; $p= 0,8951$). A **figura 16G** mostra que a recuperação não alterou significativamente os níveis de concentração de bicarbonato dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: $20,53 \pm 0,6061$ mmol/L vs. C105 : $21,10 \pm 0,4745$ mmol/L ; $p= 0,6257$).

Figura 17 - Efeito da recuperação nutricional sobre o parâmetro gasométricos: capacidade de oxigênio , conteúdo de oxigênio, pressão parcial de oxigênio alveolar, gradiente de tensão de oxigênio arterial/alveolar e a relação de tensão de oxigênio arterial/alveolar

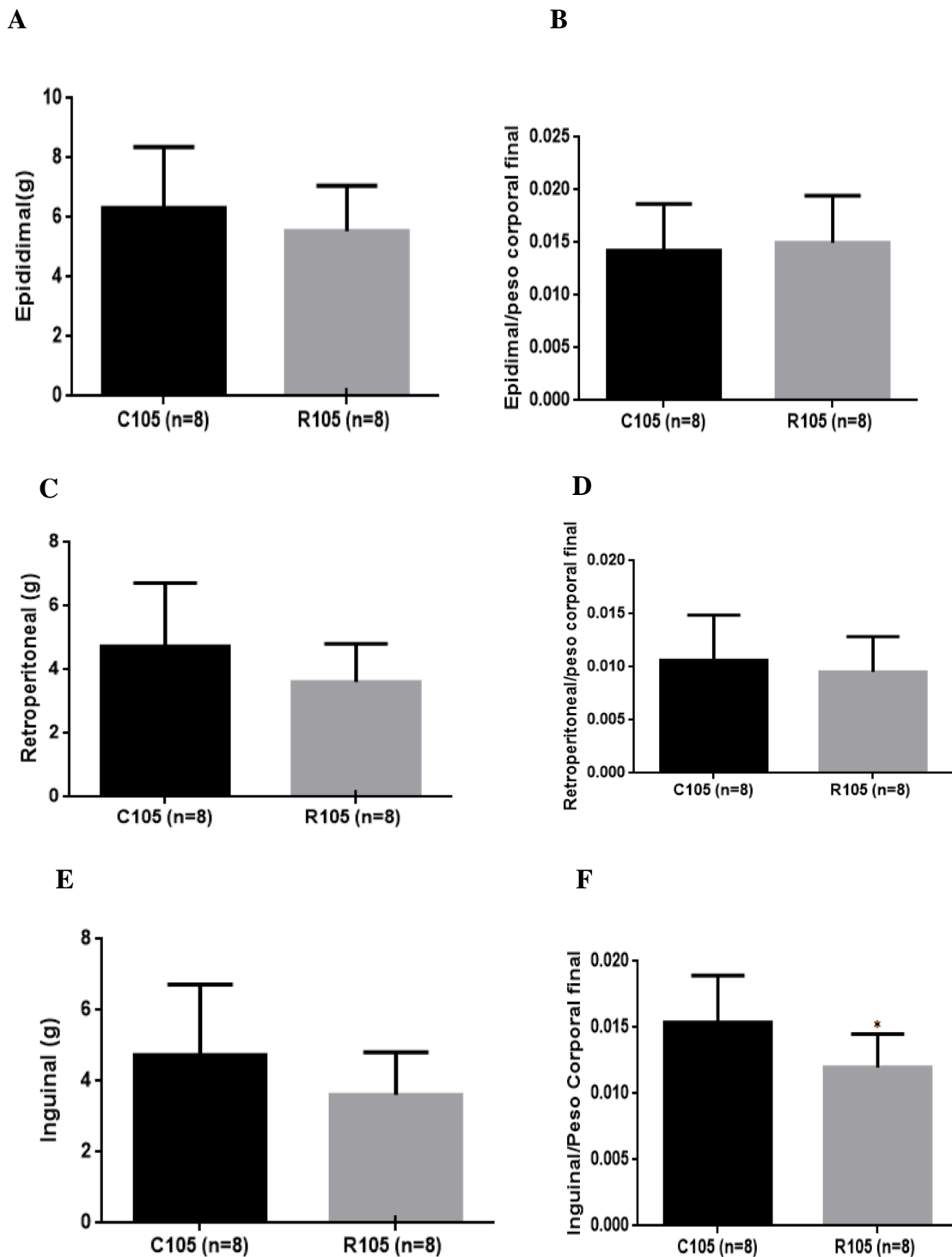


(A) Capacidade de oxigênio (mL/dL); **(B)** Conteúdo de oxigênio (mL/dL); **(C)** Pressão parcial do oxigênio Alveolar (mmHg); **(D)** Gradiente de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar (mmHg) e **(E)** Relação de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar dos grupos recuperados (R105) e controle (C105) ($p < 0,05$; Teste T para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 17** representa o efeito da recuperação nutricional sobre a capacidade de oxigênio, conteúdo de oxigênio, pressão parcial de oxigênio alveolar, Gradiente de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar (A-a DO₂) e a relação de Tensão de Oxigênio arterial/ alveolar (a/A). Observar-se na **figura 17A** que a recuperação não alterou significativamente a capacidade de oxigênio dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $22,78 \pm 0,3228$ mL/dL vs. C105: $23,30 \pm 0,2246$ mL/dL ; $p= 0,2026$). Nota-se na **figura 17B** que a recuperação não alterou significativamente o conteúdo de oxigênio dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $19,43 \pm 0,8447$ mL/dL vs. C105: $16,84 \pm 2,175$ mL/dL; $p= 0,2816$).

