

COMPORTAMENTO SOCIAL EM RATOS RECUPERADOS APÓS DESNUTRIÇÃO PROTEICA: ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE MACHOS E FÊMEAS

SOCIAL BEHAVIOR IN RATS RECOVERED FROM PROTEIN MALNUTRITION: COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN MALES AND FEMALES.

Luis Felipe Sílio¹, Rodrigo Dias¹, Joyce Ricci Pires², Gabriela Maia Altafim², Adriana Pertille¹, Carlos Alberto da Silva¹

RESUMO

A maturação do sistema nervoso central depende, entre outros fatores, da ingestão adequada de nutrientes. Períodos de desnutrição podem afetar seu desenvolvimento, comprometendo a capacidade cognitiva. O objetivo do trabalho foi avaliar o comportamento social de ratos e ratas Wistar alimentados com dieta hipoproteica e posteriormente recuperados com dieta normoproteica. Foram utilizados ratos Wistar (machos e fêmeas) divididos em dois grupos: Controle (C), alimentado com dieta normoproteica (AIN 14% de proteína) durante 12 semanas e Recuperado (R), desnutrido com dieta hipoproteica (AIN 6% de proteína) por 6 semanas e posteriormente alimentado com dieta normoproteica da 7ª a 12ª semanas. A massa corporal foi verificada semanalmente e após o período experimental os animais foram submetidos aos testes de labirinto em cruz elevado e reconhecimento social. Foram avaliados os parâmetros sensoriais utilizados pelos ratos no reconhecimento de seus pares no lócus de convívio. Utilizou-se o paradigma intruso-residente na análise, sendo observado que a dieta hipoproteica comprometeu o ganho de massa corporal em machos e fêmeas, como também foi verificada redução na capacidade de reconhecer seus pares, após exposição consecutiva de curta duração, e ainda, houve uma intensa manifestação de agressividade nos machos do grupo recuperado, fato que não foi observado pelas fêmeas indicando que a intensidade de comprometimento no sistema nervoso central, gerado pela desnutrição pode ter relação com o dimorfismo sexual.

Palavras-chave: desnutrição proteica; comportamento; dimorfismo sexual.

ABSTRACT

The maturation of the central nervous system depends, among other factors, proper intake of nutrients. Periods of malnutrition can affect your development, undermining the cognitive ability. The objective of this work was to evaluate the social behavior of mice and Wistar rats fed with hipoproteica diet and later recovered with present diet. Wistar rats were used (males and females) divided into two groups: control (C), fed up with the present diet (AIN 14% protein) for 12 weeks and recovered (R), malnourished with diet hipoproteica (AIN 6% protein) for 6 weeks and subsequently fed with the present diet of 7th to 12th weeks. Body mass was checked weekly and after the trial period the animals were subjected to the tests of high cross maze and social recognition. We evaluated the sensory parameters used by rats in the recognition of his peers in locus. The intruder-resident paradigm in the analysis, being observed that diet hipoproteica undertook the weight gain in males and females and verified reduction in ability to recognize their peers, after successive exposure of short duration, and yet, there was an intense manifestation of aggression in males of the group recovered, a fact that was not observed for females, indicating that the intensity of commitment in the central nervous system, generated by malnutrition may be related to sexual dimorphism.

Keywords: protein malnutrition; behavior; sexual dymorfism.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP

²Curso de Graduação em Psicologia, Universidade Metodista de Piracicaba – UNIMEP

Endereço para correspondência: Luis Felipe Sílio, email - lf.silio@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A desnutrição infantil é relevante para as diversas esferas da sociedade, pois, se desencadeada nas fases iniciais do desenvolvimento, pode promover alterações estruturais e ou funcionais que podem ser permanentes, mesmo após a recuperação nutricional^{1,2}, sendo assim o principal fator não genético causador de distúrbios no desenvolvimento cerebral³. Dentre tais alterações, estudos ligados à desnutrição demonstraram comprometimento no sistema nervoso central que incluem alterações comportamentais representadas por ansiedade, redução na motivação e comprometimentos emocionais⁴.

Dentro do aspecto neurofisiológico, sabe-se que, a maturação do sistema nervoso central compreende quatro estágios: gênese e migração celular, proliferação axonal e dendrítica, sinaptogênese e mielinização axonal⁵. Neste aspecto, tem sido demonstrado que a desnutrição compromete a neurogênese, resultando em menor tamanho cerebral, menor número de células nervosas com redução da mielina e alterações na atividade de vários sistemas enzimáticos, em decorrência da redução na disponibilidade de aminoácidos, fatos associados que apresentam potencial para comprometer profundamente a capacidade cognitiva⁶, deixando assim o sistema nervoso vulnerável a mudanças^{2,7,8}.

