

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**LABORATÓRIO DE FISILOGIA CARDIOVASCULAR – NUPEB**

***Disfunção Autonômica Cardíaca na Resposta Cronotrópica  
Barorreflexa em ratos submetidos à Desnutrição Protéica***

**AUTOR: Igor de Oliveira Loss**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Júnior**

*Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação do  
Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas da  
Universidade Federal de Ouro Preto, como parte integrante  
dos requisitos para obtenção do título de Mestre, em  
Ciências Biológicas, área de concentração: Bioquímica  
Estrutural e Fisiológica.*

**Ouro Preto, março de 2006**

*Este trabalho foi realizado no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular do Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, com o auxílio do CNPq, FAPEMIG e UFOP.*

*Ainda bem “que a vida acontece quando você está ocupado fazendo outras coisas”, pois, “a vida não se resume a quantas vezes você respira e sim aos momentos que tiram o seu fôlego”. Mas por que digo isso? Não importa muito a resposta, pois, “quando pensamos que encontramos todas as respostas, vem a vida e muda todas as perguntas”. Importa que foram numerosos e marcantes os laços de amizade e fraternidade conquistados no cotidiano das maravilhosas cidades de Ouro Preto e Mariana.*

# *Dedicatória*

*À Dona Sebastiana, minha mamãe, por  
me permitir sua mente e suas próprias asas  
como meu mais seguro refúgio. Você é a  
instituição de maior credibilidade em minha  
vida a mais de 25 anos.*

*À minha irmã Ariadne pelo apoio  
familiar e incentivo.*

# *Agradecimentos*

*A Deus, obrigado pelo amor e liberdade.*

*À Mamãe, obrigado pela grandeza e imponência de seu amor.*

*Ao Povo Brasileiro, especificamente, aos bons pagadores de impostos, que sustenta minha formação a mais de 10 anos em escolas de ensino público, gratuito e de qualidade.*

*Aos meus irmãos Taranóicos, que devido a nossa amizade e companheirismo celebraremos juntos mais essa vitória.*

*Aos meus colegas da antiga equipe de Vigilância Sanitária e Epidemiológica de O.P., especialmente, a nutricionista Raquel Prazeres pelo incentivo, apoio e amizade.*

*À “galera” do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular – Antônio, Arlete, Arthur, Carlito, Dani, Eduardo, Graça, Joelma, Leonardo, Manuel, Vanessa - pela amizade, incentivo, apoio, companheirismo, ensinamentos e diversão.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Júnior, pelo exemplo, pela confiança, pela paciência, pela amizade, pelos diversificados ensinamentos e por escancarar a porta do saber científico para mim na iniciação científica e mestrado.*

*Ao Prof. Dr. Marcelo Eustáquio Silva, pelo exemplo, pela amizade, pelo apoio, pela paciência, pela prontidão, pelo incentivo e ensinamentos.*

*Ao Prof. Dr. Márcio Flávio Dutra Moraes, pelo exemplo, pela amizade, pela paciência, pela simplicidade, pela prontidão, nobreza e presteza de seus ensinamentos.*

*Ao Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva, pela amizade, pela paciência, pela simplicidade, pela prontidão, nobreza e presteza de seus ensinamentos.*

*Ao Miltinho pela contribuição nas tarefas do Laboratório, pelo exemplo de esperança e amizade.*

*Ao Jair e a Cida, pela assistência e disposição prestadas.*

*Aos colegas de mestrado, pela amizade, união, estudos e diversão.*

*Aos demais professores e colegas do NUPEB pelo convívio, auxílio e companheirismo.*

## *Resumo*

Publicações prévias do nosso Laboratório demonstraram, em ratos, que a desnutrição protéica promovida após a amamentação causa alterações na sensibilidade do reflexo barorreceptor. O sistema baroreflexo atua sobre a atividade eferente simpática e parassimpática contrapondo as alterações da pressão arterial. Neste trabalho, avaliamos os componentes simpático e parassimpático na resposta neurovegetativa cronotrópica cardíaca decorrente da estimulação barorreflexa em ratos desnutridos. Foram utilizados 52 ratos Fischer machos divididos em 2 grupos: controle (n=26) e desnutrido (n=26). Durante 35 dias o grupo controle recebeu uma dieta com 15% de proteína e o grupo desnutrido 6%. A sensibilidade barorreflexa foi avaliada por injeções de L-fenilefrina (0,25 a 4,0  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , i.v.) ou nitroprussiato de sódio (0,7 a 10,0  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , i.v.) administradas em bolus antes e após bloqueio autonômico. Ganhos barorreflexos, efeitos vagal e simpático sobre a modulação da frequência cardíaca e a latência barorreflexa foram estudados. O índice bradicárdico mostrou-se aumentado nos animais desnutridos antes dos bloqueios autonômicos ( $-1,93 \pm 0,83$  vs  $-1,64 \pm 0,65$  bpm/mmHg) e após o bloqueio atropinérgico ( $-0,44 \pm 0,40$  vs  $-0,19 \pm 0,29$  bpm/mmHg) contudo, apresentou-se diminuído sob bloqueio  $\beta_1$  adrenérgico ( $-0,99 \pm 0,49$  vs  $-1,68 \pm 0,74$  bpm/mmHg). Já o índice taquicárdico apresentou-se diminuído no grupo desnutrido ( $-0,90 \pm 0,59$  vs  $-1,37 \pm 0,60$  bpm/mmHg) apenas na situação de bloqueio atropinérgico. A latência do reflexo barorreceptor foi avaliada pelo intervalo de tempo compreendido entre o pico de ação das drogas vasoativas e a máxima resposta cronotrópica barorreflexa. Foram observadas latências aumentadas nas respostas bradicárdicas dos ratos desnutridos nas situações livres de bloqueios ( $5,70 \pm 4,51$  vs  $1,99 \pm 2,3$  s) e sob bloqueio vagal ( $15,13 \pm 9,91$  vs  $5,31 \pm 6,44$  s), assim como nas respostas taquicárdicas desses animais quando encontravam-se sob bloqueio atropinérgico ( $8,25 \pm 6,81$  vs  $4,64 \pm 2,84$  s). O efeito vagal demonstrou-se diminuído nos animais submetidos a restrição protéica ( $87 \pm 42$  vs  $124 \pm 52$  bpm), ao passo que o efeito simpático mostrou-se superior neste grupo experimental ( $111 \pm 42$  vs  $54 \pm 30$  bpm). Os resultados apresentados indicam que a restrição protéica foi capaz de promover uma disfunção autonômica cardíaca em ratos. Tal disfunção parece envolver aumento da atividade simpática, prejuízo vagal e ainda um retardo na ativação do reflexo barorreceptor.

## *Abstract*

Previous publications from our Laboratory showed that rats submitted to protein malnutrition have alterations in the sensitivity of the baroreceptor reflex. The baroreflex modulates sympathetic and parasympathetic activity in order to maintain the blood pressure homeostasis. In this work, we evaluate the sympathetic and parasympathetic components of the neurovegetative chronotropic cardiac response after baroreflex stimulation in malnourished rats. Male Fischer rats were divided in 2 groups: control (n=26) and low protein (n=26). During 35 days the control group received 15% of protein while the experimental group received 6% of protein in diet. The baroreflex sensitivity was evaluated by *bolus* injections of L-phenylephrine (0,25 to 4,0 mg/Kg, i.v.) or sodium nitroprusside (0,7 to 10,0 mg/Kg, i.v.) before and after the autonomic blockade. The baroreflex gain, vagal and sympathetic effect on the chronotropic response and the baroreflex latency were studied. The bradycardic index was increased in malnourished rats before autonomic blockades (-1,93±0,83 versus -1,64±0,65 bpm/mmHg) and after the atropinergic blockade (-0,44±0,40 versus -0,19±0,29 bpm/mmHg); however, it was diminished under  $\beta_1$ -adrenergic blockade (-0,99±0,49 versus -1,68±0,74 bpm/mmHg). The tachycardic index was diminished in the low protein group (-0,90±0,59 bpm/mmHg versus -1,37±0,60 bpm/mmHg) only after atropinergic blockade. The baroreceptor reflex latency was evaluated by the interval of time between the maximum effect of the vasoactive drugs in arterial pressure and the maximum chronotropic baroreflex response. We observed increased latencies of the bradycardic response of malnourished rats (5,70±4,51 versus 1,99±2,3s) during blockage-free situations and also under vagal blockade (15,13±9,91 versus 5,31±6,44s). The same effect was observed for the tachycardic response under atropinergic blockade (8,25±6,81 versus 4,64±2,84s). The vagal effect was diminished (87±42 versus 124±52 bpm) in rats submitted to protein restriction, while the sympathetic effect was increased in this experimental group (111±42 versus 54±30 bpm). The results presented in this study indicate that protein restriction can promote cardiac autonomic dysfunction in rats. Such dysfunction seems to involve an increased sympathetic activity, vagal damage and a delay in the activation of the baroreceptor reflex.

<b>1 - Introdução</b>	<b>2</b>
1.1 – <i>Desnutrição</i>	2
1.2 – <i>Desnutrição e o reflexo barorreceptor</i>	9
<b>2 – Objetivos</b>	<b>15</b>
2.1 – <i>Objetivo Geral</i>	15
2.2 – <i>Objetivos Específicos</i>	15
<b>3 – Materiais e Métodos</b>	<b>16</b>
3.1 – <i>Modelo animal – Desnutrição Protéica</i>	16
3.2 – <i>Preparação das drogas</i>	17
3.3 – <i>Confecção e implantação de cânulas arteriais e femorais</i>	19
3.4 – <i>Registro da pressão arterial e da frequência cardíaca</i>	19
3.5 – <i>Estímulo do reflexo barorreceptor</i>	20
3.6 – <i>Bloqueio autonômico cardíaco</i>	20
3.7 – <i>Análise dos dados</i>	21
3.8 – <i>Análise estatística</i>	23
<b>4 – Resultados</b>	<b>24</b>
4.1 – <i>Efeito da desnutrição após o desmame sobre o peso corporal dos ratos</i>	24
4.2 – <i>Efeito da desnutrição sobre a FC e PAM basais</i>	25
4.3 – <i>Efeito do bloqueio atropinérgico ou <math>\beta</math> adrenérgico cardíaco sobre os níveis de FC e PAM</i>	26
4.4 – <i>Efeito vagal e simpático sobre a FC dos animais desnutridos</i>	26
* <i>Diferença significativa comparada ao grupo controle (<math>P &lt; 0,05</math>), indicado pelo teste t de Student</i>	27
4.5 – <i>Reflexo barorreceptor em ratos submetidos à desnutrição protéica</i>	28
4.6 – <i>Efeito do bloqueio vagal na resposta barorreflexa de ratos submetidos à desnutrição protéica</i>	28
4.7 – <i>Efeito do bloqueio simpático cardíaco na resposta barorreflexa de ratos submetidos à desnutrição protéica</i>	29
4.8 – <i>Efeito do bloqueio duplo na resposta barorreflexa de ratos submetidos à desnutrição protéica</i>	29
<b>5 – Discussão</b>	<b>36</b>
<b>6 – Conclusão</b>	<b>47</b>
<b>7 – Referências Bibliográficas</b>	<b>49</b>
<b>8 – Apêndice</b>	<b>57</b>
<b>9 – Produção Científica</b>	<b>69</b>
9.1 – <i>Resumos Publicados em Congressos Nacionais</i>	69
9.2 – <i>Artigos Completos em Periódicos Locais</i>	69



## *Índice de Figuras*

<b>Figura 1</b> – Cronograma da metodologia de desnutrição protéica.....	16
<b>Figura 2</b> – Protocolo de avaliação da participação autonômica cardíaca em ratos acordados controles ou submetidos à desnutrição protéica pós-amamentação.....	21
<b>Figura 3</b> – Representação dos parâmetros avaliados em cada estimulação baroreflexa por aumentos (A) ou quedas (B) da pressão arterial média (PAM) em ambos os grupos experimentais, desnutrido e controle.....	23
<b>Figura 4</b> - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos.....	24
<b>Figura 5</b> – Níveis basais de PAM (A) e FC(B) dos grupos controle e desnutrido.....	25
<b>Figura 6</b> – Efeito vagal (A) e simpático (B) sobre o controle da FC nos grupos controle e desnutrido.....	27
<b>Figura 7</b> – Sensibilidade do reflexo barorreceptor em animais controles ou desnutridos.....	30
<b>Figura 8</b> – Latência do reflexo barorreceptor em animais controles ou submetidos à desnutrição protéica.....	31
<b>Figura 9</b> – Sensibilidade do reflexo barorreceptor em animais controles ou desnutridos após bloqueio vagal.....	32
<b>Figura 10</b> – Latência do reflexo barorreceptor em animais controles ou submetidos à desnutrição protéica após bloqueio vagal.....	33
<b>Figura 11</b> – Sensibilidade do reflexo barorreceptor em animais controles ou desnutridos após bloqueio simpático cardiosseletivo.....	34
<b>Figura 12</b> – Latência do reflexo barorreceptor em animais submetidos à desnutrição protéica sob bloqueio simpático cardiosseletivo.....	35

## *Índice de Tabelas*

<b>Tabela I</b> – Composição das dietas (g/100g de ração).....	17
<b>Tabela II</b> – Efeito da desnutrição sobre o peso corporal dos ratos (g/100g de ração).....	56
<b>Tabela III</b> – Níveis basais de PAM e FC em ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.....	57
<b>Tabela IV</b> – Níveis médios de PAM e FC antes e após os bloqueios autonômicos cardíacos.....	58
<b>Tabela V</b> – Efeito vagal sobre a modulação da FC.....	59
<b>Tabela VI</b> – Efeito simpático sobre a modulação da FC.....	59
<b>Tabela VII</b> – Variações de PAM e FC, Índice Bradicárdico (IB) e Período de Latência (L) das respostas barorreflexas decorrentes de injeções endovenosas de Fenilefrina nos animais dos grupos controle e desnutrido.....	60
<b>Tabela VIII</b> – Variações de PAM e FC, Índice Taquicárdico (IT) e Período de Latência (L) das respostas barorreflexas decorrentes de injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio nos animais dos grupos controle e desnutrido.....	62
<b>Tabela IX</b> – Variações de PAM e FC, Índice Bradicárdico (IB) e Período de Latência (L) das respostas reflexas decorrentes de injeções endovenosas de Fenilefrina nos animais dos grupos controle e desnutrido sob bloqueio vagal.....	64
<b>Tabela X</b> – Variações de PAM e FC, Índice Taquicárdico (IT) e Período de Latência (L) das respostas reflexas decorrentes de injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio nos animais dos grupos controle e desnutrido sob bloqueio vagal.....	65
<b>Tabela XI</b> – Variações de PAM e FC, Índice Bradicárdico (IB) e Período de Latência (L) das respostas reflexas decorrentes de injeções endovenosas de Fenilefrina nos animais dos grupos controle e desnutrido sob bloqueio simpático.....	66
<b>Tabela XII</b> – Variações de PAM e FC, Índice Taquicárdico (IT) e Período de Latência (L) das respostas reflexas decorrentes de injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio nos animais dos grupos controle e desnutrido sob bloqueio simpático.....	67

# ***1 - Introdução***

## ***1.1 – Desnutrição***

A alimentação e a nutrição constituem requisitos básicos para a promoção e a proteção da saúde, possibilitando a afirmação plena do potencial de crescimento e desenvolvimento humano, com qualidade de vida e cidadania (Ministério da Saúde, 2003). Apesar desses atributos estarem consignados na Declaração Universal dos Direitos Humanos, promulgada há mais de 50 anos, a Desnutrição Protéico-Calórica permanece sendo um dos mais importantes problemas de saúde pública dos países em desenvolvimento, devido a sua alta prevalência relacionada às taxas de mortalidade infantil, ao prejuízo no crescimento físico e ao inadequado desenvolvimento econômico e social (de Onis e cols., 2000; Shills e cols., 1998).

Diversas circunstâncias tem contribuído para que essa situação, no mundo subdesenvolvido, tenha mudado substancialmente nos últimos anos, mesmo dentro de um contexto de turbulências econômicas, políticas e sociais. As estimativas da Organização Mundial da Saúde indicam que o mundo em desenvolvimento experimenta uma considerável redução das taxas de desnutrição infantil, cerca de 47% em 1980 para, aproximadamente, 33% em 2000 e 29% em 2005 (de Onis e cols., 2000). Dentre outros diversos fatores, os estudos desenvolvidos, especialmente nesses países, com fins acadêmico-científicos tem servido também como um sólido alicerce à elaboração e direcionamento de políticas de saúde pública. Afinal, tecnologia e conhecimento, além da ação educacional, são fatores decisivos para enfrentar de maneira definitiva os problemas de necessidade básica, como a desnutrição e suas raízes econômico-sociais.

Embora o Brasil comungue desses avanços, 10,5% das crianças brasileiras abaixo de cinco anos tem desnutrição moderada ou severa; mantendo a desnutrição, ainda hoje, como uma causa significativa da mortalidade infantil neste país (Mondini & Monteiro, 1997; Sawaya e cols., 2003). De acordo com o Programa Mundial de Alimentos das Nações Unidas, o Brasil é o país da América do Sul com o maior número de subnutridos, 15,6 milhões de pessoas. Apesar disso representar apenas cerca de 8% da população, a situação brasileira é considerada das mais críticas e paradoxais, uma vez que nosso país é um dos maiores produtores de alimentos do mundo. O esforço mundial para o combate à fome tem, portanto,

um respeitável alicerce na realidade brasileira. Recentemente, o governo brasileiro chegou até mesmo a criar seu próprio programa alimentar, o Fome Zero.

É válido ressaltar que um programa alimentar como o brasileiro, não pode vislumbrar apenas matar a fome, por assim dizer. Trata-se de uma reflexão mais ampla, envolvendo aspectos econômicos da distribuição de renda, cultura e educação alimentar das famílias. O Fome Zero propõe uma integração das políticas de melhoria de renda com as ações de combate à fome (Belik e cols., 2003). Isso demonstra que a questão da segurança alimentar não deve ter um caráter imediatista. É preciso garantir quantidade, qualidade e continuidade no acesso a boa alimentação, além de condições de vida adequadas às pessoas, para assegurar que a fome de hoje não se torne desnutrição amanhã.

Mas o que é desnutrição? A desnutrição não é tão fulgaz quanto a fome. O que denominamos de desnutrição ou subnutrição, é a consequência da ingestão contínua de uma dieta insuficiente para atender ao gasto de energia e/ou proteína de cada indivíduo. Para suprir as necessidades energéticas, a energia fornecida pela dieta deve atender os gastos com a taxa metabólica basal, os efeitos térmicos da alimentação e o gasto relacionado ao grau de atividade física do indivíduo. As proteínas por sua vez, fornecem aminoácidos que regulam e cumprem funções fisiológicas e metabólicas (Morgan & Weinsier, 1998). Assim, a composição das proteínas da dieta é um fator importante a se considerar, uma vez que dos 20 aminoácidos das proteínas, pelo menos 9 são considerados essenciais, ou seja, não são sintetizados pelo organismo e devem ser adquiridos através da alimentação. Dessa forma, a restrição nutricional que resulte num deficiente aporte, transporte ou utilização de nutrientes (especialmente energia e proteínas) pelas células do organismo, pode acarretar uma série de disfunções, principalmente se a desnutrição for imposta durante o período intra-uterino ou mesmo no período pós-natal (Sawaya, 1997).

A subnutrição nas fases iniciais da vida em humanos é sinônimo de crescimento deficiente, ou seja, crianças desnutridas são mais baixas e pesam menos que deveriam para a sua idade. Também em animais observa-se um prejuízo no desenvolvimento e no tamanho, com depleção de massa muscular e diminuição do peso (Winick & Noble, 1966). Assim, de uma forma geral, a diminuição do peso e tamanho corporais frente a idade, durante as fases de desenvolvimento físico, são distúrbios comumente atribuídos a um processo de desnutrição. Mas para um esclarecimento ainda mais aprofundado dos danos que uma restrição nutricional

acarreta em todo o organismo, tornou-se essencial a prática de experimentos com o uso de animais, tendo em vista que em humanos, os estudos do efeito dessa restrição emanam com mais frequência das observações do que das averiguações experimentais.

Variadas formas de induzir desnutrição experimental em animais tem sido descritas. Em muitos trabalhos isso é feito durante a gestação, diminuindo o teor protéico da dieta das fêmeas grávidas (Tonkiss e cols., 1998). Já em outros estudos aumenta-se o número de filhotes por ninhada durante a amamentação, levando à competição pelo leite materno (Bell & Slotkin, 1988) ou reduzindo o conteúdo de proteínas da dieta oferecida à fêmea que está amamentando (Pedrosa & Moraes-Santos, 1987). Há trabalhos cujo método consiste em abrandar o suprimento protéico da dieta logo após o desmame (Agarwal e cols., 1981), ou ainda, fazê-lo mais tardiamente (Ferreira e cols., 2003; Lukoyanov & Andrade, 2000). O rato é o animal mais utilizado nestes estudos, pois além de ser de fácil manuseio e se adequar às diferentes metodologias de desnutrição, ele também possui metabolismo acelerado. Esta última característica possui relevância especial, porque permite investigações experimentais rápidas, principalmente, daqueles distúrbios promovidos apenas tardiamente pela desnutrição no ser humano.

Mesmo assim, muitos danos oriundos de uma desnutrição continuam sendo largamente apontados através de evidências epidemiológicas. Elas tem atrelado o baixo peso ao nascer com doenças coronarianas (Fall e cols., 1995; Frankel e cols., 1996), morte cardiovascular (Barker e cols., 1989; Frankel e cols., 1996), e diabetes mellitus do tipo 2 (Barker e cols., 1993) na vida do adulto. Foi encontrada uma relação inversa entre o peso ao nascer e as concentrações do triglicérideo sérico em crianças e em adultos (Donker e cols., 1997; Fall e cols., 1995; Mi e cols., 2000). Além disso, foi comprovada uma relação positiva entre o peso no nascimento e as concentrações das lipoproteínas de alta-densidade no plasma (HDL)(Fall e cols., 1995; Mi e cols., 2000). Recentemente, demonstrou-se que indivíduos que sofreram desnutrição no primeiro ano de vida, independente do peso ao nascer, são mais susceptíveis aos efeitos adversos do metabolismo da insulina e tolerância à glicose (Gonzalez-Barranco e cols., 2003). Alguns estudos tem demonstrado, ainda, que ambas pressões sanguíneas, sistólica e diastólica, tem relação inversa com o peso ao nascer (Barker e cols., 1990; Leon e cols., 1996). Assim sendo, as observações provindas de estudos epidemiológicos tem sido, de toda forma, esclarecedoras e em muito tem contribuído ao indicar que a

desnutrição, em especial a precoce, pode causar distorções bioquímicas, fisiológicas e cardiovasculares, de forma a repercutir na saúde do adulto.