A **figura 17C** mostra que a recuperação não alterou significativamente a Pressão parcial do oxigênio Alveolar dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: 87,30: 86,65 - 89,85 vs. C105: 90,95 : 82,38 - 93,95; $p= 0,7624$). A **figura 17D** demonstra que a recuperação não alterou significativamente o Gradiente de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: $19,66 \pm 2,564$ mmHg vs. C105: $17,89 \pm 4,500$ mmHg; $p= 0,7382$). Nota-se na **figura 17E** que a recuperação não alterou significativamente a relação de Tensão de Oxigênio arterial/alveolar dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R 105: $0,890 \pm 0,066$ vs. C105: $0,800 \pm 0,0745$; $p= 0,3771$).

Figura 18 - Efeito da desnutrição sobre os tecidos adiposos epididimal, retroperitoneal, e inguinal absolutos e por peso corporal final



(A) Tecido adiposo epididimal (g); (B) Tecido adiposo epididimal / peso corporal final (g); (C) Tecido adiposo retroperitoneal (g); (D) Tecido adiposo retroperitoneal/peso corporal (g); (E) Tecido adiposo inguinal (g) e (F) Tecido adiposo inguinal/peso corporal (g) dos grupos recuperado (R105) e controle (C105) ($p < 0,05$; Test T para dados paramétricos e Mann-Whitney para dados não paramétricos).

A **figura 18** demonstra efeito da desnutrição sobre os tecidos adiposos epididimal, retroperitoneal, e inguinal absolutos e por peso corporal final.

Observa-se, na **figura 18A** que a recuperação não alterou significativamente a deposição do tecido adiposo epididimal dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $5,537 \pm 0,5383$ g vs. C105: $6,316 \pm 0,7264$ g; $p= 0,4034$). Na **figura 18 B** nota-se que a recuperação não alterou o tecido adiposo epididimal em relação ao peso corporal dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $0,0150 \pm 0,0015$ g vs. C105: $0,01425 \pm 0,0015$ g; $p= 0,7365$).

Na **figura 18C** nota-se também que a recuperação não alterou significativamente o tecido adiposo retroperitoneal dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $3,612 \pm 0,4226$ g vs. C105: $4,735 \pm 0,7039$ g ; $p= 0,1934$). Observa-se, na **figura 18D**, que a recuperação não alterou significativamente o tecido adiposo retroperitoneal em relação ao peso corporal dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $0,00955 \pm 0,001172$ g vs. C105: $0,01063 \pm 0,001501$ g ; $p=0,5813$). A **figura 18E** mostra, que a recuperação não alterou significativamente o tecido adiposo inguinal dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $3,612 \pm 0,4246$ g vs. C105: $4,735 \pm 0,7039$ g ; $p=0,1934$). Nota-se ainda , na **figura 18F** que a recuperação diminuiu o tecido adiposo inguinal em relação ao peso corporal final dos grupos recuperados R105 comparado com ao controle C105 (R105: $0,0120 \pm 0,0008$ g vs. C105: $0,0153 \pm 0,0012$ g ; $p=0,0452$).

6. Discussão

Neste estudo induzimos a desnutrição proteica pós-desmame durante 5 semanas, seguida da recuperação nutricional por mais 10 semanas em ratos Wistar e avaliamos: i) os efeitos isolados da desnutrição e ii) os efeitos da recuperação nutricional sobre os parâmetros biométricos, ingestão alimentar e hídrica, regulação cardiovascular, gasometria e deposição dos tecidos adiposos viscerais.

A respeito da desnutrição proteica pós-desmame, observamos comprometimento significativo nos parâmetros biométricos, na ingestão hídrica e alimentar, na regulação cardiovascular, nos parâmetros gasométricos e na deposição dos tecidos adiposos viscerais, conforme discutido abaixo.

Em relação aos parâmetros biométricos, o nosso estudo demonstrou que o peso corporal e o ganho de peso semanal do grupo desnutrido D35 foram significativamente menores comparados ao grupo controle C35 durante as cinco semanas referentes ao protocolo de desnutrição. Esses resultados demonstram que o protocolo de desnutrição proteica empregado por 5 semanas foi eficaz em induzir o quadro de desnutrição do grupo D35, corroborando outros dados da literatura, visto que a redução do peso corporal configura um indicador desse estado nutricional (ESTRELA; CARVALHO; GUIMARÃES, 2016). Sabe-se que a desnutrição está ligada a uma intensa perda de massa corpórea, devido à depleção do tecido muscular esquelético - um reservatório de proteína no organismo que é sensível à deficiência proteica (MALAFAIA; MARTINS; SILVA, 2009).

