

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

**Avaliação Temporal da Pressão Arterial Sistólica por  
Pletismografia de Cauda em Ratos Submetidos à Desnutrição  
Protéica e a Hipertensão de Goldblatt (2R-1C)**

**AUTOR: Manoel Ramos de Moura Junior**

**ORIENTADOR: 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, 2009**

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, Capes, FAPEMIG e UFOP.

**"A coisa mais bela que o homem pode experimentar é o mistério. É esta a emoção fundamental que está na raiz de toda ciência e arte. O homem que desconhece esse encanto, incapaz de sentir admiração e estupefação, esse já está, por assim dizer, morto e tem os olhos extintos."  
Albert Einstein**

# *Dedicatória*

*Dedico este trabalho à minha família, a Débora e  
a Deus, fontes inesgotáveis de Vida e Amor.*

# Agradecimentos

*A Deus, pelo dom da vida.*

*Aos Meus Pais, Manoel e Zilda, obrigado pelo amor incondicional e pela boa educação que me proporcionaram.*

*Aos meus irmãos pelo amor, amizade e companheirismo.*

*À Débora, obrigado por estar sempre ao meu lado e por me fazer tão feliz.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Júnior, pelas oportunidades proporcionadas, pela confiança, pelos ensinamentos e acima de tudo pela amizade.*

*Ao Prof. Dr. Luciano Gonçalves Fernandes, pelo exemplo, amizade, paciência, simplicidade, prontidão, nobreza e presteza de seus ensinamentos.*

*Ao Prof. Dr. Leonardo Máximo Cardoso, pelos ensinamentos e pela amizade.*

*A todos do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular pela amizade, incentivo, apoio, companheirismo, ensinamentos e diversão.*

*A Vanessa, Carlito, Maria das Graças, Fabiana e Igor pela amizade e companheirismo no laboratório.*

*À Universidade Federal de Ouro Preto, gratuita e de qualidade, por todos os ensinamentos.*

*Às instituições de apoio à pesquisa, que proporcionaram condições para que este trabalho fosse realizado.*

*Aos irmãos da República Alambique, minha segunda família.*

*Ao Prof. Dr. Marcelo Eustáquio Silva, pelo apoio e pela prontidão.*

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

*À Cida, pela amizade e por toda a assistência prestada.*

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

# Sumário

Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas .....	ix
Resumo .....	x
Abstract.....	xii
1- INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Desnutrição .....	1
1.2 – Desnutrição e Alterações Fisiológicas.....	2
1.3 – Sistema Renina Angiotensina .....	4
1.4 – Hipertensão de Goldblatt (2R-1C) .....	4
1.5 – Pletismografia .....	4
2- OBJETIVOS.....	8
2.1 – Objetivo Geral.....	10
2.2 – Objetivo Específico.....	10
3 – MATERIAL E MÉTODOS .....	11
3.1 – Modelo Animal .....	11
3.2 – Metodologia de Desnutrição .....	11
3.3 – Composição Química das Dietas .....	12
3.4 – Canulação da Artéria e Veia Femoral.....	12
3.5 – Registro da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca pelo Método de Canulação .....	13
3.6 – Registro da Pressão Arterial Sistólica e da Frequência Cardíaca pelo método Pletismografia .....	14
3.7 – Cirurgia de Hipertensão Goldblatt (2R-1C).....	16
3.8 – Preparo de Drogas .....	17
3.9 – Peso dos Animais e Órgãos .....	17
3.10 – Análise Estatística.....	17
3.11 – Protocolo Experimental .....	17
3.11.1 – Avaliação da Pressão Arterial Sistólica por Pletismografia e Canulação .....	17
3.11.2 – Hipertensão de Goldblatt 2R-1C.....	17

4 – RESULTADOS .....	11
4.1 – Efeito da Desnutrição sobre o Peso Corporal dos Ratos .....	20
4.2 – Efeito da Desnutrição sobre a Frequência Cardíaca e a Pressão Arterial Sistólica Mensuradas pelo Método Indireto e Direto Simultaneamente .....	17
4.3 – Efeito da Desnutrição sobre a Frequência Cardíaca e a Pressão Arterial Sistólica Mensuradas pelo Método Indireto e Direto não Simultaneamente .....	17
4.4 – Efeito da Desnutrição sobre a Evolução Temporal da Pressão Arterial Sistólica e da Frequência Cardíaca na Hipertensão de Goldblatt 2R-1C .....	17
4.5 – Variação da Pressão Arterial Sistólica após a Cirurgia de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C .....	17
4.6 – Efeito do Enalapril sobre os níveis de PAS e de FC de animais submetidos à Desnutrição Protéica e a Hipertensão de Goldblatt 2R-1C .....	17
4.7 – Peso dos Órgãos nos Animais Submetidos à Desnutrição e a Hipertensão de Goldblatt 2R-1C .....	177
5 - DISCUSSÃO .....	41
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	46
7 – APÊNDICE.....	52
8 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA .....	65
8.1 – Resumos em Congressos .....	65

## Lista de Figuras

Figura 1 – Formação dos Metabólicos do Sistema Renina Angiotensina. ....	6
Figura 2 – Modelo 2R-1C e suas Alterações Metabólicas.....	21
Figura 3 – Cronograma da Metodologia de Desnutrição Protéica .....	12
Figura 4 – Janela de Representação da Medida Direta da Pressão do Software Chart for Windons.....	129
Figura 5 – Janela de Representação da Medida Indireta da Pressão do Software Chart for Windons. ....	29
Figura 6 – Janela de Representação da Medida Indireta e Direta da Pressão do Software Chart for Windons. ....	29
Figura 7 – Efeito da Dieta sobre o Peso Corporal 35 após o Desmame .....	21
Figura 8 – Efeito da Restrição Protéica sobre o Peso Corporal durante a Hipertensão de Goldblatt 2R-1C .....	22
Figura 9 – FC Mensurada pelo Método Indireto e Direto simultaneamente .....	24
Figura 10 – FC Mensurada pelo Método Indireto e Direto simultaneamente .....	25
Figura 11 – Correlação da Pressão Arterial Sistólica e da Frequência Cardíaca.....	26
Figura 12 – FC Mensurada pelo Método Indireto e Direto não simultaneamente .....	28
Figura 13 – PAS mensurado pelo Método Indireto e Direto não Simultaneamente.....	29
Figura 14 – Evolução Temporal da PAS (A) e da FC (B) durante a Hipertensão 2R-1C .....	31
Figura 15 – Variação da PAS durante a Hipertensão 2R-1C .....	33
Figura 16 – Registro típico PAM, FC e PAS antes e após a injeção de Enalapril nos animais 2R-1C .....	35
Figura 17 – Níveis de PAS (A) e FC (B) antes e após a Injeção de Enalapril nos animais 2R-1C .....	36
Figura 18 – Peso do Rim Absoluto e Relativo do Rim Direito e Esquerdo .....	38
Figura 19 – Porcentagem do Peso Renal .....	39
Figura 20 – Foto dos Rins .....	39
Figura 21 – Peso Relativo do Rim Clipado/Não Clipado .....	40



## Lista de Tabelas

Tabela I – Composição química das dietas (g/100g de ração) .....	112
Tabela II – Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos .....	52
Tabela III – Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal nos animais 2R-1C.....	53
Tabela IV – PAS e FC dos grupos controles e desnutridos mensurados diretamente e indiretamente simultaneamente.....	54
Tabela V – Correlação da PAS e da FC mensurada simultaneamente.....	55
Tabela VI – PAS e FC dos grupos controles e desnutridos mensurados diretamente e indiretamente não simultaneamente.....	56
Tabela VII – Evolução temporal da PAS na hipertensão 2R-1C nos animais desnutridos e controles.....	57
Tabela VIII – Evolução temporal da FC na hipertensão 2R-1C nos animais desnutridos e controles.....	58
Tabela IX – Variação da PAS na hipertensão 2R-1C nos animais desnutridos e controles.....	59
Tabela X – PAS antes e após a injeção de enalapril nos animais submetidos à desnutrição e a hipertensão 2R-1C.....	60
Tabela XI – FC antes e após a injeção de enalapril nos animais submetidos à desnutrição e a hipertensão 2R-1C.....	61
Tabela XII – Peso absoluto dos rins após 30 dias de hipertensão 2R-1C nos animais desnutridos e controle.....	62
Tabela XIII – Peso relativo dos rins após 30 dias de hipertensão 2R-1C nos animais desnutridos e controles.....	63
Tabela XIV – Relação Porcentagem Peso Rim clipado/não clipado nos animais desnutridos e controles 30 dias após a cirurgia de hipertensão 2R-1C.....	64

## Resumo

Estudos anteriores sugerem uma associação entre desnutrição na infância e risco aumentado de doenças cardiovasculares na vida adulta. No presente estudo, correlacionamos medidas de pressão arterial sistólica (PAS) mensuradas por pletismografia de cauda, uma técnica muito utilizada na mensuração da PAS em animais de laboratórios, com medidas diretas de PAS mensuradas por cateterização. Além disso, avaliamos a evolução temporal dos níveis médios de PAS em ratos submetidos à desnutrição protéica e à hipertensão Goldblatt 2R-1C. Para tal, medimos a PAS por pletismografia de cauda um dia antes da cirurgia e, de cinco em cinco dias, no período posterior à clipagem, durante trinta dias. Foram utilizados 59 ratos Fischer, machos, divididos em 4 grupos: desnutrido, controle, desnutrido 2R-1C e controle 2R-1C. Nossos resultados apresentaram uma excelente correlação entre as medidas direta e indireta de PAS e de frequência cardíaca (FC). Quanto à evolução temporal, os níveis médios de PAS e de FC do grupo desnutrido 2R-1C, quando comparados com o grupo controle 2R-1C, foram respectivamente: antes da clipagem ( $141 \pm 5$  mmHg e  $472 \pm 15$  bpm versus  $132 \pm 5$  mmHg e  $365 \pm 11$  bpm); no 5º dia após a clipagem ( $166 \pm 8$  mmHg e  $500 \pm 17$  bpm versus  $166 \pm 12$  mmHg e  $390 \pm 8$  bpm); no 10º dia ( $167 \pm 6$  mmHg e  $460 \pm 17$  bpm versus  $184 \pm 6$  mmHg e  $409 \pm 10$  bpm); no 15º dia ( $188 \pm 7$  mmHg e  $443 \pm 9$  bpm versus  $204 \pm 5$  mmHg e  $424 \pm 16$  bpm); no 20º dia ( $183 \pm 6$  mmHg e  $471 \pm 13$  bpm versus  $210 \pm 3$  mmHg e  $423 \pm 19$  bpm); no 25º dia ( $190 \pm 7$  mmHg e  $449 \pm 19$  bpm versus  $222 \pm 5$  mmHg e  $434 \pm 14$  bpm); e no 30º dia ( $195 \pm 8$  mmHg e  $491 \pm 19$  bpm versus  $227 \pm 8$  mmHg e  $427 \pm 14$  bpm). Em relação à PAS, observamos aumento a partir do 5º dia de hipertensão renal 2R-1C nos dois grupos. Os animais desnutridos 2R-1C apresentaram menores níveis de PAS no 25º e 30º dias após a cirurgia 2R-1C em relação aos animais controles 2R-1C. No que diz respeito à FC, o grupo desnutrido 2R-1C apresentou níveis maiores de FC antes da cirurgia e no 5º dia após a cirurgia quando comparado ao grupo controle 2R-1C. Não observamos diferença de FC entre os grupos a partir do 10º dia. Além disso, não encontramos alterações significativas nos níveis médios de FC dos animais desnutridos 2R-1C comparados com os níveis médios de FC antes da cirurgia. Já no grupo controle 2R-1C, observamos aumento significativo da FC

a partir do 15º dia. Nossos achados indicaram menores níveis médios de PAS nos animais desnutridos 2R-1C em relação aos controles 2R-1C ao final dos trinta dias após cirurgia de Goldblatt. Por fim, após os trinta dias de hipertensão, em ambos os grupos 2R-1C (desnutrido e controle) foi injetado enalapril i.v. 0.1ml/100g. Observamos que, tanto os animais desnutridos 2R-1C quanto os animais controles 2R-1C, apresentaram queda de PAS para níveis similares após a injeção de enalapril. Os nossos resultados sugerem que o sistema renina-angiotensina participa de forma significativa na evolução temporal da Hipertensão 2R-1C nos animais desnutridos.

## *Abstract*

Previous studies suggest an association between malnutrition in childhood and increased risk of cardiovascular diseases during adulthood. In this study, we correlated measures of systolic blood pressure (SBP) taken by tail cuff plethysmography, a technique widely used in the measurement of SBP in laboratory animals, to direct measurements of SBP taken by catheterization. Furthermore, we evaluated the temporal evolution of the average levels of SBP in animals submitted to protein malnutrition and 2K-1C renal hypertension. For this, we performed the acquisition of SBP by tail cuff plethysmography one day before surgery and every five days after the clipping, for 30 days. We used in our experiments 59 male Fischer rats, divided into 4 groups: malnourished, control, malnourished 2K-1C and control 2K-1C. Our results showed an excellent correlation between direct and indirect measures of SBP and heart rate (HR). Concerning the temporal evolution, the average levels of SBP and HR of the malnourished 2K-1C group, when compared to the control 2K-1C group, were respectively: before clipping ( $141 \pm 5$ mmHg and  $472 \pm 15$ bpm vs.  $132 \pm 5$ mmHg and  $365 \pm 11$ bpm), on the 5th day after clipping ( $166 \pm 8$ mmHg and  $500 \pm 17$ bpm vs.  $166 \pm 12$ mmHg and  $390 \pm 8$ bpm), in 10 days ( $167 \pm 6$ mmHg and  $460 \pm 17$ bpm vs.  $184 \pm 6$ mmHg and  $409 \pm 10$ bpm); on the 15th day ( $188 \pm 7$ mmHg and  $443 \pm 9$ bpm versus  $204 \pm 5$ mmHg and  $424 \pm 16$ bpm), in 20 days ( $183 \pm 6$ mmHg and  $471 \pm 13$ bpm vs.  $210 \pm 3$ mmHg and  $423 \pm 19$ bpm), on the 25th day ( $190 \pm 7$ mmHg and  $449 \pm 19$ bpm vs.  $222 \pm 5$ mmHg and  $434 \pm 14$ bpm) and in 30 days ( $195 \pm 8$ mmHg and  $491 \pm 19$ bpm vs.  $227 \pm 8$ mmHg and  $427 \pm 14$ bpm). Regarding the PAS measures, we observed an increase from the 5th day of 2K-1C renal hypertension in both groups. The 2K-1C malnourished animals showed lower levels of SBP on the 25th and 30th days after the surgery 2K-1C compared to the control 2K-1C group. Considering the HR measurement results, the malnourished 2K-1C group had higher levels of HR before the surgery and on the 5 days after the surgery when compared to the control 2K-1C group. From the 10th day, any differences in the HR between groups were observed. Furthermore, we found no significant changes in the average levels of HR of malnourished 2K-1C animals compared to the average levels of HR before the surgery. On the other hand, in the

control 2K-1C group, we observed a significant increase of HR from the 15th day. Our findings indicate lower levels of SBP in the malnourished 2K-1C animals when compared to the control 2K-1C ones at the end of 30 days after the surgery of Goldblatt (2K-1C). After 30 days of hypertension, i.v. enalapril 0.1ml/100g was injected in the animals 2K-1C. We observed that both the groups, malnourished 2K-1C and control 2K-1C, showed a decrease in SBP to similar levels after the injection of enalapril. Our results suggest that the renin-angiotensin system participates significantly in the temporal evolution of the 2R-1C hypertension in malnourished animals.

# 1- INTRODUÇÃO

## 1.1 – Desnutrição

A desnutrição energético-protéica é caracterizada pela existência de um desequilíbrio entre o fornecimento de nutrientes e a demanda corporal responsáveis por assegurar o bom funcionamento do organismo (Antiwi, 2008). A deficiência de proteína é altamente prejudicial ao organismo uma vez que, as proteínas são os maiores componentes estruturais das células, possuem funções de enzimas, componentes de membranas, hormônios, entre outros (Lehninger, 2005).

Segundo a FAO, no ano de 2007, existiam 923 milhões de pessoas desnutridas no mundo; oitenta milhões de pessoas a mais do que em 1990-92, o que aponta para um preocupante aumento da desnutrição nos últimos anos (Food and Agriculture Organization, 2008). A OMS constatou 6,6 milhões das 12,2 milhões de mortes anuais entre crianças menores de cinco anos, ou seja, 54% das mortes infantis em países em desenvolvimento estão associadas à desnutrição. Ainda de acordo a OMS, a alimentação inapropriada de recém nascidos e de crianças até cinco anos é responsável por um terço dos casos de desnutrição (World Health Organization, 2007). No Brasil, segundo a PNDS (2006), a prevalência da desnutrição em crianças menores de cinco anos, aferida pela proporção de crianças com déficit de crescimento, foi de 7% em 2006 (Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde – PNDS 2006).

Estudos de carências nutricionais nos quais são utilizados ratos como modelo biológico apresentam bons resultados; remetendo em sua grande maioria aos resultados obtidos em estudos relacionados ao metabolismo de humanos desnutridos. A utilização animal permite ainda um controle do tempo e dos níveis desejados, quantitativa e qualitativamente, e da carência nutricional que se pretende estudar (Giacomelli & Marçal-Natali, 1999).

Várias são as formas de se induzir à desnutrição em animais de laboratório. Por exemplo, ela pode ser induzida durante a gestação diminuindo-se o teor protéico da dieta (Tonkiss e cols., 1998). Outro método utilizado é a diminuição do conteúdo protéico oferecido à fêmea no período da amamentação dos filhotes (Pedrosa e

Moraes-Santos, 1987). Pode-se ainda recorrer à diminuição do conteúdo proteico da dieta após o desmame (Benabe e cols., 1993; Leon-quito e cols 1998). Este último modelo é o que tem sido adotado pelo nosso laboratório e conseqüentemente no presente estudo.

## **1.2 – Desnutrição e as Alterações Fisiológicas**

Diversos sistemas fisiológicos são afetados pela desnutrição, o que pode levar ao mau funcionamento de órgãos e ao desenvolvimento de doenças. A conseqüência clínica da desnutrição depende de alguns fatores, entre eles: a duração, a gravidade e a fase da vida em que os indivíduos são expostos à deficiência nutricional (Lucas e cols., 1998).

Diversos estudos têm demonstrado que doenças cardiovasculares e condições associadas a elas, como hipertensão e diabetes não insulino-dependente, podem se originar devido a um desenvolvimento debilitado durante a vida fetal e infância. Essas doenças seriam conseqüências de um quadro de “programação”, onde um estímulo ou insulto em período crítico ou sensível no início da vida resulta em alterações fisiológicas e metabólicas a longo prazo, uma vez que, durante o desenvolvimento humano, existem janelas de tempo críticas nas quais a maturação deve ocorrer, e a falha nesse processo de maturação pode ser irreversível (Barker & Clark, 1997).

Miñana-Solis & Escobar (2008) observaram em ratos que tiveram a desnutrição induzida após o desmame, seguido de 180 dias de recuperação alimentar, uma diminuição das taxas de insulina, de glucagon, de glicogênio hepático e de ácidos graxos livres; e um aumento dos percentuais de triacilglicerol, sugerindo que período desenvolvimento pós-desmame é vulnerável à desnutrição e induz à alterações metabólicas na vida adulta (Miñana-Solins & Escobar, 2008).

A desnutrição devido à deficiência de nutrientes ocorre mais facilmente em criança após o período de amamentação, fator este que também está associado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares na vida adulta (Sawaya e cols., 2004). Neste contexto, estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre desnutrição na infância e risco aumentado dos indivíduos de se tornarem obesos, hipertensos e de

desenvolverem diabetes tipo II e doenças cardiovasculares na vida adulta (Sawaya e cols., 2003; Sawaya & Roberts, 2003; Sawaya e cols., 2005).