Experimentalmente, nosso Laboratório demonstrou aumento significativo da Pressão Arterial Média (PAM) e da Frequência Cardíaca (FC) basais, bem como aumento da variabilidade desses parâmetros em ratos submetidos a desnutrição protéica, iniciada após a amamentação (Oliveira e cols., 2004). A desnutrição tem, portanto, se mostrado altamente relacionada à hipertensão, em variadas fases do desenvolvimento, tanto em humanos como em animais experimentais. Tendo em vista a classificação da hipertensão como problema de saúde pública, é válido ressaltar que pouco se sabe sobre os mecanismos que desencadeiam a hipertensão arterial. A conservação da Pressão Arterial (PA) em patamares adequados para perfundir e, por consequência, nutrir os tecidos, é um atributo básico para a homeostase e sobrevivência do organismo. Como o sistema cardiovascular possui papel essencial nessa manutenção, de forma integrada a outros sistemas fisiológicos como o renal, o endotélio vascular, o endócrino e o neural; as alterações na PA atribuídas à desnutrição podem estar fortemente relacionadas a danos nesses sistemas, em diversos níveis.

Foram confirmadas, em modelos experimentais e clínicos, importantes alterações promovidas pela desnutrição de possível repercussão na função renal. Em animais submetidos a restrição protéica foi observado aumento na resistência vascular renal e valores elevados de norepinefrina e epinefrina plasmáticas, podendo também apresentar alterações na hemodinâmica intra-renal (Benabe e cols., 1993; Benabe & Martinez-Maldonado, 1998). Além disso, crianças e adultos subnutridos possuem taxa de filtração glomerular e fluxo renal plasmático diminuídos, bem como redução da capacidade de concentração de urina (Benabe & Martinez-Maldonado, 1998). Foi demonstrado também um aumento na expressão renal dos mRNAs codificadores da renina e enzima conversora de angiotensina (ECA) (Martinez-Maldonado e cols., 1993). No sangue, a renina atua sobre o angiotensinogênio formando a angiotensina I que, principalmente nos pulmões, é então convertida em angiotensina II por ação da ECA. A angiotensina II é promotora de vasoconstrição, diminui a excreção de sal e água pelo rim e induz a produção de aldosterona pelas células supra-renais. A aldosterona, por sua vez, aumenta ainda mais a reabsorção de sal e água nos túbulos renais. Diante disso, disfunções humorais e renais estão fortemente relacionadas entre as possíveis responsáveis pelas alterações na regulação da PA promovidas por uma desnutrição.

O endotélio vascular, por sua vez, exerce papel fundamental na regulação do tônus vascular e da resistência periférica, por meio da síntese e da secreção de inúmeros compostos vasoativos, proporcionalizando uma regulação bem regionalizada do fluxo sanguíneo e PA. Além da endotelina e de outros vasoconstritores, tais como a angiotensina II e o tromboxano, o endotélio é também capaz de produzir compostos vasorrelaxantes, cuja relevância fisiológica pode ser ainda maior. O mais importante desses compostos é, sem sombra de dúvida, o Óxido Nítrico (NO). Um estudo de Brawley e cols. (2003) observou hipertensão e disfunção vascular em filhotes de ratas submetidas a uma restrição protéica durante o período gestacional. Segundo os autores, uma reduzida vasodilatação pode ser um potencial mecanismo subjacente à elevada PA observada nesse modelo. Anormalidades na via NO-cGMP podem talvez esclarecer a alteração da função observada (Brawley e cols., 2003). Além disso, já é conhecido que a desnutrição protéica em ratos reduz a atividade da NO-sintase no cérebro, coração, pulmões e músculo esquelético, dentre outros tecidos (Wu e cols., 1999). Logo, é facilmente perceptível que danos endoteliais vasculares promovidos pela desnutrição podem ter significativas repercussões no controle da PA.

O sistema nervoso é outra peça chave em diversos mecanismos de controle da PA, vítima de inúmeros danos provindos de uma insuficiente ingestão protéico-calórica. Principalmente nas primeiras fases da vida, a desnutrição pode acarretar diminuições do crescimento cerebral (número e tamanho das células), da mielinização do nervo, da produção de neurotransmissores e da velocidade de condução nervosa. Um estudo a respeito da reversibilidade do efeito da desnutrição no período de lactação sobre a síntese protéica neuronal *in vivo*, demonstra que a desnutrição nesse período prejudica, irreversivelmente, a síntese protéica dos neurônios, podendo comprometer a ramificação dessas células e a estabilização das sinapses (Pedrosa & Moraes-Santos, 1987). Recentemente foi demonstrado que a desnutrição neonatal em ratos produz diminuição da liberação de glutamato em diversas regiões do Sistema Nervoso Central (SNC) como no córtex e tronco cerebrais e no hipocampo (Batista, 2004). Em modelos de desnutrição após a amamentação Agarwal e cols. (1981) demonstraram prejuízos na atividade de diversas enzimas cerebrais relacionadas ao metabolismo do glutamato, bem como redução nas concentrações de vários aminoácidos como o ácido aspártico e glutâmico e a alanina no cérebro de ratos. O glutamato é o principal aminoácido excitatório neurotransmissor no SNC de mamíferos. A transmissão glutamatérgica

pode ter um papel relacionado com aprendizado e memória (Izquierdo & Medina, 1997) e com processos de plasticidade no cérebro (Ozawa e cols., 1998). Assim, é evidente a ocorrência de diversos distúrbios no SNC em decorrência da desnutrição imposta em diversas fases da vida.

Trabalhos mais recentes tem observado em crianças entre 3 e 36 meses, com desnutrição moderada a severa, anormalidades em imagens de ressonância magnética cranial, sugerindo evolução para um quadro de atrofia cerebral (Odabas e cols., 2005b). Foram relatados ainda, distúrbios no potencial auditivo do tronco cerebral, os quais os pesquisadores julgam ser devido aos defeitos de mielinização das vias auditivas dessa região (Odabas e cols., 2005a). É importante ressaltar que a mielinização do SNC, se completa somente após o nascimento, e no Sistema Nervoso Periférico, a mielina, responsável pela maior velocidade de condução de impulsos nervosos, continua se desenvolvendo durante a infância enquanto os nervos se estendem e crescem. Isso permite concluir que o processo de mielinização, ainda nessa fase, pode ser alterado em consequência de uma desnutrição (Nóbrega e cols., 1986). Além do mais, mesmo em algumas regiões do SNC foram demonstradas alterações em modelos tardios de desnutrição protéica em ratos (Agarwal e cols., 1981; Lukoyanov & Andrade, 2000).

Importantes áreas do SNC, como o hipotálamo e o hipocampo, têm influência sobre o equilíbrio nutricional ou são vulneráveis a manipulações nutricionais após o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso. O hipotálamo contém muitos circuitos neuronais que regulam aquelas funções vitais que variam com os estados emocionais, como por exemplo, a temperatura, os batimentos cardíacos, a pressão sanguínea, a sensação de sede e de fome, etc. Ele controla, ainda, grande parte do sistema endócrino através de uma glândula localizada em seu assoalho, a hipófise. Desse modo, o hipotálamo é um dos grandes responsáveis pelo equilíbrio orgânico interno (a homeostasia). Foi demonstrado que o hipotálamo lateral e, provavelmente, o hipotálamo ventromedial são regiões de importante papel no reconhecimento das deficiências nutricionais (Torii e cols., 1998). Dessa forma, é possível que alterações nutricionais promovidas pela desnutrição, mesmo que tardia, tenham repercussões no sistema endócrino e nos demais mecanismos regulatórios da PA.

Já o hipocampo, é uma pequena estrutura bilobular alojada profundamente no centro do cérebro. Ele captura e armazena as sensações e emoções de uma experiência. Um hipocampo intacto possibilita ao animal comparar as condições de uma ameaça atual com



experiências passadas similares, permitindo-lhe, assim, escolher qual a melhor opção a ser tomada para garantir sua preservação. A desnutrição protéica em ratos, iniciada somente aos dois meses de idade e mantida por oito meses com 8% de caseína, ainda tem mostrado que há perda de neurônios e sinapses do hipocampo e prejuízo comportamental hipocampo-dependente (Lukoyanov & Andrade, 2000). Vale lembrar que assim como o hipotálamo, o hipocampo e as amígdalas são importantes componentes do sistema límbico, o qual comanda certos comportamentos e emoções necessários à sobrevivência de todos os mamíferos. As estruturas envolvidas com a emoção se interligam intensamente e nenhuma delas é exclusivamente responsável por este ou aquele tipo de estado emocional. A estimulação de algumas dessas estruturas, como é o caso do córtex límbico e sua relação com núcleos hipotalâmicos, cursa com alterações comportamentais e cardiovasculares (Rasia-Filho e cols., 2004). A ligação entre o estresse emocional e a gênese da hipertensão arterial, por exemplo, vem sendo alvo de grande interesse na literatura.

Tomados juntos, esses trabalhos nos apontam que os distúrbios promovidos pela desnutrição no sistema nervoso podem ser dos mais diversos e significar prejuízos na formação dos neurônios, sinapses e receptores, na produção e liberação de neurotransmissores, mudanças comportamentais, dentre outros. Naturalmente, essas disfunções podem ter diversas implicações no controle da função cardiovascular, e na regulação reflexa da Pressão Arterial (PA).

Os determinantes da PA, o débito cardíaco e a resistência periférica, são ajustados através de mecanismos complexos envolvendo o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e vários sistemas humorais (Jordan, 1995). Trabalhos anteriores do nosso Laboratório tem demonstrado alterações cardiovasculares verificadas na desnutrição protéica pós-natal, como aumento nos níveis basais e na variabilidade da PAM e FC, além de mudanças reversíveis na sensibilidade de importantes reflexos cardiovasculares, como o barorreflexo (Oliveira e cols., 2004; Tropa e cols., 2001). Neste modelo experimental foi demonstrado ainda um aumento do tônus simpático vasomotor e redução do Índice Autonômico Cardíaco (IAC) (Martins e cols., 2004; Tropa e cols., 2001). O IAC é um índice utilizado na avaliação do balanço autonômico sobre o coração (Goldberger, 1999). Esses achados nos remetem a imaginar a ocorrência de desajustes autonômicos no controle da PA, desencadeados pela desnutrição protéica. Frente a essa conjuntura, o estudo da participação dos componentes autonômicos cardíacos na resposta

baroreflexa seria de grande valia no esclarecimento dos transtornos cardiovasculares promovidos pela desnutrição.

## ***1.2 – Desnutrição e o reflexo barorreceptor.***

O sistema cardiovascular, através da atuação de mecanismos a curto e a longo prazos, possui papel essencial na manutenção da PA em faixas relativamente estreitas. Momento a momento, o controle da função cardiovascular só é possível devido a existência de mecanismos reflexos. Esta ação reflexa se dá via SNA descrito como um sistema eferente motor que coordena, dentre outros processos, a regulação da PA, através de suas divisões simpática e parassimpática (Guyton, 1992). Na ativação dessa maquinaria que detecta e corrige a PA a curto prazo, estão envolvidos receptores, vias aferentes, centros de integração, vias eferentes e órgãos efetadores. Os receptores captam as perturbações na PA, e emitem sinais que são conduzidos pelas fibras aferentes até o SNC. A partir deste, a resposta é gerada e transmitida pelas vias eferentes até o órgão efector.

O reflexo barorreceptor é o principal responsável pela regulação rápida da PA. Os barorreceptores (ou pressorreceptores) estão localizados nas paredes das grandes artérias (seio carotídeo e arco aórtico), sendo estimulados pela distensão arterial. Essas terminações se distribuem na camada adventícia, próximo à borda médio-adventicial da parede vascular, onde se ancoram aos demais constituintes do vaso, envoltas por colágeno e elastina. Conseqüentemente, são parte integrante da estrutura vascular (Haibara & Santos R.A.S, 2000). As informações originárias nos barorreceptores carotídeos e aórticos são transmitidas, respectivamente pelos nervos glossofaríngeo e vago, até o Núcleo do Trato Solitário (NTS), localizado no bulbo, onde ocorre a primeira sinapse deste reflexo. Elevações abruptas na PA resultam em aumento na frequência de disparo de potenciais de ação ao longo dessas vias, e reduções na PA geram o oposto (Timm e cols., 2003).

No NTS essa maior assiduidade dos potenciais de ação ativa as vias simpatoinibitórias do barorreflexo. Tais vias envolvem projeções excitatórias do NTS para a região caudal ventrolateral do bulbo (*Caudal Ventrolateral Medulla - CVLM*), e projeções inibitórias desta para a região rostral ventrolateral bulbar (*Rostral Ventrolateral Medulla - RVLM*), onde se encontram os neurônios pré motores simpáticos. A ativação desta via neuronal resulta,

portanto, numa inibição simpática, a fim de promover queda da PA. Paralelamente, projeções do NTS para o núcleo ambíguo, excitam neurônios pré-ganglionares parassimpáticos, resultando em uma conseqüente descarga vagal para o coração (Machado e cols., 1997; Verberne & Guyenet, 1992). A redução da atividade simpática e o aumento da vagal tendem a produzir uma redução da resistência periférica e do débito cardíaco, contribuindo assim, para o retorno da PA aos níveis basais. Quando ocorrem quedas súbitas da PA, o contrário também se faz verdadeiro (Haibara & Santos R.A.S, 2000).

Com relação à neurotransmissão no NTS, Talman e cols. (1980) sugeriram o L-glutamato como o principal aminoácido excitatório neurotransmissor das aferências barorreceptoras no NTS (Talman e cols., 1980). Trabalhos de Colombari e cols. (1994) corroboraram esses achados, uma vez que microinjeções bilaterais de ácido kinurênico (antagonista de aminoácidos excitatórios) no NTS promoveram o bloqueio da bradicardia reflexa induzida pela fenilefrina. Posteriormente, Chianca Jr. e cols. (1997) demonstraram que a neurotransmissão do reflexo Bezold-Jarisch no NTS também é mediada pelo L-glutamato. Esses achados corroboraram estudos de Verbene e Guyenet (1992) que sugeriram que o componente simpatoinibitório do reflexo cardiopulmonar utiliza a mesma neurocircuitaria que envolve a transmissão do barorreflexo. Portanto, a regulação da PA pelos barorreceptores, dentre outros reflexos, envolve a utilização de sistemas glutamatérgicos para neurotransmissão das aferências no NTS. As respostas mais convenientes são então evocadas sobre a resistência periférica e débito cardíaco através das divisões simpática e parassimpática do SNA .

O componente simpático do SNA é o principal determinante do tônus vasomotor, influenciando diretamente na resistência periférica, devido a fraca ou nenhuma inervação parassimpática nesses órgãos (Silva, 1994). Por outro lado, a atividade cardíaca e, portanto, o débito cardíaco é modulado por ambas as divisões, simpática e parassimpática, do SNA. Uma inibição da atividade simpática sobre o coração promove uma diminuição do seu automatismo, excitabilidade, condução e contratilidade. Com isso, há uma redução da FC e do volume sistólico, resultando em um menor débito cardíaco. Por outro lado, evidências demonstram que a modulação da FC pelos barorreceptores é, primariamente, devida à ativação cardíaco-vagal desencadeada pela estimulação de neurônios vagais localizados no núcleo ambíguo e no núcleo motor dorsal do vago (Spyer, 2002). A atividade cardíaca atende mais rápido à liberação de acetilcolina que de norepinefrina, portanto, as respostas sinusais que determinam

alterações agudas da FC são mediadas, de modo predominante, por meio da atividade reflexa vagal (Head, 2003). Assim, a divisão parassimpática do SNA também é capaz de promover alterações na FC e conseqüentemente no débito cardíaco, contribuindo assim, para a normalização da PA.

Os dois sistemas efetores da resposta barorreflexa, o cardíaco e o vascular, podem ser estudados separadamente. Para isso, o método mais utilizado consiste na administração endovenosa em doses crescentes de uma substância vasopressora e outra vasodilatadora, a fim de provocar a resposta barorreflexa por elevação ou queda da PA, respectivamente. As substâncias mais empregadas para esse efeito são a fenilefrina, um potente agonista  $\alpha_1$  adrenérgico, promotor de aumento da resistência periférica e da PA por meio da constrição dos músculos lisos vasculares; e o nitroprussiato de sódio, um doador de NO, redutor da resistência periférica e da PA por relaxamento da musculatura lisa vascular. Assim, a partir do registro da perturbação promovida na PA, e das alterações reflexas da FC e/ou atividade simpática de nervos periféricos (como o renal), podem ser derivados outros parâmetros (Campagnole-Santos & Haibara, 2001; Vasquez e cols., 1995)

O índice de sensibilidade do barorreflexo, além da regressão linear e da curva sigmóide, é um desses parâmetros, sendo um método muito utilizado na literatura para se avaliar a responsividade, ou seja, o ganho do reflexo barorreceptor. Esse valor pode ser obtido pela razão entre as alterações reflexas causadas na FC e as variações promovidas na PA ( $\Delta FC/\Delta PAM$ ). Desse modo, tal qual ocorre na análise por regressão linear, o índice de sensibilidade  $\Delta FC/\Delta PAM$  permite o acesso ao ganho barorreflexo em respostas bradicárdicas e taquicárdicas separadamente, ao passo que a curva sigmóide, obtida através da função logística, fornece apenas um valor que caracteriza o ganho do controle barorreflexo da FC (Farah e cols., 1999)

Diversos fatores podem influenciar o ganho e a eficácia do barorreflexo e a disfunção deste mecanismo, pode afetar a variabilidade cardiovascular (Lanfranchi & Somers, 2002). Krieger (1964), através da técnica de desnervação sino-aórtica, demonstrou que a secção dos nervos aferentes dos barorreceptores arteriais, promove uma elevação aguda da PAM, em ratos, denominada hipertensão neurogênica (Krieger, 1964). Os barorreceptores arteriais têm, portanto, um efeito inibitório tônico sobre o tônus simpático. Mais tarde, Cowley e cols (1973) valendo-se da técnica de Krieger, relataram uma extrema variabilidade da pressão causada por

eventos simples como deitar, levantar, alimentar e ouvir ruídos, em cães (Cowley, Jr. e cols., 1973). Isto demonstra que apesar da desnervação, os animais não apresentavam cronicamente níveis pressóricos elevados. Em consequência disso, a função barorreflexa está relacionada a uma redução da variabilidade da PA, e seu adequado funcionamento ameniza as alterações pressóricas agudas (Irigoyen & Krieger, 1998).

Embora, cronicamente, os barorreceptores sejam passíveis de adaptação a altos níveis da PA, tem sido observada a ocorrência de disfunção importante do reflexo barorreceptor na hipertensão e em outras doenças cardiovasculares, como Insuficiência Cardíaca (IC) e Diabetes *Mellitus*. As alterações da sensibilidade do barorreflexo, dentre outras demonstrações de disfunção do controle reflexo cardiovascular, associam-se à maior incidência de morte súbita e à maior mortalidade cardiovascular global em pacientes com infarto do miocárdio (La Rovere e cols., 1998).

Não é conhecido se a alteração da sensibilidade do mecanorreceptor precede ou participa no desenvolvimento da hipertensão, porém, sabe-se que ocorre uma significativa atenuação no ganho do reflexo na hipertensão arterial (McCubbin e cols., 1956). Também não está claro se o prejuízo no controle barorreflexo da FC depende da alteração da atividade vagal ou da atividade simpática cardíaca ou das duas. Evidências têm apontado para o aumento da atividade simpática, embora o componente vagal pareça predominar nas respostas reflexas de FC (Campagnole-Santos & Haibara, 2001; De Angelis e cols., 2004). De fato, a menor sensibilidade dos barorreceptores é provavelmente o maior determinante do aumento da variabilidade da PA em indivíduos hipertensos (Floras e cols., 1988; Irigoyen & Krieger, 1998) e, de forma indireta, associada às conseqüentes lesões dos órgãos-alvo (Floras e cols., 1988).

Eckberg e cols. (1971), por meio da infusão de fenilefrina para aumentar a pressão arterial, observaram que a resposta bradicárdica mediada pelo parassimpático estava atenuada em pacientes com IC, demonstrando atenuação do controle barorreflexo arterial da FC (Eckberg e cols., 1971). A progressão e o aumento da mortalidade da IC parece envolver também a ativação do Sistema Nervoso Simpático, bem como outros sistemas neuro-humorais (Francis e cols., 1993). Todavia, o mecanismo essencial responsável pela hiperatividade simpática na IC permanece desconhecido (Middlekauff, 1997).

A neuropatia autonômica cardiovascular destaca-se entre as várias formas de comprometimento neuronal do diabetes, por associar-se a um pior prognóstico e ao risco de desfechos fatais como arritmias e morte súbita (Clarke e cols., 1979). Tem sido esclarecido que indivíduos com diabetes apresentam disfunção simpática e parassimpática, em parte, devido à disfunção dos barorreceptores, o que se correlaciona com a disfunção do controle cardiovascular (Dall'Ago e cols., 1999) e com a ocorrência de morte súbita no diabetes (Thames e cols., 1994). Anormalidades da função autonômica puderam ser demonstradas em 20% a 40% dos pacientes diabéticos não selecionados, estando muitas vezes já presentes por ocasião do diagnóstico inicial da doença (Pfeifer e cols., 1984).

Assim como ocorre nessas patologias, diversos estudos tem apontado para uma associação entre a desnutrição e uma disfunção autonômica cardíaca. Estudos de Young e cols. (1985) demonstraram aumento da atividade simpática em ratos submetidos a uma dieta hipoprotéica, onde foi relatada uma aceleração do processo de “turnover” de norepinefrina nestes animais, mostrando que a composição dietética pode contribuir para alterações na atividade do Sistema Nervoso Simpático (Young e cols., 1985). Conforme já mencionado, também em animais sob restrição protéica foi observado um aumento na resistência vascular renal e valores elevados de norepinefrina e epinefrina plasmáticas (Benabe e cols., 1993; Benabe & Martinez-Maldonado, 1998).