Outro parâmetro estudado foi a relação da desnutrição com a ingestão alimentar e hídrica, os quais também foram corrigidos pelo peso corporal dos animais. O grupo desnutrido D35, evidenciou uma diminuição significativa na ingestão alimentar em relação ao grupo controle (C35) em todas as semanas avaliadas, coincidido com os achados de estudos experimentais, em que os animais alimentados com dieta hipoproteica apresentaram uma acentuada diminuição na ingestão alimentar. Considera-se que este comportamento pode estar relacionado com a intensa perda de massa corpórea dos animais, visto que, esses animais apresentaram uma diminuição no peso corporal (VITURI *et al.*, 2008). Além disso, possíveis alterações plasmáticas de aminoácidos advindos da dieta com baixa porcentagem de proteína podem influenciar no centro da fome (MALAFAIA; MARTINS; SILVA, 2009; VITURI *et al.*, 2008). Contudo, para melhor avaliar esse fenômeno, corrigimos a ingestão alimentar pelo peso corporal dos animais. O grupo desnutrido (D35) não apresentou alteração significativa em

relação ao grupo controle C35, mostrando que a desnutrição não foi instalada pela redução da ingestão alimentar e sim pelo déficit protéico na dieta ofertada, conforme proposto neste estudo.

Os animais do grupo desnutrido D35 apresentaram o mesmo comportamento sobre a ingestão hídrica, ou seja, inicialmente observou-se uma diminuição significativa na ingestão de água em relação ao grupo controle 35 em todas semanas avaliadas. Contudo, ao corrigir a ingestão hídrica pelo peso corporal dos animais, o grupo desnutrido (D35) não demonstrou diferença significativa em relação ao grupo controle C35, sugerindo que a menor ingestão hídrica pode ser também advinda da redução do peso corporal.

Um achado importante do presente trabalho, ligado às alterações provocadas pela desnutrição, foi o aumento significativo dos parâmetros cardiovasculares no grupo desnutrido (D35) em relação ao grupo controle (C35). Os animais desnutridos demonstraram um aumento significativo na pressão sistólica, na pressão diastólica, na pressão arterial média e na frequência cardíaca, corroborando outros estudos clínicos e experimentais (SILVA *et al.* 2015, PENITENTE *et al.* 2007). Entende-se que a desnutrição proteica no início da vida está relacionada, com modificações cardiovasculares, ou seja, o aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca sendo estes fatores primordiais de risco cardiovascular (SILVA *et al.* 2015, PENITENTE *et al.* 2007).

Estudos experimentais do nosso grupo de pesquisa, vem demonstrando a relação da restrição proteica com as modificações adversas nos reflexos cardiovasculares necessários para modulação da pressão arterial média e frequência cardíaca. A literatura aponta que essas variações cardiovasculares são advindas das mudanças na homeostase cardiovascular, que podem ser provenientes de alterações no funcionamento dos quimiorreceptores periféricos, um dos principais mecanismos de controle de curto-prazo envolvidos na manutenção da homeostase cardiovascular e no controle do reflexo da ventilação (PENITENTE *et al.* 2007; SANTOS *et al.* 2001; ALVES *et al.* 2015).

Nesse contexto, avaliamos os parâmetros gasométricos dos grupos D35 e C35, dado que estudos que associam a desnutrição com alterações nos parâmetros respiratórios demonstraram possíveis alterações no ritmo respiratório em consequência da elevação da frequência respiratória e da ventilação pulmonar, bem como aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos devido a uma situação de hipercapnia e hipóxia que podem alterar a pressão parcial de gases e o pH do sangue arterial (ALVES *et al.*, 2015).

Nossos resultados indicaram um desequilíbrio nos parâmetros gasométricos no grupo desnutrido D35, visto que observamos reduções significativas na pressão parcial do gás

carbônico e nos níveis de dióxido de carbono, comparado com o grupo C35. Essas alterações podem estar relacionadas com uma hiperventilação, ou seja, aumento da frequência respiratória que envolve aumento da ventilação dos alvéolos pulmonares, levando à perda excessiva de gás carbônico. Tal condição corrobora estudos experimentais que demonstraram um aumento na frequência respiratória em animais alimentados com dieta hipoproteica, sugerindo que a desnutrição proteica associa-se à alterações respiratórias (NOGUEIRA, 2012). Além disso, estudos demonstram que os animais desnutridos apresentaram uma redução de 40% da capacidade respiratória (NOGUEIRA, 2012).

De acordo com as alterações apresentadas, os animais desnutridos apresentaram uma situação de hipocapnia ou seja, um estado de redução de CO₂ no sangue que na maioria das vezes, resulta da hiperventilação conforme sugerido no grupo D35. Tal condição pode alterar diretamente a circulação cerebral, e conseqüentemente levar à vasoconstrição e hipóxia (baixo teor de oxigênio) nos tecidos orgânicos (GUIMARÃES, 2011). Entretanto, essa situação foi contrária aos estudos experimentais relacionados a sensibilização dos quimiorreceptores em face à desnutrição proteica, visto que evidenciaram uma situação de hiperapnia (GUIMARÃES, 2011).

Outros parâmetros gasométricos estudados também se apresentaram alterados no grupo desnutrido D35 em relação ao grupo controle C35. O pH não apresentou uma diferença entre os grupos, mas houve diminuição nos níveis de bicarbonato, redução relevante na concentração de bicarbonato padrão e nos níveis de excesso de base no sangue. A diminuição dos níveis de bicarbonato pode estar associada a uma situação de acidose metabólica, que se caracteriza com uma redução primária dos níveis de bicarbonato, levando uma redução compensatória dos níveis de dióxido de carbono (LEWIS, 2021), conforme demonstrado no grupo desnutrido D35.