Através de análises ligadas a psicologia experimental, foi observado que ratos desnutridos podem responder de forma diferenciada ao contato social. Assim, considera-se que em uma população de ratos, o reconhecimento de seus pares de mesma espécie é a base para a formação de uma hierarquia e vida social^{9,10}.

Procedimentos pautados na ética de experimentação animal, são utilizados na avaliação dos efeitos decorrentes da desnutrição, baseado no fato de questões éticas dificultarem a realização em humanos⁷. Nesse sentido, diferentes modelos experimentais foram desenvolvidos enquanto ferramenta de estudo para avaliação comportamental, tais como, o labirinto em cruz elevada e o paradigma intruso-residente (reconhecimento social)¹⁰⁻¹².

Há tempo, estudiosos tem empreendido esforços na busca de informações relacionadas às consequências da desnutrição proteica e a possível reversibilidade frente a uma reabilitação nutricional¹³⁻¹⁵. Com relação à recuperação nutricional, tem sido gerada a hipótese de otimização do crescimento do cérebro, no intuito de melhorar as chances de sobrevivência, no entanto, em populações huma-

nas, períodos moderados a severos de desnutrição, estão associados a retardos no desenvolvimento cognitivo e no desempenho nas fases escolares, mesmo que haja recuperação nutricional. Assim sendo, vem sido recorrentemente sugerindo que, a reversibilidade mesmo diante da reabilitação nutricional possa ser limitada¹³.

Considerando as alterações geradas pela desnutrição proteica e baseado no fato da literatura não apresentar pesquisas comparando ratos machos e fêmeas no âmbito comportamental, o objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento social por meio dos testes labirinto em cruz elevada e reconhecimento social em animais que foram desnutridos e posteriormente recuperados nutricionalmente. A hipótese do estudo é que a recuperação nutricional apresenta potencial para recuperar ao menos, parcialmente, os indicadores morfométricos, bem como os padrões de ansiedade e de comportamento social.

MATERIAL E MÉTODOS

No estudo foram utilizados 40 ratos e ratas da linhagem *Wistar (Rathus norvegicus var; albinus, Rodentia, Mamalia)*, adquiridos na empresa ANILAB- Paulínia-SP. Os animais foram adquiridos com 21 dias de vida e mantidos no Biotério da UNIMEP/Piracicaba em gaiolas coletivas, contendo quatro animais por gaiola, onde recebiam água e alimentação *ad libitum*, sendo mantidos em ambiente com temperatura controlada de 23°C ± 2 °C, com ciclo claro/escuro de 12 horas e luz acesa a partir das 6 horas. O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UNIMEP) sob o protocolo de número 07/2012.

Os animais foram aleatoriamente divididos em grupos experimentais contendo 10 animais cada e denominados como: i) Controle (C) aos quais foram alimentados com dieta normoproteica (AIN14% de proteína) durante 12 semanas; ii) Recuperados (R) aos quais foram desnutridos com dieta hipoproteica (AIN 6% de proteína) durante 6 semanas e sequencialmente alimentados da 7ª a 12ª semanas com dieta normoproteica. Os grupos foram duplicados de acordo com o sexo (machos e fêmeas). As dietas utilizadas foram comercializadas pela empresa PragSoluções Comércio e Serviços Ltda, com composição dietética devidamente padronizada (Tabela 1). A massa corporal foi avaliada semanalmente utilizando uma balança eletrônica da marca Filizola®.

Tabela 1. Composição das dietas (g/Kg) para as diferentes condições nutricionais.

| Dieta Normoproteica | | Dieta Hipoproteica | |
|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| Ingredientes | g.kg ⁻¹ | Ingredientes | g.kg ⁻¹ |
| Amido de milho | 465,7 | Amido de milho | 508,0 |
| Caseína | 140,0 | Caseína | 66,0 |
| Amido dextrinizado | 155,0 | Amido dextrinizado | 166,5 |
| Sacarose | 100,0 | Sacarose | 121,0 |
| Óleo de soja | 40,0 | Óleo de soja | 40,0 |
| Fibra (Cel. Microcrist.) | 50,0 | Fibra (Cel. Microcrist.) | 50,0 |
| L-cistina | 1,8 | L-cistina | 1,0 |
| Cloreto colina | 2,5 | Cloreto colina | 2,5 |
| Mix mineral G | 35,0 | Mix mineral G | 35,0 |
| Mix vitamínico | 10,0 | Mix vitamínico | 10,0 |
| TOTAL | 1000,0 | TOTAL | 1000,0 |

Fonte: Reeves, Nielsen e Fahey Jr.¹⁶

Para avaliação do grau de ansiedade optou-se por utilizar o teste no labirinto em cruz elevado (LCE), que é amplamente utilizado em avaliações vinculadas a análises farmacológicas ou na Psicologia Experimental¹². Um segundo teste utilizado foi o teste de reconhecimento social, o qual permite analisar o comportamento social, onde um rato obtém informações sobre o outro cheirando, lambendo, tocando, limpando (*grooming*) ou realizando a investigação anogenital, processo relevante para a aquisição de informações sobre o co-específico^{17,18}.

