

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

*Participação dos Quimiorreceptores Carotídeos sobre a  
Regulação Cardiovascular em Ratos Desnutridos*

**AUTOR: Arlete Rita Penitente**

**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 2006**

**P411p**      ***Penitente, Arlete Rita.***

Participação dos quimiorreceptores carotídeos sobre a regulação cardiovascular em ratos desnutridos [manuscrito]. / Arlete Rita Penitente. - 2006.

iii, 59f.: il., color.; graf.; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Junior.

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

Área de concentração: Biologia molecular.

1. Hipertensão - Teses. 2. Quimiorreceptores - Teses. 3. Desnutrição - Teses. 4. Sistema cardiovascular - Teses. I. Universidade Federal de Ouro Preto. Instituto de Ciências Exatas e Biológicas. II. Título.

CDU: 612.274

Catálogo: [sisbin@sisbin.ufop.br](mailto:sisbin@sisbin.ufop.br)

*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.*

*"Não basta ensinar ao homem uma especialidade, porque se tornará assim uma máquina utilizável e não uma personalidade. É necessário que adquira um sentimento, um senso prático daquilo que vale a pena ser empreendido, daquilo que é belo, do que é moralmente correto".*

*Einstein*

# *Dedicatória*

*À minha Família: em especial meu querido e inesquecível **Pai** (in memoriam) e minha **Mãe**, pelo apoio, incentivo, carinho e que sempre acreditaram nos meus sonhos.*

*As **minhas Irmãs** pela amizade, confiança e apoio.*

*As minhas **Sobrinhas** fonte inesgotável de alegria e amor.*

# *Agradecimentos*

*A Deus, pela dádiva da vida. Pela iluminação e por me mostrar sempre a melhor caminho a seguir.*

*Ao meu Pai (in memoriam), por estar sempre presente, mesmo ausente, minha maior fonte de inspiração para chegar cada vez mais longe. Minha Mãe e Pai pelas orações, dedicação, incentivo e amor incondicionais. Amo vocês!!!*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Jr. Pela orientação objetiva e presente, que muito contribuíram para meu crescimento profissional. Pelas excelentes condições de trabalho, pela oportunidade de crescimento e principalmente pela confiança. De coração, obrigada por tudo!!!*

*As minhas irmãs Arleide e Rogéria, por serem incondicionalmente meu maior apoio. Sou muito grata a vocês, pelas palavras de incentivo, carinho, amizade e amor. Muito obrigada!!!*

*Às Sobrinhãs: Jéssica, Jeisi, Beatriz e Bárbara obrigada pela felicidade que sempre me proporcionaram.*

*Aos meus tios Ari e Zonete por sempre estarem presentes em todos os momentos!!!*

*Aos meus Primos, especialmente Ana Cristina, por estar sempre presente! Obrigada!!!*

*À Amandinha, uma bênção de Deus na minha vida. Você é minha irmã de coração, obrigada por estar presente em todas as horas!*

*À D. Walkiria, Amanda, Alessandra, Geraldo, minha família mineira, meu refúgio. Obrigada pela acolhida e carinho sempre!*

*Ao Amigo Leonardo pela amizade, confiança e pela valiosa contribuição na realização deste trabalho. Sou muito grata por sua disponibilidade em me ajudar sempre!*

*À amiga Silvana Barbosa por ter sido minha melhor amiga nas horas em que mais precisei, pelo carinho e seu apoio incondicional!!!*

*Ao Josias, uma dádiva de Deus na minha vida. Obrigada pelo companheirismo, apoio constante, pelas palavras de incentivo nas horas difíceis e por sempre ser muito mais do que as palavras podem expressar!!!*

*À Ala 04, especialmente Josias, Adrisio, Márcia, Marcela, Gisele e Jarbas, pelas conversas jogadas fora, por me darem à certeza de que tenho grandes amigos em quem confiar.*

*Aos Amigos do Alojamento Alexssandra, Silvana, Sonaly, Sueli, Tatiana, Léo, Keici, Éder, Ivan, Lílian, Geraldo pela amizade e companheirismo em vários momentos.*

*À Prof<sup>a</sup> Dr. Andréa Siqueira Haibara, pelo exemplo de profissionalismo, pela amizade e por não medir esforços para me ajudar. Serei eternamente grata!!!*

*Ao Prof<sup>o</sup> Dr. Márcio Dutra de Moraes, pela amizade, auxílio em todos os momentos.*

*Ao Igor, pela amizade e pela ajuda incondicional.*

*À Graça pelo apoio, companheirismo e pela amizade.*

*À Fabiana pela breve, mas intensa participação. Obrigada pela confiança.*

*À Joelma pelo apoio e amizade.*

*Todos do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular – Igor, Fabiana, Joelma, Vanessa, Antônio, Carlito, Manuel e Arthur muito obrigada pela receptividade no laboratório, auxílios, ensinamentos e pelos gestos de amizade e pela agradável convivência.*

*À Prof<sup>a</sup> Cláudia, pessoa que admiro muito e tenho intenso carinho, pelo exemplo de profissionalismo e dedicação, pela orientação e auxílio em várias etapas desse trabalho.*

*À Prof<sup>a</sup> Maria Lúcia Pedrosa, pela amizade, apoio, confiança e grandes colaborações!*

*Ao Prof<sup>o</sup> Marcelo Eustáquio Silva, pela amizade, apoio e inúmeros animais de que necessitei.*

*Ao Miltinho, pela contribuição nas tarefas diárias do laboratório.*

*Ao Roney e Cássio (LAPAC), pelo apoio, auxílio e amizade!*

*À Maria (Patologia), Jair (Laboratório de Nutrição Experimental), obrigada pelo auxílio prestado.*

*À querida Cida, pelas palavras de incentivo e apoio sempre presente. Profissional e amiga de todo o NUPEB! Obrigada Cida!!!*

*Aos colegas de mestrado, em especial Liz, Cléia e Gisele, pela amizade construída e bons momentos compartilhados neste período.*

*A todos os Laboratórios, Professores e Colegas do NUPEB, pelo convívio, auxílio e amizade.*



## RESUMO

As complicações decorrentes de doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, têm levado à morte grande número de pessoas todos os anos. Vários modelos experimentais têm sido desenvolvidos no sentido de elucidar os mecanismos que levam ao aumento crônico da pressão arterial e a desnutrição parece ser um dos fatores para esta patologia. Nosso Laboratório vem estudando mecanismos de controle da função cardiovascular em modelos de desnutrição. Resultados anteriores mostraram alterações em alguns mecanismos reflexos; barorreflexo e reflexo Bezold-Jarish, além de uma maior atividade simpática vasomotora. Dessa maneira, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a participação dos quimiorreceptores carotídeos sobre a regulação cardiovascular, em ratos submetidos à desnutrição protéica. Foram utilizados ratos machos, *Fisher*, divididos em quatro grupos de acordo com o seguinte teor de proteína: controle, 15% de proteína durante 35 dias (n=18); controle desnervado (n=08), desnutrido, 6% de proteína (n=18) e desnutrido desnervado (n=08). Vinte e quatro horas antes do experimento, foram implantados cateteres na artéria e veia femorais para registro de PAM e FC e administração das drogas, respectivamente. O quimiorreflexo foi avaliado utilizando injeções endovenosas de cianeto de potássio (KCN) nas doses 5, 10, 15, 20 e 40  $\mu\text{g}/0,1 \text{ mL/rato}$ . Os ratos foram submetidos a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos e 24 horas após, realizaram-se novos registros de PAM e FC. Os resultados mostraram que os ratos desnutridos apresentaram níveis elevados de PAM e FC em relação aos controles ( $139\pm 3 \text{ mmHg}$  e  $442\pm 13 \text{ bpm}$ ) e ( $115\pm 2 \text{ mmHg}$  e  $401\pm 8 \text{ bpm}$ ), respectivamente. Nos ratos desnutridos as respostas pressoras induzidas pelo KCN, mostraram-se potencializadas quando comparadas aos controles. Da mesma forma, as respostas bradicárdicas ao KCN foram potencializadas, em média 3 vezes maior, quando comparadas aos controles. Após a desnervação quimiorreflexa os valores basais de PAM e FC, no grupo desnutrido, apresentaram-se elevados quando comparados aos valores antes da desnervação ( $135\pm 2 \text{ mmHg}$  e  $448\pm 16 \text{ bpm}$  vs. desnutrido pós-desnervação  $156\pm 4 \text{ mmHg}$  e  $531\pm 19 \text{ bpm}$ ). Corroborando dados da literatura, os ratos do grupo controle não apresentaram diferença significativa nos níveis basais de PAM e FC, antes e após a cirurgia de desnervação quimiorreflexa.

Nossos resultados indicam um aumento na responsividade do quimiorreflexo, além disso, a desnervação quimiorreceptora carotídea promoveu um aumento da PAM e

FC basais, sugerindo uma participação tônica inibitória na regulação cardiovascular neste modelo de desnutrição.

## ABSTRACT

A large number of people die each year due to the intricate aftermath caused by cardiovascular diseases, such as arterial hypertension. Several experimental models have been developed in order to disclose the mechanisms that result in chronic increase of arterial pressure and malnutrition seems to be one of the factors contributing to this pathology. Our laboratory has been studying the control mechanisms of cardiovascular regulatory functions in models of malnourishment. Previous results have shown in some cardiovascular reflexes; baroreflex and Bezold-Jarish reflex, besides an increased vasomotor sympathetic activity. Thus, the main objective of this study was to evaluate the role of carotid chemoreceptors in the cardiovascular regulation among animals submitted to a low protein diet. Male Fisher rats were divided into 4 groups: controls, 15% protein in diet during 35 days (n=18); denervated control (n=08); low-protein, 6% protein in diet (n=18) and low-protein denervated (n=08). Twenty-four hours before the experiment animals were implemented with canulae through the femoral artery and vein for the recording of MAP / HR and drug administration respectively. The chemoreflex evaluation protocol used endovenous potassium cyanurete (KCN) injections at different dosages: 5, 10, 15, 20 and 40  $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}/\text{rat}$ . The rats were submitted to selective chemoreceptor denervation and 24 hours later new recordings of MAP and HR were taken according to the chemoreflex evaluation protocol. Results indicate that low-protein rats have increased MAP and HR when compared to controls (139 $\pm$ 3 mmHg and 442 $\pm$ 13 bpm) and (115 $\pm$ 2 mmHg and 401 $\pm$ 8 bpm). In the malnourished animals, the pressoric responses induced by KCN were higher than controls. The bradycardic responses to KCN were also increase, 66% in average, when compared to controls. After chemoreflex denervation, basal levels of MAP and HR, in the low-protein group, significantly increased when compared to values before denervation (135 $\pm$ 2 e 156 $\pm$ 4 mmHg; 448 $\pm$ 16 e 531 $\pm$ 19 bpm). In accordance with data from literature, rats from the control group did not change significantly either MAP or HR after chemoreceptor denervation.

Our results show an increase in the responsiveness of chemoreflex in the low protein group. In addition, the effect of chemoreceptor denervation on the basal levels of MAP and HR suggest that low protein rats present a tonic inhibitory role of chemoreceptors on the regulation of cardiovascular homeostasis.

## *Índice Analítico*

1 - Introdução .....	1
1.1- Desnutrição .....	1
1.2 - Quimiorreceptores .....	4
1.2.1- <i>Justificativa do trabalho</i> .....	8
2 – Objetivos.....	9
2.1 - Objetivo Geral.....	9
2.2 - Objetivos Específicos.....	9
3 - Materiais e Métodos .....	10
3. 1 - Protocolo Experimental.....	10
3.1.1 - <i>Modelo Animal</i> .....	10
3.2 – Dietas .....	11
3.2.1 - <i>Composição Química das Dietas</i> .....	11
3.2.2 - <i>Preparo da Dieta Semi-purificada</i> .....	11
3.3 - Dosagens Sanguíneas .....	12
3.4 - Drogas e Soluções .....	13
3.5 - Métodos gerais .....	15
3.5.1 - <i>Confecção e Cateterização das Cânulas Arteriais e Venosas</i> .....	15
3.5.2 - <i>Parâmetros Cardiovasculares Basais</i> .....	16
3.5.2.1 - Registro da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca .....	16
3.5.2.2 - Protocolo Experimental para Estimulação do Quimiorreflexo antes da Desnervação Carotídea.....	18
3.5.2.3 - Protocolo Experimental da Ligadura Bilateral da Artéria que irriga o Corpúsculo Carotídeo .....	19
3.5.2.4 - Protocolo Experimental para Estimulação do Quimiorreflexo após a Desnervação Carotídea.....	20
3.5.2.5 - Protocolo Experimental para Estimulação do Barorreflexo após a Desnervação Carotídea.....	20
3.6 - Análise do Reflexo Quimiorreceptor .....	21
3.7 - Curva Dose-Resposta ao KCN.....	22
3.8 - Análise Estatística .....	22
4 - Resultados .....	23
4.1 - Efeito da desnutrição sobre o peso corporal dos animais controle e desnutrido	23
4.2 - Parâmetros Bioquímicos .....	25
4.2.1 – <i>Efeitos da desnutrição e da desnervação quimiorreflexa sobre alguns parâmetros bioquímicos</i> .....	25
4.3 - Efeito da desnutrição sobre a PAM e FC basais dos grupos controle e desnutrido, antes da ligadura bilateral seletiva da artéria do corpúsculo carotídeo ...	25

4.3.1 - Respostas cardiovasculares promovidas pela ativação do quimiorreflexo decorrentes de injeções endovenosas de cianeto de potássio (KCN), antes da desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos.....	27
4.3.2 – Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em ratos controles e desnutridos após a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo.....	29
4.3.3 - Respostas cardiovasculares promovidas pela ativação do quimiorreflexo decorrentes de injeções endovenosas de KCN após a desnervação carotídea. ....	31
4.3.4 – Respostas cardiovasculares promovida pela ativação dos quimiorreceptores decorrentes de injeções endovenosas de KCN.....	33
4.3.5 – Resposta cardiovascular promovida pela ativação dos barorreceptores decorrentes de injeções endovenosas de nitroprussiato de sódio .....	35
5 - Discussão.....	36
6 - Sumário e Conclusões .....	45
7 - Referências bibliográficas .....	47
8 - Produção Científica.....	55
9 - Anexos.....	57

## Índice de Figuras

Figura 1 – <i>Quimiorreceptores periféricos e Bifurcação Carotídea: organização do Corpúsculo Carotídeo</i> .....	5
Figura 2 - <i>Cronograma da metodologia da desnutrição</i> .....	11
Figura 3 - <i>Representação esquemática do sistema utilizado para aquisição de dados: (A) transdutor de pressão; (B) amplificador analógico; (C) conversor anal. Digital</i> ...17	
Figura 4 - <i>Registro de PAP, FC e PAM basais de um animal controle (software AcqKnowledge for Windows®)</i> .....	17
Figura 5 - <i>Protocolo experimental antes da Desnervação Carotídea</i> .....	19
Figura 6 - <i>Esquema ilustrativo da bifurcação carotídea. A seta à direita indica a localização da artéria do corpúsculo carotídeo</i> .....	19
Figura 7 - <i>Protocolo experimental após a desnervação carotídea.</i> .....	21
Figura 8 – <i>Painel A (Animal Controle); Painel B (Animal Desnutrido)</i> .....	21
Figura 9 - <i>Peso corporal dos ratos ao final da desnutrição</i> .....	24
Figura 10 – <i>Valores basais de PAM (painel A) e FC (painel B)</i> .....	26
Figura 11 – <i>Variações de PAM (painel A) e FC (painel B) em resposta à injeção de KCN (<math>\mu\text{g}/\text{Kg}</math>, i.v.), em ratos acordados com os quimiorreceptores carotídeos intactos</i> .....	28
Figura 12– <i>Valores basais de PAM (painel A) e FC (painel B), 24h após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos. * <math>P &lt; 0,05</math> (teste t de Student)</i> .....	30
Figura 13 – <i>Variações de PAM (painel A) e FC (painel B), em resposta à injeção de KCN(<math>\mu\text{g}/\text{Kg}</math>, i.v.) em ratos acordados, 24h após a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo. * <math>P &lt; 0,05</math> (teste t de Student)</i> .....	32
Figura 14 – <i>Alterações na PAM (mmHg), FC (bpm) e PAP (mmHg) em resposta à injeção de KCN na dose de <math>40 \mu\text{g}/\text{Kg}</math>, i.v., em um rato desnutrido, não anestesiado, antes (painel A) e após (painel B) a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (software Chart for Windows®)</i> .....	34
Figura 15 – <i>Alterações na PAM (mmHg), FC (bpm) e PAP (mmHg) em resposta à injeção de nitroprussiato de sódio (<math>0,5 \mu\text{g}/\text{Kg}</math>, i.v.), através de uma rampa de infusão <math>1,5 \text{ mL/h}</math>.</i> .....	35

## Índice de Tabelas

Tabela 1- <i>Composição química das dietas (g/100g de ração)</i> .....	11
Tabela 2 – <i>Media ± erro padrão dos parâmetros bioquímicos</i> .....	25
Tabela 3 - <i>Peso corporal, valores basais e variações de FC e PAM do grupo controle (figura 07, 08)</i> .....	57
Tabela 4 - <i>Peso corporal, valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de PBS do grupo desnutrido (figura 07 e 08 dos resultados)</i> .....	57
Tabela 5 - <i>Valores basais de FC, PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações para o grupo controle (figura 08 e 09)</i> ....	58
Tabela 6 - <i>Valores de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo desnutrido (figura 08 e 09)</i> .....	58
Tabela 7 - <i>Valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo controle antes da ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (figura 10 e11)</i> .....	59
Tabela 8 - <i>Valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo desnutrido após a lig. bilaeral da artéria do corpúsculo carotídeo (figura 10 e 11)</i> ....	59
Tabela 9 - <i>Valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração deKCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo controle após a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (figura 10 e11)</i> .....	60
Tabela 10 - <i>Valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo desnutrido após a lig. bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (figura 10 e 11)</i> ...	60
Tabela 11- <i>Valores Médios dos Parâmetros Bioquímicos de Ratos (B. M. Mitruka e H.M.Rawnsley)</i> .....	61

## *Lista de Abreviaturas*

OMS	Organização Mundial da Saúde
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
ONU	União das Nações Unidas
PA	Pressão Arterial
PAM	Pressão Arterial Média
PAP	Pressão Arterial Pulsátil
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNC	Sistema Nervoso Central
NTS	Núcleo do Trato Solitário
FC	Frequência Cardíaca
IAC	Índice Autonômico Cardíaco
PBS	Salina Tamponada com Fosfato
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido Sulfúrico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de Sódio
CuSO <sub>4</sub>	Sulfato de Cobre
NaOH	Hidróxido de Sódio
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Tiosulfito de Sódio
H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	Ácido Bórico
HCL	Ácido Clorídrico
KCN	Cianeto de Potássio



## ***1 - Introdução***

### ***1.1 - Desnutrição***

Durante a realização da Conferência Mundial sobre Alimentação, em 1974, realizado pela Food and Agriculture Organization (FAO), órgão integrante das Organizações das Nações Unidas (ONU), os governos participantes defenderam, de acordo com o conceito de Segurança Alimentar, o direito inalienável de todo homem, mulher ou criança estarem livres do risco da fome e da desnutrição para o desenvolvimento de suas necessidades físicas e mentais. Com esta proposta os governantes esperam uma redução de 50% do número de desnutridos no mundo em 2015 (Domene e cols., 2003).

Quase 30 anos depois, os presentes no Segundo Fórum Mundial de Alimentação, realizado em 2002, constataram que o número de desnutridos diminuiu em 8 milhões a cada ano. Para alcançar os objetivos estabelecidos pelos governantes em 1974, esta taxa de redução deveria ser de pelo menos 22 milhões por ano. Estes dados mostram que todas as medidas tomadas até agora foram de pequeno impacto para a real diminuição do número de desnutridos no mundo (Domene e cols., 2003).

Nas Américas, o baixo peso ao nascer, mais do que um diagnóstico das condições de nascimento, constitui o principal elemento de prognóstico do risco de adoecer e de morrer (Puffer e cols., 1976). Especificamente, no Brasil, vários trabalhos têm ressaltado a associação entre letalidade infantil, baixo peso ao nascer e desnutrição (Victória e cols., 1997; Ozaki, Monteiro e cols., 2000).

A desnutrição é definida como uma síndrome, caracterizada pela existência de um desequilíbrio celular entre o fornecimento de nutrientes e energia por um lado, e por outro, a demanda corporal para assegurar o crescimento e manutenção das funções específicas (Sawaya e cols., 2003). É interessante registrar que as Organizações das Nações Unidas (ONU), reunidos em março de 2006, estabeleceu uma nova definição, para a má-nutrição: “A desnutrição é uma condição fisiológica anormal causada por deficiência, excessos ou desequilíbrios na ingestão de calorias, proteínas ou outros nutrientes”, O novo conceito englobará não só a escassez, mas também o excesso alimentar (Comitê Permanente de Nutrição – Catherini Bertini, 2006), incluindo com isso, um outro problema epidemiológico: a obesidade.