Além disso, o grupo desnutrido apresentou diminuição significativa na capacidade de oxigênio e no conteúdo de oxigênio, bem como nos níveis de hematócrito e de hemoglobina sugerindo um prejuízo na oxigenação tecidual (FORTIS; NORA, 2000). Complementarmente foram analisados o nível oxigênio alveolar, a relação de tensão de oxigênio arterial/alveolar, o gradiente de tensão de oxigênio arterial/ alveolar, os níveis de oxi hemoglobina, de carboxihemoglobina, na qual não apresentaram diferenças significativas entre os grupos desnutrido D35 e C35. Porém, os níveis de metahemoglobina apresentou um aumento significativo em comparação com o grupo C35. Sabe-se que metahemoglobina é uma forma não funcional oxidada da hemoglobina na forma férrica (Fe⁺³), a qual não consegue carrear o oxigênio. O aumento da metahemoglobina se caracteriza como metahemoglobinemia que pode

ser congênita ou adquirida. A metahemoglobinemia é a conversão excessiva da hemoglobina em metahemoglobina sendo incapaz de ligar-se e transportar oxigênio. A forma adquirida dessa condição pode ser advindo do estresse oxidativo e exposição de agente oxidante (RODRIGUES *et al.*, 2011).

Estudos apontam que a hiperventilação e a hipocapnia podem causar uma compensação renal hiperclorêmica, ou seja, o aumento da concentração sérica de cloreto - um ânion extracelular que desempenha um papel importante na regulação ácido-básica. Esse fenômeno foi apresentado pelos animais desnutridos do grupo D35 que demonstrou aumento significativo do cloreto em relação ao grupo controle C35, atestando uma possível relação com a hipocapnia nos ratos desnutridos estudados (LEWIS *et al.*, 2021; DANG, SASSOON, 2022). Nosso estudo sugere que a desnutrição proteica pós-desmame altera o ritmo respiratório, promovendo hiperventilação e hipocapnia corroborando estudos experimentais em ratos desnutridos que apresentaram alterações ventilatórias, à saber: aumento da frequência respiratória e alteração da quimiossensibilidade O_2/CO_2 (ALVES *et al.*, 2015).

De forma complementar, durante as análises gasométricas, foram avaliados os níveis de cálcio, magnésio, sódio e potássio do grupo D35 e C35, no intuito de estudar a relação destes íons ao comprometimento cardiovascular observado nos animais expostos à desnutrição proteica. Estudos vem demonstrando a relação do baixo teor de magnésio com o desenvolvimento da hipertensão. O magnésio atua na regulação da pressão arterial, devido a sua atuação na regulação das proteínas contráteis e na modulação no transporte transmembranar do cálcio, sódio e potássio - íons importantes para regulação na contração e relaxamento do músculo liso vascular. Alguma alteração nos níveis de magnésio extra ou intracelular impacta significativamente na excitabilidade cardíaca, no tônus vascular e na contratilidade. Estudos experimentais mostram que menores níveis de magnésio potencializa a vasoconstrição, devido ao aumento do tônus vascular que conseqüentemente pode levar o aumento da pressão arterial (SONTIA; TOUYZO, 2007; TAMARO *et al.* 2005).

Os animais desnutridos do grupo D35 também apresentaram redução dos níveis plasmáticos de cálcio. Estudos sugerem que baixas concentrações plasmáticas de cálcio estimulam a liberação de paratormônio (PTH) e a ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Ambos angiotensina II e PTH promovem a liberação de aldosterona pelo córtex da adrenal, promovendo maior reabsorção renal de sódio e água, cujo efeito final é o aumento do volume de líquido extracelular (LEC) e aumento da pressão arterial (VILLA-ETCHEGOYEN *et al.*, 2019). Tais reduções significativas nos níveis plasmáticos de magnésio

e cálcio podem estar correlacionados com as alterações nos parâmetros cardiovasculares apresentadas no grupo D35.

A desnutrição proteica também está correlacionada com a redução dos tecidos adiposos, visto que o organismo do desnutrido utiliza ativação de vias como glicogenólise, gliconeogênese e lipólise, em que a musculatura esquelética e o tecido adiposo, a principal reserva energética, são consumidos em função da manutenção da homeostase (ALANIZ *et al*, 2006). Os resultados do estudo presente são corroborados pelas afirmações acima em que o grupo desnutrido D35 apresentou uma diminuição significativa na quantidade de tecido adiposo epididimal, retroperitoneal e inguinal em relação ao grupo controle C35. Portanto, nossos estudos reforçaram que a desnutrição proteica pós-desmame, além do comprometimento ponderal que reflete a depleção proteica e adiposa, leva ao comprometimento da regulação cardiovascular e respiratória, indiretamente avaliado pela gasometria.

Estudos apontam que tais alterações decorrentes da desnutrição podem ser irreversíveis mesmo após a recuperação nutricional, em que as mudanças causadas na estrutura, na função e no metabolismo podem estar ligadas a distúrbios cardiopulmonares na vida adulta (SILVA *et al*, 2015; THOMPSON *et al.*, 2020; PENITENTE *et al*, 2007; BARKER, 2007). Nossos estudos demonstraram que os animais do grupo recuperado (R105) obtiveram um aumento gradativo no peso corporal, mas que esse parâmetro permaneceu significativamente menor quando comparado ao grupo controle 105 ao longo das semanas avaliadas. Esses resultados corroboram os estudos experimentais de SÁ *et al* (2016) dado que, o protocolo de recuperação nutricional de 70 dias não foi capaz de restaurar o peso corporal dos animais expostos à desnutrição. SÁ *et al* (2016) sugere que o menor peso corporal do grupo recuperado está relacionado com a dieta hipoproteica submetida antes da recuperação que causa uma mudança irreversível no crescimento corporal.