Os dados foram analisados pelo programa estatístico Graphpad Prism 6.0[®]. Após verificar a normalidade dos dados, foi aplicado o teste de análise de variância (*two-way* ANOVA de medidas repetidas) com correção de Bonferroni para os dados de massa corporal e reconhecimento social. O teste de análise de variância (*one-way* ANOVA) e pós-teste de Tukey foi aplicado para os dados do labirinto em cruz elevada. Os resultados foram expressos pela média \pm desvio padrão da média. Em todos os casos foi adotado um valor crítico de $p < 0,05$ para significância estatística.

RESULTADOS

Na avaliação da massa corporal no grupo macho controle foi verificado que há um intenso ganho atingindo valores 200% maiores ao fim de 6 semanas ($p < 0,05$). Esta proporção do aumento de massa corporal ocorreu em menor intensidade ao considerarmos o período da 7^o a 12^o semana, quando ao final do período foi observado menor intensidade de ganho da massa atingindo valores 55% maiores. No mesmo perfil de análise direcionado aos animais desnutridos foi verificado que estes apresentaram

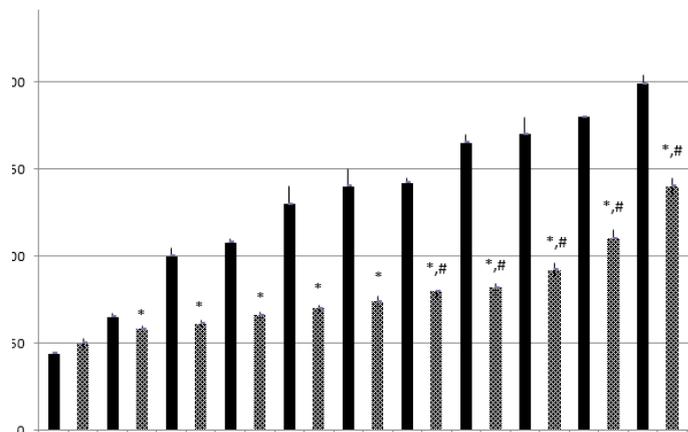


Figura 1. Massa Corporal (g) de machos Wistar. Grupo controle (C), tratado com dieta normoproteica por 12 semanas; Grupo desnutrido (D), tratado com dieta hipoproteica por 6 semanas e posteriormente recuperado (R) com dieta normoproteica da 7^a a 12^a semanas. Os valores correspondem a média \pm Dp, $n=10$. * $p < 0,05$ comparado ao controle, # $p < 0,05$ comparado ao desnutrido (*two way* ANOVA de medidas repetidas).

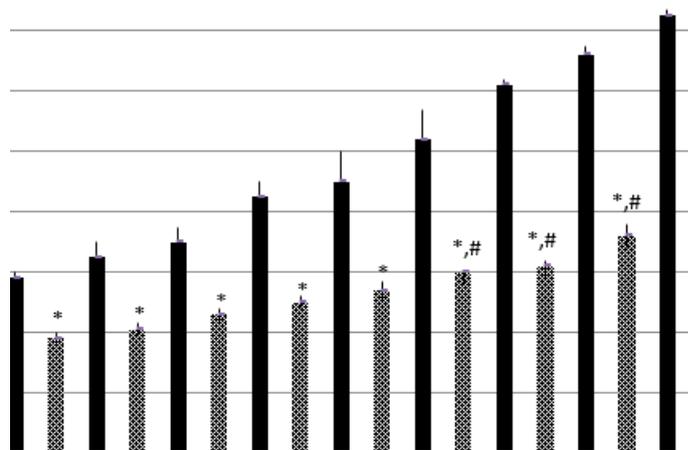


Figura 2. Massa Corporal (g) de fêmeas Wistar. Grupo controle (C), tratado com dieta normoproteica por 12 semanas; Grupo desnutrido (D), tratado com dieta hipoproteica por 6 semanas e posteriormente recuperado (R) com dieta normoproteica da 7^a a 12^a semanas. Os valores correspondem a média \pm Dp, $n=10$. * $p < 0,05$ comparado ao controle, # $p < 0,05$ comparado ao desnutrido (*two way* ANOVA de medidas repetidas).

menor ganho da massa atingindo valores 35% maiores ao final de 6 semanas, por sua vez, na fase de recuperação nutricional compreendido da 7^o a 12^o semana a massa atingiu valores 100% maiores no final do período ($p < 0,05$), como mostra a figura 1.