Dados do nosso Laboratório demonstraram que a desnutrição protéica causou uma potenciação do reflexo barorreceptor. Injeções endovenosas de fenilefrina promoveram uma maior bradicardia decorrente de uma menor hipertensão, indicando um aumento do ganho do barorreflexo nesses animais. Foi observado ainda, um aumento do Tônus Vasomotor Simpático dos animais submetidos à dieta hipoprotéica, através da administração endovenosa de Prazosin. A injeção de Prazosin promoveu uma maior queda da pressão sanguínea nos desnutridos (Tropia e cols., 2001). Posteriormente, novos resultados obtidos neste mesmo modelo experimental indicaram uma redução do IAC. Esse índice pode ser utilizado, inclusive, como um fator na avaliação de risco de morte súbita. Tal valor é obtido dividindo-se a FC intrínseca pela FC basal. Assim, em dados preliminares do nosso Laboratório, o grupo desnutrido apresentou o IAC de apenas 0,88, indicando um predomínio da atividade simpática, ao passo que o grupo controle apresentou IAC de 1,08 (Martins e cols., 2004). Temos demonstrado ainda, um aumento da PAM e da FC basais, bem como um aumento da

variabilidade desses parâmetros (Oliveira e cols., 2004). De modo similar a variabilidade da PA e FC, a análise da sensibilidade do barorreflexo e os testes farmacológicos para manipulação da atividade autonômica da circulação têm sido empregadas entre as diversas ferramentas de avaliação da atividade autonômica cardiovascular (De Angelis e cols., 2004). A estimativa das atividades simpática e parassimpática sobre a FC, particularmente sobre a resposta desenvolvida pela estimulação do reflexo baroreceptor, pode ser feita através de bloqueios farmacológicos.

A Atropina é um anticolinérgico antimuscarínico que bloqueia as ações da acetilcolina ao nível dos receptores muscarínicos. Os antimuscarínicos bloqueiam o efeito vagal sobre o coração. Os vasos periféricos são pouco afetados devido à fraca ou nenhuma inervação parassimpática desses órgãos (Silva, 1994; Bertram, 1994). Assim, pode-se fazer uma avaliação da resposta baroreflexa sem a interferência da atividade parassimpática.

Já o Metoprolol bloqueia, preferencialmente, os receptores  $\beta_1$ , predominantes no coração, em relação aos receptores  $\beta_2$ , inibindo competitivamente os efeitos das catecolaminas no sítio do receptor. A contratilidade miocárdica diminui sob influência dos betabloqueadores. O tônus arteriolar aumenta devido a vasoconstrição reflexa mediada pelos receptores  $\alpha_1$ , decorrente da depressão da força contrátil do ventrículo esquerdo. Alguns betabloqueadores potencializam o efeito vasoconstritor da noradrenalina e adrenalina (Silva, 1994). A pressão arterial média (PAM) não se altera significativamente pela ação do Metoprolol, uma vez que sua ação se desenvolve, mais especificamente, junto ao coração. Com isso, poderemos avaliar as respostas baroreflexas sem a interferência da atividade simpática cardíaca.

A utilização adequadamente combinada das drogas descritas acima, em animais submetidos a uma desnutrição protéica, permite a avaliação da resposta autonômica cardíaca por estimulação do barorreflexo, uma vez que a FC passa a sofrer interferência de apenas um dos braços: simpático ou parassimpático. Portanto, nosso propósito será centrado numa avaliação sobre a participação autonômica na resposta cronotrópica desenvolvida pela atuação do reflexo baroreceptor nos animais submetidos a uma dieta hipoprotéica após a amamentação.

## **2 – Objetivos**

### **2.1 – Objetivo Geral**

Avaliar os mecanismos autonômicos envolvidos na alteração da respostas barorreflexas em ratos submetidos à desnutrição protéica.

### **2.2 – Objetivos Específicos**

Avaliar a participação do componente simpático na resposta cronotrópica barorreflexa em ratos submetidos à desnutrição protéica.

Avaliar a participação do componente parassimpático na resposta cronotrópica barorreflexa em ratos submetidos à desnutrição protéica.

Avaliar o efeito vagal sobre a modulação da FC em ratos submetidos à desnutrição protéica.

Avaliar o efeito simpático sobre a modulação da FC em ratos submetidos à desnutrição protéica.

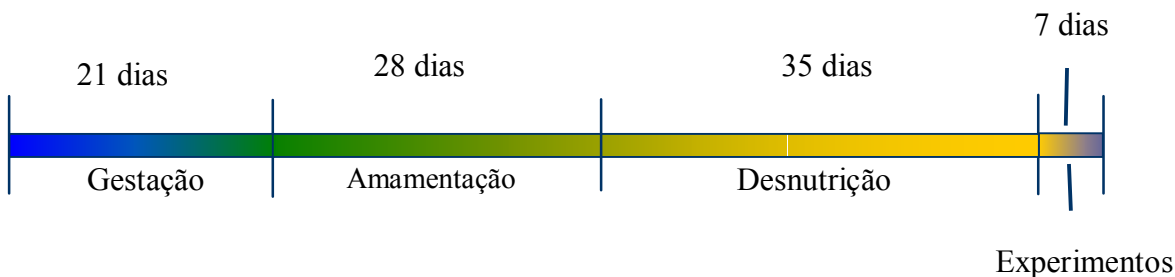


### 3 – Materiais e Métodos

#### 3.1 – Modelo animal – Desnutrição Protéica

Para a execução deste trabalho foram utilizados ratos Fischer, machos, procriados e mantidos no Laboratório de Nutrição Experimental da Escola de Nutrição, UFOP - MG, de acordo com o *Guide to the Care and Use of Experimental Animals* (Olfert & Cross, 1993). Outros procedimentos complementares, como higienização dos materiais em contato com os animais e preparo das camas (remoção do pó e esterilização) foram executados conforme protocolos prévios e em uso no nosso Laboratório.

Durante dez dias de acasalamento, duas fêmeas e um macho com, aproximadamente, quatro meses de idade foram acondicionados em gaiolas plásticas de 47 x 33 x 15 cm. Após este período, os machos foram retirados, as fêmeas colocadas em gaiolas individuais e durante o período de gestação os animais receberam ração comercial Nutrilab CR1<sup>®</sup> e água filtrada *ad libidum*. No nascimento, as ninhadas foram manipuladas aleatoriamente de maneira tal que foram mantidos oito filhotes por mãe. Estas mães continuaram recebendo a ração comercial e a água filtrada *ad libidum* e os filhotes foram amamentados durante 28 dias. Após o desmame os machos das ninhadas foram divididos em dois grupos: controle, que passou a receber dieta contendo 15% de proteína (dieta controle) e desnutrido, que passou a receber dieta com 6% de proteína (dieta de desnutrição) durante 35 dias. Após esse período e durante os próximos sete dias, os animais foram utilizados no experimento e continuaram a receber ração experimental ou foram descartados. O cronograma da metodologia de desnutrição protéica é mostrado na Figura 1.



**Figura 1** – Cronograma da metodologia de desnutrição protéica

O protocolo de preparo e manuseio da dieta de desnutrição é o mesmo utilizado por Tropia e cols., 2001 e permanece em uso no nosso laboratório. A composição das dietas oferecidas aos grupos controle e desnutrido é apresentada na Tabela 1.

*Tabela I – Composição das dietas (g/100g de ração)*

	<b>CONTROLE</b>	<b>DESNUTRIDO</b>
<b>Proteína (caseína)</b>	15	6
<b>Amido de Milho</b>	70	79
<b>Óleo de Soja</b>	8	8
<b>Mistura de Sais</b>	5	5
<b>Mistura de Vitaminas</b>	1	1
<b>Fibra (Celulose)</b>	1	1
<b>Teor Calórico</b>	422 Kcal	422 Kcal

Adaptado de Tropia e cols., 2001.

Os animais foram submetidos a um ciclo claro/escuro de 12 horas e mantidos a temperatura de 20 a 27 °C. Todos os animais foram pesados antes do início dos experimentos. Aqueles não utilizados nos 7 dias reservados aos experimentos foram sacrificados por anestesia total com éter etílico (*Nuclear*, CAQ Casa da Química, Diadema, SP) até a comprovação da parada cardiorrespiratória.

### **3.2 – Preparação das drogas**

**Salina tamponada com fosfato (PBS pH 7,2):** esta solução veículo foi preparada dissolvendo-se 8,18 g de NaCl, 1,98 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O e 0,36 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O (Synth, LABSYNTH Produtos para Laboratórios Ltda, Diadema, SP) em q.s.p. 1000,0 mL de água ultrapurificada (Milli-Q<sup>®</sup>). Antes de aferir o volume, o pH foi ajustado pra 7,2 com solução de HCl ou NaOH conforme o necessário. A solução foi esterilizada por autoclavagem a 120°C e 1,0 Kg/cm<sup>2</sup> durante 15 minutos e utilizada a temperatura ambiente, conforme protocolo em vigor em nosso laboratório.

**Tribromoetanol 2,5%:** esta solução foi preparada na concentração de 25 g/L utilizando-se 2,2,2-tribromoetanol 99% (Aldrich Chemical Co. Milwaukee, WI, USA) e veículo PBS pH 7,2. O recipiente utilizado na preparação do anestésico foi completamente envolvido em papel alumínio para evitar degradação da substância por ação da luz. Foi

utilizado um agitador termomagnético até total diluição, sob aquecimento não superior a 40°C. Já em volume final, a solução foi ultrafiltrada, acondicionada em frasco âmbar e mantida à temperatura ambiente, conforme protocolos em uso no nosso Laboratório.

**L-Fenilefrina:** como agente vasopressor foi utilizado um agonista  $\alpha_1$  adrenérgico, a L-fenilefrina. Para melhor ajuste do volume a ser injetado foram preparadas soluções em três concentrações (0,025 $\mu$ g/10 $\mu$ L; 0,05 $\mu$ g/10 $\mu$ L e 0,1 $\mu$ g/10 $\mu$ L) dissolvendo-se Cloridrato de L-Fenilefrina (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) na solução veículo. Estas soluções foram protegidas da luz para evitar degradação, acondicionadas em tubos de polietileno Eppendorf e armazenadas a -20°C até o momento do uso.

**Nitroprussiato de Sódio:** como agente hipotensor foi utilizado um doador de óxido nítrico, o Nitroprussiato de Sódio Dihidratado (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) e preparadas soluções em três concentrações (0,050  $\mu$ g/10 $\mu$ L; 0,025  $\mu$ g/10 $\mu$ L e 0,01  $\mu$ g/10 $\mu$ L), para melhor ajuste do volume a ser injetado. Estas soluções foram protegidas da luz para evitar degradação, acondicionadas em tubos de polietileno Eppendorf e armazenadas a -20°C até o momento do uso.

**Atropina:** a solução de atropina foi preparada dissolvendo-se 120,0 mg de sulfato de atropina (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) mono-hidratado em q.s.p. 25,0 mL de salina, de modo que a concentração de atropina na solução fosse de 4,0 mg/mL. O cálculo dessa concentração foi feito sobre a massa de atropina livre, ou seja, desprezando-se a massa molecular do grupamento sulfato. A solução foi protegida da luz para evitar degradação, acondicionada em tubos de polietileno Eppendorf e armazenadas a -20°C até o momento do uso.

**Metoprolol:** A solução de metoprolol foi preparada dissolvendo-se 320,2 mg de tartarato de metoprolol (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) em q.s.p. 25,0 mL de salina, de modo que a concentração de metoprolol na solução fosse de 10 mg/mL. Essa concentração foi calculada sobre a massa de metoprolol livre, ou seja, sem a presença do tartarato. A solução foi protegida da luz para evitar degradação, acondicionada em tubos de polietileno Eppendorf e estocada em freezer a -20° C.

### ***3.3 - Confeção e implantação de cânulas arteriais e femorais***

Para a confecção das cânulas foram utilizados tubos de polietileno PE-50 (Becton Dickinson and Company, 7 Loveton Circle Sparks, MD) previamente soldados a tubos de polietileno PE-10 (Becton Dickinson and Company, 7 Loveton Circle Sparks, MD), de dimensões ajustadas de acordo com o peso do animal. Para o devido registro da PA, as cânulas foram inseridas na aorta abdominal, através da artéria femoral. Todos os animais também tiveram canulada a veia femoral, para administração das drogas, de acordo com cada protocolo experimental. Antes das implantações, o interior das cânulas foi lavado e preenchido com solução veículo PBS pH 7,2 contendo heparina sódica (Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, SP, Brasil) diluída 1:40 e obstruída a extremidade livre do PE-50 com pinos de metal. Após a implantação, estas extremidades foram dirigidas por meio de um trocater ao dorso do animal e em seguida exteriorizadas para permitir o registro da PA com livre movimentação dos animais. Para os procedimentos cirúrgicos de canulação da veia e artéria femorais, os animais foram anestesiados com Tribromoetanol (250 mg/Kg, i.p.).

Após a cirurgia e antes que fossem instrumentados para realização os registros, os animais foram acondicionados em gaiolas individuais mantidas na sala de experimentos sob condições de temperatura, luminosidade e níveis de ruído controlados durante 24 horas para recuperação. Durante este período continuaram recebendo água e ração *ad libidum*. Todos os experimentos foram realizados em ratos acordados e em livre movimentação dentro de uma gaiola apropriada para a realização dos testes.

### ***3.4 – Registro da pressão arterial e da frequência cardíaca***

Para a instrumentação foi administrada através da cânula implantada na artéria femoral salina heparinizada (20:1), para evitar a formação de coágulos na extremidade das respectivas cânulas. A cânula arterial foi conectada a um transdutor ligado a um amplificador de sinais. Esse amplificador foi conectado a um conversor analógico digital PowerLab/400 (ADInstruments, Austrália).

Após essa instrumentação, os animais passaram por mais um período de adaptação de aproximadamente 45 minutos. Foi feita a aquisição dos dados referentes à Pressão Arterial Pulsátil (PAP) a partir da qual foram calculadas, “on line”, a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial média (PAM), durante todo o experimento. A comunicação de dados entre o PowerLab e o PC se deu através de um cabo conectado a uma placa SCSI. O software *Chart for Windows* criava os registros a partir dos dados enviados pelo conversor analógico/digital numa frequência amostral de 200 Hz. Os dados foram arquivados, individualmente, para cada animal, para posterior análise.

### ***3.5 – Estímulo do reflexo barorreceptor***

Ao término do período de adaptação supracitado, foram tomados 10 minutos do registro para avaliação dos parâmetros cardiovasculares basais: PAM e FC. Em seguida, iniciaram-se os ensaios no intuito de avaliar a sensibilidade do reflexo barorreceptor nas condições: livre de bloqueios autonômicos, ou frente a bloqueios farmacológicos dos componentes autonômicos simpático e/ou parassimpáticos cardíacos.

Inicialmente, foram feitas de 3 a 5 administrações endovenosas em *bolus* do agente vasopressor, L-Fenilefrina (0,25 a 4,0 µg/kg) e/ou vasodilatador, Nitroprussiato de Sódio (0,7 a 10,0 µg/kg), com o objetivo de promover alterações distribuídas entre 10 e 50 mmHg na PAM. Foi também utilizada uma injeção i.v. da solução salina. As doses foram administradas de forma randômica e sem que houvesse repetição de uma mesma dose para cada animal, antes da realização de pelo menos um bloqueio autonômico, seja do componente parassimpático ou simpático cardíacos. Foi obedecido um intervalo mínimo de 5 minutos entre uma injeção e outra, para que os níveis da PAM e FC retornassem a valores próximos aos basais.

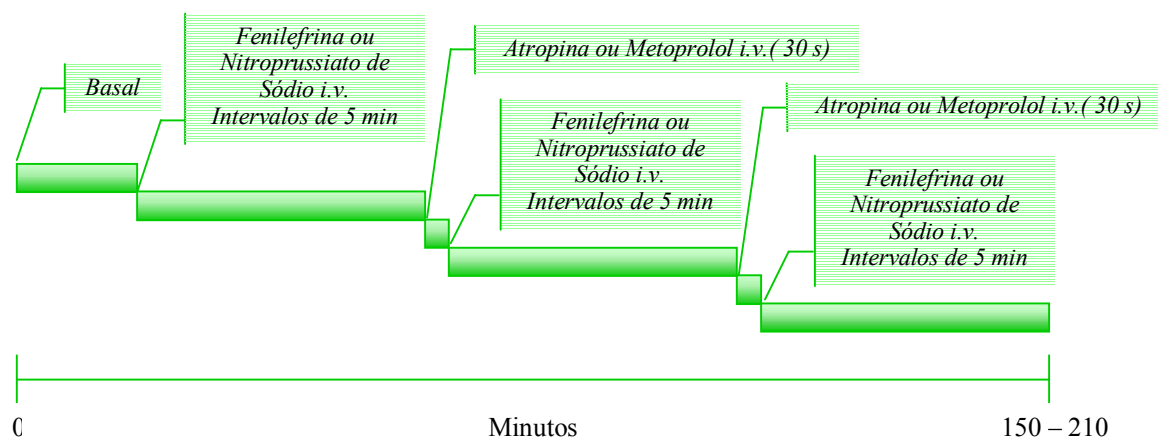
### ***3.6 – Bloqueio autonômico cardíaco***

Nessa etapa foi realizado o bloqueio farmacológico de um dos componentes autonômicos cardíacos, parassimpático ou simpático, e, após cerca de 10 minutos, novamente o animal foi submetido aos procedimentos de estímulo do reflexo barorreceptor. Para efetuar o bloqueio do efeito vagal sobre o coração foi utilizada a Atropina (antagonista colinérgico, bloqueador da atividade parassimpática), em uma única dose de 4 mg/Kg, administrada

endovenosamente em *bolus* de 30 segundos. Para efetuar o bloqueio dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, foi utilizada o Metoprolol (antagonista  $\beta_1$  adrenérgico, bloqueador da atividade simpática), em uma única dose de 10 mg/Kg, administrada endovenosamente em *bolus* de 30 segundos.

Para confirmar a influência de ambos os braços autonômicos sobre a resposta cronotrópica neurovegetativa barorreflexa, 5 animais de cada grupo escolhidos aleatoriamente foram submetidos ao bloqueio de ambas divisões autonômicas simpática e parassimpática cardíacas. Mais uma vez estes animais tiveram o barorreflexo estimulado.

O esquema abaixo sumariza os procedimentos descritos.



**Figura 2** – Protocolo de avaliação da participação autonômica cardíaca em ratos acordados controles ou submetidos à desnutrição protéica pós-amamentação.

### 3.7 – Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada no software *Chart for Windows*®. A PAM e FC foram recalculadas “off line” pico-a-pico sistólico sob “smoothing” com janela de 201 pontos, para uma filtragem dos dados.

Os níveis basais de PAM e FC foram obtidos a partir dos registros de cada animal, através da média dos 10 minutos anteriores a quaisquer injeções endovenosas. Foram avaliados também, os efeitos dos bloqueios autonômicos sobre os níveis médios da PAM e FC dos animais. Estes últimos dados foram extraídos pela média da PAM e FC nos dez segundos anteriores a cada estimulação do barorreflexo. Dentro dos grupos desnutrido ou controle,

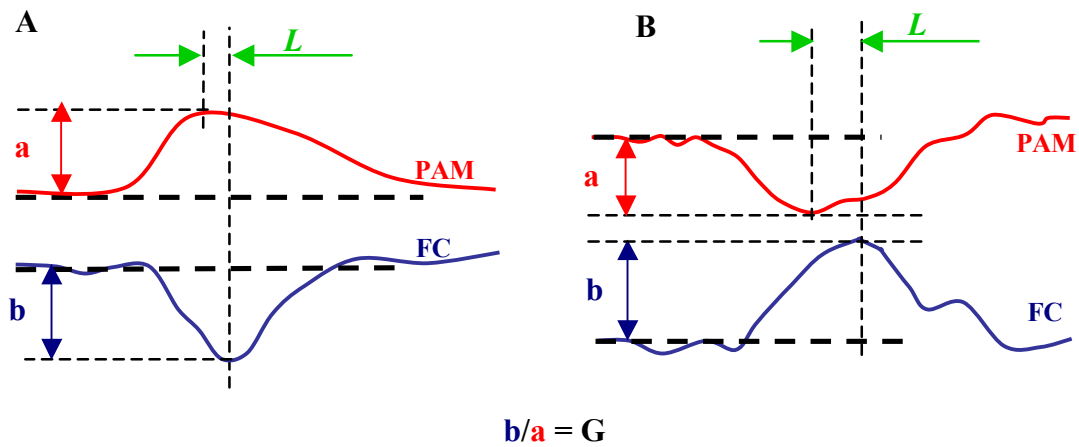
foram calculadas e comparadas as médias de tais parâmetros, obtidas pelo mesmo método, antes e depois de cada bloqueio autonômico e não confrontadas com os valores basais, os quais foram acessados de modo contínuo.

O efeito vagal foi estimado como a diferença entre a máxima FC depois da injeção de atropina e a FC basal. O efeito simpático foi obtido como a diferença entre a FC basal e a mínima FC após a injeção de metoprolol.

A sensibilidade do barorreflexo foi avaliada tomando-se as maiores variações de PAM e FC decorrentes da administração endovenosa de L-fenilefrina e nitroprussiato de sódio nos animais. Objetivando uma maior segurança nesta análise, tais variações foram calculadas em relação a média dos dez segundos anteriores a cada estimulação do barorreflexo. Foram excluídos da análise aqueles eventos onde as variações na PAM superaram 50 mmHg ou foram inferiores a 10 mmHg. Observando-se estes critérios, foi calculado, então, um índice  $\Delta FC/\Delta PAM$  para cada resposta reflexa desencadeada. Diante de cada condição experimental de bloqueio autonômico, seja bloqueio do componente parassimpático e/ou simpático cardíacos, todos estes índices, bradicárdicos ou taquicárdicos, obtidos em animais desnutridos foram comparados, respectivamente, aos índices averiguados no grupo controle.

Nos mesmos dados colhidos para avaliação da sensibilidade baroreflexa foi observado, ainda, o intervalo de tempo decorrido (em segundos) entre o pico da alteração pressórica de estímulo ao barorreflexo e o pico de sua respectiva resposta cronotrópica reflexa. Esse parâmetro serviu como estimativa do período de latência da resposta barorreflexa.