Em 2004, um estudo realizado em crianças desnutridas numa favela de São Paulo demonstrou prejuízo na oxidação de ácido graxo (Hoffman e cols., 2000). Em outro trabalho do mesmo gênero percebeu-se uma menor produção de insulina e diminuição da função das células-beta pancreáticas (Martins & Sawaya, 2006).

Várias pesquisas comprovaram que o sistema nervoso é afetado com a desnutrição. É sabido que a deprivação protéica a longo-prazo em ratos adultos induz à diminuição no número de neurônios e formação de sinapses no hipocampo, acompanhada de um prejuízo substancial de comportamentos hipocampo-dependentes (Lukoyanov & Andrade, 2000). Morgane e colaboradores, (2002) consideram a desnutrição como o principal fator não-genético que afeta o desenvolvimento do cérebro, podendo causar déficits permanentes na aprendizagem e no comportamento (Morgane e cols, 2002). Sendo assim, a desnutrição protéica pós-desmame promove alterações no sistema nervoso simpático e/ou parassimpático em ratos (Leon-quinto e cols., 1998), bem como alteração no mecanismo de regulação da liberação central de noradrenalina, resultando em aumento da concentração desse neurotransmissor no córtex cerebral desses animais (Belmar e cols., 1996).

Ainda em experimentos com ratos, foi demonstrado que a desnutrição protéica leva a alterações na hemodinâmica renal. Esses animais apresentaram redução na atividade de renina plasmática, diminuição na produção de prostaglandinas, aumento na resistência vascular intra-renal e diminuição do fluxo renal plasmático e da taxa de filtração glomerular (Benabe e cols., 1993; Ichikawa e cols., 1980). Estudos também comprovaram um aumento da expressão de renina renal e mRNA para enzima conversora de angiotensina (ECA) em animais submetidos à dieta hipoprotéica, o que, segundo o autor, pode ser responsável pelas alterações na hemodinâmica renal observada nesses animais (Martinez-Maldonado e cols., 1993). Em outros trabalhos observou-se uma redução no número total de néfrons provocando uma alteração na função renal dos animais (Chou e cols., 2008; do Carmo Pinho e cols., 2003). Percebeu-se também em ratos desnutridos durante a gestação uma significativa redução do peso renal, tanto absoluto quanto relativo, e prejuízo na glomerulogênese, mesmo após o nascimento (Lucas e cols., 1997).



Além disso, foi observado que ratos submetidos à desnutrição protéica intra-uterina apresentaram uma leve hipertensão e um aumento da atividade da ECA nos pulmões (Riviere e cols., 2005). Ceravolo e colaboradores (2007) demonstraram que animais desnutridos intra-uterino apresentavam aumento da pressão arterial e quando tratados com enalapril ou losartan tinham a pressão arterial sanguínea restaurada. Ainda neste trabalho, foi demonstrado que as arteríolas mesentéricas eram mais responsivas a Ang II, sugerindo uma possível participação do sistema renina-angiotensina na manutenção da pressão sanguínea nos ratos desnutridos (Ceravolo e cols., 2007). Ainda neste contexto, estudo realizado em crianças desnutridas observou aumento na expressão da ECA na urina (Febba e cols 2009).

Com relação ao nosso modelo de desnutrição experimental, alterações no sistema cardiovascular têm sido encontradas em diversos estudos desenvolvidos no nosso laboratório. Tropa e colaboradores (2001) demonstraram alterações do barorreflexo, do reflexo Bezold-Jarisch e aumento do tônus simpático vasomotor em animais submetidos à desnutrição protéica (Tropa e cols., 2001). Oliveira e colaboradores (2004) observaram um pequeno aumento dos níveis basais de frequência cardíaca e pressão arterial média (Oliveira e cols., 2004). Utilizando o mesmo modelo animal, Loss e colaboradores (2007) demonstraram alterações no ganho do barorreflexo antes e após bloqueios autonômicos além de alteração no período de latência da resposta barorreflexa, essas alterações na modulação da atividade autonômica eferente seriam responsáveis pela manutenção dos altos valores de frequência cardíaca e pressão arterial média basal (Loss e cols., 2007). Martins (2007) demonstrou aumento da atividade eferente simpática e redução da atividade eferente parassimpática nos animais submetidos à dieta hipoprotéica (Martins, 2007). Trabalho realizado por Gomide e colaboradores em 2007 demonstrou uma hiperatividade do eixo renina-angiotensina em animais desnutridos (Gomide, 2007).

### **1.3 – Sistema Renina-Angiotensina**

Existem diversos mecanismos que podem estar envolvidos na regulação da pressão arterial, alguns relacionados ao controle a curto prazo e outros a longo prazo.

Os mecanismos a curto prazo são de natureza reflexa e envolvem, primariamente, o sistema nervoso simpático. O controle a longo prazo da pressão arterial, além de ser feito pelos rins, pode ser realizado através de fatores humorais, que são de grande importância na homeostase da pressão arterial. Dentre eles podemos citar o sistema renina-angiotensina (SRA) que será descrito a seguir.

O sistema renina-angiotensina (SRA) exerce um papel importante no controle da pressão arterial. A diminuição da pressão arterial estimula a síntese de renina pelas células justaglomerulares e sua liberação na corrente sanguínea. No sangue, a renina atua sobre angiotensinogênio. Este, liberado pelo fígado no plasma, forma a angiotensina I (Ang I) que, principalmente nos pulmões, sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) e transforma-se em angiotensina II (Ang II) (Guyton & Hall, 2002).

A Ang II ligue-se aos subtipos de receptor tipo I (AT1) e tipo II (AT2), é o receptor AT1 que media a maioria dos seus efeitos cardiovasculares que podem levar à hipertensão, incluindo o estresse oxidativo, a liberação de norepinefrina, a vasoconstrição, a secreção de aldosterona, a reabsorção renal de sódio, a estimulação simpática, a liberação de vasopressina, a hipertrofia celular vascular e cardíaca e a proliferação celular dentre outros (NICKENIG & HARRISON, 2002a, b). O receptor AT1 é expresso em células musculares lisas, miocárdio, pulmões, cérebro, rins, fígado e glândulas adrenais.

Embora a Ang II seja o principal produto do SRA, é evidente que outros metabólicos produzidos a partir da Ang I e da Ang II têm significativa ação biológica, tais como: Ang III (Heptapeptídeos 2-8), Ang IV (Hexapeptídeos 3-8) e Ang 1-7 (Heptapeptídeos) (Atlas, 2007). As angiotensinas destacam-se por terem um importante papel no controle da pressão sanguínea e na homeostasia dos fluidos e eletrólitos (figura 1).

Normalmente considera-se que o sistema renina-angiotensina exerce seu efeito sobre a pressão arterial de uma maneira independente, porém alguns trabalhos têm mostrado uma interação entre o sistema renina-angiotensina e outros sistemas de controle da pressão arterial; em particular, o sistema nervoso simpático (Grisk & Rettig, 2004; Grisk, 2005; Heusser e cols., 2003).

A figura 1 demonstra a formação dos metabólitos do Sistema Renina-Angiotensina

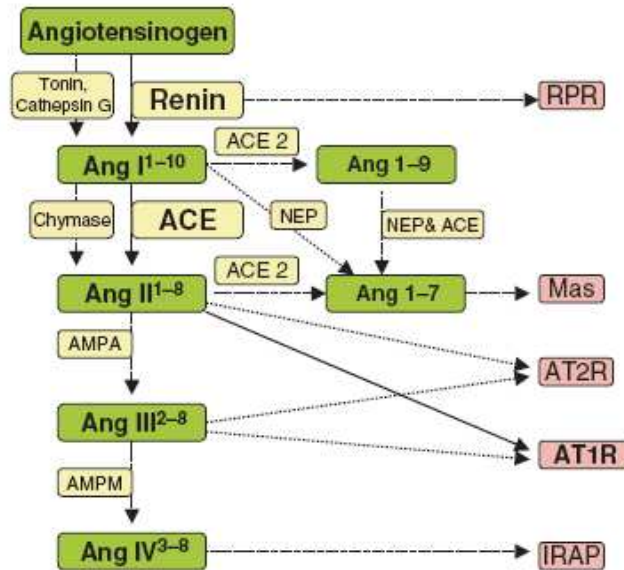


Figura 1- Representação esquemática das vias de formação dos peptídeos de angiotensinas (Fyhrquist F, 2008 renin-angiotensin system).

#### 1.4 – Hipertensão de Goldblatt dois rim um clipe (2R-1C)

Paralelamente à desnutrição, a hipertensão arterial constitui um grave problema de saúde pública no Brasil e apresenta elevado custo médico-social, principalmente por sua participação no desenvolvimento e complicações de doenças como: insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana. As constantes descobertas de mecanismos fisiopatológicos da hipertensão têm aumentado em muito o mosaico de componentes e teorias sugeridas para esclarecer a etiopatogênia da hipertensão. Atualmente os mecanismos propostos englobam mecanismos neurais, cardíacos, renais, hormonais, estruturas vasculares e moleculares e genéticos (Ribeiro, 1995).

A hipertensão arterial pode ser estudada através de vários modelos experimentais. Entre os mais investigados estão o modelo genético representado pelos ratos espontaneamente hipertensos (SHR), o modelo de hipertensão mineralocorticóide, o DOCA-sal, os modelos renais, o modelo neurogênico e os modelos de hipertensão renovascular Goldblatt, dois rins um clipe (2R-1C) e um rim

um clipe (1R-1C) (Pinto e cols., 1999). A hipertensão observada nos animais experimentais de nosso estudo foi induzida por intermédio do estímulo de mecanismos hormonais, com aumento circulante de Ang II, e para tal foi utilizado o modelo de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C, uma vez que o mesmo é um modelo experimental, que em muitos aspectos se assemelha hipertensão renovascular em humanos (Cervenka e cols., 2003).

Goldblatt e colaboradores (1934) demonstraram que a constrição parcial da artéria renal sem a remoção do rim oposto em cães produzia persistente hipertensão, conhecida como hipertensão 2R-1C (Goldblatt e cols., 1934). Neste modelo 2R-1C, após a aplicação de um clipe constritor em uma artéria renal, ocorre uma obstrução parcial da perfusão levando a uma redução do fluxo sanguíneo renal, redução da taxa de filtração glomerular e aumento na secreção de renina no rim isquemiado (Martinez-Maldonado, 1991). O rim clipado sofre atrofia devido à estenose exercida através do clipe, enquanto que o rim contralateral sofre hipertrofia compensatória (Sigmon & Beierwaltes, 1993). O clipe não é suficientemente grave para causar isquemia; no entanto, a redução da pressão perfusão renal estimula o aumento na síntese e na liberação de renina pelo rim clipado. A renina enzimaticamente cliva Ang I a partir de angiotensinogênio, e a enzima conversora de angiotensina (ECA) transforma a Ang I em Ang II. O aumento de Ang II na circulação provoca aumento de aldosterona, de reabsorção de sódio, da resistência periférica, de fatores de crescimento e da pressão arterial (Navar e cols., 1998) (figura 2).

A hipertensão 2R-1C é uma doença progressiva que é caracterizada por três fases (Martinez-Maldonado, 1991): Na fase I (1 a 5 semanas após clipagem), verifica-se prejuízo de perfusão do rim clipado resultando em níveis elevados da Ang II circulante e da atividade da renina plasmática (PRA), aumento da expressão de receptores para Ang II (AT1) e constante aumento da pressão para níveis hipertensivos. Na fase II (5 a 8 semanas após a clipagem), os altos níveis de atividade da renina plasmática começam a declinar, a sensibilidade dos vasos a Ang II está aumentada e a pressão sanguínea permanece estável a níveis hipertensivos ou pode continuar a aumentar. A fase III (após 9 semanas), conhecida como fase crônica, caracteriza-se pela hipertensão arterial decorrente de outros fatores causais além da Ang II (Martinez-Maldonado, 1991).

Figura 2 representa o modelo 2R-1C e suas alterações metabólicas

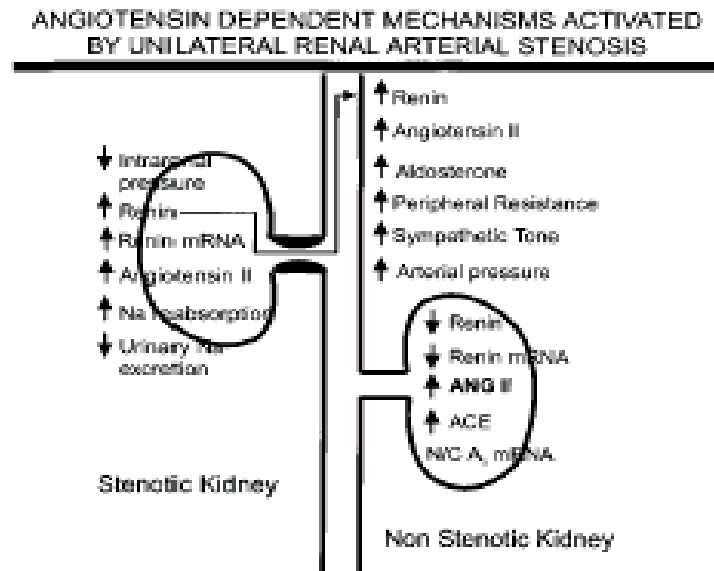


Figura 2: Características renais e sistêmicas envolvendo o modelo de hipertensão renovascular 2R1C (Navar et al., 1998).

A participação do sistema nervoso autônomo foi também sugerida nesse modelo, pois a desnervação do rim isquêmico levava à atenuação no desenvolvimento da hipertensão arterial e redução da concentração de renina plasmática, como observado Sawamura & Nakada (1996), sustentando o conceito que o SRA e o sistema nervoso simpático interagem no desenvolvimento da hipertensão 2R-1C.

## 1.5 – Pletismografia

A canulação arterial permite a medida da pressão sanguínea com alto nível de precisão, mas a natureza invasiva do procedimento e a perda da permeabilidade com o tempo limitam o seu sucesso no monitoramento crônico da pressão sanguínea. A medida indireta da pressão arterial, por pletismografia de cauda é muito utilizada em experimentos crônicos, mas suas limitações tais como: aquecimento, posicionamento do manguito e do receptor, retenção, manuseio e treinamento dos animais, devem ser levadas em considerações (Ibrahim e cols., 2006). Alguns trabalhos demonstraram uma boa correlação entre as medidas direta e indireta de pressão sanguínea em

diferentes modelos de animais. (Ikeda e cols., 1991; Krege e cols., 1995). Mesmo devidamente validada, a metodologia de pletismografia de cauda ainda é passível erros, particularmente quando é utilizada para quantificar modestas alterações da pressão arterial. Para minimizar esses erros, cada laboratório deve sempre validar a sua própria metodologia de pletismografia sob condições experimentais semelhantes às já existentes.

Considerando que os animais desnutridos têm alterações no sistema renina-angiotensina e ainda, tomando-se como base alguns trabalhos que relataram o desenvolvimento de hipertensão na vida adulta desses animais; nós nos propusemos a estudar a evolução temporal da pressão sistólica arterial em animais submetidos à desnutrição protéica e Hipertensão de Goldblatt dois rins um clipe (2R-1C), utilizando para tal a pletismografia de cauda como metodologia.

## **2- OBJETIVOS**

### **2.1 – Objetivo Geral**

Avaliar a evolução temporal dos níveis de pressão arterial sistólica (PAS) nos ratos submetidos à desnutrição protéica e a Hipertensão de Goldblatt (2R-1C).

### **2.2 – Objetivo Específico**

- Correlacionar as medidas direta e indireta da pressão arterial sistólica em animais desnutridos utilizando como métodos de avaliação a plestimografia de cauda e a medida direta da pressão arterial: simultânea e não simultânea;
- Avaliar a evolução dos níveis de PAS e de FC nos ratos submetidos à Hipertensão de Goldblatt 2R-1C durante 30 dias;
- Avaliar a resposta da PAS e da FC a injeção intravenosa de Enalapril após 30 dias a Hipertensão 2R-1C nos animais desnutridos e controles;
- Avaliar as alterações no peso dos rins nos ratos desnutridos e controles após 30 dias de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C.

## 3 – MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 – Modelo Animal

Neste trabalho foram utilizados ratos Fischer, fornecidos pelo Laboratório de Nutrição Experimental da Escola de Nutrição da UFOP-MG de acordo com o *Guide to the Care and Use of Experimental Animals* (Olfert E.D. & Cross, 1993).

No acasalamento, duas fêmeas e um macho foram colocados em gaiolas plásticas de 47 x 33 x 15 cm. Após dez dias de acasalamento, os machos foram retirados e as fêmeas colocadas em gaiolas individuais. Durante o período de gestação os animais receberam ração comercial Socil ® e água filtrada *ad libitum*. Após o nascimento, as ninhadas foram manipuladas aleatoriamente de maneira a manter oito filhotes por fêmea. As fêmeas continuaram recebendo ração comercial e água *ad libitum* e os filhotes foram amamentados durante 28 dias.

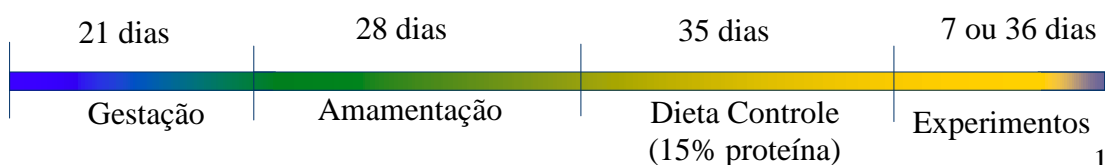
### 3.2 – Metodologia da Desnutrição

Após o desmame os machos da ninhada foram divididos em dois grupos:

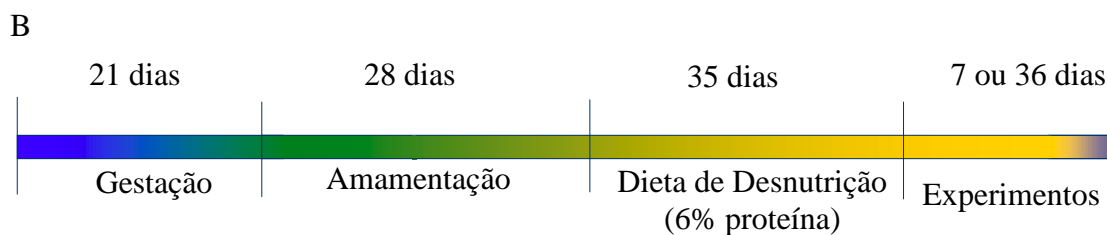
- Controle: receberam dieta comercial contendo 15% de proteína (dieta controle) por 35 dias
- Desnutrido: receberam dieta semi-purificada com 6% de proteína (dieta de desnutrição) durante 35 dias.

Após o período de 35 dias recebendo dieta específica, parte dos animais foram utilizados em experimentos em até 7 dias, a outra parte dos animais foi utilizada em experimentos por 36 dias. Durante os experimentos, os ratos continuaram recebendo a mesma dieta a qual haviam sido submetidos no período anterior. Estes animais foram mantidos em ambiente com ciclo claro/escuro de 12 horas e à temperatura média de 22°C. Os cronogramas da metodologia de desnutrição estão representados na Figura 3 (A e B).

A







*Figura 3 - Cronograma da metodologia de desnutrição protéica. Após o nascimento os animais foram amamentados por um período de 28 dias. Em seguida, os animais foram divididos em dois grupos: controle (que recebiam dieta com 15% de proteína) e desnutrido (dieta com 6% de proteína) por um período de 35 dias. Após esse período, os animais eram utilizados para experimentação.*

### 3.3 – Composição Química das Dietas

As dietas utilizadas nos modelos experimentais diferiram apenas quanto ao teor protéico. A dieta do grupo controle era composta de ração comercial Socil® que apresentava 15% de proteína. A dieta para induzir a desnutrição apresentava 6% de proteína e foi preparada com elementos semi-purificados. A composição química das dietas está representada na Tabela I.

