

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

***PARTICIPAÇÃO DOS RECEPTORES AT₁ DE
ANGIOTENSINA II NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL
DE RATOS SUBMETIDOS A UMA DESNUTRIÇÃO
PROTÉICA***

AUTOR: Joelma Maria Cardoso Gomide
ORIENTADOR: Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Júnior

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

Ouro Preto, julho de 2007

G633p *Gomide, Joelma Maria Cardoso.*

Participação dos receptores AT1 de angiotensina II no controle da pressão arterial de ratos submetidos a uma desnutrição protéica [manuscrito] / Joelma Maria Cardoso Gomide. - 2007.

65f.: il., color.; tabs., grafs.

Orientador: Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Jr.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto.
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Bioquímica estrutural e fisiológica.

1. Desnutrição - Teses. 2. Sistema renina-angiotensina - Teses. 3. Pressão arterial - Teses. I. Universidade Federal de Ouro Preto. II. Título.

CDU: 616.39

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

*E quando o dia não passar de um retrato
Colorindo de saudade a parede da sala
Aí vou ter certeza de fato
Que eu fui feliz*

*O que vai ficar na fotografia
São os laços invisíveis que havia*

*As cores, figuras, motivos
Os casos e lembranças dos amigos
Histórias, bebidas, sorrisos
E tudo mais aqui vivido.*

Dedicatória

*Aos Meus Pais, Minhas Irmãs e Minha
Avó, por me apoiarem incondicionalmente e com
muita luta e esforço me conduzirem até aqui,
sendo sempre exemplo de vida e amor pra mim.*

Agradecimentos

A Deus, pela vida e sabedoria.

Aos Meus Pais, obrigado pela grandeza e imponência do amor incondicional de vocês.

As Minhas Irmãs, que devido a nossa amizade e companheirismo celebraremos juntas mais essa vitória.

A Minha Avó, que sempre se orgulhou, incentivou e apoiou todos os caminhos em que me aventurei.

A Meus Padrinhos, Tios, Tias e Primos por serem presença constante em todas as minhas conquistas.

Ao meu orientador Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Júnior, pelo exemplo, confiança, paciência, amizade, diversificados ensinamentos e por me dar oportunidade de fazer parte da família LFC.

Ao Prof. Dr. Luciano Gonçalves Fernandes, pelo apoio, ensinamentos e amizade dispensados.

À “galera” do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular – Antônio, Arlete, Arthur, Camila, Carlito, Fabiana, Fernanda, Igor, João, Lílian, Manuel e Vanessa - pela amizade, apoio, ensinamentos e diversão.

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

À Cida, pelo carinho, amizade e conversas.

Ao Prof. Dr. Marcelo Eustáquio Silva e ao Jair, pela prontidão, assistência e ensinamentos.

Aos professores e colegas do NUPEB pelo convívio, auxílio nos estudos e diversão.

Ao Allan e Emerson, pela amizade, carinho, atenção, auxílio e socialização do saber.

Às SELETAS, por serem minha família em Ouro Preto, por tudo que fizeram e fazem por mim nesses mais de dois anos de convivência. Por serem sinônimo de união, amor e companheirismo.

Resumo

Trabalhos realizados em nosso Laboratório mostraram um comprometimento da homeostasia cardiovascular em ratos desnutridos. A desnutrição pode afetar a hemodinâmica renal, mecanismos neurais e humorais da regulação cardiovascular e também aumentar a atividade simpática. Neste trabalho avaliamos as alterações na pressão arterial basal e na frequência cardíaca basal antes e após o bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) através da administração sistêmica de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou do antagonista de receptores AT1, além da possível interação com os receptores adrenérgicos através do bloqueio dos receptores α_1 . Foram utilizados 64 ratos Fischer machos e divididos em 2 grupos, controle e desnutrido. A pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) basais diferiram entre os animais controle (106 ± 2 mmHg e 437 ± 8 bpm, $n = 32$) e desnutrido (119 ± 3 mmHg e 470 ± 13 bpm, $n = 32$). A administração de enalapril (5 mg/kg i.v.) reduziu a PAM basal do grupo desnutrido (37 ± 4 mmHg, $n = 8$) em relação ao grupo controle (3 ± 2 mmHg, $n = 8$). A administração de losartan (10 mg/kg i.v.) reduziu a PAM basal do grupo desnutrido (41 ± 5 mmHg, $n = 8$) em relação ao grupo controle (3 ± 1 mmHg, $n = 8$). Com o intuito de avaliar a participação relativa do sistema nervoso simpático (SNS) e do SRA para a manutenção da PA, realizou-se injeções i.v. de losartan (10 mg/kg) e prazosin (1mg/kg) com intervalo de 20 minutos entre a drogas. Ocorreu maior redução na PAM do grupo desnutrido (43 ± 5 mmHg, $n = 8$) do que no grupo controle (8 ± 3 mmHg, $n = 8$) após o primeiro fármaco (losartan). Após a segunda droga (prazosin) ocorreu maior queda da PAM no grupo controle (30 ± 4 mmHg, $n = 8$) do que no grupo desnutrido (17 ± 7 mmHg, $n = 8$). A redução total da PAM, após o duplo bloqueio, apresentou maior magnitude no grupo desnutrido (60 ± 4 mmHg, $n = 8$) em relação ao grupo controle (35 ± 5 mmHg, $n = 8$). A administração destes fármacos em ordem inversa apresentou redução pronunciada da PAM no grupo desnutrido (38 ± 3 mmHg, $n = 8$) em relação ao grupo controle (8 ± 2 mmHg, $n = 8$). Após prazosin i.v., injetou-se losartan i.v. (10 mg/kg) que promoveu queda semelhante nos dois grupos, controle (22 ± 4 mmHg, $n = 8$) e desnutrido (25 ± 3 mmHg, $n = 8$). A redução total da PAM após o duplo bloqueio (prazosin + losartan) foi maior no grupo desnutrido (54 ± 3 mmHg, $n = 8$) em comparação ao grupo controle (26 ± 4 mmHg, $n = 8$). Nossos dados sugerem uma importante interação e participação dos sistemas SRA e SNS no controle da pressão arterial em animais desnutridos.

Abstract

Previous publications from our laboratory showed the occurrence of important damages in the cardiovascular homeostasis of malnourished rats. Malnutrition can affect the renal hemodynamics, neural and humoral mechanisms of cardiovascular regulation and also seems to increase the sympathetic efferent activity. This work aimed and evaluate the subsequent alterations in the mean arterial pressure (MAP) and in the heart rate (HR) of awake rats, before and after the blockade of the renin-angiotensin system (RAS) through systemic administration of inhibitor of the converting enzyme of angiotensin or the AT₁ receptor antagonist. Moreover we evaluated the possible interplay among the RAS and the sympathetic nervous system (SNS) to the maintenance of the baseline mean arterial pressure of malnourished animals. The 64 Fischer male rats used in the present study were divided in two groups: control and malnourished. Baseline MAP and HR were significantly different between the control (106 ± 2 mmHg e 437 ± 8 bpm, $n = 32$) and malnourished groups (119 ± 3 mmHg e 470 ± 13 bpm, $n = 32$). The enalapril systemic administration (5 mg/kg i.v.) reduced basal MAP in the malnourished group (37 ± 4 mmHg, $n = 8$) but no significant change occurred in the control group (3 ± 2 mmHg, $n = 8$). The administration of losartan (10 mg/kg i.v.) also reduced the basal MAP of the malnourished group to a significant lower value (41 ± 5 mmHg, $n = 8$) when compared to the values observed in the control group (3 ± 1 mmHg, $n = 8$). In order to evaluate the relative role of the sympathetic nervous system (SNS) and RAS in the maintenance of the arterial pressure, i.v. injections of losartan (10 mg/kg) and prazosin (1mg/kg) were performed, always observing 20 minutes of interval between the drugs. Losartan induced greater reductions in the baseline MAP of malnourished animals (43 ± 5 mmHg, $n = 8$) than in the control group (8 ± 3 mmHg, $n = 8$). The subsequent i.v. administration of prazosin reduced MAP of the control group (30 ± 4 mmHg, $n = 8$), an effect that was greater when compared to the malnourished group (17 ± 7 mmHg, $n = 8$). Nevertheless, the total reduction of MAP, after the double blockade, elicited in the malnourished group (60 ± 4 mmHg, $n = 8$) was greater in comparison to control group (35 ± 5 mmHg, $n = 8$). Also, the administration of these drugs in the inverse order (i.e. prazosin followed by losartan) elicited the following results: when losartan was injected first we observed greater reductions in the MAP of malnourished group (38 ± 3 mmHg, $n = 8$) in relation to the control group (8 ± 2 mmHg, $n = 8$). The subsequent prazosin i.v. administration promoted

similar reductions in the two groups, control (22 ± 4 mmHg, $n = 8$) and malnourished (25 ± 3 mmHg, $n = 8$). In this protocol the total reduction of MAP, after the double blockade, was greater in the malnourished group (54 ± 3 mmHg, $n = 8$) in comparison to the control group (26 ± 4 mmHg, $n = 8$). Therefore, the present study suggest important role of the SNS and RAS in the maintenance of the elevated baseline MAP observed in malnourished animals, moreover, these systems seem to interact in a different manner from that observed in control animals.

1 - INTRODUÇÃO.....	1
2 – OBJETIVOS.....	8
2.1 – OBJETIVO GERAL.....	8
2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
3 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
3.1 – MODELO ANIMAL – DESNUTRIÇÃO PROTÉICA	9
3.2 – PREPARAÇÃO DAS DROGAS	10
3.3 - CONFECÇÃO E IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS FEMORAIS.....	11
3.4 – REGISTRO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	12
3.5 – ANÁLISE DOS DADOS	14
3.6 – ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
4 – RESULTADOS.....	15
4.1 – EFEITO DA DESNUTRIÇÃO APÓS O DESMAME SOBRE O PESO CORPORAL DOS RATOS	15
4.2 – EFEITO DA DESNUTRIÇÃO SOBRE A PAM E FC BASAIS	16
4.3 – EFEITO DO ENALAPRIL SOBRE A PAM E FC DOS ANIMAIS DESNUTRIDOS.	17
4.4 – EFEITO DO LOSARTAN SOBRE A PAM E FC DOS ANIMAIS DESNUTRIDOS.	19
4.5 – EFEITO DO LOSARTAN E DEPOIS DO PRAZOSIN SOBRE A PAM E FC DOS ANIMAIS DESNUTRIDOS.....	21
4.6 – EFEITO DO PRAZOSIN E DEPOIS DO LOSARTAN SOBRE A PAM E FC DOS ANIMAIS DESNUTRIDOS.....	23
4.7 – VARIAÇÃO DA PAM E FC APÓS INJEÇÃO I.V. DE ENALAPRIL E APÓS LOSARTAN.....	25
4.8 – VARIAÇÃO DA PAM E FC APÓS INJEÇÃO I.V. DE LOSARTAN E DEPOIS DE PRAZOSIN E VARIAÇÃO TOTAL.	27
4.9 – VARIAÇÃO DA PAM E FC APÓS INJEÇÃO I.V. DE PRAZOSIN E DEPOIS DE LOSARTAN E VARIAÇÃO TOTAL.	29
4.10 – PICO DE VARIAÇÃO DA PAM E FC APÓS INJEÇÃO I.V. DE PRAZOSIN.	31
5 – DISCUSSÃO	33
6 – CONCLUSÃO	39
7– REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
8 – APÊNDICE.....	48
9 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	64
9.1 – RESUMOS PUBLICADOS EM CONGRESSOS NACIONAIS	64
9.2 – RESUMOS PUBLICADOS EM CONGRESSOS INTERNACIONAIS.....	64
9.3 – TRABALHO SUBMETIDO	65

Índice de Figuras

Figura 1 – Cronograma da metodologia de desnutrição protéica.....	09
Figura 2 – Protocolo de avaliação da participação do sistema renina-angiotensina através de injeção i.v. de Enalapril ou Losartan em ratos acordados controles ou submetidos à desnutrição protéica pós-amamentação.....	13
Figura 3 – Protocolo de avaliação da participação do sistema renina-angiotensina e sistema nervoso simpático através de injeção i.v. de Prazosin ou Losartan em ratos acordados controles ou submetidos à desnutrição protéica pós-amamentação.....	13
Figura 4 - Efeito da desnutrição após o desmame sobre o peso corporal dos ratos.....	15
Figura 5 – Efeito da desnutrição sobre a PAM (A) e FC(B) basais.....	16
Figura 6 – Efeito do Enalapril sobre a PAM (A) e FC (B) dos animais desnutridos.....	18
Figura 7 – Efeito do Losartan sobre a PAM (A) e FC (B) dos animais desnutridos.....	20
Figura 8 – Efeito do Losartan e depois do Prazosin sobre a PAM (A) e FC (B) dos animais desnutridos.....	22
Figura 9 – Efeito do Prazosin e depois do Losartan sobre a PAM (A) e FC (B) dos animais desnutridos.....	24
Figura 10 – Variação da PAM (A) e FC (B) após a injeção i.v. de Enalapril e após Losartan.....	26
Figura 11 – Variação da PAM (A) e FC (B) após a injeção i.v. de Losartan e depois de Prazosin e variação total.....	28
Figura 12 – Variação da PAM (A) e FC (B) após a injeção i.v. de Prazosin e depois de Losartan e variação total.....	30
Figura 13 – Pico de variação da PAM (A) e FC (B) após a injeção i.v. de Prazosin.....	32

Índice de Tabelas

Tabela I – Composição das dietas (g/100g de ração).....	11
Tabela II – Efeito da desnutrição sobre o peso corporal dos ratos.....	48
Tabela III – Níveis basais de PAM e FC em ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.....	49
Tabela IV – Níveis médios de PAM antes e após injeção i.v. de Enalapril.....	50
Tabela V – Níveis médios de PAM antes e após injeção i.v. de Losartan.....	51
Tabela VI – Níveis médios de PAM antes e após injeção i.v. de Losartan e depois de Prazosin.....	52
Tabela VII – Níveis médios de PAM antes e após injeção i.v. de Prazosin e depois de Losartan.....	53
Tabela VIII – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Enalapril.....	54
Tabela IX – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Losartan.....	54
Tabela X – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Losartan e após injeção i.v. de Prazosin.....	55
Tabela XI – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Prazosin e após injeção i.v. de Losartan.....	55
Tabela XII – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Prazosin.....	56
Tabela XIII – Níveis basais de FC antes e após injeção i.v. de Enalapril de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.....	57
Tabela XIV – Níveis basais de FC antes e após injeção i.v. de Losartan de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.....	58
Tabela XV – Níveis basais de FC antes e após injeção i.v. de Losartan e depois de Prazosin de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.....	59
Tabela XVI – Níveis basais de FC antes e após injeção i.v. de Prazosin e depois de Losartan de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.....	60
Tabela XVII – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Enalapril.....	61
Tabela XVIII – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Losartan.....	61
Tabela XIX – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Losartan e após injeção i.v. de Prazosin.....	62
Tabela XX – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Prazosin e após injeção i.v. de Losartan.....	62
Tabela XXI – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Prazosin.....	63

1 - Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a desnutrição como uma condição patológica causada por ingestão deficiente ou inadequada de calorias e/ou proteínas, sendo considerada a doença nutricional mais importante nos países em desenvolvimento. A alta prevalência de desnutrição nestes países está relacionada diretamente ao inadequado crescimento econômico e social e traz como conseqüências graves a elevação das taxas de mortalidade infantil, prejuízo no desenvolvimento físico e mental dos indivíduos (Shills e cols., 1998).

O número de crianças desnutridas ainda é maior que o número de crianças obesas, mesmo as taxas de obesidade infantil tendo aumentado significativamente nos últimos anos (Mondini & Monteiro, 1997; Sawaya e cols., 2003). Monteiro e cols. (1995) mostraram que as taxas de desnutrição continuavam elevadas e, a desnutrição protéico-calórica é, ainda hoje, uma causa significativa de mortalidade infantil no Brasil (Fernandes e cols., 2003; Mondini & Monteiro, 1997; Sawaya e cols., 2003).

A hipótese de programação nutricional tem sido bem estudada e mostra que a desnutrição intra-uterina e continuada nos primeiros anos de vida, pode causar alterações metabólicas permanentes (Fernandes e cols., 2003; Langlely-Evans, 2006). Programação nutricional é o termo usado para indicar mudanças irreversíveis nas estruturas e funções dos órgãos causadas por estímulos de ordem nutricional (por exemplo, a desnutrição) durante os períodos críticos do desenvolvimento (Langlely-Evans, 2000; Phillips, 1998). Essa hipótese de programação pode ser suportada, por exemplo, pela alta prevalência de hipertensão arterial que tem aumentado entre adolescentes desnutridos e outros mecanismos envolvidos na gênese dessa hipertensão além de tais alterações parecerem ser conseqüência da desnutrição em fases iniciais da vida (Fernandes e cols., 2003; Langlely-Evans e cols., 1999b; Langlely-Evans e cols., 1999a). Outras alterações metabólicas, tais como, diminuição do metabolismo basal, diminuição da oxidação de gordura e resistência à insulina, vem sendo confirmadas entre indivíduos que apresentaram desnutrição na infância e exposto em trabalhos realizados no Brasil (Agote e cols., 2001; Sawaya e cols., 2003). Diante destas evidências, o aumento da diabetes e da obesidade pode estar relacionada a desnutrição além do simples comprometimento do crescimento físico, que por sua vez, tais alterações também constituem fatores de risco para ocorrência de

hipertensão e doenças cardiovasculares na vida adulta e mesmo no período pré e pós-puberal (Hoffman e cols., 2000b; Hoffman e cols., 2000c; Hoffman e cols., 2000a; Sawaya e cols., 2003).

Em diferentes países, através de estudos epidemiológicos, tem-se demonstrado forte correlação entre baixo peso ao nascer e aumento da pressão arterial na infância e vida adulta (Law & Shiell, 1996). Outros autores mostraram relação entre desnutrição intra-uterina e distúrbios cardiovasculares como a hipertensão e aumento na incidência de doenças cardiovasculares (Langley-Evans e cols., 1994; Langley-Evans, 1996; Tonkiss e cols., 1998). Estudos clínicos demonstraram que em indivíduos que apresentaram desnutrição no primeiro ano de vida, a mortalidade devido a doenças cardiovasculares foi maior do que naqueles que nasceram com baixo peso, mas não apresentaram desnutrição pós-natal, indicando que a desnutrição na infância parece ser um importante prognóstico de doenças cardiovasculares e ainda que, quanto menor o peso ao nascer maior a pressão arterial sistólica (PAS) na vida adulta (Barker, 1995; Sawaya, 1997; Sawaya e cols., 2003; Sawaya e cols., 2005a) e mais ainda, Barker e cols. (1990) e Leon e cols. (1996) demonstraram que tanto a pressão sistólica quanto a diastólica, tem relação inversa com o peso ao nascer.