Todas as células do organismo, em maior ou menor intensidade, sofrem alterações provocadas pela desnutrição protéica. Quanto maior o tempo de exposição e mais precoce essa desnutrição for imposta, maior será o comprometimento do funcionamento dos órgãos. O resultado final dessa agressão aos diversos órgãos e tecidos irá depender da época da vida em que a desnutrição se inicia, da duração e do seu grau de intensidade. Ela pode promover condições em que a célula perde sua capacidade de gerar energia e mediar o transporte de pequenas moléculas de grande importância biológica como: os eletrólitos e a glicose. A célula também perde sua capacidade de sintetizar macromoléculas vitais, tais como: DNA (Ácido Desoxirribonucléico), RNA (Ácido Ribonucléico) e proteínas, podendo dessa forma afetar toda a constituição funcional do organismo e o seu desenvolvimento.

Estudos de Winick e Noble (1966) mostraram como a célula se comporta em relação à desnutrição em ratos. Os autores dividiram o crescimento celular em 3 fases. Na fase 1, caracterizada por hipertrofia celular, o crescimento se faz através de divisão celular, ocorrendo apenas um aumento proporcional do peso do órgão e do conteúdo de proteína e DNA. A fase 2, marcada por hiperplasia e hipertrofia celular, percebe-se uma proliferação celular contínua, mas em menor ritmo, observando-se um acréscimo no conteúdo protéico. Na última fase, fase 3, denominada maturidade celular, ocorre aumento do tamanho da célula, devido à incorporação protéica (Winick e Ross, 1965). A desnutrição pode acarretar danos irreparáveis em qualquer uma dessas fases previamente citadas. Quanto maior o tempo de exposição e mais precoce for essa desnutrição, maior será o comprometimento do funcionamento dos órgãos. Nesse sentido, não há dúvidas da necessidade de estudos relacionados às alterações fisiológicas que a desnutrição pode causar ao organismo, para melhor compreensão dessas patologias.

A experimentação animal nas últimas décadas promoveu um avanço importante no conhecimento do estudo da desnutrição (Kirsch e cols., 1968). As vantagens na utilização de modelos animais se devem, principalmente, à sua alta capacidade de adaptação aos diferentes protocolos de desnutrição empregados, fácil manejo e baixo custo. Vários métodos de desnutrição experimental são utilizados com o objetivo de induzir a desnutrição em ratos. Alguns autores adotam o aumento no número de filhotes da ninhada durante o período de aleitamento, levando à competição pelo leite materno, diminuindo a disponibilidade de nutrientes para cada animal individualmente (Chase e MC Khann, 1969; Bell e Slotkin, 1988). Outro método utilizado refere-se à diminuição

do conteúdo protéico oferecida à fêmea no período da amamentação dos filhotes (Pedrosa e Moraes-Santos, 1987). Em outros ensaios essa desnutrição é induzida durante a gestação, com redução do teor de proteínas oferecido às fêmeas gestantes (Tonkiss e cols., 1998). E ainda, a diminuição do conteúdo protéico da dieta após o desmame (Agarwal e cols., 1981; Benabe e cols., 1993). Todos os métodos promovem desnutrição em diferentes etapas da fase 3, de maturidade celular. Há alguns anos nosso laboratório utiliza a desnutrição protéica após o desmame, como modelo experimental. Esse modelo permite que os sistemas estejam praticamente formados, porém não com maturidade celular completa. Nós avaliamos o impacto que essa desnutrição pode causar sobre os sistemas fisiológicos, principalmente o cardiovascular.

Conforme estabelecido, a regulação neural da pressão arterial (PA) utiliza receptores, vias aferentes, centros de integração, eferências e órgãos efetadores. Dessa maneira, o controle da PA depende de uma série de fatores físico-químicos, bioquímicos e fisiofarmacológicos. O volume sanguíneo e a capacitância da circulação resultam da combinação instantânea entre débito cardíaco, resistência periférica e capacitância venosa. Esses ajustes dependem de mecanismos complexos que determinam variações da frequência e contratilidade cardíacas, do estado contrátil dos vasos de resistência e capacitância, bem como da distribuição de fluido dentro e fora dos vasos. Os principais reflexos envolvidos na regulação da PA seriam os quimiorreceptores e barorreceptores arteriais (Franchini e Krieger; 1992).

Desajustes nesses sistemas podem levar as alterações patológicas como: A elevação da pressão arterial e sua manutenção em níveis elevados podem ocorrer por alterações nos mecanismos de regulação desses sistemas fisiológicos. O aumento persistente da resistência vascular periférica é uma condição patológica comum na hipertensão primária (Irigoyen, Krieger e Colombo, 2005). Frequentemente, isto determina o aparecimento de co-morbidades com risco aumentado de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais e infartos agudos e/ou crônico do miocárdio podendo levar o indivíduo à morte.

A variação que ocorre no tônus vascular depende de diferentes fatores funcionais. Dentre esses fatores, destacam-se: 1) a atividade simpática gerada centralmente e modulada por aferências de diferentes reflexos; 2) substâncias vasopressoras ou vasodepressoras circulantes ou produzidas pelas células da musculatura lisa ou endotelial (Irigoyen, Krieger e Colombo, 2005). Esse conjunto de fatores parece contribuir não só na gênese, como na manutenção da hipertensão arterial.

Inúmeras evidências apontam fortemente para a participação do aumento da atividade do sistema nervoso simpático na patogênese da hipertensão arterial (Irigoyen, Krieger e Colombo, 2005).

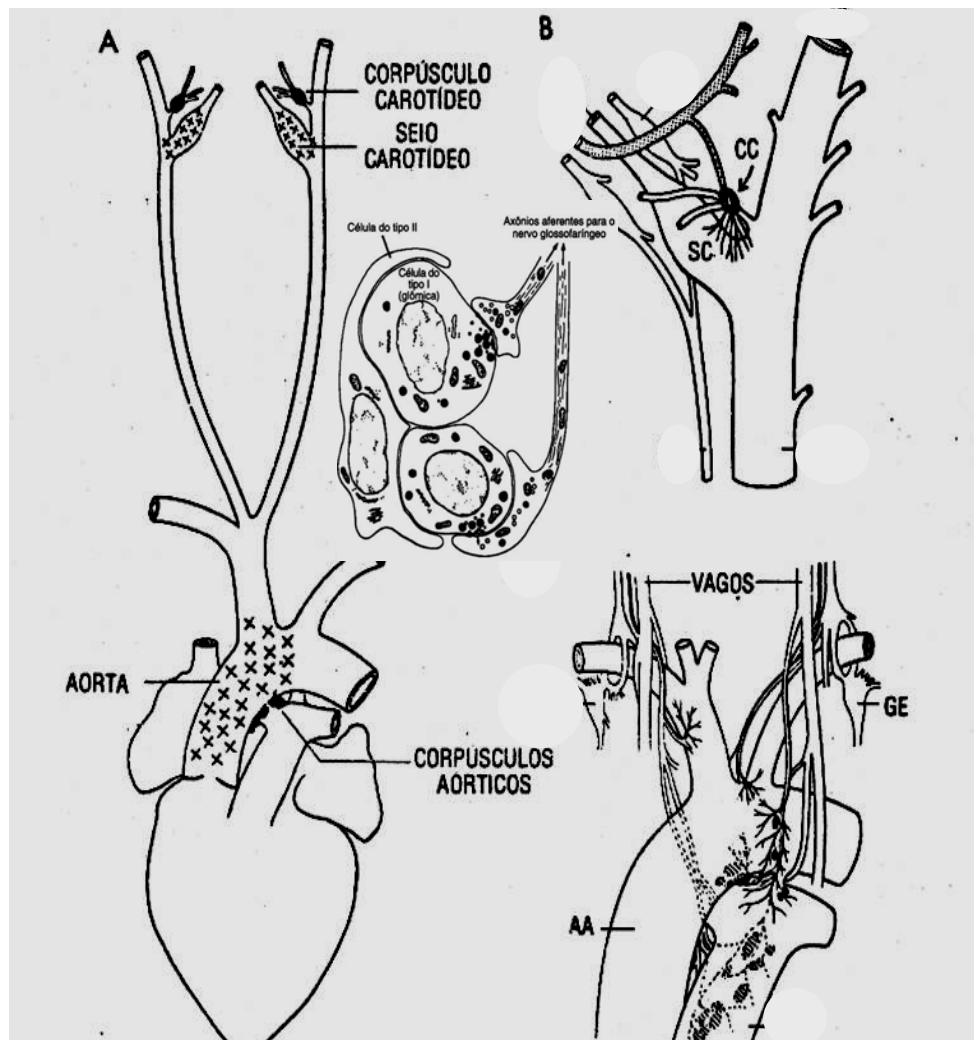
Trabalhos realizados por Tropa e cols. (2001) em nosso laboratório demonstraram um aumento do tônus vasomotor simpático, em ratos desnutridos, sugerindo que esses animais poderiam apresentar um quadro de hiperatividade simpática vasomotora. No entanto, nesse trabalho, os autores não observaram um aumento significativo da PA. Trabalhos posteriores utilizando metodologias mais precisas de registro e análise da PA, por um tempo de registro mais prolongado, demonstraram um aumento significativo dos níveis basais de pressão arterial média e frequência cardíaca nesses animais (Oliveira e cols. 2004). Dados outros mostraram um diminuição do índice autonômico cardíaco (IAC) indicando um predomínio da atividade simpática em ratos desnutridos (Martins e cols., 2003). Este valor é obtido dividindo-se a FC intrínseca pela FC basal (Machado B.H. & Brody M.J., 1989). Um dos mecanismos que poderia estar contribuindo para a hipertensão arterial observada anteriormente seria o aumento da atividade simpática vasomotora. Além disso, dados ainda não publicados do nosso laboratório indicam um aumento do efeito simpático, redução do efeito vagal sobre a modulação da FC nesse modelo experimental (dissertação de mestrado, Loss e cols. 2006). Com base nos dados citados acima, dos efeitos que a desnutrição pode causar sobre os sistemas fisiológicos, nesse modelo experimental, mais estudos tornam-se necessários para desvendar essas possíveis alterações no organismo em geral, em especial sobre o sistema cardiovascular.

## **1.2 - Quimiorreceptores**

Albrecht Von Haller, foi quem primeiro descreveu o corpúsculo carotídeo em 1762, nomeando-o de “*ganglium exiguum*”, e a partir dessa data, começou a ser descrito o papel dessa estrutura na resposta reflexa, produzida pela hipóxia e hipercapnia.

Heymans e cols.(1965) evidenciaram o papel fisiológico do corpúsculo carotídeo no controle circulatório e respiratório. Esses autores mostraram que a perfusão da região do seio carotídeo com sangue hipercapnético, hipóxico ou alta concentração de íons H<sup>+</sup> induzia variações sobre o sistema cardiovascular e respiratório por um mecanismo reflexo envolvendo receptores do corpúsculo carotídeo.

Estudos morfológicos de Pallot (1987) sugeriram que os corpúsculos carotídeos e aórticos são estruturas especializadas que contêm dois tipos celulares distintos: células do tipo I, ou células glomus e células do tipo II ou de sustentação (Howe e cols., 1978) (Figura 01). As células do tipo I apresentam-se em maior número e encontram-se envolvidas por células do tipo II (Kock, 1951). Essas células estão intimamente associadas a capilares sanguíneos, permitindo um fluxo sanguíneo de 2 L/min/100g de tecido. Capilares e vênulas ocupam 25% do volume total do corpúsculo carotídeo (Pallot e cols., 1987). A quantidade de sangue que chega aos corpúsculos carotídeos é cerca de 5 a 6 vezes maior que a quantidade de sangue que chega ao cérebro (Pallot e cols., 1987).



**Figura 1 – Quimiorreceptores periféricos e Bifurcação Carotídea: organização do Corpúsculo Carotídeo; Células do tipo I e células do tipo II (CC= Corpúsculo Carotídeo; SC= Seio Carotídeo; AA= Arco Aórtico).**

Sempre que a PA diminui para um determinado valor crítico, os quimiorreceptores são estimulados devido à disponibilidade reduzida de oxigênio (O<sub>2</sub>), e também pelo acúmulo de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e de íons hidrogênio (H<sup>+</sup>) no sangue, os quais não são removidos devido ao fluxo sanguíneo lento (Guyton & cols., 1992). Quedas na pO<sub>2</sub> e pH e/ou elevação na pCO<sub>2</sub> são transformados pelos quimiorreceptores, nas células glomais, em sinais elétricos. Os quimiorreceptores estimulam primeiramente os centros respiratórios, determinando alterações apropriadas da ventilação (frequência respiratória e volume de ar corrente), mas também estimulam centros cardiovasculares, determinando alterações na pressão arterial (Daly e cols., 1965; Daly e Ungar, 1966; Daly e cols., 1979).

Bernthal, Winder e cols., (1938) demonstraram que a estimulação, por meio da infusão de cianeto de sódio (NaCN) ou pela isquemia localizada do corpúsculo carotídeo, promoveu reflexamente taquipnéia, vasoconstrição periférica e hipertensão arterial em cães. Logo, o papel fisiológico dos quimiorreceptores periféricos está relacionado com os ajustes respiratórios e cardiovasculares, proporcionando ao organismo a manutenção da composição química do sangue (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> e pH) em níveis ideais.

O controle homeostático da circulação tem a participação do Sistema Nervoso Central (SNC) enviando informações sensoriais periféricas e gerando respostas apropriadas para os órgãos efetores, regulando dessa forma os níveis de pressão arterial e da composição química do sangue (González e cols., 1992). Essas informações sensoriais têm acesso ao SNC através dos nervos vago e glossofaríngeo, os quais estão envolvidos na condução da informação aferente dos quimiorreceptores. No bulbo, essas aferências desencadeiam, em última análise, aumento da ventilação, aumento da atividade simpática periférica e aumento da atividade vagal no coração (Urbanski e Sapru, 1988). O papel funcional dessas adaptações envolve a manutenção das trocas gasosas (aumento da ventilação), manutenção da perfusão em órgãos vitais como o coração e SNC, vasoconstrição em leitos vasculares como músculos, mesentério e rins, juntamente com vasodilatação coronariana por ativação vagal cardíaca e vasodilatação em território venoso por causa metabólica (Filho, Rigato e Dal Lago, 2004).

Estudos neuroanatômicos (Palkovits e Zaborszky, 1977), eletrofisiológicos (Jordan e Spyer, 1977) e utilizando a expressão da proteína *c-Fos* (Erickson e Millhorn, 1991; McKittrick e cols., 1992) sugeriram ser o Núcleo do Trato Solitário (NTS) o local da primeira sinapse das aferências dos quimiorreceptores carotídeos. Dessa maneira o

NTS é uma das áreas de integração do SNC responsável pelo processamento das aferências respiratórias, além das cardiopulmonares, barorreflexas e gastrintestinais já descritas na literatura (Loewy e Burton, 1978). Estudos de Franchini e Krieger (1992 e 1993) mostraram que a ligadura bilateral da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo, no rato, aboliu completamente as respostas cardiovasculares, respiratórias e comportamentais, induzidas por injeção intravenosa de cianeto de potássio (KCN). Após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos, observa-se uma hipotensão de pequena magnitude (-10mmHg), mas não significativa, mesmo assim, os autores sugeriram que os quimiorreceptores periféricos possuem uma influência tônica excitatória sobre o controle da PA (Franchini e Krieger, 1992).

Os quimiorreceptores carotídeos e aórticos parecem ter função cardio-respiratória diferente de acordo com a espécie estudada. Estudos em cães e gatos têm sugerido que os quimiorreceptores, tanto carotídeos quanto aórticos, desempenham um importante papel no controle da função cardio-respiratória (Comroe e cols., 1939; Daly e Ungar, 1966; Lahiri e cols., 1981; Hopp e cols., 1991; Marshall e cols., 1994). Na espécie humana, assim como no rato, estudos anatômicos têm demonstrado que os quimiorreceptores aórticos encontram-se geralmente ausentes (Easton e Howe, 1983). Lugliani e cols., (1973) observaram que em indivíduos apresentando comprometimento dos corpúsculos carotídeos, as respostas cardiovasculares induzidas por hipóxia estavam prejudicadas, sugerindo que na espécie humana os quimiorreceptores carotídeos são essenciais para expressão do quimiorreflexo. Estudos em várias espécies animais têm demonstrado que na hipertensão arterial crônica os quimiorreceptores periféricos, especialmente os carotídeos, apresentam alterações morfológicas, bioquímicas e funcionais, as quais poderiam estar correlacionadas com a gênese da hipertensão arterial (Franchini e Krieger, 1992; Fukuda e cols., 1987; Habeck, 1991). Estes mesmos resultados foram observados em humanos com hipertensão essencial (Trzebski e cols., 1982) ou hipertensão limítrofe (Somers e cols., 1988). Embora diferentes evidências na literatura sugiram o envolvimento dos quimiorreceptores periféricos na gênese da hipertensão, estudos adicionais ainda são necessários para se compreender o envolvimento deste arco reflexo na fisiopatogenia da hipertensão.

### ***1.2.1 - Justificativa do trabalho***

Como já dito anteriormente, fora demonstrado em nosso laboratório que a desnutrição protéica após a amamentação causou alterações em mecanismos cardiovasculares responsáveis pelo controle da pressão, como um maior ganho na curva barorreflexo, sugerindo uma maior sensibilidade do reflexo Barorreceptor, quando das injeções de fenilefrina. Sobre o reflexo Bezold-Jarisch, fora observado, nesses animais, uma maior responsividade desse reflexo, quando das administração i.v. de serotonina (Tropia e cols., 2001). Esses autores observaram, além de uma maior responsividade nesses mecanismos reflexos de controle da PA, aumento do tônus simpático vasomotor em ratos desnutridos, sugerindo que estes animais poderiam apresentar um quadro de hiperatividade simpática vasomotora.

A participação dos quimiorreceptores arteriais no controle da PA, na gênese e manutenção da hipertensão, tem sido sugerido, bem como o aumento do tônus simpático periférico associado ao aumento da responsividade quimiorreflexa (Franchini e Krieger, 1992; Haibara, Tamashiro e cols., 2002). Como dados prévios do laboratório já demonstraram alterações no controle reflexo da PA, sugerimos que possíveis alterações da atividade quimiorreflexa em animais desnutridos possam estar envolvidas com um aumento do tônus simpático, e conseqüentemente estarem de alguma maneira contribuindo para a hipertensão observada.

Logo, perfaz nosso intento estudar a participação do quimiorreflexo no controle da pressão arterial em ratos desnutridos e acordados.



## **2 – Objetivos**

### **2.1 - Objetivo Geral**

Avaliar a participação dos Quimiorreceptores Carotídeos sobre a Pressão Arterial Média e Frequência Cardíaca, antes e após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos, em ratos acordados e submetidos à desnutrição protéica.

### **2.2 - Objetivos Específicos**

1 - Avaliar os níveis basais de Pressão Arterial e Frequência Cardíaca, antes e após a desnervação carotídea dos quimiorreceptores, em ratos submetidos a desnutrição protéica.

2 - Avaliar a resposta pressora e bradicárdica após a injeção endovenosa de cianeto de potássio (KCN), em ratos submetidos à desnutrição protéica.

3 - Avaliar a resposta barorreflexa com injeções endovenosas de fenilefrina e nitroprussiato de sódio antes e após a desnervação carotídea.

### **3 - Materiais e Métodos**

#### **3.1 - Protocolo Experimental**

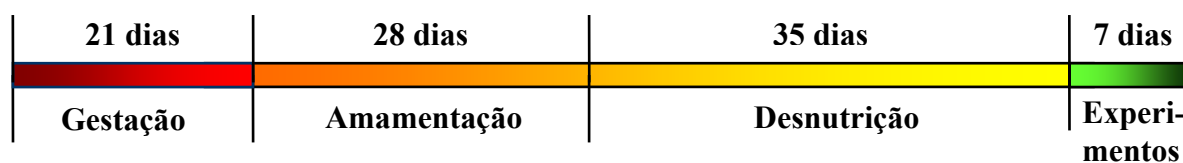
##### **3.1.1 - Modelo Animal**

Para realização deste trabalho foram utilizados 120 ratos Fischer, machos, jovens, pesando entre 180 e 210 gramas, provenientes do Laboratório de Nutrição Experimental, Escola de Nutrição, UFOP-MG segundo o Guide to the Care and Use of Experimental Animals (Olfert e cols., 1993).

Duas fêmeas e um macho com aproximadamente quatro meses de idade foram colocados em gaiolas plásticas de 47 x 33 x 15 cm, para acasalamento. Após dez dias de acasalamento, os machos foram retirados e as fêmeas colocadas em gaiolas individuais. No período de 21 dias de gestação os animais receberam ração comercial Nuvilab CR1® (tabela 1) e água filtrada *ad libitum*. Após o nascimento, as ninhadas foram remanejadas aleatoriamente e mantidos oito filhotes por fêmea. Os filhotes foram amamentados durante 28 dias e nesse período as fêmeas receberam a mesma ração comercial NUVILAB CR1® e água filtrada *ad libitum*. No final desse período de amamentação, os machos foram separados em gaiolas individuais e divididos em quatro grupos, de acordo com a dieta recebida: controle, 15% de proteína durante 35 dias (n=18); controle desnervado (n=8); desnutrido, 6% de proteína (n=18) e desnutrido desnervado (n=8).