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

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

### 3.4 – Canulação da Artéria Femoral e Veia Femoral

No dia anterior aos experimentos, realizou-se a canulação da artéria femoral e veia femoral. A cânula utilizada foi confeccionada com tubos de polietileno PE-10 (Clay Adams, Parsipanny, NJ, EUA) com comprimento de 2,5 a 3,5 cm, soldados com outro tubo de polietileno PE-50 (Clay Adams, Parsipanny, NJ, EUA) com comprimento de 12 a 16 cm. Previamente à canulação, as cânulas de polietileno foram preenchidas com solução fisiológica e em seguida uma das suas extremidades livres foi obstruída com um pino metálico. Após ser realizada a anestesia com Ketamina [0,1

mL/100 gramas de peso, via i.m., (Vetbrands, São Paulo, Brasil)] e Xilazina [0,02 mL/100 gramas de peso, via i.m.;(Agener União, São Paulo, Brasil)], os animais foram submetidos a uma incisão na face ventral da pata traseira direita, onde a artéria femoral foi dissecada e exposta. A artéria e a veia femoral foram cateterizadas com PE-10 e as porções PE-50 foram transpassadas por sob a pele do dorso onde as extremidades destas cânulas foram exteriorizadas e fixadas por meio de fios de sutura.

Após a cirurgia e antes que fossem instrumentados para realização dos 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 libitum*. Todos os experimentos foram realizados em ratos.

A cânula posicionada na artéria foi utilizada para registro da pressão arterial pulsátil com derivações eletrônicas para registro da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica; já a cânula posicionada na veia femoral foi utilizada para administração de drogas.

### **3.5 – Registros da Pressão Arterial e da Frequência Cardíaca pelo Método de Canulação**

Antes de iniciar o registro, uma solução de salina heparinizada (1:40) foi administrada na cânula implantada na artéria femoral com o intuito de impedir a formação de coágulos durante o experimento. A cânula arterial foi então conectada a um transdutor de pressão MLT0699 (ADInstruments, Austrália) ligado a um amplificador ETH-400 (CB Sciences, Inc.). Este amplificador foi conectado a um conversor analógico digital PowerLab/400 (ADInstruments, Austrália). A transferência de dados entre o conversor e o computador foi feita por intermédio de uma placa SCISI onde o software *Chart for Windows*<sup>®</sup> gerava os registros de Pressão Arterial Pulsátil (PAP) a partir dos dados enviados pelo conversor analógico digital numa frequência de amostragem de 200 Hz. Os registros da pressão arterial sistólica (PAS) e da frequência cardíaca (FC) foram derivados “*on line*” da PAP (figura 3).

A janela de representação das medidas direta da pressão do software *Chart for Windows*<sup>®</sup>

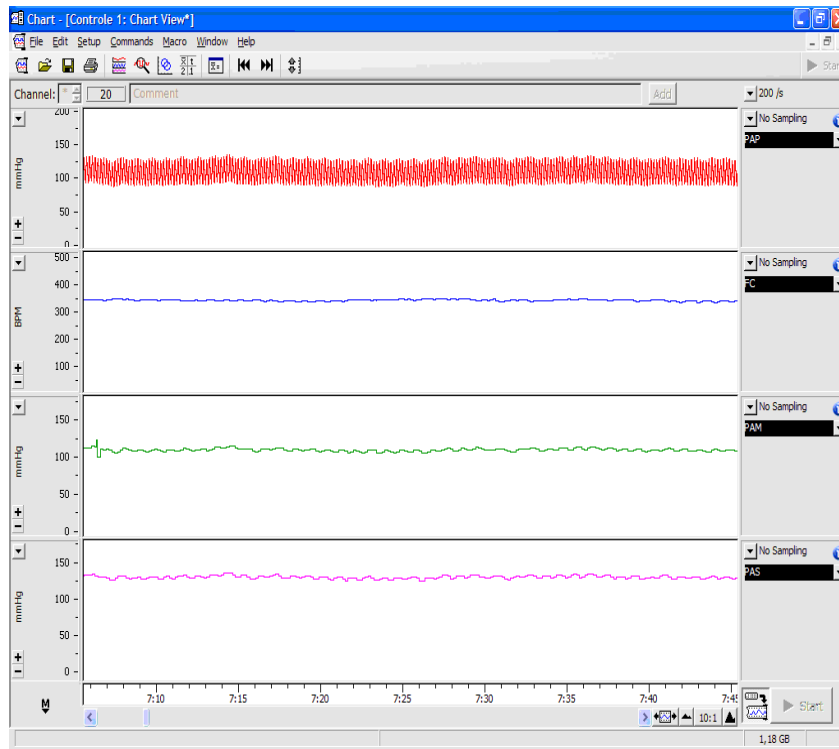


Figura 4 – Representação da janela de visualização do software *Chart for Windows*<sup>®</sup> durante um experimento de medida direta da pressão. As linhas representam: pressão arterial pulsátil (linha vermelha), frequência cardíaca (linha azul), pressão arterial média (linha verde) e pressão arterial sistólica (linha rosa).

### 3.6 – Registro da Pressão Sistólica e da Frequência Cardíaca pelo Método de Pletismografia

Os ratos foram acondicionados em um tubo cilíndrico de acrílico, no qual eram aquecidos e ventilados de maneira adequada a realização das medidas de pressão arterial sistólica. Para tal procedimento, a cauda dos animais era encaixada a um manguito de borracha que foi adaptado à região proximal da cauda e ligado ao esfigmomanômetro para insuflar e desinsuflar automaticamente em intervalos fixos de aproximadamente 50 segundos. Próximo ao manguito foi acoplado um transdutor de pulso (sensor) que captava os sinais a serem enviados e registrados em computador.

O experimento só teve início após um período de adaptação dos animais e da estabilização dos sinais de pulso e frequência cardíaca (FC). No registro da pressão

sanguínea por pletismografia de cauda ocorre a perda e o retorno dos sinais pulso e FC durante o processo de insuflação e de desinsuflação do manguito, diante disso a pressão arterial sistólica (PAS) era considerada como sendo o primeiro sinal de pulso de retorno deste processo. Já para análise da FC foram selecionados intervalos de dez segundos entre os ciclo de insuflar e desinsuflar. A PAS e a FC foram consideradas como a média de no mínimo dez medidas. O sinal era captado e conectado a um amplificador de sinais, RTBP 2000 Rat Tail Blood Pressure System For Rats and Mice (Kent Scientific Corporation) e conectado a um conversor analógico digital PowerLab/400 (ADInstruments, Austrália). A comunicação de dados entre o PowerLab e o computador se dá através de um cabo conectado a uma placa SCSI onde o software *Chart for Windows*<sup>®</sup> gerava os registros de pulso, pressão da bomba e frequência cardíaca a partir dos dados enviados pelo amplificador de sinais e conversor analógico digital (figura 4).

A janela de representação da medida indireta da pressão do software *Chart for Windows*<sup>®</sup>

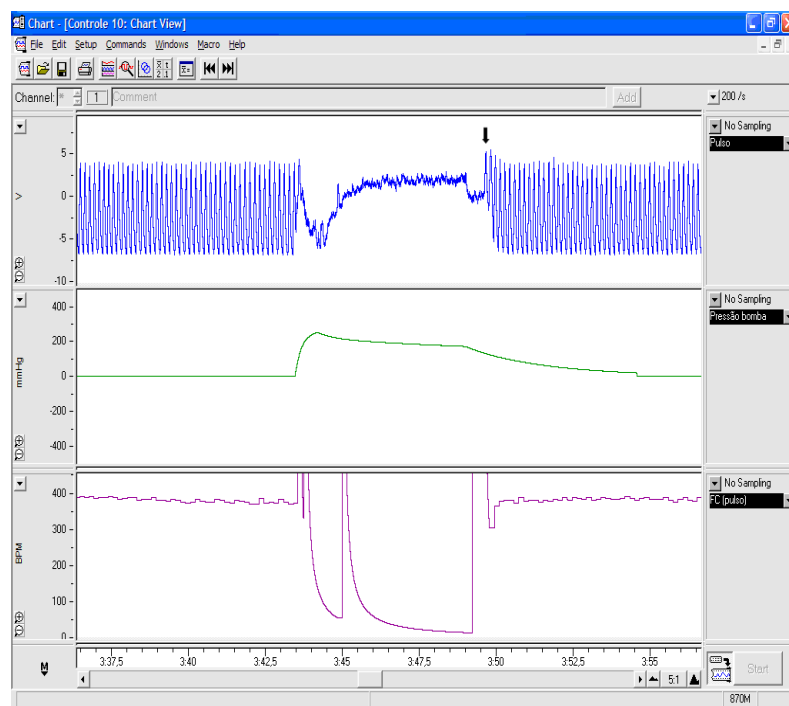


Figura 5 – Representação da janela de visualização do software Chart<sup>®</sup> durante um experimento de medida indireta da pressão arterial sistólica. As linhas representam: pulso (linha azul), pressão da bomba (linha verde) e frequência cardíaca (linha roxa). A seta indica o ponto de aquisição da pressão arterial sistólica.

### 3.7 – Cirurgia de Hipertensão de Goldblatt (2R-1C)

Para realização desta cirurgia os animais foram anestesiados com Ketamina [0,1 mL/100 gramas de peso, via i.m., (Vetbrands, São Paulo, Brasil)] e Xilazina [0,02 mL/100 gramas de peso, via i.m.;(Agener União, São Paulo, Brasil)]. Após a anestesia, os animais foram submetidos a uma incisão lombar retroperitoneal. O afastamento das vísceras foi realizado com ajuda de cotonetes embebidos em solução fisiológica. O rim esquerdo foi isolado no campo cirúrgico por tiras de algodão embebidas em solução fisiológica. Com a identificação da veia renal, a artéria renal foi cuidadosamente separada dela, e nesta foi colocada um clipe de prata dobrado em “V” com abertura de 0,20 mm nos animais controle, e 0,15 mm nos animais desnutridos. Como medida profilática, administramos após a cirurgia, 0,2 mL de Pentabiótico veterinário [160.000 U.I. /rato, via IM, (Fort-Dodge, Campinas, SP, Brasil)].

### 3.8 – Preparo de Drogas

**Enalapril:** como agente hipotensor atuando como bloqueador da ação da enzima conversora de angiotensina que transforma a angiotensina I que é um decapeptídeo em angiotensina II, um octapeptídeo, a qual possui ação vasoconstritora. Para preparação da solução a ser injetada dissolveu-se 5mg de enalapril (Galena Farmacêutica, Campinas – SP) em 1mL de salina 0,9%. Foi injetado i.v. em bolus 0,1mL por 100g de peso do animal obtendo-se assim a concentração de 5mg/kg. Estas soluções foram acondicionadas em tubos de polietileno Eppendorf e armazenadas a -20°C até o momento do uso.

**Solução Salina 0,9%:** A solução veículo foi preparada dissolvendo-se 9,0 g de NaCl em q.s.p. 1000,0 mL de água destilada.

**Ketamina+ Xilasina:** Foi realizada uma mistura de ketamina 10% (0,1 mL/100g) e xilazina 2% (0,02 mL /100 g). Essa concentração foi acondicionada em um frasco âmbar. Anestésico utilizado para experimentação em animais acordados.

**Antibiótico:** Como medida profilática, era administrado após a cirurgia, 0,2 mL de pentabiótico veterinário [160.000 U.I. /rato, via i.m., (Fort-Dodge, Campinas, SP, Brasil)].

### **3.9 – Peso dos Animais e dos Órgãos**

Os animais foram pesados após cada experimento de pletismografia de cauda e antes das cirurgias. Após o registro das medidas hemodinâmicas nos animais, eles foram sacrificados. Em seguida, foi coletado o rim direito e o rim esquerdo, para pesagem em balança de alta precisão. Na seqüência, foi feita a correção dos pesos pelos respectivos pesos corporais dos animais.

### **3.10 – Protocolo Experimental**

#### **3.10.1 – Avaliação da Pressão Arterial Sistólica por Pletismografia e Canulação**

No experimento de mensuração da pressão arterial sistólica simultaneamente, os animais um dia após a cirurgia para implantação de catéter na artéria femoral foram colocados no tubo cilíndrico de acrílico. A cânula arterial foi conectada a um transdutor de pressão e na cauda dos animais foi colocado um manguito e um receptor de pulso, conforme citado antes. Após isso, os animais eram mantidos por um período de adaptação e estabilização dos sinais, a partir daí foram iniciados os experimentos que tiveram duração de 30 minutos; os 10 primeiros minutos foram de adequação dos animais e nos 20 minutos seguinte foram feitas aquisições da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca simultaneamente (figura 6).

Para analisar se a metodologia de pletismografia de cauda poderia influenciar na pressão arterial sistólica (PAS) e na frequência cardíaca (FC), realizamos mensuração da PAS e da FC por medição indireta e por medição direta não simultaneamente nos grupos de animais em estudo. Para tal, foram realizadas medidas indiretas da pressão arterial sistólica por pletismografia de cauda em parte dos animais, nos quais foram colocados dentro do tubo de acrílico tendo o manguito e o receptor de pulso acoplado à cauda. Posteriormente as instrumentações e as adaptações

dos animais foram feita aquisição da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca por pletismografia de cauda, conforme escrito anteriormente. Na outra parte dos animais, um dia após a cirurgia de canulação, foram realizadas medidas diretas da pressão arterial. Os animais passaram por um período de adaptação de aproximadamente 20 minutos as instrumentações, segundo referido antes. Ao término deste período, foram tomados os 20 primeiros minutos do registro para obtenção dos níveis médios de pressão arterial sistólica e de frequência cardíaca.

A janela de representação das medidas direta e indireta da pressão do software *Chart for Windows*<sup>®</sup>

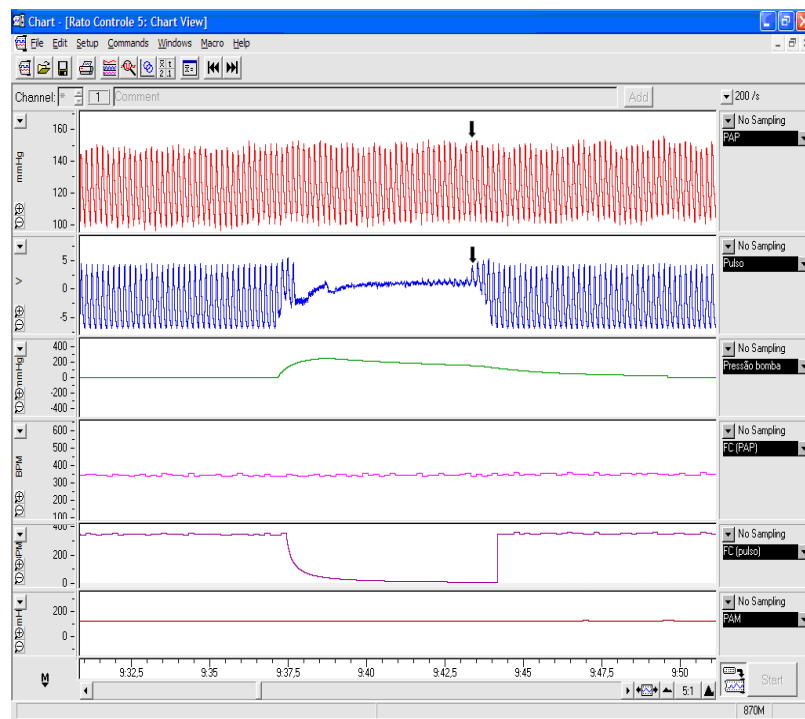


Figura 6 – Representação da janela de visualização do software Chart<sup>®</sup> durante um experimento de pletismografia e de canulação simultânea. A seta indica o ponto de aquisição da pressão arterial sistólica na artéria pulsátil (linha vermelha) e no sinal de pulso (linha azul), simultaneamente. As outras linhas representavam: pressão da bomba (linha verde), frequência cardíaca derivada da pressão arterial pulsátil (linha rosa), frequência cardíaca derivada do pulso (linha roxa) e pressão arterial média (linha marrom).

### 3.10.2 – Hipertensão de Goldblatt 2R-1C

Os animais foram treinados pelo método de pletismografia de cauda. Nos dois primeiros dias, tal procedimento teve duração dez minutos. No terceiro dia de

experimento, foi feita a aquisição da pressão arterial sistólica (PAS) e da frequência cardíaca (FC) utilizando-se do mesmo procedimento. No quarto dia de experimento, os animais foram submetidos à cirurgia de Hipertensão de Goldbltt 2R-1C. Após a cirurgia de 2R-1C, foi realizada a mensuração da PAS e da FC por pletismografia de cauda de cinco em cinco dias, durante trinta dias.

Após os trinta dias de hipertensão 2R-1C, os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico de canulação. Um dia após a canulação, e logo depois a instrumentação, os animais passaram por um período de adaptação de aproximadamente 20 minutos. Ao término desse período, foram tomados 30 minutos do registro para avaliação dos parâmetros cardiovasculares basais. Aos 30 minutos de experimento foi injetado via i.v. enalapril [0,1 mL /100 gramas de peso, via i.v. (Galena Farmacêutica, Campinas –SP)]. O registro prosseguiu por mais 90 minutos, período no qual obteve-se os dados para a avaliação dos parâmetros cardiovasculares com bloqueio da enzima conversora de angiotensina (ECA).

### **3.11 – Análise Estatística**

Os resultados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Os dados obtidos foram submetidos à análise two way seguido de correção Bonferroni's para múltiplas comparações e teste-t de Student para simples comparações. O nível de significância foi fixado em menor de 5%.



## **4 – RESULTADOS**

### **4.1 – Efeito da Desnutrição sobre o Peso Corporal dos Ratos**

A restrição protéica imposta aos animais fez com que o grupo desnutrido apresentasse peso significativamente menor em relação ao grupo controle ao final dos 35 dias de desnutrição ( $72 \pm 1$  g vs.  $205 \pm 3$  g), respectivamente. No que diz a respeito ao experimento 2R-1C, os animais do grupo desnutrido 2R-1C submetidos a este procedimento apresentaram peso corporal significativamente menor quando comparado aos respectivos animais do grupo controle 2R-1C: antes da cirurgia ( $74 \pm 2$  g vs  $191 \pm 6$  g), no dia cirurgia ( $77 \pm 2$  g vs  $180 \pm 5$  g) e nos dias posteriores a cirurgia; 5° ( $73 \pm 2$  g vs  $196 \pm 6$  g); 10° ( $75 \pm 2$  g vs  $226 \pm 4$  g); 15° ( $75 \pm 2$  g vs  $239 \pm 8$  g); 20° ( $76 \pm 3$  g vs  $248 \pm 12$  g); 25° ( $80 \pm 3$  g vs  $260 \pm 13$  g); 30° ( $82 \pm 4$  g vs  $262 \pm 14$  g), nesta ordem. Os animais do grupo controle 2R-1C apresentaram aumento significativo do peso corporal a partir do 10° dia de experimento, quando comparado ao peso anterior à cirurgia. Já os animais do grupo desnutrido 2R-1C não apresentaram aumento significativo do peso corporal durante a hipertensão 2R-1C. Estes resultados podem ser visualizados nas figuras 7 e 8 e nas tabelas II e III.