Entretanto, os nossos estudos apontam que os ratos submetidos a recuperação nutricional do grupo R105 tiveram um ganho de peso semanal maior a partir da segunda semana do protocolo de recuperação nutricional (S7 e S10) em relação ao grupo controle C105, corroborando os estudos clínicos de SAWAYA (2006) que mostra que a velocidade de ganho de peso foi maior em meninas submetidas à recuperação nutricional, após a exposição da desnutrição, comparada com o grupo controle. Esse ganho de peso semanal superior dos animais recuperados pode ser devido às mudanças adaptativas da desnutrição, as quais podem otimizar o aproveitamento dietético ou levar a um prejuízo na oxidação de macronutrientes no organismo em recuperação (AMARAL, 2005; HOFFMAN *et al*, 2000; SAWAYA *et al.*, 2003).

O grupo recuperado R105 não demonstrou diferenças significativas na ingestão alimentar comparado ao grupo controle 105. Mas a ingestão alimentar corrigida pelo peso corporal apresentou aumento significativo apenas no início do protocolo de recuperação nutricional (nas semanas 6 e 7) em relação ao grupo controle 105. Baseado no estudo de *SÁ et al* (2016), os animais recuperados não apresentaram diferenças significativas na ingestão alimentar e também apresentaram o mesmo comportamento ao corrigir a ingestão alimentar pelo peso corporal.

Em relação à ingestão hídrica, embora o grupo recuperado tenha apresentado uma diminuição significativa nas semanas avaliadas, exceto na semana 7 em comparação com o grupo recuperado R105, ao realizarmos a correção da ingestão pelo peso corporal dos animais, observamos que o grupo recuperado (R105) não demonstrou diferença significativa em relação ao grupo controle C105. Esse dado sugere que a recuperação nutricional não impactou tal parâmetro.

Em relação aos parâmetros cardiovasculares (pressão sistólica, pressão diastólica, pressão arterial média e frequência cardíaca), o grupo recuperado R105 demonstrou um aumento significativo de todos os parâmetros até 70° dia (metade do tempo de protocolo de recuperação nutricional), porém nos 105° dia os parâmetros foram restabelecidos, se assemelhando com o grupo controle. Esse resultado se assemelha com os estudos experimentais *SÁ et al* (2014), em que os ratos submetidos à recuperação nutricional apresentaram os parâmetros cardiovasculares semelhantes ao grupo controle.

Deve-se destacar que segundo os nossos estudos, há uma possibilidade das modificações cardiovasculares causadas pela desnutrição proteica não se restabelecerem de forma rápida com a recuperação nutricional. Mas devido à impossibilidade de realizarmos mais medidas dos parâmetros cardiovasculares entre os intervalos avaliados, não foi possível definir o tempo exato em que a recuperação nutricional reverteu as alterações cardiovasculares advindas da desnutrição proteica.

Considerando que mesmo após a recuperação nutricional a sensibilidade dos quimiorreceptores continuam alterados (*SÁ et al* (2014)), hipotetizamos que as alterações quimiorreflexas ocasionadas pela desnutrição, pode levar a modificações nos parâmetros gasométricos e essas alterações podem se perpetuar ao longo da vida. Conforme os nossos resultados, os animais do grupo recuperado (R105), em relação ao grupo (C105), não apresentaram alterações significativas nos parâmetros gasométricos relacionadas com hipocapnia, hipoxia e acidose metabólica possivelmente desencadeadas pelo protocolo de

desnutrição proteica. Esses parâmetros foram: pressão parcial do gás carbônico; nível dióxido de carbono; pH; níveis de bicarbonato; concentração de bicarbonato padrão; níveis de excesso de base no sangue; excesso de base no fluido extracelular; diminuição significativa na capacidade de oxigênio e no conteúdo de oxigênio; níveis de hematócrito e de hemoglobina; nível oxigênio alveolar, relação de tensão de oxigênio arterial/alveolar e gradiente de tensão de oxigênio arterial/ alveolar.

Em relação os níveis plasmáticos de magnésio e cálcio associados ao comprometimento cardiovascular observado nos animais expostos à desnutrição proteica, a recuperação nutricional não promoveu diferenças significativas no grupo recuperado (R105) em relação ao grupo controle (C105), já que os grupos recuperados também não apresentaram alterações nos parâmetros cardiovasculares ao final do protocolo nutricional. Sugere-se que a recuperação nutricional foi capaz de normalizar as alterações nos parâmetros gasométricos observadas nos animais do grupo desnutrido D35. Esses resultados foram contrários à nossa hipótese levantada a partir dos estudos que demonstram que, mesmo após a recuperação nutricional, há possibilidade de comprometimento cardiorespiratório advindo da hipersensibilidade dos quimiorreceptores (SÁ *et al* 2014).

Em relação aos tecidos adiposos, o grupo recuperado 105 demonstrou diminuição da deposição do tecido adiposo inguinal em relação ao peso corporal quando comparado ao grupo (C105). Os resultados apresentados foram contrários a estudos clínicos que sugerem que mesmo com recuperação nutricional há um possível acúmulo de gordura corporal principalmente na região abdominal, em crianças submetidas a denutrição (SAWAYA *et al.*, 2006).