Esses animais foram submetidos a um ciclo claro/escuro de 12 horas e mantidos à temperatura de 24°C em estante ventilada Alesco (9902.001). Ao final dos 35 dias de desnutrição foram realizados os ensaios. Concluídos os experimentos, os animais foram sacrificados em câmara de exterminação, por anestesia com éter etílico (CAQ Casa da Química, Diadema, SP, Brasil) até completa parada cardíaco-respiratória.

Procedimentos complementares como higienização da bancada, materiais cirúrgicos que entraram em contato com os animais e preparo das camas (remoção de pó e esterilização), foram seguidos por protocolos definidos e validados já em uso em nosso Laboratório.



**Figura 2** - Cronograma da metodologia da desnutrição protéica.

## 3.2 – Dietas

### 3.2.1 - Composição das Dietas

Para induzir a desnutrição foi utilizado uma dieta semi-purificada e preparada com um teor reduzido de proteína 6% (caseína) e um aumento do teor de carboidratos. A composição é mostrada na tabela 1.

**Tabela 1** - Composição química das dietas (g/100g de ração)

<b>Nutrientes</b>	<b>Controle</b>	<b>Desnutrido</b>
Proteína	15	6
Amido de Milho	68	77
Óleo de Soja	10	10
Mistura de Sais	5	5
Mistura de Vitaminas	1	1
Fibra (Celulose)	1	1
<b>Teor calórico</b>	<b>422 Kcal</b>	<b>422 Kcal</b>

### 3.2.2 - Preparo da Dieta Semi-purificada

Para o preparo da dieta semi-purificada foram utilizados amido de milho (77%), óleo de soja (10%), mistura de vitaminas (1%), mistura de sais (5%), fibra (celulose) (1%), colina e caseína (Synth, Labsynth Produtos para Laboratórios, Ltda, SP) (6%), nas quantidades listadas na tabela.

A mistura dos componentes ocorreu em ordem crescente de quantidade, com exceção do óleo de soja que foi o último componente adicionado. Depois de misturados foram passados em peneira por pelo menos 5 vezes para garantir a homogeneização da dieta.

Por padronização, a dieta semi-purificada e comercial NUVILAB CR1<sup>®</sup> foram oferecidas em pó.

### **3.3 - Dosagens Sanguíneas**

Concluídos os ensaios, antes e após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos, os animais foram submetidos à coleta sanguínea para verificação dos parâmetros bioquímicos: glicose, proteínas totais e albumina plasmática. Após a estimulação dos quimiorreceptores carotídeos com KCN e antes da desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos, 08 animais foram mantidos em jejum, por um período de 12 horas e submetidos à coleta sanguínea para as dosagens bioquímicas. De forma análoga, ao final da cirurgia de desnervação desses animais, realizou-se nova coleta sanguínea.

A primeira coleta fora realizada através da artéria femoral que fora previamente implantada. O sangue fora acondicionado em *eppendorfs* esterilizados previamente e preenchidos com anti-coagulante. O sangue total fora centrifugado e o soro e plasma fora separados e armazenados em *eppendorfs* esterilizados e armazenados a -20°C para posterior realização dos ensaios colorimétricos.

A segunda coleta ocorreu após a segunda parte do protocolo e após a desnervação carotídea. Nessa coleta, os animais foram mantidos em jejum por 12 horas realizaram-se as coletas sanguíneas. Os animais foram anestesiados com éter etílico (CAQ Casa da Química de Diadema, SP, Brasil). Em seguida fez-se uma incisão ventral no pescoço, em direção a traquéia, até exposição da artéria carótida de onde o sangue foi coletado. O sangue foi acondicionado em *eppendorfs* esterilizados previamente acrescido de anti-coagulante, GLISTAB KF 12g/dL + EDTA 6g/dL (LABTEST DIAGNÓSTICA, MG, Brasil) na concentração de 1 gota/3 mL de sangue. As amostras referentes às dosagens de glicose, proteínas totais, albumina, foram centrifugadas por 10 minutos a 4000 rpm para separação do soro e plasma, que foram armazenados em *eppendorfs* esterilizados e armazenados a -20°C para posterior realização dos ensaios colorimétricos.

Os animais foram mantidos em jejum de 12 horas, anestesiados e posteriormente sacrificados por anestesia com éter etílico (CAQ Casa da Química de Diadema, SP, Brasil).

Foram realizados hemograma, dosagem de proteínas sangüíneas e glicose. As dosagens foram realizadas no sangue, soro e plasma, respectivamente. Para o hemograma foi utilizado anticoagulante HEMSTAB EDTA 10 g/dL (LABTEST DIAGNÓSTICA, MG, Brasil) na concentração de 1 gota/5 mL de sangue. Para a glicose foi utilizado o anticoagulante GLISTAB KF 12g/dL + EDTA 6g/dL (LABTEST DIAGNÓSTICA, MG, Brasil) na concentração de 1 gota/3 mL de sangue. As amostras referentes a dosagem de glicose e proteínas foram centrifugadas por 10 minutos a 2000 rpm para separação do soro e plasma.

A dosagem do hemograma foi realizada no equipamento ABX Micros 60. As dosagens de proteínas e glicose foram realizadas no equipamento AIRONE 200 (Wiener Lab, Alemanha). Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Escola de Farmácia – LAPAC/UFOP.

Todas as análises foram realizadas no Laboratório Piloto de Análises Clínicas da Escola de Farmácia (LAPAC/UFOP) e as dosagens referentes aos exames foram feitas no equipamento AIRONE 200 (Wiener Lab, Alemanha).

### **3.4 - Drogas e Soluções**

**Veículo: PBS (Salina tamponada com fosfato) pH 7,2:** Esta solução foi preparada pela dissolução de 8,18 g de NaCl P.A., 1,98 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O P.A. e 0,26 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O P.A. (Synth, LABSYNTH Produtos para Laboratórios Ltda, Diadema, SP) em q.s.p. 1000,0 ml de água ultra-purificada (Milli – Q<sup>®</sup>). Ajustou-se o pH da solução para 7,2 com soluções de HCl e NaOH conforme necessidade. A solução foi acondicionada em frasco de Mariotte e esterilizada por autoclavagem 120°C e 1,0 Kg/cm<sup>2</sup> durante 15 minutos conforme protocolo em vigor no laboratório e mantida em temperatura ambiente por um período máximo de 30 dias. Frações de PBS destinadas a injeções endovenosas foram submetidas à ultrafiltração (Millex<sup>®</sup> 0,22 µm), deixando a solução pronta para uso.

**Anestésico: Tribromoetanol 2,5%:** Esta solução foi preparada na concentração de 25 g/L utilizando 2,2,2 tribromoetanol 99% (Aldrich Chemical Co. Milwaukee, WI, USA) e veículo PBS (Salina tamponada com fosfato) pH 7,2. A vidraria utilizada foi envolvida com

papel alumínio para evitar degradação das substâncias sensíveis a ação da luz. A substância sólida foi dissolvida em agitador termo-magnético em temperatura não superior a 40° C. O pH da solução foi ajustado para 7,2 com soluções de HCl e NaOH conforme necessidade. Em seguida, a solução foi ultrafiltrada em ultrafiltro Millex® 0,22 µm, sob fluxo laminar e acondicionada em frasco âmbar e à temperatura ambiente por um período máximo de 60 dias.

***Inibidor da citocromo oxidase: Cianeto de Potássio (KCN):*** para um melhor ajuste do volume da droga a ser injetado, foram preparadas soluções de KCN em cinco concentrações: 5,0 µg/Kg; 10,0 µg/Kg ; 15 µg/Kg; 20 µg/Kg e 40 µg/Kg. Utilizou-se o sal cianeto de potássio (Sigma Chemical St. Louis, MO) com as devidas correções de massa inerentes à contribuição do contra-íon e veículo PBS pH 7,2. Uma vez aferidos os volumes finais, estas soluções foram preparadas todos os dias em que os ensaios eram realizados, para evitar dissipação do gás cianeto e comprometimento da concentração da solução.

***Agente hipertensor agonista adrenérgico: L-Fenilefrina (sal cloridrato):*** esta solução foi preparada utilizando-se cloridrato de L-fenilefrina (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) em uma concentração: 100 µg/100mL/kg/rato; com as devidas correções de massa inerentes à contribuição do contra-íon e veículo PBS pH 7,2. Uma vez aferido o volume final, esta solução foi alíquotada em frações de 1,5 mL em tubos de polietileno *ependorf* e armazenada a -20°C até o momento do uso por período não superior a 15 dias. A dose foi injetada, i.v., através de uma rampa de infusão 1,5 mL/h.

***Agente hipotensor doador de óxido nítrico: nitroprussiato de sódio (nitroferrocianeto de sódio):*** A solução foi preparada utilizando-se nitroprussiato de sódio dihidratado (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) em apenas uma concentração: 0,5 µg/0,10 mL/Kg/rato, com as devidas correções de massa inerentes à hidratação e veículo PBS pH 7,2. Aferido o volume final, esta solução foi alíquotada em frações de 1,5 mL em tubos de polietileno *ependorf* e armazenada a -20°C até o momento do uso por período não superior a 15 dias. A dose foi injetada i.v., através de uma rampa de infusão 1,5 mL/h.,

***Solução de flush:*** esta solução foi preparada dissolvendo-se PBS em água ultrapurificada para injetáveis acrescida de solução de heparina sódica e com volume final ajustado para se obter uma solução de NaCl 0,9% + heparina 50 UI/mL. A solução foi

ultrafiltrada em filtros *milipore* 0,22 mm, armazenada em frasco apropriado para uso por período não superior a 15 dias.

### **3.5 - Métodos gerais**

#### **3.5.1 - Confeção e Cateterização das Cânulas Arteriais e Venosas**

Um dia antes dos ensaios de registros de Pressão Arterial Média e Frequência Cardíaca, os animais foram submetidos à cirurgia de implantação das cânulas arteriais e venosas femorais. As cânulas utilizadas foram confeccionadas a partir de tubos de polietileno PE-50 (Becton Dickinson and Company, 7 Loveton Circle Sparks, MD) de aproximadamente 10,0-14,0 cm de comprimento (cânula venosa e arterial) soldadas a tubos de polietileno PE-10 (Becton Dickinson and Company, 7 Loveton Circle Sparks, MD), de aproximadamente de 1,0-2,5 cm de comprimento (cânula venosa) e 1,5-4,0 cm (cânula arterial). As dimensões das cânulas foram ajustadas de acordo com a massa corpórea do animal controle ou desnutrido. Antes do implante, o interior das cânulas foi lavado e preenchido com veículo PBS pH 7,2 (esterilizado e despirogenizado). A extremidade PE-50 de cada cânula foi obstruída com pino de metal niquelado e esterilizado. Sob anestesia via intra-peritoneal com tribromoetanol 2,5% na dose 10,0 mL/kg de peso corporal, essas cânulas foram introduzidas na artéria e veia femorais para posterior registro da pressão arterial e injeções intravenosas de drogas, respectivamente.

Os animais foram submetidos a uma incisão ventral da pata traseira direita onde a artéria, veia femoral e o nervo ciático foram dissecados e expostos. A artéria e veia femoral foram descoladas do nervo ciático e cateterizadas com PE-10. As extremidades PE-50 foram transpassadas sub-cutaneamente na região lateral com o auxílio de um *trocanter* para a cintura escapular e exteriorizadas no dorso, próximo ao pescoço, permitindo registros de PA e FC em animais acordados com livre movimentação. Realizou-se a sutura da região ventral da pata traseira e da região dorsal de exteriorização das cânulas. Em cada cânula foram injetados 0,1ml de salina heparinizada (heparina sódica – Cristália, Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, SP, Brasil - diluída 1:40) a fim de se evitar a formação de coágulos.

Após a cirurgia os animais foram acondicionados em gaiolas de polietileno individuais, mantidas em condições de temperatura, luminosidade e níveis de ruído controlados até o momento dos experimentos. Durante este período receberam ração

comercial e água purificada *ad libitum*. Depois de um período de recuperação de aproximadamente 24 horas, foram realizados os registros de pressão arterial e frequência cardíaca, nesses animais.

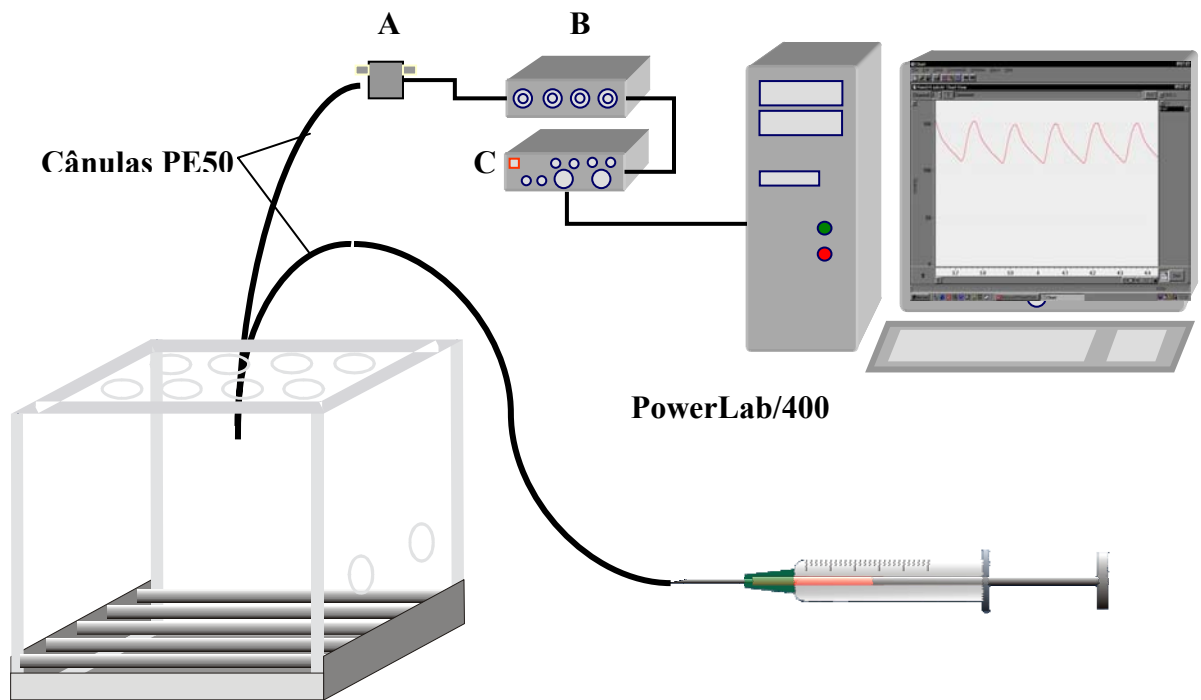
### **3.5.2 - Parâmetros Cardiovasculares Basais**

#### **3.5.2.1 - Registro da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca**

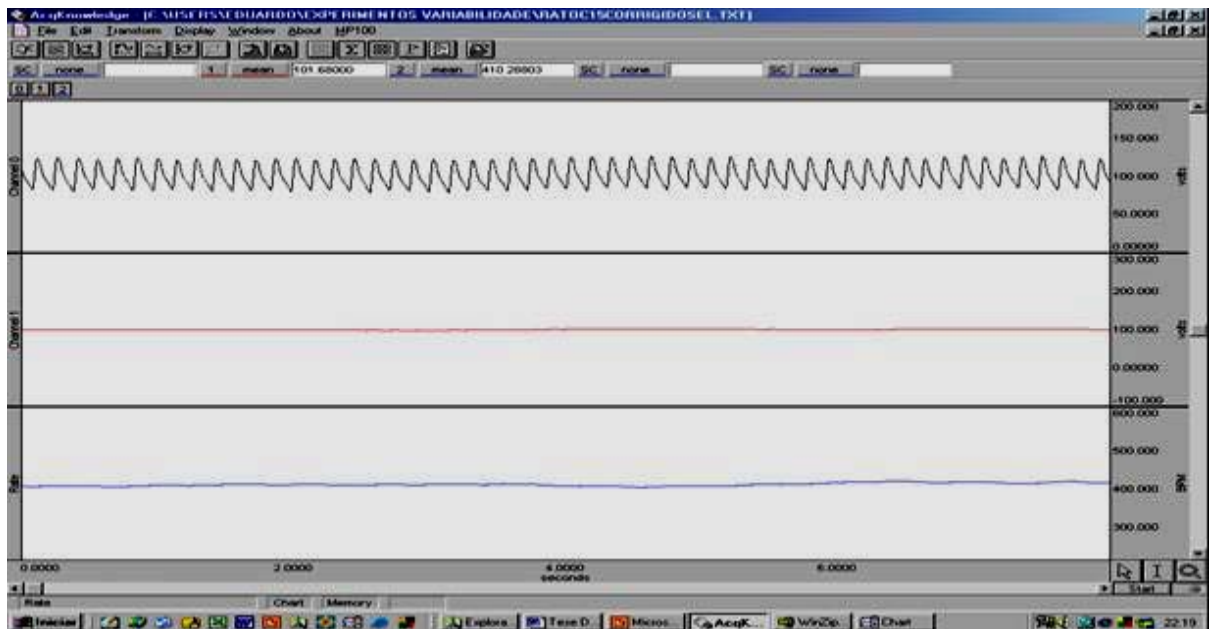
Os registros de Pressão Arterial (PA) e Frequência Cardíaca (FC) foram realizados em animais acordados após o período de 24 horas posterior ao implante das cânulas. Antes de iniciar o registro, os animais foram acondicionados em gaiola de acrílico com acesso a água e ração *ad libitum*. Foram infundidos 0,1 mL de salina heparinizada (1:40) na cânula implantada na artéria femoral com o intuito de impedir a formação de coágulos durante o experimento. A cânula arterial foi conectada a um *swivel* hidráulico (construído em nosso Laboratório) e este a um transdutor de pressão MLT0699 (ADInstruments, Austrália) ligado a um amplificador de sinais blindado ETH 400 (CB Sciences, Inc.). Este amplificador era conectado a um conversor analógico digital PowerLab/400 (ADInstruments, Austrália) e o conversor ao computador por intermédio de uma placa SCISI onde o software Chart for Windows® (Figura 02), armazenava os registros a partir dos dados enviados pelo conversor analógico digital numa frequência amostral de 200 Hz. Foi feita a aquisição dos dados referentes à pressão arterial pulsátil (PAP) a partir dos quais foram derivados, *on line*, os canais de FC e PAM (Figura 03).

Os animais passaram por um período de estabilização dos parâmetros cardiovasculares, 30 a 60 minutos, e a partir daí foram iniciados os experimentos.





**Figura 3** - Representação esquemática do sistema utilizado para aquisição de dados: (A) transdutor de pressão; (B) amplificador analógico; (C) conversor analógico digital. Os ensaios foram realizados com animais não-anestesiados e com livre movimentação.



**Figura 4** - Registro de PAP, FC e PAM basais de um animal controle (software AcqKnowledge for Windows®)

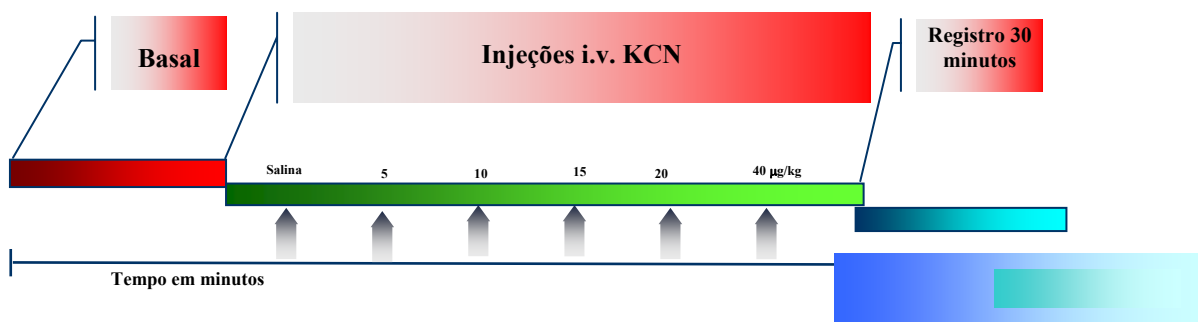
### 3.5.2.2 - Protocolo Experimental para Estimulação do Quimiorreflexo antes da Desnervação Carotídea

Os primeiros 40 minutos do período de estabilização foram registrados parâmetros basais de pressão arterial e frequência cardíaca. Para estimulação dos quimiorreceptores antes da desnervação carotídea, foram utilizadas injeções em *bolus* de solução de cianeto de potássio (KCN, Sigma Chemical St. Louis, MO) nas concentrações de 5; 10; 15; 20 e 40 µg/kg; i.v. e uma dose de veículo de PBS pH 7,2.

O cianeto de potássio é descrito na literatura como um composto altamente eficaz para estimular os quimiorreceptores periféricos (KCN) (Biscoe e Duchon, 1990; Gonzáles e cols., 1992; Franchini e Krieger, 1993), interferindo na utilização tecidual de oxigênio, promovendo a inibição da enzima citocromo-oxidase, envolvida na cadeia respiratória. Como consequência, ocorre um *déficit* energético celular, associado a indisponibilidade de O<sub>2</sub>, promovendo uma hipóxia citotóxica, levando a estimulação das células quimiossensíveis do corpúsculo carotídeo. Tem sido postulado que o cianeto, semelhante à redução de pO<sub>2</sub>, estimula as células do corpúsculo carotídeo, pois promove uma redução dos níveis de ATP (Trifosfato de Adenosina) nessas células (Gonzáles e cols., 1994).