Na análise do ganho de massa corporal das fêmeas controle foi observado que o ganho da massa atingiu valores 147% maiores no final do período compreendido nas 6 semanas iniciais ($p < 0,05$). Esta condição de ganho de massa apresentou menor intensidade no período compreendido da 7^o a 12^o semana, quando a massa atingiu 63% ao final do período. Com relação ao grupo de fêmeas desnutridas, e dentro do mesmo perfil de análise, foi observado ganho

da massa de 55% no final das 6 primeiras semanas. Na fase de recuperação nutricional, compreendido da 7ª a 12ª semana, foi observado ganho da massa 103% maior no final do período ($p < 0,05$), como pode ser observado na figura 2.

Na análise de reconhecimento social, que é fundamentado no número de réplicas do mesmo comportamento manifestado entre dois encontros consecutivos, foi observado que o grupo macho controle (MC) apresentou redução na manifestação comportamental no segundo encontro, havendo redução de 50 a 60% nos diferentes comportamentos ($p < 0,05$). Cabe ressaltar que este perfil de diminuição na manifestação comportamental, ao segundo encontro, não foi observado no grupo macho recuperado (MR; Tabela 2).

No que se refere ao grupo fêmea controle (FC), o comportamento não diferiu do MC, sendo observado redução de 33–60% no comportamento de reconhecimento do animal intruso no segundo contato ($p < 0,05$). Por outro lado, foi constatado que o grupo fêmea recuperada (FR) não apresentou o perfil de diminuição nas respostas comportamentais manifestas e detectadas no grupo FC, condição similar a descrita nos machos (Tabela 2). Uma constatação importante se refere ao fato do grupo MR apresentar alto índice de agressividade atacando o intruso durante os encontros de contato social, como pode ser observado na figura 3.

Destaca-se que o grupo FR apresentou menor frequência no comportamento de cheirar quando comparado ao grupo MR no 1º e 2º contatos ($p < 0,05$; Tabela 2).

Ratos Wistar machos (M) e fêmeas (F) na condição controle (C) e Recuperado de desnutrição proteica (R).

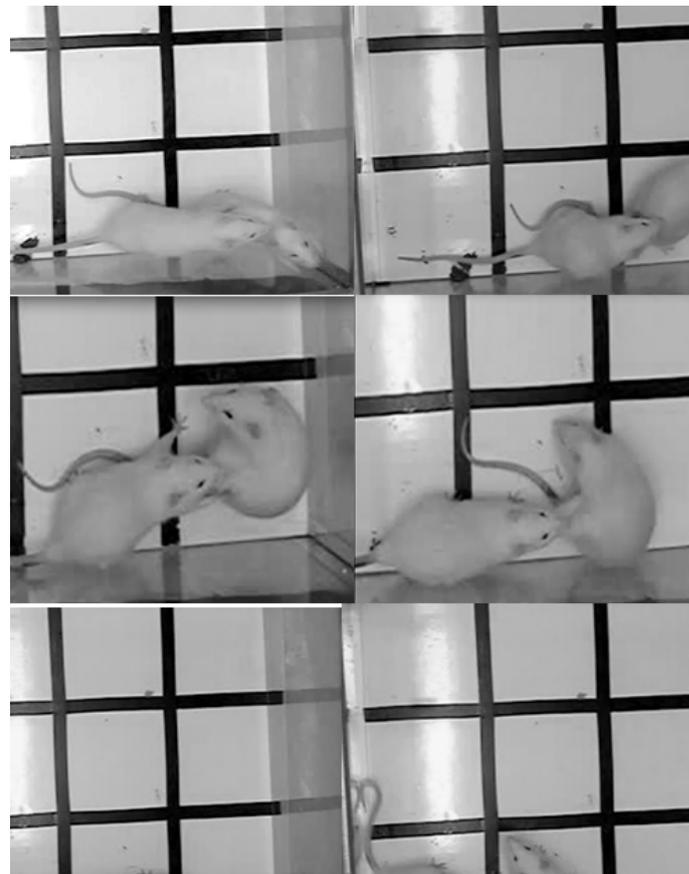


Figura 3. Comportamento agressivo constatado no grupo macho recuperado.