Em suma, nossos resultados mostraram que a desnutrição proteica pós-desmame por 35 dias causou: i) comprometimento ponderal que reflete depleção proteica e adiposa; ii) alterações na ingestão alimentar e hídrica; iii) comprometimento da regulação cardiovascular e iv) comprometimento da regulação respiratória, e que recuperação nutricional, realizada por 70 dias, conseguiu reestabelecer as alterações advindas da desnutrição proteica. Contudo, a partir dos dados sobre a regulação cardiovascular, nota-se que os parâmetros não foram restabelecidos até a metade do período de recuperação nutricional, evidenciando que o tempo de recuperação pode ser um fator determinante para a reversibilidade das alterações cardiovasculares encontradas.

7- CONCLUSÃO

Verificou-se que a desnutrição proteica pós-desmame, imposta por 5 semanas, promove: i) comprometimento ponderal que reflete depleção proteica e adiposa; ii) alterações na ingestão alimentar e hídrica; iii) comprometimento da regulação cardiovascular e iv) comprometimento da regulação respiratória, indiretamente avaliado pela gasometria.

Em relação à recuperação nutricional, percebe-se que ela foi capaz de reverter parcialmente os efeitos danosos causados pela desnutrição, dado que houve recuperação parcial do peso corporal, normalização dos parâmetros cardiovasculares a partir dos 70º dia de recuperação e recuperação dos parâmetros gasométricos.

Em conjunto, nossos dados evidenciam que o tempo de recuperação pode ser um fator determinante para a reversibilidade das alterações decorrentes da desnutrição proteica pós-desmame.

8- LIMITAÇÃO/PERSPECTIVA

Considerando que a obtenção dos parâmetros cardiovasculares pelo método direto a partir da canulação da artéria femoral permite a obtenção de uma medida isolada, ou medidas dentro de uma janela temporal curta de no máximo 48h, optamos pelo método indireto realizado por pletismografia de cauda para obtenção de medidas no 35^o dia , no 70^o dia e no 105^o dia de protocolo de recuperação nutricional. Porém, tal método adotado apresenta certa limitação por sofrer influência de diversas variáveis, tais como: temperatura do ambiente e condição de estresse do animal. De todo modo, consideramos nossas aferições acuradas, visto que a pletismografia de cauda foi aplicada semelhantemente à outros estudos do nosso grupo, cuja escolha foi baseada no objetivo de se obter as medidas cardiovasculares em diversos tempos da experimentação. Além disso, a divisão dos animais em desnutrido (D35), controle (C35), recuperado (R105) e controle (C105) de forma randomizada, garantiu que os grupos fossem submetidos às mesmas variáveis, sendo as diferenças encontradas advindas do protocolo de desnutrição proteica e da recuperação nutricional.

Como perspectiva deste estudo, além de buscarmos melhor compreender a relação temporal da recuperação nutricional com a reversibilidade das alterações decorrentes da desnutrição, propomos avaliar parâmetros metabólicos e histopatológicos de órgãos (i.e.: coração e rins) envolvidos na regulação cardiovascular dos animais recuperados da desnutrição proteica.

9. REFERÊNCIAS

1. ACUÑA, K.; CRUZ, T. **Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 48, n. 3, p. 345-361, jun. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302004000300004>. Acesso em: 27 maio 2022.
2. ALVES, B. J. L, *et al.* **Maternal protein restriction increases respiratory and sympathetic activities and sensitizes peripheral chemoreflex in male rat offspring.** The Journal of Nutrition. 2015. v. 145, n°5, p. 907–914. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jn/article/145/5/907/4644381>>. Acesso em 25 de Abril de 2022
3. ALVES, B. José Luiz *et al.* **Short- and long-term effects of a maternal low-protein diet on ventilation, O₂/CO₂ chemoreception and arterial blood pressure in male rat offspring.** British Journal of Nutrition, v. 111, n. 4, p. 606-615, 23 set. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0007114513002833>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
4. ALANIZ, M. H. *et al.* **O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, n. 2, p. 216-229, abr. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000200008>.
5. AMARAL, D.A. **Avaliação bioquímica, nutricional e cardiopulmonar de ratos recuperados de uma desnutrição protéica.** 2005. PublishedVersion — Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação, Universidade Federal de Ouro Preto, [s. l.], 2005. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/2513>. Acesso em: 1 jun. 2022.
6. BARKER, D. J. P. **The origins of the developmental origins theory.** Journal of Internal Medicine, v. 261, n. 5, p. 412-417, maio de 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
7. BITTENCOURT, S.A. *et al.* **Assistência a crianças desnutridas: análise de dados do Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde do Brasil.** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 9, n. 3, p. 263-273, set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1519-38292009000300005>. Acesso em 25 de Abril de 2022
8. CÂNDIDO, L.S *et al.* **Different Tidal Volumes May Jeopardize Pulmonary Redox and Inflammatory Status in Healthy Rats Undergoing Mechanical Ventilation.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2021, p. 1-10, 29 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/5196896>. Acesso em: 31 maio 2022.