O esquema a seguir descreve, resumidamente, os dados obtidos em cada estímulo barorreflexo:



**Figura 3** – Representação dos parâmetros avaliados em cada estimulação barorreflexa por aumentos (A) ou quedas (B) da pressão arterial média (PAM) em ambos os grupos experimentais desnutridos e controles. (a) Perturbação máxima promovidas na PAM. (b) Máxima alteração barorreflexa na frequência cardíaca (FC). (L) Período da latência da resposta barorreflexa. (G) Ganho baroreflexo.

### 3.8 – Análise estatística

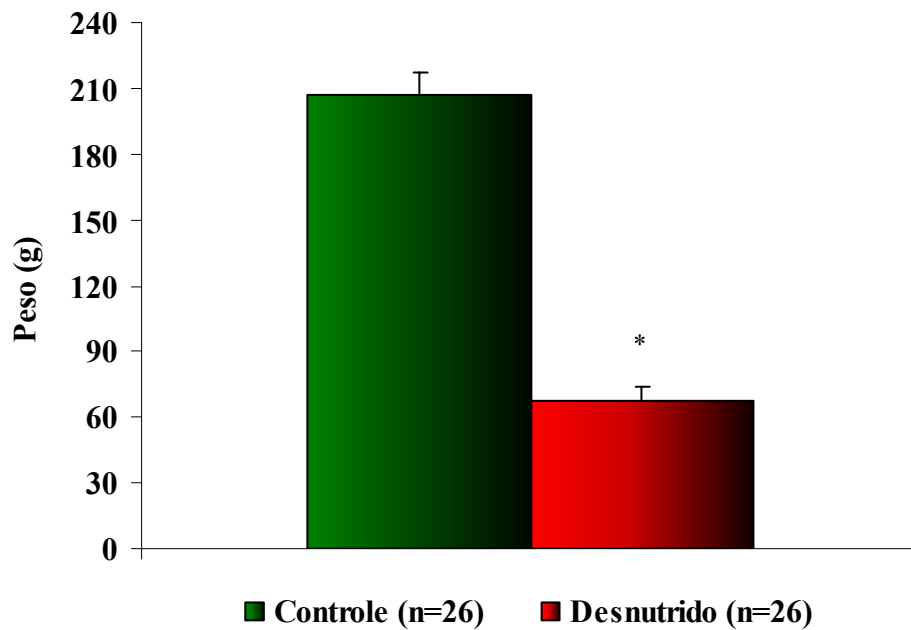
A análise estatística dos dados foi feita através do teste *t* de Student ou teste *t* pareado considerando-se diferença entre os grupos quando  $P < 0,05$  (95% de confiança). Os resultados são mostrados como média  $\pm$  desvio padrão.



## 4 – Resultados

### 4.1 – Efeito da desnutrição após o desmame sobre o peso corporal dos ratos

A restrição protéica imposta fez com que os animais desnutridos apresentassem o peso entre 50 a 80 gramas ao final dos 35 dias, enquanto os ratos da mesma ninhada que receberam dieta controle durante o mesmo período de tempo apresentaram peso entre 190 a 230 gramas. Estes resultados são mostrados na figura 4 e tabela II.

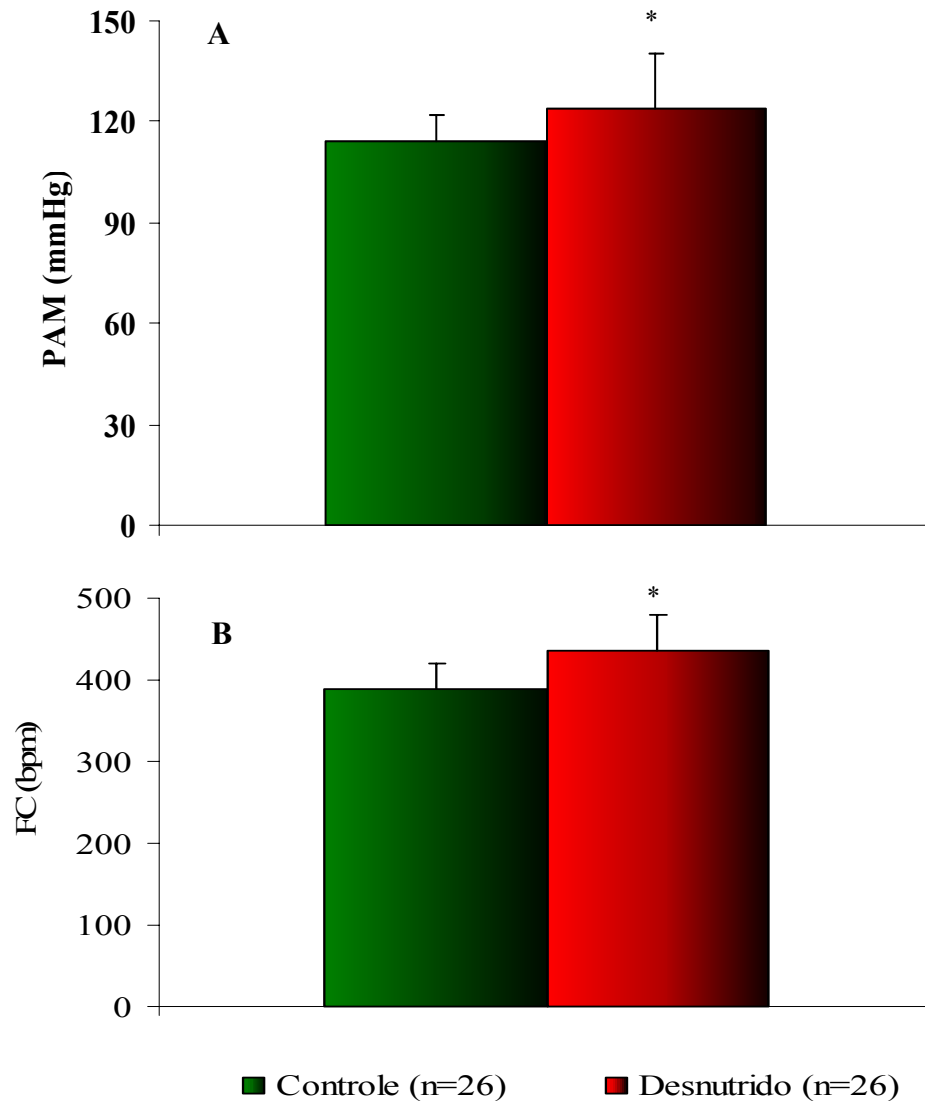


**Figura 4** - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos.

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

#### 4.2 – Efeito da desnutrição sobre a FC e PAM basais

Os níveis basais de FC e PAM do grupo desnutrido ( $435 \pm 45$  bpm;  $124 \pm 17$  mmHg), apresentaram um aumento significativo em relação ao grupo controle ( $388 \pm 30$  bpm;  $114 \pm 8$  mmHg). Estes resultados podem ser observados na figura 5 (A e B) e tabela III.



**Figura 5** – Níveis Basais de PAM (A) e FC(B) dos grupos controle e desnutrido.

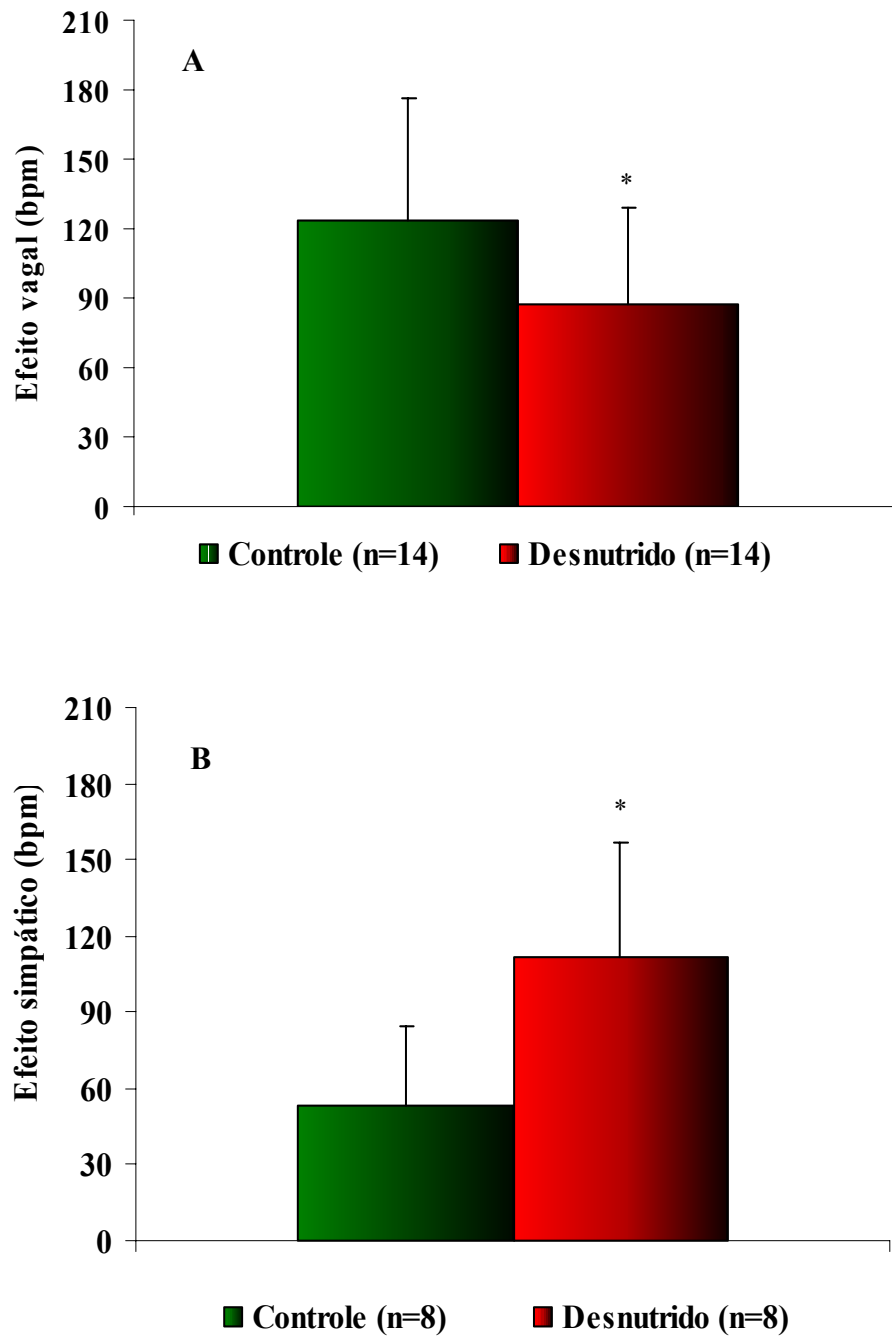
\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste t de Student.

### ***4.3 – Efeito do bloqueio atropinérgico ou $\beta$ adrenérgico cardíaco sobre os níveis de FC e PAM.***

A injeção de atropina promoveu um aumento significativo na FC tanto no grupo controle ( $467 \pm 37$  vs.  $399 \pm 41$  bpm) quanto no grupo desnutrido ( $463 \pm 41$  vs.  $418 \pm 44$  bpm). Já a PAM não se alterou significativamente em ambos os grupos, controle ( $119 \pm 8$  vs.  $118 \pm 7$  mmHg) e desnutrido ( $128 \pm 25$  vs.  $126 \pm 21$  mmHg). Nos animais que receberam a administração endovenosa de metoprolol foi observada uma diminuição significativa da FC tanto no grupo controle ( $342 \pm 11$  vs.  $390 \pm 28$  bpm) quanto no grupo desnutrido ( $334 \pm 52$  vs.  $417 \pm 59$  bpm) enquanto a PAM novamente não se alterou significativamente nesses grupos, controle ( $112 \pm 9$  vs.  $116 \pm 8$  mmHg) e desnutrido ( $115 \pm 11$  vs.  $122 \pm 16$  mmHg). Esses resultados podem ser sumarizados na tabela IV.

### ***4.4 – Efeito vagal e simpático sobre a FC dos animais desnutridos.***

O efeito vagal avaliado através da máxima elevação da FC por ação da atropina foi significativamente maior nos animais do grupo controle que naqueles do grupo desnutrido ( $124 \pm 52$  vs.  $87 \pm 42$  bpm). Por outro lado, o efeito simpático medido pela máxima redução da FC produzida pela atuação do metoprolol foi maior nos animais do grupo desnutrido ( $111 \pm 42$  vs.  $54 \pm 30$  bpm em ratos controles). Esses resultados estão sumarizados na figura 6 e nas tabelas V e VI.



**Figura 6** – Efeito vagal (A) e simpático (B) sobre o controle da FC nos grupos controle e desnutrido.

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste t de Student

#### **4.5 – Reflexo barorreceptor em ratos submetidos à desnutrição protéica.**

As variações de PAM, obtidas mediante injeções endovenosas em *bolus* de L-Fenilefrina ou Nitroprussiato de Sódio, que se enquadraram dentro do intervalo de 10 a 50 mmHg foram utilizadas para a avaliação do reflexo barorreceptor em nossos experimentos. Conforme ilustrado pelas figuras 7 e 8, respectivamente a sensibilidade e a latência barorreflexa foram determinadas em ambos os grupos experimentais, controle e desnutrido de forma prévia a qualquer um dos bloqueios autonômicos. Desta feita, o índice bradicárdico, bem como a estimativa da latência na evocação das bradicardias reflexas obtidas nos animais desnutridos ( $-1,93 \pm 0,83$  bpm/mmHg e  $5,70 \pm 4,51$  s), apresentaram-se significativamente superiores quando comparados aos apresentados pelo grupo controle ( $-1,64 \pm 0,65$  bpm/mmHg e  $1,99 \pm 2,30$  s). Por outro lado, o índice e a latência das respostas taquicárdicas em animais desnutridos ( $-2,84 \pm 1,19$  bpm/mmHg e  $5,70 \pm 5,58$  s) não demonstraram diferenças se comparadas aos controles ( $-3,06 \pm 1,46$  bpm/mmHg e  $5,02 \pm 3,87$  s). Esses resultados são apresentados nas tabelas VII e VIII

#### **4.6 – Efeito do bloqueio vagal na resposta barorreflexa de ratos submetidos à desnutrição protéica.**

Diante do bloqueio do eferente vagal do reflexo barorreceptor, os animais submetidos a restrição protéica mantiveram um índice bradicárdico ligeiramente elevado em relação aos animais controle ( $-0,44 \pm 0,40$  vs.  $-0,14 \pm 0,29$  bpm/mmHg no grupo controle). Mais uma vez, também a latência do reflexo barorreceptor frente a elevações rápidas da PA permaneceu maior nos animais desnutridos ( $15,13 \pm 9,91$  s) quando comparada àquelas produzidas no grupo controle ( $5,31 \pm 6,44$  s). É importante notar que não foram coletados e tampouco contabilizados na determinação da latência média dos contra-golpes bradicárdicos, dados relativos a respostas inesperadas para ativação barorreflexa, como taquicardias diante da administração de fenilefrina ou respostas nulas.

Em relação às respostas taquicárdicas, a sensibilidade barorreflexa demonstrou-se diminuída no grupo desnutrido ( $-0,90 \pm 0,59$  vs.  $-1,37 \pm 0,60$  bpm/mmHg em ratos controle) ao passo que a latência desses contra-golpes permaneceu maior nesses animais ( $8,25 \pm 6,81$  s) se comparadas às observadas nos ratos controles ( $4,64 \pm 2,84$  s).

Os dados referêntes à estimulação barorreflexa em animais sob bloqueio atropinérgico podem ser observados tanto nas figuras 9 e 10, quanto nas tabelas IX e X.

#### ***4.7 – Efeito do bloqueio simpático cardíaco na resposta barorreflexa de ratos submetidos à desnutrição protéica.***

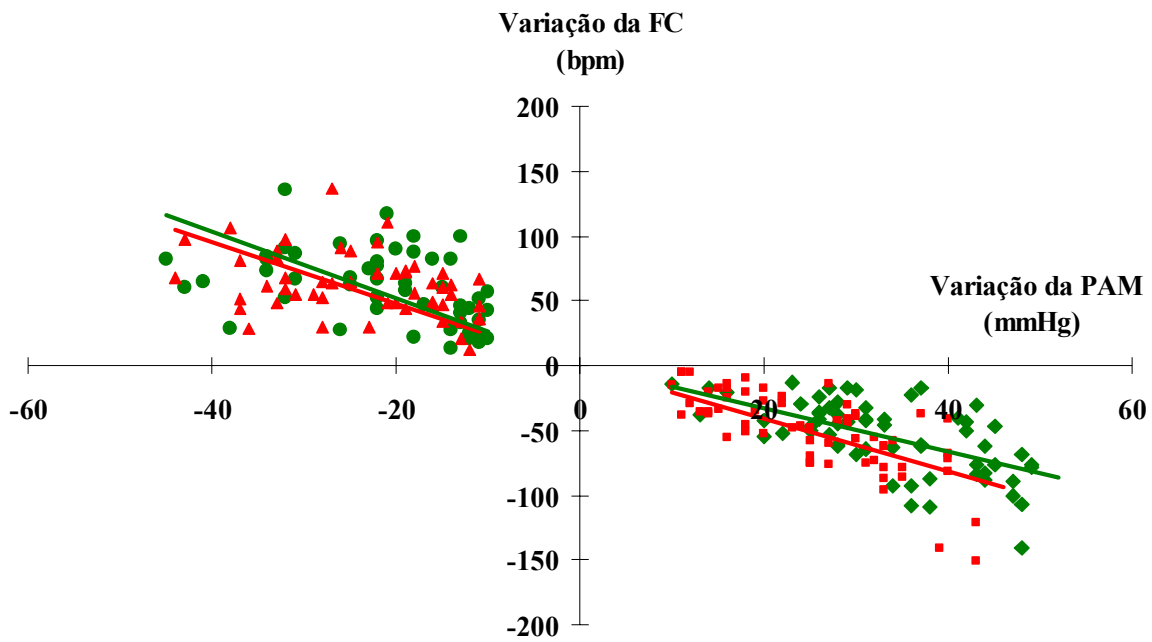
O bloqueio farmacológico da atividade simpática sobre o coração demonstrou uma diminuição da capacidade vagal do SNA em promover as respostas bradicárdicas barorreflexas em animais submetidos a restrição protéica ( $-0,99 \pm 0,49$  bpm/mmHg) quando comparados aos controles ( $-1,68 \pm 0,74$  bpm/mmHg). Desta vez, a latência do reflexo barorreceptor frente a elevação abrupta da PA não se demonstrou significativamente aumentada nos animais desnutridos ( $3,37 \pm 3,69$  s) quando comparada a observada no grupo controle ( $1,68 \pm 1,92$  s).

O índice taquicárdico barorreflexo dos animais desnutridos sob bloqueio  $\beta$  adrenérgico não apresentou alterações em relação ao seu respectivo grupo controle ( $-0,98 \pm 0,56$  vs.  $-0,83 \pm 0,33$  bpm/mmHg em ratos controle). De modo similar, a latência do reflexo barorreceptor nesta situação também não diferiu entre os grupos desnutrido ( $5,08 \pm 3,35$  s) e controle ( $3,14 \pm 3,57$  s).

Os dados referêntes à estimulação barorreflexa em animais sob bloqueio simpático cardíaco podem ser observados nas figuras 11 e 12 e nas tabelas XI e XII.

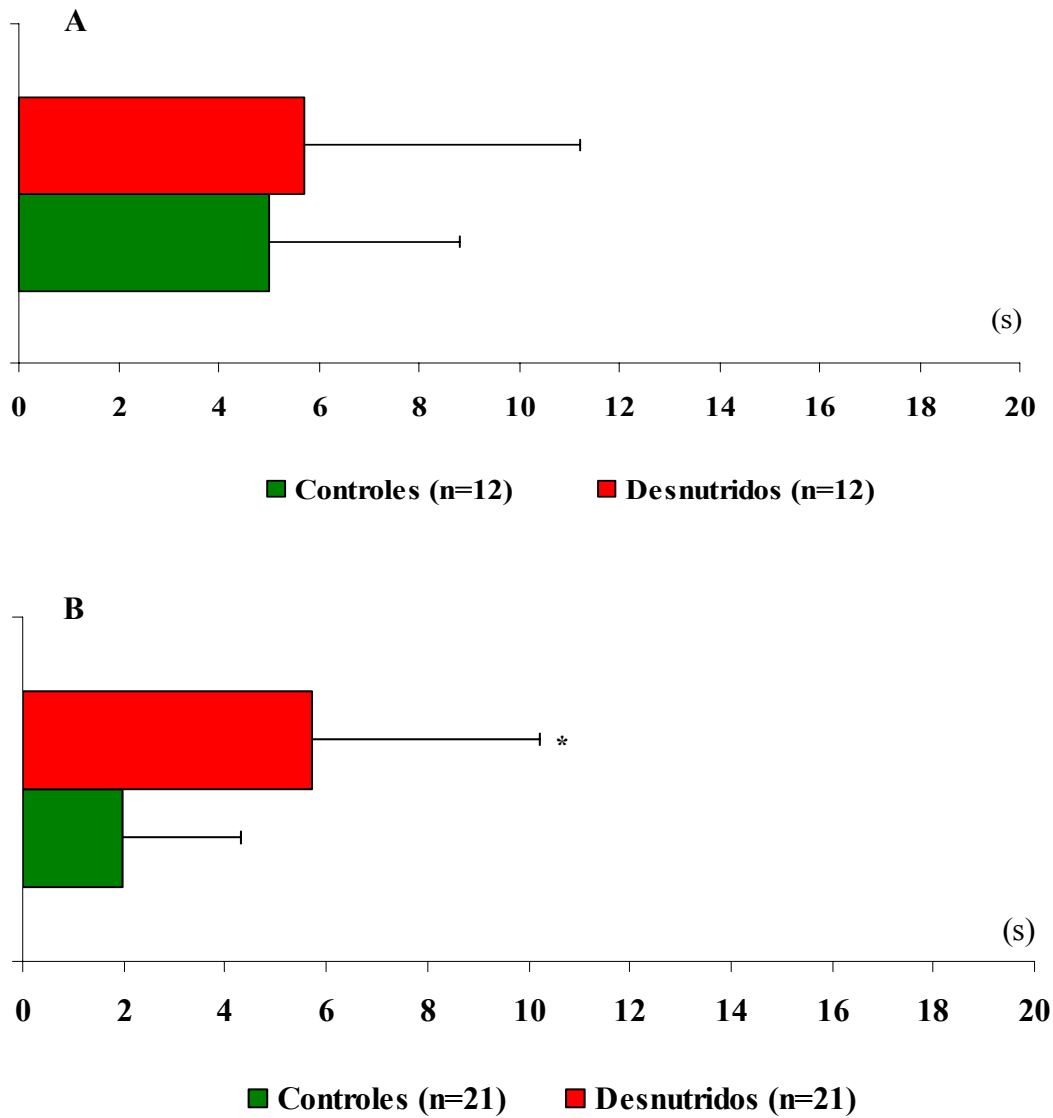
#### ***4.8 – Efeito do bloqueio duplo na resposta barorreflexa de ratos submetidos à desnutrição protéica***

O bloqueio do controle de ambas as divisões do SNA sobre a FC, simpática e parassimpática, foi realizada em cinco animais de cada grupo experimental e não permitiu a observação de respostas barorreflexas taquicárdicas ou bradicárdicas cujos ganhos superassem 12% dos valores normais. Nem os índices taquicárdicos ( $-0,31 \pm 0,41$  bpm/mmHg nos desnutridos vs  $-0,33 \pm 0,17$  bpm/mmHg nos controles) e tampouco os índices bradicárdicos ( $-0,17 \pm 0,16$  bpm/mmHg nos desnutridos vs.  $-0,19 \pm 0,22$  bpm/mmHg nos controles) foram diferentes entre os grupos estudados, nesta condição de bloqueio autonômico.