Muitos danos oriundos de uma desnutrição continuam sendo largamente apontados através de evidências epidemiológicas. Tais evidências têm atrelado o baixo peso ao nascer com doenças coronarianas (Fall e cols., 1995b; Frankel e cols., 1996b), morte cardiovascular (Barker e cols., 1989; Frankel e cols., 1996a), e diabetes mellitus do tipo 2 (Barker e cols., 1993) na vida adulta. Foi encontrada uma relação inversa entre o peso ao nascer e as concentrações do triglicerídeo sérico em crianças e em adultos (Donker e cols., 1997; Fall e cols., 1995a; Mi e cols., 2000b). Além disso, foi comprovada uma relação positiva entre o peso no nascimento e as concentrações das lipoproteínas de alta-densidade no plasma (HDL) (Fall e cols., 1995c; Mi e cols., 2000a). Recentemente, demonstrou-se que indivíduos que sofreram desnutrição no primeiro ano de vida, independente do peso ao nascer, são mais susceptíveis a hipertensão, efeitos adversos do metabolismo da insulina e tolerância à glicose (Gonzalez-Barranco e cols., 2003; Sawaya e cols., 2005b). Assim sendo, as observações provindas de estudos epidemiológicos tem sido, de toda forma, esclarecedoras e em muito tem contribuído ao indicar que a desnutrição, em especial a precoce, pode causar distorções bioquímicas, fisiológicas e cardiovasculares, de forma a repercutir na saúde do adulto.

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. Em 1998, foram notificados 930 mil óbitos no Brasil, desse total, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 27% dessas mortes (Freitas e cols., 2002). O número de internações por doenças cardiovasculares pelo Sistema Único de Saúde (SUS) tem aumentado, representando a principal causa de gastos em assistência médica no país (Freitas e cols., 2002; Mondini & Monteiro, 1997).

Estes resultados foram confirmados em diferentes países, independente de classes sociais, de influências como obesidade e fumo na vida adulta, mostrando que o estilo de vida apenas amplifica este risco (Barker & Clark, 1997; Valdez e cols., 1994).

Assim, para a produção de fármacos, elaboração de políticas sociais destinadas ao combate à desnutrição e a atenção primária a saúde, estudos sobre as conseqüências da desnutrição na homeostase do organismo tornam prioridade.

Sendo a hipertensão um problema de saúde pública, é importante ressaltar que ainda se sabe pouco sobre a etiopatologia dessa doença. Em menos de 5% dos hipertensos é possível identificar uma causa básica que seja responsável pelo aumento da pressão arterial (PA), portanto, o conhecimento mais detalhado dos mecanismos que desencadeiam a elevação da PA são de fundamental importância para a adoção de medidas preventivas mais eficazes e, principalmente, uma terapêutica individualizada ou direcionada a determinados grupos de pacientes (Molina e cols., 2003).

Nosso organismo possui uma especialização temporal dos sistemas de controle da pressão arterial. Os mecanismos reflexos estão disseminados por todo corpo e percebem de maneiras diferentes as alterações na pressão arterial e agem de formas diferentes para obterem o mesmo resultado que é a manutenção da pressão arterial dentro dos valores normais. Entre eles estão os barorreceptores, receptores cardiopulmonares, quimiorreceptores e resposta isquêmica do sistema nervoso central que atuam em curto prazo. Já os mecanismos de controle a médio e longo prazo, como, relaxamento sob tensão, transferência transcápicular de fluidos, sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopressina e peptídeo natriurético atrial atuam, numa escala temporal, após ou conjuntamente aos mecanismos reflexos. Em conjunto, estes sistemas mantêm a pressão arterial numa faixa estreita de normalidade, mantendo a homeostase cardiovascular. Esta homeostase no controle da pressão arterial é de suma importância na capacidade de cada tecido em suprir

suas necessidades metabólicas como: fornecimento de oxigênio, macro nutrientes (glicose, aminoácidos e ácidos graxos), micro nutrientes (vitaminas e sais minerais), transporte de vários hormônios e produtos celulares, além da remoção de dióxido de carbono, remoção de íons hidrogênio e resíduos do metabolismo celular.

Os mecanismos de controle da pressão arterial que atuam em curto prazo, detectam e corrigem mudanças da pressão arterial e volume sanguíneo momento-a-momento.

Os barorreceptores são receptores de estiramento, sensíveis à deformação mecânica da parede vascular e respondem a alterações na pressão arterial. Os receptores do barorreflexo estão localizados nas paredes do seio carotídeo e do arco aórtico, cuja informação segue via ramos aferentes mielínicos para o sistema nervoso central, mais precisamente no Núcleo do Trato Solitário (NTS) onde uma, ou melhor, várias sinapses processam as informações recebidas e enviam as respostas aos órgãos alvo por vias eferentes e estes órgãos irão produzir a resposta fisiológica necessária para retornar a pressão arterial aos valores considerados normais (Krieger, 1964). O barorreflexo é considerado um importante mecanismo de controle cardiovascular, cuja função está relacionada a uma redução da variabilidade da pressão arterial, por conseguinte; alterações extremas da pressão arterial são amenizadas pelo seu adequado funcionamento (Mangin e cols., 2001; Rostagno e cols., 2000). Cowley e cols. (1973), removeram os barorreceptores tanto do seio carotídeo quanto da aorta em cães e observaram uma extrema variabilidade da pressão causada por eventos simples como deitar, levantar, alimentar e ouvir ruídos. Vários fatores podem influenciar no ganho e eficácia do barorreflexo e, a disfunção deste mecanismo pode afetar a variabilidade cardiovascular (Lanfranchi & Somers, 2002).

O reflexo cardiopulmonar Bezold-Jarisch, foi descoberto há mais de um século por Von Bezold e Hirt e se manifesta hemodinamicamente pela tríade: apnéia, bradicardia e hipotensão arterial (KRAYER, 1961). Este mecanismo é sensível a alterações de volume sanguíneo e seus receptores estão localizados nas paredes dos grandes vasos, principalmente nas proximidades dos átrios, ventrículos e pulmões. Alguns estudos têm demonstrado que as projeções das aferências dos receptores cardiopulmonares são enviadas de maneira semelhante às aferências dos barorreceptores arteriais (Verberne & Guyenet, 1992b). Quando estimulados, as informações aferentes tanto dos barorreceptores quanto dos receptores cardiopulmonares, são enviadas através de suas projeções ao sistema nervoso central (SNC), especificamente ao núcleo do trato solitário, onde ocorre a primeira sinapse destes reflexos. As vias simpatoinibitórias destes reflexos envolvem projeções excitatórias do núcleo do trato solitário para a região caudal ventrolateral do bulbo

(CVLM), e projeções inibitórias do CVLM para a região rostral ventrolateral do bulbo (RVLM). Portanto, a ativação desta via neuronal resulta em inibição simpática e conseqüente queda da pressão arterial. Paralelamente, projeções do núcleo do trato solitário para a região do núcleo ambíguo, excitam neurônios pré-ganglionares parassimpáticos, resultando em uma conseqüente descarga vagal para o coração. Deste modo, os barorreceptores e os receptores cardiopulmonares produzem ajustes autonômicos cardiovasculares que atuam na manutenção da pressão arterial, requerimento básico na adequada perfusão dos tecidos (Machado e cols., 1997; Verberne & Guyenet, 1992a; Verberne & Guyenet, 1992c).

Tropia e cols. (2001) observaram maior ganho na curva do barorreflexo e maior responsividade do reflexo Bezold-Jarisch, ainda neste trabalho, utilizando um bloqueador α_1 -adrenérgico específico (prazosin), observaram um aumento do tônus simpático vasomotor em ratos desnutridos, sugerindo que os animais desnutridos poderiam apresentar um quadro de hiperatividade simpática, pelo menos vasomotora. Neste sentido, é possível que a maior sensibilidade do reflexo barorreceptor e a maior responsividade do reflexo Bezold-Jarisch, tenham como conseqüência um aumento da variabilidade da pressão arterial média e freqüência cardíaca em ratos submetidos à desnutrição (Tropia e cols., 2001).

Outro mecanismo reflexo de controle da pressão arterial são os quimiorreceptores, estes controlam a pressão arterial através de sensores periféricos e centrais de pO_2 , pCO_2 e pH. Na presença de hipóxia, hipercapnia e baixo pH, produzem efeitos hipertensores e bradicardizantes (Franchini & Krieger, 1992). Já o controle humoral da pressão arterial é exercido por vasodilatadores circulantes como o peptídeo natriurético atrial (PNA) e por vasoconstritores como vasopressina e angiotensina.

de Bold (1981b) demonstrou que o coração tem um papel endócrino na produção de PNA (de Bold e cols., 1981a). O estiramento dos átrios que pode ocorrer após expansão aguda da volemia, estimula a liberação de PNA (Edwards e cols., 1988). Várias ações do PNA contribuem para a regulação da pressão arterial, incluindo seu potente efeito natriurético, facilitação do movimento de fluidos para o espaço extravascular, vasodilatação e modulação da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Maack e cols., 1985).

A vasopressina tem um potente efeito vasoconstritor e, na ocorrência de hemorragia grave, a vasopressina também desempenha uma importante função, por aumentar

acentuadamente, a reabsorção de água a partir dos túbulos renais, aumentando assim a volemia (Arthur C.Guyton & John E.Hall, 2002).

Apesar de todos estes mecanismos de controle da pressão arterial no sentido de mantê-la dentro de uma faixa estreita de normalidade, a elevação dos níveis de pressão vêm se tornando um problema cada vez mais freqüente em humanos. Neste sentido, é possível que a desnutrição além de comprometer o funcionamento dos mecanismos reflexos (Tropia e cols., 2001) e humorais (Langley-Evans e cols., 2003) de controle da pressão arterial, possa também prejudicar a nutrição adequada dos tecidos, favorecendo o aparecimento de doenças crônicas degenerativas como, hipertensão, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, renal e diabetes.

A carência de nutrientes pode ocasionar efeitos deletérios sobre a maturação bioquímica e morfológica do organismo, como por exemplo, alterações no processo de mielinização do sistema nervoso que ocorrem durante o período pré e pós-natal (Gerard J.Tortora & Ronald L.Evans, 1986). Dados de nosso laboratório sugerem uma diminuição do índice autonômico cardíaco (IAC) em ratos submetidos à desnutrição protéica (Martins e cols., 2004). Sendo assim, os resultados de nosso laboratório indicaram um aumento da atividade simpática cardíaca em ratos submetidos a uma dieta hipoprotéica (Goldberger, 1999; Martins e cols., 2004).

De maneira geral a desnutrição é responsável por uma série de efeitos adversos na homeostase, tem sido demonstrado também que a restrição de proteína na dieta pode exercer um efeito modulador sobre o sistema renina-angiotensina intrarenal (Benabe & Martinez-Maldonado, 1998).

O sistema renina-angiotensina 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 o angiotensinogênio e forma a angiotensina I (Ang I) que, principalmente nos pulmões, sofre ação da enzima conversora de angiotensina e transforma-se em angiotensina II (Ang II). A angiotensina II exerce dois efeitos principais que podem elevar a pressão arterial: o primeiro deles, a vasoconstrição que ocorre nas arteríolas e com menos intensidade nas veias, promovendo assim o aumento da resistência periférica total (RPT), o segundo mecanismo pelo qual a angiotensina II aumenta a pressão arterial consiste em sua ação direta sobre os próprios rins, diminuindo a excreção tanto de sal quanto de água. A angiotensina II induz ainda, a secreção de aldosterona pelas células supra-renais; que

aumenta ainda mais a reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais (Arthur C. Guyton & John E. Hall, 2002).

Trabalhos utilizando técnicas de biologia molecular demonstraram que a desnutrição protéica causa um aumento na expressão do mRNA que codifica a renina e os receptores de angiotensina (Benabe e cols., 1993b; Sangaletti e cols., 2004). Foi observado também aumento na atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) e diminuição da produção de prostaglandinas em ratos desnutridos, podendo assim, alterar a hemodinâmica renal causando uma diminuição do ritmo de filtração glomerular (RFG) e fluxo renal plasmático (FRP) (Fernandez-Repollet e cols., 1987). Neste sentido, autores sugerem um aumento na atividade do SRA que poderia causar uma alteração dos níveis de pressão arterial média de ratos submetidos à desnutrição (Benabe & Martinez-Maldonado, 1991a; Benabe e cols., 1993a; Benabe & Martinez-Maldonado, 1993; Benabe e cols., 1993b; Benabe & Martinez-Maldonado, 1998; Fernandez-Repollet e cols., 1992). Outros hormônios possuem um papel importante nas mudanças da hemodinâmica renal associada com a desnutrição. Foi demonstrado que a desnutrição aumenta os valores plasmáticos de norepinefrina, reduz o número de receptores α e β -adrenérgicos no cérebro, aumenta a atividade simpática e acelera o processo de “turnover” de noradrenalina mostrando que a composição da dieta pode contribuir para alterações na atividade do sistema nervoso simpático, tornando possível sugerir que mecanismos de controle cardiovascular possam sofrer modificações quando o organismo possui déficit nutricional. (Young e cols., 1985). Sendo assim, além do sistema renina-angiotensina e prostaglandinas, alterações da atividade do sistema nervoso autonômico, principalmente simpático, também podem contribuir para as mudanças na hemodinâmica renal nos modelos de desnutrição pré e pós-natal (Benabe & Martinez-Maldonado, 1998).

A literatura especializada tem atribuído á hiperatividade do sistema renina-angiotensina ser um fator de risco para a ocorrência de hipertensão arterial por diferentes mecanismos, portanto, torna-se importante avaliar o envolvimento deste mecanismos no controle da pressão arterial em nosso modelo de desnutrição pós desmame.

2 – Objetivos

2.1 – Objetivo Geral

Avaliar a participação do sistema renina-angiotensina na gênese da elevação da pressão arterial em ratos acordados e submetidos à desnutrição protéica.

2.2 – Objetivos Específicos

Avaliar os níveis basais de pressão arterial e frequência cardíaca em ratos submetidos à desnutrição protéica.

Avaliar a resposta pressora após a injeção endovenosa de enalapril, em ratos submetidos à desnutrição protéica.

Avaliar a resposta pressora após a injeção endovenosa de losartan, em ratos submetidos à desnutrição protéica.

Avaliar a resposta pressora após a injeção endovenosa de losartan e prazosin, em ratos submetidos à desnutrição protéica.

3 – Material e Métodos

3.1 – Modelo animal – Desnutrição Protéica

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

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

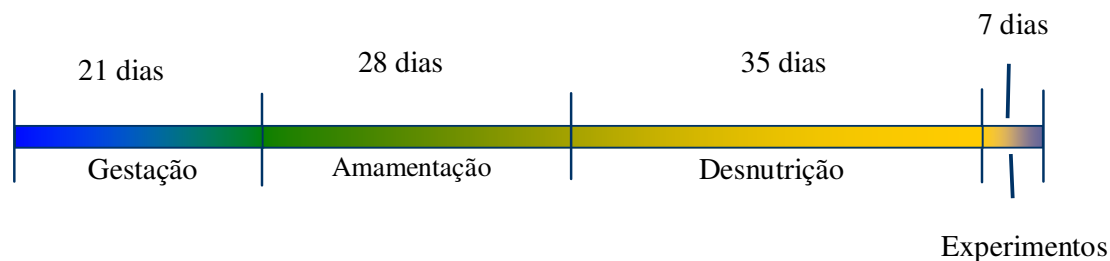


Figura 1 – Cronograma da metodologia de desnutrição protéica

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

Tabela 1 – Composição das dietas (g/100g de ração)

	CONTROLE	DESNUTRIDO
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
Teor Calórico	422 Kcal	422 Kcal

Adaptado de Tropa e cols., 2001.

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

3.2 – Preparação das drogas

Salina tamponada com fosfato (PBS pH 7,2): esta solução veículo foi preparada dissolvendo-se 8,18 g de NaCl, 1,98 g de Na₂HPO₄·7H₂O e 0,36 g de NaH₂PO₄·H₂O (Synth, LABSYNTH Produtos para Laboratórios Ltda, Diadema, SP) em q.s.p. 1000,0 mL de água ultrapurificada (Milli-Q[®]). Antes de aferir o volume, o pH foi ajustado pra 7,2 com solução de HCl ou NaOH conforme o necessário. A solução foi esterilizada por autoclavação a 120°C e 1,0 Kg/cm² durante 15 minutos e utilizada a temperatura ambiente, conforme protocolo em vigor em nosso laboratório.

Tribromoetanol 2,5%: esta solução foi preparada na concentração de 25 g/L utilizando-se 2,2,2-tribromoetanol 99% (Aldrich Chemical Co. Milwaukee, WI, USA) e veículo PBS pH 7,2. O recipiente utilizado na preparação do anestésico foi completamente envolvido em papel alumínio para evitar degradação da substância por ação da luz. Foi utilizado um agitador termomagnético até total diluição, sob aquecimento não superior a 40°C. Já em volume final, a solução foi ultrafiltrada, acondicionada em frasco âmbar e mantida à temperatura ambiente, conforme protocolos em uso no nosso Laboratório.

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.

Losartan: como agente hipotensor atuando como antagonista de receptores AT₁ para angiotensina II. Para preparação da solução a ser injetada dissolveu-se 10mg de losartan (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 10mg/kg. Estas soluções foram acondicionadas em tubos de polietileno Eppendorf e armazenadas a -20°C até o momento do uso.

Prazosin: como agente hipotensor atuando como bloqueador dos receptores α_1 adrenérgico o qual tem ação vasoconstritora quando estimulado pelo sistema nervoso simpático. Para preparação da solução a ser injetada dissolveu-se 1mg de prazosin 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 1mg/kg. Estas soluções foram acondicionadas em tubos de polietileno Eppendorf e armazenadas a -20°C até o momento do uso.

3.3 - Confeção e implantação de cânulas femorais

Para a confecção das cânulas foram utilizados tubos de polietileno PE-50 (Becton Dickinson and Company, 7 Loveton Circle Sparks, MD) previamente soldados a tubos de polietileno PE-10 (Becton Dickinson and Company, 7 Loveton Circle Sparks, MD), de dimensões ajustadas de acordo com o peso do animal. Para o devido registro da pressão arterial, as cânulas foram inseridas na aorta abdominal, através da artéria femoral. Todos os animais também tiveram canulada a veia femoral, para administração das drogas, de acordo com cada protocolo experimental. Antes das implantações, o interior das cânulas foi lavado e preenchido com solução veículo PBS pH 7,2 e obstruída a extremidade livre do PE-50 com pinos de metal. Após a implantação, estas extremidades foram dirigidas ao

dorso do animal e em seguida exteriorizadas para permitir o registro da pressão arterial com livre movimentação dos animais. Para os procedimentos cirúrgicos de canulação da veia e artéria femorais, os animais foram anestesiados com Tribromoetanol 5% (250 mg/Kg, i.p.).

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 dos efeitos do anestésico. Durante este período continuaram recebendo água e ração *ad libidum*. Todos os experimentos foram realizados em ratos acordados e em livre movimentação dentro de uma caixa apropriada para a realização dos testes.