As células do tipo I ou glomus, presentes no corpúsculo carotídeo, constituem as células quimiorreceptoras, que, uma vez estimuladas, promovem a liberação de um neurotransmissor, proporcional à intensidade do estímulo, seja por redução da pO<sub>2</sub>, ou por substâncias químicas, como o cianeto, estimulando as terminações nervosas do seio carotídeo. Sua taxa de liberação ocorre em paralelo à atividade elétrica do nervo do seio carotídeo (Gonzáles e cols., 1992).

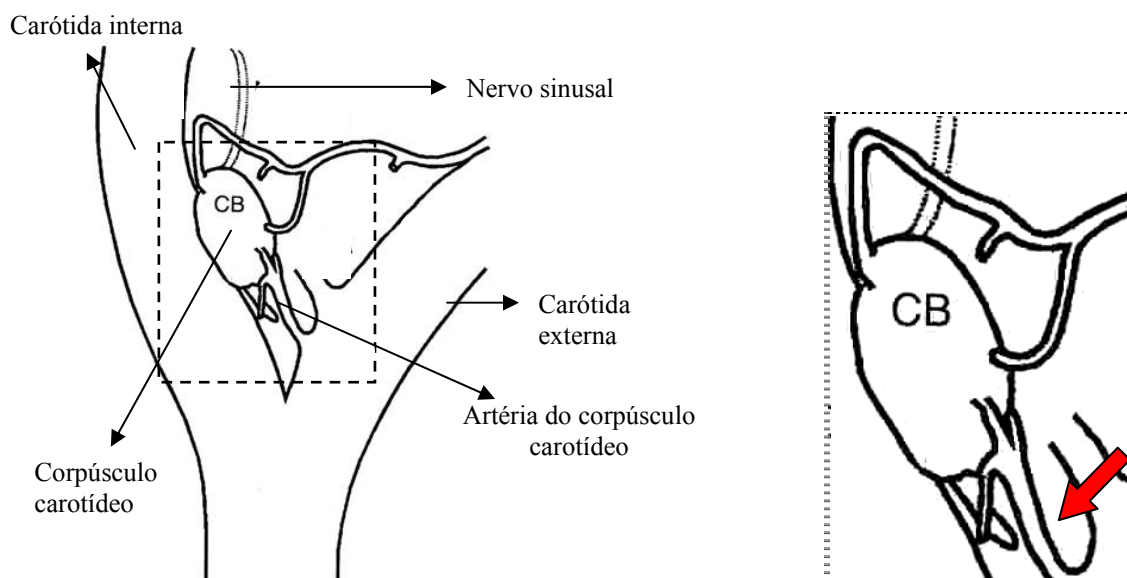
As doses de KCN foram administradas aleatoriamente, associadas a um flush de 0,1mL de salina, e, respeitando intervalo mínimo de 5 minutos entre cada dose.



**Figura 5 - Protocolo experimental antes da Desnervação Carotídea**

### 3.5.2.3 - Protocolo Experimental da Ligadura Bilateral da Artéria que irriga o Corpúsculo Carotídeo

Esta técnica de ligadura bilateral da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo foi descrita inicialmente em estudos de Franchini e Krieger (1992). As células quimiorreceptoras localizadas nos corpúsculos carotídeos que recebem constante irrigação sanguínea através de pequenos ramos arteriais que se comunicam com a carótida externa (Figura 6).



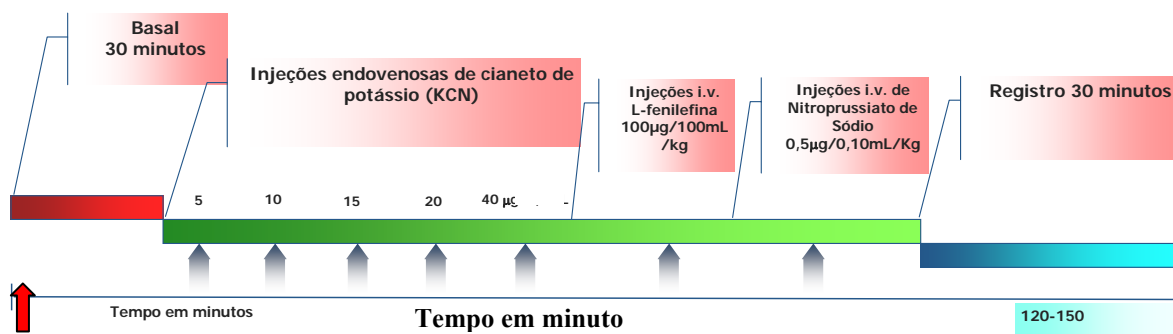
**Figura 6 - Esquema ilustrativo da bifurcação carotídea. A seta à direita indica a localização da artéria do corpúsculo carotídeo, CB= Carotid Body (modificado de Franchini e Krieger, 1992).**

A interrupção do fluxo sanguíneo para as células quimiossensíveis, através do rompimento da ligadura desse pequeno ramo arterial, que promove morte celular por hipóxia, e conseqüentemente as mesmas deixam de detectar as alterações de  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH sanguíneo, simulando o efeito de uma desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos.

A cirurgia de ligadura das artérias do corpúsculo carotídeo foi realizada um dia antes dos experimentos, em animais anestesiados com tribromoetanol 2,5%. Foi realizada uma incisão longitudinal na linha média do pescoço, expondo os músculos que cobrem a região da traquéia. Logo após esses músculos foram cuidadosamente divulsionados a fim de permitir o acesso à bifurcação carotídea. Na bifurcação carotídea identificou-se bilateralmente a artéria que irriga o corpúsculo carotídeo. Com a utilização de pinças cirúrgicas apropriadas, a artéria do corpúsculo foi cuidadosamente isolada, realizou-se uma hemostasia, e em seguida o rompimento dessa artéria, impedindo a irrigação sanguínea para o corpúsculo carotídeo, produzindo desnervação por isquemia. Uma vez que o nervo do seio carotídeo foi mantido intacto, a utilização desta técnica não caracteriza uma desnervação dos quimiorreceptores carotídeos, mas a degeneração dessas células, mantendo intactos os barorreceptores carotídeos. Esse procedimento cirúrgico foi realizado bilateralmente e a eficácia da ligadura bilateral foi avaliada posteriormente através de injeções i.v. de KCN. Em nossos experimentos, após a cirurgia de desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos, houve perda de muitos animais do nosso modelo experimental.

#### *3.5.2.4 - Protocolo Experimental para Estimulação do Quimiorreflexo após a Desnervação Carotídea*

Após um período de 24h da desnervação carotídea, repetiu-se o mesmo protocolo experimental de antes da desnervação figura 05. Antes de iniciar os experimentos, os animais um período de estabilização de 20 a 40 minutos. Para estimulação dos quimiorreceptores antes da desnervação carotídea, foram utilizadas injeções em bolus de solução de cianeto de potássio (KCN, Sigma Chemical St. Louis, MO) nas doses de 5; 10; 15; 20 e 40  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , i.v. e uma dose placebo de PBS pH 7,2, de maneira aleatória. Essa solução foi injetada através da cânula venosa, previamente implantada na veia femoral do animal.



## Desnervação Carotídea

Figura 7 - Protocolo experimental após a desnervação carotídea.

### 3.5.2.5 - Protocolo Experimental para Estimulação do Barorreflexo após a Desnervação Carotídea

Para estimulação do Barorreflexo foram utilizadas injeções endovenosas em *bolus* de L-fenilefrina nas doses de 100 µg/Kg e nitroprussiato de sódio na dose 0,5 µg/Kg/rato, ambas através de uma rampa de infusão 1,5 mL/h, endovenosa. Para os parâmetros basais de PAM e FC foram analisados 5 minutos de registro após o período de estabilização.

### 3.6 - Análise do Reflexo Quimiorreceptor

A análise do Reflexo Quimiorreceptor foi realizada calculando-se a variação máxima dos parâmetros Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) antes e após a administração da droga. Consistiu em medir-se a variação de PAM e FC decorrentes da administração de KCN tomando-se a diferença entre o maior ponto imediatamente posterior à injeção da droga e o menor ponto referente ao efeito máximo da droga desconsiderando-se efeitos posteriores.

As análises das variações foram realizadas no software Chart for Windows<sup>®</sup>. Os parâmetros PAM e FC foram recalculados *off line* pico a pico sistólico e foi aplicado um *smoothing* com janela de 201 pontos para filtragem dos dados.

Estes dados foram transformados em uma curva dose-resposta e a comparação entre os grupos foi feita dose a dose avaliando-se as respostas médias referentes a cada grupo utilizando-se o teste t de Student e considerando-se como diferentes significativamente apenas aqueles pares de médias cujo valor de  $P < 0,05$ .

### ***3.7 - Curva Dose-Resposta ao KCN***

Para determinar a dose de KCN a ser utilizada em nossos ensaios, estabelecemos uma curva dose-resposta para tal droga. Os animais foram submetidos à cirurgia de implantação das cânulas na artéria e veia femorais 24 horas antes dos ensaios com KCN. No dia seguinte os animais foram acondicionados em gaiola de acrílico, com acesso a água e ração *ad libidum*. Foram feitos registros simultâneos de PAP, FC e PAM. Após um período de adaptação dos animais às novas condições ambientais, foram injetadas através da cânula venosa as diferentes doses de KCN (5; 10; 15; 20 e 40 µg/kg; i.v. e uma dose placebo de PBS pH 7,2.), de maneira aleatória. Realizou-se após uma curva dose-resposta ao KCN para as respostas cardiovasculares (hipertensão e bradicardia). Esse protocolo experimental foi repetido nos diferentes modelos experimentais, animal controle e desnutrido, pós a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo, com objetivo de verificar se o efeito do KCN era específico sobre os quimiorreceptores carotídeos.

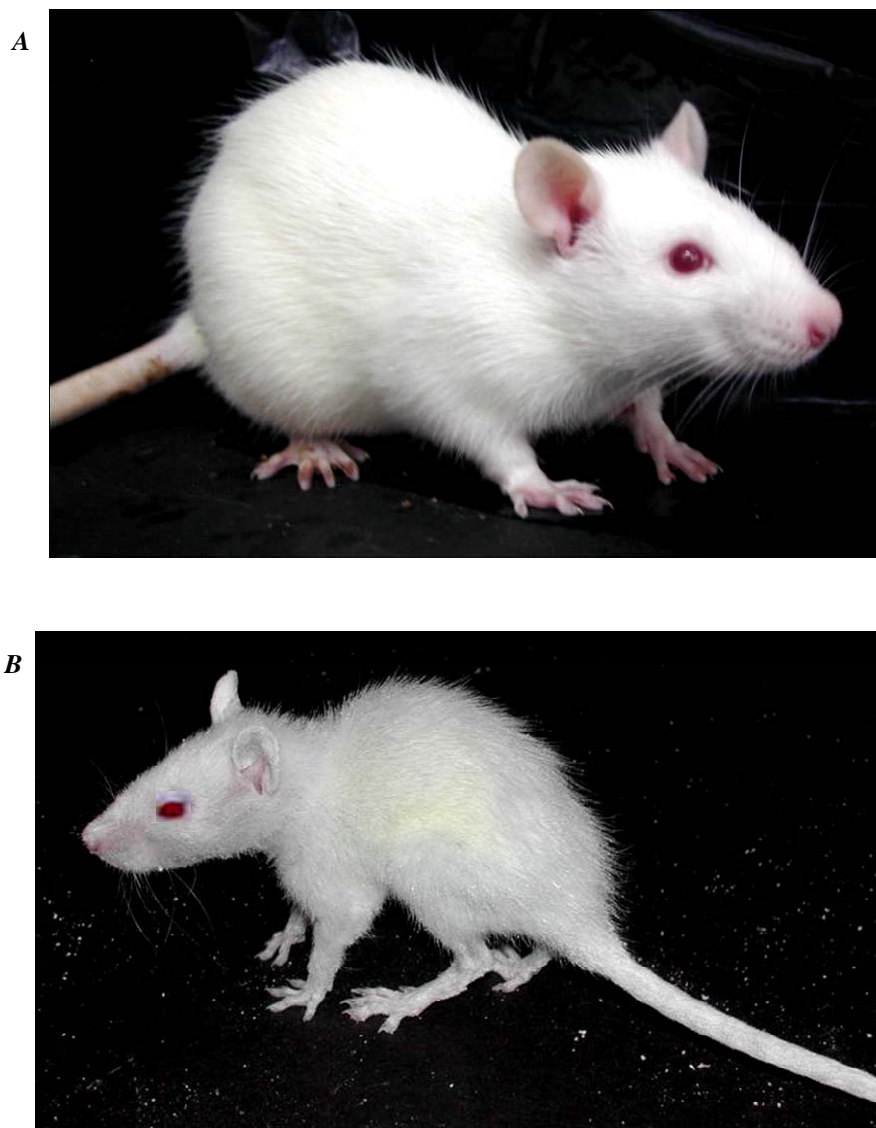
### ***3.8 - Análise Estatística***

A análise estatística foi avaliada no software Sigma Stat for Windows (versão 2.03, 1995). Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (EPM) e aos resultados foi aplicada o teste t-student. O teste t-student foi utilizado para comparação de dois grupos. As diferenças estatísticas foram aceitas como sendo significativas para  $P < 0,05$ .

## **4 - Resultados**

### **4.1 - Efeito da desnutrição sobre o peso corporal dos animais controle e desnutrido**

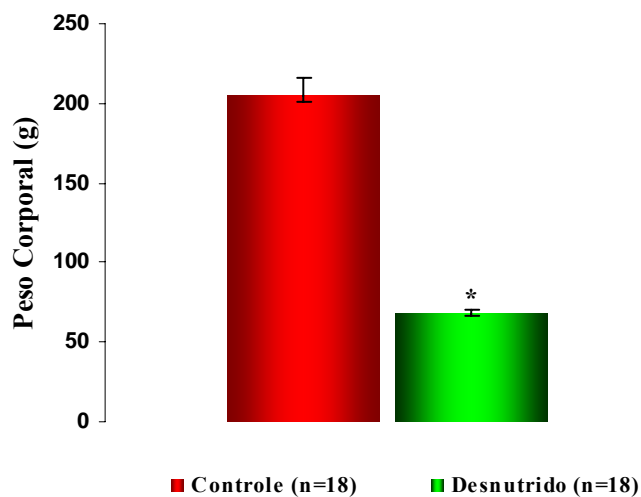
Observamos e nossos resultados que os pesos corporais dos animais submetidos à dieta hipoprotéica apresentaram uma redução de 67%. Percebe-se, por comparações visuais entre os dois grupos em estudo durante as cirurgias e até mesmo durante os experimentos, que os ratos desnutridos apresentaram, menor estatura, menos tecido adiposo e também queda de pêlos, como representado na *figura 8*.



**Figura 8 – Painel A (Animal Controle); Painel B (Animal Desnutrido).**

#### ***4.1 - Efeito da desnutrição sobre o peso corporal dos animais controle e desnutrido***

Ao final do período de restrição protéica, os animais desnutridos (n=18) apresentaram peso entre  $68 \pm 1$  gramas. Por outro lado, os animais do grupo controle (n=18) apresentaram peso entre  $204 \pm 3$  gramas. Estes resultados estão representados na *figura 9*.



***Figura 9 - Peso corporal dos ratos ao final da desnutrição.***  
*\*  $P < 0,05$  (teste t de Student)*



## 4.2 - Parâmetros Bioquímicos

### 4.2.1 - Efeitos da desnutrição e da desnervação quimiorreflexa sobre alguns parâmetros bioquímicos

A desnutrição afetou os parâmetros bioquímicos analisados (glicose, proteínas totais e albumina). Já a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos não alterou os parâmetros bioquímicos (glicose, proteínas totais e albumina plasmática) dos animais dos grupos controle (n= 4) e desnutrido (n= 4), como demonstrado na *tabela 3*.

*Tabela 2 – Media ± erro padrão dos parâmetros bioquímicos*

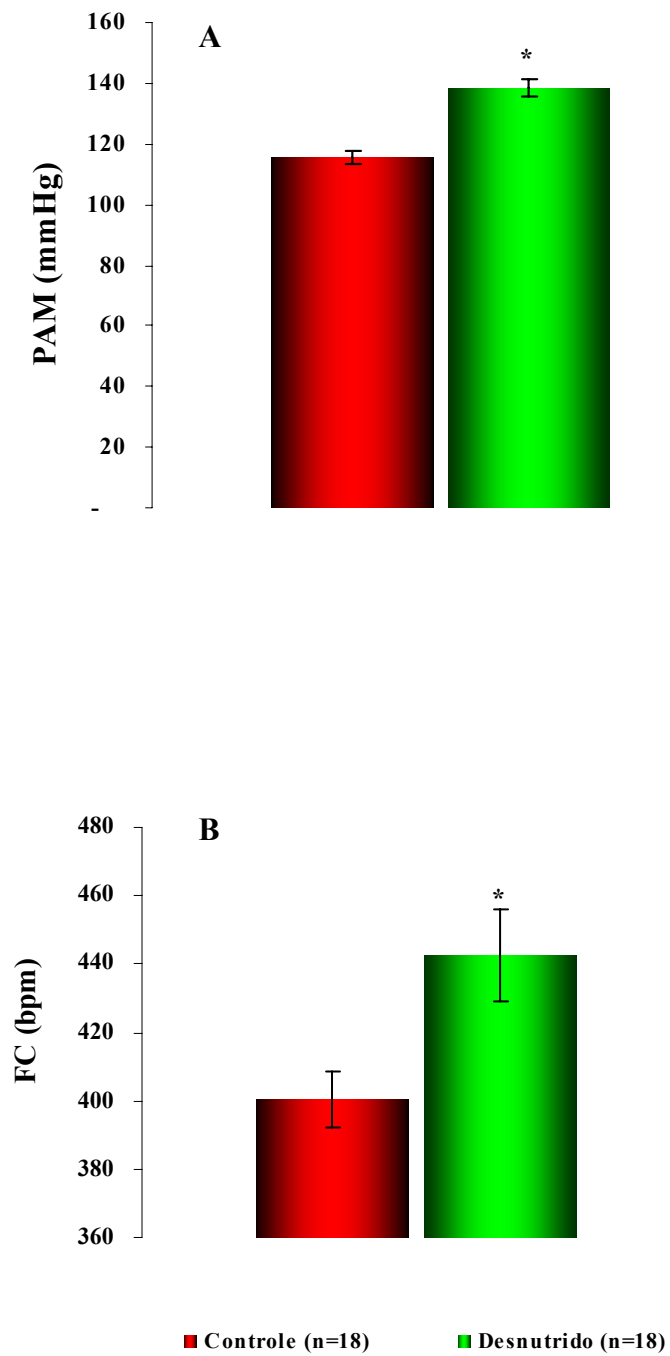
Parâmetros Bioquímicos	Grupo controle antes da desnervação	Grupo controle após a desnervação	Grupo desnutrido antes da desnervação	Grupo desnutrido após a desnervação
Glicose (mg/dL)	119.2 ± 15.1	115,7 ± 10.1	95.0 ± 7,10 <sup>*</sup>	88.0 ± 3,90
Proteína Total (g/dL)	7,1 ± 0,02	7.0 ± 0.36	6.0 ± 0,90 <sup>*</sup>	5.7 ± 0.04
Albumina Plasmática (g/dL)	4.0 ± 0.47	4.0 ± 0.37	2.6 ± 0.03 <sup>*</sup>	2.4 ± 0.03

*\* P<0,05 (teste t de Student)*

### 4.3 - Efeito da desnutrição sobre a PAM e FC basais dos grupos controle e desnutrido, antes da ligadura bilateral seletiva da artéria do corpúsculo carotídeo

Os níveis de PAM e FC foram avaliados por um período de 10 minutos, antes do início dos experimentos, em animais do grupo controle (n=18) e desnutrido (n=18). Esses resultados estão representados na *figura 10*.