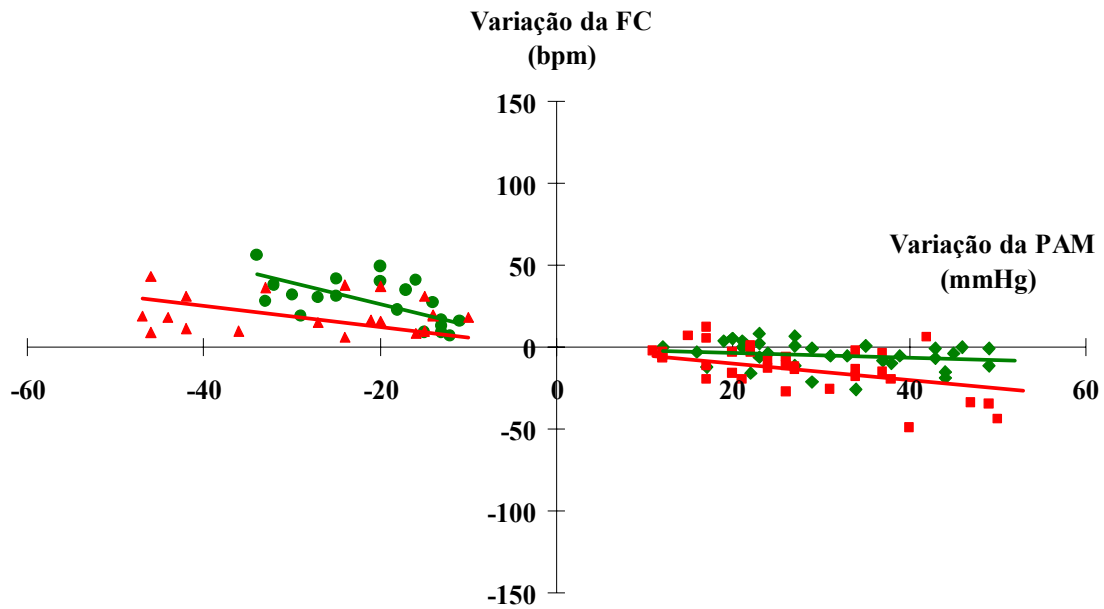
- ◆ Índice Bradicárdico - Controle (n=21) =  $-1,64 \pm 0,65$  bpm/mmHg
- Índice Bradicárdico - Desnutrido (n=21) =  $-1,93 \pm 0,83$  bpm/mmHg \*
- Índice Taquicárdico - Controle (n=12) =  $-3,06 \pm 1,46$  bpm/mmHg
- ▲ Índice Taquicárdico - Desnutrido (n=12) =  $-2,84 \pm 1,19$  bpm/mmHg

**Figura 7** – Sensibilidade do reflexo barorreceptor em animais controles ou desnutridos. Os índices barorreflexos bradicárdico e taquicárdico foram determinados pela relação  $\Delta FC/\Delta PAM$ . O estímulo ao barorreflexo foi desencadeado através de alterações na PAM, promovidas por injeções endovenosas de Fenilefrina ou Nitroprussiato de Sódio nos animais de ambos os grupos experimentais. \* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado por teste t de Student.



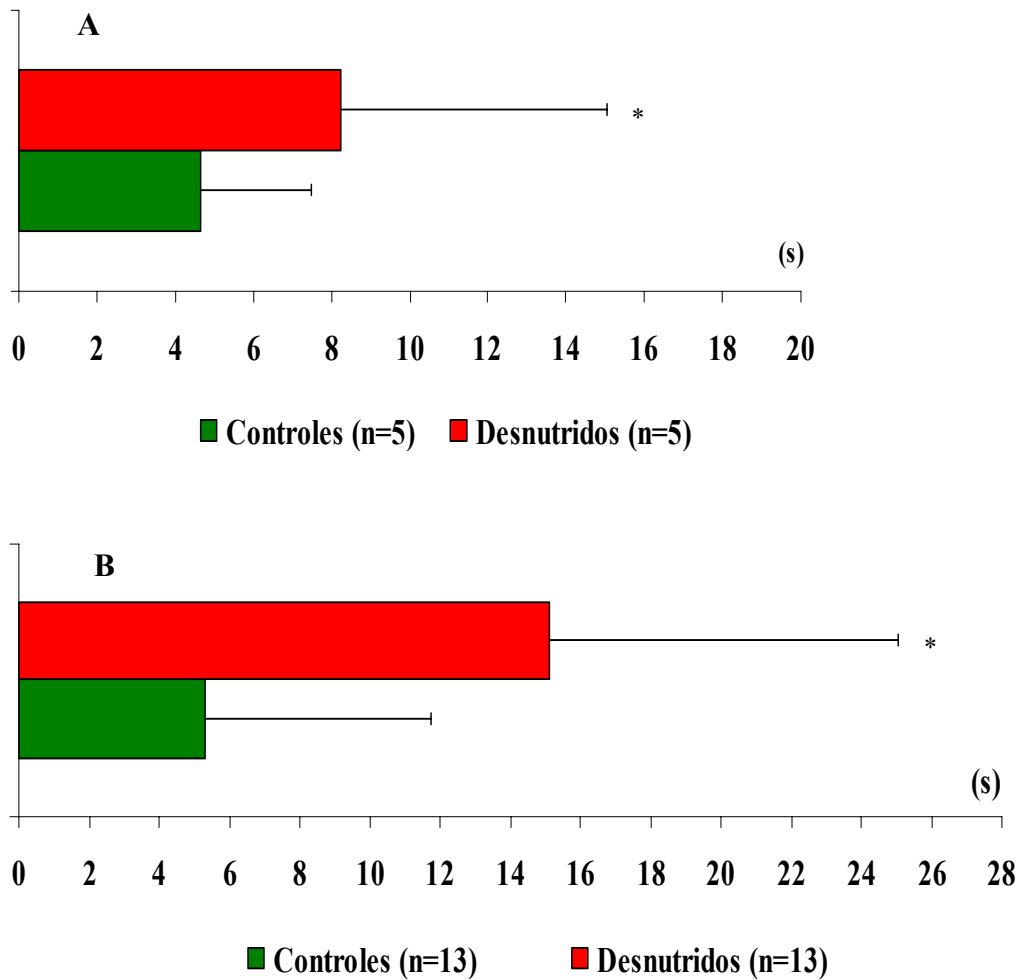
**Figura 8** – Latência do reflexo barorreceptor em animais controles ou submetidos à desnutrição protéica. O intervalo de tempo decorrido entre a máxima alteração da PAM e a maior variação da FC desenvolvida reflexamente foi determinado em todas as estimulações barorreflexas, seja por injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio (A) ou Fenilefrina(B). \* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado por teste t de Student



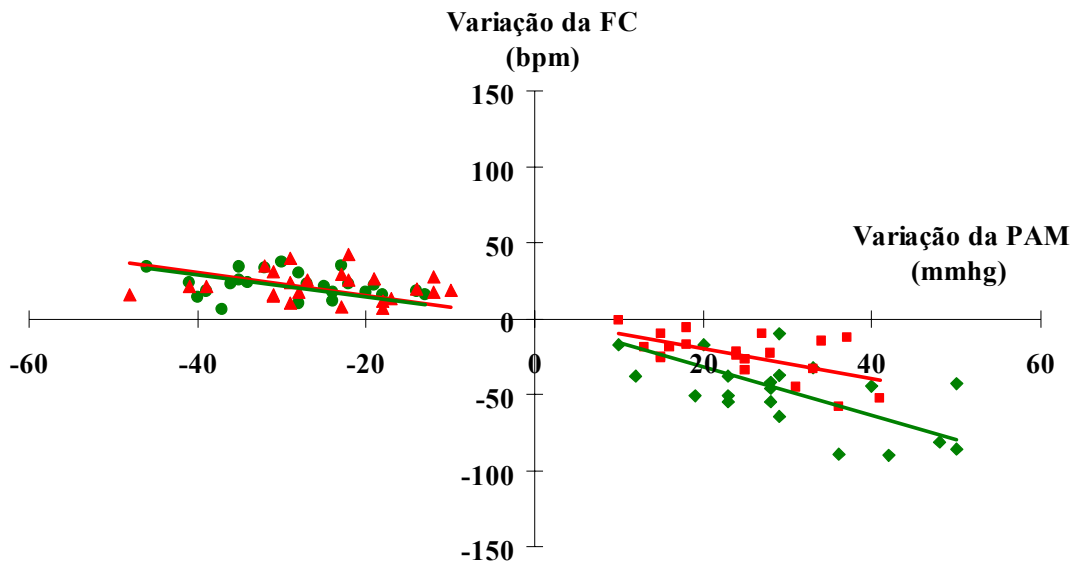


- ◆ Índice Bradicárdico - Controle (n=13) =  $-0,14 \pm 0,29$  bpm/mmHg
- Índice Bradicárdico - Desnutrido (n=13) =  $-0,44 \pm 0,40$  bpm/mmHg \*
- Índice Taquicárdico - Controle (n=5) =  $-1,37 \pm 0,60$  bpm/mmHg
- ▲ Índice Taquicárdico - Desnutrido (n=5) =  $-0,90 \pm 0,59$  bpm/mmHg \*

**Figura 9** – Sensibilidade do reflexo barorreceptor em animais controles ou desnutridos após bloqueio vagal. Os índices barorreflexos bradicárdico e taquicárdico foram determinados pela relação  $\Delta FC/\Delta PAM$ . O estímulo ao barorreflexo foi desencadeado através de alterações na PAM, promovidas por injeções endovenosas de Fenilefrina ou Nitroprussiato de Sódio nos animais de ambos os grupos experimentais. \* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado por teste t de Student

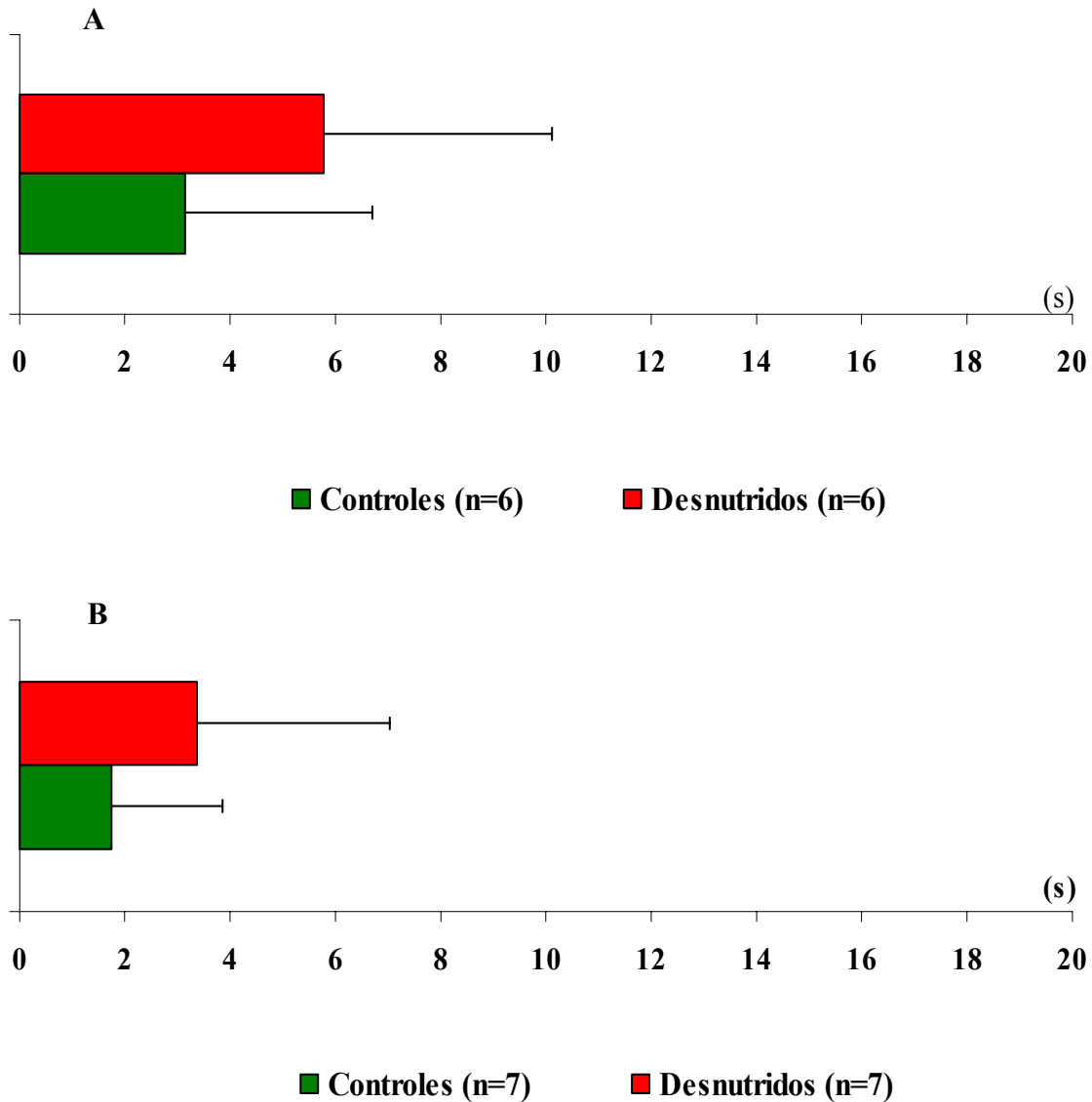


**Figura 10** – Latência do reflexo barorreceptor em animais controles ou submetidos à desnutrição protéica após bloqueio vagal. O intervalo de tempo decorrido entre a máxima alteração da PAM e a maior variação da FC desenvolvida barorreflexamente foi determinado frente a injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio (A) ou Fenilefrina(B). \* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado por teste t de Student.



- ◆ Índice Bradicárdico - Controle (n=7) =  $-1,68 \pm 0,74$  bpm/mmHg
- Índice Bradicárdico - Desnutrido (n=7) =  $-0,99 \pm 0,49$  bpm/mmHg \*
- Índice Taquicárdico - Controle (n=6) =  $-0,83 \pm 0,33$  bpm/mmHg
- ▲ Índice Taquicárdico - Desnutrido (n=6) =  $-0,98 \pm 0,56$  bpm/mmHg

**Figura 11** – Sensibilidade do reflexo barorreceptor em animais controles ou desnutridos após bloqueio simpático cardiosseletivo. Os índices barorreflexos bradicárdico e taquicárdico foram determinados pela relação  $\Delta FC/\Delta PAM$ . O estímulo ao barorreflexo foi desencadeado através de alterações na PAM, promovidas por injeções endovenosas de Fenilefrina ou Nitroprussiato de Sódio nos animais de ambos os grupos experimentais. \* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado por teste t de Student.



**Figura 12** – Latência do reflexo barorreceptor em animais submetidos à desnutrição protéica sob bloqueio simpático cardiosseletivo. O intervalo de tempo decorrido entre a máxima alteração da PAM e a maior variação da FC desenvolvida barorreflexamente foi determinado frente a injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio (A) ou Fenilefrina(B). \* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado por teste t de Student.

## 5 – *Discussão*

Apesar dos recentes avanços no combate à desnutrição, esta permanece sendo ainda um importante problema de saúde pública dos países em desenvolvimento. De maneira geral, tanto em humanos como em animais, ela é responsável por efeitos adversos na homeostase de diversos sistemas fisiológicos. Especialmente em fases iniciais da vida, a subnutrição é capaz de produzir impactos severos, levando inclusive a distúrbios cardiovasculares. Nesse contexto, reforçamos aqui a importância do estudo dessa patologia nas averiguações experimentais, uma vez que dessa forma é possível elucidar com maior clareza os danos que a desnutrição pode causar nos organismos. Para tal, são necessários modelos experimentais que devem satisfazer uma gama de requisitos para sua escolha. Em nosso Laboratório utilizamos o rato para reproduzir o quadro de desnutrição por ele ter metabolismo mais acelerado e apresentar ciclo reprodutivo curto, além de ser de fácil manuseio.

Dentre as diversas metodologias utilizadas para a induzir um processo de desnutrição, buscamos reduzir o teor protéico da dieta oferecida após a amamentação aos animais desnutridos de 15% para 6% em nossos experimentos, o que representa uma redução de 60 % da proteína dietética (caseína) oferecida. Esta metodologia de desnutrição tem uso sistemático em nosso Laboratório e apresenta relativas similaridades com procedimentos empregados em outros trabalhos da literatura (Agarwal e cols., 1981; Benabe e cols., 1993; Ferreira e cols., 2003; Tropa e cols., 2001). Ao fim das 5 semanas, nas quais estiveram submetidos a restrição protéica proposta, os animais do grupo desnutrido exibiram um peso corporal médio reduzido a aproximadamente 1/3 do peso corpóreo do respectivo grupo controle. Diversos outros trabalhos que utilizaram o rato como modelo experimental também têm relatado o déficit no peso corporal promovido pela desnutrição (Zucoloto e cols., 1975; Kim e cols., 1994; Oliveira e cols., 2004). De uma maneira geral, a redução do peso corporal pode ser utilizada como um indicador básico de desnutrição (Lucas, 1998). Outros fatores característicos de um quadro desnutrição têm sido apresentados por nosso Laboratório e incluem baixos níveis de albumina plasmática e proteínas totais (Oliveira e cols., 2004; Tropa e cols., 2001). Diante desses parâmetros é possível afirmar que a ração composta de 6 % de proteína (caseína) vem sendo eficaz na promoção de um quadro de desnutrição experimental.

Em nosso trabalho a PAM e FC basais do grupo desnutrido apresentaram-se aumentadas em relação ao grupo controle. Os resultados de Tropa e cols. (2001) mostraram

que a desnutrição protéica provocada após a amamentação por um período de 35 dias não altera os níveis basais de PAM e FC de ratos, no entanto tais dados também apontaram um aumento da atividade simpática vasomotora naqueles animais. Posteriormente, neste mesmo modelo experimental, mas utilizando uma metodologia mais precisa, níveis maiores de PAM e FC basais foram observados por Oliveira e cols. (2004). Nossos resultados assemelham-se àqueles reportados por esses últimos autores, apesar da metodologia utilizada na coleta e análise dos dados do presente trabalho ser desigual da empregada por eles, e aproximar-se da realizada por Tropa e cols. (2001). A determinação desses parâmetros deu-se em um número maior de animais em nossos estudos comparado ao utilizado por qualquer daqueles outros autores.

Além de uma maior atividade simpática vascular (Tropa e cols, 2001), têm sido demonstrado que nosso modelo de desnutrição também é capaz de proporcionar alterações na atividade autonômica cardíaca. Martins e cols. (2004) demonstraram, através do cálculo do IAC, que a modulação simpática sobre os níveis de FC parece prevalecer sobre a vagal, em consequência da desnutrição protéica. Isso é o oposto daquilo que acontece nos animais controles de nosso modelo experimental, onde a prevalência autonômica cardíaca é do braço parassimpático. Naquele estudo, os autores observaram um IAC menor do que 1 (um) no grupo experimental submetido a restrição protéica.

Entretanto, é sabido que mudanças no IAC podem estar relacionadas com alterações em ambas divisões do SNA (Goldberger, 1999). Machado e Brody (1989) demonstraram que tanto o aumento da atividade simpática quanto a diminuição da atividade parassimpática provocam queda nos valores de FC intrínseca (Machado & Brody, 1989). Então, a redução do IAC pode ser ocasionada por um aumento da atividade simpática sobre a FC, redução da atividade vagal sobre tal parâmetro ou ambos. É fato que diversas evidências suportam a idéia de que a deficiência de proteínas pode afetar a atividade do SNA, possibilitando alterações na atividade simpática e, por conseguinte, na FC e PA (Fernandez-Repollet e cols., 1989; Hawkins e cols., 2000; Young e cols., 1985). No presente trabalho, o uso de um bloqueador dos receptores  $\beta_1$ , predominantes no coração, promoveu uma maior queda da FC nos animais desnutridos, indicando que o efeito máximo do bloqueador simpático foi maior nesses animais que no grupo controle (figura 6B e tabela VI). Logo, nossos resultados corroboram evidências da literatura que apontam para um aumento da atividade simpática em animais submetidos a uma dieta hipoprotéica. Mas, por outro lado, a elevação máxima da FC em decorrência do

bloqueio atropinérgico foi menor nos animais desnutridos (figura 6A e tabela V), o que expõe um prejuízo na participação vagal sobre o cronotropismo cardíaco, sugerindo-nos distorções em ambos os braços do SNA, simpático e parassimpático.