3.4 – Registro da pressão arterial e da frequência cardíaca

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

Após essa instrumentação, os animais passaram por mais um período de adaptação de aproximadamente 30 minutos. Foi feita a aquisição dos dados referentes à Pressão Arterial Pulsátil (PAP). A comunicação de dados entre o PowerLab e o computador se deu através de um cabo conectado a uma placa SCSI. O software *Chart for Windows* criava os registros a partir dos dados enviados pelo conversor analógico/digital numa frequência amostral de 1000 Hz. Os dados foram arquivados, individualmente, para cada animal, para posterior análise e cálculo, “off line”, da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial média (PAM).

O esquema abaixo sumariza os procedimentos descritos.

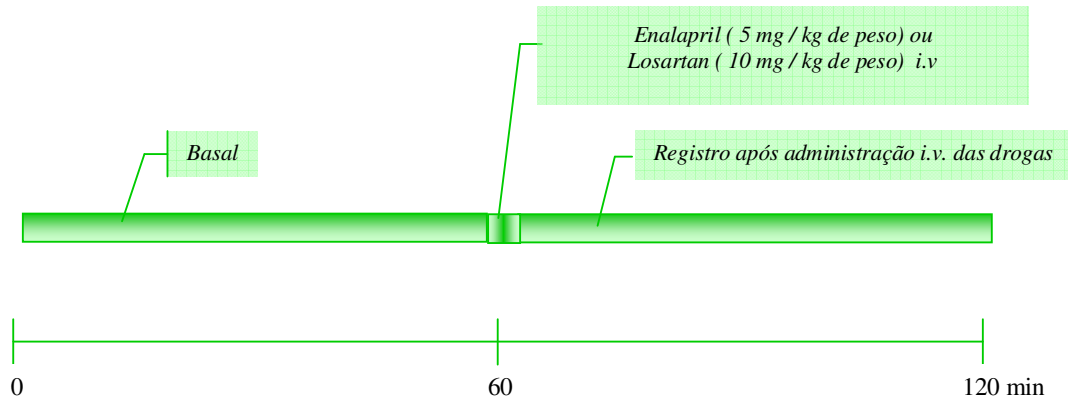


Figura 2 – Protocolo de avaliação da participação dos receptores AT_1 de angiotensina II através de injeção i. v. de Enalapril ou Losartan em ratos acordados controles ou submetidos à desnutrição protéica pós-amamentação.

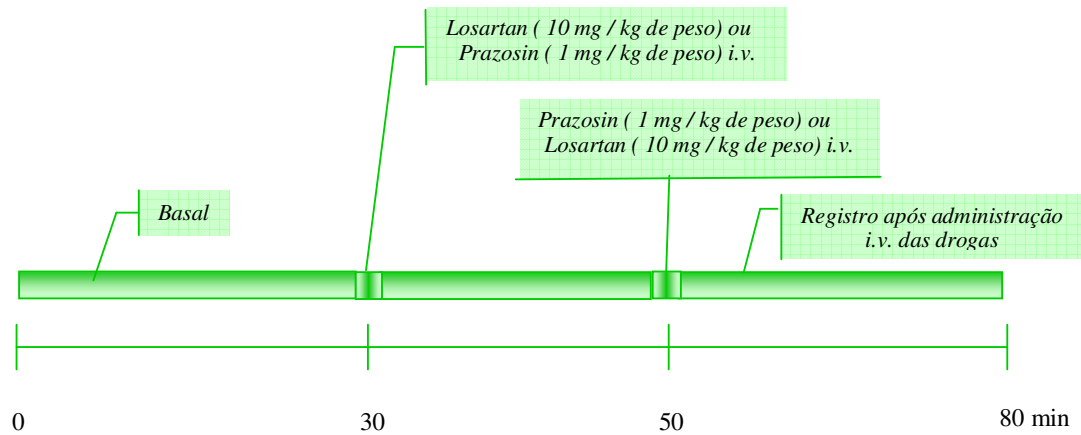


Figura 3 – Protocolo de avaliação da participação dos receptores AT_1 de angiotensina II e sistema nervoso autônomo simpático através de injeção i. v. de Prazosin e Losartan em ratos acordados controles ou submetidos à desnutrição protéica pós-amamentação.

3.5 – Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada no software *Chart for Windows*®. A pressão arterial média e frequência cardíaca foram calculadas “off line” pico-a-pico sistólico sob “smoothing” com janela de 201 pontos, para uma filtragem dos dados.

Os níveis basais de pressão arterial média e frequência cardíaca foram obtidos a partir dos registros de cada animal, 5 minutos antes de quaisquer injeções endovenosas. Foram avaliados também, o efeito dos bloqueios dos receptores AT₁ ou inibidor da enzima conversora de angiotensina sobre os níveis médios da pressão arterial média e frequência cardíaca dos animais. Estes últimos dados foram extraídos 5, 10, 15 e 30 minutos após a injeção i.v. em bolus. Para os grupos desnutrido ou controle, foram calculadas e comparadas as médias de tais parâmetros (PAM e FC), obtidas pelo mesmo método, antes e depois de cada administração e confrontadas com os valores basais, os quais foram acessados de modo contínuo. No caso dos grupos em que foram injetadas duas drogas (Prazosin e Losartan) os dados foram extraídos da mesma maneira que os anteriores e nos tempos 5, 10, 15, 25, 30, 35 e 50 minutos após a injeção da primeira droga, sendo a segunda droga injetada 20 minutos após a primeira administração, as médias dos valores foram calculadas utilizando-se os menores valores observados entre os tempos 5, 10 e 15 minutos para a primeira droga e entre os tempos 25, 30, 35 e 50 para a segunda droga.

3.6 – Análise estatística

A análise estatística dos dados foi feita através do teste *t* de Student para análise das variáveis independentes ou ANOVA RM two way com pós-teste de Student Newman-Keuls considerando-se diferença significativa quando $P < 0,05$ (95% de confiança). Os resultados são mostrados como média \pm erro padrão.

4 – Resultados

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

A restrição protéica imposta fez com que os animais desnutridos apresentassem o peso entre 55 a 80 gramas ao final dos 35 dias, enquanto os ratos da mesma ninhada que receberam dieta controle durante o mesmo período de tempo apresentaram peso entre 180 a 250 gramas. Estes resultados são mostrados na figura 4 e tabela II.

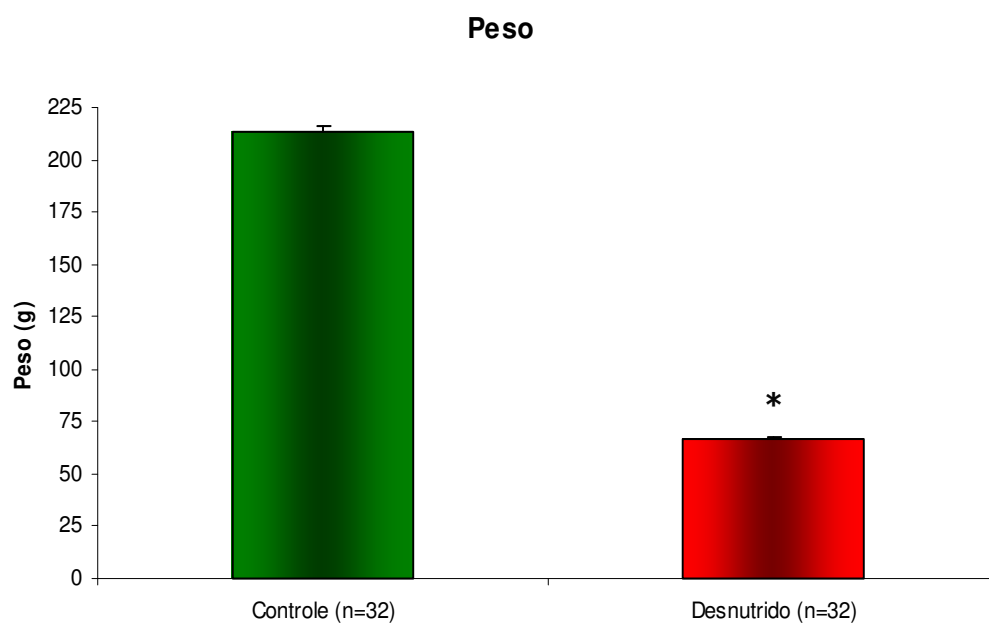


Figura 4 - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos controle e desnutrido.

* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$).

4.2 – Efeito da desnutrição sobre a PAM e FC basais

Os níveis basais de PAM do grupo desnutrido (119 ± 3 mmHg) apresentou aumento significativo em relação ao grupo controle (106 ± 2 mmHg). Os valores da FC também apresentaram diferença significativa entre os grupos controle (437 ± 8) e desnutrido (470 ± 13). Estes resultados podem ser observados na figura 5 e tabela III.

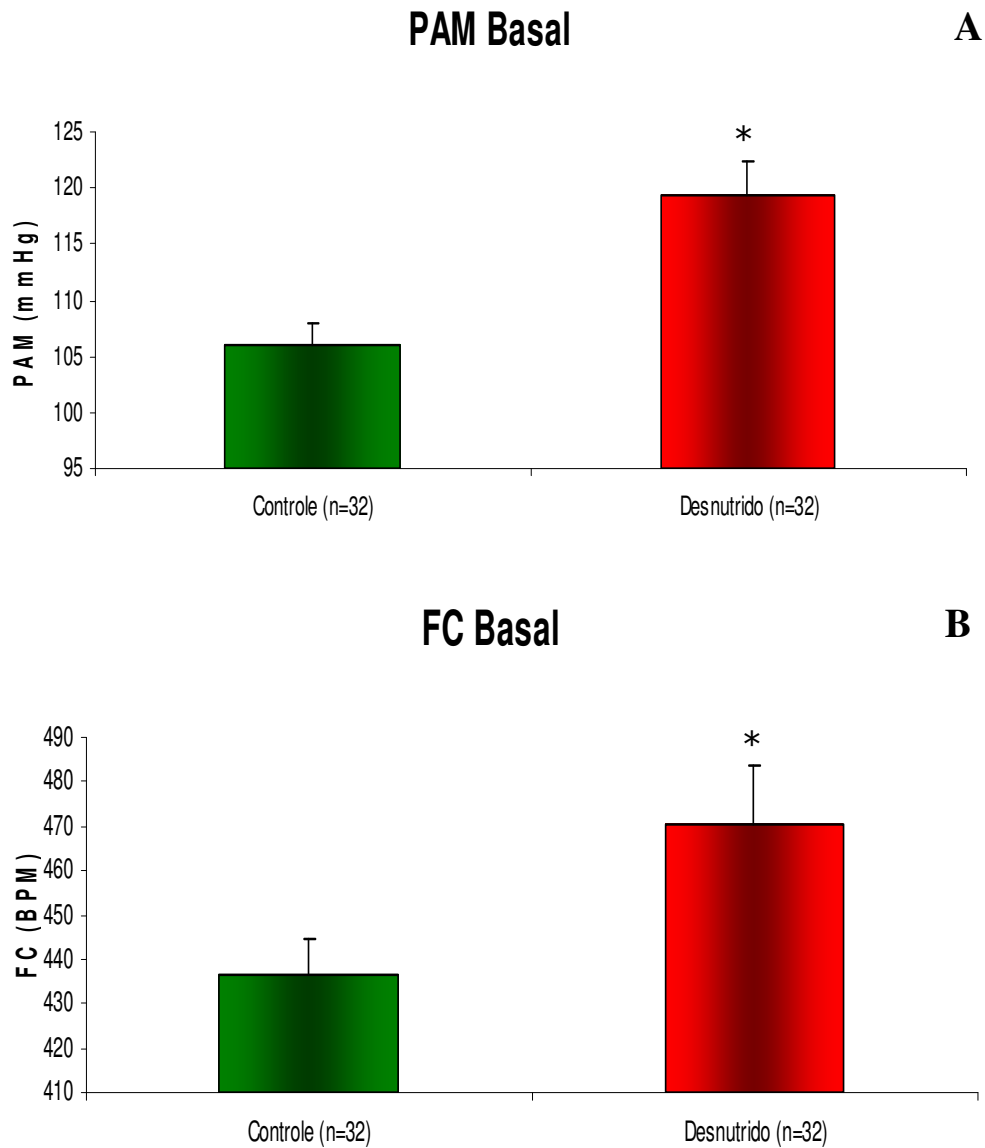


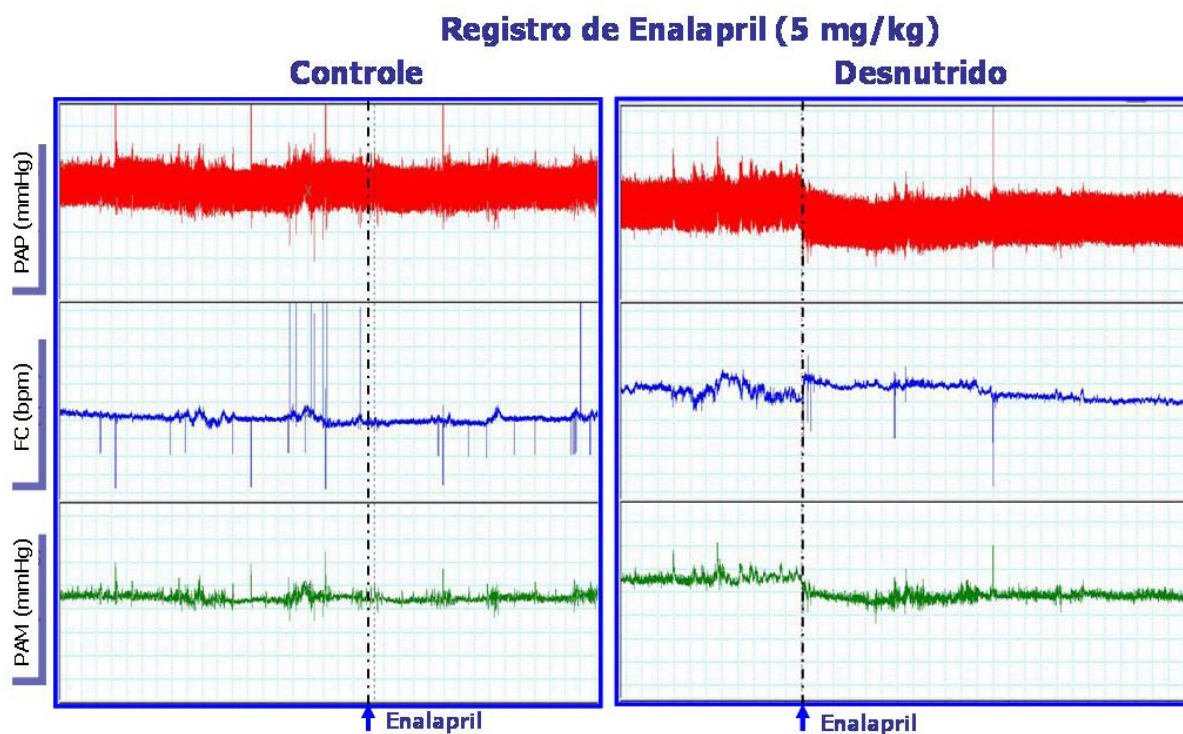
Figura 5 – Níveis Basais de PAM e FC dos grupos controle e desnutrido.

* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$).

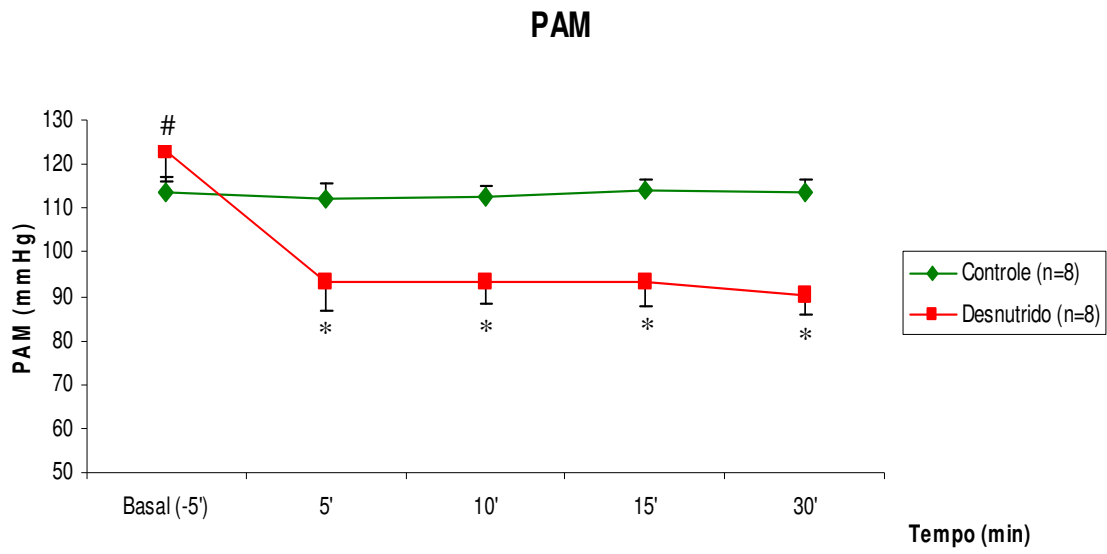
4.3 – Efeito do Enalapril sobre a PAM e FC dos animais desnutridos.

A injeção i.v. de enalapril promoveu uma queda significativa na PAM dos animais do grupo desnutrido entre o basal (123 ± 7) e os tempos 5' (93 ± 6); 10' (93 ± 5); 15' (93 ± 5) e 30' (90 ± 4), já o grupo controle não apresentou diferença entre os tempos. Ocorreu diferença significativa entre os grupos nos seguintes tempos analisados, 5' (112 ± 3 vs 93 ± 6); 10' (113 ± 3 vs 93 ± 5); 15' (114 ± 3 vs 93 ± 5) e 30' (114 ± 3 vs 90 ± 4) exceto o basal (113 ± 4 vs 123 ± 7). A FC alterou significativamente entre os grupos controle e desnutrido em todos os tempos analisados, basal (428 ± 9 vs 486 ± 27); 5' (412 ± 8 vs 537 ± 18); 10' (421 ± 8 vs 532 ± 19); 15' (426 ± 10 vs 535 ± 21) e 30' (430 ± 7 vs 506 ± 21) já quando feita análise intragrupo apenas o grupo desnutrido apresentou diferença significativa entre o Basal (486 ± 27) e os tempos 5' (537 ± 18), 10' (532 ± 19) e 15' (412 ± 8) após a injeção i.v. de enalapril. Esses dados são demonstrados na figura 6.