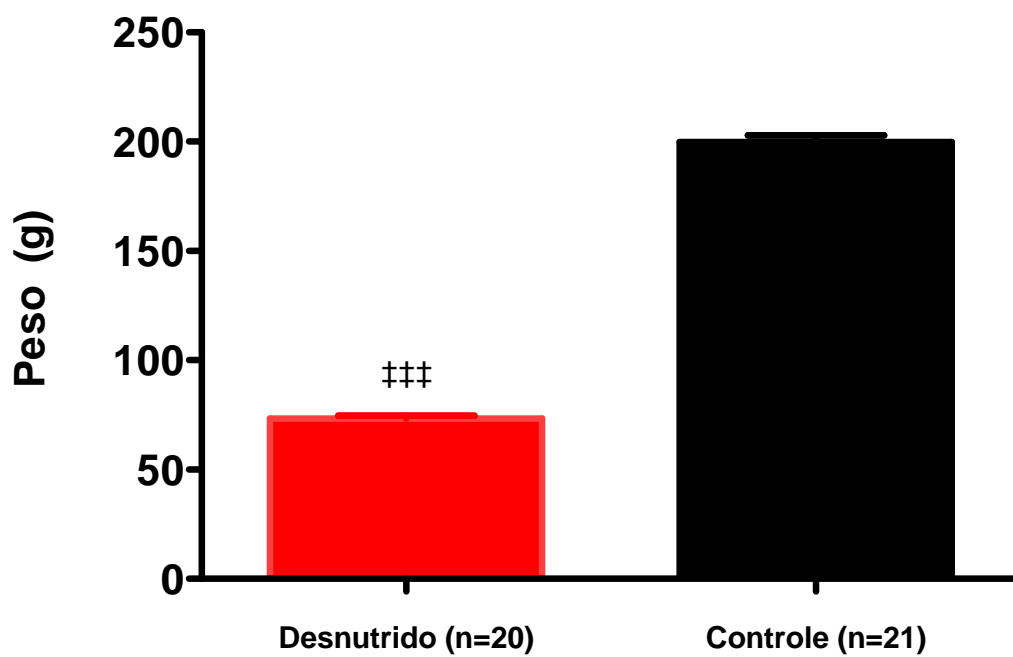


Figura 7 - Efeito da dieta sobre o peso corporal de animais do grupo desnutrido e controle 35 dias após o desmame.  
(‡ Diferença significativa quando comparado ao grupo controle; ###p<0,001)

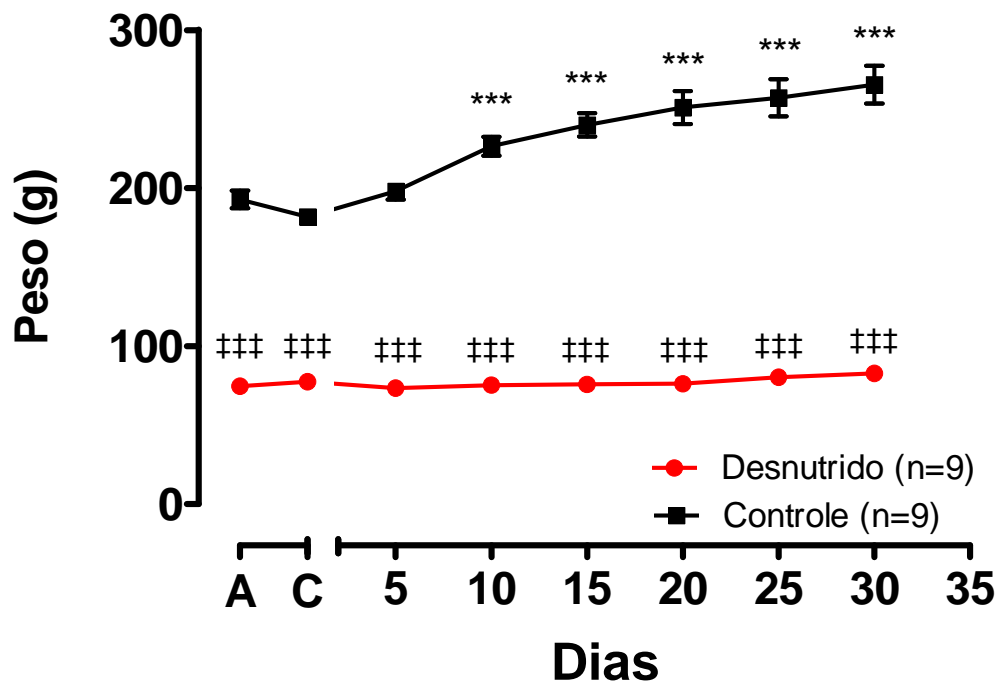


Figura 8 - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal nos animais do grupo desnutrido2R-1C e controle 2R-1C: antes (A), no dia (C) e nos trinta dias posteriores a cirurgia 2R-1C.  
 (\* Diferença significativa quando comparados aos valores anteriores a clipagem; \*\*\* $p < 0,001$ )  
 (‡ Diferença significativa quando comparados ao grupo controle; ‡‡‡ $p < 0,001$ )

## **4.2 – Efeito da Desnutrição sobre a Frequência Cardíaca e a Pressão Arterial Sistólica Mensuradas pelo Método Indireto e Direto Simultaneamente**

Os níveis médios da frequência cardíaca (FC) do grupo desnutrido apresentaram um aumento significativo quando comparado ao grupo controle tanto pelo método indireto ( $458 \pm 18$  bpm vs.  $385 \pm 15$  bpm), quanto pelo método direto ( $452 \pm 16$  bpm vs.  $385 \pm 15$  bpm), na devida ordem. Já sobre a pressão arterial sistólica (PAS) não observamos diferença significativa entre o grupo desnutrido e o grupo controle tanto pelo método indireto ( $138 \pm 2$  mmHg vs.  $132 \pm 3$  mmHg), quanto pelo método direto ( $145 \pm 4$  mmHg vs.  $137 \pm 1$  mmHg), respectivamente. Analisando-se intragrupo os níveis médios de PAS e de FC, verificou-se que estes não se apresentaram diferentes entre as metodologias. A correlação dos níveis de PAS foi obtida dividindo-se a PAS adquirida pelo método indireto pela PAS adquirida através do método direto intragrupo: o grupo desnutrido ( $95 \pm 2\%$ ) e o grupo controle ( $96 \pm 2\%$ ). A correlação dos níveis de FC foi obtida dividindo-se a FC adquirida pelo método indireto pela FC adquirida através do método direto intragrupo: o grupo desnutrido ( $101 \pm 1\%$ ) e o grupo controle ( $100 \pm 0,1\%$ ). Estes resultados podem ser visualizados nas figuras 9, 10 e 11 na tabela IV e V (anexo).

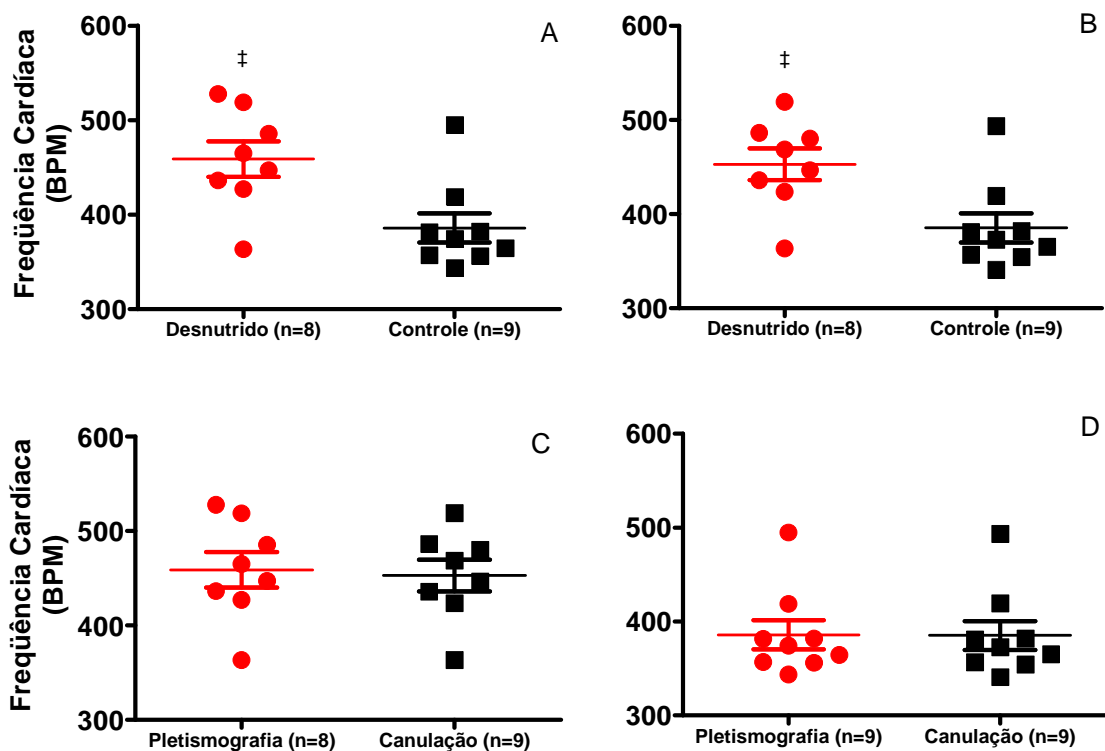


Figura 9 – Os painéis A, B, C, D demonstram efeitos da dieta sobre os níveis médios de FC mensurado pelo método indireto e direto simultaneamente: no painel A, animais desnutridos e controles pelo método indireto (Pletismografia); no painel B, animais desnutridos e controles pelo método direto (Canulação); no painel C, animais desnutridos mensurados pelo método indireto e direto; e no painel D, animais controles mensurados pelo método indireto e direto.  
 († Diferença significativa comparado ao grupo controle; ‡  $p < 0,05$ )

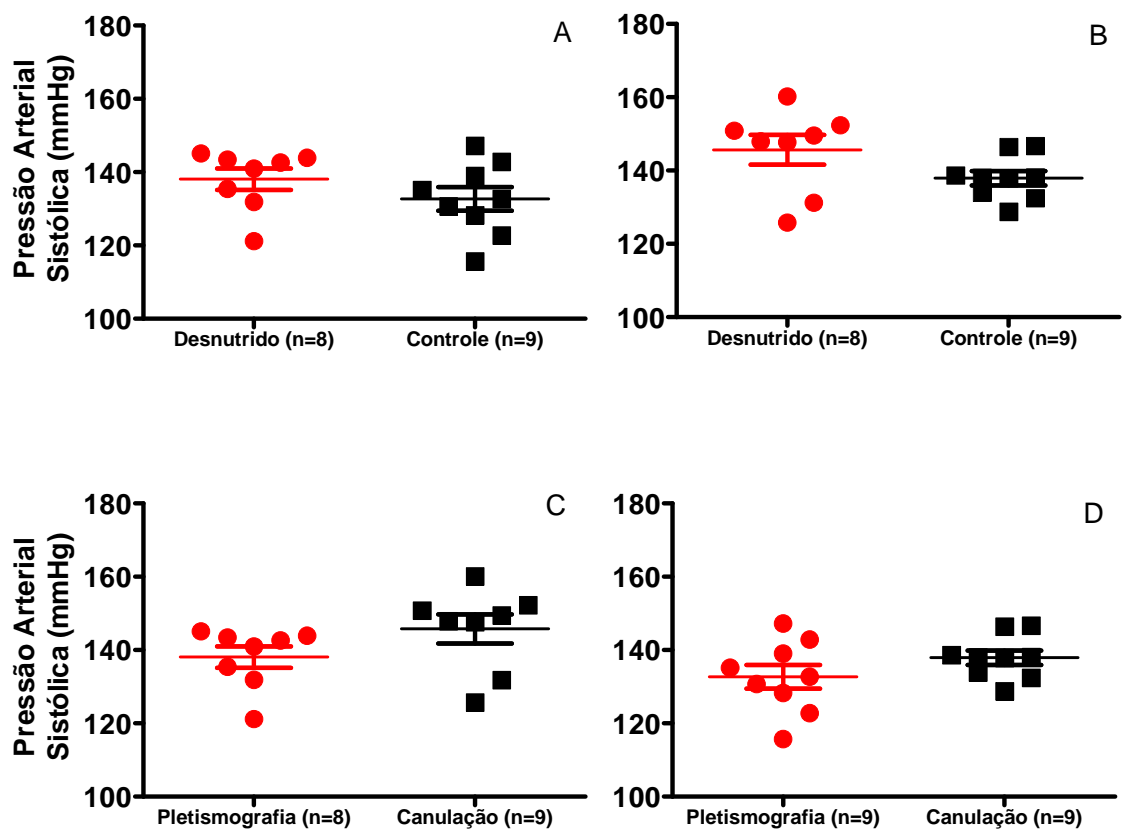


Figura 10 – Os painéis A, B, C, D demonstram efeitos da dieta sobre os níveis médios de PAS mensurados pelo método indireto e direto simultaneamente: no painel A, animais desnutridos e controles pelo método indireto (Pletismografia); no painel B, animais desnutridos e controles pelo método direto (Canulação); no painel C, animais desnutridos mensurados pelo método indireto e direto; e o painel D, animais controles mensurados pelo método indireto e direto.

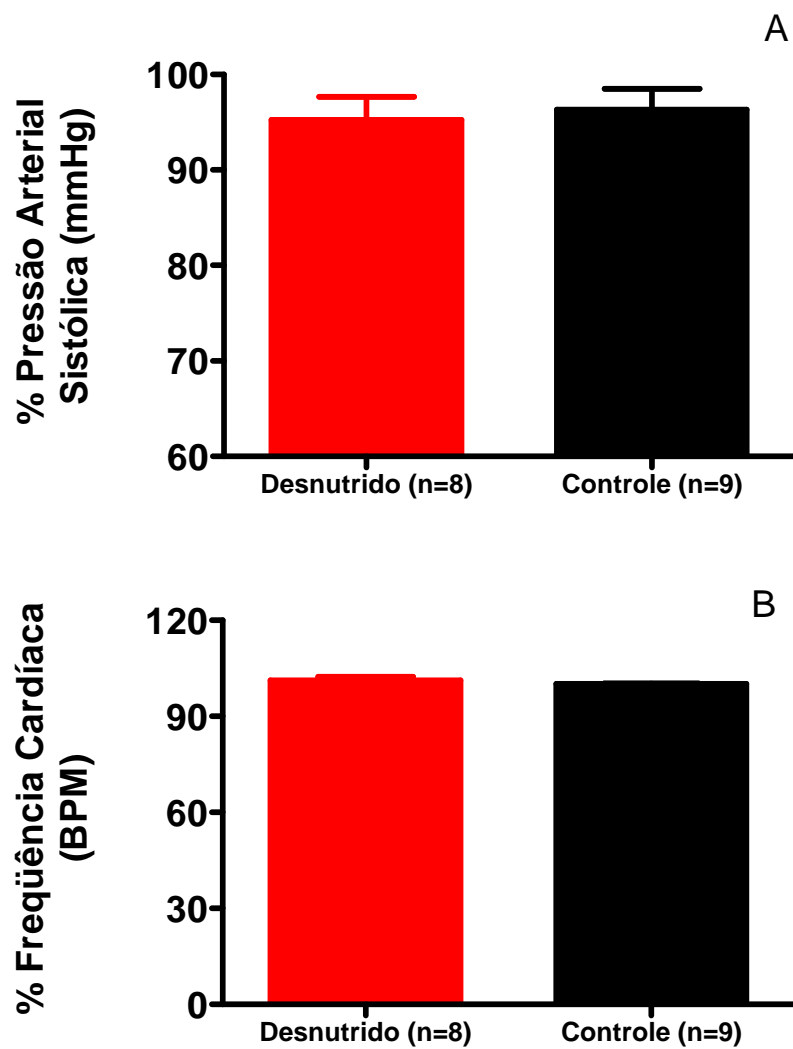


Figura 11 – Os gráficos representam a correlação da Pressão Arterial Sistólica (painel A) e da Frequência Cardíaca (painel B) entre as medidas adquiridas pelo método indireto (Pletismografia) divididas pelo método direto (Canulação) intragrupo, ratos desnutridos e controles.

### **4.3 – Efeito da Desnutrição sobre a Frequência Cardíaca e a Pressão Arterial Sistólica Mensuradas pelo Método Indireto e Direto Não Simultaneamente**

Analisando-se os níveis médios da frequência cardíaca (FC), os animais do grupo desnutrido apresentaram um aumento significativo quando comparados aos animais do grupo controle tanto pelo método indireto ( $455 \pm 20$  bpm vs.  $363 \pm 12$  bpm), quanto pelo método direto ( $438 \pm 21$  bpm vs.  $377 \pm 24$  bpm), na devida ordem. No que se refere à pressão arterial sistólica (PAS), os animais do grupo desnutrido não apresentaram diferença significativa quando comparados aos animais do grupo controle tanto pelo método indireto ( $136 \pm 6$  mmHg vs.  $124 \pm 5$  mmHg), quanto pelo método direto ( $142 \pm 7$  mmHg vs.  $130 \pm 2$  mmHg), respectivamente. Realizando-se a estatística intragrupo, observou-se que os níveis médios de PAS e de FC não se apresentaram diferentes entre as metodologias. Estes resultados podem ser visualizados nas figuras 12 e 13 na tabela VI (anexo).



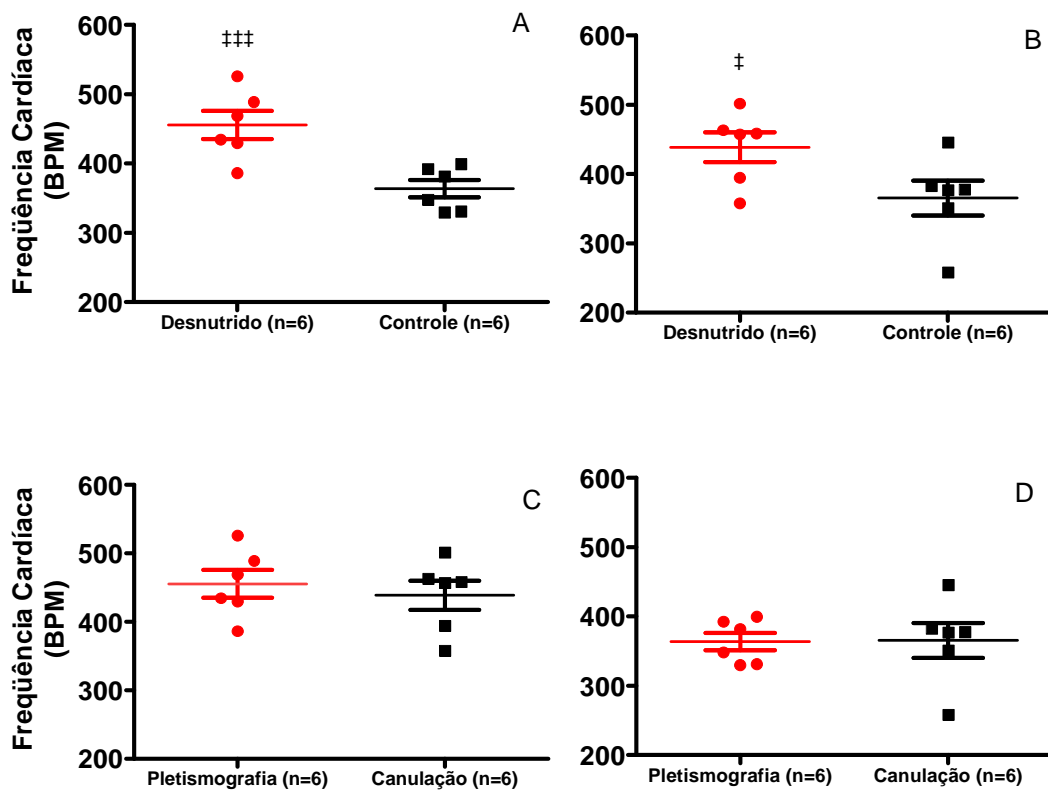


Figura 12 – Os painéis A, B, C, D demonstram efeitos da dieta sobre os níveis médios de FC mensurados pelo método indireto e direto não simultaneamente: no painel A, animais desnutridos e controles pelo método indireto (Pletismografia); no painel B, animais desnutridos e controles pelo método direto (Canulação); no painel C, animais desnutridos mensurados pelo método indireto e direto; e no painel D animais controles mensurados pelo método indireto e direto. (‡ Diferença significativa quando comparado ao grupo controle; ‡p<0,05; ###p<0,001)