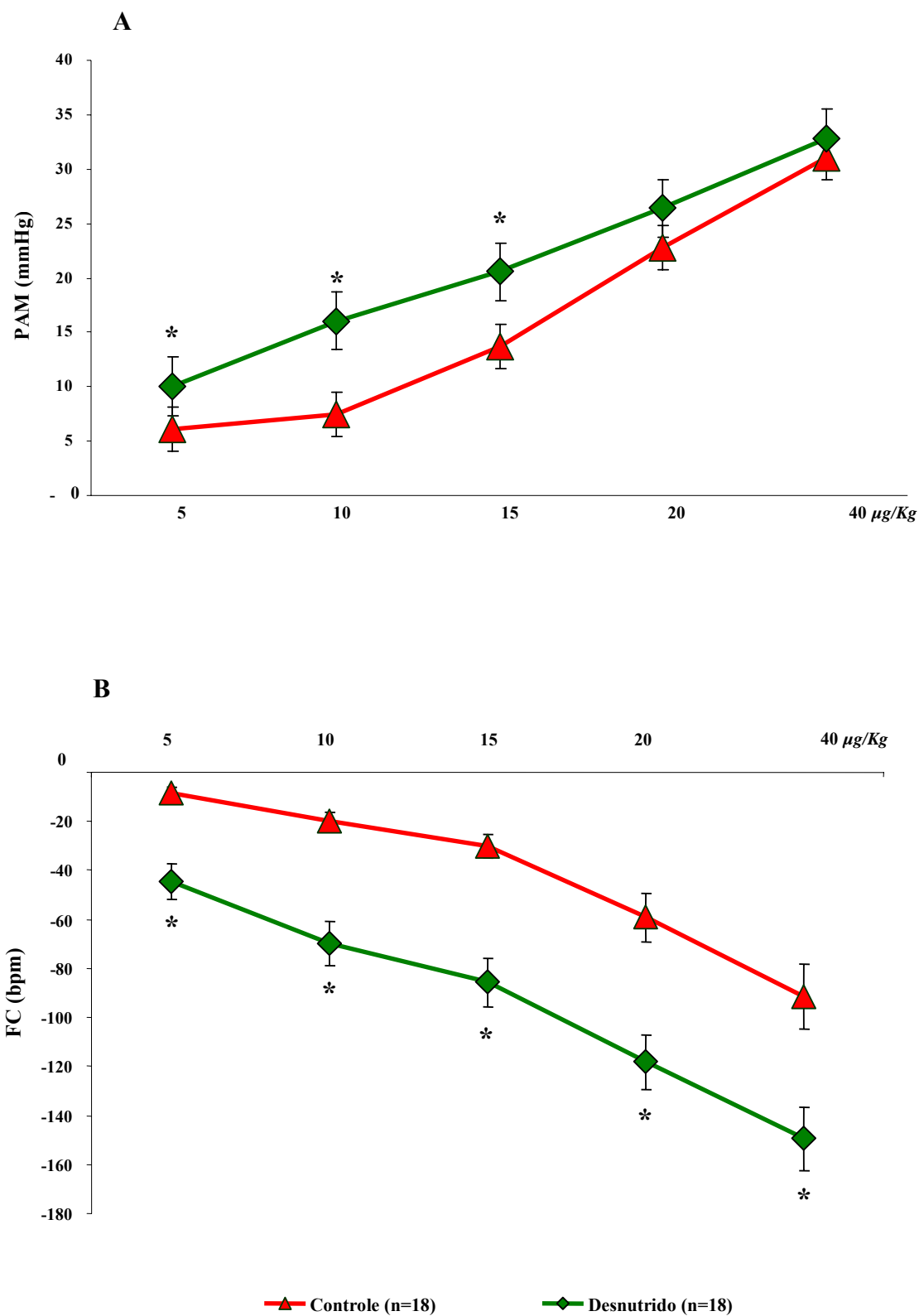
O grupo desnutrido apresentou um aumento significativo dos níveis basais de PAM (139±3 mmHg) e FC (442±13 bpm) em relação ao grupo controle (115±2 mmHg e 401±8 bpm).



**Figura 10 – Valores basais de PAM (painel A) e FC (painel B).**  
\*  $P < 0,05$  (teste *t* de Student)

#### ***4.3.1 - Respostas cardiovasculares promovidas pela ativação do quimiorreflexo decorrentes de injeções endovenosas de cianeto de potássio (KCN), antes da desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos***

A *figura 11* representa alterações pressoras e bradicárdicas dose-dependente em ratos não-anestesiados, grupo controle (n= 18) e desnutrido (n= 18), em resposta às diferentes doses de KCN. Observa-se que os valores médios referentes às respostas bradicárdicas, induzidos pelas diferentes concentrações de KCN (5, 10, 15, 20, 40 µg/kg), apresentaram-se aumentadas em todas as concentrações nos animais do grupo desnutrido quando comparados aos seus controles. Já as respostas pressoras, apresentaram-se aumentadas nas concentrações de 5, 10 e 15 µg/kg.

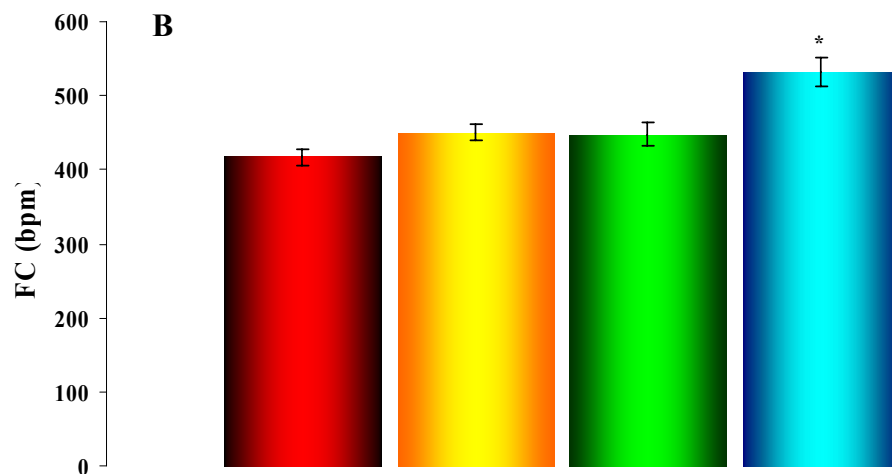
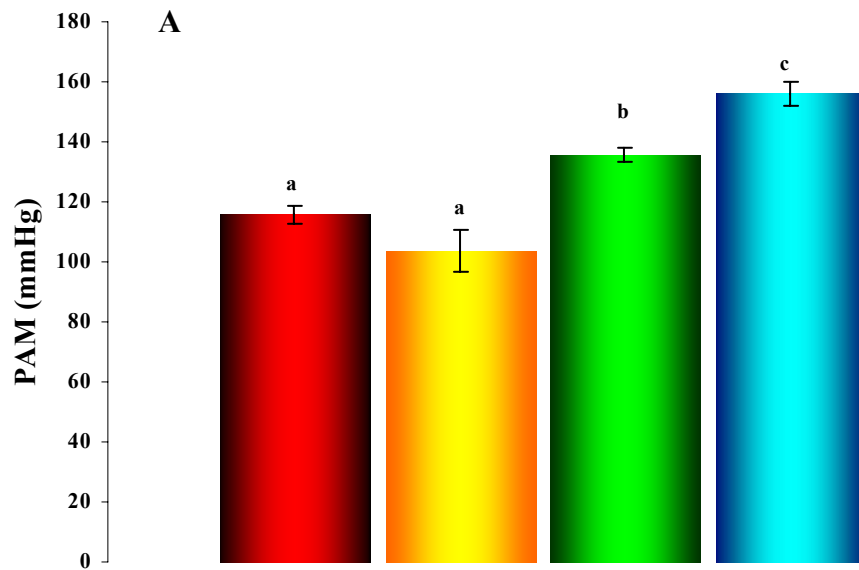


**Figura 81 – Variações de PAM (painel A) e FC (painel B) em resposta à injeção de KCN ( $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , i.v.), em ratos acordados com os quimiorreceptores carotídeos intactos. \*  $P < 0,05$  (teste t de Student)**

#### ***4.3.2 – Pressão Arterial Média (PAM) e Frequência Cardíaca (FC) em ratos controles e desnutridos após a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo***

Após a ligadura bilateral da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo, os níveis basais de PAM e FC foram avaliados, no grupo controle (n=8) e desnutrido (n=8). Estes resultados estão representados na *figura 12*.

O grupo desnutrido apresentou um aumento significativo dos níveis basais de PAM antes  $135 \pm 2$  mmHg versus após  $156 \pm 4$  mmHg a desnervação quimiorreflexa. Também fora percebido, no animal desnutrido, um aumento significativo nos níveis basais de FC antes  $448 \pm 16$  bpm versus após  $531 \pm 19$  bpm após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos. O grupo controle não apresentou diferença nos valores de PAM ( $116 \pm 3$  versus  $104 \pm 7$  mmHg) e FC ( $417 \pm 12$  versus  $450 \pm 11$  bpm), antes e após a desnervação quimiorreflexa.

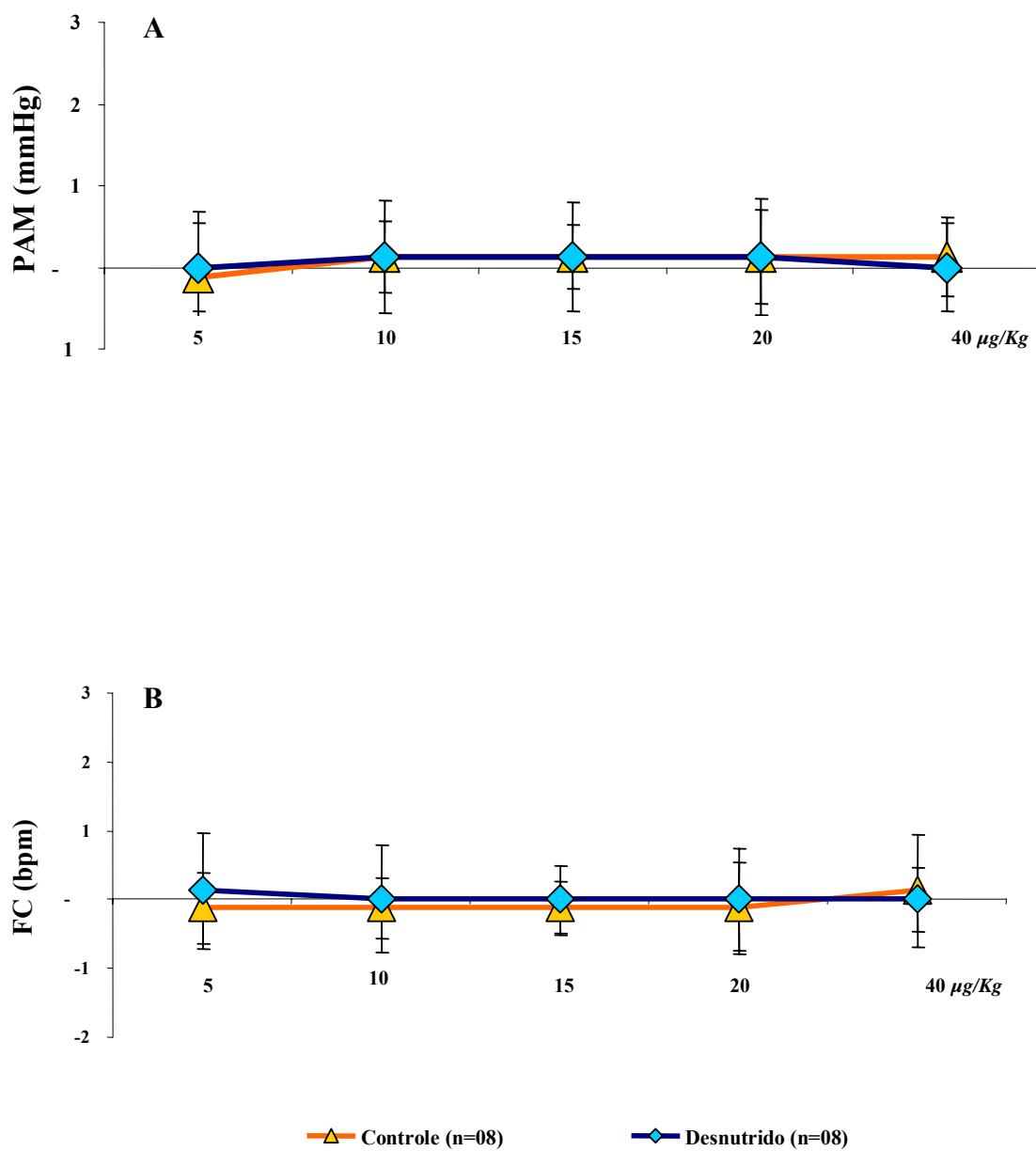


■ Controle antes desnervação (n=08)     ■ Controle após desnervação (n=08)  
■ Desnutrido antes desnervação (n=08)     ■ Desnutrido após desnervação (n=08)

*Figura 92– Valores basais de PAM (painel A) e FC (painel B), 24h após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos. \* P<0,05 (teste t de Student)*

### ***4.3.3 - Respostas cardiovasculares promovidas pela ativação do quimiorreflexo decorrentes de injeções endovenosas de KCN após a desnervação carotídea.***

Após a ligadura bilateral da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo, observa-se que as respostas cardiovasculares induzidas pelas diferentes concentrações de KCN foram completamente abolidas, tanto nos animais do grupo controle (n= 8) quanto no grupo desnutrido (n= 8). Não observamos respostas pressora nem bradicárdica, referente a nenhuma das concentrações de KCN (5, 10, 15, 20, 40 µg/Kg), entre os dois grupos em estudo (*figura 13*).

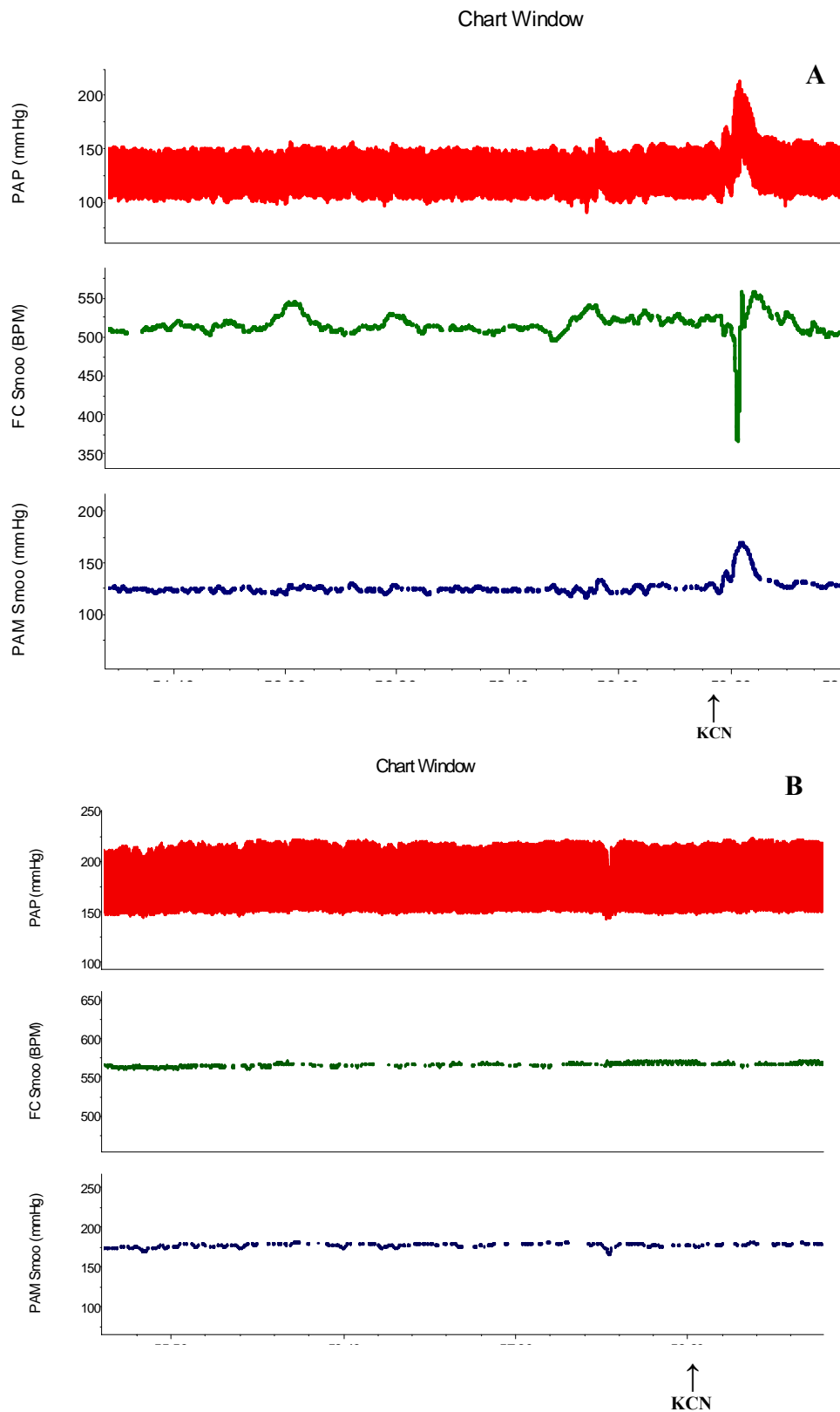


**Figura 13 – Variações de PAM (painel A) e FC (painel B), em resposta à injeção de KCN (µg/Kg, i.v.) em ratos acordados, 24h após a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo. \* P<0,05 (teste t de Student).**



#### ***4.3.4 – Respostas cardiovasculares promovida pela ativação dos quimiorreceptores decorrentes de injeções endovenosas de KCN***

A *figura 14* representa um traçado típico mostrando os efeitos cardiovasculares induzidos pela injeção de KCN (40 µg/kg, i.v.) em um animal desnutrido, com os quimiorreceptores carotídeos intactos (painel A) e com os quimiorreceptores carotídeos ausentes (painel B). No painel A, observa-se que o KCN (40 µg/kg, i.v.) promoveu respostas cardiovasculares caracterizadas por um aumento de pressão arterial e bradicardia. Já no painel B, podemos observar que além da abolição das respostas pressora e bradicárdica, houve também um aumento significativo dos valores basais da pressão arterial pulsátil e frequência cardíaca após a remoção dos quimiorreceptores.

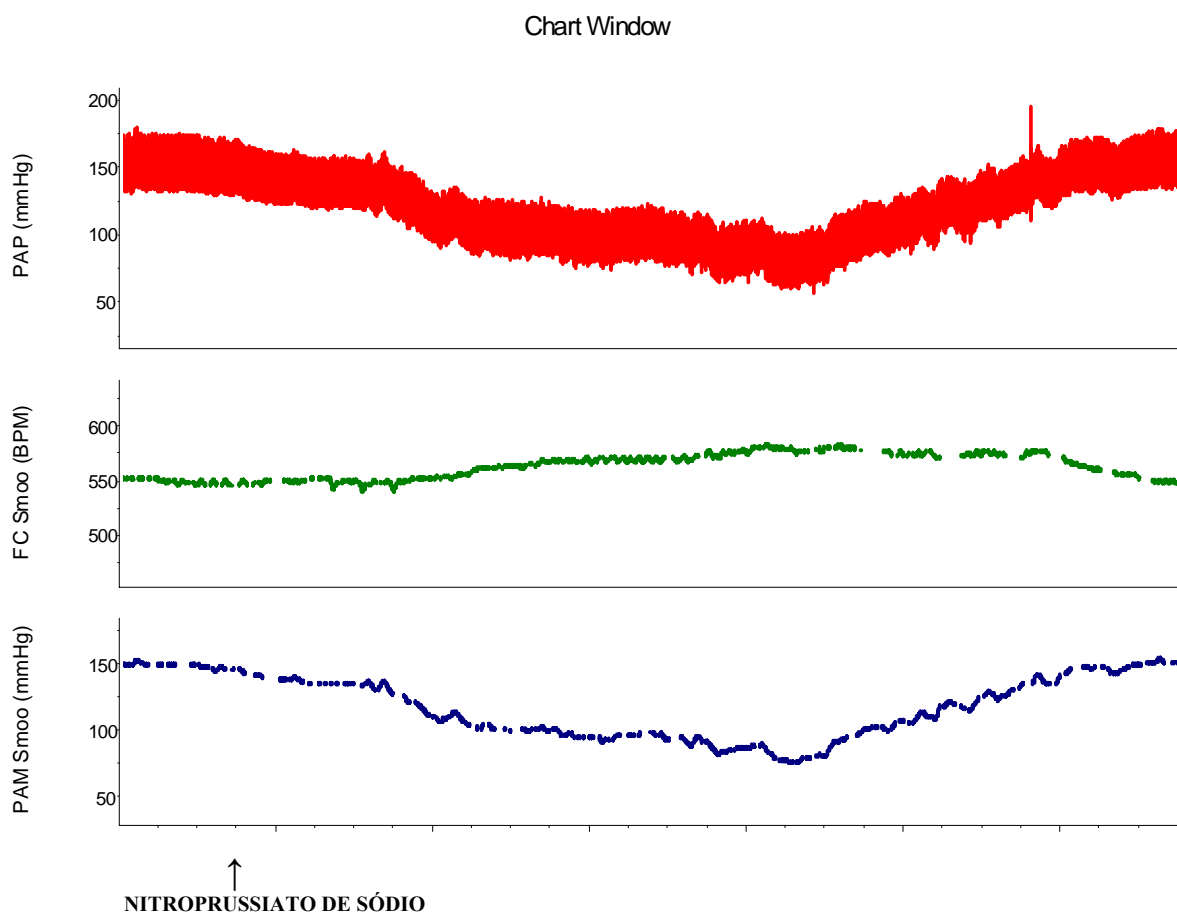


**Figura 104** – Alterações na PAM (mmHg), FC (bpm) e PAP (mmHg) em resposta à injeção de KCN na dose de 40 µg/Kg, i.v., em um rato desnutrido, não anestesiado, antes (painel A) e após (painel B) a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (software Chart for Windows®).

#### 4.3.5 – Resposta cardiovascular promovida pela ativação dos barorreceptores decorrentes de injeções endovenosas de nitroprussiato de sódio

Para estimulação do barorreflexo (após a deservação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos) foram utilizadas injeções endovenosas de L-fenilefrina na concentração de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e nitroprussiato de sódio na concentração 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , através de uma rampa de infusão 1,5 mL/h.