Registro representativo de um animal de cada grupo:



A



B

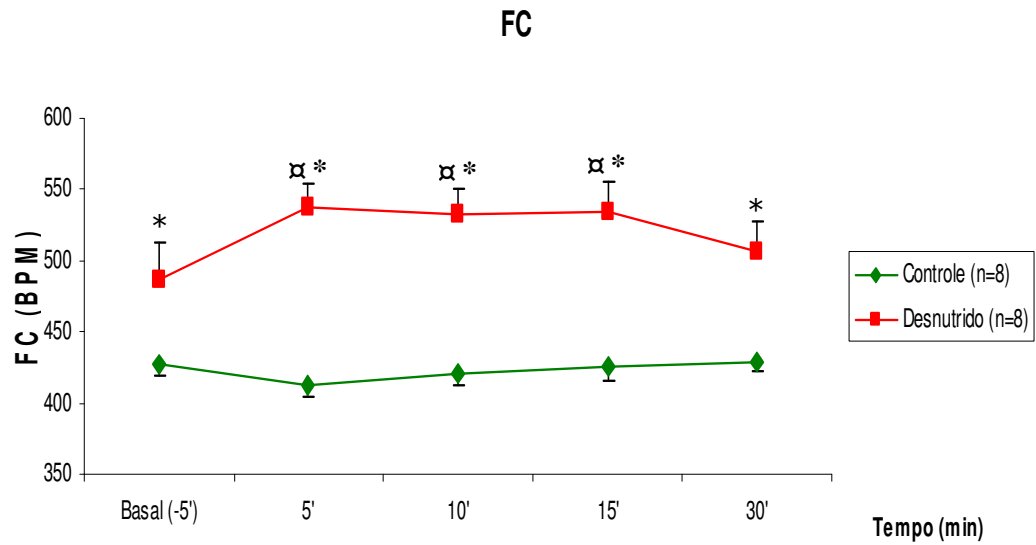


Figura 6 – Efeito do Enalapril sobre a PAM e FC nos grupos controle e desnutrido.

* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$)

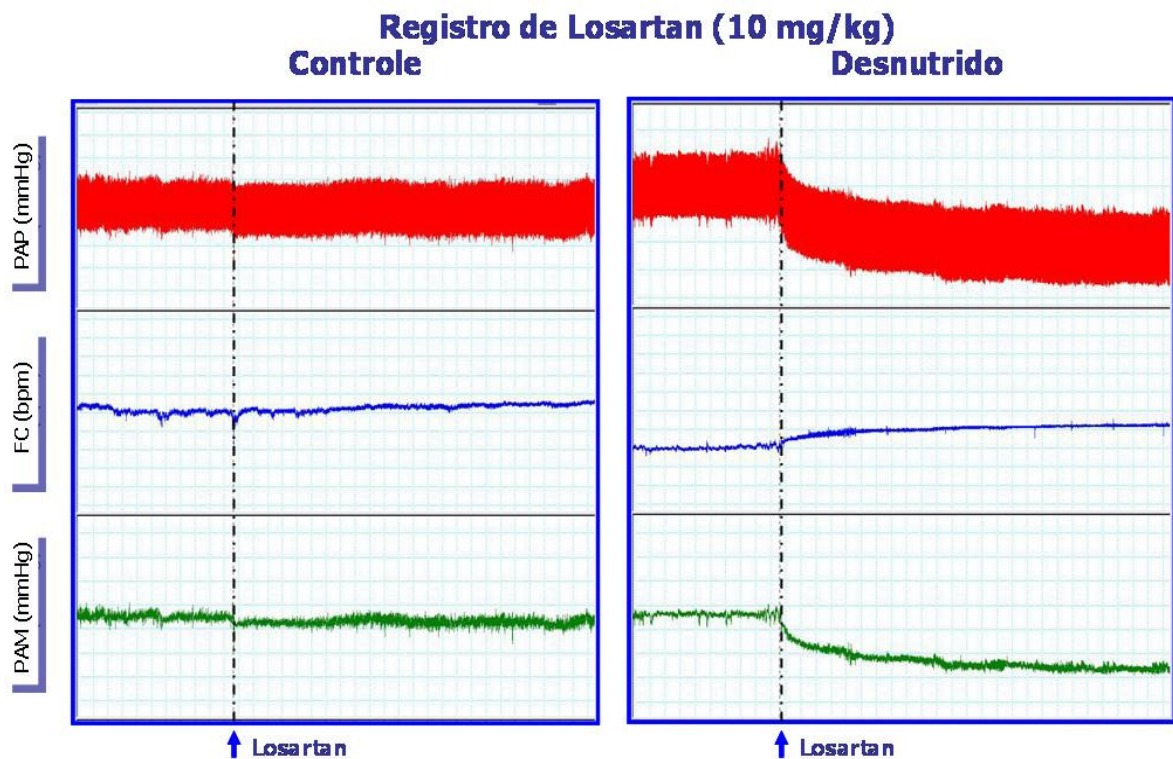
Diferença significativa comparando o Basal aos demais tempos ($p < 0,05$)

□ Diferença significativa comparada ao Basal ($p < 0,05$).

4.4 – Efeito do Losartan sobre a PAM e FC dos animais desnutridos.

A injeção i.v. de losartan promoveu uma queda significativa na PAM dos animais do grupo desnutrido entre o basal (124 ± 6) e os tempos 5' (84 ± 5); 10' (82 ± 6); 15' (83 ± 5) e 30' (82 ± 6) quando feita ANOVA e o grupo controle não apresentou diferença entre os tempos. Quando feita análise comparando controle com desnutrido em um mesmo tempo ocorreu diferença significativa entre todos os tempos, Basal (109 ± 2 vs 124 ± 6), 5' (109 ± 2 vs 84 ± 5); 10' (108 ± 2 vs 82 ± 6); 15' (108 ± 2 vs 83 ± 5) e 30' (108 ± 2 vs 82 ± 6) basal (109 ± 3 vs 115 ± 6). A FC não alterou significativamente entre os grupos controle e desnutrido em qualquer dos tempos, já quando feita análise intragrupo os valores do grupo desnutrido nos diferentes tempos apresentaram diferença entre o Basal (450 ± 32) e os tempos 5' (499 ± 20); 10' (497 ± 18), 15' (494 ± 17) e 30' (483 ± 17) após a injeção i.v. de losartan. Esses resultados podem ser observados na figura 7.

Registro representativo de um animal de cada grupo:



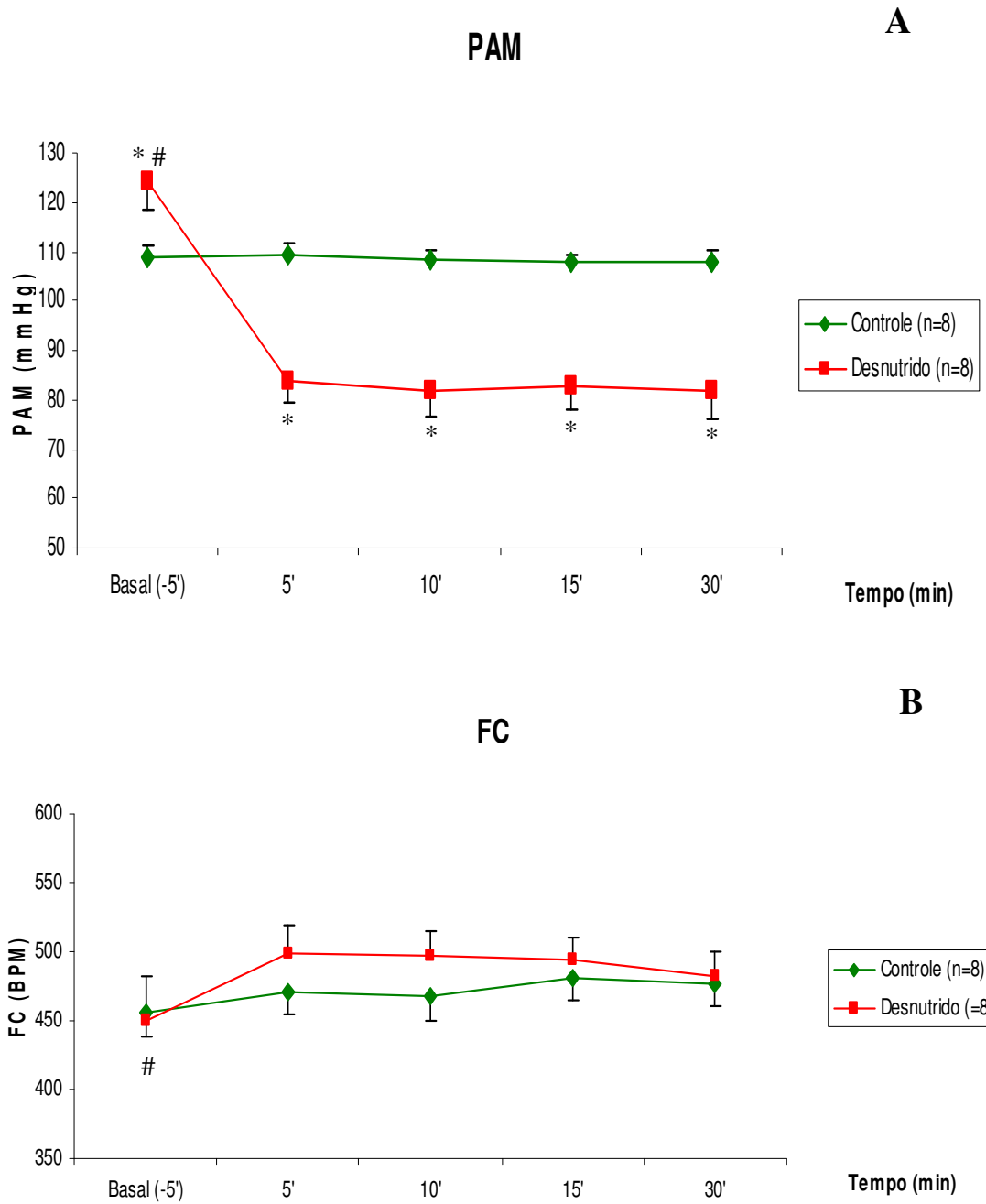


Figura 7 – Efeito do Losartan sobre a PAM e FC nos grupos controle e desnutrido.

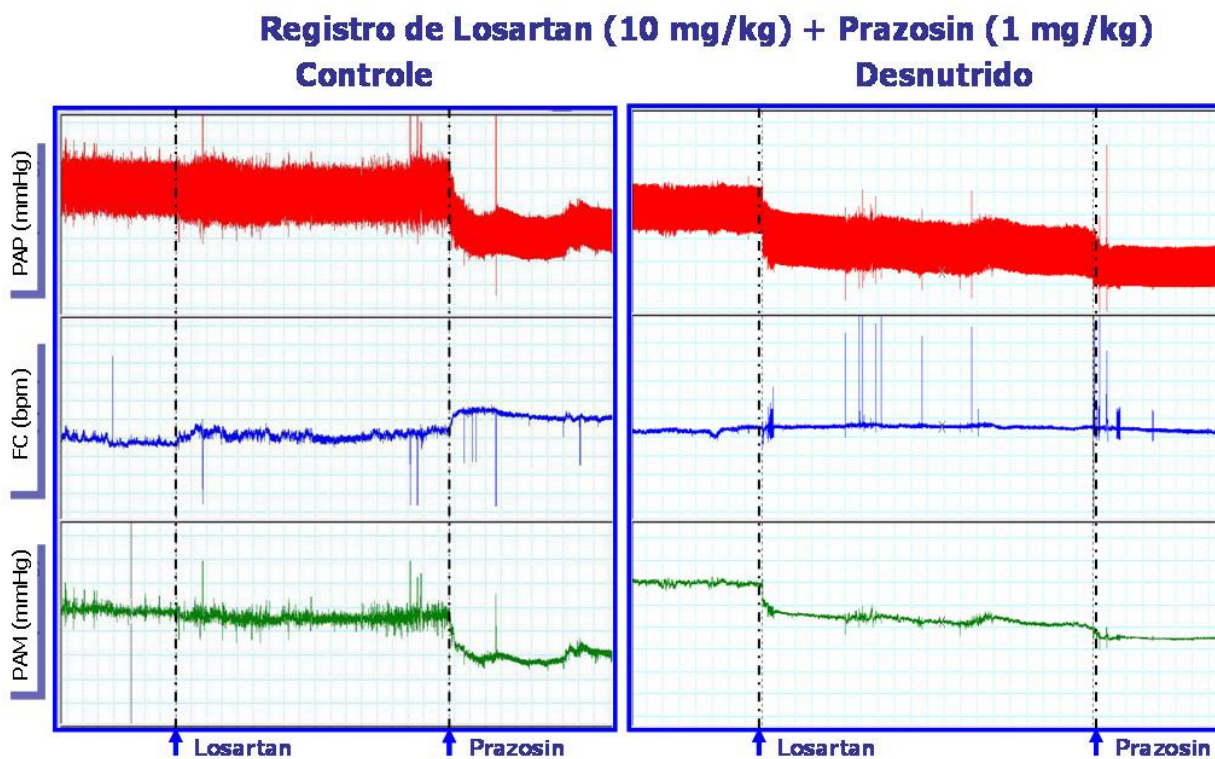
* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$)

Diferença significativa comparando o Basal aos outros tempos ($p < 0,05$).

4.5 – Efeito do Losartan e depois do Prazosin sobre a PAM e FC dos animais desnutridos.

A injeção i.v. de losartan + prazosin promoveu uma queda significativa na PAM dos animais do grupo controle quando se compara o prazosin (54 ± 5) ao basal (114 ± 6) e ao losartan (70 ± 7). No grupo desnutrido também ocorreu diferença significativa após as injeções i.v. quando comparado o basal (114 ± 6), o losartan (70 ± 7) e o prazosin (54 ± 5). Quando controles e desnutridos foram comparados os valores basais e após cada injeção i.v. apenas o basal (99 ± 3 vs 114 ± 6) e losartan (90 ± 4 vs 70 ± 7) apresentaram diferença, já o prazosin (63 ± 4 vs 54 ± 5) não apresentou diferença. A FC não alterou significativamente entre os grupos controle e desnutrido em qualquer das análises feitas. Esses dados são demonstrados na figura 8.

Registro representativo de um animal de cada grupo:



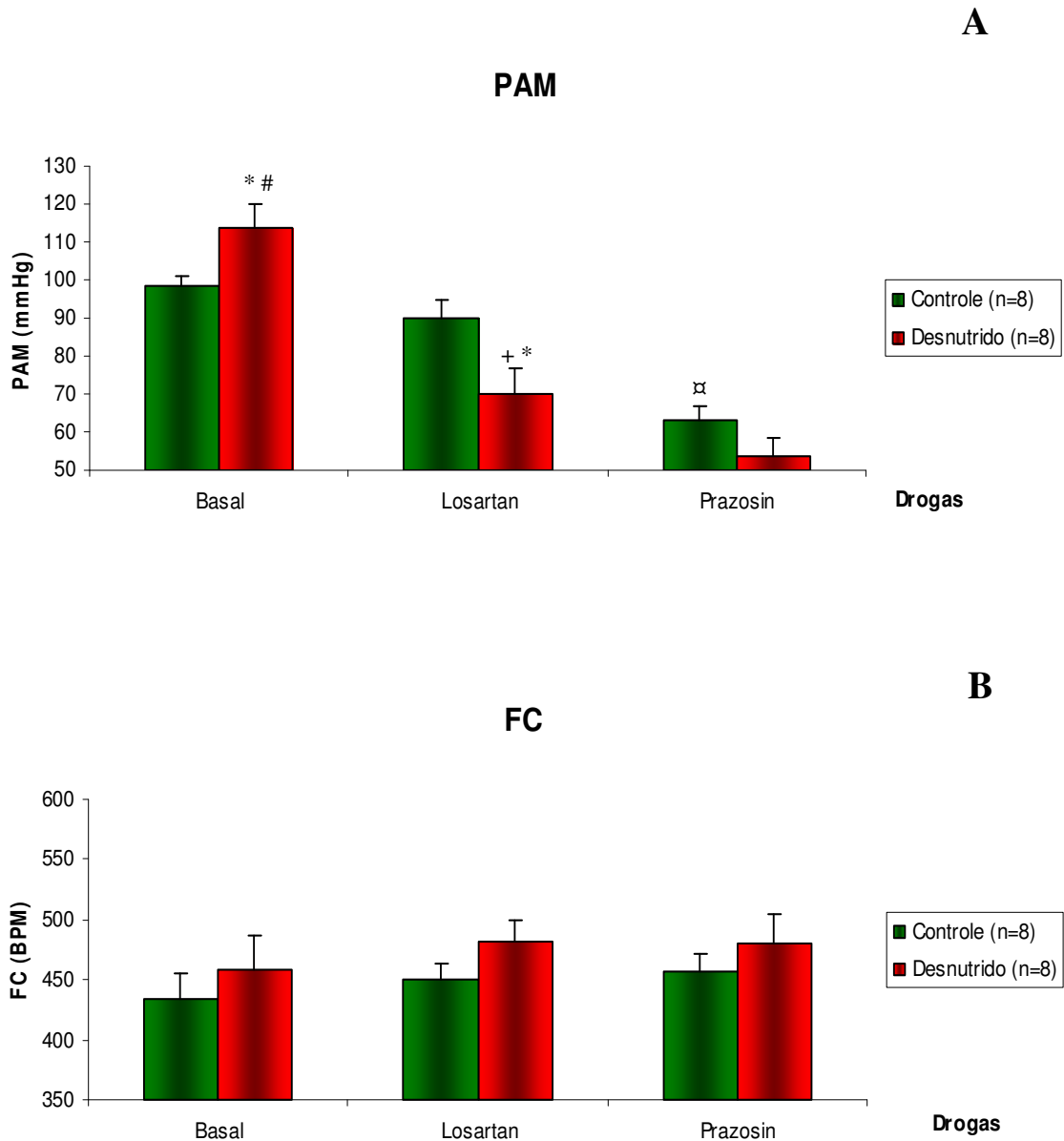


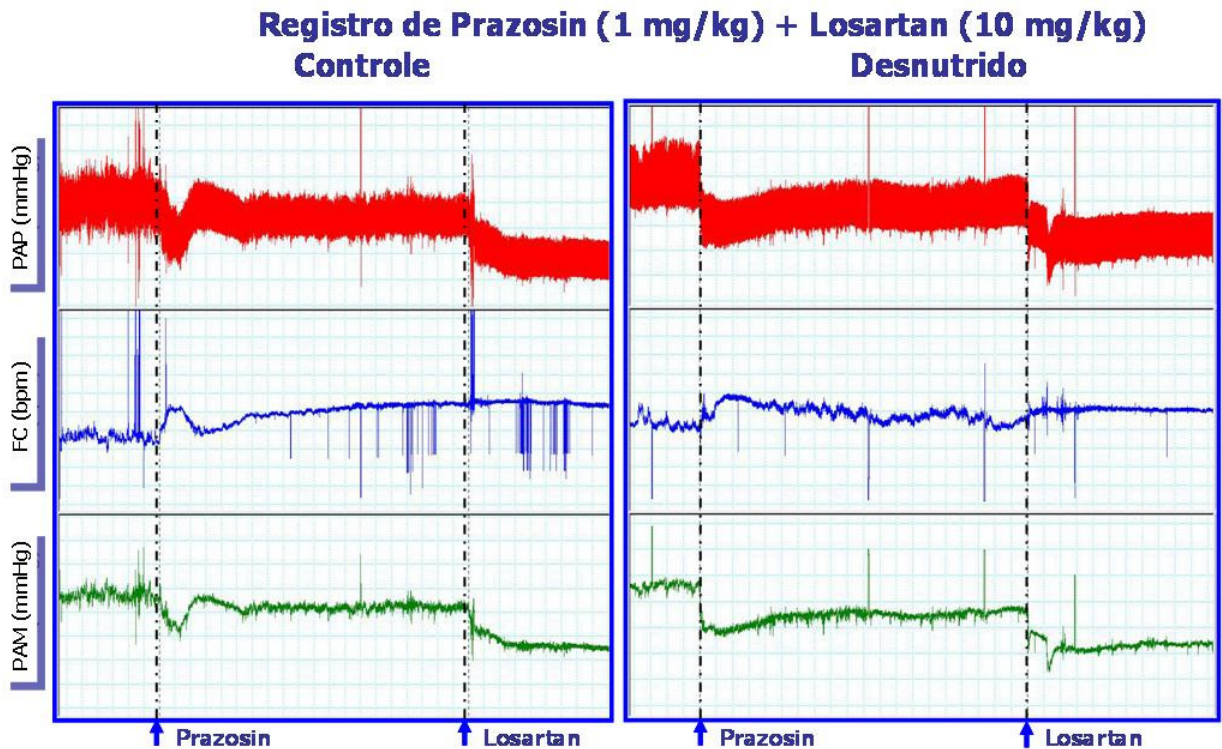
Figura 8 – Perfil da PAM e FC após injeção i.v. de Losartan+Prazosin nos grupos controle e desnutrido.

* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$);
 # Diferença significativa comparando o Basal com o Losartan e com Prazosin ($p < 0,05$);
 + Diferença significativa comparando o Losartan com o Prazosin ($p < 0,05$);
 ⌘ Diferença significativa comparando o Prazosin ao Basal e ao Losartan ($p < 0,05$).

4.6 – Efeito do Prazosin e depois do Losartan sobre a PAM e FC dos animais desnutridos.

A injeção i.v. de prazosin + losartan promoveu uma queda significativa na PAM dos animais do grupo controle quando se compara o basal (104 ± 3), o prazosin (96 ± 5) e o losartan (78 ± 7). No grupo desnutrido também ocorreu diferença significativa após as injeções i.v. quando comparado o basal (116 ± 4), o prazosin (78 ± 4) e o losartan (62 ± 4). Quando controles e desnutridos foram comparados os valores basais e após cada injeção i.v. apenas o prazosin (96 ± 5 vs 78 ± 4) e losartan (78 ± 7 vs 62 ± 4) apresentaram diferença, já o basal (104 ± 3 vs 116 ± 4) não apresentou diferença. A FC alterou significativamente apenas no grupo controle entre o basal (430 ± 12) e prazosin (478 ± 16) quando comparado intragrupo e entre controle e desnutrido no basal (430 ± 12 vs 490 ± 14) quando comparados entre os grupos.

Registro representativo de um animal de cada grupo:



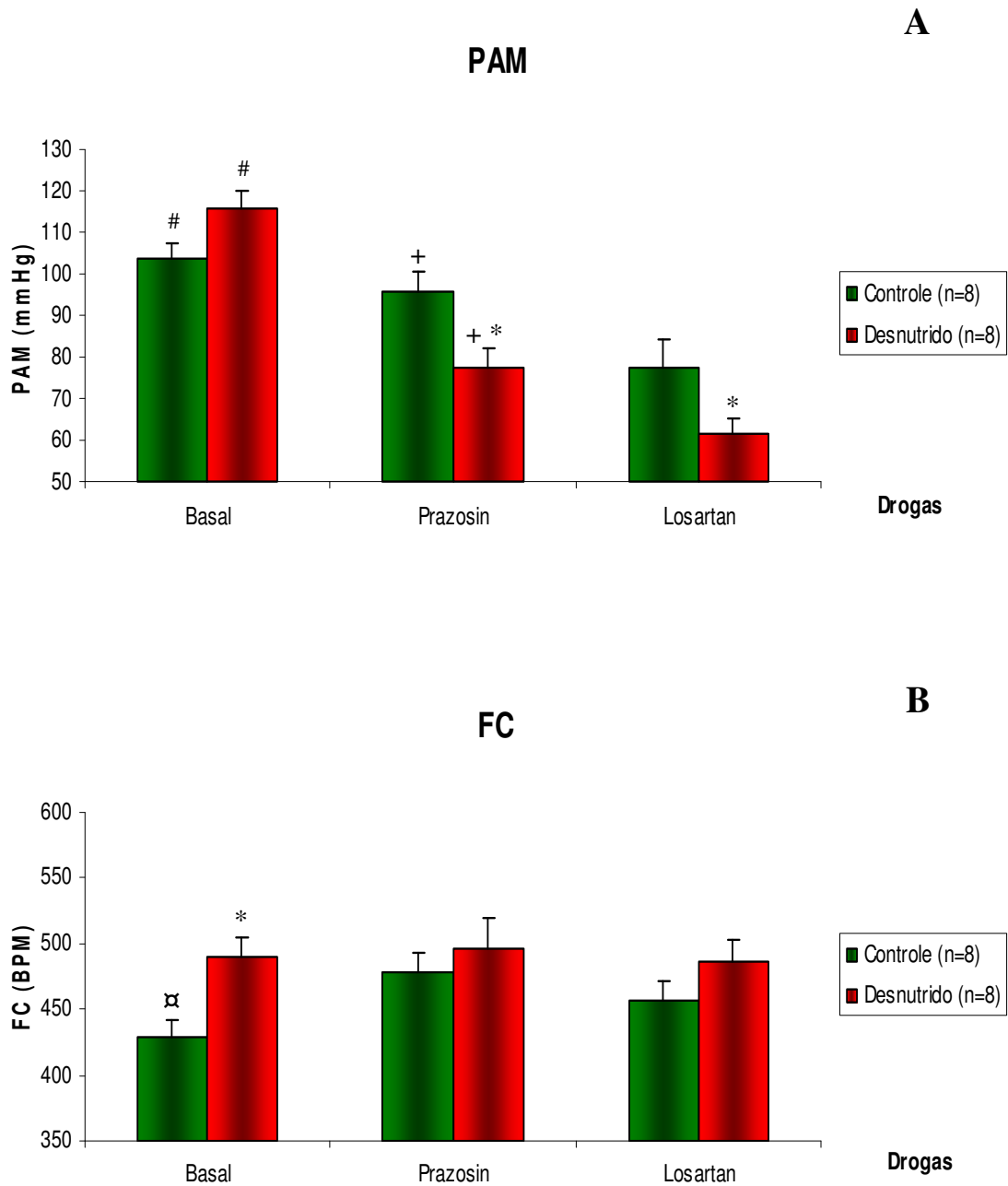


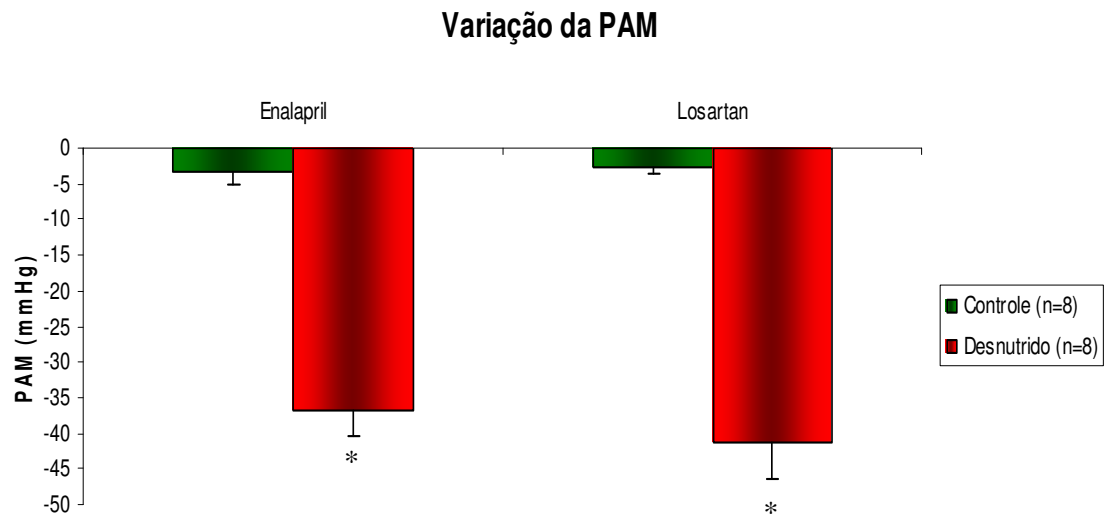
Figura 9 – Perfil da PAM e FC após injeção i.v. de Prazosin+Losartan nos grupos controle e desnutrido.

* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$);
 # Diferença significativa comparando o Basal com o Losartan e com o Prazosin ($p < 0,05$);
 + Diferença significativa comparando Prazosin ao Losartan ($p < 0,05$);
 α Diferença significativa comparando Basal e o Prazosin ($p < 0,05$).

4.7 – Variação da PAM e FC após injeção i.v. de Enalapril e após Losartan.

A injeção i.v. de enalapril e de losartan promoveram queda significativa na PAM dos animais do grupo desnutrido onde o valor da variação no grupo controle foi igual a 3 ± 2 e no desnutrido foi 37 ± 4 para o enalapril e para o losartan a queda no grupo controle foi em média de 3 ± 1 e no desnutrido foi 41 ± 5 mostrando-se diferentes significativamente. A variação da FC não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e desnutrido para o enalapril (20 ± 11 vs -12 ± 25) e para o losartan (3 ± 15 vs 23 ± 18). Esses dados são demonstrados na figura 10.

A



B

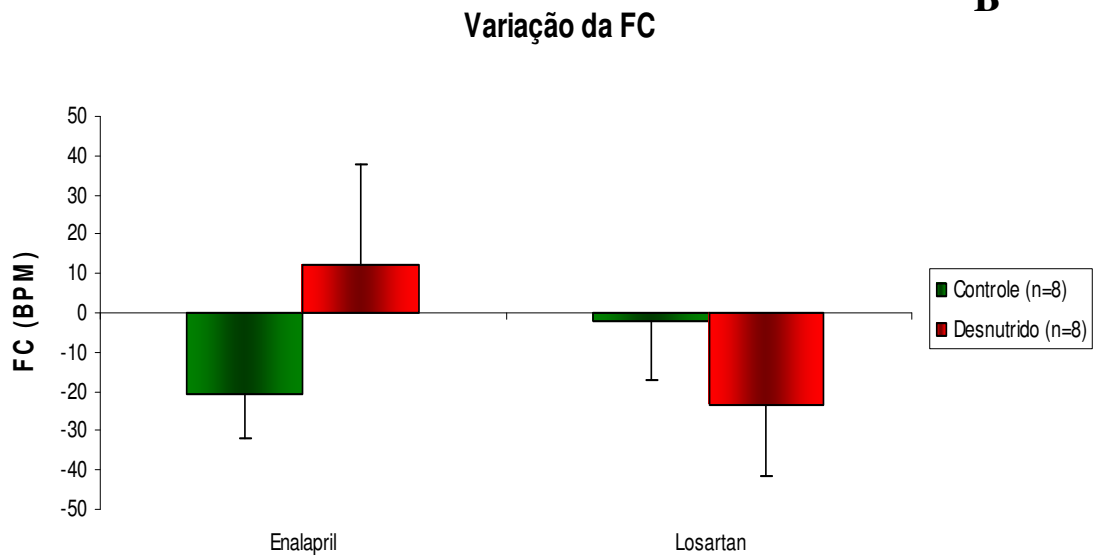
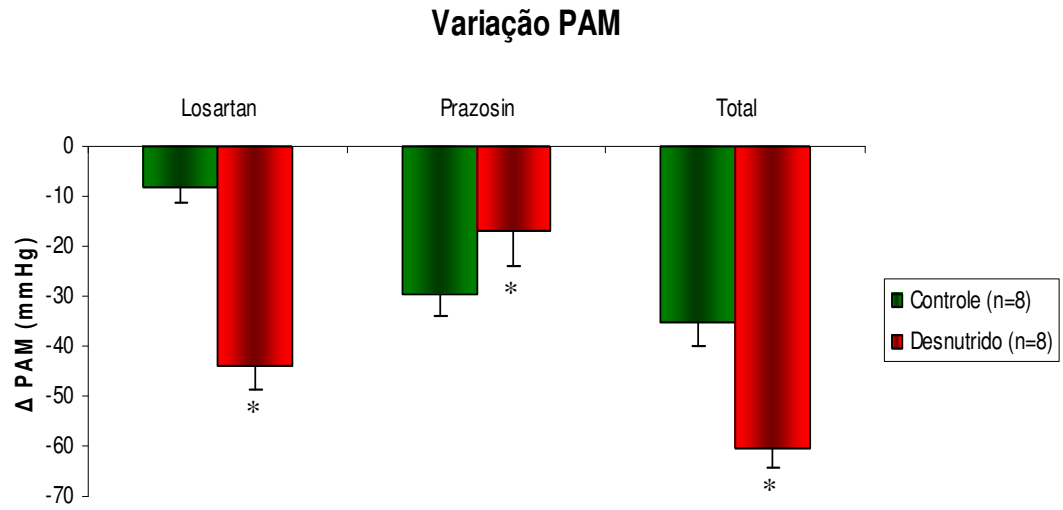


Figura 10 – Variação PAM e FC após injeção i.v. de Enalapril e Losartan nos grupos controle e desnutrido
 * Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$).

4.8 – Variação da PAM e FC após injeção i.v. de Losartan e depois de Prazosin e variação total.

Após a injeção i.v. de losartan a variação da PAM dos animais do grupo desnutrido foi maior do que no grupo controle (44 ± 5 vs 8 ± 3). A dose de prazosin também modificou significativamente os valores, mas no controle a queda foi superior do que no desnutrido (30 ± 4 vs 17 ± 7), mesmo assim o valor da variação total no grupo controle foi inferior ao do grupo desnutrido (35 ± 5 vs 60 ± 4 , respectivamente). A variação da FC não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e desnutrido. Esses dados são demonstrados na figura 11.

A



B

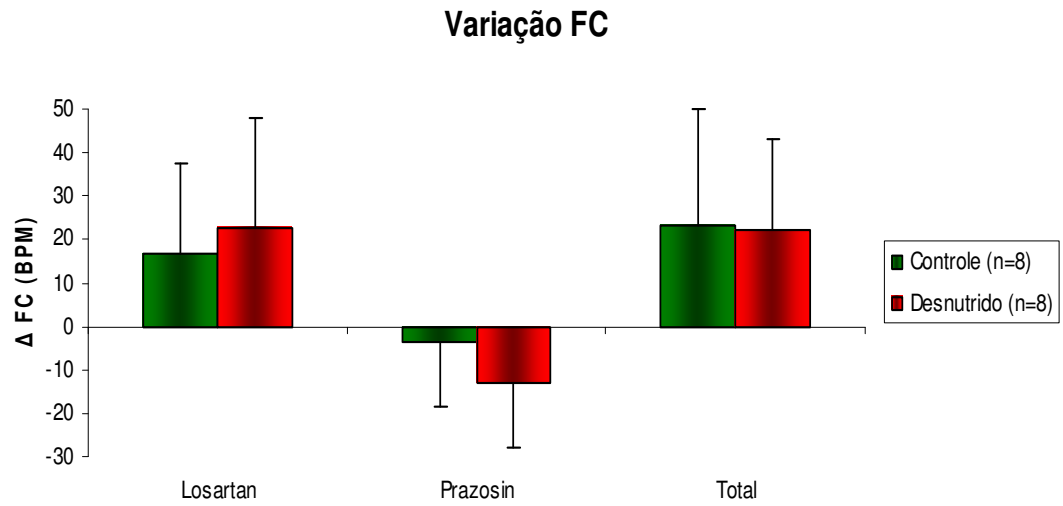


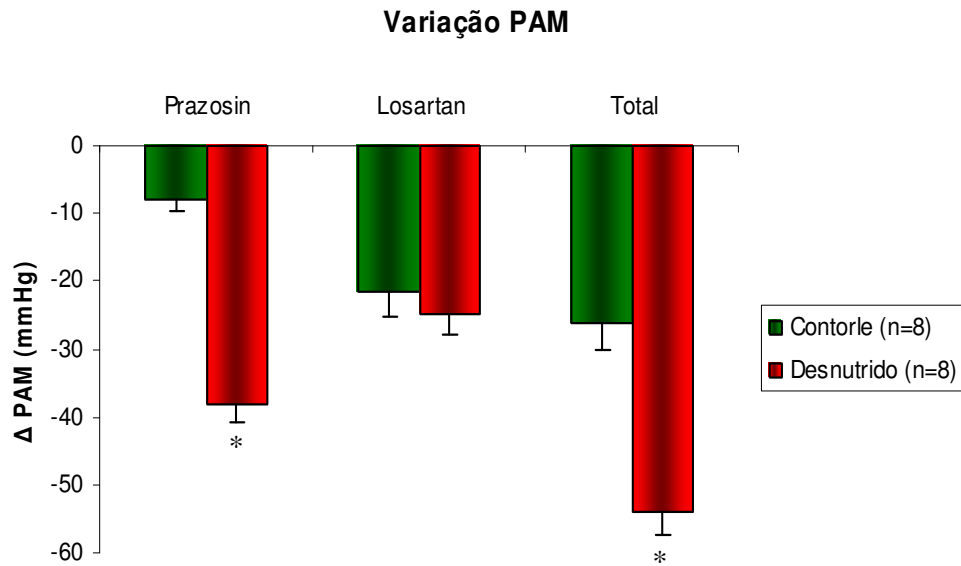
Figura 11 – Varição da PAM e FC após Losartan + Prazosin nos grupos controle e desnutrido.

* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$).

4.9 – Variação da PAM e FC após injeção i.v. de Prazosin e depois de Losartan e variação total.

A variação da PAM após injeção i.v. de prazosin promoveu diferença significativa entre os animais do grupo controle e desnutrido (8 ± 2 vs 38 ± 3). Já após o losartan não mostraram-se diferentes significativamente os valores nos respectivos grupos (22 ± 4 vs 25 ± 3). Quando analisada a variação total no grupo controle foi igual a 26 ± 4 e no desnutrido foi 54 ± 3 apresentando diferença significativa. A variação da FC não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e desnutrido. Esses dados são demonstrados na figura 12.