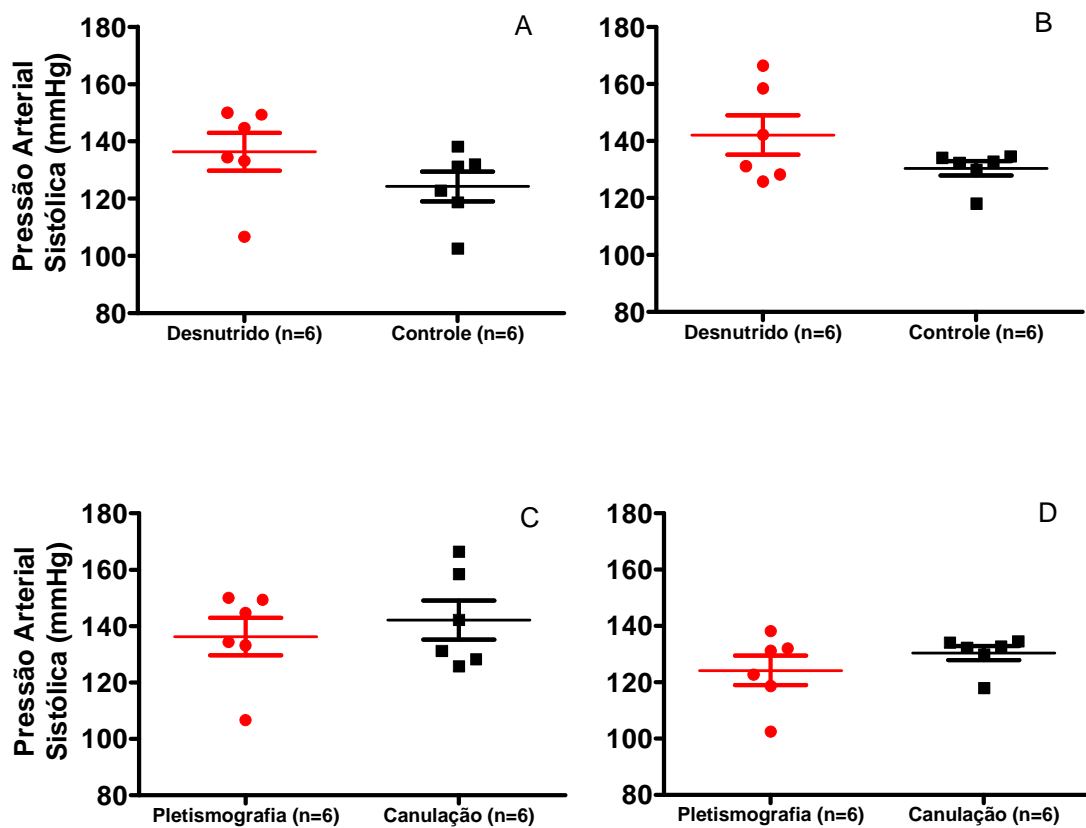


Figura 13 – Os painéis A, B, C, D demonstram efeitos da dieta sobre os níveis médios de PAS mensurados pelo método indireto e direto não simultaneamente: no painel A, animais desnutridos e controles pelo método indireto (Pletismografia); no painel B, animais desnutridos e controles pelo método direto (Canulação); no painel C, animais desnutridos mensurados pelo método indireto e direto; e no painel D, animais controles mensurados pelo método indireto e direto.

#### **4.4 – Efeito da Desnutrição sobre a Evolução Temporal da Pressão Arterial Sistólica e da Frequência Cardíaca na Hipertensão de Goldblatt 2R-1C**

Os níveis médios de pressão arterial sistólica (PAS) e de frequência cardíaca (FC) do grupo desnutrido 2R-1C e do grupo controle 2R-1C foram respectivamente: antes da clipagem ( $141 \pm 5$  mmHg e  $472 \pm 15$  bpm versus  $132 \pm 5$  mmHg e  $369 \pm 11$  bpm); no 5º dia após a clipagem ( $166 \pm 8$  mmHg e  $500 \pm 17$  bpm versus  $166 \pm 12$  mmHg e  $390 \pm 8$  bpm); no 10º dia após clipagem ( $167 \pm 6$  mmHg e  $460 \pm 17$  bpm versus  $184 \pm 6$  mmHg e  $409 \pm 10$  bpm); no 15º dia após clipagem ( $188 \pm 7$  mmHg e  $443 \pm 9$  bpm versus  $204 \pm 5$  mmHg e  $424 \pm 16$  bpm); no 20º dia pós clipagem ( $183 \pm 6$  mmHg e  $471 \pm 13$  bpm versus  $210 \pm 3$  mmHg e  $423 \pm 19$  bpm); no 25º dia após clipagem ( $190 \pm 7$  mmHg e  $449 \pm 19$  bpm versus  $222 \pm 5$  mmHg e  $434 \pm 14$  bpm); e no 30º dia após clipagem:  $195 \pm 8$  mmHg e  $491 \pm 19$  bpm versus  $227 \pm 8$  mmHg e  $427 \pm 14$  bpm). Os animais do grupo desnutrido 2R-1C apresentaram níveis médios de PAS significativamente menores nos 25º e 30º dias após a cirurgia quando comparados aos respectivos animais do grupo controle 2R-1C. Comparando-se intragrupo os níveis médios de PAS após clipagem com os níveis médios de PAS obtido anteriormente, tanto o grupo desnutrido 2R-1C quanto o grupo controle 2R-1C mostraram aumento significativo desde 5º dia. No que diz respeito à FC, o grupo desnutrido 2R-1C apresentaram níveis maiores de FC antes da cirurgia e no 5º dia após a cirurgia quando comparados ao grupo controle 2R-1C. Não observamos diferença de FC entre os grupos a partir do 10º dia. Além disso, não encontramos alterações significativas nos níveis médios de FC dos animais desnutridos 2R-1C comparados com os níveis médios de FC antes da cirurgia. Já no grupo controle 2R-1C observamos aumento significativo da FC a partir do 15º dia. Estes resultados podem ser observados na figura 14 e nas tabelas VII e VIII (anexo).

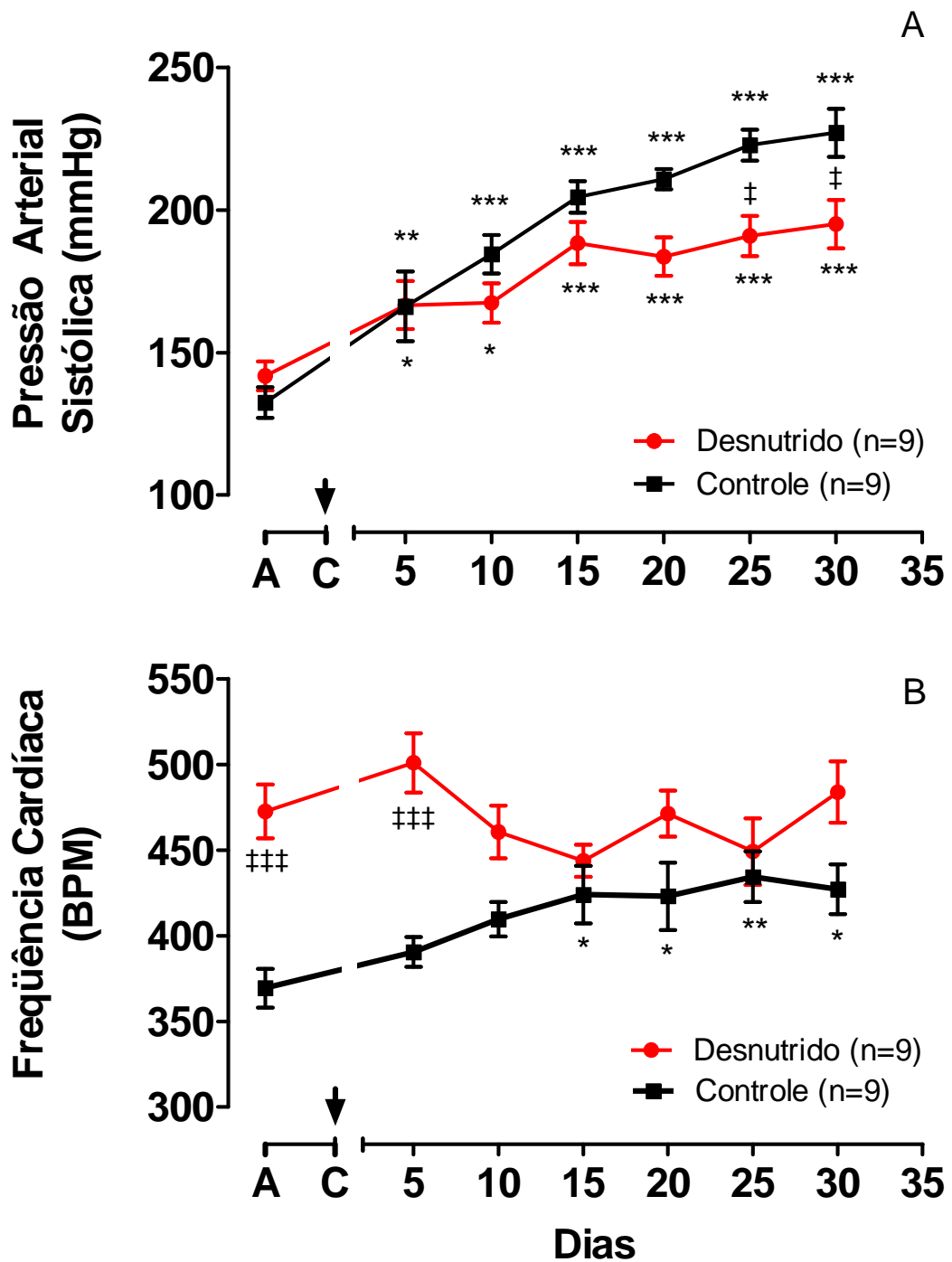


Figura 14 – Efeito da restrição protéica sobre a evolução temporal dos níveis médios de PAS (painel A) e de FC (painel B), antes (A) e após (C) a cirurgia de Hipertensão de Goldblatt (2R-1C) mensurado por pletismografia de cauda de cinco em cinco dia durante trinta dias nos animais desnutridos 2R-1C e controles 2R-1C.

(\* Diferença significativa quando comparado aos valores anteriores a clipagem; \* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ )

(‡ Diferença significativa quando comparado ao grupo controle; ‡ $p < 0,05$ ; ‡‡‡ $p < 0,001$ )

#### **4.5 – Variação da Pressão Arterial Sistólica após a cirurgia de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C**

Os animais do grupo desnutrido 2R-1C apresentaram um atenuado aumento da pressão arterial sistólica (PAS) durante o desenvolvimento da hipertensão quando comparados aos animais do grupo controle 2R-1C. As variações da PAS do grupo desnutrido e do grupo controle 2R-1C foram respectivamente: 5° dia ( $26 \pm 11$  mmHg vs,  $33 \pm 8$  mmHg); 10° dia ( $22 \pm 6$  mmHg vs  $52 \pm 9$  mmHg); 15° dia ( $40 \pm 12$  mmHg vs  $73 \pm 5$  mmHg); 20° dia ( $38 \pm 6$  mmHg vs  $78 \pm 4$  mmHg); 25° dia ( $49 \pm 10$  mmHg vs  $90 \pm 4$  mmHg); e 30° dia ( $53 \pm 12$  mmHg vs  $94 \pm 4$  mmHg). O grupo desnutrido 2R-1C apresentou variação PAS significativamente menor quando comparado ao grupo controle 2R-1C nos 20°, 25° e 30° dias após a cirurgia. Esses dados são demonstrados na figura 15 e tabela IX.

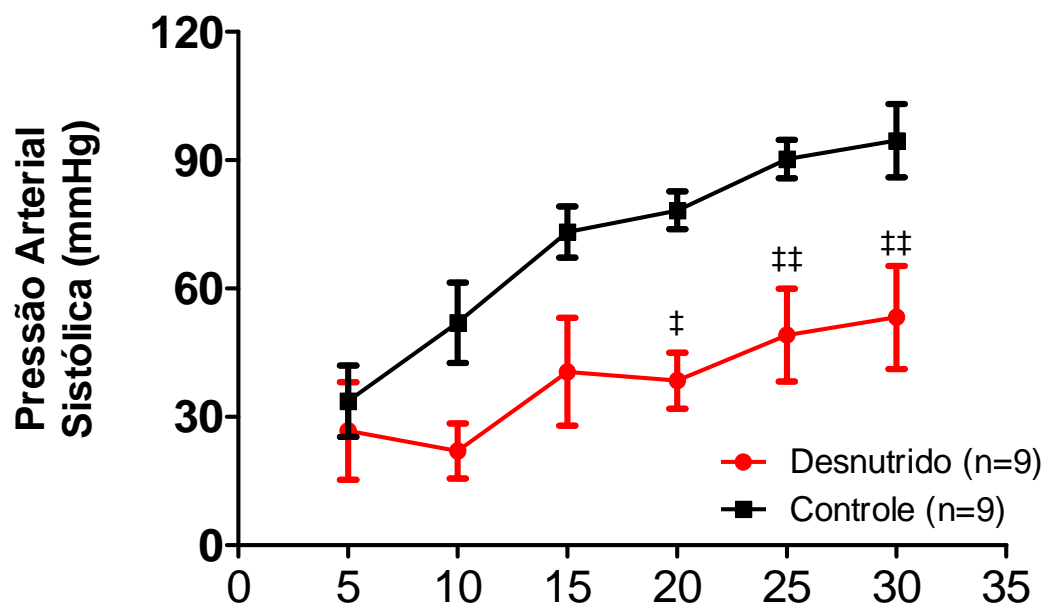
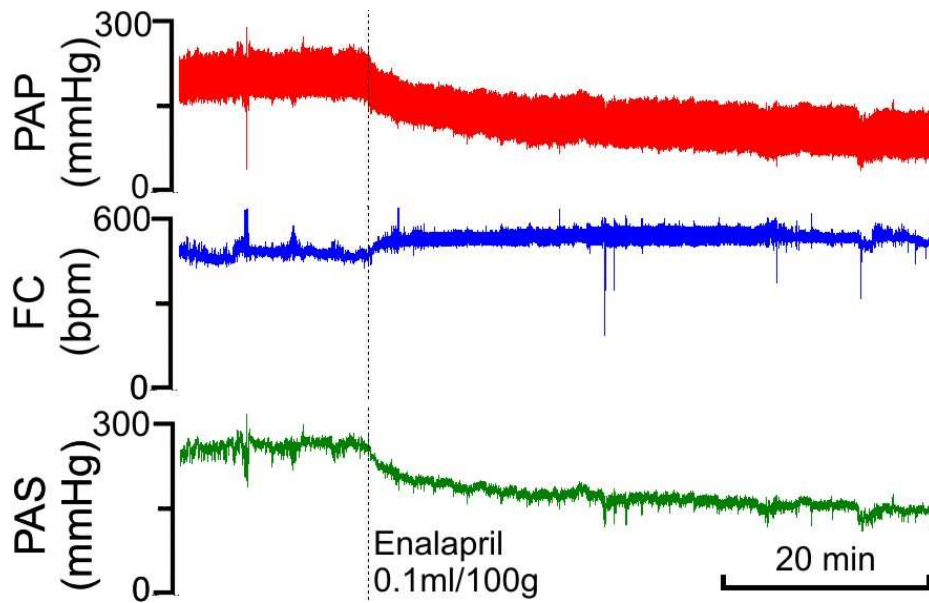


Figura 15 – Variação PAS durante trinta dias após a cirurgia de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C nos grupo desnutrido 2R-1C e controle 2R-1C.  
 (‡ Diferença significativa quando comparado ao grupo controle; ‡p<0,05; ††p<0,01)

#### **4.6 – Efeito do Enalapril sobre os níveis de Pressão Arterial Sistólica e de Frequência Cardíaca de animais submetidos à Desnutrição Protéica e a Hipertensão de Goldblatt 2R-1C**

Os animais desnutridos 2R-1C, após os trinta dias de hipertensão 2R-1C, apresentaram níveis médios basais de pressão arterial sistólica (PAS) menores quando comparados aos seus respectivos controles 2R-1C ( $205 \pm 10$  mmHg vs  $251 \pm 6$  mmHg). Quando realizada a estatística entre o grupo desnutrido 2R-1C e o respectivo grupo controle 2R-1C, após a injeção de enalapril, não foram observadas diferenças entre as PAS nos tempos de 10' ( $172 \pm 8$  mmHg vs  $202 \pm 10$  mmHg); 20' ( $164 \pm 8$  mmHg vs  $197 \pm 8$  mmHg); 30' ( $162 \pm 6$  mmHg vs  $181 \pm 10$  mmHg); 40' ( $164 \pm 7$  mmHg vs  $174 \pm 12$  mmHg); 50' ( $164 \pm 7$  mmHg vs  $177 \pm 11$  mmHg); 60' ( $160 \pm 7$  mmHg vs  $172 \pm 12$  mmHg); 70' ( $162 \pm 9$  mmHg vs  $172 \pm 11$  mmHg); 80' ( $162 \pm 10$  mmHg vs  $176 \pm 15$  mmHg), na devida ordem. Analisando intragrupo, a injeção i.v. de enalapril promoveu uma queda significativa na PAS tanto nos animais do grupo desnutrido 2R-1C quanto nos animais do grupo controle 2R-1C a partir dos 10'. Em relação à frequência cardíaca (FC), não foi observada diferença significativa entre o grupo desnutrido 2R-1C e o grupo controle 2R-1C em quaisquer dos tempos analisados: basal ( $473 \pm 13$  vs  $466 \pm 18$ ); 10' ( $507 \pm 13$  bpm vs  $488 \pm 8$  bpm); 20' ( $507 \pm 15$  bpm vs  $496 \pm 21$  bpm); 30' ( $522 \pm 14$  bpm vs  $473 \pm 19$  bpm); 40' ( $513 \pm 11$  bpm vs  $456 \pm 15$  bpm); 50' ( $491 \pm 12$  bpm vs  $464 \pm 16$  bpm); 60' ( $504 \pm 13$  bpm vs  $461 \pm 20$  bpm); 70' ( $502 \pm 19$  bpm vs  $455 \pm 16$  bpm); 80' ( $489 \pm 10$  bpm vs  $455 \pm 17$  bpm), respectivamente. Na análise da FC intragrupo, tanto grupo desnutrido 2R-1C quanto o controle 2R-1C não apresentaram diferença significativa em relação à basal. Esses resultados podem ser observados na figura 16 e 17 e nas tabelas X e XI (anexo).