9. COSTA, J H *et al.* **Chronic intermittent hypoxia alters glutamatergic control of sympathetic and respiratory activities in the commissural NTS of rats.** American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, v. 302, n. 6, p.785- 793, 15 mar. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2011>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
10. DANG B; SASSOON C. S **Avaliação da alcalose respiratória.** Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/463>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
11. DIPASQUALE, V. *et al.* **Desnutrição aguda em crianças: fisiopatologia, efeitos clínicos e tratamento.** Nutrição e Gastroenterologia Pediátrica, v. 12, Itália, 2020
12. ESTRELA, D.C ; CARVALHO, C.G ; GUIMARÃES, A.T.B. **Déficit Nutricional em Ratos Wistar.** Multi-Science Journal, v. 1, n. 4, p. 74-82, 18 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.33837/msj.v1i4.602>. Acesso em: 1 jun. 2022
13. FAO. **The state of food security and nutrition in the world: Transforming Food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all, 2021.** Cap 2, p. 7-38. Disponível em: <http://www.fao.org/3/cb4474en/cb4474en.pdf> Acesso em: 25 de Abril de 2022
14. FRACASSO, R. *et al.* **Evaluation of potential acute cardiotoxicity of biodegradable nanocapsules in rats by intravenous administration.** Toxicology Research, v. 5, n. 1, p. 168-179, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c5tx00207a>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
15. FRANZEN, J.M. *et al.* **Baixa dose de whey protein reduz a glicose, triglicérides e controla o peso corporal em ratos wistar.** Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, São Paulo, 2016. v. 10, n. 57, p. 133-146. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/425> Acesso em: 25 de Abril de 2022
16. FORTIS, E. A. F.; NORA, F.S. **Hipoxemia e Hipóxia Per-Operatória: Conceito, Diagnóstico, Mecanismos, Causas e Fluxograma de Atendimento** Rev Bras Anesthesiol 2000; 50: 4: 317– 329 Disponível em: <https://bjansba.org/article/5e498c380aec5119028b49d1/pdf/rba-50-4-317.pdf>. Acesso em: 27 maio 2022.
17. GOULART, L. M. H. F *et al.* **Saúde da Criança e dos adolescentes: agravos nutricionais.** Caderno de estudo do Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, 2008. p. 9-24. Disponível em: https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/142/1/crianca_adolescente_nutricio_nais_pdf Acesso em: 25 de Abril de 2022
18. GUIMARÃES, G.V.*et al.* **Comportamento dos quimiorreflexos central e periférico na insuficiência cardíaca.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 96,

- n. 2, p. 161-167, fev. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000003>. Acesso em: 21 jun. 2022.
19. GUZMAN, M.A.S *et al.* **Recuperação da desnutrição em ratos mediante rações adicionadas ou não de suplemento alimentar e de vitaminas e minerais durante o período de crescimento.** *Rev. Nutr.* [online]. 2004, vol.17, n.1, p.59-69. ISSN 1415-5273. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000100007>.
 20. HOFFMAN, D. J. *et al.* **Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from São Paulo, Brazil.** *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 72, n. 3, p. 702-707, 1 set. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.702>. Acesso em: 30 maio 2022.
 21. IRIGOYEN M.C. *et al.* **Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático.** *Revista Brasileira de Hipertensão*, 2001. v. 8, p. 55-62. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-1/007.pdf>. Acesso em: 25 de Abril de 2022.
 22. LEWIS J.L **Acidose metabólica - Distúrbios endócrinos e metabólicos -** Manuais MSD edição para profissionais. 14 jul. 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/disturbios-endocrinos-e-metabolicos/regulacao-e-disturbios-acido-base/acidose-metabolica>. Acesso em: 22 jun. 2022
 23. LANGLEY, E. , S. C. **Metabolic programming in pregnancy: studies in animal models.** *Genes & Nutrition*, v. 2, n. 1, p. 33-38, 19 set. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12263-007-0005-x>. Acesso em: 25 de Abril de 2022.
 24. LOCHS, H. *et al.* **Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics.** *Journal Clinical Nutrition*, 2006. v. 25, n. 2, p. 180-186. Disponível em: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(06\)00051-3/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(06)00051-3/fulltext) Acesso em 25 de Abril de 2022.
 25. LUCAS, Alan. **Programming by Early Nutrition: An Experimental Approach.** *The Journal of Nutrition*, v. 128, n. 2, p. 401S—406S, 1 fev. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/128.2.401s>. Acesso em: 25 de Abril de 2022.
 26. MALAFAIA, G. MARTINS, R. F., & SILVA, M. E. **Avaliação dos efeitos em curto prazo, da deficiência protéica nos parâmetros físicos e bioquímicos de camundongos Swiss.** *Sabios-Revista De Saúde E Biologia*, v.4, n. 2, 2009 Recuperado de <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/536>. Acesso em: 25 de Abril de 2022.
 27. NORONHA, S. S. R. *et al.* **Association of high-fat diet with neuroinflammation, anxiety-like defensive behavioral responses, and altered thermoregulatory**