A



B

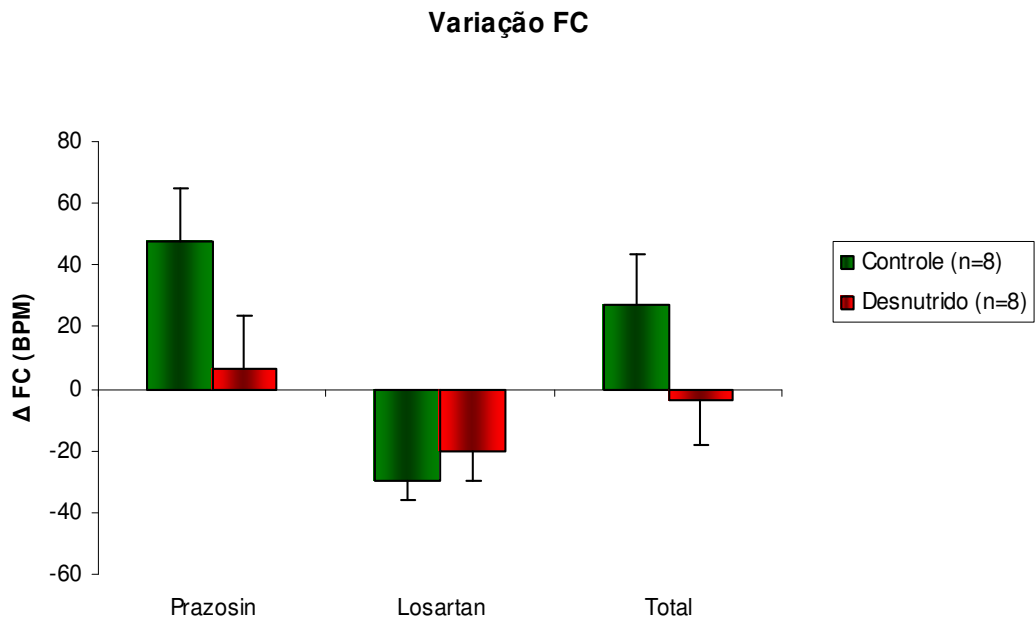


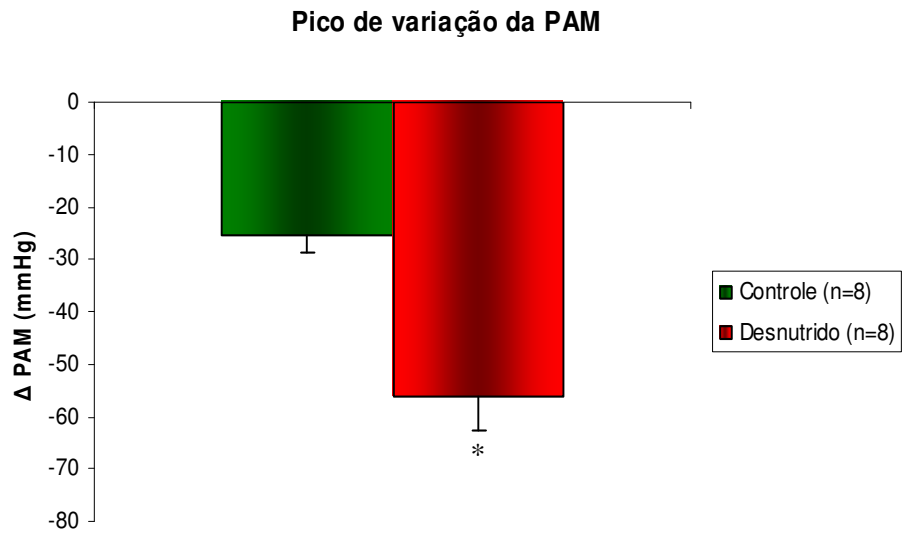
Figura 12 – Varição da PAM e FC após Prazosin + Losartan nos grupos controle e desnutrido

* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$).

4.10 – Pico de variação da PAM e FC após injeção i.v. de Prazosin.

A injeção i.v. de prazosin promoveu um pico de queda na PAM dos animais desnutridos (56 ± 7 mmHg, n=8) superior a do grupo controle (25 ± 3 mmHg, n = 8). A variação da FC não apresentou diferença significativa entre os grupos controle e desnutrido (12 ± 29 bpm vs 21 ± 21 bpm). Esses dados são demonstrados na figura 13.

A



B

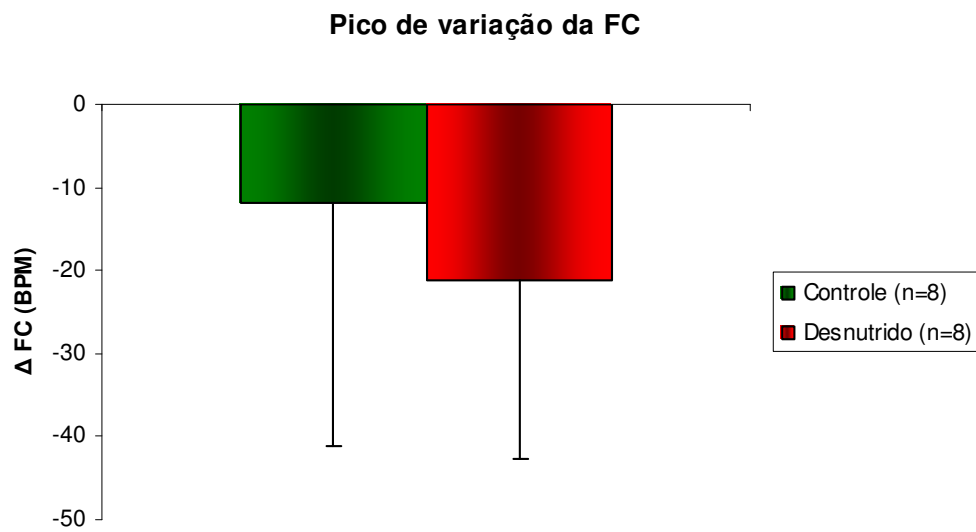


Figura 13 – Pico de variação da PAM e FC após Prazosin nos grupos controle e desnutrido.

* Diferença significativa comparada ao grupo controle ($p < 0,05$).

5 – *Discussão*

Apesar dos recentes avanços nos estudos dos malefícios da desnutrição, é consenso, ser um importante problema de saúde pública principalmente nos países em desenvolvimento. De maneira geral, os efeitos adversos na homeostase dos sistemas fisiológicos produz severos impactos, destacando-se, os distúrbios cardiovasculares. Nas últimas décadas, as questões relativas a carência de nutrientes tem se tornado objeto de estudo em vários centros de pesquisa. Nesse contexto, reforçamos aqui a importância das averiguações experimentais no sentido dos possíveis esclarecimentos sobre os danos que a desnutrição pode causar no organismo. Para tal, são necessários modelos nutricionais que devam satisfazer principalmente os estudos que referendem e melhor avaliem o sistema cardiovascular.

Em nosso Laboratório utilizamos o rato como modelo animal para reproduzir o quadro de desnutrição, por ter metabolismo mais acelerado e apresentar ciclo reprodutivo curto, além de fácil manuseio. Em relação ao modelo nutricional optamos por reduzir o teor protéico da dieta ofertada aos animais do grupo desnutrido após seu desmame. Neste protocolo, o teor de caseína foi reduzido de 15% para 6% o que representa uma redução de 60 % da proteína dietética (caseína) oferecida. Esta metodologia de desnutrição pós-desmame, utilizada nesse trabalho e em outros anteriores do nosso Laboratório (Oliveira e cols., 2004; Tropia e cols., 2001), assemelham-se a outras, que proporcionam estudos sobre os malefícios que a desnutrição deve eventualmente causar ao organismo (Agarwal e cols., 1981; Benabe e cols., 1993b; Benabe e cols., 1993a; Yokogoshi e cols., 1992).

A desnutrição hipoproteica nos primeiros anos de vida do animal pode afetar a proliferação celular e também o tamanho desses ratos, pois ocorre um prejuízo no desenvolvimento corporal através da depleção da massa muscular e diminuição de peso (Benabe & Martinez-Maldonado, 1993; Martinez-Maldonado e cols., 1993). Vários estudos mostraram que a desnutrição pode interromper o processo de divisão celular, em uma resposta adaptativa do organismo a este insulto alimentar (Srivastava e cols., 1974; Widdowson, 1963; Widdowson & Mccance, 1963). Trabalhos realizados em ratos mostram esta associação entre desnutrição e redução do peso corporal (Kim e cols., 1994; Oliveira e cols., 2004; Zucoloto e cols., 1975). De fato, o organismo promove essas adaptações para se ajustar às condições nutricionais adversas as quais está sendo submetido (Benabe & Martinez-Maldonado, 1993; Martinez-Maldonado e cols., 1993). Proteínas são necessárias para o crescimento de novos tecidos, bem como para a manutenção e maturação dos mesmos, pois elas fornecem todos os aminoácidos requeridos para a

formação de tecidos corporais, enzimas, hormônios e receptores. A carência de nutrientes também pode ocasionar efeitos deletérios na maturação bioquímica e morfológica do organismo, como por exemplo, prejuízo no processo de mielinização do sistema nervoso que ocorre no período pré e pós natal (Gerard J.Tortora & Ronald L.Evans, 1986). A ausência de ganho de peso mostra que o baixo teor protéico da dieta, provavelmente, não disponibiliza proteínas suficientes para que o organismo possa ter desenvolvimento ideal. Em nosso trabalho, os ratos foram submetidos a uma restrição protéica e estes exibiram um peso corporal médio reduzido a aproximadamente 1/3 do peso corpóreo do respectivo grupo controle. De uma maneira geral, a redução do peso corporal pode ser utilizada como um indicador básico de desnutrição (Lucas, 1998). Outros fatores característicos de um quadro de desnutrição têm sido apresentados por nosso Laboratório e incluem baixos níveis de albumina plasmática e proteínas totais (Oliveira e cols., 2004; Tropa e cols., 2001). Diante desses parâmetros é possível afirmar que a dieta composta de 6 % de proteína (caseína) foi eficaz na promoção de um quadro de desnutrição experimental.

Em animais desnutridos foi observado elevação da resistência vascular renal e aumento dos níveis plasmáticos e aceleração do processo de “turnover” de noradrenalina e adrenalina circulantes, o que acarreta alterações na hemodinâmica intra-renal, podendo assim, interferir na regulação da pressão arterial (Benabe e cols., 1993a) sugerindo que mecanismos de controle cardiovascular tais como pressão arterial e frequência cardíaca possam sofrer modificações quando o organismo possui déficit nutricional.

Em nosso laboratório, os resultados de Tropa e cols. (2001) mostraram que a desnutrição protéica provocada após a amamentação não altera os níveis basais de pressão arterial média e frequência cardíaca de ratos, no entanto, os autores observaram um aumento da atividade simpática vasomotora. Posteriormente, utilizando o mesmo modelo nutricional e uma análise mais precisa, com maior número de dados por mais tempo de registro, aproximadamente noventa minutos, níveis maiores de pressão arterial média e frequência cardíaca basais foram observados (Oliveira e cols., 2004). Em nosso trabalho a pressão arterial média e frequência cardíaca basais do grupo desnutrido apresentaram-se aumentadas em relação ao grupo controle, o que está de acordo com os resultados obtidos anteriormente, sugerindo ainda que o aumento da atividade simpática, pelo menos vasomotora, poderia explicar o aumento da pressão arterial média e frequência cardíaca encontrados em nossos animais experimentais.

Além de uma maior atividade simpática vascular (Tropa e cols., 2001), têm sido demonstrado, em nosso modelo experimental, aumento na atividade autonômica simpática

cardíaca. Através do cálculo do índice autonômico cardíaco, o qual é obtido através da divisão da frequência cardíaca intrínseca pela frequência cardíaca basal pode-se demonstrar um predomínio da atividade simpática ou parassimpática. Este índice, inclusive, tem aplicação na prática clínica como um teste de avaliação do sistema nervoso autonômico sendo seu resultado um indicativo de risco de morte súbita (Martins e cols., 2004). Diversas evidências suportam a idéia de que a deficiência de proteínas pode afetar a atividade do sistema nervoso autônomo, possibilitando alterações na atividade simpática e, por conseguinte, na frequência cardíaca e pressão arterial (Fernandez-Repollet e cols., 1989; Hawkins e cols., 2000; Young e cols., 1985). Diante dos resultados anteriormente encontrados e também observados neste trabalho, sugere-se que o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca encontrados devam resultar possivelmente em maior atividade simpática neste modelo de desnutrição.

A pressão arterial não é regulada por um único sistema de controle, mas por diversos sistemas inter-relacionados. Os reflexos cardíacos exercem controle tônico sobre a pressão arterial e respondem momento a momento sobre o controle cardiovascular. Já no controle a médio e longo prazo os rins exercem importante ação através da regulação dos líquidos corporais ou pelo chamado sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esse sistema é ativado principalmente quando ocorre uma diminuição do volume ofertado para o rim, ou por ação direta do sistema nervoso simpático. As células justaglomerulares liberam a renina que é responsável pela conversão do angiotensinogênio, forma inativa da angiotensina I que é precursora da angiotensina II um potente vasoconstritor.

Uma maior atividade do sistema renina-angiotensina tem sido atribuído como fator de elevação dos valores de pressão arterial e anormalidades vasculares em ratos desnutridos (Benabe & Martinez-Maldonado, 1991b; Benabe e cols., 1993a; Benabe & Martinez-Maldonado, 1993; Benabe e cols., 1993b; Benabe & Martinez-Maldonado, 1996; Benabe & Martinez-Maldonado, 1998; Langley-Evans e cols., 1999a; Martinez-Maldonado e cols., 1993; Martinez-Maldonado & Sattin, 1998). A importância do sistema renina-angiotensina, tanto plasmático quanto tissular sobre a regulação da pressão arterial está bem estabelecida e, a atividade elevada deste sistema, pode ser um dos contribuintes para as alterações da pressão arterial média e frequência cardíaca observada em nossos experimentos (Benabe & Martinez-Maldonado, 1998; Contreras e cols., 2003; Langley-Evans & Jackson, 1995; Sangaletti e cols., 2004).

Diante dos dados encontrados, aumento da pressão arterial média, resolvemos estudar a possível participação do sistema renina angiotensina, e desta forma observamos

que a administração de um inibidor da enzima conversora de angiotensina, IECA, promoveu uma maior queda da pressão arterial média nos animais desnutridos, indicando que tal bloqueio foi eficiente na redução da pressão arterial em relação ao grupo controle. Dessa forma podemos sugerir um aumento da atividade do sistema renina angiotensina neste modelo experimental de desnutrição proteica.

Os níveis de pressão arterial média dos ratos submetidos á desnutrição, após administração de losartan, antagonista de receptores AT₁ para angiotensina II, também foram significativamente reduzidos, sugerindo que a queda da pressão arterial média, nesses animais, foi desencadeada em consequência do bloqueio dos receptores angiotensinérgicos, mais especificamente receptores AT₁. Estes dados corroboram com outros da literatura recente, mesmo sendo os animais submetidos a uma desnutrição intrauterina e que apresentaram redução do níveis de pressão arterial após o tratamento com enalapril ou losartan (Ceravolo e cols., 2007). Além disso, outros autores utilizando modelos de desnutrição diferentes, também apresentaram aumento da atividade do sistema renina-angiotensina (Benabe e cols., 1993a; Benabe & Martinez-Maldonado, 1993; Benabe e cols., 1993b; Benabe & Martinez-Maldonado, 1996; Benabe & Martinez-Maldonado, 1998; Pladys e cols., 2004). A redução da pressão arterial média após a administração de enalapril foi semelhante a redução ocorrida após o losartan, demonstrando que a ação desse sistema ocorre através de receptores AT₁. Nossos resultados corroboram e sugerem fortemente uma maior atividade do sistema renina-angiotensina na elevação e manutenção da pressão arterial em nosso modelo experimental de desnutrição protéica pós desmame, o que poderia contribuir com procedimentos de prevenção para o descontrole do sistema cardiovascular.

Dados do nosso laboratório sugerem que a administração endovenosa de prazosin promove uma maior queda de pressão arterial no grupo de animais desnutridos em relação aos seus respectivos controles (Tropia e cols., 2001). Este resultado sempre sustentou a hipótese de uma hiperatividade simpática vasomotora.

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; Rupp & Jäger, 2001). De maneira interessante, a ativação do sistema nervoso simpático, estimula a liberação de renina pelos rins e, como a taxa de liberação de renina é crucial para a formação de angiotensina II, o sistema nervoso

simpático parece ser um determinante fundamental dos níveis de Angiotensina II circulantes, que por sua vez, poderia interagir com o sistema nervoso simpático em vários locais e ampliar sua atividade (Rupp & Jäger, 2001). Estas interações podem ocorrer no gânglio simpático e na medula supra-renal liberando catecolaminas e no terminal pré-sináptico aumentando a liberação de norepinefrina facilitando a neurotransmissão (Grisk, 2005; Rupp & Jäger, 2001). A Angiotensina II pode estar atuando diretamente nos receptores AT₁ causando vasoconstrição ou ainda, exercendo um efeito neuro-modulador sobre o sistema nervoso simpático, contribuindo para o aumento do tônus simpático vasomotor, observado por Tropa e cols. (2001).

Neste sentido, avaliamos a participação do sistema renina-angiotensina juntamente com o sistema nervoso simpático sobre os níveis de pressão arterial média em ratos submetidos à desnutrição protéica pós desmame. Nossos resultados demonstraram que o bloqueio do sistema renina-angiotensina com losartan promoveu queda significativa na pressão arterial média dos animais do grupo desnutrido contrastando com o grupo controle. Em seguida, efetuamos o bloqueio do sistema nervoso simpático e a queda da pressão arterial foi significativa em ambos os grupos, experimental e controle, sugerindo uma participação interativa entre os sistemas de controle cardiovascular, simpático e renina angiotensina no grupo desnutrido. Estes resultados demonstram ainda que, no grupo controle, o sistema nervoso simpático parece ter uma maior importância no controle cardiovascular, ou seja, os animais submetidos a desnutrição, de certa forma, requerem uma atuação integrada dos sistemas simpático e renina angiotensina, sendo que este último, parece estar mais atuante nos ratos desnutridos.

Na tentativa de elucidar a participação interativa do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina na manutenção da elevação da pressão arterial, experimentos foram conduzidos na ordem inversa a anterior, ou seja, bloqueamos primeiro o sistema nervoso simpático com o prazosin e depois o sistema renina-angiotensina com o losartan. O bloqueio dos receptores adrenérgicos alfa 1 promoveu, no grupo desnutrido e no controle redução da pressão arterial média, sendo que no grupo desnutrido a redução foi ainda maior em relação ao controle. A injeção endovenosa de losartan (SRA) promoveu queda significativa nos valores da pressão arterial média, sendo a queda no grupo desnutrido superior a do controle. Estes resultados sugerem que o sistema renina angiotensina esteja, de certa forma, mais atuante no que se refere a manutenção da elevação da pressão arterial, haja vista os resultados encontrados de menores valores de pressão arterial após bloqueio angiotensinérgico, no grupo desnutrido. Lembramos ainda,

que quando utilizamos o estudo funcional envolvendo o losartan e prazosin os resultados encontrados ao final dos bloqueios em relação aos valores de pressão arterial não foram diferentes entre os grupos estudados. Como a diferença entre os grupos controle e desnutrido ocorreu apenas quando o segundo bloqueio foi do sistema renina-angiotensina utilizando-se o losartan, provavelmente este sistema possa estar mais atuante na manutenção da elevação da pressão arterial média dos animais desnutridos do que no controle.

Este estudo demonstrou que a privação severa de nutrientes, proteínas, durante as fases iniciais da vida induz uma elevação dos níveis de pressão arterial e sugere fortemente que o sistema renina-angiotensina tem um importante papel na manutenção da elevação da pressão arterial de animais submetidos a uma dieta hipoprotéica após a amamentação. Diante dos achados podemos inclusive pensar na possibilidade de possíveis terapêuticas preventivas e até corretivas dos malefícios que a desnutrição pode acarretar no organismo, principalmente no sistema cardiovascular.