A



B

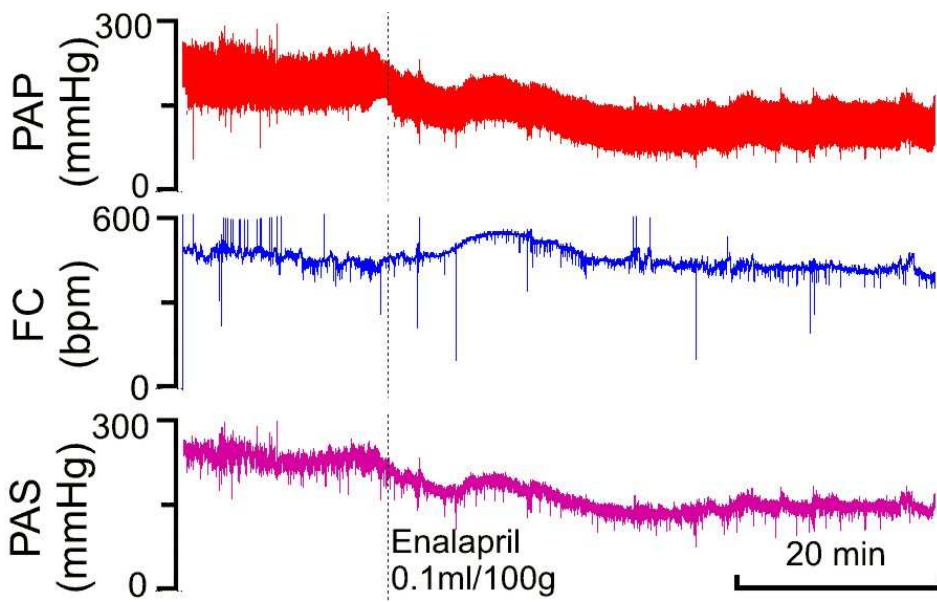


Figura 16 - Registros de pressão arterial pulsátil (PAP, mmHg), frequência cardíaca (FC, bpm) e pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) antes e após a injeção de enalapril 0.1ml / 100g. No painel A, animais do grupo desnutrido 2R-1C e no painel B, animais do grupo controle 2R-1C



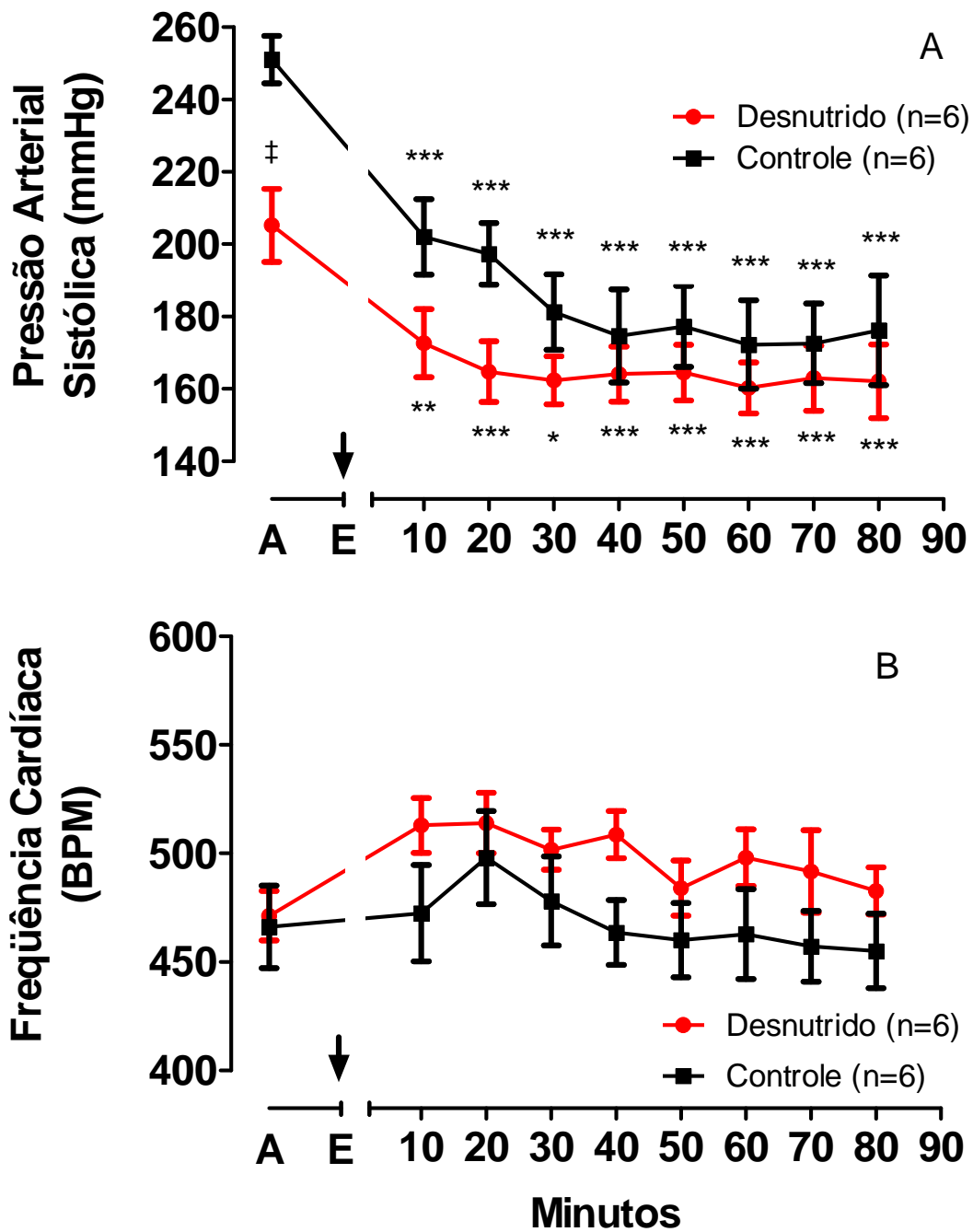


Figura 17 – Níveis médios de PAS (painel A) e de FC (painel B), antes (A) e após (E) a injeção de enalapril, nos animais desnutridos 2R-1C e controles 2R-1C com trinta dias de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C.

(\* Diferença significativa quando comparado aos valores anteriores a injeção de Enalapril; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ )

(‡ Diferença significativa quando comparado ao grupo controle; ‡ $p < 0,05$ )

#### **4.7 - Peso dos Órgãos nos animais submetidos à Desnutrição e a Hipertensão de Goldblatt 2R-1C**

Os animais desnutridos 2R-1C com trinta dias de hipertensão 2R-1C apresentaram menor peso absoluto do rim direito (Rim D) e do rim esquerdo (Rim E) quando comparados aos referentes animais controles 2R-1C ( $0,56 \pm 0,02$  vs  $1,42 \pm 0,06$  g e  $0,29 \pm 0,04$  g vs  $0,64 \pm 0,09$  g), respectivamente. Já quanto ao peso relativo do Rim D e do Rim E, não foi observado diferença significativa entre o grupo desnutrido 2R-1C e o respectivo grupo controle 2R-1C ( $0,0067 \pm 0,0004$  g/g vs  $0,005 \pm 0,0002$  g/g e  $0,0035 \pm 0,0004$  g/g vs  $0,0021 \pm 0,0005$  g/g), na devida ordem. A porcentagem peso médio rim esquerdo / rim direito, não apresentou diferença entre o grupo desnutrido 2R-1C e grupo controle 2R-1C ( $0,53 \pm 0,06$  g vs  $0,4 \pm 0,1$  g), respectivamente. Analisando o peso intragrupo, tanto os animais desnutridos 2R-1C quanto os animais controles 2R-1C apresentaram aumento significativo do peso relativo do rim D em relação ao peso relativo do rim E. Esses resultados podem ser observados nas figuras 18, 19, 20 e 21 nas tabelas XII, XIII e XIV.

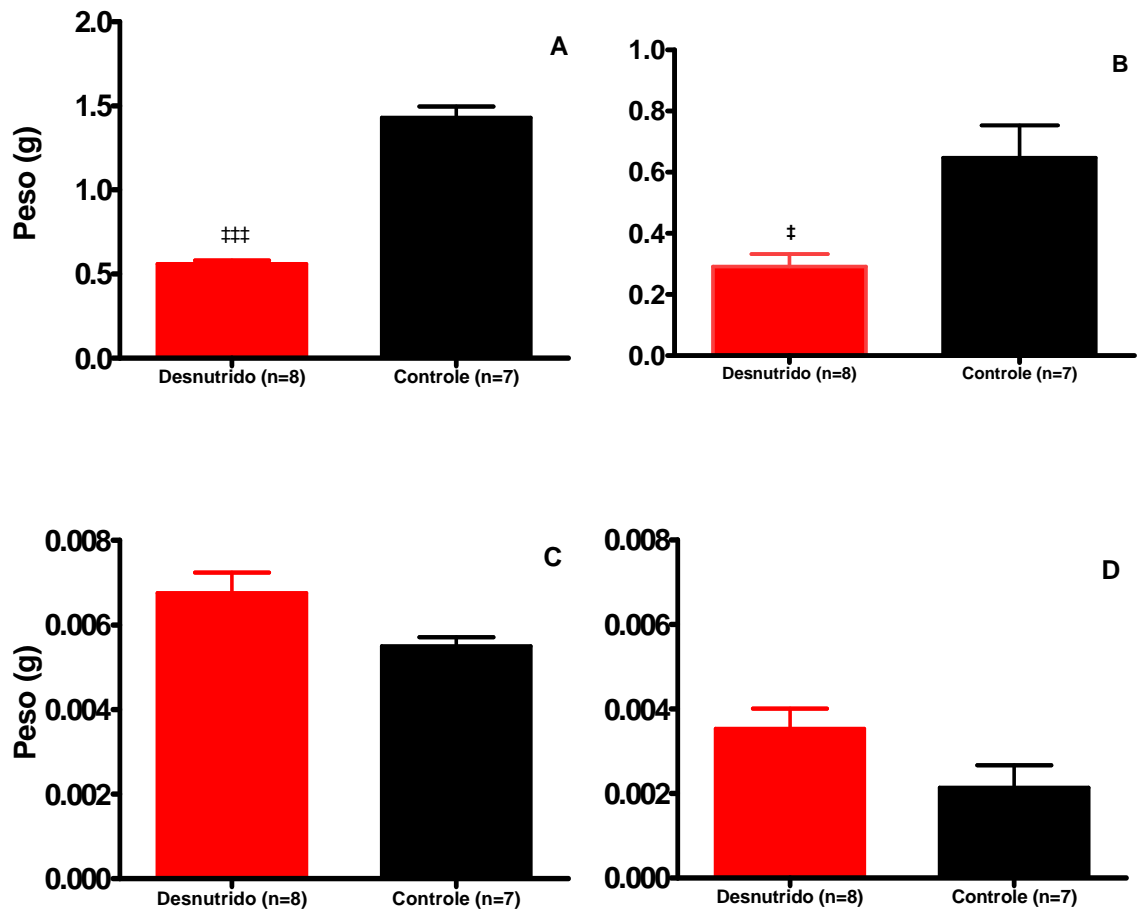


Figura 18 - Os painéis A, B, C, D demonstram níveis médios de peso renal de animais desnutridos 2R-1C e controles 2R-1C com trinta dias de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C: no painel A, peso absoluto do rim direito; no painel B, peso renal absoluto do rim esquerdo; no painel C, esquerdo peso relativo do rim direito; e no painel D, peso relativo do rim.  
 (‡ Diferença quando comparado ao grupo controle; ‡‡‡ $p < 0,001$ )

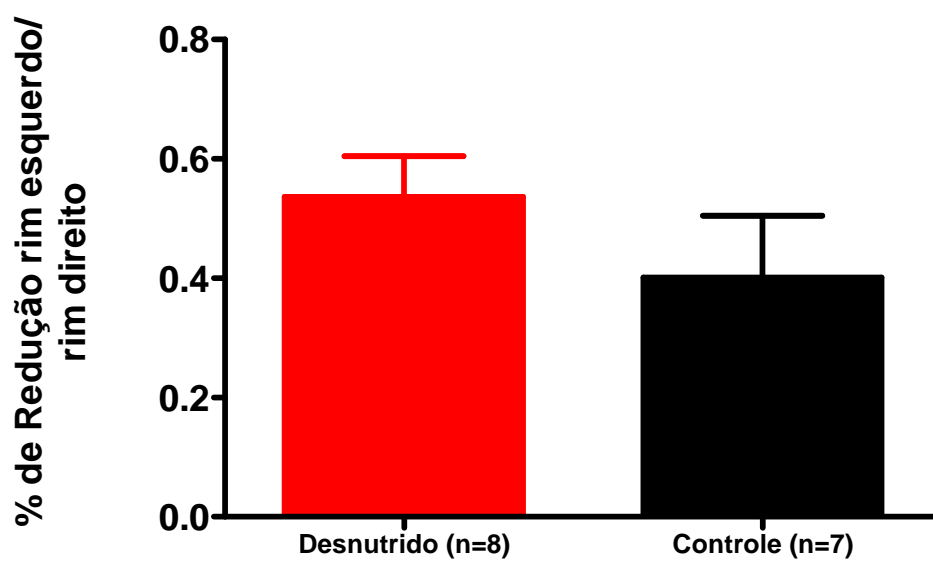


Figura 19 – Porcentagem de peso do rim esquerdo / rim direito nos animais desnutridos 2R-1C e controles 2R-1C com trinta dias de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C.

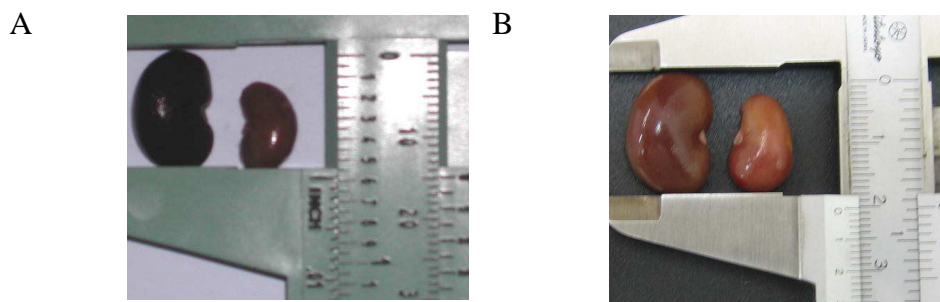


Figura 20 - Fotos ilustrando os rins (a fresco) dos ratos 30 dias após a cirurgia para produção da hipertensão renovascular (2R-1C) (Desnutrido, painel A; e controle, painel B)

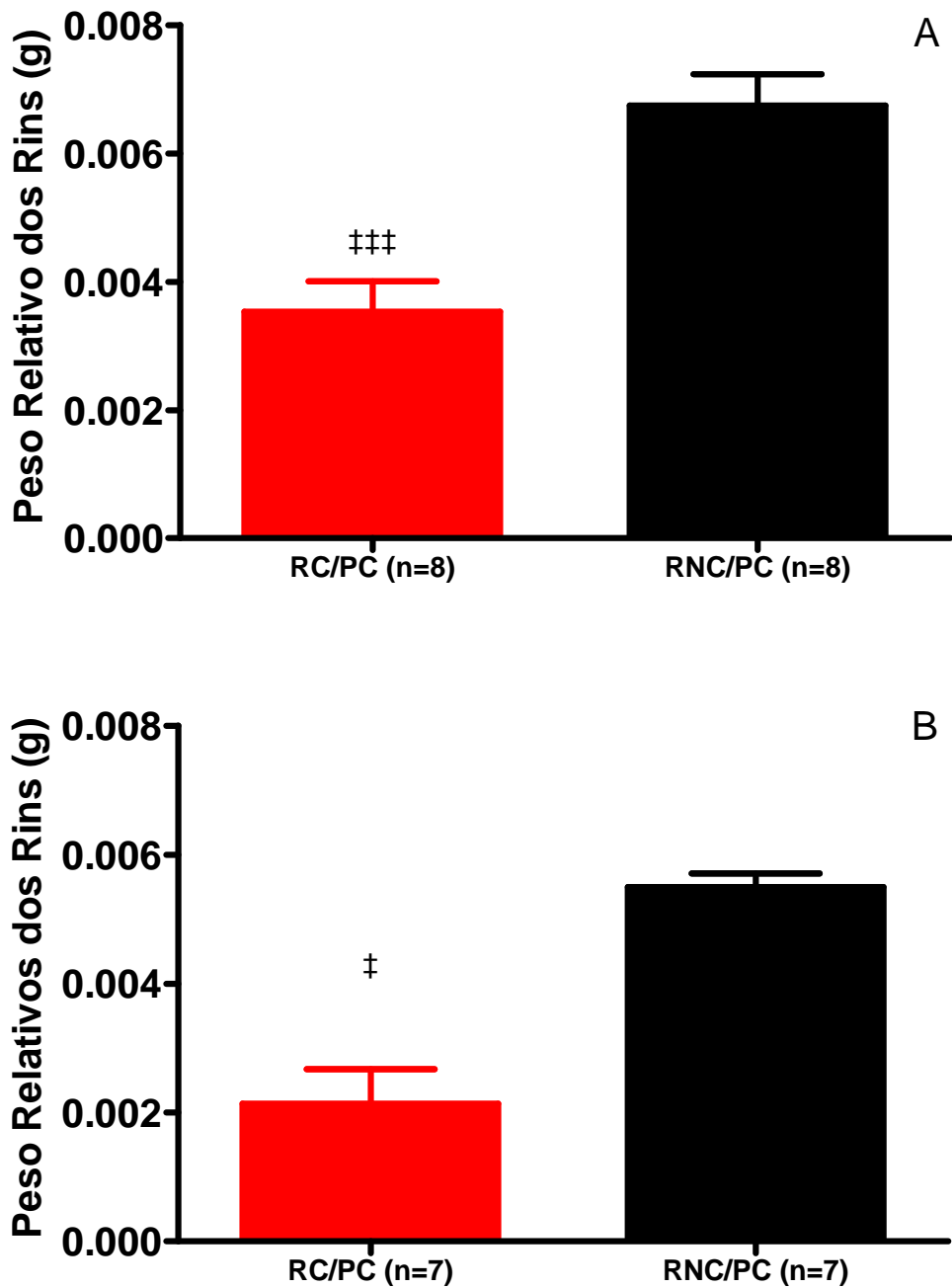


Figura 21 – Os painéis A e B demonstram níveis médios de peso relativo do rim esquerdo – rim clipado (RC/PC) e do rim direito - rim não clipado (RNC/PC) nos animais desnutridos 2R-1C (painel A) e nos animais controles 2R-1C (painel B) com trinta dias de Hipertensão de Goldblatt 2R-1C. (‡ Diferença quando comparado ao rim não clipado: ‡p<0,05; ‡‡p<0,01)

## 5 – Discussão

A desnutrição ainda hoje é considerada um dos problemas mais sérios de saúde pública no mundo. Estudos realizados tanto em humanos quanto em animais têm relatado efeitos adversos sobre a homeostase de diversos sistemas fisiológicos, dentre eles o efeito cardiovascular. Porém, ainda estamos longe de entender por completo os danos causados por essa condição patológica, o que torna necessário a realização de novos estudos que nos ajudem a desvendar os malefícios causados pela desnutrição sobre o organismo.

Em nosso trabalho, utilizamos o rato como modelo animal para reproduzir o quadro de desnutrição, uma vez que este animal possui metabolismo mais acelerado e apresenta ciclo reprodutivo curto, além de ser de fácil manuseio. O protocolo de desnutrição empregado em nosso estudo foi uma redução protéica de 15% para 6% na dieta oferecida aos animais logo após o desmame. Outros estudos feitos em nosso laboratório também têm utilizado essa metodologia (Loss e cols., 2007; Oliveira e cols., 2004; Tropia e cols., 2001) e esse protocolo assemelha-se aos métodos utilizados em outros trabalhos da literatura (Ferreira e cols., 2003; Lukoyanov & Andrade, 2000; Miña-Solis & Escobar, 2008).

A literatura vem demonstrando que a desnutrição protéica em fases iniciais da vida do animal pode afetar tanto o processo de proliferação celular quanto o tamanho desses ratos, pois provoca um prejuízo no desenvolvimento corporal através da depleção da massa muscular e diminuição de peso (Benabe e cols., 1993; Martinez-Maldonado e cols., 1993). Diversos outros trabalhos que utilizaram o rato como modelo experimental também têm relatado o déficit no peso corporal promovido pela desnutrição (Miñana-Solis & Escobar, 2008; Oliveira e cols., 2004). Em humanos a desnutrição nas fases iniciais da vida leva a um déficit no crescimento, ou seja, crianças desnutridas são mais baixas e pesam menos que deveriam para a sua idade.

Após o período de 35 dias, observamos uma redução de aproximadamente 65% sobre o peso corporal dos animais do grupo desnutrido quando comparados aos animais do grupo controle (fig. 7). Tal diferença de peso entre os dois grupos foi constatada também estatisticamente e garante que a dieta oferecida ao grupo

desnutrido foi eficiente em promover a desnutrição, uma vez que a redução do peso corporal pode ser utilizada como um indicador básico dessa condição (Lucas, 1998).