- responses in male rats.** *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 80, p. 500-511, ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.030>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
28. OLIVEIRA, E. L. *et al.* **A Low Protein Diet Causes an Increase in the Basal Levels and Variability of Mean Arterial Pressure and Heart Rate in Fisher Rats.** *Nutritional Neuroscience*, v. 7, n. 4, p. 201-205, ago. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10284150412331279827>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
29. PENITENTE, A.R. *et al.* **Malnutrition enhances cardiovascular responses to chemoreflex activation in awake rats.** *Life Sciences*, v. 81, n. 7, p. 609-614, jul. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.07.006>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
30. PLAGEMANN, A. H. *et al.* **Os núcleos hipotalâmicos são malformados na prole recém-nascida de ratas desnutridas com baixo teor de proteína.** *Journal Nutrition*, v. 130, p. 2582–2589, 2000.
31. ROGRIGUES, D. F *et al.* **Metahemoglobinemia: etiopatogenia e quadro clínico.** - *Revista de Pediatria SOPERJ*. v.1, n.12, p. 8-11, 2011.
32. SÁ, R.W.M. *et al.* **Changes in cardiovascular responses to chemoreflex activation of rats recovered from protein restriction are not related to AT1receptors.** *Experimental Physiology*, v. 102, n. 1, p. 34-47, 15 dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/ep085791>. Acesso em: 27 maio 2022.
33. SÁ, R. W. M. *et al.* **Chemoreflex control of the cardiovascular system remains altered after recovery from low protein diet early in life.** *Autonomic Neuroscience*, v. 185, p. 134-137, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.06.008>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
34. SANTOS M. J. C. *et al.* **Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial.** *Revista Brasileira de Hipertensão*, 2001. v. 8, p. 30-40. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-1/005.pdf>>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
35. SAWAYA, A. L. *et al.* **Association between chronic undernutrition and hypertension.** *Maternal and Child Nutrition*, v. 1, n. 3, p. 155-163, jul. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2005.00033.x>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
36. SAWAYA A.L, *et al.* **A ligação entre desnutrição infantil e risco de doenças crônicas na vida adulta: um estudo de caso no Brasil.** *Nutrition Reviews*, 2003. V. 61, p. 168 – 175.
37. SAWAYA A.L. **Desnutrição: consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional.** *Revista Alimentação e saúde* ,2006 p. 1-12. Disponível

- em: <<https://www.scielo.br/j/ea/a/xSsBVLZ4qGK8RH7JGnhcF4x/?lang=pt>>
Acesso em: 25 de Abril de 2022
38. SAWAYA, A.L. *et al.* **Mild Stunting Is Associated with Higher Susceptibility to the Effects of High Fat Diets: Studies in a Shantytown Population in São Paulo, Brazil.** *The Journal of Nutrition*, v. 128, n. 2, p. 415S—420S, 1 fev. 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jn/128.2.415s>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
 39. SANTA CATARINA. Secretaria do Estado de Saúde de Santa Catarina. **NOTA TÉCNICA CONJUNTA DIVE / GEABS N° 5/2013: Orienta sobre a notificação/investigação de casos de desnutrição energético-proteica (DEP), 2013.** p 1–7. Disponível em: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/agrivos/notas_tecnicas/Nota_Tecnica_Desnutricao_;Grave.pdf Acesso em: 31 maio 2022.
 40. SHAO, X. *et al.* **Oxygen Enrichment Ameliorates Cardiorespiratory Alterations Induced by Chronic High-Altitude Hypoxia in Rats.** *Frontiers in Physiology*, v. 11, 7 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.616145>. Acesso em: 31 maio 2022.
 41. SILVA, D.C.T. *et al.* **Influência do Tempo de Exposição à Obesidade Induzida por Dieta Hiperlipídica sobre os Colágenos Tipo I e III Miocárdico.** *Arquivo Brasileiro Cardiologia*, São Paulo, 2016. p. 157-164. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/BM5m68WbVQJMwKx3vtTcJrj/?lang=pt>>
Acesso em: 25 de Abril de 2022
 42. SILVA, F.C, *et al.* **The implication of protein malnutrition on cardiovascular control systems in rats.** *Frontiers in Physiology*, v. 6, 2 set. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00246>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
 43. SONTIA, B.; TOUYZ, R. M. **Role of magnesium in hypertension.** *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 458, n. 1, p. 33-39, fev. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.05.005>. Acesso em: 27 maio 2022.
 44. TAMMARO, P. *et al.* **Modulation of the voltage-dependent K current by intracellular Mg in rat aortic smooth muscle cells.** *Cardiovascular Research*, v. 65, n. 2, p. 387-396, 1 fev. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.10.035>. Acesso em: 27 maio 2022.
 45. THOMPSON, D. S. *et al.* **Childhood severe acute malnutrition is associated with metabolic changes in adulthood.** *JCI Insight*, v. 5, n. 24, 17 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141316>. Acesso em: 25 de Abril de 2022
 46. UNICEF *et al.* **Níveis e tendências da desnutrição infantil: principais conclusões da edição de 2019 das estimativas conjuntas de desnutrição infantil.**

QUEM, 2019 Disponível em: <<https://www.who.int/nutgrowthdb/jme-2019-key-findings.pdf> 2019> Acesso em 25 de Abril de 2022.

47. VILLA-ETCHEGOYEN, C. et al. **Mechanisms Involved in the Relationship between Low Calcium Intake and High Blood Pressure**. *Nutrients*, v. 11, n. 5, p. 1112, 18 maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11051112>. Acesso em: 23 jun. 2022.
48. VITURI, C.L. *et al.* **Capacidade da matriz extracelular da medula óssea de induzir proliferação de células mielóides in vitro no modelo de desnutrição proteica em camundongos**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 3, p. 493-501, set. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1516-93322008000300020>.