Na avaliação do LCE dos animais machos foi observado que o grupo MR permaneceu 30% mais tempo no braço aberto se comparado ao MC ($p < 0,05$), já o grupo FR permaneceu 44% mais tempo no braço aberto quando comparado ao FC ($p < 0,05$), sendo sugestiva a possibilidade da desnutrição possa ter promovido modificações de fundo neurofisiológico nas áreas cerebrais vinculadas ao controle de reações comportamentais. Na comparação en-

Tabela 2. Comportamentos dos grupos experimentais. Os valores correspondem à média \pm dp, $n=10$ e representam o número de vezes que o comportamento foi manifestado.

| Nº de vezes | Cheirar | Tocar | Empurrar | Lamber |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| MC (1º contato) | 13 \pm 2,3 | 5 \pm 3,1 | 2 \pm 1,5 | 4 \pm 1,0 |
| MC (2º contato) | 5 \pm 1,7* | 2 \pm 1,1* | 1 \pm 0,2* | 2 \pm 0,3* |
| MR (1º contato) | 12 \pm 3,1 | 5 \pm 2,3 | 4 \pm 1,2 | 3 \pm 1,3 |
| MR (2º contato) | 15 \pm 4,0 | 6 \pm 2,3 | 3 \pm 2,2 | 3 \pm 1,1 |
| FC (1º contato) | 15 \pm 1,4 | 5 \pm 2,4 | 5 \pm 1,6 | 3 \pm 1,1 |
| FC (2º contato) | 2 \pm 1,0* | 3 \pm 2,1* | 2 \pm 1,3* | 1 \pm 1,0* |
| FR (1º contato) | 4 \pm 2,1# | 4 \pm 1,3 | 3 \pm 1,0 | 4 \pm 1,5 |
| FR (2º contato) | 6 \pm 3,1# | 5 \pm 2,6 | 6 \pm 1,4 | 6 \pm 2,1 |

Ratos Wistar machos (M) e fêmeas (F) na condição controle (C) e Recuperado de desnutrição proteica (R). * $p < 0,05$ comparado ao primeiro contato do mesmo sexo e condição nutricional; # $p < 0,05$ se comparado com ao MR na respectiva fase de contato. (two way ANOVA de medidas repetidas).

* $p < 0,05$ comparado ao primeiro contato do mesmo sexo e condição nutricional; # $p < 0,05$ se comparado com ao MR na respectiva fase de contato. (two way ANOVA de medidas repetidas).

tre machos e fêmeas foi observado que o grupo FC permaneceu a maior porcentagem do tempo no braço fechado, se comparado ao grupo MC ($p < 0,05$), sugerindo maior ansiedade (Tabela 3).

Tabela 3. Comportamento dos grupos experimentais no labirinto em cruz elevado (LCE). Os valores correspondem a porcentagem de tempo em cada ramo do LCE e está expresso como média \pm dp, n=10.

| | Braço Aberto (% de tempo) | Braço Fechado (% de tempo) |
|----|---------------------------|----------------------------|
| MC | 24 \pm 2,7 | 76 \pm 2,6 |
| MR | 31,1 \pm 2,0* | 68,9 \pm 2,0 |
| FC | 16 \pm 2,9# | 85 \pm 2,6# |
| FR | 23 \pm 1,5* | 78,4 \pm 3,7* |

Ratos Wistar machos (M) e fêmeas (F) na condição controle (C) e Recuperado de desnutrição proteica (R). *p<0,05 comparando o grupo recuperado com o respectivo controle, #p<0,05 comparando fêmeas com machos (one way ANOVA).

DISCUSSÃO

É de concordância entre pesquisadores e neurofisiologistas que massa e medidas corporais são indicadores plausíveis de serem utilizados para avaliar tanto o crescimento do animal quanto suas condições de saúde^{19,20}. Neste contexto, enquanto os animais tratados com dieta normoproteica apresentaram índice de normalidade quanto ao ganho da massa corporal, os animais submetidos ao tratamento com dieta hipoproteica apresentaram menor ganho indicando que esta condição nutricional restringiu o crescimento corroborando com Magalhães et al.⁶

Uma explicação ligada à redução no desenvolvimento corporal, acima descrito, se deve ao menor suprimento de aminoácidos presente na dieta, estruturas básicas para a formação e manutenção de hormônios e enzimas dentro de padrões homeostáticos, os quais atuam diretamente no desenvolvimento ponderal e de crescimento^{7,21,22}.

Nesta esfera de observação, tem sido descrito que a baixa massa corporal das crianças do terceiro mundo, bem como o retardo do seu crescimento, estão intimamente associados com a desnutrição, que, mesmo leve, é fortemente predominante, resultando em retardo acentuado do crescimento e baixa estatura na fase adulta²³. Ademais, foi observado no presente estudo que a dieta hipoproteica (6% de proteína) promoveu nos ratos alterações estruturais similares às encontradas na desnutrição proteica humana (kwashiorkor)²⁴.