A *figura 15* representa um traçado típico mostrando os efeitos cardiovasculares (hipotensão e taquicardia) induzidos pelo nitroprussiato de sódio, em um animal desnutrido.



**Figura 115 – Alterações na PAM (mmHg), FC (bpm) e PAP (mmHg) em resposta à injeção de nitroprussiato de sódio (0,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , i.v.), através de uma rampa de infusão 1,5 mL/h.**

## 5 – *Discussão*

Nossos resultados sugerem que a desnutrição hipoprotéica produziu importantes alterações na atividade quimiorreflexa e ainda, de maneira surpreendente a desnervação quimiorreflexa promoveu aumento da pressão arterial e frequência cardíaca basais nos ratos submetidos ao nosso modelo de desnutrição protéica. Tanto as hipertensões quanto as bradicardias, decorrentes da ativação dos quimiorreceptores carotídeos, após injeções endovenosas de cianeto de potássio, promoveram uma maior resposta, tanto pressora quanto bradicárdia dessas respostas cardiovasculares nos ratos desnutridos. Esses resultados expressam importantes variações quimiorreflexas no controle da regulação cardiovascular. Nosso procedimento experimental envolve, principalmente, os corpúsculos carotídeos e, portanto, sua presença e/ou ausência muito provavelmente determinaram as alterações cardiovasculares que seqüencialmente discutiremos.

Nas últimas décadas, as questões nutricionais relativas à carência de nutrientes tem se tornado objeto de estudo em vários laboratórios de pesquisa. Tanto os países considerados de 1<sup>o</sup> mundo, quanto outros em desenvolvimento, tem sofrido as conseqüências causadas pela desnutrição. Devido a este insulto nutricional ter uma magnitude social bastante significativa, várias são as linhas de pesquisa que tentam estudar os fenômenos fisiopatológicos causados pela desnutrição, com o objetivo de melhor compreendê-los e desvendá-los. Estes estudos têm revelado dados epidemiológicos e experimentais de grande importância para o contexto da saúde pública (Sawaia, 2003). Diversos trabalhos vêm demonstrando que a desnutrição em humanos conduz às repercussões fisiopatológicas na prevalência e incidência de algumas doenças crônico-degenerativas tais como, hipertensão (Barker e cols., 1990), doenças coronarianas (Barker e cols., 1993), diabetes tipo II (Phillips e cols., 1994) e doenças renais (Hoy e cols., 1999). Apesar destes estudos sobre os efeitos deletérios causados pela desnutrição derivar, com maior frequência, de observações epidemiológicas do que de averiguações experimentais.

Estudos em animais têm permitido um maior entendimento, sobre as alterações fisiopatológicas causadas pela desnutrição. (Hoffman e cols., 2000; Sawaya e cols., 2003). Diversos são os protocolos experimentais empregados para induzir a desnutrição em animais, principalmente no rato. A desnutrição pode ocorrer antes, durante e após a amamentação. Alguns estudos referem-se à redução de proteínas das

fêmeas grávidas (Pedrosa M.T.e Moraes-Santos T., 1987), outros, aumentando o tamanho da ninhada, provocando competição pelo leite materno (Belmar, 1996). Em nossos experimentos, optamos por induzir a desnutrição reduzindo o teor protéico dos ratos após o desmame. Neste protocolo, o teor de proteína (caseína) oferecido ao grupo experimental, foi reduzido de 15% para 6%, representando uma redução do teor protéico de 60%, na quantidade oferecida. É importante destacar que as duas dietas oferecidas aos animais apresentam a mesma quantidade de quilocalorias (Kcal) por grama de dieta (422 Kcal/100g) sendo, portanto, isocalóricas. Esta metodologia de desnutrição pós-desmame, utilizada em nossos experimentos, e em trabalhos anteriores do nosso Laboratório (Tropia e cols., 2001), assemelha-se a outras metodologias da literatura (Agarwal e cols., 1981; Benabe e cols., 1993; Yokogoshi e cols., 1992). Pretendemos, em um futuro próximo, avaliar essas mesmas alterações em animais em um estado de desnutrição mais precoce, para compararmos os grupos e tentarmos elucidar os efeitos que a desnutrição pode causar sobre o funcionamento de alguns sistemas e parâmetros cardiovasculares, nesses animais.

Em nossos resultados observamos que os pesos corporais dos animais submetidos à dieta hipoprotéica apresentaram uma redução de 67%, sendo estatisticamente diferente quando comparados aos seus respectivos controles ( $68 \pm 1$  versus  $204 \pm 3$  g), como estão representados na *figura 07, tabela III e IV* do anexo. Percebe-se, por comparações visuais entre os dois grupos em estudo durante as cirurgias e até mesmo durante os experimentos, que os ratos desnutridos apresentaram, menor estatura, menos tecido adiposo e também queda de pêlos. Estes resultados mostram que a restrição protéica afetou o crescimento e o peso destes animais. Lucas (1998) sugere que a redução do peso corporal, ao final da desnutrição, é considerada um indicador básico de comprovação da desnutrição. É evidente que a desnutrição hipoproteica nos primeiros dias de vida do animal pode afetar a proliferação celular de forma permanente e também o tamanho desses ratos, pois pode ocorrer um prejuízo no desenvolvimento corporal através da depleção de massa muscular e diminuição de peso (Carraza, 1991; Benabe J.E.e Martinez-Maldonado M., 1993). Trabalhos realizados em ratos mostram esta associação entre desnutrição e baixo peso corporal (Zucoloto e cols., 1975; Kim e cols., 1994; Oliveira e cols., 2004). Vários estudos mostram que desnutrição pode interromper o processo de divisão celular, em uma resposta adaptativa do organismo a este insulto alimentar (Widdowon, 1963; Srivastava e cols., 1974). De fato, o organismo promove essas adaptações para se ajustar às condições nutricionais adversas e

sobreviver (Carraza, 1991; Martinez-Maldonado e Benabe, 1993). É sabido que a proteína é requerida para o crescimento de novos tecidos, bem como para a manutenção e maturação dos mesmos, pois ela fornece todos os aminoácidos requeridos para a formação de tecidos corporais, enzimas e hormônios. A ausência de ganho de peso mostra que o baixo conteúdo protéico da dieta, provavelmente, não disponibiliza proteínas para formação e crescimento.

Conforme relatamos anteriormente, nossos resultados determinaram uma importante diminuição no crescimento, corroborando dados da literatura em relação ao baixo peso em animais desnutridos. Interessantes resultados são encontrados e relatados também em crianças (Hoffman e cols., 2000; Sawaya e cols., 2003), onde os autores mostram que existem alterações metabólicas em tecidos e sistemas que participam da homeostase do organismo, em crianças expostas à desnutrição, afetando a conservação de energia. Crianças com baixa estatura apresentam prejuízo na oxidação de gordura, o que leva ao aumento da prevalência de obesidade na vida adulto (Hoffman e cols., 2000; Sawaya e cols., 2003). No Brasil e em países em desenvolvimento, estudos mostram que locais com alta prevalência de adultos obesos coincidem com as altas prevalências de desnutrição (Sawaya e cols., 1995; Sawaya e cols., 2003).

Em nossos experimentos, avaliamos alguns parâmetros bioquímicos: proteínas totais, albumina plasmática e glicose. Estes parâmetros bioquímicos também são considerados como marcadores de desnutrição. Como nosso protocolo experimental abrange os corpúsculos carotídeos, realizamos as dosagens sanguíneas destes parâmetros bioquímicos antes e após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos. Corroborando dados do nosso laboratório (Amaral e cols., 2005), os resultados apresentados na *tabela II*, mostram que os ratos desnutridos apresentaram níveis de proteínas totais e albumina plasmática reduzidos, em relação aos respectivos ratos controles (Escriva e cols., 1991; Young e cols., 1985). Acredita-se que a diminuição da albumina seja, principalmente, resultado do *déficit* de aminoácidos no plasma, sendo esses resultados similares aos encontrados em outros trabalhos da literatura (Escriva e cols., 1991; Young e cols., 1985). Após a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo, não percebemos alterações nos parâmetros bioquímicos (proteínas totais e albumina) em nenhum dos grupos em estudo (*tabela II*).

É sustentada a hipótese de que os corpúsculos carotídeos detectam alterações nos níveis de glicose sanguínea, pois respondem a alterações de glicemia (Obeso, Almarez,

Gonzalez, 1986; Alvarez e cols., 1988; Koyama e cols., 2000). Em 2002, Pardal e colaboradores sugeriram que as células glomais do corpúsculo carotídeo, que normalmente respondem a situações de hipóxia, através da ativação simpática, também detectam e traduzem variações fisiológicas de glicose, estimulando fibras sensoriais aferentes pela mesma via simpática. Esses autores acreditam que as células glomais do corpúsculo carotídeo possuem alguma participação na glicopenia, sendo que o efeito da detecção das concentrações de glicose pelas células glomais seria dependente da concentração da mesma (Pardal e cols., 2002). É interessante destacar que os corpúsculos carotídeos possuem alta taxa metabólica (4 a 5 vezes mais vascularizados que o cérebro), e qualquer *déficit* pode ser detectado por essas células. Também vale destacar a localização anatômica estratégica dos corpúsculos carotídeos e daí, sua especial participação na homeostase, principalmente do cérebro, pois os neurônios são vulneráveis tanto a falta de glicose, como de oxigênio. Logo, acredita-se que os quimiorreceptores carotídeos tenham um importante papel como sensores de O<sub>2</sub>, tanto na hipóxia quanto na glicorregulação (Pardal e cols., 2002). Devido a esta hipótese, foram analisados níveis glicêmicos dos grupos em estudo, antes e após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos.

Quanto as níveis de glicose observados, antes da desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos, os resultados corroboraram dados já descritos em nosso laboratório (Amaral e cols., 2005), sendo que os animais do grupo desnutrido apresentaram uma diminuição nos níveis de glicose em relação ao grupo controle. Esses valores glicêmicos observados estão dentro da faixa de normalidade para ratos, segundo (Olfert E.D. e Cross, 1993). Esta hipoglicemia observada parece estar relacionada aos efeitos da desnutrição, pois vários trabalhos em humanos e em animais têm sugerido que a desnutrição causa uma alteração na homeostase da glicose (Young e cols., 1985; Agote e Goya, 2001). Outros autores, Alleyne e cols. (1972), estudaram níveis glicêmicos em crianças desnutridas e observaram uma diminuição desses níveis, que pode ser explicado tanto pela absorção inadequada de glicose, como pela deficiência no processo de glicogenólise. Na desnutrição também se percebe aumento da neoglicogênese, fator positivo na manutenção da glicemia sistêmica. Este aumento poderia estar relacionado ao cortisol elevado, associado à diminuição dos níveis de insulina (Alleyne e cols, 1972). Níveis baixos de insulina em jejum são observados em crianças desnutridas (Robison e cols., 1980) e em ratos (Heard e cols., 1977). A baixa

utilização periférica de glicose poderia relacionar-se com a tentativa de poupá-la, para melhor utilização desta para o SNC. Também foi observado que os ratos desnutridos são mais sensíveis à ação da insulina e apresentam maior captação e utilização de glicose pelos músculos diafragma, gastrocnêmico e coração (Agote e Goya, 2001; Escriba e cols., 1991; Young e cols., 1985).

Sugerimos que os níveis de glicose sangüínea, apesar de terem apresentado uma ligeira diminuição, permaneceram inalterados devido ao fato de que, a cirurgia de desnervação seletiva da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo (Franchini e Krieger, 1992) interrompe o fluxo sangüíneo para esta área, produzindo desnervação por isquemia das células quimiossensíveis. Essa técnica cirúrgica não caracteriza uma desnervação dos corpúsculos carotídeos, mas a degeneração dessas células quimiorreceptoras por hipóxia. Logo, na cirurgia inativamos apenas parte das células do corpúsculo carotídeo, talvez esse seja o motivo de não termos achado alterações nos níveis glicêmicos analisados. As dosagens de glicose após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores não apresentaram diferença entre os grupos em estudo, comparando as dosagens antes e após a cirurgia de desnervação dos quimiorreceptores. Em nossos experimentos esperávamos que houvesse variação nos níveis de glicose analisados, tendo em vista a hipótese de participação dos quimiorreceptores na glicorregulação, neste aspecto, tal fato não foi observado.

Considera-se que a desnutrição em fases iniciais da vida pode produzir alterações na homeostase dos sistemas do organismo, levando a uma série de modificações fisiológicas, incluindo distúrbios cardiovasculares, diabetes e hipertensão. Diversas evidências experimentais suportam a idéia de que a deficiência de proteínas interfere na atividade do sistema nervoso neurovegetativo, possibilitando alterações na atividade simpática e, por conseguinte, na pressão arterial (Young e cols., 1985; Hawkins e cols., 2000). Estudos realizados em ratos submetidos a uma dieta hipoprotéica verificaram, nesses animais, um aumento da atividade simpática, com aceleração do processo de “*turnover*” de norepinefrina, mostrando que a composição da dieta poderia contribuir para alterações na atividade do Sistema Nervoso Simpático (Young e cols., 1985).

Dados do nosso laboratório sugerem que após a administração de prazosin (1 mg/kg, i.v.) ocorreu uma maior queda de pressão arterial seguida de uma maior taquicardia no grupo de animais desnutridos em relação aos seus respectivos controles



(Tropia e cols., 2001). Estes dados nos permitem sugerir uma hiperatividade simpática vasomotora. No entanto, nesse mesmo trabalho, os autores não observaram um aumento significativo da PA. Em trabalhos posteriores, utilizando metodologias mais precisas de registro e análise da PA, por um tempo mais prolongado, foi demonstrado um aumento significativo dos níveis basais de pressão arterial média e frequência cardíaca nesses animais. Também se observou uma maior variabilidade tanto da pressão arterial e frequência cardíaca, sugerindo um possível aumento da atividade simpática, pelo menos no que diz respeito a esta regulação cardíaca (Oliveira e cols. 2004). Em nosso trabalho, os níveis basais de PAM e FC do grupo desnutrido, apresentaram-se elevados em relação ao grupo controle. Numa sugestiva demonstração de aumento da atividade simpática cardíaca, em nosso modelo nutricional, observamos também uma diminuição no índice autonômico cardíaco (IAC), indicando que a modulação simpática sobre os níveis basais de FC parece prevalecer sobre a vagal, sugerindo um predomínio da atividade simpática em ratos desnutridos, na regulação de FC (Martins e cols., 2003). O aumento da atividade simpática ou a diminuição da atividade parassimpática são capazes de promover quedas nos valores de FC intrínseca. Dessa maneira, a redução do IAC pode ocorrer devido a um aumento da atividade simpática sobre a FC, redução da atividade vagal ou a somatória das duas situações. Dados ainda não publicados do nosso laboratório indicam um aumento do efeito simpático, redução do efeito vagal sobre a modulação da FC nesse modelo experimental (dissertação de mestrado, Loss e cols. 2006). Nossos resultados apontam para um aumento da atividade simpática em ratos submetidos a uma dieta hipoprotéica, tendo como consequência direta, alterações na PA e FC, em relação aos ratos do grupo controle. Dessa maneira, esse conjunto de resultados nos permite sugerir, que a desnutrição protéica induzida após a amamentação, por um período de 35 dias, é capaz de proporcionar importantes alterações em mecanismos de controle cardiovascular.

Estudos recentes vêm demonstrando cada vez mais o importante papel dos quimiorreceptores periféricos nos mecanismos neurais envolvidos no controle da pressão arterial e da frequência cardíaca (Spyer, 1990; Guyenet e Koshiya, 1992; Marshall, 1994; Felder e Mifflin, 1994). Os aferentes autonômicos envolvidos nas respostas cardiovasculares induzidas pela ativação dos quimiorreceptores carotídeos, Franchini e Krieger (1993) e Haibara e cols. (1995), demonstraram que as respostas de aumento da hipertensão e bradicardia induzidas pelo KCN são decorrentes da ativação

dos componentes autonômicos simpáticos e parassimpáticos, respectivamente. Esses autores demonstraram que o bloqueio adrenérgico com prazosin (antagonista seletivo dos adrenorreceptores  $\alpha_1$ ) reduziu significativamente a resposta pressora, enquanto que o bloqueio colinérgico com atropina aboliu a bradicardia induzida pelo KCN. Haibara e cols. (1995) observaram que a resposta pressora induzida por KCN, após tratamento com prazosin reduziu em 71%, demonstrando desta maneira, que esta resposta é principalmente resultado da ativação simpato-excitatória do componente vascular.

Em 1995, Haibara e cols. demonstraram que o pré-tratamento dos animais com metil-atropina aboliu a resposta bradicárdica induzida pelo KCN. Esses autores perceberam, uma inversão dessa resposta, ocorrendo taquicardia ao invés de bradicardia, sugerindo que a ativação dos quimiorreceptores carotídeos com KCN, em animais não anestesiados, promove ativação simultânea das vias eferentes cardíacas parassimpática e simpática, com o componente cardio-vagal prevalecendo sobre o componente simpático cardíaco. Os bloqueios autonômicos seletivos mostram que as respostas pressoras e bradicárdicas são ativadas de forma independentes, uma vez que o pré-tratamento com prazosin atenuou a resposta pressora sem alterar a resposta bradicárdica.

Nossos resultados demonstraram que a injeção endovenosa de KCN em ratos não anestesiados tanto do grupo controle quanto do desnutrido, promoveu hipertensão, bradicardia e taquipnéia. Esses efeitos cardiovasculares podem ser considerados exclusivos decorrentes da estimulação dos quimiorreceptores carotídeos, pois a cirurgia da ligadura bilateral da artéria que irriga o corpúsculo carotídeo aboliu completamente as respostas cardiovasculares induzidas pelo KCN. Esses resultados estão de acordo com aqueles previamente observados por Franchini e Krieger (1992, 1993). Estudos realizados por Sapru e Krieger (1977), perceberam que os corpúsculos aórticos são considerados pouco funcionais ou ausentes em ratos, sugerindo que os quimiorreceptores carotídeos são funcionalmente mais importantes que os aórticos.

Um outro aspecto a ser considerado, refere-se aos anestésicos e seus efeitos sobre a neurotransmissão das aferências cardiovasculares, destacando os quimiorreceptores. Nossos experimentos foram realizados em animais acordados devido a grande influência que os anestésicos exercem sobre a regulação autonômica (Guyenet, 2006; Haibara e cols. 1995), demonstraram que os animais anestesiados com uretana ou cloralose apresentaram uma redução da resposta pressora induzida pelo KCN, e

particularmente os animais anestesiados com cloralose, apresentaram uma resposta hipotensora. Esses autores perceberam também que a resposta hipotensora observada não foi de origem quimiorreflexa, uma vez que a ligadura da artéria do corpúsculo carotídeo não modificou essa resposta (Sévoz e cols., 1997). Haibara e cols. (2002), demonstraram também que as alterações de FC induzidas pelo KCN foram praticamente abolidas pela ação dos anestésicos, indicando que os diferentes anestésicos prejudicam ou atenuam as respostas quimiorreflexas de forma importante. Estudos anteriores (Franchini e cols., 1993), realizados em ratos, mostraram que os efeitos pressores, bradicárdicos, aumento da resistência periférica e da atividade simpática induzidos pelo KCN, foram reduzidos nos animais anestesiados com cloralose, pentobarbital sódico ou halotano. Com esses resultados fica evidente que o uso dos diferentes anestésicos podem alterar as respostas finais do quimiorreflexo, sendo importante o estudo desse mecanismo reflexo cardiovascular em animais não-anestesiados.

Um fato interessante a ser registrado é que em nossos experimentos, as hipertensões decorrentes da ativação dos quimiorreceptores carotídeos após injeções endovenosas de cianeto de potássio demonstraram que a restrição protéica causou uma potenciação das respostas hipertensoras em três doses de KCN. Observamos ainda que as respostas bradicárdicas decorrentes da ativação deste mecanismo reflexo, após injeções endovenosas de KCN se mostraram potencializadas em todas as concentrações da droga, nos animais desnutridos em relação aos seus respectivos controles. Esses resultados expressam importantes variações reflexas antes da cirurgia da ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo, e percebe-se que os ratos submetidos à dieta hipoprotéica, as respostas pressoras e bradicárdicas se apresentaram de maneira exacerbada às diferentes doses de KCN. Estes dados nos permitem sugerir que os ratos desnutridos apresentam maior responsividade na resposta quimiorreflexa quando comparada aos seus controles, e também nos permitem sugerir que a desnutrição hipoprotéica produziu alterações na atividade quimiorreflexa desses animais.

Após a cirurgia de desnervação, percebemos que as respostas induzidas pelo KCN (hipertensão e bradicardia), foram completamente abolidas, indicando que a desnervação quimiorreflexa fora eficiente. É importante destacar que os barorreceptores arteriais dos ratos desnutridos permaneceram com o seu funcionamento inalterado, uma vez que a injeção endovenosa de substâncias vasoativas, que promoveram respostas

reflexas cardiovasculares como: hipertensão e bradicardia (fenilefrina), hipotensão e taquicardia (nitroprussiato de sódio).