A sensibilidade dos pressorreceptores é uma excelente medida de função autonômica cardíaca (De Angelis e cols., 2004). O uso de bloqueios farmacológicos seletivos das atividades autonômicas nos permitiu avaliar a participação dos componentes vagal e simpático na resposta barorreflexa sobre a FC, diante das situações de aumento ou diminuição da PAM provocadas através do uso de drogas vasoativas. As administrações dessas drogas podem ser feitas por injeções na forma de *bolus*, método *steady-state* (estado estacionário) ou “rampa de infusão” (Farah e cols., 1999). O reflexo barorreceptor neste estudo foi avaliado mediante injeções endovenosas em *bolus*. É importante ressaltar que a escolha desse método, dentre outros fatores, teve a intenção de reproduzir a metodologia utilizada por Tropia e cols. (2001), ao promover alterações bruscas da PA, embora a utilização das outras estratégias permitissem melhor discernimento entre participações simpatoinibitórias e vagais nas bradicardias. O uso de diferentes doses das drogas vasopressoras e vasodepressoras possibilitou a obtenção dos ganhos barorreflexos em locais relativamente dispersos dentro de uma faixa selecionada de alterações pressóricas, 10 a 50 mmHg. Elevações de pressão sanguínea maiores que 50 mmHg podem envolver a participação de outros reflexos cardíacos nas respostas bradicárdicas e, portanto, também foram descartadas (Head & McCarty, 1987). Por outro lado, alterações pressóricas inferiores a 10 mmHg não foram aproveitadas em nossos estudos a fim de minimizar a influência de mudanças aleatórias da PAM sobre a posterior análise dos parâmetros.

Para se avaliar a sensibilidade barorreflexa pode se utilizar o cálculo do coeficiente de regressão linear, do índice  $\Delta FC/\Delta PAM$  ou do ganho médio obtido através de função logística. Assim como na análise por regressão linear, o índice barorreflexo  $\Delta FC/\Delta PAM$  fornece acesso de forma diferenciada aos ganhos barorreflexos de respostas bradicárdicas e taquicárdicas. Isso difere da análise por função logística, a qual fornece apenas um valor que caracteriza o ganho médio do controle barorreflexo da FC (Farah e cols., 1999).

As contribuições dos componentes simpático e parassimpático na promoção das respostas cronotrópicas tem características peculiares distintas, diante de um aumento ou diminuição da PA. Enquanto a taquicardia baroreflexa é determinada por atuação de ambos os

componentes autonômicos, retirada parassimpática e principalmente maior ativação simpática, a bradicardia barorreceptora é praticamente determinada por uma descarga vagal, uma vez que o simpático é muito lento para responder a mudanças bruscas na PAM (Head & McCarty, 1987). Logo, a determinação dissociada dos ganhos bradicárdicos e taquicárdicos parece expor melhor as disfunções autonômicas do que as análises realizadas por meio de funções logísticas. Além disso, Tropia e cols. (2001) observaram nos animais desnutridos um aumento no índice barorreflexo bradicárdico ao passo o taquicárdico manteve-se inalterado. Diante desses achados, é possível perceber que a curva de função logística não permitiria a reprodutibilidade dos resultados daqueles autores. Então, seria prudente a escolha tanto do índice baroreflexo quanto da análise por regressão linear como possíveis métodos de estudo da disfunção autonômica, onde acabamos por optar pelo primeiro.

Conforme esperado, nosso estudo reproduziu as alterações baroreflexas observadas por Tropia e cols. (2001). O índice bradicárdico barorreflexo do grupo de animais submetidos a desnutrição protéica, mostrado na figura 7 e tabela VII, foi maior que o apresentado pelo respectivo grupo controle, enquanto o taquicárdico não diferiu entre os grupos estudados. Mudanças na sensibilidade do reflexo barorreceptor já haviam sido reportadas em outros modelos de restrição dietética tardia (Herlihy e cols., 1992). Entretanto, nosso modelo de desnutrição difere do utilizado por aqueles autores por restringir apenas o teor protéico e não o calórico da dieta fornecida, dentre outras diferenças. De fato aqueles autores também reportaram aumento da sensibilidade baroreflexa em seu modelo experimental, entretanto eles puderam observar alterações quanto ao índice taquicárdico barorreflexo e não o bradicárdico.

Quando analisamos esses índices após o bloqueio atropinérgico, observamos que os animais desnutridos mantiveram índices bradicárdicos ligeiramente superiores àqueles apresentados pelo grupo controle e distintos daqueles observados no duplo bloqueio. Esses dados nos indicam uma contribuição mais significativa da simpatoinibição na promoção de bradicardias baroreflexas, podendo ser esta uma das razões do aumento do índice bradicárdico observado nos animais desnutridos em trabalhos anteriores do nosso Laboratório. O menor índice taquicárdico observado nestes animais, quando atropinizados, são coerentes com aqueles dados apresentados neste e em outros trabalhos que indicam um aumento da atividade simpática cardíaca e vascular em animais desnutridos (Martins e cols, 2004; Tropia e cols, 2001). Em situações clínicas, como na hipertensão essencial, a sensibilidade dos barorreceptores para o controle da FC também se encontra reduzida. Entretanto, isso tem sido



correlacionado à redução do componente eferente vagal, uma vez que essa alteração é mais evidente frente a aumentos do que a quedas da PA (Dall'Ago e cols., 1999).

De forma similar ao que ocorre na hipertensão essencial, a participação do sistema nervoso parassimpático parece se encontrar minorada também em nosso modelo de desnutrição. O estímulo do reflexo barorreceptor pelo uso de fenilefrina, após bloqueio dos receptores  $\beta_1$  adrenérgicos cardíacos, nos permitiu confirmar a redução da atividade vagal na promoção das bradicardias baroreflexas no grupo desnutrido. Tal achado reafirma aqueles dados que apontaram um menor efeito vagal nesses animais. Por outro lado, diante do uso de um vasodilatador e promotor de uma diminuição da PA, a desnutrição imposta não atrapalhou a capacidade do SNA de inibir a atividade vagal. Diante do bloqueio exclusivo da eferência simpática cardíaca, há ausência de uma diferença significativa entre os índices taquicárdicos dos grupos estudados.

O prejuízo do componente eferente vagal aliado a evidências de aumento na atividade simpática, aproximam as disfunções autonômicas observadas na desnutrição, não apenas àquelas apontadas na hipertensão arterial, mas também ao quadro autonômico encontrado na insuficiência cardíaca. Esta última patologia leva a uma série de alterações fisiológicas que podem influir diretamente no estado nutricional. Indivíduos acometidos de insuficiência cardíaca apresentam, freqüentemente, perda de peso de modo progressivo podendo chegar ao quadro de caquexia cardíaca (Costa & Silva, 2002). Pertinentemente, nossos resultados reforçam a importância do cuidado nutricional nessa patologia no intuito de prevenir efeitos sinérgicos das disfunções autonômicas desencadeadas em ambas as morbidades, desnutrição e insuficiência cardíaca, uma vez que, apenas recentemente, foi descrita na literatura a ocorrência de falência cardíaca em consequência de uma desnutrição protéica (Cheema e cols., 2005). Além disso, a metodologia de desnutrição utilizada por aqueles autores é gestacional e difere da empregada em nossos trabalhos, especialmente, pela reversibilidade dos danos promovidos no organismo dos animais.

O quadro autonômico observado no diabetes experimental, induzido pelo uso de estreptozotocina em ratos, aproxima-se do observado em nosso modelo ao indicar o prejuízo vagal e difere ao demonstrar normalidade da atividade simpática cardíaca (Maeda e cols., 1995). Já a situação autonômica em pacientes diabéticos sem evidências de neuropatias autonômicas (Pagani e cols., 1988) parece distanciar-se do observado em nossos resultados, por estar associado a prejuízos em ambas as alças eferentes do SNA, simpática e parassimpática.

De uma forma geral, nossas observações evidenciam um prejuízo no controle autonômico barorreflexo promovido pela desnutrição protéica, com aumento da atividade simpática e diminuição da parassimpática. Em adição, relatamos aumento dos níveis da PA e FC nesses animais, corroborando dados da literatura que associam hipertensão, hiperatividade simpática e disfunção barorreflexa, como os resultados do trabalho de Floras e cols. (1988). Logo, além do controle reflexo agudo da atividade autonômica, os pressorreceptores também exercem controle tônico sobre a atividade simpática (inibição) e parassimpática (estimulação) (De Angelis e cols., 2004). Coerentemente, a disfunção dos barorreceptores associa-se com aumentos da atividade simpática e principalmente reduções da atividade parassimpática, aumentando a FC e elevando a variabilidade da PA, o que tem conseqüências importantes no controle cardiovascular (Dall'Ago e cols., 1999). É pertinente lembrar que já foi demonstrado o aumento da variabilidade da PA e FC no protocolo de desnutrição utilizado em nosso Laboratório (Oliveira e cols., 2004). A maior variabilidade da PA observada naquela ocasião pode ser, portanto, facilmente relacionada à disfunção barorreceptora observada neste trabalho, tendo como referencial a maior variabilidade da PA observada em animais, quando submetidos à DAS (Krieger, 1964). A disautonomia cardíaca observada em nosso modelo experimental pode relacionar-se ao aumento da variabilidade da FC, observado por Oliveira e cols. (2004), tanto através da indicação de um prejuízo do controle vagal sobre a FC, quanto pela indicação de aumento da atividade simpática cardíaca, ambos permitindo encurtamento e irregularidades no período refratário cardíaco nos ratos submetidos à restrição protéica. Entretanto esse tema parece controverso mesmo diante da literatura e, assim, carece de maiores esclarecimentos.

Diante dos resultados até então apresentados e discutidos neste trabalho, enfatizamos aqui um tema que se apresentou de forma intrigante em nossos questionamentos. Tendo em vista que a divisão simpática do sistema eferente motor é mais lenta (na ordem de grandeza dos segundos) que a atuação vagal para a modulação cronotrópica das alterações agudas da PA, como poderia haver uma ação sinérgica rápida e eficaz entre ambas as divisões do SNA, na promoção das bradicardias do reflexo barorreceptor? Buscando responder esse questionamento, resolvemos avaliar, em nossos próprios registros, o atraso no surgimento das máximas respostas cronotrópicas reflexas em relação as maiores variações da PA, conseguidas pelo uso das drogas vasoativas. A escolha do pico de alteração pressórica como ponto de referência para medir os retardos barorreflexos, considerou a influência de distorções

farmacocinéticas no uso dos agentes vasopressores e vasodilatadores em animais desnutridos, que pudessem interferir na avaliação desse parâmetro, por exemplo, uma menor responsividade ao uso de agonistas  $\alpha_1$  adrenérgicos nos desnutridos (Bell, 1988). Assim, de acordo com o exposto nas figuras 8 e 10, as respostas aos estímulos barorreflexos nos animais desnutridos se demonstraram, de maneira geral, mais lentas.

O maior atraso na promoção de respostas bradicárdicas barorreflexas nos animais desnutridos, apresentado nas figuras 8B e 10B, reforça a idéia de um aumento na participação da inibição do simpático cardíaco em respostas bradicárdicas oriundas de estimulações pressorreceptoras. Esse comportamento pode ser interpretado de diversas formas. Dentre elas, uma possível explicação é que isso seja uma consequência do detrimento de outros componentes determinantes dessa resposta, como a divisão parassimpática, na promoção de respostas bradicárdicas mais rápidas e potentes, ou mesmo, uma atenuada resposta vascular, por meio da simpatoinibição vasomotora ou outros mecanismos vasorrelaxantes. Talvez, a dificuldade em reffrear a elevação abrupta da PA nos animais desnutridos poderia nos ter propiciado observar nesses organismos, uma maior eficácia dessa outra ferramenta de controle relativamente rápido da pressão sanguínea: a inibição da porção cronotrópica do simpático cardíaco.

Na condição livre de bloqueadores farmacológicos, o lento desenvolvimento da hipotensão promovida pelo nitroprussiato de sódio, somado a atuação ligeiramente mais rápida da divisão parassimpática em relação a simpática, no rebote a alterações da PA, pode ter conferido certa agilidade e conforto na normalização dos níveis da PAM de animais desnutridos, compensando a ineficiência da eferência simpática e o atraso do reflexo na produção das taquicardias nesses organismos. Uma maior demora na produção de eventos taquicárdicos observada no grupo desnutrido, quando atropinizado, desmascara essa deficiência e corrobora aquelas averiguações que acusam o aumento da atividade simpática cardíaca nesse grupo experimental. Ela supõe dificuldades encontradas pelo sistema nervoso simpático em reduzir ainda mais o curto período refratário cardíaco, nos quais se encontravam os animais submetidos a desnutrição e bloqueio autonômico vagal. Por outro lado, embora não tenham sido significativamente demonstradas maiores latências reflexas nos desnutridos submetidos ao bloqueio  $\beta$  adrenérgico, nossos resultados indicam expressivamente essa tendência, podendo este esclarecimento ser reavaliado em métodos de melhor precisão. Assim, os maiores retardos reflexos observados na ausência dos bloqueadores não deveriam ser

atribuídos exclusivamente a uma maior lentidão das respostas evocadas por meio dos eferentes simpáticos e sim a mecanismos precedentes a estas simpatoevoações.

Em relação aos mecanismos responsáveis pelos distúrbios e atrasos no desencadeamento das respostas barorreflexas nos animais desnutridos, diversas hipóteses podem ser levantadas. Modificações envolvendo os receptores de estiramento, a via aferente, a integração central, a via eferente e o órgão alvo podem causar mudanças nas respostas barorreflexas. Dentre elas, destacamos os transtornos relacionados a neurotransmissão das aferências cardiovasculares, como contribuintes dentre os possíveis responsáveis pelas alterações nos reflexos cardiovasculares em animais submetidos a desnutrição protéica.

Sabe-se que tanto o reflexo barorreceptor quanto o cardiopulmonar Bezold-Jarisch utilizam mecanismo similares em suas vias de neurotransmissão (Chianca, Jr. e cols., 1997; Colombari e cols., 1994; Verberne & Guyenet, 1992) e que o sistema glutamatérgico pode estar afetado pela desnutrição (Agarwal e cols., 1981; Rotta e cols., 2003). Estudos desenvolvidos no mesmo modelo de desnutrição utilizado em nosso trabalho têm demonstrado alterações não apenas no reflexo barorreceptor mas também no reflexo Bezold-Jarisch (Tropia e cols., 2001). Assim, até o presente trabalho haviam sido demonstrados aumentos nas bradicardias de ambos os reflexos, além de uma maior hipotensão decorrente de injeções endovenosas de serotonina, na ativação do reflexo cardiopulmonar, em ratos desnutridos.

Nesse sentido, uma importante contribuição do nosso trabalho é a demonstração de uma maior simpatoinibição desencadeada pela administração endovenosa de fenilefrina. Ela pôde ser observada na maior resposta cronotrópica barorreflexa desses animais, diante do bloqueio atropinérgico. Embora seja conhecido haver dissociação entre as projeções autonômicas simpáticas e parassimpáticas no NTS, conforme demonstrado através de microinjeções de L-glutamato no NTS de ratos não anestesiados (Machado e cols., 1997), poderiam ser esperadas similaridades na ativação dos mecanismos reflexos barorreceptor e cardiopulmonar quanto às descargas vagais e simpatoinibições, tendo em vista a utilização de neurocircuitarias aferentes similares entre ambos reflexos. Como confirmamos algumas dessas semelhanças, remetemos a razão dos distúrbios observados à regiões comuns da integração de ambos reflexos cardíacos no SNA.

Assim, uma alteração na síntese e/ou liberação ou degradação de L-glutamato no NTS pode ser a principal via responsável pelas alterações em ambos os reflexos cardiopulmonar e barorreceptor dos animais em restrição protéica. A hipótese de alterações na neurotransmissão

em determinadas regiões do SNC é reforçada por observações de Batista, (2004) que reportaram que a desnutrição neonatal é capaz de reduzir a liberação de glutamato estimulada por potássio no córtex cerebral, tronco, mesencéfalo e hipocampo. Estudos de Agarwal e cols. (1981), numa metodologia de desnutrição mais próxima daquela empregada neste trabalho, também observaram alterações no metabolismo do glutamato. Com isso, torna-se bastante pertinente a avaliação da síntese, liberação e degradação dos neurotransmissores aminoácidos excitatórios e seus respectivos receptores, para a elucidação dos distúrbios centrais na regulação da PA em nosso modelo experimental.

Obviamente, outras alterações nesta e em diversas outras áreas da circuitaria do arco-reflexo mecanorreceptor podem estar envolvidas na promoção dos distúrbios que acometem a modulação reflexa da PA em animais desnutridos. Dentre elas, não devemos deixar de mencionar a possibilidade de transtornos relacionados à mielinização do SNC, especialmente das fibras aferentes do barorreflexo, contribuírem, mesmo simploriamente, com as alterações observadas na sensibilidade e na latência do reflexo barorreceptor. Estudos comparativos entre os Nervos Depressores Aórticos de ratos normotensos e espontaneamente hipertensos (Fazan e cols., 1999; Fazan e cols., 2001) demonstraram que, embora o número de fibras mielínicas seja o mesmo, essas fibras apresentam diâmetros menores nos ratos hipertensos (Fazan e cols., 1999).

Outra hipótese aqui abordada é a possível interferência de alterações promovidas no sistema límbico e os desajustes no sistema de controle autonômico da PA observados. Alterações comportamentais hipocampo-dependente já foram descritas em modelos de desnutrição tardios (Lukoyanov & Andrade, 2000). Em nosso modelo experimental, onde a desnutrição também foi iniciada após a amamentação, portanto fora de uma fase crítica do desenvolvimento cerebral, alterações comportamentais puderam ser observadas, mesmo que apenas visualmente. Além disso, há na literatura trabalhos que correlacionam mudanças comportamentais e alterações da sensibilidade barorreflexa (Watkins & Grossman, 1999).

O controle autonômico da função barorreflexa, conforme já abordamos, sofre influência também do sistema endócrino, que, sendo passivo de alterações conseqüentes da desnutrição, pode ter papel importante nas alterações reflexas observadas. Já está demonstrado que o *status* da tireóide, por exemplo, tem significativa influência sobre o controle autonômico da função barorreflexa (Foley e cols., 2001). Logo, tornam-se cruciais avaliações de

parâmetros hormonais na elucidação das alterações autonômicas promovidas pela restrição protéica.

Por outro lado, tem sido demonstrado que a transmissão de sinais barorreflexos no NTS dependem da atividade da NO-sintase neuronal (Talman & Dragon, 2004). Sabe-se que a desnutrição protéica em ratos reduz a atividade da NO-sintase no cérebro, coração, pulmões e músculo esquelético, dentre outros tecidos (Wu e cols., 1999). Portanto, alterações na atividade dessa enzima também podem estar relacionadas às alterações observadas em nosso modelo experimental.

Recentemente, foram reportadas alterações do controle autonômico em ratos com hiper-atividade do sistema renina-angiotensina ou cinina-caliceína (Ribeiro e cols., 2005). As alterações encontradas também se assemelham com as encontradas neste estudo ao indicar o aumento da atividade simpática e prejuízo vagal. Dados preliminares do nosso Laboratório também têm relacionado o aumento das atividades angiotensinérgicas a alguns dos distúrbios encontrados em nosso modelo de desnutrição, como a indicação de um aumento da atividade simpática e da variabilidade da PAM e FC. Nesse sentido, parece uma escolha prudente a avaliação da atividade do sistema renina angiotensina em nosso modelo experimental bem como suas interações com o controle da atividade autonômica nos animais desnutridos.

Outra hipótese pode ser levantada diante da observação de uma diminuição reversível no número de receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos cardíacos, decorrente de desnutrição promovida no período de lactação. Estes dados sugerem que o número de receptores adrenérgicos cardíacos seja controlado, pelo menos em parte, pelo status nutricional. Déficit neste número de receptores causado por má nutrição, provavelmente, pode contribuir para uma reduzida responsividade à estimulação adrenérgica (Bell, 1988). Em consequência disso, é pertinente a hipótese de que uma menor responsividade adrenérgica incite um mecanismo adaptativo de ajuste autonômico da PA em animais desnutridos. Em adição, dados preliminares do nosso Laboratório tem observado que a desnutrição, após a amamentação e por um período de 35 dias, provoca alterações em outros componentes do organismo importantes no controle da PA, como o coração e o rim. Especificamente no coração, órgão efetor do reflexo barorreceptor, tem sido observado um quadro discreto de degeneração hialina (Vaz Tostes, 2005), o que pode ter repercussões nos ajustes rápidos da PA.

Enfim, transtornos em diversos locais da malha barorreflexa podem estar relacionados com as alterações barorreflexas observadas em nosso modelo experimental. Tendo em vista

que o reflexo barorreceptor é o principal mecanismo de ajuste, momento a momento da PA, é prudente advertir, que o comprometimento funcional dos pressorreceptores pode atuar como elemento permissivo ao estabelecimento de alterações primárias em outros mecanismos determinantes da função cardiovascular, por não modular a atividade simpática e parassimpática de modo adequado. Assim, prejuízos no controle autonômico desse reflexo podem ter repercussões generalizadas no já debilitado organismo desnutrido.

## **6 – Conclusão**

De modo sumarizado, nossos experimentos apontaram que:

A desnutrição protéica promovida após o período de amamentação causou uma severa redução do peso corporal em ratos.

Os níveis basais de PAM e FC apresentaram-se elevados nos ratos submetidos ao protocolo de desnutrição utilizado em nossos experimentos, quando comparado ao grupo controle.

Os ratos do grupo desnutrido apresentaram um aumento do efeito simpático e redução do efeito vagal em relação ao respectivo grupo controle.

Os ratos submetidos à desnutrição protéica apresentaram um ganho barorreflexo aumentado em relação aos ratos controles, quando das injeções endovenosas de fenilefrina.

O índice bradicárdico barorreflexo não foi abolido pelo bloqueio vagal e permaneceu aumentado nos ratos desnutridos em relação aos controles mesmo nesta condição de bloqueio autonômico.

O índice bradicárdico barorreflexo apresentou-se reduzido nos ratos desnutridos em relação aos controles na condição de bloqueio simpático cardiosseletivo.

O índice taucárdico barorreflexo estava atenuado nos ratos do grupo desnutrido sob bloqueio vagal, em comparação ao respectivo grupo controle.

A estimativa da latência do reflexo barorreceptor apresentou-se maior nos ratos desnutridos em comparação aos controles diante das injeções endovenosas de fenilefrina, nas condições livre de bloqueios e bloqueio vagal.