Tem sido caracterizado que ratos Wistar em contato social, investigam os outros membros da colônia principalmente através de estímulos sensoriais, ação importante no contexto social e desenvolvimento cognitivo^{18,25}.

Ratos tratados com dieta normoproteica apresentam memória olfativa, quando avaliados em encontros

consecutivos, manifestando redução no comportamento quando expostos a um segundo encontro^{18,26}. As análises do presente estudo mostraram profundas alterações na memória social do grupo recuperado sendo observado replicação e persistência em comportamentos básicos tais como, cheirar a região anogenital, tocar, empurrar e lambe o outro animal (intruso). Este dado reitera a dificuldade de habituação e prejuízo nas funções do hipocampo, uma vez que, foi descrito que esta área cerebral é *locus* de tradução de memória social em ratos²⁷.

Ao se comparar os grupos recuperados de desnutrição observa-se que machos e fêmeas manifestam comportamentos diferentes dos respectivos controles, uma vez que, replicaram o mesmo perfil comportamental exibido no primeiro encontro, fato não observado nos animais tratados com a dieta normoproteica, os quais manifestaram um menor número de expressões sensoriais no segundo encontro. Cabe ressaltar que as fêmeas recuperadas diferiram dos machos recuperados, manifestando o comportamento de cheirar em menor frequência, sendo sugestiva a participação de sistemas hormonais específicos na modulação e funcionalidade das áreas olfatórias cerebrais.

Nos grupos tratados com dieta normoproteica não há agressão, havendo no grupo um macho dominante enquanto os demais assumem estratégia ômega, ou seja, assumem o freezing (comportamento de ficar parado para que o outro o reconheça) ou exibe esquiva evitando comportamento de domínio ou disputa territorial^{7,28}. No presente estudo, um ponto que merece destaque é que os machos recuperados manifestaram o comportamento de perseguição, imitação gestual e forte agressão mordendo o animal intruso. Frente ao observado, é sugestivo o fato que a desnutrição possa ter comprometido a maturação de vias do sistema nervoso central moduladas pelos neuropeptídeos ocitocina e vasopressina, moléculas sinalizadoras dos neurônios parvocelulares, componente do núcleo paraventricular, e que se projetam em direção as diversas áreas que compõem o sistema límbico, *locus* de transcrição do status emocional²⁹.

Na análise das fêmeas recuperadas destacou-se que elas são mais ativas que os machos, escalam as laterais da arena onde ocorre o contato e induzem o freezing do intruso, no entanto, não mostram agressividade, tal qual descrito nos machos submetidos à mesma condição nutricional. Cabe considerar que o comportamento agressivo também não foi observado nas fêmeas controle. Nesta linha de discussão foi relatado, em estudos onde ratos foram

submetidos ao estresse, que machos apresentam alterações cognitivas com maior frequência se comparado a fêmeas, indicando maior susceptibilidade, mostrando relações diretas entre dimorfia sexual e déficit cognitivo^{30,31}.

Na literatura está descrito a importância da ocitocina na regulação e funcionalidade das áreas envolvidas nas respostas comportamentais e reiteram que os hormônios gonadais das fêmeas modulam esta neurotransmissão minimizando o comportamento agressivo³². Possivelmente a ação destes hormônios em estruturas cerebrais das fêmeas possam minimizar a manifestação de reações agressivas em caráter diferenciado se comparado aos machos cujo hormônio gonadal estimula a agressividade.

As “assinaturas olfatórias” apresentadas pelos roedores são expressas em diferentes áreas do encéfalo, tal como no circuito de recompensa, por exemplo na região do pálido ventral, núcleo medial da amígdala e septo lateral, assim, lesões nestas áreas estão fortemente relacionadas a diminuição na homeostasia funcional do sistema de recompensa^{18,33}. Pesquisadores tem promovido danos seletivos no hipocampo, septo medial, córtex orbitofrontal e giro cingulado anterior, regiões relacionadas com as aferências do bulbo olfatório sendo proposto que este é um *locus* do comportamento agressivo^{34,35}.

Diferentes análises realizadas em ratos recuperados de desnutrição, tem revelado importantes alterações neuroquímicas e neuroanatômicas, sendo sugerido que em decorrência da desnutrição ocorre redução na neurotransmissão no córtex pré-frontal medial, redução na ramificação e nas espinhas dendríticas e no número de conexões sinápticas, além de comprometer o desenvolvimento de células granulares, indicando a amplitude dos efeitos gerados pela desnutrição e as possíveis mudanças comportamentais inerentes a lesão^{36,37}.