Certos também estamos que estudos subsequentes, inclusive, sobre a participação do sistema nervoso central e outras possíveis interações, devem ser realizados.

6 – Conclusão

De modo sumarizado, nossos experimentos apontaram que:

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

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

Os ratos do grupo desnutrido apresentaram redução significativa da PAM após injeção i.v. de Enalapril em relação ao respectivo grupo controle.

A administração i.v. de Losartan promoveu queda significativa da PAM nos ratos submetidos à desnutrição protéica quando relacionados aos ratos controles.

Observou-se significante variação na PAM dos ratos desnutridos em relação aos controles após a injeção i.v. de Enalapril ou Losartan.

A administração de Losartan + Prazosin nos animais submetidos à desnutrição promoveu queda significativa na PAM após o primeiro e o segundo bloqueio. Já nos animais controles a queda ocorre somente após o segundo bloqueio.

A variação da PAM após a administração de Losartan foi significativamente maior nos animais desnutridos. Após a injeção i.v. de Prazosin ocorreu maior queda da PAM dos animais controles do que dos desnutridos, apesar disso, estes apresentaram queda total da PAM maior do que os animais do grupo controle.

A administração de Prazosin + Losartan nos animais desnutridos e controles promoveu queda significativa na PAM após o primeiro e o segundo bloqueio. Os valores da PAM após o duplo bloqueio foram inferiores no grupo desnutrido em relação ao controle.

Após a injeção i.v. de Prazosin os animais do grupo desnutrido apresentaram maior queda da PAM relacionado com os animais controles. Já após o Losartan a queda da PAM não se mostrou diferente entre os grupos. Assim a queda total da PAM após o duplo bloqueio foi significativamente maior nos animais desnutridos.

Quando analisado o pico de queda da PAM após a administração de Prazosin os animais desnutridos apresentaram redução significativa em relação aos animais controles.

7– Referências Bibliográficas

- AGARWAL K.N., PRASAD C. & TANEJA V. (1981) Protein deprivation and the brain: effect on enzymes and free amino acids related to glutamate metabolism in rats. *Ann.Nutr.Metab* **25**, 228-233.
- AGOTE M., GOYA L., RAMOS S., ALVAREZ C., GAVETE M.L., PASCUAL-LEONE A.M. & ESCRIVA F. (2001) Glucose uptake and glucose transporter proteins in skeletal muscle from undernourished rats. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* **281**, E1101-E1109
- ARTHUR C.GUYTON & JOHN E.HALL (2002) Controle a Longo Prazo da Pressão Arterial. In *Tratado de Fisiologia Médica*. 10ª Edição Ed. Anonymous Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- BARKER D.J. (1995) Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* **311**, 171-174.
- BARKER D.J., BULL A.R., OSMOND C. & SIMMONDS S.J. (1990) Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* **301**, 259-262.
- BARKER D.J. & CLARK P.M. (1997) Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev.Reprod.* **2**, 105-112.
- BARKER D.J., HALES C.N., FALL C.H., OSMOND C., PHIPPS K. & CLARK P.M. (1993) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* **36**, 62-67.
- BARKER D.J., WINTER P.D., OSMOND C., MARGETTS B. & SIMMONDS S.J. (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* **2**, 577-580.
- BENABE J.E., FERNANDEZ-REPOLLET E., TAPIA E., LUO C. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1993a) Angiotensin II and catecholamines interaction in short-term low protein feeding. *Kidney Int.* **44**, 285-293.
- BENABE J.E. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1991a) Renal effects of dietary protein excess and deprivation. *Semin.Nephrol.* **11**, 76-85.
- BENABE J.E. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1991b) Renal effects of dietary protein excess and deprivation. *Semin.Nephrol.* **11**, 76-85.
- BENABE J.E. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1998) The impact of malnutrition on kidney function. *Miner.Electrolyte Metab* **24**, 20-26.
- BENABE J.E. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1996) Nutritional influences on renin-angiotensin gene expression. *Nutritional and Metabolism in Cardiovascular Disease* **6**, 51
- BENABE J.E. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1993) Dietary modification of the renin angiotensin system. *Semin.Nephrol.* **13**, 567-572.

- BENABE J.E., WANG S., WILCOX J.N. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1993b) Modulation of ANG II receptor and its mRNA in normal rat by low-protein feeding. *Am.J.Physiol* **265**, F660-F669
- CERAVOLO G.S., FRANCO M.C., CARNEIRO-RAMOS M.S., BARRETO-CHAVES M.L., TOSTES R.C., NIGRO D., FORTES Z.B. & CARVALHO M.H. (2007) Enalapril and losartan restored blood pressure and vascular reactivity in intrauterine undernourished rats. *Life Sci.* **80**, 782-787.
- CONTRERAS F., DE LA PARTE M.A., CABRERA J., OSPINO N., ISRAILI Z.H. & VELASCO M. (2003) Role of angiotensin II AT1 receptor blockers in the treatment of arterial hypertension. *Am.J.Ther.* **10**, 401-408.
- COWLEY A.W., Jr., LIARD J.F. & GUYTON A.C. (1973) Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ.Res.* **32**, 564-576.
- DE BOLD A.J., BORENSTEIN H.B., VERESS A.T. & SONNENBERG H. (1981a) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* **28**, 89-94.
- DE BOLD A.J., BORENSTEIN H.B., VERESS A.T. & SONNENBERG H. (1981b) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* **28**, 89-94.
- DONKER G.A., LABARTHE D.R., HARRIST R.B., SELWYN B.J., WATTIGNEY W. & BERENSON G.S. (1997) Low birth weight and blood pressure at age 7-11 years in a biracial sample. *Am.J.Epidemiol.* **145**, 387-397.
- EDWARDS B.S., ZIMMERMAN R.S., SCHWAB T.R., HEUBLEIN D.M. & BURNETT J.C., Jr. (1988) Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ.Res.* **62**, 191-195.
- FALL C.H., VIJAYAKUMAR M., BARKER D.J., OSMOND C. & DUGGLEBY S. (1995c) Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* **310**, 17-19.
- FALL C.H., VIJAYAKUMAR M., BARKER D.J., OSMOND C. & DUGGLEBY S. (1995a) Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* **310**, 17-19.
- FALL C.H., VIJAYAKUMAR M., BARKER D.J., OSMOND C. & DUGGLEBY S. (1995b) Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ* **310**, 17-19.
- FERNANDES M.T., SESSO R., MARTINS P.A. & SAWAYA A.L. (2003) Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. *Pediatr.Nephrol.* **18**, 435-439.
- FERNANDEZ-REPOLLET E., OPAVA-STITZER S. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1992) Renal hemodynamics and urinary concentrating capacity in protein deprivation: role of antidiuretic hormone. *Am.J.Med.Sci.* **303**, 301-307.

- FERNANDEZ-REPOLLET E., TAPIA E. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1987)
Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on altered renal hemodynamics induced by low protein diet in the rat. *J.Clin.Invest* **80**, 1045-1049.
- FERNANDEZ-REPOLLET E., VAN L.P. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1989)
Renal and systemic effects of short-term high protein feeding in normal rats. *Am.J.Med.Sci.* **297**, 348-354.
- FRANCHINI K.G. & KRIEGER E.M. (1992) Carotid chemoreceptors influence arterial pressure in intact and aortic-denervated rats. *Am.J.Physiol* **262**, R677-R683
- FRANKEL S., ELWOOD P., SWEETNAM P., YARNELL J. & SMITH G.D. (1996b)
Birthweight, adult risk factors and incident coronary heart disease: the Caerphilly Study. *Public Health* **110**, 139-143.
- FRANKEL S., ELWOOD P., SWEETNAM P., YARNELL J. & SMITH G.D. (1996a)
Birthweight, adult risk factors and incident coronary heart disease: the Caerphilly Study. *Public Health* **110**, 139-143.
- FREITAS J.B., TAVARES A., KOHLMANN O., Jr., ZANELLA M.T. & RIBEIRO A.B. (2002) Cross-sectional study on blood pressure control in the department of nephrology of the Escola Paulista de Medicina - UNIFESP. *Arq Bras.Cardiol.* **79**, 123-128.
- GERARD J.TORTORA & RONALD L.EVANS (1986) The Functioning Nerve Cell. In *Principles of Human Physiology*. 2^a Edição Ed. AnonymousEd Harper & Row. pp. 133-170.
- GOLDBERGER J.J. (1999) Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am.J.Physiol* **276**, H1273-H1280
- GONZALEZ-BARRANCO J., RIOS-TORRES J.M., CASTILLO-MARTINEZ L., LOPEZ-ALVARENGA J.C., GUILAR-SALINAS C.A., BOUCHARD C., DEPRES J.P. & TREMBLAY A. (2003) Effect of malnutrition during the first year of life on adult plasma insulin and glucose tolerance. *Metabolism* **52**, 1005-1011.
- GRISK O. (2005) Sympatho-renal interactions in the determination of arterial pressure: role in hypertension. *Exp.Physiol* **90**, 183-187.
- GRISK O. & RETTIG R. (2004) Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc.Res.* **61**, 238-246.
- HAWKINS P., STEYN C., OZAKI T., SAITO T., NOAKES D.E. & HANSON M.A. (2000) Effect of maternal undernutrition in early gestation on ovine fetal blood pressure and cardiovascular reflexes. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* **279**, R340-R348
- HEUSSER K., VITKOVSKY J., SCHMIEDER R.E. & SCHOBEL H.P. (2003) AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain. *Auton.Neurosci.* **107**, 45-51.

- HOFFMAN D.J., ROBERTS S.B., VERRESCHI I., MARTINS P.A., DE N.C., TUCKER K.L. & SAWAYA A.L. (2000a) Regulation of energy intake may be impaired in nutritionally stunted children from the shantytowns of Sao Paulo, Brazil. *J.Nutr.* **130**, 2265-2270.
- HOFFMAN D.J., SAWAYA A.L., COWARD W.A., WRIGHT A., MARTINS P.A., DE N.C., TUCKER K.L. & ROBERTS S.B. (2000b) Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of Sao Paulo, Brazil. *Am.J.Clin.Nutr.* **72**, 1025-1031.
- HOFFMAN D.J., SAWAYA A.L., VERRESCHI I., TUCKER K.L. & ROBERTS S.B. (2000c) 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.
- KIM S.W., YU B.P., SANDERFORD M. & HERLIHY J.T. (1994) Dietary restriction modulates the norepinephrine content and uptake of the heart and cardiac synaptosomes. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* **207**, 43-47.
- KRAYER O. (1961) The history of the Bezold-Jarisch effect. *Ned.Milit.Geneeskd.Tijdschr.* **240**, 361-368.
- KRIEGER E.M. (1964) NEUROGENIC HYPERTENSION IN THE RAT. *Circ.Res.* **15**, 511-521.
- LANFRANCHI P.A. & SOMERS V.K. (2002) Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* **283**, R815-R826
- LANGLEY-EVANS S.C. (2000) Critical differences between two low protein diet protocols in the programming of hypertension in the rat. *Int.J.Food Sci.Nutr.* **51**, 11-17.
- LANGLEY-EVANS S.C. (2006) Developmental programming of health and disease. *Proc.Nutr.Soc.* **65**, 97-105.
- LANGLEY-EVANS S.C. (1996) Intrauterine programming of hypertension in the rat: nutrient interactions. *Comp Biochem.Physiol A Physiol* **114**, 327-333.
- LANGLEY-EVANS S.C. & JACKSON A.A. (1995) Captopril normalises systolic blood pressure in rats with hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Comp Biochem.Physiol A Physiol* **110**, 223-228.
- LANGLEY-EVANS S.C., LANGLEY-EVANS A.J. & MARCHAND M.C. (2003) Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Arch.Physiol Biochem.* **111**, 8-16.
- LANGLEY-EVANS S.C., PHILLIPS G.J. & JACKSON A.A. (1994) In utero exposure to maternal low protein diets induces hypertension in weanling rats, independently of maternal blood pressure changes. *Clin.Nutr.* **13**, 319-324.

- LANGLEY-EVANS S.C., SHERMAN R.C., WELHAM S.J., NWAGWU M.O., GARDNER D.S. & JACKSON A.A. (1999a) Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem.Soc.Trans.* **27**, 88-93.
- LANGLEY-EVANS S.C., WELHAM S.J. & JACKSON A.A. (1999b) Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci.* **64**, 965-974.
- LAW C.M. & SHIELL A.W. (1996) Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J.Hypertens.* **14**, 935-941.
- LEON D.A., KOUPILOVA I., LITHELL H.O., BERGLUND L., MOHSEN R., VAGERO D., LITHELL U.B. & MCKEIGUE P.M. (1996) Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ* **312**, 401-406.
- LUCAS A. (1998) Programming by early nutrition: an experimental approach. *J.Nutr.* **128**, 401S-406S.
- MAACK T., CAMARGO M.J., KLEINERT H.D., LARAGH J.H. & ATLAS S.A. (1985) Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int.* **27**, 607-615.
- MACHADO B.H., MAUAD H., CHIANCA JUNIOR D.A., HAIBARA A.S. & COLOMBARI E. (1997) Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **30**, 533-543.
- MANGIN L., MONTI A., MEDIGUE C., QUIN-MAVIER I., LOPES M., GUERET P., CASTAIGNE A., SWYNGHEDAUW B. & MANSIER P. (2001) Altered baroreflex gain during voluntary breathing in chronic heart failure. *Eur.J.Heart Fail.* **3**, 189-195.
- MARTINEZ-MALDONADO M., BENABE J.E., WILCOX J.N., WANG S. & LUO C. (1993) Renal renin, angiotensinogen, and ANG I-converting-enzyme gene expression: influence of dietary protein. *Am.J.Physiol* **264**, F981-F988
- MARTINEZ-MALDONADO M. & SATTIN R.W. (1998) Rate of progression of renal disease and low-protein diet. *Am.J.Kidney Dis.* **31**, 1048-1049.
- MARTINS C.D.D., LOSS I.O., CARDOSO L.M., OLIVEIRA E.L., PEDROSA M.L., SILVA M.E. & CHIANCA JUNIOR D.A. (2004) Seria a Desnutrição Protéica Causa do Aumento do Risco de Morte Súbita? *Revista da Pós Graduação - UFOP*
- MI J., LAW C., ZHANG K.L., OSMOND C., STEIN C. & BARKER D. (2000b) Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann.Intern.Med.* **132**, 253-260.
- MI J., LAW C., ZHANG K.L., OSMOND C., STEIN C. & BARKER D. (2000a) Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann.Intern.Med.* **132**, 253-260.

- MOLINA, M. C. B., CUNHA, R. S., and Herkendoff & Mill, J. G. Hypertension and salt intake in an urban population. *Revista de Saúde Pública* 36, 743-750. 2003.
(GENERIC)
Ref Type: Journal (Full)
- MONDINI L. & MONTEIRO C.A. (1997) The stage of nutrition transition in different Brazilian regions. *Arch.Latinoam.Nutr.* **47**, 17-21.
- MONTEIRO C.A., MONDINI L., DE SOUZA A.L. & POPKIN B.M. (1995) The nutrition transition in Brazil. *Eur.J.Clin.Nutr.* **49**, 105-113.
- OLFERT E.D. & CROSS B.M. (1993) Canadian council on animal care. In *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*. Anonymous Ottawa, Ontario: Bradda Printing Services.
- OLIVEIRA E.L., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., DUN N.J., COLOMBARI E., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. (2004) A low protein diet causes an increase in the basal levels and variability of mean arterial pressure and heart rate in Fisher rats. *Nutr.Neurosci.* **7**, 201-205.
- PHILLIPS D.I. (1998) Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* **21 Suppl 2**, B150-B155
- PLADYS P., LAHAIE I., CAMBONIE G., THIBAUT G., LE N.L., ABRAN D. & NUYT A.M. (2004) Role of brain and peripheral angiotensin II in hypertension and altered arterial baroreflex programmed during fetal life in rat. *Pediatr.Res.* **55**, 1042-1049.
- ROSTAGNO C., GALANTI G., FELICI M., MACCHERINI M., SANI G., CACIOLLI S. & GENSINI G.F. (2000) Prognostic value of baroreflex sensitivity assessed by phase IV of Valsalva manoeuvre in patients with mild-to-moderate heart failure. *Eur.J.Heart Fail.* **2**, 41-45.
- RUPP, H. AND JÄGER, B. (2001) The renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system in hypertension and congestive heart failure: implications for therapeutic interventions. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* . 2001.
(GENERIC)
- SANGALETI C.T., CRESCENZI A. & MICHELINI L.C. (2004) Endogenous angiotensin and pressure modulate brain angiotensinogen and AT1A mRNA expression. *Hypertension* **43**, 317-323.
- SAWAYA A.L. (1997) *Desnutrição Urbana no Brasil em um Período de Transição*. São Paulo: Ed.Cortez. pp. 7-48.
- SAWAYA A.L., MARTINS P., HOFFMAN D. & ROBERTS S.B. (2003) The link between childhood undernutrition and risk of chronic diseases in adulthood: a case study of Brazil. *Nutr.Rev.* **61**, 168-175.
- SAWAYA A.L., SESSO R., FLORENCIO T.M., FERNANDES M.T. & MARTINS P.A. (2005a) Association between chronic undernutrition and hypertension. *Matern.Child Nutr.* **1**, 155-163.

- SAWAYA A.L., SESSO R., FLORENCIO T.M., FERNANDES M.T. & MARTINS P.A. (2005b) Association between chronic undernutrition and hypertension. *Matern.Child Nutr.* **1**, 155-163.
- SHILLS M.E., OLSON J.A., SHIKE M. & ROSS A.C. (1998) Modern Nutrition in Health and Disease. *Journal of Nutrition* **25**, 150-159.
- SRIVASTAVA U., VU M.L. & GOSWAMI T. (1974) Maternal dietary deficiency and cellular development of progeny in the rat. *J.Nutr.* **104**, 512-520.
- TONKISS J., TRZCINSKA M., GALLER J.R., RUIZ-OPAZO N. & HERRERA V.L. (1998) Prenatal malnutrition-induced changes in blood pressure: dissociation of stress and nonstress responses using radiotelemetry. *Hypertension* **32**, 108-114.
- TROPIA F.C., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., HAIBARA A.S., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. (2001) Effects of low-protein diet on the baroreflex and Bezold-Jarisch reflex in conscious rats. *Nutr.Neurosci.* **4**, 99-107.
- VALDEZ R., ATHENS M.A., THOMPSON G.H., BRADSHAW B.S. & STERN M.P. (1994) Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* **37**, 624-631.
- VERBERNE A.J. & GUYENET P.G. (1992a) Medullary pathway of the Bezold-Jarisch reflex in the rat. *Am.J.Physiol* **263**, R1195-R1202
- VERBERNE A.J. & GUYENET P.G. (1992b) Medullary pathway of the Bezold-Jarisch reflex in the rat. *Am.J.Physiol* **263**, R1195-R1202
- VERBERNE A.J. & GUYENET P.G. (1992c) Midbrain central gray: influence on medullary sympathoexcitatory neurons and the baroreflex in rats. *Am.J.Physiol* **263**, R24-R33
- WIDDOWSON E.M. (1963) Nutritional individuality. *J.Coll.Gen.Pract.* **19**, SUPPL2-SUPPL6
- WIDDOWSON E.M. & MCCANCE R.A. (1963) The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* **158**, 329-342.
- YOKOGOSHI H., HAYASE K. & YOSHIDA A. (1992) The quality and quantity of dietary protein affect brain protein synthesis in rats. *J.Nutr.* **122**, 2210-2217.
- YOUNG J.B., KAUFMAN L.N., SAVILLE M.E. & LANDSBERG L. (1985) Increased sympathetic nervous system activity in rats fed a low-protein diet. *Am.J.Physiol* **248**, R627-R637
- ZUCOLOTO S., DE OLIVEIRA J.A., DUARTE F.A., FERREIRA A.L. & DE OLIVEIRA J.E. (1975) [Stress caused by immobilization and low protein intake in rats. Morphological changes]. *Arch.Latinoam.Nutr.* **25**, 385-400.