Em relação à frequência cardíaca e pressão arterial basais, após a cirurgia de desnervação, os ratos do grupo controle não apresentaram alterações nesses valores cardiovasculares, embora tenhamos observado uma certa tendência de queda nos níveis basais de PAM e aumento de FC, corroborando dados de Franchini e Krieger (1992). De maneira surpreendente, observamos que os níveis basais de PAM e FC do grupo desnutrido aumentaram de maneira significativa, quando comparamos este mesmo grupo, antes e após a desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos. Neste aspecto, nos parece surpreendente o aumento dos níveis basais de PAM e FC, haja vista que a cirurgia de desnervação quimiorreceptora carotídea tenha sido o fator causal. Mesmo assim, a compreensão dos fenômenos fisiológicos decorrentes da desnervação quimiorreflexa, dos ratos desnutridos, não nos parece de fácil elucidação, já que a retirada dos quimiorreceptores arteriais promoveram um aumento dos valores basais de PAM e FC. É de se imaginar que a participação dos braços simpático e parassimpático nos ratos desnutridos, dados já relatados em nosso laboratório, estejam de alguma maneira exarcebados, principalmente no que se refere ao aumento da atividade simpática. Neste sentido a retirada dos quimiorreceptores arteriais, parece que de alguma maneira, esteja promovendo uma participação tônica inibitória, o que demonstra mais uma vez, que o insulto nutricional seja um fator desencadeador de importantes alterações neuro-vegetativas.

## ***6- Sumário e Conclusões***

Neste estudo observamos:

**1** - A desnutrição protéica causou uma drástica redução no peso corporal dos ratos desnutridos. Esta redução de peso associado às alterações observadas nos parâmetros bioquímicos sugere que a dieta hipoprotéica (6% contra 15% de caseína) foi eficiente em induzir a desnutrição nesses animais.

**2** – A desnutrição causou diminuição nos valores bioquímicos séricos: proteínas totais, albumina e glicose, os quais foram analisados antes da desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos. Após a cirurgia de desnervação dos quimiorreceptores carotídeos não observamos diferenças nesses parâmetros analisados.

**3** - Os níveis basais de PAM e FC dos ratos desnutridos apresentaram-se significativamente elevados em relação aos animais controles. Estes resultados expressam que a desnutrição protéica promoveu alterações nesses parâmetros cardiovasculares analisados em nosso estudo.

**4** – Nos ratos desnutridos, antes da cirurgia de desnervação dos quimiorreceptores carotídeos, as hipertensões decorrentes da ativação dos quimiorreceptores carotídeos, após injeções endovenosas de cianeto de potássio, (KCN), se mostraram potencializadas em relação ao grupo controle.

**5** - As respostas bradicárdicas induzidas pelo KCN, antes da cirurgia de desnervação, se mostraram potencializadas em todas as concentrações da droga, nos ratos desnutridos.

**6** – Após a cirurgia bilateral de desnervação seletiva dos quimiorreceptores carotídeos percebemos que as respostas induzidas pelo KCN (hipertensão e bradicardia), foram completamente abolidas, indicando que a desnervação quimiorreflexa fora eficiente.

**7** - Após a desnervação bilateral seletiva dos quimiorreceptores carotídeos, injeções endovenosas de fenilefrina e/ou injeções de nitroprussiato de sódio, promoveram respostas

hipertensoras e bradicárdicas e/ou hipotensoras e taquicárdicas, indicando a integridade do reflexo barorreceptor.

**8** – Quanto aos níveis basais de PAM e FC, após a cirurgia de desnervação, percebemos que, os ratos do grupo controle não apresentaram alterações nesses parâmetros cardiovasculares, embora observando uma certa tendência de queda nos níveis basais de PAM e aumento de FC, corroborando dados de Franchini e Krieger (1992). De maneira surpreendente, observamos que os níveis basais de PAM e FC, do grupo desnutrido, aumentaram de maneira significativa quando comparamos este mesmo grupo, antes e após a desnervação seletiva bilateral dos quimiorreceptores carotídeos.

Nossos resultados indicam um aumento na responsividade do quimiorreflexo, além disso, a desnervação quimiorreceptora carotídea promoveu um aumento da PAM e FC basais, sugerindo uma participação tônica inibitória na regulação cardiovascular neste modelo de desnutrição.

## 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. (2001) Glucose uptake and Glucose Transporter Proteins in Skeletal Muscle from Undernourished Rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **281**, E1101-E1109
- ALVAREZ-BUYLLA R. & ALVAREZ-BUYLLA E.R. (1988) Carotid sinus receptors participate in glucose homeostasis. *Respir Physiol* **72**, 347-360,
- AMARAL D.A. (2005) Avaliação Bioquímica, Nutricional e Cardiopulmonar de Ratos Recuperados de uma Desnutrição Protéica. *Dissertação de Mestrado. NUPEB-UFOP.*
- 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., GLUCKMAN P.D., GODFREY K.M., HARDING J.E., OWENS J.A. & ROBINSON J.S. (1993) Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* **341**, 938-941.
- BELL J.M. & SLOTKIN T.A. (1988) Postnatal nutritional status influences development of cardiac adrenergic receptor binding sites. *Brain Research Bulletin* **21**, 893-896.
- BELMAR J.C.P.H.A.&S.-M.R. (1996) Malnutrition early in life impairs alpha-2 adrenoreceptor regulation of noradrenaline release in the rat cerebral cortex. *Nutrition Research* **16**, 1734
- BENABE J.E., WANG S., WILCOX J.N. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1993) Modulation of ANG II receptor and its mRNA in normal rat by low-protein feeding. *Am J Physiol Renal Physiol* **265**, F660-F669
- BERNTHAL, T. (1938) Chemo-reflex control of vascular reactions through the carotid body, *Am. j. Physiol.* **121**(1), 1-19.
- BISCOE, T.J. & DUCHEN, M.R. (1990) Monitoring PO<sub>2</sub> by the carotid chemoreceptor. *News In Physiol. Sci.* **5**, 229-233.
- CARRAZA F.F. (1991) Desnutrição Energético-Protéica. *Nutrição Clínica em Pediatria* 265-278.(Abstract)
- CHASE, H.P.; DORSEY, J. & MC KHANN, G.M. (1967) The effect of malnutrition on the synthesis of a myelin lipid. *Pediatrics*, Spring-field, **40**, 551-9.
- COMROE Jr, J.H. (1939) The location and function of the chemoreceptors of the aorta. *Am. J. Physiol.* **127**, 176-190.

- DALY B.M., HAZZELEDINE, J.L. & HOWE, A. (1965) Reflex respiratory and peripheral vascular responses to stimulation of the isolated perfused aortic arch chemoreceptors of the dog. *J. Physiol.* **177**, 300-322.
- DALY B.M. & UNGAR, A.(1966) Comparison of the reflex responses elicited by stimulation of the separately perfused carotid and aortic body chemoreceptors in the dog. *J. Physiol.* **182**, 379-403.
- DALY M.D., ANGELL-JAMES J.E. & ELSNER R. (1979) Role of carotid-body chemoreceptors and their reflex interactions in bradycardia and cardiac arrest. *Lancet* **1**, 764-767.
- DI MICCO, J.A., SOLTIS, R.P., ANDRESON, J.J. & WIBLE Jr, J.H. (1992) Hypothalamic mechanisms and the cardiovascular response to stress. In: *Central neural mechanisms in cardiovascular regulation*, edited by KUNOS, G., CIRELLO, J. & BIRKHAUSER.
- DOMENE S.M.A. (2003) Indicadores nutricionais e políticas públicas *Estudos Avançados*, **17**(48).
- EASTON, J. & HOWE, A. (1983) The distribution of thoracic glomus tissue (aortic bodies in the rat. *Cell. Tissue Res.*, **232**, 349-356.
- ERICKSON J.T. & MILLHORN D.E. (1991) Fos-like protein is induced in neurons of the medulla oblongata after stimulation of the carotid sinus nerve in awake and anesthetized rats. *Brain Res.* **567**, 11-24.
- ESCRIVA F., KERGOAT M., BAILBE D., PASCUAL-LEONE A.M. & PORTHA B. (1991c) Increased insulin action in the rat after protein malnutrition early in life. *Diabetologia* **34**, 559-564.
- FAO. The state of Food Insecurity in the World. 2004.
- FELDER, R.B. & MIFFLIN, S.W. (1994) Baroreceptor and chemoreceptor afferent processing in the solitary tract nucleus. In: *Nucleus of the solitary tract*. Edited by Robin, A. & Barroco, CRC Presss, London, pp. 169-186.
- FILHO, A.A.R., RIGATTO K.V. & DAL LAGO, P. (2004) Mecanismos neurais centrais e periféricos de gênese e controle a curto prazo da pressão arterial: da fisiologia à fisiopatologia. *Ver. Soc. Bras. Fisio. Rio G. Sul* Ano XIII, N<sup>o</sup> 03.
- FRANCHINI K.G. & KRIEGER E.M. (1992) Carotid chemoreceptors influence arterial pressure in intact and aortic-denervated rats. *Am.J.Physiol* **262**, R677-R683
- FRANCHINI, K.G. & KRIEGER, E.M. (1993) Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulation by intravenous KCN. *J. Auton. Nerv. System.* **42**, 63-70.



- FUKUDA Y., SATO A. & TRZEBSKI A. (1987) Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J.Auton.Nerv.Syst.* **19**, 1-11.
- GUYENET P.G. (2006) The sympathetic control of blood pressure. *Nature Reviews.Neuroscience* **7**, 335-346.
- GONZALEZ C., ALMARAZ L., OBESO A. & RIGUAL R. (1992) Oxygen and acid chemoreception in the carotid body chemoreceptors. *Trends in Neurosciences* **15**, 146-153.
- GONZALEZ C., ALMARAZ L., OBESO A. & RIGUAL R. (1994) Carotid body chemoreceptors: From natural stimuli to sensory discharge. *Physiological Reviews*, **74**(4), 829-898.
- GUYENET, P.G. & KOSHIYA, N. (1992) Respiratory-sympathetic integration in the medulla oblongata. In: *Central neural mechanisms in cardiovascular regulation*. Edited by Kunos, G. & Ciriello, Boston, pp. 226-247.
- HABECK J.O. (1991) Peripheral arterial chemoreceptors and hypertension. *Journal of the Autonomic Nervous System* **34**, 1-7.
- GUYTON A.C. (1992) Regulação Nervosa da Circulação e Controle Rápido da Pressão Arterial. In *Tratado de Fisiologia Médica*. 8ª Ed. Anonymous Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan. pp. 170-179.
- HAIBARA A.S., TAMASHIRO E., OLIVAN M.V., BONAGAMBA L.G.H. & MACHADO B.H. (2002) Involvement of the parabrachial nucleus in the pressor response to chemoreflex activation in awake rats. *Autonomic Neuroscience* **101**, 60-67.
- HAIBARA A.S., COLOMBARI E., CHIANCA D.A., Jr., BONAGAMBA L.G. & MACHADO B.H. (1995) NMDA receptors in NTS are involved in bradycardic but not in pressor response of chemoreflex. *The American Journal of Physiology* **269**, H1421-H1427
- 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
- HEARD, C.R.C. (1977) Effects of severe protein-calorie deficiency on the endocrine control of carbohydrate metabolism. *Diabetes*, **15**, 78-98.
- HEYMANS, C.J.F. (1965) The part played by vascular pressoreceptor and chemoreceptor in respiratory control. In: Nobel Lectures - *Physiology or Medicine* (1922-1941). Amsterdam: Elsevier, p. 460-481.
- HOFFMAN D.J., SAWAYA A.L., VERRESCHI I., TUCKER K.L. & ROBERTS S.B. (2000) Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. *American Journal of Clinical Nutrition* **72**, 702-707.

- HOPP , F.A. SEAGARD, J.L., BASIC, J. & ZUPERKU, E.J. (1991) Respiratory responses to aortic and carotid chemoreceptor activation in the dog. *J. Appl. Physiol.* **70**(6), 2539-2550.
- HOWE, A., MORGAN, M. & PACK, R.J. (1978) A comparison of the ultrastructure of the abdominal vagal paraganglia and similar tissues in the rat (Abstract). *J. Physiol. Lond.* **275**, 34P-35P.
- HOY W.E., REES M., KILE E., MATHEWS J.D. & WANG Z. (1999) A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int.* **56**, 1072-1077.
- IRIGOYEN M.C., KRIEGER, E.M. & COLOMBO, F.M.C.; (2005) Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso, Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão, Nº 1 / Volume 8
- JORDAN D. & SPYER K.M. (1977) Studies on the termination of sinus nerve afferents. *Pflugers Arch.* **369**, 65-73.
- JUDY W.V. & FARRELL S.K. (1979) Arterial baroreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* **1**, 605-614.
- 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.
- KIRSCH, R.E.; SAUNDERS, S.J. & BROCK, J.F. (1968) Animal models and human protein-caloric malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, **21**, 1225-8
- KOCK L.L. (1951) Histology of the carotid body. *Nature*, **167**, 611-612.
- KOYAMA, Y., COKER, R.H., STONE, E.E., LACY, D.B., JABBOUR, K. & WILLIAMS, P.E. (2000) Evidence that carotid bodies play an important role in glucoregulation in vivo. *Diabetes*; **49**(9), 1434-42.
- KRIEGER E.M. (1964) Neurogenic hypertension in the rat. *Circ.Res.* **15**, 511-521.
- LAHIRI, S., MOKASHI, A., MULLIGAN, E. & NISHINO, T. (1981) Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia. *J. Appl. Physiol.; Respirat. Environ. Exercise Physiol.* **51**(1), 55-61.
- 'LANGLEY-EVANS S. & JACKSON A. (1996) Intrauterine programming of hypertension: nutrient-hormone interactions. *Nutr.Rev.* **54**, 163-169.
- 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.
- LOEWY, A.D. & BURTON, H. (1978) Nuclei of the solitary tract: Efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *j. Comp. Neurol.* **181**, 421-450.

- LOSS, I.O. (2006) Disfunção Autonômica Cardíaca Barorreflexa em Ratos Submetidos à Desnutrição Protéica. *Dissertação de Mestrado*, NUPEB-UFOP.
- LUCAS A. (1998) Programming by early nutrition: an experimental approach. *J.Nutr.* **128**, 401S-406S.
- LUCAS S.R., COSTA S., V, MIRAGLIA S.M. & ZALADEK G.F. (1997) Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr.Nephrol.* **11**, 719-723.
- LUGLIANI, R., WHIPP, B.J. & WASSERMAN, K. (1973) A role for the carotid body in cardiovascular control in man. *Chest.* **63**(5), 744-750.
- MACHADO B.H. & BRODY M.J. (1989) Contribution of neurogenic mechanisms to control of intrinsic heart rate. *Am.J.Physiol* **256**, R231-R235
- MACHADO B.H., MAUAD H., CHIANCA JUNIOR D.A., HAIBARA A.S. & COLOMBARI E. (1997) Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **30**, 533-543.
- MARTINEZ-MALDONADO M. & BENABE J.E. (1993) Renal Renin, Angiotensinogen, and ANG I-Converting-enzyme Gene Expression: Influence of Dietary Protein. *Am J Physio (Renal Fluid Eleetrolyte Physiol)* **264**, F981-F988
- MARTINS C.D.D., OLIVEIRA E.L., CARDOSO L.M., CHIANCA JUNIOR D.A., SILVA M.E. & MOREAIS M.F.D. (2003) Intrinsic Heart Rate in Awaked Rats Submitted to Low Protein Diet. *XXI Congress of the Latin American Association of Physiological Sciences* **1**, 120(Abstract)
- MARSHALL, M.J. (1994) Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *J. Physiol.. Rev.*, **74**, 543-594.
- MCKITRICK D.J., KRUKOFF T.L. & CALARESU F.R. (1992) Expression of c-fos protein in rat brain after electrical stimulation of the aortic depressor nerve. *Brain Res.* **599**, 215-222.
- MONDINI L. & MONTEIRO C.A. (1997a) The stage of nutrition transition in different Brazilian regions. *Arch.Latinoam.Nutr.* **47**, 17-21.
- MONTEIRO, C. A. e CONDE, W. L. “Secular Trends in Malnutrition and Obesity among Children in the City of Sao Paulo, Brazil (1974-1996)”. *Revista de Saúde Pública* 2000, dez., **34**(6 Suppl), pp. 52-61.
- MONTEIRO, C. A. e DE FREITAS, I. C. “Evolution of Socioeconomic Determinants of Health in Childhood in the City of Sao Paulo, Brazil (1984-1996)”. *Revista de Saúde Pública* 2000, dez., **34**(6 Suppl), pp. 8-12.
- NÓBREGA F.J. T.S.S.Q.& T.C.E.P. (1986) Repercuições da desnutrição protéico calórica no sistema nervoso central. In Panamed Ed. Anonymouspp. 325-339.

- NÓBREGA FJ, VÍTOLO MR BRASIL ALD LOPES FA. Nutritional status of mothers and children: the relationship with birthweight, size of family and certain maternal variables (1992). *Childrens Hospital Quarterly*, **4**(3), 150 - 5.
- OBESO, A., ALMARAIZ, L. & GONZALEZ, C. (1986) Effects of 2-deoxy-D-glucose on in vitro cat carotid body. *Brain Res.* **371**, 25–36.
- OLFERT E.D. & CROSS B.M.&M.A.A. (1993) Canadian Council on Animal Care. Guide to the Care and Use o Experimental Animals. In Ed Bradda Printing Services. Ottawa, Ontario: Bradda Printing Services.
- OLIVEIRA E.L., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., DUN N.J., COLOMBARI E., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. (2004) A low protein diet causes an increase in the basal levels and variability of mean arterial pressure and heart rate in Fisher rats. *Nutr.Neurosci.* **7**, 201-205.
- ONU. Programa Mundial de Alimentos das Nações Unidas. 2003.
- OZAKI, T., NISHINA, H., HANSON, M.A. AND POSTON, L. (2001) Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *Journal of Physiology*, **530**(1), 141-152.
- PALLOT, D.J. The mammalian carotid body. (1987) *Advances in Anatomy, Embryology and cell biology*, **102**, 1-90.
- PALKOVITS M. & ZABORSZKY L. (1977) Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus tractus solitarii: afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. *Prog.Brain Res.* **47**, 9-34.
- PARDAL, R. & LOPEZ-BARNEO, J. (2002) Low glucose-sensing cells in the carotid body. *Nat Neurosci.* **5**(3), 197–8.
- PEDROSA M.T.& MORAES-SANTOS T. (1987) Neuronal protein biosynthesis by neonatally malnourished and nutritional recovered rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **20**, 338
- PHILLIPS D.I.W., BARKER D.J.P., HALES C.N., HIRST S. & OSMOND C. (1994) Thinness at Birth and Insulin-Resistance in Adult Life. *Diabetologia* **37**, 150-154.
- PUFFER R.R. (1976) Results of the Inter-American Investigations of Mortality relating to reproduction.
- ROBISON, H., COCKS, T. KERR, D. & PICOU, D. (1980) Hormonal control of weight gain in infants recovering from protein energy malnutrition. The effect of insulin and metabolic rate. *Pediatr. Ers.* **14**, 28-33.
- SAPRU, H.N. & KRIEGER, A.J. (1977) Carotid and aortic chemoreceptor function in the rat. *Am J. Physiol*, **42**, 344-348.
- SAWAYA A.L., DALLAL G., SOLYMOS G., DESOUSA M.H., VENTURA M.L., ROBERTS S.B. & SIGULEM D.M. (1995) Obesity and Malnutrition in A

Shantytown Population in the City of Sao-Paulo, Brazil. *Obesity Research* **3**, S107-S115

- 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. *Nutrition Reviews* **61**, 168-175.
- SHENBERG, L.C., VASQUEZ, E.C. & COSTA, M.B. (1993) Cardiac baroreflex dynamics during the defence reaction in freely moving rats. *Brain Res.* **621**, 50-58.
- SÉVOZ, C., CALLERA, J.C., MACHADO, B.H., HAMON, M. & LAGUZZI, R. (1997) Activation of serotonin<sub>3</sub> receptors in the nucleus tractus solitarius affects the cardiovascular chemoreflex responses. *Am. J. Physiol.* **41**, 272, p. H1250-H1259,
- SPYER, K.M. (1990) The central nervous organization of reflex circulatory control. In: *Central Regulation of Autonomic Functions*, edited by Arthur C., Loewy and Spyer, New York Oxford.
- SRIVASTAVA U., VU M.L. & GOSWAMI T. (1974) Maternal dietary deficiency and cellular development of progeny in the rat. *J.Nutr.* **104**, 512-520.
- SOMERS, V.K., MARK, A.L., & ABOUD, F.M. (1988) Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*, **11**, 608-612.
- 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. *Nutritional Neuroscience* **4**, 99-107.
- TRZEBSKI A., TAFIL M., ZOLTOWSKI M. & PRZYBYLSKI J. (1982) Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc.Res.* **16**, 163-172
- URBANSKI, R.W. & SAPRU, H.N. (1988) Evidence for a sympathoexcitatory pathway from the nucleus tractus solitarii to the ventrolateral medullary pressor area. *J. Auton Nerv. Syst.* **23**, 161-174
- VASQUEZ E.C., MEYRELLES S.S., MAUAD H. & CABRAL A.M. (1997) Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **30**, 521-532.
- 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.