A estimativa da latência do reflexo barorreceptor apresentou-se maior nos ratos desnutridos em comparação aos controles, diante das injeções endovenosas de nitroprussiato de sódio sob bloqueio vagal.

Vários podem ser os mecanismos pelos quais o barorreflexo está alterado na desnutrição. Nosso estudo buscou avaliar possíveis disfunções do SNA na desnutrição que podem estar contribuindo para uma alterada resposta autonômica no sistema cardiovascular. O arco reflexo é constituído por uma maquinaria que envolve os receptores de estiramento, via aferente, integração central, via eferente e órgão alvo, modificações em alguma destas vias podem causar mudanças nas respostas barorreflexas. Em nossos trabalhos, evidências



sugeriram disfunções em ambos componentes da resposta neuro-vegetativa barorreflexa, simpático e parassimpático. Além do prejuízo da atividade vagal e do aumento da atividade simpática cardíaca, nossos dados evidenciaram atrasos no funcionamento do circuito reflexo, sendo que esses achados podem representar alterações nas diversas áreas dessa complexa maquinaria, a principal responsável pelo controle rápido da PA.

## 7– Referências Bibliográficas

- AGARWAL K.N., PRASAD C. & TANEJA V. (1981) Protein deprivation and the brain: effect on enzymes and free amino acids related to glutamate metabolism in rats. *Ann.Nutr.Metab* **25**, 228-233.
- BARKER D.J., BULL A.R., OSMOND C. & SIMMONDS S.J. (1990) Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* **301**, 259-262.
- BARKER D.J., HALES C.N., FALL C.H., OSMOND C., PHIPPS K. & CLARK P.M. (1993) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* **36**, 62-67.
- BARKER D.J., WINTER P.D., OSMOND C., MARGETTS B. & SIMMONDS S.J. (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* **2**, 577-580.
- BATISTA, A. (2004) Desnutrição neonatal em ratos produz seqüela na via auditiva primária e correspondente diminuição na liberação de glutamato. Universidade Federal de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Ciências dos Alimentos. 72 fls. (Dissertação de Mestrado).
- BELIK W., WEINGRILL C., GONÇALVES B.S. & SILVA L.F.I.P. (2003) *Segurança alimentar: a contribuição das universidades*. São Paulo: Instituto Ethos.
- BELL J.M. & SLOTKIN T.A. (1988) Postnatal nutritional status influences development of cardiac adrenergic receptor binding sites. *Brain Res.Bull.* **21**, 893-896.
- BENABE J.E., FERNANDEZ-REPOLLET E., TAPIA E., LUO C. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1993) Angiotensin II and catecholamines interaction in short-term low protein feeding. *Kidney Int.* **44**, 285-293.
- BENABE J.E. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1998) The impact of malnutrition on kidney function. *Miner.Electrolyte Metab* **24**, 20-26.
- BERTRAM G.K. (1994) Cholinoceptor-Blocking Drugs. In *Basic and Clinical Pharmacology*. 6<sup>th</sup> Ed. Eds John Dolan, Christine Langan & Becky Hainz-Baxter. Connecticut: Appleton e Lange. pp. 103-114.
- BRAWLEY L., ITOH S., TORRENS C., BARKER A., BERTRAM C., POSTON L. & HANSON M. (2003) Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr.Res.* **54**, 83-90.
- CAMPAGNOLE-SANTOS M.J. & HAIBARA A.S. (2001) Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão* **8**, 30-40.

- CHEEMA K.K., DENT M.R., SAINI H.K., AROUTIOUNOVA N. & TAPPIA P.S. (2005) Prenatal exposure to maternal undernutrition induces adult cardiac dysfunction. *Br.J.Nutr.* **93**, 471-477.
- CHIANCA D.A., Jr., BONAGAMBA L.G. & MACHADO B.H. (1997) Neurotransmission of the Bezold-Jarisch reflex in the nucleus tractus solitarii of sino-aortic deafferented rats. *Brain Res.* **756**, 46-51.
- CLARKE B.F., EWING D.J. & CAMPBELL I.W. (1979) Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* **17**, 195-212.
- COLOMBARI E., BONAGAMBA L.G. & MACHADO B.H. (1994) Mechanisms of pressor and bradycardic responses to L-glutamate microinjected into the NTS of conscious rats. *Am.J.Physiol* **266**, R730-R738
- COSTA P.R. & SILVA C.C. (2002) Doenças Cardiovasculares. In *Guia de Nutrição : nutrição clínica no adulto*. Ed L.Cuppari. Barueri - SP - Brasil: Manole. pp. 263-288.
- COWLEY A.W., Jr., LIARD J.F. & GUYTON A.C. (1973) Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ.Res.* **32**, 564-576.
- DALL'AGO P., MAEDA C.Y., DE ANGELIS K., SCHAAN B.D. & IRIGOYEN M.C. (1999) Controle reflexo da pressão arterial no diabetes experimental. *Revista Brasileira de Hipertensão* **6**, 255-266.
- DE ANGELIS K., SANTOS M.S.B. & IRIGOYEN M.C. (2004) Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul Ano XIII* (3), 1-7.
- DE ONIS M., FRONGILLO E.A. & BLOSSNER M. (2000) Is malnutrition declining? An analysis of changes in levels of child malnutrition since 1980. *Bull.World Health Organ* **78**, 1222-1233.
- DONKER G.A., LABARTHE D.R., HARRIST R.B., SELWYN B.J., WATTIGNEY W. & BERENSON G.S. (1997) Low birth weight and blood pressure at age 7-11 years in a biracial sample. *Am.J.Epidemiol.* **145**, 387-397.
- ECKBERG D.L., DRABINSKY M. & BRAUNWALD E. (1971) Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N.Engl.J.Med.* **285**, 877-883.
- FALL C.H., VIJAYAKUMAR M., BARKER D.J., OSMOND C. & DUGGLEBY S. (1995) Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* **310**, 17-19.
- FARAH V.M., MOREIRA E.D., PIRES M.D., IRIGOYEN M.C. & KRIEGER E.M. (1999a) Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **32**, 361-369.

- FAZAN V.P., JUNIOR R.F., SALGADO H.C. & BARREIRA A.A. (1999) Morphology of aortic depressor nerve myelinated fibers in normotensive Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *J.Auton.Nerv.Syst.* **77**, 133-139.
- FAZAN V.P., SALGADO H.C. & BARREIRA A.A. (2001) Aortic depressor nerve unmyelinated fibers in spontaneously hypertensive rats. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* **280**, H1560-H1564
- FERNANDEZ-REPOLLET E., VAN L.P. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1989) Renal and systemic effects of short-term high protein feeding in normal rats. *Am.J.Med.Sci.* **297**, 348-354.
- FERREIRA F., FILIPUTTI E., ARANTES V.C., BOSCHERO A.C. & CARNEIRO E.M. (2003) **Decreased Cholinergic Stimulation of Insulin Secretion by Islets from Rats Fed a Low Protein Diet Is Associated with Reduced Protein Kinase C Expression**. *J.Nutr.* **133**, 695-699.
- FLORAS J.S., HASSAN M.O., JONES J.V., OSIKOWSKA B.A., SEVER P.S. & SLEIGHT P. (1988) Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. *J.Hypertens.* **6**, 525-535.
- FOLEY C.M., MCALLISTER R.M. & HASSER E.M. (2001) Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* **280**, H2061-H2068
- FRANCIS G.S., COHN J.N., JOHNSON G., RECTOR T.S., GOLDMAN S. & SIMON A. (1993) Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* **87**, VI40-VI48
- FRANKEL S., ELWOOD P., SWEETNAM P., YARNELL J. & SMITH G.D. (1996) Birthweight, adult risk factors and incident coronary heart disease: the Caerphilly Study. *Public Health* **110**, 139-143.
- GOLDBERGER J.J. (1999) Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am.J.Physiol* **276**, H1273-H1280
- GONZALEZ-BARRANCO J., RIOS-TORRES J.M., CASTILLO-MARTINEZ L., LOPEZ-ALVARENGA J.C., GUILAR-SALINAS C.A., BOUCHARD C., DEPRES J.P. & TREMBLAY A. (2003) Effect of malnutrition during the first year of life on adult plasma insulin and glucose tolerance. *Metabolism* **52**, 1005-1011.
- GUYTON A.C. (1992) Regulação Nervosa da Circulação e Controle Rápido da Pressão Arterial. In *Tratado de Fisiologia Médica*. 8ª Ed. AnonymousRio de Janeiro: Guanabara Koogan. pp. 170-179.

- HAIBARA A.S. & SANTOS R.A.S (2000) Descobrimiento e importância dos barorreceptores. *Revista Brasileira de Hipertensão* **7**, 113-115.
- HAWKINS P., STEYN C., OZAKI T., SAITO T., NOAKES D.E. & HANSON M.A. (2000) Effect of maternal undernutrition in early gestation on ovine fetal blood pressure and cardiovascular reflexes. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* **279**, R340-R348
- HEAD G.A. & MCCARTY R. (1987) Vagal and sympathetic components of the heart rate range and gain of the baroreceptor-heart rate reflex in conscious rats. *J.Auton.Nerv.Syst.* **21**, 203-213.
- HEAD J. (2003) Painful diabetic neuropathy--providing the best patient service. *Diabetes Metab Res.Rev.* **19 Suppl 1**, S22-S28
- HERLIHY J.T., STACY C. & BERTRAND H.A. (1992) Long-term calorie restriction enhances baroreflex responsiveness in Fischer 344 rats. *Am.J.Physiol* **263**, H1021-H1025
- IRIGOYEN M.C. & KRIEGER E.M. (1998) Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **31**, 1213-1220.
- IZQUIERDO I. & MEDINA J.H. (1997) Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol.Learn.Mem.* **68**, 285-316.
- JORDAN D. (1995) Central nervous integration of cardiovascular regulation. In *Cardiovascular regulation*. Translated by P. Press Ed. D.Jordan & J.Marshall. London: Physiological Society. pp. 1-14.
- KIM S.W., YU B.P., SANDERFORD M. & HERLIHY J.T. (1994) Dietary restriction modulates the norepinephrine content and uptake of the heart and cardiac synaptosomes. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med* **207**, 43-47.
- KRIEGER E.M. (1964) NEUROGENIC HYPERTENSION IN THE RAT. *Circ.Res.* **15**, 511-521.
- LA ROVERE M.T., BIGGER J.T., Jr., MARCUS F.I., MORTARA A. & SCHWARTZ P.J. (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* **351**, 478-484.
- LANFRANCHI P.A. & SOMERS V.K. (2002) Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* **283**, R815-R826
- LEON D.A., KOUPILOVA I., LITHELL H.O., BERGLUND L., MOHSEN R., VAGERO D., LITHELL U.B. & MCKEIGUE P.M. (1996) Failure to realise growth potential in

- utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* **312**, 401-406.
- LUCAS A. (1998) Programming by early nutrition: an experimental approach. *J.Nutr.* **128**, 401S-406S.
- LUKOYANOV N.V. & ANDRADE J.P. (2000) Behavioral effects of protein deprivation and rehabilitation in adult rats: relevance to morphological alterations in the hippocampal formation. *Behav.Brain Res.* **112**, 85-97.
- MACHADO B.H. & BRODY M.J. (1989) Contribution of neurogenic mechanisms to control of intrinsic heart rate. *Am.J.Physiol* **256**, R231-R235
- MACHADO B.H., MAUAD H., CHIANCA JUNIOR D.A., HAIBARA A.S. & COLOMBARI E. (1997) Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **30**, 533-543.
- MAEDA C.Y., FERNANDES T.G., TIMM H.B. & IRIGOYEN M.C. (1995) Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. *Hypertension* **26**, 1100-1104.
- MARTINEZ-MALDONADO M., BENABE J.E., WILCOX J.N., WANG S. & LUO C. (1993) Renal renin, angiotensinogen, and ANG I-converting-enzyme gene expression: influence of dietary protein. *Am.J.Physiol* **264**, F981-F988
- MARTINS C.D.D., LOSS I.O., CARDOSO L.M., OLIVEIRA E.L., PEDROSA M.L., SILVA M.E. & CHIANCA JUNIOR D.A. (2004) Seria a Desnutrição Protéica Causa do Aumento do Risco de Morte Súbita? *Revista da Pós Graduação - UFOP*
- MCCUBBIN J.W., GREEN J.H. & PAGE E. (1956) Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circ.Res.* **4**, 205-210.
- MI J., LAW C., ZHANG K.L., OSMOND C., STEIN C. & BARKER D. (2000) Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann.Intern.Med.* **132**, 253-260.
- MIDDLEKAUFF H.R. (1997) Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr.Opin.Cardiol.* **12**, 265-275.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (2003) *Política nacional de alimentação e nutrição*. 2. ed. rev. Ed. Brasília: Ministério da Saúde.
- MONDINI L. & MONTEIRO C.A. (1997) The stage of nutrition transition in different Brazilian regions. *Arch.Latinoam.Nutr.* **47**, 17-21.
- MORGAN L.S. & WEINSIER R.L. (1998) Nutrition throughout the life cycle. In *Fundamentals of Clinical Nutrition*. Anonymous Missouri: Ed. Mosby. pp. 73-101.

- NÓBREGA F.J., TONETE S.S.Q. & TRINDADE C.E.P. (1986) Repercussões da desnutrição protéico calórica no sistema nervoso central. In *Desnutrição Intra-Uterina e Pós-Natal*. São Paulo: Ed.Panamed. pp. 325-339.
- ODABAS D., CAKSEN H., SAR S., TOMBUL T., KISLI M., TUNCER O., YUCA K. & YILMAZ C. (2005a) Auditory brainstem potentials in children with protein energy malnutrition. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* **69**, 923-928.
- ODABAS D., CAKSEN H., SAR S., UNAL O., TUNCER O., ATAS B. & YILMAZ C. (2005b) Cranial MRI findings in children with protein energy malnutrition. *Int.J.Neurosci.* **115**, 829-837.
- OLFERT E.D. & CROSS B.M. (1993) Canadian council on animal care. In *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*. Anonymous Ottawa, Ontario: Bradda Printing Services.
- OLIVEIRA E.L., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., DUN N.J., COLOMBARI E., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. (2004) A low protein diet causes an increase in the basal levels and variability of mean arterial pressure and heart rate in Fisher rats. *Nutr.Neurosci.* **7**, 201-205.
- ONU - ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (1948). *Declaração Universal dos Direitos Humanos*. Assembléia Geral das Nações Unidas 10 de dezembro de 1948. França, Paris. **Artigo 25º Parágrafo 1º**.
- OZAWA S., KAMIYA H. & TSUZUKI K. (1998) Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog.Neurobiol.* **54**, 581-618.
- PAGANI M., MALFATTO G., PIERINI S., CASATI R., MASU A.M., POLI M., GUZZETTI S., LOMBARDI F., CERUTTI S. & MALLIANI A. (1988) Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J.Auton.Nerv.Syst.* **23**, 143-153.
- PEDROSA M.L. & MORAES-SANTOS T. (1987) Neuronal protein biosynthesis by neonatally malnourished and nutritionally recovered rats. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **20**, 331-338.
- PFEIFER M.A., WEINBERG C.R., COOK D.L., REENAN A., HALTER J.B., ENSINCK J.W. & PORTE D., Jr. (1984) Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* **7**, 447-453.
- RASIA-FILHO A.A., RIGATTO V.K. & DALL'AGO P. (2004) Mecanismos neurais centrais e periféricos de gênese e controle a curto prazo da pressão arterial: da fisiologia à fisiopatologia. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* **Ano XIII (3)**, 1-5.

- RIBEIRO J.M., SANTOS R.A., PESQUERO J.B., BADER M. & KRIEGER E.M. (2005) Autonomic control in rats with overactivity of tissue renin-angiotensin or kallikrein-kinin system. *Regul.Pept.* **129**, 155-159.
- ROTTA L.N., SCHMIDT A.P., MELLO E SOUZA, NOGUEIRA C.W., SOUZA K.B., IZQUIERDO I.A., PERRY M.L. & SOUZA D.O. (2003) Effects of undernutrition on glutamatergic parameters in rat brain. *Neurochem.Res.* **28**, 1181-1186.
- SAWAYA A.L. (1997) *Desnutrição Urbana no Brasil em um Período de Transição*. São Paulo: Ed.Cortez. pp. 7-48.
- SAWAYA A.L., MARTINS P., HOFFMAN D. & ROBERTS S.B. (2003) The link between childhood undernutrition and risk of chronic diseases in adulthood: a case study of Brazil. *Nutr.Rev.* **61**, 168-175.
- SHILLS M.E., OLSON J.A., SHIKE M. & ROSS A.C. (1998) Modern Nutrition in Health and Disease. *Journal of Nutrition* **25**, 150-159.
- SILVA P. (1994) Colinérgicos e Anticolinérgicos. In *Farmacologia*. 4<sup>a</sup> Ed. Ed Pennilton Silva. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. pp. 257-274.
- SPYER K.M. (2002) Vagal preganglionic neurons innervating the heart. In *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Eds E.Page, H.A.Fozzard & R.J.Solaro. New York: Oxford University Press, Inc. pp. 213-239.
- TALMAN W.T. & DRAGON D.N. (2004) Transmission of Arterial Baroreflex Signals Depends on Neuronal Nitric Oxide Synthase. *Hypertension*
- TALMAN W.T., PERRONE M.H. & REIS D.J. (1980) Evidence for L-glutamate as the neurotransmitter of baroreceptor afferent nerve fibers. *Science* **209**, 813-815.
- THAMES M.D., DIBNER-DUNLAB M.L. & SMITH M.L. (1994) Mechanism of Arterial Baroreflex Control. In *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Eds M.N.LEVY & P.J.Schwartz. Futura Publishing Company, Inc. pp. 369-380.
- TIMM H.J.L.M., WIELING W., KAREMAKER J.M. & LENDERS J.W.M. (2003) Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans. *Journal of Physiology* **553**, 3-11.
- TONKISS J., TRZCINSKA M., GALLER J.R., RUIZ-OPAZO N. & HERRERA V.L. (1998) Prenatal malnutrition-induced changes in blood pressure: dissociation of stress and nonstress responses using radiotelemetry. *Hypertension* **32**, 108-114.
- TORII K., KONDOH T., MORI M. & ONO T. (1998) Hypothalamic control of amino acid appetite. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **855**, 417-425.



- TROPIA F.C., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., HAIBARA A.S., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. (2001) Effects of low-protein diet on the baroreflex and Bezold-Jarisch reflex in conscious rats. *Nutr.Neurosci.* **4**, 99-107.
- VASQUEZ E.C., MEYRELLES S.S. & CABRAL A.M. (1995) Regulação neural periférica da pressão arterial. *Hiper Ativo* **2**, 34-44.
- VAZ TOSTES, M.G. (2005) Reflexo barorreceptor em ratos submetidos à recuperação nutricional após uma desnutrição protéica. Universidade Federal de Ouro Preto. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. 87 fls.(Dissertação de Mestrado)
- VERBERNE A.J. & GUYENET P.G. (1992) Medullary pathway of the Bezold-Jarisch reflex in the rat. *Am.J.Physiol* **263**, R1195-R1202
- WATKINS L.L. & GROSSMAN P. (1999) Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am.Heart J.* **137**, 453-457.
- WINICK M. & NOBLE A. (1966) Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J.Nutr.* **89**, 300-306.
- WU G., FLYNN N.E., FLYNN S.P., JOLLY C.A. & DAVIS P.K. (1999) Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide synthesis by young rats. *J.Nutr.* **129**, 1347-1354.
- YOUNG J.B., KAUFMAN L.N., SAVILLE M.E. & LANDSBERG L. (1985) Increased sympathetic nervous system activity in rats fed a low-protein diet. *Am.J.Physiol* **248**, R627-R637
- ZUCOLOTO S., DE OLIVEIRA J.A., DUARTE F.A., FERREIRA A.L. & DE OLIVEIRA J.E. (1975) [Stress caused by immobilization and low protein intake in rats. Morphological changes]. *Arch.Latinoam.Nutr.* **25**, 385-400.

## 8 – Apêndice

*Tabela II – Efeito da desnutrição sobre o peso corporal dos ratos (g/100g de ração)*

Controle		Desnutrido	
Animal	Peso (g)	Animal	Peso (g)
1	206	1	65
2	206	2	66
3	225	3	68
4	210	4	68
5	209	5	69
6	200	6	74
7	200	7	64
8	210	8	65
9	216	9	70
10	210	10	73
11	195	11	66
12	230	12	58
13	200	13	64
14	200	14	65
15	220	15	68
16	201	16	70
17	215	17	71
18	215	18	74
19	215	19	74
20	206	20	74
21	200	21	80
22	220	22	58
23	195	23	66
24	200	24	71
25	195	25	59
26	190	26	50
<b>Média</b>	<b>207±10</b>	<b>Média</b>	<b>67±6*</b>

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste *t* de Student

**Tabela III** – Níveis basais de PAM e FC em ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Animal	Controle		Desnutrido	
	PAM basal (mmHg)	FC basal (bpm)	PAM basal (mmHg)	FC basal (bpm)
1	106	362	110	437
2	105	394	123	419
3	117	343	142	369
4	107	410	142	430
5	123	382	113	430
6	122	358	131	379
7	108	394	101	444
8	123	430	100	468
9	116	344	127	429
10	123	430	139	414
11	97	379	125	435
12	108	396	142	499
13	106	386	149	431
14	127	419	151	464
15	116	399	107	424
16	115	396	102	449
17	129	335	102	429
18	113	407	122	412
19	121	349	104	440
20	112	366	109	426
21	112	377	117	486
22	119	452	151	521
23	112	377	130	532
24	107	381	141	354
25	105	439	118	341
26	122	377	116	452
<b>Média</b>	<b>114±8</b>	<b>388±30</b>	<b>124±17*</b>	<b>435±45*</b>

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste *t* de Student.

*Tabela IV – Níveis médios de PAM e FC antes e após os bloqueios autonômicos cardíacos.*

<b>Componente bloqueado</b>		<b>Grupo Controle</b>		<b>Grupo Desnutrido</b>	
		<b>PAM (mmHg)</b>	<b>FC (bpm)</b>	<b>PAM (mmHg)</b>	<b>FC (bpm)</b>
Parassimpático (n=14)	Antes	118±7	399±41	126±21	418±44
	Depois	119±8	467±37*	128±25	463±41*
Simpático (n=8)	Antes	116±8	390±28	122±16	417±59
	Depois	112±9	342±11*	115±11	334±52*

\* Diferença significativa comparada ao mesmo parâmetro controle (antes do bloqueio) ( $P < 0,05$ ), indicado por teste t pareado.