8 – Apêndice

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

Controle		Desnutrido	
Animal	Peso (g)	Animal	Peso (g)
1	200	1	60
2	225	2	68
3	250	3	55
4	250	4	58
5	226	5	60
6	227	6	62
7	220	7	62
8	220	8	62
9	210	9	75
10	209	10	69
11	214	11	74
12	205	12	75
13	226	13	66
14	206	14	55
15	220	15	55
16	210	16	56
17	210	17	63
18	206	18	80
19	206	19	80
20	240	20	75
21	195	21	64
22	190	22	66
23	185	23	70
24	180	24	70
25	210	25	75
26	200	26	70
27	235	27	75
28	200	28	75
29	208	29	65
30	201	30	57
31	220	31	59
32	220	32	61
Média	213±3	Média	66±1

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

Animal	Controle		Desnutrido	
	PAM basal (mmHg)	FC basal (bpm)	PAM basal (mmHg)	FC basal (bpm)
1	122	441	135	545
2	112	426	111	429
3	105	469	135	550
4	103	451	123	400
5	109	385	115	496
6	121	420	129	606
7	104	420	85	405
8	131	408	151	458
9	117	444	120	291
10	120	429	126	451
11	103	465	126	405
12	107	508	110	429
13	100	536	150	355
14	114	380	140	488
15	101	423	122	583
16	108	462	138	583
17	103	476	129	444
18	116	420	132	583
19	96	556	131	582
20	94	357	119	411
21	93	438	105	441
22	97	392	107	435
23	95	380	80	359
24	94	448	108	411
25	98	435	108	472
26	125	462	142	444
27	104	392	107	480
28	103	465	122	458
29	102	370	113	465
30	92	441	119	500
31	101	432	113	531
32	105	441	101	566
Média	106±2	437±8	119±3	470±13

Tabela IV – Níveis basais de PAM e após injeção i.v. de Enalapil de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Controle					
Animal	Basal (mmHg)	5 min (mmHg)	10 min (mmHg)	15 min (mmHg)	30 min (mmHg)
1	122	117	121	121	117
2	112	110	105	112	115
3	105	101	106	104	105
4	103	99	105	104	105
5	109	115	113	113	110
6	121	123	122	124	120
7	104	110	109	111	109
8	131	123	119	123	128
Média	113±4	112±3	113±3	114±3	114±3

Desnutrido					
Animal	Basal (mmHg)	5 min (mmHg)	10 min (mmHg)	15 min (mmHg)	30 min (mmHg)
1	135	113	110	109	105
2	111	81	85	81	75
3	135	85	92	96	92
4	123	91	85	102	90
5	115	93	93	82	92
6	129	89	96	98	95
7	85	69	71	66	70
8	151	123	112	111	102
Média	123±7	93±6	93±5	93±5	90±4

Tabela V – Níveis basais de PAM e após injeção i.v. de Losartan de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Controle					
Animal	Basal (mmHg)	5 min (mmHg)	10 min (mmHg)	15 min (mmHg)	30 min (mmHg)
1	117	115	116	112	115
2	120	118	116	113	119
3	103	106	105	106	104
4	107	110	104	106	108
5	100	98	100	101	98
6	114	115	114	113	111
7	101	105	106	103	102
8	108	107	105	108	106
Média	109±3	109±2	108±2	108±2	108±2

Desnutrido					
Animal	Basal (mmHg)	5 min (mmHg)	10 min (mmHg)	15 min (mmHg)	30 min (mmHg)
1	120	69	64	62	56
2	126	101	95	98	91
3	126	83	80	76	81
4	110	73	72	72	71
5	150	99	98	93	105
6	140	85	83	89	81
7	122	82	88	94	90
8	138	99	106	101	103
Média	124±6	84±5	82±6	83±5	82±6

Tabela VI – Níveis basais de PAM e após injeção i.v. de Losartan e depois de Prazosin de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Controle								
Animal	Basal (mmHg)	5 min (mmHg)	10 min (mmHg)	15 min (mmHg)	25 min (mmHg)	30 min (mmHg)	35 min (mmHg)	50 min (mmHg)
1	103	93	98	94	46	46	51	54
2	116	115	112	115	69	80	82	76
3	96	80	78	80	50	65	60	52
4	94	97	97	91	80	79	80	81
5	93	96	93	90	66	68	67	67
6	97	101	95	95	69	71	75	75
7	95	94	94	96	66	72	66	68
8	94	69	76	80	60	68	67	61
Média	99±3	93±5	93±4	93±4	63±4	69±4	69±4	67±4

Desnutrido								
Animal	Basal (mmHg)	5 min (mmHg)	10 min (mmHg)	15 min (mmHg)	25 min (mmHg)	30 min (mmHg)	35 min (mmHg)	50 min (mmHg)
1	129	111	107	109	95	89	79	46
2	132	98	85	75	81	72	71	77
3	131	100	91	79	75	78	71	74
4	119	77	70	59	60	63	57	60
5	105	60	57	53	37	39	40	38
6	107	80	77	79	61	64	66	67
7	80	46	49	44	35	36	37	36
8	108	79	75	66	52	61	50	56
Média	114±6	81±8	76±7	71±7	62±8	63±6	59±5	57±6

Tabela VII – Níveis basais de PAM e após injeção i.v. de Prazosin e depois de Losartan de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Controle								
Animal	Basal (mmHg)	5 min (mmHg)	10 min (mmHg)	15 min (mmHg)	25 min (mmHg)	30 min (mmHg)	35 min (mmHg)	50 min (mmHg)
1	98	92	93	93	82	81	83	78
2	125	122	125	124	123	121	121	122
3	104	105	106	100	64	62	62	68
4	103	103	97	101	77	93	93	79
5	102	95	96	98	80	90	89	95
6	92	76	77	84	60	63	65	72
7	101	94	94	99	71	72	83	83
8	105	90	91	94	75	71	74	76
Média	104±3	97±5	95±5	99±4	79±7	82±7	84±7	84±6

Desnutrido								
Animal	Basal (mmHg)	5 min (mmHg)	10 min (mmHg)	15 min (mmHg)	25 min (mmHg)	30 min (mmHg)	35 min (mmHg)	50 min (mmHg)
1	108	84	83	85	74	73	71	58
2	142	104	108	109	77	80	74	80
3	107	69	77	84	69	72	74	70
4	122	83	82	87	72	70	67	65
5	113	74	77	82	67	71	71	68
6	119	74	79	84	71	71	66	69
7	113	78	65	86	67	64	60	54
8	101	71	69	75	48	41	40	43
Média	116±4	80±4	80±5	87±3	68±3	68±4	65±4	63±4

Tabela VIII – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Enalapril.

Animal	Controle		Desnutrido	
	PAM basal (mmHg)	Menor Valor após Prazosin (mmHg)	PAM basal (mmHg)	Menor Valos após Prazosin (mmHg)
1	122	117	135	105
2	112	105	111	75
3	105	101	135	85
4	103	99	123	85
5	109	110	115	82
6	121	120	129	89
7	104	109	85	66
8	131	119	151	102
Média	113±4	110±3	123±7	86±5

Tabela IX – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Losartan.

Animal	Controle		Desnutrido	
	PAM basal (mmHg)	Menor Valor após Prazosin (mmHg)	PAM basal (mmHg)	Menor Valos após Prazosin (mmHg)
1	117	112	120	56
2	120	113	126	91
3	103	104	126	76
4	107	104	110	71
5	100	98	150	93
6	114	111	140	81
7	101	102	122	82
8	108	105	138	99
Média	109±3	106±2	124±6	77±5

Tabela X – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Losartan e após injeção i.v. de Prazosin.

Animal	Controle			Desnutrido		
	PAM basal (mmHg)	Menor Valor após Prazosin (mmHg)	Menor Valor após Losartan (mmHg)	PAM basal (mmHg)	Menor Valor após Prazosin (mmHg)	Menor Valor após Losartan (mmHg)
1	103	93	46	129	107	46
2	116	112	69	135	75	71
3	96	78	50	131	79	71
4	94	91	79	119	59	57
5	93	90	66	105	53	38
6	97	95	69	107	77	61
7	95	94	66	80	44	35
8	94	69	60	108	66	50
Média	99±3	90±4	63±4	114±6	70±7	54±5

Tabela XI – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Prazosin e após injeção de Losartan.

Animal	Controle			Desnutrido		
	PAM basal (mmHg)	Menor Valor após Prazosin (mmHg)	Menor Valor após Losartan (mmHg)	PAM basal (mmHg)	Menor Valor após Prazosin (mmHg)	Menor Valor após Losartan (mmHg)
1	98	92	78	108	83	58
2	125	122	121	142	104	74
3	104	100	62	107	69	69
4	103	97	77	122	82	65
5	102	95	80	113	74	67
6	92	76	60	119	74	66
7	101	94	71	113	65	54
8	105	90	71	101	69	40
Média	104±3	104±3	104±3	78±6	116±4	60±7

Tabela XII – Níveis basais de PAM e menor valor após injeção i.v. de Prazosin.

Animal	Controle		Desnutrido	
	PAM basal (mmHg)	Menor Valor após Prazosin (mmHg)	PAM basal (mmHg)	Menor Valor após Prazosin (mmHg)
1	98	84	108	80
2	125	111	142	91
3	104	74	107	52
4	103	83	122	30
5	102	74	113	45
6	92	52	119	57
7	101	77	113	67
8	105	72	101	54
Média	104±3	78±6	116±4	60±7

Tabela XIII – Níveis basais de FC antes e após injeção i.v. de Enalapril de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Controle					
Animal	Basal (bpm)	5 min (bpm)	10 min (bpm)	15 min (bpm)	30 min (bpm)
1	441	426	426	441	441
2	426	441	444	438	458
3	469	387	420	397	438
4	451	441	455	426	444
5	385	411	429	432	417
6	420	405	403	472	429
7	420	382	411	420	400
8	408	403	382	382	411
Média	428±9	412±8	421±8	426±10	430±7

Desnutrido					
Animal	Basal (bpm)	5 min (bpm)	10 min (bpm)	15 min (bpm)	30 min (bpm)
1	545	594	612	577	594
2	429	541	545	545	555
3	550	504	500	496	522
4	400	508	504	617	480
5	496	577	536	588	541
6	606	588	588	526	496
7	405	448	435	441	411
8	458	536	536	488	451
Média	486±27	537±18	532±19	535±21	506±21

Tabela XIV – Níveis basais de FC antes e após injeção i.v. de Losartan de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Controle					
Animal	Basal (bpm)	5 min (bpm)	10 min (bpm)	15 min (bpm)	30 min (bpm)
1	444	500	500	500	480
2	429	480	444	462	462
3	465	496	531	513	536
4	508	423	417	484	476
5	536	545	545	550	541
6	380	408	423	397	429
7	423	451	455	488	426
8	462	462	429	451	458
Média	456±17	471±16	468±18	481±16	476±15

Desnutrido					
Animal	Basal (bpm)	5 min (bpm)	10 min (bpm)	15 min (bpm)	30 min (bpm)
1	291	385	397	411	423
2	451	496	513	517	480
3	405	455	469	451	429
4	429	531	500	484	441
5	355	469	458	472	448
6	488	488	488	469	504
7	583	583	577	566	555
8	583	541	522	536	531
Média	450±32	499±20	497±18	494±17	483±17

Tabela XV – Níveis basais de FC antes e após injeção i.v. de Losartan e depois de Prazosin de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Controle								
Animal	Basal (bpm)	5 min (bpm)	10 min (bpm)	15 min (bpm)	25 min (bpm)	30 min (bpm)	35 min (bpm)	50 min (bpm)
1	476	522	531	508	550	526	517	488
2	420	438	382	423	517	513	526	504
3	556	469	496	476	513	438	435	472
4	357	472	441	432	469	432	426	455
5	438	455	462	429	435	390	408	375
6	392	484	480	476	508	492	492	465
7	380	432	458	451	508	458	455	455
8	448	472	469	488	504	508	517	504
Média	433±22	468±10	465±15	460±11	501±12	470±17	472±16	465±15

Desnutrido								
Animal	Basal (bpm)	5 min (bpm)	10 min (bpm)	15 min (bpm)	25 min (bpm)	30 min (bpm)	35 min (bpm)	50 min (bpm)
1	444	484	458	488	492	423	448	458
2	583	526	526	504	571	577	577	566
3	582	541	550	517	561	577	576	545
4	411	513	522	526	492	480	484	488
5	441	458	455	451	432	426	420	408
6	435	556	571	550	541	541	545	531
7	359	375	387	395	382	382	387	377
8	411	504	480	517	536	522	517	513
Média	458±29	495±20	494±21	494±17	501±23	491±26	494±25	486±24

Tabela XVI – Níveis basais de FC antes e após injeção i.v. de Prazosin e depois de Losartan de ratos desnutridos e seu respectivo grupo controle.

Controle								
Animal	Basal (bpm)	5 min (bpm)	10 min (bpm)	15 min (bpm)	25 min (bpm)	30 min (bpm)	35 min (bpm)	50 min (bpm)
1	435	536	504	472	504	462	441	422
2	462	531	531	541	545	504	522	536
3	392	444	488	496	550	522	517	441
4	465	508	462	469	496	484	451	441
5	370	488	476	472	476	462	455	441
6	441	451	420	408	458	414	400	435
7	432	536	517	488	513	513	504	484
8	441	561	545	545	522	536	522	526
Média	430±12	507±15	493±14	486±15	510±12	487±14	477±16	466±16

Desnutrido								
Animal	Basal (bpm)	5 min (bpm)	10 min (bpm)	15 min (bpm)	25 min (bpm)	30 min (bpm)	35 min (bpm)	50 min (bpm)
1	472	448	435	441	444	444	435	441
2	444	526	500	472	508	492	492	517
3	480	561	550	545	508	522	522	526
4	458	444	480	484	432	455	469	472
5	462	455	395	408	420	458	469	438
6	500	577	583	561	541	561	571	577
7	531	566	561	571	571	583	541	541
8	566	561	556	566	536	536	531	517
Média	490±14	517±21	508±24	506±22	495±20	506±18	504±16	504±17

Tabela XVII – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Enalapril.

Animal	Controle		Desnutrido	
	PAM basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)	PAM basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)
1	441	426	545	577
2	426	438	429	541
3	469	387	550	496
4	451	426	400	480
5	385	411	496	536
6	420	403	606	496
7	420	382	405	411
8	408	382	458	451
Média	428±9	407±8	486±27	499±19

Tabela XVIII – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Losartan.

Animal	Controle		Desnutrido	
	PAM basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)	PAM basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)
1	444	480	291	385
2	429	444	451	480
3	465	496	405	429
4	508	417	429	441
5	536	541	355	448
6	380	397	488	469
7	423	426	583	555
8	462	429	583	522
Média	456±17	454±17	450±32	474±18

Tabela XIX – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Losartan e após injeção i.v. de Prazosin.

Animal	Controle			Desnutrido		
	PAM basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)	Menor Valor após Losartan (bpm)	PAM basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)	Menor Valor após Losartan (bpm)
1	476	508	448	444	458	423
2	420	382	504	583	504	566
3	556	469	435	582	517	545
4	357	432	426	411	513	480
5	438	429	375	441	451	408
6	392	479	465	435	550	531
7	380	432	455	359	375	377
8	448	469	504	411	480	513
Média	433±22	450±14	457±16	458±29	481±19	480±25

Tabela XX – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Prazosin e após injeção de Losartan.

Animal	Controle			Desnutrido		
	PAM basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)	Menor Valor após Losartan (bpm)	PAM basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)	Menor Valor após Losartan (bpm)
1	435	472	422	472	435	435
2	462	531	504	444	472	492
3	392	444	441	480	545	508
4	465	462	441	458	444	432
5	370	472	441	465	395	420
6	441	408	400	500	561	541
7	432	488	484	531	561	541
8	441	545	522	566	556	517
Média	430±12	478±16	457±15	490±14	496±24	486±18

Tabela XXI – Níveis basais de FC e menor valor após injeção i.v. de Prazosin.

Animal	Controle		Desnutrido	
	FC basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)	FC basal (bpm)	Menor Valor após Prazosin (bpm)
1	435	294	472	435
2	462	522	444	561
3	392	504	480	556
4	465	392	458	484
5	370	385	465	403
6	441	508	500	550
7	432	432	531	556
8	441	496	566	541
Média	430±12	442±28	516±22	511±22

9 – Produção Científica

9.1 – Resumos Publicados em Congressos Nacionais

1. GOMIDE, JMC; SEIXAS, CMR; SANTOS, FC; FERNANDES, LG; CHIANCA JR, DA; Participação do Sistema Renina Angiotensina no Controle da Pressão Arterial de Ratos Submetidos a uma Desnutrição Protéica, resumo publicado nos anais do XI Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, realizado na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, no período de 08 a 11 de março de 2007.
2. GOMIDE, J. M. C.; SEIXAS, C. M. R.; SILVA, F. C. S.; SILVA, M. E.; PEDROSA, M. L.; MORAES, M. F. D.; FERNANDES, L. G.; CHIANCA - JR, D. A.; Participação Do Sistema Renina Angiotensina Na Gênese Da Elevação Da Pressão Arterial De Ratos Submetidos A Uma Desnutrição Protéica, resumo aceito para apresentação em pôster na XXII Reunião Anual da FeSBE.

9.2 – Resumos Publicados em Congressos Internacionais

1. LOSS, IO; MARTINS, CDD; MOURA JR., MR; VAZ TOSTES, MG; GOMIDE, JMC; SILVA, AL; CARDOSO, LM; SILVA, ME; MORAES, MFD; CHIANCA JR., DA; Cardiac Autonomic Dysfunction in Chronotropic Baroreflex Response in Malnourished Rats, resumo publicado nos anais do 41st Congresso f the Brazilian Physiological Society & Joint Meeting with The Physiological Society, realizado em Ribeirão Preto – SP no período de 27 a 30 de agosto de 2006.

9.3 – Trabalho submetido

1. GOMIDE, JMC; SEIXAS, CMR; SANTOS, FC; FERNANDES, LG; CHIANCA JR, DA; Involvement of Angiotensin II - type 1 receptor in the augmented arterial blood pressure in low protein diet fed rats.