- WINDER, C.V.; BERNTHAL, T. & WEEKS, W.F. (1938) Reflex hyperpnea and vasoconstriction due to ischemic excitation of the carotid body. *Am J. physiol.* **124**, 238-242.
- WINICK M. & NOBLE A. (1965) Quantitative changes in DNA, RNA, and protein during prenatal and postnatal growth in the rat. *Dev.Biol.* **12**, 451-466.
- WINICK M. & NOBLE A. (1966) Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J.Nutr.* **89**, 300-306.
- 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. (1985d) Increased sympathetic nervous system activity in rats fed a low-protein diet. *The American Journal of Physiology* **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- Produção Científica

### 8.1 – Resumos Publicados em Congressos Nacionais

1. VAZ TOSTES, M G \*\* <sup>(1)</sup> ; AMARAL, D A \*\* <sup>(2)</sup>; **PENITENTE, A R** \*\* <sup>(3)</sup> ; SILVA, M E <sup>(4)</sup>; PEDROSA, M L <sup>(5)</sup>; MORAES, M F D <sup>(6)</sup> ; CHIANCA JUNIOR, D A <sup>(7)</sup>; ***AVALIAÇÃO BARORREFLEXA EM RATOS RECUPERADOS APÓS DESNUTRIÇÃO PROTÉICA;*** <sup>(1) (2) (3) (8)</sup> DECBI/NUPEB-UFOP; <sup>(4) (5)</sup> DEALI - ENUT,UFOP; <sup>(6)</sup> Fisiologia e Biofísica, UFMG - MG; **XIX REUNIÃOANUAL 2004- FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL**, 25 a 28 de agosto, Águas de Lindóia, SP-Brasil.
2. AMARAL, D.A.\*\* <sup>(1)</sup>; VAZ TOSTES, M. G.\*\* <sup>(2)</sup>; **PENITENTE, A. R.** \*\* <sup>(3)</sup>; SILVA, M. E. <sup>(4)</sup>; PEDROSA, M. L. <sup>(5)</sup>; MORAES, M. F. D. <sup>(6)</sup>; CHIANCA JUNIOR, D. A. <sup>(7)</sup>; <sup>(1) (2) (3) (7)</sup>; ***AVALIAÇÃO DO REFLEXO BEZOLD-JARISCH (RBJ) EM RATOS RECUPERADOS DE UMA DESNUTRIÇÃO PROTÉICA,*** <sup>(1) (2) (3) (7)</sup> DECBI/NUPEB-UFOP; <sup>(4) (5)</sup> DEALI - ENUT,UFOP; <sup>(6)</sup> Fisiologia e Biofísica, UFMG - MG; **XIX REUNIÃOANUAL 2004- FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL**, 25 a 28 de agosto, Águas de Lindóia, SP-Brasil.
3. VAZ TOSTES, M.G.\*\* <sup>(1)</sup> ; AMARAL, D. A.\*\* <sup>(2)</sup> ; **PENITENTE, A. R.** \*\* <sup>(3)</sup> ; SILVA, M. E. <sup>(4)</sup>; PEDROSA, M. L. <sup>(5)</sup>; MORAES, M. F. D. <sup>(6)</sup>; CHIANCA JUNIOR, D. A. <sup>(7)</sup>; ***PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E NUTRICIONAIS DE RATOS SUBMETIDOS A UMA DESNUTRIÇÃO PROTÉICA;*** <sup>(1) (2) (3) (7)</sup> DECBI/NUPEB-UFOP; <sup>(4) (5)</sup> DEALI - ENUT,UFOP; <sup>(6)</sup> Fisiologia e Biofísica, UFMG - MG; **XIX REUNIÃOANUAL 2004- FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL**, 25 a 28 de agosto, Águas de Lindóia, SP- Brasil.
4. AMARAL, D.A.\*\* <sup>(1)</sup>; VAZ TOSTES, M. G.\*\* <sup>(2)</sup>; **PENITENTE, A. R.** \*\* <sup>(3)</sup>; MARTINS, C. D. D.\* <sup>(4)</sup>; SILVA, M. E. <sup>(5)</sup>; PEDROSA, M. L. <sup>(6)</sup>; MORAES, M. F. D. <sup>(7)</sup>; CHIANCA JUNIOR, D. A. <sup>(8)</sup> ; ***PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E NUTRICIONAIS DE RATOS RECUPERADOS DE UMA DESNUTRIÇÃO PROTÉICA;*** <sup>(1) (2) (3) (4) (8)</sup> DECBI/NUPEB-UFOP; <sup>(5) (6)</sup> DEALI - ENUT,UFOP; <sup>(7)</sup> Fisiologia e Biofísica, UFMG - MG; **XIX REUNIÃOANUAL 2004- FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL**, 25 a 28 de agosto, Águas de Lindóia, SP- Brasil.
5. **PENITENTE A. R.** \*\* <sup>(1)</sup>; VAZ TOSTES M. G. \*\* <sup>(2)</sup>; AMARAL D. A. \*\* <sup>(3)</sup>; CARDOSO L. M. \*\* <sup>(4)</sup>; HAIBARA A.S. <sup>(5)</sup>; SILVA M. E. <sup>(6)</sup>; PEDROSA M. L. <sup>(7)</sup>; CHIANCA-JR, D. A. <sup>(8)</sup>; ***PARTICIPAÇÃO DOS QUIMIORRECEPTORES ARTERIAIS SOBRE PARÂMETROS CARDIOVASCULARES EM RATOS SUBMETIDOS A UMA DESNUTRIÇÃO PROTÉICA;*** <sup>(1) (2) (3) (4) (8)</sup> DECBI/NUPEB-UFOP; <sup>(5)</sup> Fisiologia e Biofísica, UFMG - MG; <sup>(5) (6)</sup> DEALI - ENUT,UFOP; Ouro Preto – MG; **XX REUNIÃOANUAL 2005- FEDERAÇÃO DE SOCIEDADES DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL**, 24 a 27 de agosto de 2005, Águas de Lindóia, SP- Brasil.

6. CARDOSO, Leonardo Máximo; MARTINS, Carlito D'angelo Drumond; **PENITENTE, Arlete Rita**; PEDROSA, Maria Lúcia; SILVA, Marcelo Eustáquio; CHIANCA JÚNIOR, Deoclécio Alves. **REGULAÇÃO NEUROVEGETATIVA CARDIOVASCULAR EM ANIMAIS SUBMETIDOS A SUPLEMENTAÇÃO PARENTERAL COM FERRO**. In: VII SIMPÓSIO DE FISIOLÓGIA CARDIOVASCULAR, 2003, Araraquara, Brasil.
7. **PENITENTE A. R.** \*\*<sup>(1)</sup>; VAZ TOSTES M. G. \*\*<sup>(2)</sup>; CARDOSO L. M. \*\*<sup>(3)</sup>; HAIBARA A. S. <sup>(4)</sup>; Moraes, F. D. <sup>(5)</sup>; SILVA M. E. <sup>(6)</sup>; PEDROSA M. L. <sup>(7)</sup>; CHIANCA-JR, D. A. <sup>(8)</sup>. **DESNERVAÇÃO QUIMIORREFLEXA E REGULAÇÃO CARDIOVASCULAR EM RATOS DESNUTRIDOS**; <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup> <sup>(3)</sup> <sup>(8)</sup> DECBI/NUPEB-UFOP; <sup>(4)</sup> <sup>(5)</sup> Fisiologia e Biofísica, UFMG - MG; <sup>(6)</sup> <sup>(7)</sup> DEALI - ENUT, UFOP; Ouro Preto – MG; **X Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular** (3 a 5 de fevereiro de 2006); Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), Ribeirão Preto - SP.
8. <sup>1</sup>Loss, I. O. \*\*; <sup>2</sup>Martins, C. D. D. \*; <sup>3</sup>Moura Jr, M.R. \*; <sup>4</sup>Cardoso, L. M. \*\*; <sup>5</sup>**PENITENTE, A.R.** \*\*; <sup>6</sup>Silva, A. L. \*\*; <sup>7</sup>Vaz Tostes, M. G. \*\*; <sup>8</sup>Pedrosa, M. L.; <sup>9</sup>Silva, M.E.; <sup>10</sup>Moraes, M. F. D.; <sup>11</sup>Chianca, D. A.; **AVALIAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA NA RESPOSTA CRONOTRÓPICA BARORREFLEXA EM RATOS DESNUTRIDOS** <sup>10</sup>Departamento de Fisiologia, UFMG; <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,</sup> <sup>11</sup>DCBI, UFOP

## 8.2 - Resumos Publicados em periódicos:

1. G, Carrilo M M R G; **PENITENTE, Arlete Rita**; LIMA, Angélica Alves; RESENDE, Simone Alves; **TRIAGEM DOS INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINOS PERTENCENTES AO GRUPO DA TERCEIRA IDADE DE OURO PRETO PARA ALTERAÇÕES NEOPLÁSICAS PROSTÁTICAS BENIGNAS E MALIGNAS**; REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS, RIO DE JANEIRO - RJ, v. 32, n. 2, p. 122-122, 2000.



## 9 - Anexos

**Tabela 3 -** *Peso corporal, valores basais e variações de FC e PAM do grupo controle (figura 07, 08)*

GRUPO	PESO (g)	FC Basal	PAM Basal	$\Delta$ FC salina	$\Delta$ PAM salina
Controle 01	214	431	106	0	1
Controle 02	208	430	96	2	1
Controle 03	225	330	106	2	1
Controle 04	208	363	126	3	2
Controle 05	182	398	124	2	2
Controle 06	204	445	121	-3	-1
Controle 07	196	379	123	5	0
Controle 08	198	436	129	-2	2
Controle 09	200	408	111	-3	-3
Controle 10	216	450	114	-2	-1
Controle 11	212	393	109	-5	2
Controle 12	202	331	114	1	-3
Controle 13	214	404	122	-4	3
Controle 14	211	409	122	1	1
Controle 15	210	401	120	1	0
Controle 16	180	380	114	-3	2
Controle 17	196	427	109	-2	-2
Controle 18	202	395	109	1	1
<b>MÉDIA±EP</b>	<b>204±3</b>	<b>401±8</b>	<b>115±2</b>	<b>0±1</b>	<b>0±0</b>

**Tabela 4 -** *Peso corporal, valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de PBS do grupo desnutrido (figura 07 e 08 dos resultados)*

GRUPO	PESO (g)	FC Basal (bpm)	PAM Basal (mmHg)	$\Delta$ FC salina	$\Delta$ PAM salina
Desnutrido 01	80	281	154	-5	0
Desnutrido 02	69	460	123	1	1
Desnutrido 03	64	506	147	2	-1
Desnutrido 04	71	490	148	5	-2
Desnutrido 05	70	444	152	-1	-1
Desnutrido 06	64	479	154	-1	-2
Desnutrido 07	70	454	124	4	2
Desnutrido 08	65	381	145	-5	1
Desnutrido 09	67	486	131	-5	1
Desnutrido 10	72	411	136	-1	0
Desnutrido 11	74	437	155	0	1
Desnutrido 12	68	461	125	-2	1
Desnutrido 13	70	436	122	4	-1
Desnutrido 14	55	415	142	2	-3
Desnutrido 15	76	392	134	-4	0
Desnutrido 16	64	503	132	3	4
Desnutrido 17	70	519	134	5	-1
Desnutrido 18	62	409	135	-5	3
<b>MÉDIA±EP</b>	<b>68±1</b>	<b>442±13</b>	<b>139±3</b>	<b>0±1</b>	<b>0±0</b>

**Tabela 5 - Valores basais de FC, PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações para o grupo controle (figura 08 e 09)**

ANIMAIS ANTES DA DESNERVAÇÃO QUIMIORREFLEXA												
GRUPO	VARIÇÃO FC (bpm)						VARIÇÃO PAM (mmHg)					
	FC Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg	PAM Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg
Controle 01	431	-28	-56	-29	-39	-35	106	6	3	8	16	48
Controle 02	430	-4	-6	-52	-80	-92	96	2	10	5	17	20
Controle 03	330	-7	-13	-23	-27	-64	106	7	5	8	12	15
Controle 04	363	-5	-20	-30	-27	-26	126	9	10	9	10	20
Controle 05	398	-34	-33	-76	-76	-190	124	12	15	14	13	18
Controle 06	445	-12	-12	-12	-87	-158	121	5	3	9	12	32
Controle 07	379	-2	-13	-18	-30	-34	123	6	8	12	17	34
Controle 08	436	-12	-41	-15	-8	-35	129	9	6	14	34	32
Controle 09	408	-19	-17	-18	-85	-102	111	6	6	9	27	40
Controle 10	450	-1	-48	-58	-75	-96	114	8	14	34	40	40
Controle 11	393	-8	-22	-12	-14	-34	109	8	6	5	32	30
Controle 12	331	-6	-11	-72	-148	-202	114	2	7	28	24	48
Controle 13	404	-4	-18	-24	-136	-176	122	7	5	21	20	25
Controle 14	409	-3	-9	-16	-12	-77	112	2	6	12	23	27
Controle 15	401	-4	-6	-17	-12	-50	120	3	4	10	21	33
Controle 16	380	-2	-14	-24	-110	-110	114	6	10	13	31	38
Controle 17	427	-2	-10	-23	-53	-89	109	5	8	26	30	40
Controle 18	395	3	-4	-22	-48	-78	109	7	9	9	30	20
MÉDIA±EP	401±8	-8±2	-20±4	-30±5	-59±10	-92±13	115±2	6±1	8±1	14±2	23±2	31±2

**Tabela 6 - Valores de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo desnutrido (figura 08 e 09)**

ANIMAIS ANTES DA DESNERVAÇÃO QUIMIORREFLEXA												
GRUPO	VARIÇÃO FC (bpm)						VARIÇÃO PAM (mmHg)					
	FC Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg	PAM Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg
Desnutrido 01	281	-29	-34	-62	-182	-211	154	4	12	15	23	50
Desnutrido 02	460	-80	-73	-78	-131	-159	123	4	11	21	27	40
Desnutrido 03	506	-46	-121	-151	-168	-222	147	10	18	19	23	25
Desnutrido 04	490	-12	-18	-39	-74	-109	148	2	8	12	17	24
Desnutrido 05	444	-35	-43	-55	-121	-210	152	7	15	17	18	37
Desnutrido 06	479	-47	-80	-89	-150	-209	154	10	26	21	32	31
Desnutrido 07	454	-11	-22	-24	-47	-67	124	5	15	18	33	46
Desnutrido 08	381	-108	-123	-166	-172	-181	145	8	14	16	22	24
Desnutrido 09	476	-29	-39	-55	-78	-78	131	11	13	20	27	28
Desnutrido 10	401	-28	-49	-52	-50	-77	146	12	16	15	27	29
Desnutrido 11	437	-111	-135	-138	-149	-195	155	10	10	15	21	23
Desnutrido 12	461	-14	-52	-58	-69	-103	125	3	15	29	30	32
Desnutrido 13	436	-73	-85	-101	-109	-121	122	10	17	22	27	42
Desnutrido 14	415	-34	-70	-71	-78	-111	142	11	15	26	24	26
Desnutrido 15	392	-59	-142	-164	-213	-236	134	12	13	21	32	30
Desnutrido 16	503	-39	-73	-82	-133	-147	132	8	36	47	36	46
Desnutrido 17	506	-13	-55	-76	-103	-131	134	10	19	20	31	33
Desnutrido 18	409	-33	-42	-82	-102	-125	139	15	16	16	25	25
MÉDIA±EP	442±13	-45±7	-70±9	-86±10	-118±11	-150±13	139±3	10±2	16±1	21±2	26±1	33±2

**Tabela 7 - Valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo controle antes da ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (figura 10 e 11)**

ANIMAIS ANTES DA DESNERVAÇÃO QUIMIORREFLEXA												
GRUPO	VARIACÃO FC (bpm)						VARIACÃO PAM (mmHg)					
	FC Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg	PAM Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg
Controle 01	431	-28	-56	-29	-39	-35	106	6	3	8	16	48
Controle 07	379	-2	-13	-18	-30	-34	123	6	8	12	17	34
Controle 08	436	-12	-41	-15	-8	-35	122	9	6	14	34	32
Controle 10	450	-1	-48	-58	-75	-96	114	8	14	34	40	40
Controle 13	404	-4	-18	-24	-136	-176	122	7	5	21	20	25
Controle 14	409	-3	-9	-16	-12	-77	112	2	6	12	23	27
Controle 17	427	-2	-10	-23	-53	-89	109	5	8	26	30	40
Controle 18	395	3	-4	-22	-48	-78	109	7	9	9	30	20
MÉDIA±EP	416±8	-20±8	-9±7	-26±5	-50±14	-78±17	115±2	6±1	7±1	17±3	26±3	33±3

**Tabela 8 - Valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo desnutrido antes a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (figura 10 e 11)**

ANIMAIS ANTES DA DESNERVAÇÃO QUIMIORREFLEXA												
GRUPO	VARIACÃO FC (bpm)						VARIACÃO PAM (mmHg)					
	FC Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg	PAM Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg
Desnutrido 09	476	-29	-39	-55	-78	-78	131	11	13	20	27	28
Desnutrido 10	401	-28	-49	-52	-50	-77	146	12	16	15	27	29
Desnutrido 12	461	-14	-52	-58	-69	-103	125	3	15	29	30	32
Desnutrido 13	436	-73	-85	-101	-109	-121	132	10	17	22	27	42
Desnutrido 15	392	-59	-142	-164	-213	-236	134	8	13	21	32	30
Desnutrido 16	503	-39	-73	-82	-133	-147	132	8	36	47	36	46
Desnutrido 17	506	-13	-55	-76	-103	-131	134	10	19	20	31	33
Desnutrido 18	409	-33	-42	-82	-102	-125	139	15	16	16	25	25
MÉDIA±EP	448±16	-36±7	-67±12	-84±13	-107±18	-127±18	134±2	9±1	18±3	24±4	29±1	33±3

**Tabela 9** - Valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo controle após a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (figura 10 e 11)

ANIMAIS APÓS A DESNERVAÇÃO QUIMIORREFLEXA												
GRUPO	VARIACÃO FC (bpm)						VARIACÃO PAM (mmHg)					
	FC Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg	PAM Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg
Controle 01	424	-3	0	-1	-1	-1	64	1	2	0	-2	-1
Controle 07	500	1	-1	1	1	-2	94	2	0	-1	-1	1
Controle 08	470	1	1	-1	0	-1	120	-1	1	2	1	-2
Controle 10	425	1	-1	-2	-1	-1	122	-1	-2	-1	0	1
Controle 13	462	0	0	0	-2	2	112	-1	2	-1	-2	-1
Controle 14	450	1	0	0	-1	-1	115	-3	-3	1	2	0
Controle 17	400	-1	-2	1	4	5	109	4	2	1	2	2
Controle 18	470	-1	2	1	-1	0	92	-2	-1	0	1	1
MÉDIA±EP	450±11	0±1	0±0	0±0	0±1	0±1	104±7	0±1	0±1	0±0	0±1	0±0

**Tabela 10** - Valores basais de FC e PAM e variações de FC e PAM em decorrência da administração de KCN nas concentrações 5, 10, 15, 20, 40 µg/kg, para o grupo desnutrido após a ligadura bilateral da artéria do corpúsculo carotídeo (figura 10 e 11)

ANIMAIS APÓS A DESNERVAÇÃO QUIMIORREFLEXA												
GRUPO	VARIACÃO FC (bpm)						VARIACÃO PAM (mmHg)					
	FC Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg	PAM Basal	5 µg/ Kg	10 µg/ Kg	15 µg/ Kg	20 µg/ Kg	40 µg/ Kg
Desnutrido 09	578	-4	-2	1	2	-1	161	1	0	0	-3	1
Desnutrido 10	612	2	2	1	-1	2	148	-1	1	-3	-2	-2
Desnutrido 12	537	2	0	2	-1	1	147	1	0	0	0	-2
Desnutrido 13	524	0	0	-1	0	-1	171	-2	1	1	1	-1
Desnutrido 15	520	-2	-4	-1	4	0	157	1	-1	-1	-1	0
Desnutrido 16	436	3	3	-2	-2	-2	163	-2	-2	-1	1	1
Desnutrido 17	485	-1	1	-1	-2	1	135	0	2	3	2	1
Desnutrido 18	557	1	0	1	0	0	165	2	0	2	3	2
MÉDIA±EP	531±19	0±1	0±1	0±1	0±1	0±0	156±4	0±1	0±0	0±1	0±1	0±1

**Tabela 11-** *Valores Médios dos Parâmetros Bioquímicos de Ratos (B. M. Mitruka e H.M. Rawnsley ) (1977)*

<b>VAL. DE REF. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS (RATOS)</b>	
<b>PARÂM. BIOQUÍMICOS</b>	<b>VAL. REFERÊNCIA</b>
<b>Glicose (mg/dL)</b>	<b>75 (50-135 mg/dL)</b>
<b>Uréia Nitrog. sg (mg/dL)</b>	<b>14,5 (5-29 mg/dL)</b>
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	<b>27 (10-54 mg/dL)</b>
<b>Proteínas Totais (g/dL)</b>	<b>7,6 (4,7-8,2 g/dL)</b>
<b>Albumina (g/dL)</b>	<b>3,7 (2,7-5,1 g/dL)</b>
<b>TGO (L.V./L)</b>	<b>63 (46-81 L.V./L)</b>
<b>TGP (L.V../L)</b>	<b>24 (18-30 L.V../L)</b>
<b>Fosfatase Alcalina (L.V../L)</b>	<b>87 (57-128 L.V../L)</b>