Nossos resultados demonstraram que a dieta hipoprotéica oferecida não induziu ao ganho de peso corporal nos animais do grupo desnutrido 2R-1C (fig.8). Essa ausência mostra que o baixo teor protéico da dieta, provavelmente, não disponibiliza proteínas suficientes para que o organismo possa ter desenvolvimento ideal, o que corrobora com a literatura que afirma que a dieta hipoprotéica leva a um déficit de crescimento.

Além disso, outros fatores característicos do quadro de desnutrição já foram descritos em nosso laboratório e incluem menores níveis de proteína total e albumina plasmática (Oliveira e cols., 2004). Tais resultados condizem aos encontrados na literatura e mais uma vez comprovam que a dieta oferecida foi eficiente em promover a desnutrição.

Trópia e colaboradores (2001) empregando o mesmo protocolo de desnutrição não encontraram diferença significativa entre os valores basais da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC). No entanto, ao administrar um bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico observaram um aumento da atividade simpática vasomotora (Trópia e cols 2001). Muito embora, Oliveira e colaboradores (2004) neste mesmo modelo experimental, mas utilizando uma metodologia que envolve maior tempo de registro e análise de um número maior de pontos, observaram um pequeno aumento nos níveis de PAM e de FC basais (Oliveira e cols, 2004). Utilizando a pletismografia de cauda para avaliar os parâmetros cardiovasculares, nós observamos aumento nos níveis médios da frequência cardíaca. Quanto à pressão arterial sistólica, não encontramos diferença entre os grupos, possivelmente devido à utilização desta metodologia (fig. 9, 10, 12 e 13).

A metodologia de pletismografia de cauda utilizada em nosso estudo foi empregada no intuito de avaliar níveis de pressão arterial sistólica de forma crônica, por ser uma técnica não invasiva, fácil manuseio e baixo custo. Além disso, trabalhos na literatura demonstraram uma excelente correlação entre as medidas indiretas de pressão sanguínea adquirida por pletismografia de cauda com as medidas diretas (Wen e cols., 1988; Krege e cols., 1995; Ibrahim e cols., 2006). Nossos achados revelaram também uma excelente correlação entre as medidas indiretas e diretas da pressão

arterial sistólica e da frequência cardíaca tanto no grupo desnutrido quanto no grupo controle (fig. 11). Esta metodologia, a pletismografia de cauda, mostrou ser coerente, precisa e reprodutível, tanto para as medidas de pressão arterial quanto da frequência cardíaca em nosso modelo experimental.

Dados anteriores do nosso laboratório descrevem aumento da FC e da PAM basais e atividade simpática vasomotora. Nossa investigação pautou-se por avaliar a evolução temporal da pressão arterial sistólica nos ratos submetidos à desnutrição protéica e ainda submetidos à Hipertensão de Goldblatt 2R-1C.

Na avaliação temporal da pressão sistólica durante a hipertensão 2R-1C, mensurada por pletismografia de cauda, o presente estudo mostra que houve um aumento significativo da pressão arterial sistólica (PAS), tanto no grupo desnutrido 2R-1C quanto no grupo controle 2R-1C já no 5º dia após a cirurgia em relação aos níveis de PAS anteriores a cirurgia (fig. 14). A aplicação de um clipe na artéria renal mantendo o rim contralateral em ratos resulta em elevação da pressão arterial um dia após a aplicação do clipe e aumento gradual na pressão arterial (Amiri et al., 1997). Os valores de PAS elevados a partir do 5º dia, observados nos nossos animais submetidos à cirurgia 2R-1C, desnutrido e controle, sugerem um aumento nos níveis de Ang II circulantes. Uma vez que nesse modelo de hipertensão 2R-1C a estenose da artéria renal estimula o sistema renina-angiotensina (Martinez-Maldonado, 1991).

Em nosso estudo, observamos também que durante avaliação da evolução temporal da PAS, os grupos em estudos 2R-1C, desnutrido e controle, não apresentaram diferenças significativas de PAS antes da cirurgia de 2R-1C e, nos 5º, 10º, 15º e 20º dias após a clipagem da artéria renal. Em adição, os nossos resultados demonstraram menores níveis médios de PAS nos animais desnutridos 2R-1C no 25º e 30º dias quando comparados aos animais controles (fig. 14). Em relação à frequência cardíaca (FC), os animais do grupo desnutrido 2R-1C apresentaram níveis maiores de FC antes da cirurgia e no 5º dia após a cirurgia quando comparados aos animais do grupo controle 2R-1C. Não observamos diferença de FC entre os grupos a partir do 10º dia. Além disso, não encontramos alterações significativas nos níveis médios de FC dos animais desnutridos 2R-1C quando comparados com os níveis médios antes da cirurgia de FC. Já no grupo controle 2R-1C observamos aumento significativo da FC a partir do 15º dia (fig. 14). Acreditamos que os menores níveis médios de PAS ao final



dos 30 dias de hipertensão 2R-1C e a não alteração da FC observados nos animais desnutridos 2R-1C, durante a hipertensão renal, devem-se em parte a uma possível diminuição da atividade do sistema renina-angiotensina circulante. O que corrobora com dados na literatura, que demonstraram uma menor atividade plasmática de renina, de angiotensina e de aldosterona nos animais desnutridos (Fernández-Repollet e cols., 1987; Kapoor e cols., 1991; Benabe e cols., 1993; Benabe e cols., 1993) e uma diminuição de proteínas AT1 e AT2 no ventrículo esquerdo dos animais desnutrido sem alteração na expressão de RNAm para AT1 e AT2 (Gilbert e cols., 2005).

Nesse sentido, após 30 dias de hipertensão 2R-1C injetamos enalapril i.v. em bolus nos animais 2R-1C. Nós observamos que os animais do grupo desnutrido 2R-1C, apresentavam níveis menores de PAS quando comparados aos animais do grupo controle 2R-1C, antes da injeção de enalapril. Além disso, nossos resultados indicaram que tanto os animais desnutridos 2R-1C, quanto os animais controles 2R-1C apresentaram queda da pressão arterial sistólica para níveis similares após a injeção de enalapril, sugerindo que o sistema renina-angiotensina circulante participa de forma significativa na evolução temporal da hipertensão renal 2R-1C nos animais desnutridos (fig. 17). Em relação à FC, não observamos diferença entre os grupos 2R-1C antes da injeção de enalapril e nenhuma alteração significativa após a aplicação desta nos dois grupos (fig. 17). Esses resultados corroboram com a literatura que afirma que o enalapril, um bloqueador da enzima conversora de angiotensina, reduz a pressão sanguínea sem modificações na frequência cardíaca (Fouad e cols., 1984; Goodman e Gilman 10 ed).

Em nossos resultados observamos que os pesos úmidos absolutos tanto do rim direito (rim não clipado) quanto do rim esquerdo (rim clipado) dos animais desnutridos 2R-1C apresentaram-se significativamente menor do que os controles 2R-1C (fig. 18). Analisando-se intragrupo, o peso úmido relativo do rim direito (não clipado) foi maior do que o peso relativo do rim esquerdo (clipado), tanto no grupo desnutrido 2R-1C quanto no grupo controle 2R-1C (fig. 21).

Em adição, a porcentagem de redução do peso úmido relativo do rim esquerdo (clipado) sobre rim direito (não-clipado) no grupo 2R-1C, desnutrido e controle, foi similar (fig. 19). Nossos dados mostram que embora o percentual de redução do rim clipado em relação ao não clipado, seja semelhante entre os ratos do grupo 2R-1C,

desnutridos e controles, os animais desnutridos 2R-1C apresentam valores de PAS reduzidos em relação aos ratos controle 2R-1C, sugerindo que a cirurgia para produção da hipertensão 2R-1C foi eficiente tanto nos ratos desnutridos 2R-1C como nos controles 2R-1C; e a redução da PAS no grupo desnutrido 2R-1C possivelmente se deu devido à baixa atividade do sistema renina-angiotensina circulante. Os animais do nosso estudo que apresentaram comprometimento estrutural do órgão, ou seja, pontos visíveis de isquemia foram excluídos.

Os nossos resultados corroboram com os dados da literatura onde demonstram que durante a hipertensão renal 2R-1C, o rim direito é submetido a uma sobrecarga de trabalho imposta pelo rim clipado, levando a uma hipertrofia compensatória do rim contralateral (Bursztun e cols., 2001). O rim esquerdo dos animais 2R-1C está sujeito a um impedimento parcial do fluxo sanguíneo provocado pelo clipe, aplicado em torno da artéria renal, havendo uma diminuição da função e subsequente atrofia ou hipotrofia (Bursztun e cols., 2001).

Tomados em conjunto, nossos dados revelam que a metodologia de pletismografia de cauda utilizada poderá e deverá ser de grande valia quanto à medição e conseqüente avaliação temporal dos níveis de PAS. Além disso, nossos dados revelam que a desnutrição protéica após desmame interfere no desenvolvimento da hipertensão nos animais desnutridos, os quais apresentaram menores níveis de pressão sistólica ao final dos trinta dias de hipertensão renal.

Sabemos que muito ainda deve ser feito na tentativa de se elucidar os mecanismos pato-fisiológicos responsáveis pelas alterações acima mencionadas. Tal conhecimento poderia fornecer informações cruciais que levariam ao aperfeiçoamento de métodos de tratamento de distúrbios homeostáticos primeiramente em animais experimentais e que possam posteriormente contribuir no melhor tratamento de pessoas submetidas à desnutrição protéica, além de contribuir com os governos de países subdesenvolvidos na adoção de políticas de saúde mais adequadas.

## 6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIRI F. & GARCIA R. Renal angiotensin II receptor regulation in two-kidney, one clip hypertensive rats: effect of ACE inhibition. *Hypertension* 30, 337-344, 1997.
- ANTWI S. Malnutrition: Missed Opportunities for Diagnosis. *Ghana.Med.J.* 42, 101-104, 2008.
- ARTHUR C.GUYTON & JOHN E.HALL. Controle a Longo Prazo da Pressão Arterial. In *Tratado de Fisiologia Médica*. 10a Edição Ed. Anonymus Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002.
- ATLAS S.A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharmacy*. 13, 9-20. 2007.
- BARKER D.J. & CLARK P.M. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev.Reprod.* 2, 105-112. 1997
- BELMAR J., CARRENO P., HERNANDEZ A. & SOTOMOYANO R. Malnutrition early in life impairs alpha-2 adrenoreceptor regulation of noradrenaline release in the rat cerebral cortex. *Nutrition Research* 16, 1727-1734. 1996
- BENABE J.E., FERNÁNDEZ-REPOLLET E., TAPIA E., LUO C. & MARTINEZ-MALDONADO M. Angiotensin II and catecholamines interaction in short-term low protein feeding. *Kidney International* 44, 285-293. 1993.
- BENABE J.E., WANG S., WILCOX J.N. & MARTINEZ-MALDONADO M. Modulation of ANG II receptor and its mRNA in normal rat by low-protein feeding. *Am J Physiol* 265, F660-F669. 1993.
- BURZTYN M., FLYYBJERG A. WEISS O. MEKLER J. & RAZ I. Atrophy or hypertrophy in chronic renal ischemia: role of the IGF-I system. *Am.J.Hypertens.* 14, 1211-1218. 2001.
- CERAVOLO G.S., FRANCO M.C.P., CARNEIRO-RAMOS M.S., BARRETO-CHAVES M.L.M., TOSTES R.C.A., NIGRO D. FORTES Z.B. & CARVALHO M.H.C. Enalapril and losartan restored blood pressure and vascular reactivity in intrauterine undernourished rats. *Life Sci.* 80, 782-787. 2006.
- CERVENKA L., VANECKOVA I., MALY J., HORACEK V. & EL-CAHR S.S. Genetic inactivation of the B2 receptor in mice worsens two-kidney, one-clip hypertension: role of NO and the AT2 receptor. *J.Hypertens.* 21, 1531-1538. 2003.
- CHOU H.C., WANG L.F. LU K.S. & CHEN C.M. Effects of maternal undernutrition on renal angiotensin II and chymase in hypertensive offspring. *Acta Histochem.* 110, 497-504. 2008.

- DO CARMO PINHO F.M., NIGRO D., FORTES Z.B., TOSTES R.C., CARVALHO M.H., LUCAS S.R., GOMES G.N., COIMBRA T.M. & GIL F.Z. Intrauterine undernutrition--renal and vascular origin of hypertension. *Cardiovasc.Res.* 60, 228-234. 2003.
- FEBBA A., SESSO R., BARRETO G.P., LIBONI C.S., FRANCO M.C.P. & CASSARINI D.E. Stunting growth: association of the blood pressure levels and ACE activity in early childhood. *Pediatr.Nephrol.* 24, 379-386. 2008.
- FERNANDEZ-REPOLLET E., TAPIA E. & MARTINEZ-MALDONADO M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on altered renal hemodynamics induced by low protein diet in the rat. *J.Clin.Invest* 80, 1045-1049. 1987.
- FERREIRA F., FILIPUTTI E., ARANTES V.C., STOPPIGLIA L.F., ARAUJO E.P., DELGHINGARO-AUGUSTO V., LATORRACA M.Q., TOYAMA M.H., BOSCHERO A.C. & CARNEIRO E.M. Decreased cholinergic stimulation of insulin secretion by islets from rats fed a low protein diet is associated with reduced protein kinase alpha expression. *J.Nutr.* 133, 695-699. 2003
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. The State of Food Insecurity in the World.<[http:// www.fao.org](http://www.fao.org)> 2008.
- FOUAD F.M., TARAZI R.C. & BRAVO E.L. Hemodynamic and antihypertensive effects of the new oral angiotensin-converting-enzyme inhibitor MK-421 (enalapril). *Hypertension* 6, 167-174. 1984.
- GIACOMELLI F.R.B., MARÇAL-NATAL M.R. A Utilização de Ratos em Modelos Experimentais de Carência Nutricionais. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 3, 239-249. 1999.
- GILBERT J.G, LANGA.L & NIJLAND M.J. Maternal nutrient restriction and the fetal left ventricle: Decreased angiotensin receptor expression. *Repr. Biology and Endocrinology*, 3. 2005.
- GOMIDE J. M. C. Participação do sistema renina-angiotensina no controle da pressão arterial de ratos submetidos a uma desnutrição protéica. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas - Universidade Federal de Ouro Preto. 2007. (GENERIC)  
Ref Type: Thesis/Dissertation
- GOLDBLATT H., LYNCH J., HANZAL R. F., SUMMERVILLE W. W. Studies on experimental hypertension: I. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 59: 347. 1934.
- GOODMAN & GILMAN, As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10Ed. 2005.

- GRISK O. & RETTIG R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc.Res.* 61, 238-246. 2004.
- GRISK O. Sympatho-renal interactions in the determination of arterial pressure: role in hypertension. *Exp.Physiol.* 90, 183-187.2005
- HEUSSER K., VITKOVSKY J., SCHMIEDER R.E. & SCHOBEL H.P. AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain. *Auton.Neurosci.* 107, 45-51. 2003
- HOFFMAN D.J., SAWAYA A.L., VERRESCHI I., TUCKER K.L. & ROBERTS S.B. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. *Am.J.Clin.Nutr.* 72, 702-707. 2000.
- IBRAHIM J., BERK B.C. & HUGHES A.D. Comparison of simultaneous measurements of blood pressure by tail-cuff and carotid arterial methods in conscious spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Clin.Exp.Hypertens.* 28, 57-72. 2006.
- ICHIKAWA I., PURKERSON M.L., KLAHR S., TROY J.L., MARTINEZ-MALDONADO M. & BRENNER B.M. Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. *J.Clin.Invest* 65, 982-988. 1980.
- IKEDA K., NARA Y. & YAMORI Y. Indirect systolic and mean blood pressure determination by a new tail cuff method in spontaneously hypertensive rats. *Lab. Anim.* 25, 26-29. 1991.
- KAPOOR S.C. & KRISHNA G. Protein-induced modulation of renin secretion is mediated by prostaglandinas. *Am. J. Physiol.* 260, 688-694. 1991.
- KREGE J.H., HODGIN J.B., HAGAMAN J.R. & SMITHIES O. A noninvasive computerized tail-cuff system for measuring blood pressure in mice. *Hypertension.* 25, 1111-1115. 1995.
- LEHNINGER. *Biochemistry.* 4 Ed. 2005.
- LEON-QUINTO T., MAGNAN C. & PORTHA B. Altered activity of the autonomous nervous system as a determinant of the impaired beta-cell secretory response after protein-energy restriction in the rat. *Endocrinology* 139, 3382-3389, 1998.
- LOSS I.O., FERNANDES L.G., MARTINS C.D., CARDOSO L.M., SILVA M.E., DIAS-DA-SILVA V.J., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. Baroreflex dysfunction in rats submitted to protein restriction. *Life Sci.* 81, 944-950. 2007.
- LUCAS A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J.Nutr.* 128, 401-406. 1997

- LUKOYANOV N.V. & ANDRADE J.P. Behavioral effects of protein deprivation and rehabilitation in adult rats: relevance to morphological alterations in the hippocampal formation. *Behavioural Brain Research* 112, 85-97. 2000.
- MARTINEZ-MALDONADO M. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension*. 17, 707-719. 1991.
- MARTINEZ-MALDONADO M., BENABE J.E., WILCOX J.N., WANG S. & LUO C. Renal renin, angiotensinogen, and ANG I-converting-enzyme gene expression: influence of dietary protein. *Am.J.Physiol* 264, F981-F988. 1993
- MARTINS C.D. Avaliação do Balanço Autonômico Cardíaco de Ratos Submetidos a uma Dieta Hipoproteica Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas - Universidade Federal de Ouro Preto. 2007. (GENERIC)  
Ref Type: Thesis/Dissertation
- MARTINS P.A. & SAWAYA A.L. Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. *Br.J.Nutr.* 95, 996-1001. 2006.
- MIÑANA-SOLIS MDEL C., ESCOBAR C. Post-weaning protein malnutrition in the rat produces short and long term metabolic impairment, in contrast to earlier and later periods. *Int J Biol Sci.* 4, 422-432. 2008.
- MORGANE P.J., MOKLER D.J. & GALLER J.R. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 26, 471-483. 2002.
- NAVAR L.G., ZOU L., THUN A.V., WANG C.T., IMIG J.D., MITCHELL K.D. Unraveling the Mystery of Goldblatt Hypertension. *News Physiol. Sci.* 13, 170-176. 1998.
- NICKENIG G., HARRISON D.G. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis, part II: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation.*105: 393-396. 2002a
- NICKENIG G., HARRISON D.G. The AT1-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis, part II: AT1 receptor regulation. *Circulation*, 105: 530-536. 2002b.
- OLIVEIRA E.L., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., DUN N.J., COLOMBARI E., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. 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. 2004.