Estas alterações neurofisiológicas promovem múltiplas disfunções orgânicas e nas respostas comportamentais, ressaltando os efeitos deletérios sobre as funções cognitivas e menor resposta frente a estímulos lesivos, condições que não são totalmente eliminadas, mesmo frente a recuperação nutricional³⁸. Os dados aqui apresentados corroboram com os diferentes autores indicando que os animais recuperados de desnutrição manifestaram menor ansiedade explorando em maior frequência o braço aberto no LCE e pode indicar redução no limiar de respostas a estímulos aversivos, tal como se expor ao braço aberto do LCE³⁹.

Por fim, as respostas comportamentais diferen-

ciadas entre machos e fêmeas recuperadas de desnutrição pode ter relação com a variação cíclica hormonal que as fêmeas apresentam durante o ciclo estral, em especial no que se refere a ação dos hormônios sexuais das fêmeas, os quais exercem ação sobre a densidade e propriedades das sinapses hipocâmpais, modificando as respostas neurofisiológicas de acordo com o perfil hormonal plasmático³⁹⁻⁴¹.

CONCLUSÃO

Ratos recuperados de desnutrição proteica apresentam alterações comportamentais como reflexo da baixa condição nutricional delineada nos estágios iniciais do desenvolvimento, alterações estas, que mostram-se permanentes, mesmo nas fases posteriores de crescimento. Destaca-se que os machos apresentaram maior susceptibilidade as alterações quando comparado às fêmeas, sugerindo que o grau de comprometimento tem relações com o dimorfismo sexual.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol.* 2016;37(6):386-98.
2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2016.04.003>
3. Rytter MJ, Namusoke H, Babirekere-Iriso E, et al. Social, dietary and clinical correlates of oedema in children with severe acute malnutrition: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2015;15(25):1-9.
4. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0341-8>
5. Feoli AM, Siqueira IR, Almeida L, et al. Effects of protein malnutrition on oxidative status in rat brain. *Nutrition.* 2006; 22(2):160-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2005.06.007>
6. Levitsky DA, Stupp BJ. Malnutrition and brain: changing concepts, changing concerns. *J Nutr.* 1995;125(8):2212S-20S.
7. Morgane PJ, Austin-Lafrance R, Bronzino J, et al. Prenatal Malnutrition and Development of the Brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993;17(1):91-128.
8. Magalhães CP, Campina RCF, Borba TKF, et al. Perinatal programming and emotional behavior in rats. *Neurobiol.* 2011;74(1):83-95.
9. Feliciano EAO, Oliveira LM, Souza, DG. (2007). Acquisition and reversal of discriminations in malnourished rats. *Braz J Behav Anal.* 2007;3(1):79-95.
10. Schaeffer EL. Enriquecimento ambiental como estratégia para promover a neurogênese na doença de Alzheimer: possível participação da fosfolipase A2. *Rev Psiquiatr Clin.* 2010;37(2):73-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832010000200008>
11. Almeida SS, Araujo M. Postnatal protein malnutrition effects play behaviour and other social interactions in juvenile rats. *Physiol Behav.* 2001;74(1-2):45-51. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00554-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00554-6)
12. Thor DH, Holloway WR. Social memory of the male laboratory rat. *J Comp Physiol Psychol.* 1982;96(6):1000-6.
13. Cruz AP, Frei F, Graeff FG. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994;49(1):171-6. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90472-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90472-3)
14. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in the elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods.* 1985;14(3):149-67. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7)
15. Strupp BJ, Levitsky DA. Enduring cognitive effects of early malnutrition: a theoretical reappraisal. *J Nutr.* 1995;125(8):2215S-32S.
16. Ribeiro AM, Lima MC, Lira PIC, Silva GAP. Baixo peso ao nascer e obesidade:

- associação causal ou casual?. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(3):340-8.
17. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.09.007>
 18. Vickers MH. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients.* 2014;6(6):2165-78. <https://doi.org/10.3390/nu6062165>
 19. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey Jr GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition, Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76 Rodent Diet. *J Nutr.* 1993; 123(11): 1939-51.
 20. Becker A, Grecksch G. Social memory is impaired in neonatally ibotenic acid lesioned rats. *Behav Brain Res.* 2000;109(1):137-40 [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00163-1)
 21. Moura PJ, Xavier GF. Memória de reconhecimento social em ratos. *Rev Psicol USP.* 2010;21(2):355-89. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-65642010000200008>
 22. Lajolo FM, Tirapegui J. Proteínas e aminoácidos. In: Dutra de Oliveira JE, Marchini SJ. *Ciências Nutricionais.* São Paulo: Sarvier, 1998, p.61-4.
 23. Guzmán-Silva MA, Wanderley AR, Macêdo VM, Boaventura, GT. Recovery from malnutrition in rats with or without the addition of dietary food supplements, vitamins and minerals during the growth period. *Rev. Nutr.* 2004;17(1):59-69. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732004000100007>
 24. Neiva CM, Guerino MR, Mello MAR. Análise dos efeitos da desnutrição protéico-calórica sobre as respostas ao exercício agudo (single session) parâmetros metabólicos. *Motriz.* 1999;1(1):32-43.
 25. Giacomelli FRB, Marçal-Natali MR. A utilização de ratos em modelos experimentais de carências nutricionais. *Arq. Cienc. Saúde Unipar.* 1999;3(3):239-49.
 26. Gopalan S. Malnutrition: causes, consequences, and solutions. *Nutr.* 2000;16(7-8):556-8. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00315-4](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00315-4)
 27. Golden MH. Evolution of nutritional management of acute malnutrition. *Indian Pediatr.* 2010;47(8):667-78.
 28. Kepecs A, Uchida N, Mainen ZF. The Sniff as a unit of an olfactory processing. *Chemical Senses.* 2006;31(2):167-79. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj016>
 29. Moura PJ, Gímenes-Júnior JA, Valentinuzzi V, Xavier GF. Circadian phase and intertrial interval interfere with social recognition memory. *Physiol Behav.* 2009;96(1):51-6. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.08.012>
 30. Silva VC, Almeida SS. Desnutrição proteica no início da vida prejudica a memória social em ratos adultos. *Rev. Nutr.* 2006;19(2):195-201. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732006000200007>
 31. Matos RJ, Orozco-Solís R, Lopes de Souza S, Manhães-de-Castro R, Bolaños-Jiménez F. Nutrient restriction during early life reduces cell proliferation in the hippocampus at adulthood but does not impair the neuronal differentiation process of the new generated cells. *Neurosci.* 2011;196:16-24. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.071>
 32. Todeschin AS, Winkelmann-Duarte EC, Jacob MHV, et al. Effects of neonatal handling on social memory, social interaction, and number of oxytocin and vasopressin neurons in rats. *Horm Behav.* 2009;56(1):93-100. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.006>
 33. Sandstrom NJ. Sex differences in the long-term effect of preweaning isolation stress on memory retention. *Horm Behav.* 2005;47(5):555-62. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.12.008>
 34. Conrad CD, Grote KA, Hobbs RJ, Ferayorni A. Sex differences in spatial and non-spatial Y-maze performance after chronic stress. *Neurobiol Learn Mem.* 2003;79(1):32-40. [https://doi.org/10.1016/S1074-7427\(02\)00018-7](https://doi.org/10.1016/S1074-7427(02)00018-7)
 35. Champagne F, Diório J, Sharma S, Meaney MJ. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(22):12736-41. <https://doi.org/10.1073/pnas.221224598>
 36. Young LJ. The neurobiology of social recognition, approach, and avoidance. *Biol Psychiatry.* 2002;51(1):18-26.
 37. Adams DB. Brain mechanisms of aggressive behavior: an updated review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(3):304-18. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.09.004>
 38. Lazaroni TL, Raslan AC, Fontes WR, et al. Angiotensin-(1-7)/Mas axis integrity is required for the expression of object recognition memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2012;97(1):113-23. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.10.003>
 39. Mokler DJ, Torres OI, Galler JR, Morgane PJ. Stress-induced changes in extracellular dopamine and serotonin in the medial prefrontal cortex and dorsal hippocampus of prenatally malnourished rats. *Brain Res.* 2007; 1148:226-33. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.02.031>
 40. Porto JA, Oliveira AGD, Largura A, Adam TS, Nunes ML. Efeitos da epilepsia e da desnutrição no sistema nervoso central em desenvolvimento: aspectos clínicos e evidências experimentais. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2010;16(1):26-31.
 41. Wainwright PE, Colombo J. Nutrition and the development of cognitive functions: interpretation of behavioral studies in animals and human infants. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):961-70.
 42. Silva EM, Oliveira LM, Almeida SS. Desnutrição proteica precoce reduz o intervalo entre tentativas de ratos em tarefa de discriminação. *Rev Bras Analise Comport.* 2014;10(2):165-74 <http://dx.doi.org/10.18542/rebac.v10i2.3480>
 43. Severino GS, Fossati IA, Padoin MJ, et al. Effects of Neonatal Handling on the Behavior and Prolactin Stress Response in Male and Female Rats at Various ages and Estrous Cycle Phases of Females. *Physiol Behav.* 2004;81(3):489-98. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.019>
 44. Woodley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci.* 1992;12(7):2549-54.