Tabela V – Efeito vagal.

Animal	Controle			Desnutrido		
	FC basal (bpm)	Máxima FC (bpm)	Diferença (bpm)	FC basal (bpm)	Máxima FC (bpm)	Diferença (bpm)
1	386	520	134	437	492	55
2	419	493	74	419	581	162
3	399	493	94	430	526	96
4	396	473	77	430	513	83
5	335	578	243	444	543	99
6	407	501	94	468	551	83
7	349	524	175	429	527	98
8	366	501	135	414	496	82
9	377	528	151	435	615	180
10	452	514	62	499	544	45
11	377	515	138	431	510	79
12	381	461	80	464	488	24
13	377	563	186	424	468	44
14	439	533	94	341	429	88
<b>Média</b>	<b>390±32</b>	<b>514±32</b>	<b>124±52</b>	<b>433±35</b>	<b>520±47</b>	<b>87±42*</b>

Tabela VI – Efeito simpático.

Animal	Controle			Desnutrido		
	FC basal (bpm)	Mínima FC (bpm)	Diferença (bpm)	FC basal (bpm)	Mínima FC (bpm)	Diferença (bpm)
1	362	322	40	449	296	153
2	394	344	50	429	294	135
3	343	310	33	440	343	97
4	410	309	101	426	387	39
5	358	330	28	521	370	151
6	344	310	34	354	293	61
7	430	328	102	341	210	131
8	379	338	41	452	328	124
<b>Média</b>	<b>378±32</b>	<b>324±13</b>	<b>54±30</b>	<b>427±57</b>	<b>315±55</b>	<b>111±42*</b>

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado teste *t* de Student.

**Tabela VII** – Variações de PAM e FC, Índice Bradicárdico (IB) e Período de Latência (L) das respostas barorreflexas decorrentes de injeções endovenosas de Fenilefrina nos animais dos grupos controle e desnutrido.

Controle (n=21)				Desnutrido (n=21)			
$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IB (bpm/mmHg)	L (s)	$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IB (bpm/mmHg)	L (s)
10	-14	-1,4	1,6	10	-15	-1,5	19,5
13	-38	-2,9	0,4	11	-6	-0,5	1,4
14	-18	-1,3	0,0	11	-38	-3,5	0,9
16	-21	-1,3	1,9	11	-6	-0,5	3,3
20	-55	-2,8	0,8	12	-5	-0,4	7,6
20	-43	-2,2	0,6	12	-29	-2,4	4,2
22	-52	-2,4	4,0	13	-36	-2,8	5,9
23	-13	-0,6	2,7	14	-36	-2,6	4,6
24	-29	-1,2	2,6	14	-37	-2,6	5,6
25	-50	-2,0	0,4	14	-21	-1,5	0,5
25	-47	-1,9	1,3	15	-34	-2,3	8,6
26	-36	-1,4	1,1	15	-18	-1,2	4,1
26	-41	-1,6	4,3	16	-56	-3,5	7,4
26	-24	-0,9	12,0	16	-25	-1,6	3,6
26	-37	-1,4	0,0	16	-14	-0,9	0,8
27	-33	-1,2	5,1	16	-18	-1,1	15,8
27	-18	-0,7	1,1	18	-21	-1,2	6,5
27	-54	-2,0	6,6	18	-51	-2,8	0,7
28	-28	-1,0	0,8	18	-10	-0,6	10,7
28	-38	-1,4	5,9	18	-46	-2,6	8,0
28	-62	-2,2	1,7	19	-35	-1,8	2,6
28	-61	-2,2	1,9	20	-27	-1,4	5,9
28	-45	-1,6	1,5	20	-53	-2,7	4,5
29	-44	-1,5	0,8	20	-17	-0,9	3,3
29	-17	-0,6	0,2	22	-24	-1,1	3,4
30	-19	-0,6	1,6	22	-29	-1,3	0,1
30	-69	-2,3	0,3	23	-48	-2,1	5,2

*Continua na página seguinte*

Tabela VII – Continuação

Controle (n=21)				Desnutrido (n=21)			
$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IB (bpm/mmHg)	L (s)	$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IB (bpm/mmHg)	L (s)
31	-33	-1,1	0,0	24	-47	-2,0	5,1
31	-41	-1,3	1,6	25	-48	-1,9	5,9
31	-43	-1,4	3,0	25	-75	-3,0	7,0
31	-64	-2,1	2,2	25	-75	-3,0	7,0
33	-46	-1,4	1,3	25	-58	-2,3	8,9
33	-42	-1,3	1,3	25	-70	-2,8	1,7
34	-63	-1,9	2,2	27	-60	-2,2	0,2
34	-93	-2,7	0,7	27	-14	-0,5	1,1
36	-93	-2,6	0,6	27	-76	-2,8	12,8
36	-108	-3,0	0,7	28	-43	-1,5	1,0
36	-23	-0,6	1,3	29	-41	-1,4	7,4
37	-18	-0,5	0,8	29	-45	-1,6	2,8
37	-61	-1,6	4,4	29	-31	-1,1	15,7
37	-62	-1,7	5,2	30	-37	-1,2	9,2
38	-87	-2,3	1,3	30	-57	-1,9	0,6
38	-109	-2,9	4,9	30	-39	-1,3	10,4
41	-40	-1,0	1,7	31	-75	-2,4	0,7
42	-50	-1,2	4,0	32	-56	-1,8	3,7
42	-44	-1,0	1,0	32	-73	-2,3	4,6
43	-84	-2,0	0,2	33	-96	-2,9	1,3
43	-31	-0,7	8,3	33	-87	-2,6	6,9
43	-77	-1,8	5,6	33	-79	-2,4	7,0
44	-83	-1,9	0,8	33	-62	-1,9	9,9
44	-62	-1,4	0,1	34	-58	-1,7	8,1
44	-89	-2,0	1,0	35	-79	-2,3	9,8
45	-47	-1,0	-1,8	35	-86	-2,5	13,4
45	-76	-1,7	2,3	37	-37	-1,0	17,3
47	-90	-1,9	1,2	39	-141	-3,6	1,0
47	-100	-2,1	1,1	40	-42	-1,1	0,5
48	-69	-1,4	0,6	40	-72	-1,8	3,9
48	-107	-2,2	0,9	40	-82	-2,1	3,3
48	-141	-2,9	-0,4	40	-68	-1,7	8,6
49	-76	-1,6	0,8	43	-151	-3,5	2,0
49	-79	-1,6	1,2	43	-121	-2,8	4,2
<b>Média</b>		<b>-1,64±0,65</b>	<b>1,99±2,30</b>			<b>-1,93±0,83*</b>	<b>5,70±4,51*</b>

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste *t* de Student

**Tabela VIII** – Variações de PAM e FC, Índice Taquicárdico (IT) e Período de Latência (L) das respostas barorreflexas decorrentes de injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio nos animais dos grupos controle e desnutrido.

Controle (n=12)				Desnutrido (n=12)			
$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IT (bpm/mmHg)	L (s)	$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IT (bpm/mmHg)	L (s)
-10	43	-4,3	0,5	-11	67	-6,1	1,8
-10	21	-2,1	-1,2	-11	36	-3,3	0,0
-10	57	-5,7	5,1	-11	36	-3,3	2,4
-11	20	-1,8	2,6	-11	46	-4,2	1,9
-11	24	-2,2	7,0	-12	12	-1,0	12,1
-11	18	-1,6	1,9	-13	21	-1,6	5,7
-11	51	-4,6	2,2	-13	34	-2,6	11,7
-11	35	-3,2	8,4	-14	55	-3,9	-0,5
-12	21	-1,8	3,6	-14	62	-4,4	3,1
-12	25	-2,1	8,4	-15	34	-2,3	9,0
-12	44	-3,7	4,5	-15	47	-3,1	10,4
-13	40	-3,1	5,2	-15	71	-4,7	4,9
-13	100	-7,7	8,4	-15	60	-4,0	1,5
-13	33	-2,5	9,1	-16	49	-3,1	2,5
-13	46	-3,5	3,0	-16	46	-2,9	7,0
-14	82	-5,9	0,4	-16	63	-3,9	-0,6
-14	13	-0,9	0,3	-18	56	-3,1	4,5
-14	27	-1,9	0,4	-18	76	-4,2	9,3
-15	60	-4,0	7,4	-19	44	-2,3	-0,3
-16	82	-5,1	9,3	-19	72	-3,8	5,0
-17	47	-2,8	7,6	-19	73	-3,8	1,5
-18	22	-1,2	2,0	-20	48	-2,4	2,5
-18	99	-5,5	2,9	-20	71	-3,6	9,1
-18	87	-4,8	3,4	-21	110	-5,2	8,5
-19	63	-3,3	1,2	-21	48	-2,3	4,9
-19	58	-3,1	10,3	-22	95	-4,3	1,9
-20	90	-4,5	6,7	-22	71	-3,2	-0,3

*Continua na página seguinte*



Tabela VIII – Continuação

Controle (n=12)				Desnutrido (n=12)			
$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IT (bpm/mmHg)	L (s)	$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IT (bpm/mmHg)	L (s)
-21	117	-5,6	10,0	-23	30	-1,3	2,4
-22	52	-2,4	0,1	-25	65	-2,6	0,8
-22	67	-3,0	9,8	-25	88	-3,5	2,2
-22	80	-3,6	1,6	-26	91	-3,5	3,5
-22	96	-4,4	4,1	-27	63	-2,3	6,8
-22	44	-2,0	9,5	-27	137	-5,1	11,4
-22	77	-3,5	8,9	-28	53	-1,9	8,5
-22	52	-2,4	2,0	-28	29	-1,0	5,7
-23	74	-3,2	-1,1	-28	65	-2,3	15,4
-25	68	-2,7	18,6	-29	55	-1,9	9,7
-25	62	-2,5	2,2	-31	55	-1,8	5,8
-26	27	-1,0	4,9	-32	97	-3,0	0,7
-26	94	-3,6	6,5	-32	68	-2,1	4,9
-31	86	-2,8	6,6	-32	59	-1,8	-0,5
-31	67	-2,2	3,3	-33	48	-1,5	33,0
-32	91	-2,8	5,5	-33	89	-2,7	8,1
-32	135	-4,2	7,7	-33	83	-2,5	-0,7
-32	52	-1,6	0,2	-34	61	-1,8	7,6
-34	84	-2,5	0,4	-36	28	-0,8	3,4
-34	82	-2,4	3,8	-37	44	-1,2	7,4
-34	73	-2,1	6,3	-37	51	-1,4	10,7
-38	28	-0,7	4,6	-37	81	-2,2	5,8
-41	64	-1,6	10,2	-38	106	-2,8	4,2
-43	60	-1,4	6,3	-43	97	-2,3	10,0
-45	82	-1,8	8,6	-44	68	-1,5	10,2
<b>Média</b>		<b>-3,06±1,46</b>	<b>5,02±3,87</b>			<b>-2,84±1,19</b>	<b>5,70±5,58</b>

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste *t* de Student

**Tabela IX** – Variações de PAM e FC, Índice Bradicárdico (IB) e Período de Latência (L) das respostas reflexas decorrentes de injeções endovenosas de Fenilefrina nos animais dos grupos controle e desnutrido sob bloqueio vagal.

Controle (n=13)				Desnutrido (n=13)			
$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IB (bpm/mmHg)	L (s)	$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IB (bpm/mmHg)	L (s)
12	0	0,0	-	11	-2	-0,2	0,2
16	-3	-0,2	0,5	12	-7	-0,6	12,0
17	-12	-0,7	1,7	12	-5	-0,4	10,7
19	4	0,2	-	12	-5	-0,4	0,1
20	5	0,3	-	12	-3	-0,3	-1,0
20	5	0,3	-	15	-9	-0,6	19,7
21	4	0,2	-	15	7	0,5	-
21	0	0,0	-	17	5	0,3	-
22	-16	-0,7	8,0	17	-11	-0,6	18,2
23	8	0,3	-	17	-20	-1,2	27,3
23	2	0,1	-	20	-3	-0,2	7,5
23	-6	-0,3	17,0	20	-16	-0,8	27,6
24	-4	-0,2	0,5	21	-20	-1,0	11,6
24	-4	-0,2	0,3	22	1	0,0	-
27	-11	-0,4	0,3	22	-3	-0,1	29,0
27	7	0,3	-	22	0	0,0	19,8
27	1	0,0	-	24	-8	-0,3	12,3
29	-1	0,0	0,8	24	-13	-0,5	23,7
29	-21	-0,7	12,3	26	-6	-0,2	9,0
31	-5	-0,2	7,4	26	-11	-0,4	17,2
33	-5	-0,2	1,6	26	-27	-1,0	13,4
34	-26	-0,8	11,6	27	-14	-0,5	10,2
35	1	0,0	-	31	-26	-0,8	14,0
37	-8	-0,2	8,1	34	-18	-0,5	13,3
38	-10	-0,3	0,6	34	-14	-0,4	0,1
39	-5	-0,1	0,5	34	-2	-0,1	11,0
43	-7	-0,2	7,8	37	-4	-0,1	0,0
43	-1	0,0	0,8	37	-15	-0,4	19,7
44	-15	-0,3	3,3	38	-20	-0,5	11,5
44	-19	-0,4	6,4	40	-49	-1,2	23,5
45	-4	-0,1	1,8	42	6	0,1	-
46	0	0,0	-	47	-34	-0,7	35,3
49	-11	-0,2	24,6	49	-35	-0,7	28,4
49	-1	0,0	1,0	50	-44	-0,9	28,5
<b>Média</b>		<b>-0,14±0,29</b>	<b>5,31±6,44</b>			<b>-0,44±0,40*</b>	<b>15,13±9,91*</b>

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste *t* de Student

**Tabela X** – Variações de PAM e FC, Índice Taquicárdico (IT) e Período de Latência (L) das respostas reflexas decorrentes de injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio nos animais dos grupos controle e desnutrido sob bloqueio vagal.

Controle (n=5)				Desnutrido (n=5)			
$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IT (bpm/mmHg)	L (s)	$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IT (bpm/mmHg)	L (s)
-11	16	-1,5	0,6	-10	18	-1,8	3,6
-12	7	-0,6	6,7	-14	19	-1,4	1,0
-13	13	-1,0	2,0	-14	20	-1,4	9,0
-13	17	-1,3	1,8	-15	10	-0,7	3,6
-13	9	-0,7	2,0	-15	31	-2,1	3,8
-14	27	-1,9	1,7	-16	8	-0,5	29,3
-15	9	-0,6	3,8	-20	16	-0,8	7,6
-16	41	-2,6	6,4	-20	37	-1,9	7,0
-17	35	-2,1	6,4	-21	17	-0,8	6,1
-18	23	-1,3	2,5	-24	6	-0,3	10,3
-20	40	-2,0	9,3	-24	38	-1,6	8,9
-20	49	-2,5	4,0	-27	15	-0,6	3,4
-25	31	-1,2	9,0	-33	36	-1,1	10,6
-25	42	-1,7	5,4	-36	10	-0,3	5,7
-27	30	-1,1	4,0	-42	11	-0,3	4,3
-29	19	-0,7	6,0	-42	31	-0,7	1,7
-30	32	-1,1	4,2	-44	18	-0,4	4,0
-32	38	-1,2	3,3	-46	9	-0,2	21,2
-33	28	-0,8	11,0	-46	43	-0,9	13,3
-34	56	-1,6	2,6	-47	19	-0,4	10,5
<b>Média</b>		<b>-1,37±0,60</b>	<b>4,64±2,84</b>			<b>-0,90±0,59*</b>	<b>8,25±6,81*</b>

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste t de Student

**Tabela XI** – Variações de PAM e FC, Índice Bradicárdico (IB) e Período de Latência (L) das respostas reflexas decorrentes de injeções endovenosas de Fenilefrina nos animais dos grupos controle e desnutrido sob bloqueio simpático.

Controle (n=7)				Desnutrido (n=7)			
$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IB (bpm/mmHg)	L (s)	$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IB (bpm/mmHg)	L (s)
10	-17	-1,7	0,5	10	-1	-0,1	3,6
12	-38	-3,2	1,0	13	-19	-1,5	0,7
19	-51	-2,7	0,9	15	-10	-0,7	2,9
20	-17	-0,9	1,1	15	-26	-1,7	1,2
23	-55	-2,4	1,4	15	-25	-1,7	0,8
23	-38	-1,7	0,3	16	-19	-1,2	1,8
23	-51	-2,2	0,2	18	-17	-0,9	0,9
28	-55	-2,0	0,6	18	-6	-0,3	0,0
28	-46	-1,6	0,8	24	-24	-1,0	1,6
29	-37	-1,3	3,5	24	-22	-0,9	0,1
29	-64	-2,2	6,0	25	-27	-1,1	6,9
29	-10	-0,3	3,0	25	-34	-1,4	1,0
31	-25	-0,8	4,8	27	-10	-0,4	2,7
36	-89	-2,5	0,5	28	-23	-0,8	10,1
40	-44	-1,1	0,3	31	-45	-1,5	0,3
42	-31	-0,7	6,1	33	-33	-1,0	1,6
42	-90	-2,1	0,6	34	-15	-0,4	2,1
48	-81	-1,7	0,4	36	-58	-1,6	11,6
50	-86	-1,7	1,1	37	-12	-0,3	7,8
50	-43	-0,9	0,4	41	-52	-1,3	9,7
<b>Média</b>		<b>-1,68±0,74</b>	<b>1,68±1,92</b>			<b>-0,99±0,49*</b>	<b>3,37±3,69</b>

\* Diferença significativa comparada ao grupo controle ( $P < 0,05$ ), indicado pelo teste *t* de Student

**Tabela XII** – Variações de PAM e FC, Índice Taquicárdico (IT) e Período de Latência (L) das respostas reflexas decorrentes de injeções endovenosas de Nitroprussiato de Sódio nos animais dos grupos controle e desnutrido sob bloqueio simpático.

Controle (n=6)				Desnutrido (n=6)			
$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IT (bpm/mmHg)	L (s)	$\Delta$ PAM (mmHg)	$\Delta$ FC (bpm)	IT (bpm/mmHg)	L (s)
-13	16	-1,2	5,8	19	-10	-1,9	2,6
-14	18	-1,3	-0,4	17	-12	-1,4	1,6
-18	16	-0,9	0,1	28	-12	-2,3	7,7
-19	22	-1,2	1,4	20	-14	-1,4	-1,8
-20	17	-0,9	1,2	13	-17	-0,8	7,8
-22	23	-1,0	2,1	12	-18	-0,7	4,3
-23	35	-1,5	3,9	7	-18	-0,4	1,5
-24	17	-0,7	6,4	26	-19	-1,4	4,3
-24	12	-0,5	5,7	25	-22	-1,1	6,7
-25	21	-0,8	4,8	42	-22	-1,9	8,5
-27	23	-0,9	7,0	8	-23	-0,3	2,3
-28	10	-0,4	-0,7	29	-23	-1,3	2,1
-28	30	-1,1	-0,9	25	-27	-0,9	5,1
-30	37	-1,2	6,0	17	-28	-0,6	0,7
-32	33	-1,0	8,7	24	-29	-0,8	8,1
-34	24	-0,7	0,5	10	-29	-0,3	8,6
-35	25	-0,7	2,0	40	-29	-1,4	7,6
-35	34	-1,0	5,9	15	-31	-0,5	3,2
-36	23	-0,6	-2,9	31	-31	-1,0	9,6
-37	6	-0,2	9,9	16	-31	-0,5	11,0
-39	18	-0,5	0,9	35	-32	-1,1	9,2
-40	14	-0,4	-2,7	21	-39	-0,5	4,7
-41	24	-0,6	3,8	21	-41	-0,5	1,8
-46	34	-0,7	6,8	16	-48	-0,3	4,8
<b>Média</b>		<b>-0,83±0,33</b>	<b>3,14±3,57</b>			<b>-0,98±0,56</b>	<b>5,08±3,35</b>

## **9 – Produção Científica**

### **9.1 – Resumos Publicados em Congressos Nacionais**

1. LOSS, I.O.; MARTINS, C.D.D.; CARDOSO, L.M.; CHIANCA JR, D.A. Avaliação Autonômica Cardíaca na Resposta Cronotrópica Barorreflexa em Ratos Desnutridos. In: X SIMPÓSIO BRASILEIRO DE FISILOGIA CARDIOVASCULAR, 2006, Ribeirão Preto. Anais do X Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular. 2006.
2. MOURA JR, M.R.; MARTINS, C. D.D.; LOSS, I. O.; TOSTES, M.G.V.; CARDOSO, L. M.; AMARAL, D. A.; SILVA, M. E.; PEDROSA, M. L.; MORAES, M. F. D.; CHIANCA JÚNIOR, D. A. Avaliação da pressão arterial por diferentes métodos em ratos desnutridos. In: FESBE, 2005, Águas do Lindóia. Livro de Resumos. 2005. v. 01, p. 187-187.
3. LOSS, I. O.; MARTINS, C.D.D.; MOURA JR, M.R.; TOSTES, M.G.V.; CARDOSO, L.M.; SILVA, A.L.; SILVA, M.E.; PEDROSA, M.L.; MORAES, M.F.D.; CHIANCA JR, D.A. Participação dos componentes autonômicos cardíacos na resposta barorreflexa em ratos submetidos à desnutrição protéica. In: FESBE, 2005, Águas de Lindóia. Livro de Resumos. 2005. v. 01, p. 68-68.
4. LOSS, I.O.; MARTINS, C.D.D.; PEDROSA M.L.; SILVA, M.E., CHIANCA JR, D.A.; Avaliação do Reflexo Barorreceptor Após Bloqueio Atropinérgico em Ratos Submetidos à Desnutrição Protéica. In: XI Seminário de Iniciação Científica da Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2003.

### **9.2 – Artigos Completos em Periódicos Locais**

1. Martins, C. D. D.; Loss, I. O.; Cardoso, L. M.; Oliveira, E.L.; Pedrosa M. L.; Silva, M. E., Chianca-Jr, D. A.; Seria a Desnutrição Protéica Causa do Aumento do Risco de Morte Súbita? **Revista da pesquisa & pós-graduação**, Ouro Preto, v.4, n.1-JAN/JUN, 2004.