- PEDROSA M.L. & MORAES-SANTOS T. Neuronal protein biosynthesis by neonatally malnourished and nutritionally recovered rats. *Braz.J.Med.Biol.Res.* 20, 331-338. 1987.
- PESQUISA NACIONAL SOBRES DEMOGRAFIA E SAÚDE- PNDS. Disponível em <<http://bvsms.saude.gov.br>>. 2006. (GENERIC)  
Ref Type: Electronic Citation
- PINTO Y. M., PAUL M. & GANTEN D. Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering. *Cardiovascular Research.* 39, 77-88. 1999.
- RIBEIRO AB. Communicating in hypertension:the potential role of television in Brazil. *Journal of Human Hypertens.* 9, 27-29. 1995.
- RIVIERE G., MICHAUD A., BRETON C., VANCAMP G., LABORIE C., ENACHE M., LESAGE J., DELOOP S., CORVOL P. & VIEAU D. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and ACE activities display tissue-specific sensitivity to undernutrition-programmed hypertension in the adult rat. *Hypertension* 46, 1169-1174. 2005.
- SAWANURA T. & NAKADA T. Role of dopamine in the striatum, renin-angiotensin system and renal sympathetic nerve on the development of two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *The Journal of Urology.* 155, 1108-1111.1996.
- SAWAYA A.L., MARTINS P.A., HOFFMAN D. & ROBERTS S.B. The link between childhood undernutrition and risk of chronic diseases in adulthood: a case study of Brazil. *Nutr.Rev.* 61, 168-175. 2003.
- SAWAYA A.L. & ROBERTS S.B. Stunting and future risk of obesity: principal physiological mechanisms. *Cad.Saude Publica.* 19, 21-28. 2003.
- SAWAYA A.L., MARTINS P.A., GRILLO L.P. & FLORENCIO T.T. Long-term effects of early malnutrition on body weight regulation. *Nutr.Rev.* 62, 127-133. 2004.
- SAWAYA A.L., SESSO R., FLORENCIOS T.M., FERNANADES M.T. & MARTINS P.A. Association between chronic undernutrition and hypertension. *Matern.Child Nutr.* 1,155-163. 2005.
- SIGMON D.H. & BEIERWALTES W.H. Renal nitric oxide and angiotensin II interaction in renovascular hypertension. *Hypertension.* 22, 237-242. 1993.
- TONKISS J., TRZCINSKA M., GALLER J.R., RUIZ-OPAZO N. & HERRERA V.L. Prenatal malnutrition-induced changes in blood pressure: dissociation of stress and nonstress responses using radiotelemetry. *Hypertension.* 32, 108-114.1998

TROPIA F.C., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., HAIBARA A.S., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. Effects of low-protein diet on the baroreflex and Bezold-Jarisch reflex in conscious rats. *Nutr.Neurosci.* 4, 99-107. 2001.

WEN S.F., TREMBLAY J.M., QU M.H.& WEBSTER J.G. An impedance method for blood pressure measurement in awake rats without preheating. *Hypertension* 11, 371-375. 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Nutrition. Disponível em <<http://www.who.int/nutrition/en/>>. 2007. (GENERIC)  
Ref Type: Electronic Citation



## 7 – APÊNDICE

*Tabela II - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos*

CONTROLE		DESNUTRIDO	
ANIMAL	PESO (g)	ANIMAL	PESO (g)
1	215	1	72
2	198	2	65
3	211	3	79
4	202	4	70
5	180	5	71
6	201	6	80
7	177	7	81
8	214	8	78
9	200	9	74
10	210	10	67
11	182	11	82
12	214	12	74
13	209	13	79
14	185	14	60
15	167	15	71
16	212	16	74
17	201	17	70
18	205	18	69
19	217	19	77
20	198	20	72
21	199		
<b>MÉDIA</b>	<b>205 ± 3</b>	<b>MÉDIA</b>	<b>72 ± 1‡</b>

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

**Tabela III - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal nos animais 2R-1C**

	Animal	Antes	Clipagem	5º dia	10º dia	15º dia	20º dia	25º dia	30º dia	
<b>Controle</b>	1	210	196	220	251	270	282	287	294	
	2	182	161	182	217	232	236	223	246	
	3	193	185	200	210	230	250	267	278	
	4	214	199	210	241	265	278	292	298	
	5	200	191	207	244	254	267	277	286	
	9	209	191	207	240	249	262	270	281	
	10	185	176	197	224	240	264	272	277	
	11	167	170	171	210	220	241	243	243	
	12	175	167	187	200	199	179	183	185	
		<b>Média</b>	<b>191±6</b>	<b>180±5</b>	<b>196±6</b>	<b>226±6*</b>	<b>239±8*</b>	<b>248±12*</b>	<b>252±13*</b>	<b>260±14*</b>
	<b>Desnutrido</b>	1	74	75	75	77	78	82	89	92
		2	67	69	62	64	71	63	74	73
6		82	82	83	85	87	86	86	98	
7		74	79	76	79	79	80	85	89	
10		79	80	69	71	74	79	81	89	
37		60	67	68	69	68	71	72	72	
91		85	89	74	75	69	63	65	63	
92		75	78	69	68	66	71	70	69	
118		76	79	85	90	90	91	100	100	
		<b>Média</b>	<b>74±2‡</b>	<b>77±2‡</b>	<b>73±2‡</b>	<b>75±2‡</b>	<b>75±3‡</b>	<b>76±3‡</b>	<b>80±3‡</b>	<b>82±4‡</b>

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

\* Diferença significativa comparado aos valores anteriores a clipagem ( $P < 0,05$ ).

*Tabela IV – PAS e FC dos grupos controle e desnutrido mensurado diretamente e indiretamente simultaneamente*

ANIMAL	CONTROLE		DESNUTRIDO	
	PAS Indireta (mmHg)	PAS Direta (mmHg)	PAS Indireta (mmHg)	PAS Direta (mmHg)
1	135	138	142	152
2	115	138	145	147
3	130	128	140	149
4	132	132	143	147
5	142	146	131	160
6	139	146	135	150
7	122	138	143	131
8	128	133	121	125
9	147	137		
<b>MÉDIA</b>	<b>132±3</b>	<b>137±2</b>	<b>138±3</b>	<b>145±4</b>

ANIMAL	CONTROLE		DESNUTRIDO	
	FC Indireta (bpm)	FC Direta (bpm)	FC Indireta (bpm)	FC Direta (bpm)
1	343	341	363	363
2	381	382	436	435
3	364	365	518	519
4	374	372	485	480
5	356	356	527	486
6	356	354	426	423
7	418	419	464	468
8	494	493	447	446
9	381	381		
<b>MÉDIA</b>	<b>385±15</b>	<b>385±15</b>	<b>458±18‡</b>	<b>452±6‡</b>

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

**Tabela V- Correlação da PAS indireta / PAS direta e da FC indireta / FC direta, mensurado simultaneamente no grupo desnutrido e no grupo controle**

CONTROLE			DESNUTRIDO		
ANIMAL	% PAS Indireta/ PAS Direta	% FC Indireta/ FC Direta	ANIMAL	% PAS Indireta/ PAS Direta	% FC Indireta/ FC Direta
1	98	100	1	93	99
2	82	99	2	98	100
3	101	99	3	94	99
4	100	100	4	97	101
5	97	100	5	82	108
6	95	100	6	89	100
7	88	99	7	109	99
8	95	100	8	96	100
9	106	100			
<b>MÉDIA</b>	<b>96±2</b>	<b>100±0,1</b>	<b>MÉDIA</b>	<b>95±2</b>	<b>101±1</b>

**Tabela VI – PAS e FC dos grupos controle e desnutrido mensurado diretamente e indiretamente não simultaneamente**

ANIMAL	CONTROLE		DESNUTRIDO	
	PAS Indireta (mmHg)	PAS Direta (mmHg)	PAS Indireta (mmHg)	PAS Direta (mmHg)
1	135	138	142	152
2	115	138	145	147
3	130	128	140	149
4	132	132	143	147
5	142	146	131	160
6	139	146	135	150
<b>MÉDIA</b>	<b>132±3</b>	<b>137±2</b>	<b>138±3</b>	<b>145±4</b>

ANIMAL	CONTROLE		DESNUTRIDO	
	FC Indireta (bpm)	FC Direta (bpm)	FC Indireta (bpm)	FC Direta (bpm)
1	343	341	363	363
2	381	382	436	435
3	364	365	518	519
4	374	372	485	480
5	356	356	527	486
6	356	354	426	423
<b>MÉDIA</b>	<b>385±15</b>	<b>385±15</b>	<b>458±18‡</b>	<b>452±16‡</b>

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

*Tabela VII – Efeito da Desnutrição sobre a Evolução Temporal da Pressão Arterial Sistólica na Hipertensão de Goldblatt 2R-1C*

Animal	Antes	5º dia	10º dia	15º dia	20º dia	25º dia	30º dia		
<b>Controle</b>	1	138	154	222	226	227	222	254	
	2	122	152	157	185	207	228	212	
	3	102	134	196	194	198	210	211	
	4	153	218	180	196	215	257	193	
	5	118	130	204	200	195	201	199	
	9	152	211	175	231	215	231	260	
	10	141	211	179	199	203	210	217	
	11	132	139	163	217	212	218	242	
	12	131	141	181	190	222	223	250	
	Média	132±5	166±5*	184±6*	204±5*	210±3*	222±5*	227±8*	
	<b>Desnutrido</b>	1	151	185	177	161	165	177	181
		2	133	141	163	190	146	179	215
6		150	172	189	158	201	205	195	
7		150	172	189	158	201	205	195	
10		156	163	192	199	215	154	204	
37		149	177	167	171	185	209	151	
91		106	218	151	203	181	226	237	
92		144	145	186	193	197	194	203	
118		134	142	139	229	175	183	168	
Média		141±5	166±8*	167±7*	188±7*	183±6*	190±7*‡	195±8*‡	

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

\* Diferença significativa comparado aos valores anteriores a clipagem ( $P < 0,05$ ).

*Tabela VIII – Efeito da Desnutrição sobre a Evolução Temporal da Freqüência Cardíaca na Hipertensão de Goldblatt 2R-1C*

Animal	Antes	5º dia	10º dia	15º dia	20º dia	25º dia	30º dia		
<b>Controle</b>	1	329	345	425	415	363	443	441	
	2	399	433	380	358	496	512	423	
	3	348	388	382	409	339	394	390	
	4	430	394	453	476	436	443	363	
	5	381	367	374	488	372	373	381	
	9	346	412	393	375	408	438	425	
	10	365	390	454	365	417	386	450	
	11	331	374	412	468	505	444	492	
	12	392	408	411	459	468	473	477	
	Média	369±11	390±8	409±10	424±16*	423±19*	434±14*	427±14*	
	<b>Desnutrido</b>	1	523	551	449	466	522	527	493
		2	488	509	440	475	493	512	508
6		493	459	381	408	471	394	362	
7		502	534	447	466	487	467	574	
10		468	450	463	438	443	457	478	
37		525	476	459	456	398	484	452	
91		434	568	511	450	504	428	501	
92		386	539	545	441	493	340	528	
118		429	418	447	390	428	429	523	
Média		472±15‡	500±17‡	460±15	443±9	471±13	449±19	491±19	

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

\* Diferença significativa comparado aos valores anteriores a clipagem ( $P < 0,05$ ).

**Tabela IX – Efeito da Desnutrição sobre a Variação da Pressão Arterial Sistólica nos animais 2R-1C**

Animal	5º dia	10º dia	15º dia	20º dia	25º dia	30º dia		
<b>Controle</b>	1	16	84	88	89	84	116	
	2	29	34	62	84	105	89	
	3	32	94	91	95	108	109	
	4	65	26	43	62	104	40	
	5	11	85	92	76	82	81	
	9	58	22	78	62	78	107	
	10	70	38	58	61	68	76	
	11	7	31	85	80	86	110	
	12	10	50	58	91	92	119	
	Média	33±8	52±9	73±5	78±4	90±4	94±8	
	<b>Desnutrido</b>	1	34	26	9	14	26	29
		2	8	30	57	13	46	82
6		2	-10	37	34	36	47	
7		22	39	8	51	55	45	
10		24	4	-11	28	-1	47	
37		28	18	22	36	60	2	
91		112	44	96	74	120	130	
92		0,7	41	48	53	49	59	
118		8	4	94	40	49	34	
Média	26±11	22±6	40±12	38±6‡	49±10‡	23±12‡		

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



**Tabela X – Pressão Arterial Sistólica antes e após a injeção de enalapril em animais submetidos à Desnutrição e a Hipertensão de Goldblatt 2R-1C**

Animal	Basal	10min	20min	30min	40min	50min	60min	70min	80min	
<b>Controle</b>	1	266	158	165	149	159	164	151	156	150
	2	229	188	198	169	155	162	166	172	163
	4	240	209	219	209	218	214	202	192	197
	9	253	210	194	166	156	160	161	157	166
	10	271	233	221	214	211	209	214	215	240
	11	244	211	185	177	146	152	138	141	139
Média	251±6	202±10*	197±8*	181±10*	174±12*	177±11*	172±12*	172±11*	176±15*	
<b>Desnutrido</b>	2	199	146	147	147	144	139	145	137	142
	10	180	159	157	157	160	159	158	155	156
	37	190	174	155	156	162	163	144	167	168
	91	232	211	202	193	199	197	191	202	208
	92	239	183	173	165	157	160	154	151	139
	118	188	160	152	153	160	167	167	162	159
Média	205±10‡	172±9*	164±8*	162±5*	164±7*	164±7*	160±7*	162±9*	162±10*	

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

\* Diferença significativa comparado aos valores anteriores a administração de Enalapril ( $P < 0,05$ ).

**Tabela XI – Frequência Cardíaca antes e após a injeção de enalapril em animais submetidos à Desnutrição e a Hipertensão de Goldblatt 2R-1C**

Animal	Basal	10min	20min	30min	40min	50min	60min	70min	80min	
<b>Controle</b>	1	266	158	165	149	159	164	151	156	150
	2	229	188	198	169	155	162	166	172	163
	4	240	209	219	209	218	214	202	192	197
	9	253	210	194	166	156	160	161	157	166
	10	271	233	221	214	211	209	214	215	240
	11	244	211	185	177	146	152	138	141	139
Média	466±18	488±19	496±21	473±19	456±15	464±16	461±20	455±16	455±17	
<b>Desnutrido</b>	2	462	516	516	465	565	543	489	520	526
	10	460	489	489	485	485	485	460	469	434
	37	463	470	470	503	503	489	465	478	488
	91	527	553	553	509	539	535	523	542	547
	92	454	505	505	517	517	515	516	513	514
	118	460	541	541	527	527	483	448	463	439
Média	473±13	507±13	507±15	501±14	513±11	491±12	504±13	504±19	489±10	

**Tabela XII – Peso Absoluto dos Órgãos dos animais desnutridos e controles após a Hipertensão Goldblatt 2R-1C**

Animal	Controle		Animal	Desnutrido	
	Rim Não Clipado (g)	Rim Clipado (g)		Rim Não Clipado (g)	Rim Clipado (g)
1	1,66	0,42	1	0,59	0,40
2	1,41	0,26	2	0,52	0,31
4	1,38	0,99	7	0,52	0,31
9	1,66	0,42	10	0,59	0,30
10	1,36	0,95	37	0,66	0,41
11	1,32	0,70	91	0,46	0,11
12	1,19	0,75	92	0,55	0,12
			118	0,55	0,35
<b>Média</b>	<b>1,42±0,06</b>	<b>0,64±0,09</b>		<b>0,56±0,02‡</b>	<b>0,29±0,04‡</b>

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

*Tabela XIII – Peso Relativo dos Órgãos de animais desnutridos e controles após a Hipertensão Goldblatt 2R-1C*

	<b>Animal</b>	<b>Rim Não Clipado (g)</b>	<b>Rim Clipado (g)</b>
<b>Controle</b>	1	0,0053	0,0013
	2	0,0056	0,0010
	4	0,0048	0,0034
	9	0,0058	0,0014
	10	0,0046	0,0032
	11	0,0059	0,0003
	12	0,0062	0,0039
	<b>Média</b>	<b>0,0054±0,0002<math>\alpha</math></b>	<b>0,0021±0,0005</b>
<b>Desnutrido</b>	1	0,0065	0,0044
	2	0,0070	0,0041
	7	0,0057	0,0034
	10	0,0049	0,0034
	37	0,0092	0,0057
	91	0,0071	0,0016
	92	0,0077	0,0017
	118	0,0055	0,0036
	<b>Média</b>	<b>0,0067±0,0004<math>\alpha</math></b>	<b>0,0035±0,0004</b>

$\alpha$  Diferença significativa comparado ao Rim Clipado ( $P < 0,05$ )

**Tabela XIIIIV – Relação Porcentagem Peso Rim Clipado / Rim Não Clipado em animais submetidos à Desnutrição e a Hipertensão de Goldblatt**

CONTROLE		DESNUTRIDO	
ANIMAL	Rim clipado/ Rim Não Clipado	ANIMAL	Rim clipado/ Rim Não Clipado
1	0,25	1	0,67
2	0,18	2	0,59
4	0,71	7	0,60
9	0,25	10	0,69
10	0,69	37	0,61
11	0,05	91	0,23
12	0,63	92	0,22
		118	0,64
<b>MÉDIA</b>	<b>0,40 ±0,1</b>	<b>MÉDIA</b>	<b>0,53 ± 0,06</b>

## **8 – Produção Científica**

### **8.1 – Resumos em Congressos**

MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; OLIVEIRA, Eduardo Luiz de; SILVA, Antônio Leite; CARDOSO, Leonardo Máximo; MOURA JR, Manoel Ramos; MORAES, Márcio Flávio Dutra; SILVA, Marcelo Eustáquio; PEDROSA, Maria Lúcia; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. BALANÇO AUTONÔMICO CARDÍACO DE RATOS SUBMETIDOS À RESTRIÇÃO PROTÉICA. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2004

MOURA JR, Manoel Ramos; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; AMARAL, Daniela Almeida; TOSTES, Maria das Graças Vaz; LOSS, Igor de Oliveira; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. PLETISMOGRAFIA DE CAUDA COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM RATOS DESNUTRIDOS. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, Ouro Preto. 2004.

MOURA Jr, Manoel Ramos, MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond, TOSTES, Maria das Graças Vaz, LOSS, Igor de Oliveira, AMARAL, Daneila Almeida, CARDOSO, Leornado Máximo, SILVA, Marcelo Eustáquio, PEDROSA, Maria Lúcia, Moraes, MÁRCIO, Flávio Dutra, CHIANCA JR, Deoclécio Alves. AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL POR DIFERENTES MÉTODOS EM RATOS DESNUTRIDOS. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2005.

LOSS, Igor de Oliveira; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; MOURA JR, Manoel Ramos; TOSTES, Maria das Graças Vaz; GOMIDE, Joelma Maria Cardoso; SILVA, Antônio Leite; CARDOSO, Leonardo Máximo; SILVA, Marcelo Eustáquio; MORAES, Márcio Flávio Dutra; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. CARDIAC AUTONOMIC DYSFUNCTION IN CHRONOTROPIC BAROREFLEX RESPONSE IN MALNOURISHED RATS. In: 41ST CONGRESS OF THE BRAZILIAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY & JOINT MEETING WITH THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY, Ribeirão Preto. 2006.

MOURA Jr, Manoel Ramos, CHIANCA JUNIOR, Deoclécio Alves. PLETISMOGRAFIA DE CAUDA COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM RATOS DESNUTRIDOS. In: SBPC, Florianópolis. 2006

MOURA Jr, Manoel Ramos, BEZERRA, Vanessa Moraes, CHIANCA JUNIOR, Deoclécio Alves. Avaliação da Pressão Arterial Sistólica dos Ratos Submetidos à Hipertensão de Goldblatt (2R-1C). In: SIC, Ouro Preto. 2006.

RODRIGUES, Fabiana Aparecida; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; SILVA, Fernanda Cacilda dos Santos; MOURA JR, Manoel Ramos; MORAES, Márcio Flávio Dutra; SILVA, Marcelo Eustáquio; FERNANDES, Luciano Gonçalves; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. RESPOSTA PRESSORA À MICROINJEÇÃO DE L-GLUTAMATO NO RVLM DE RATOS SUBMETIDOS À DESNUTRIÇÃO PROTÉICA. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2007.

MOURA Jr, Manoel Ramos, CHIANCA JUNIOR, Deoclécio Alves. Avaliação do Sistema Renina-Angiotensina na Regulação Cardiovascular em Ratos Submetidos à Hipertensão de Goldblatt (2R-1C). In: SBFis, São Paulo. 2007.

MOURA Jr, Manoel Ramos, BEZERRA, Vanessa Moraes, MORAES, Márcio Flávio Dutra, FERNANDES, Luciano Gonçalves, CHIANCA JR, Deoclécio Alves. AVALIAR A EVOLUÇÃO TEMPORAL DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA EM RATOS SUBMETIDOS À DESNUTRIÇÃO PROTÉICA E A HIPERTENSÃO DE GOLDBLATT (2R-1C). In: SBFis, Vitória. 2008.