

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

*Efeitos da desnutrição proteica perinatal sobre a quimiossensibilidade
respiratória em ratos neonatos*

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO – PE
2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Kássia Letícia Chagas Coutinho de Souza

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Licenciatura em Ciências Biológicas como
requisito para incremento da Disciplina
Eletiva do Curso de Licenciatura em
Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. João Henrique da Costa Silva

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO – PE
2015

Catálogo na Fonte
Sistema de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Lúcia Feliciano dos Santos, CRB4: 2005

S725e Souza, Kássia Letícia Chagas Coutinho de.

Efeitos da desnutrição proteica perinatal sobre a quimiossensibilidade respiratória em ratos neonatos/ Kássia Letícia Coutinho de Souza. – Vitória de Santo Antão: O Autor, 2015.

25 folhas: il.; fig.

Orientador: João Henrique da Costa Silva.

TCC (Graduação) – Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Licenciatura em Ciências Biológicas, 2015.

Inclui bibliografia.

1. Desnutrição proteica. 2. Técnicas de Diagnóstico do Sistema Respiratório .
3. Doenças respiratórias. I. Silva, João Henrique da Costa (Orientador). II. Título.

616.2 CDD (23.ed.)

BIBCAV/UFPE-028/2015

KÁSSIA LETÍCIA CHAGAS COUTINHO DE SOUZA

**Efeitos da desnutrição proteica perinatal sobre a quimiossensibilidade
respiratória em ratos neonatos.**

APROVADO EM ____/____/____.

Orientador: Prof. Drº. João Henrique da Costa Silva

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Drº. João Henrique da Costa Silva
Universidade Federal de Pernambuco
Centro Acadêmico de Vitória

Prof. Drª Simone do Nascimento Fraga
Universidade Federal de Pernambuco
Centro Acadêmico de Vitória

Ms. Victor Amorim Farias Andrade de Souza
Universidade Federal de Pernambuco
Programa de Pós Graduação em Nutrição

Prof. Drº. Marcellus Brito de Almeida
Universidade Federal de Pernambuco
Centro Acadêmico de Vitória

VITÓRIA DE SANTO ANTÃO - PE

2015

Dedico este trabalho à minha família e aos meus amigos, por sempre demonstrarem apoio e confiança me lembrando diariamente que o amor é uma fonte inesgotável de alegria.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela dádiva da vida, iluminação, proteção e por me mostrar sempre a melhor escolha me escutando e me confortando em orações.

Aos meus pais **Paulo Fernandes** e **Leonor Chagas**, por serem minha maior fonte de inspiração para chegar cada vez mais longe. Sempre me incentivando e apoiando. Obrigada!

Ao meu orientador Prof. Dr. **João Henrique da Costa Silva**. Pela orientação objetiva e ética, que muito contribuiu para meu crescimento profissional. Pela oportunidade e principalmente pela confiança. Obrigada por tudo!

Aos meus avós **Tereza Souza** e **Manoel Souza**, **Josefa Maria** e **Valfrido Coutinho** (*in memoriam*), por proporcionarem minha maior riqueza, minha família abençoada que é meu alicerce.

A todos do laboratório de Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica, **Kássya Paulino**, **Monique Assis**, **Ially Fabiane** e em especial **Viviane Nogueira** e **José Luís**, pelo tempo gasto para me ajudar, pelas palavras de apoio e incentivo e por nunca me deixar desistir e principalmente por acreditar em minha capacidade.

Aos maiores e melhores amigos que conheci através da graduação, **Aylla Costa**, **Angelina Xavier**, **Eldade Machado**, **Jaqueline Alves**, **Kellyane Araújo** e **Renata Karine**, obrigada pela compreensão e ajuda em momentos difíceis.

Ao meu amor **Douglas Santos** que mesmo sem entender minha ausência sempre respeitou minhas escolhas me dando forças com suas palavras carinhosas e incentivadoras.

Enfim agradeço a todos que direta e indiretamente tiveram participação importante para que esse projeto fosse desenvolvido.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivo geral	12
2.2. Objetivos específicos	12
3. HIPÓTESE	13
4. MÉTODOS	14
4.1. Animais	14
4.2. Dietas	14
4.3. Indução da desnutrição proteica durante a gestação e lactação	15
4.4. Medidas da ventilação pulmonar	15
4.5. Ativação dos quimiorreceptores periféricos	16
4.6. Inibição dos quimiorreceptores periféricos	17
4.7. Análise dos dados	17
5. RESULTADOS	18
5.1 Efeitos da desnutrição proteica perinatal sobre as medidas antropométricas	18
5.2. Efeitos da desnutrição proteica perinatal sobre a função respiratória basal	18
5.3. Efeitos da desnutrição proteica perinatal após estimulação dos quimiorreceptores periféricos	19
5.4. Efeitos da desnutrição proteica perinatal após inibição dos quimiorreceptores periféricos	20
6. DISCUSSÃO	22
7. CONCLUSÃO	23
8. AGRADECIMENTOS	23
REFERÊNCIAS	24

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA RESTRIÇÃO PROTEICA PERINATAL SOBRE A QUIMIOSENSIBILIDADE RESPIRATÓRIA EM RATOS NEONATOS

Kássia Letícia Chagas Coutinho de Souza¹, João Henrique da Costa Silva²

¹ Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas, Centro Acadêmico de Vitória, CEP: 55606-680, Universidade Federal de Pernambuco. ² Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte, Centro Acadêmico de Vitória, CEP: 55606-680 Universidade Federal de Pernambuco.

Correspondência do autor:

João Henrique da Costa Silva

Núcleo de Educação Física e Ciências do Esporte, Centro Acadêmico de Vitória,
Universidade Federal de Pernambuco

Rua Alto do Reservatório, s/n, Bela Vista, Vitória de Santo Antão, PE, Brasil.

CEP: 55608-680

Fone/Fax: 3523-3351

e-mail: joao.hcsilva@ufpe.br

Short title: Desnutrição proteica e quimiorreflexo periférico.

Short title: Protein malnutrition and peripheral chemoreflex.

Resumo: Modelos de desnutrição proteica, como redução do teor de proteico na dieta tem sido utilizado para estudar os principais mecanismos geradores de doenças não transmissíveis na vida adulta. Estudos têm demonstrado que disfunções respiratórias e de quimiossensibilidade podem contribuir para o desenvolvimento de doenças na fase adulta na prole de ratas submetidas a desnutrição proteica no período perinatal (gestação e lactação). Entretanto, não está claro a partir de que momento essas alterações fisiológicas são iniciadas. Assim, avaliamos a função ventilatória de neonatos provenientes de mães submetidas a desnutrição proteica perinatal em condições basais e após ativação dos quimiorreceptores respiratórios. Foram utilizados ratos Wistar provenientes de mães que receberam dieta normoproteica (NP-17% de proteína) ou dieta hipoproteica (HP-8% de proteína) durante o período perinatal. No 1º, 5º, 7º, 14º, 21º e 30º dias de vida por pletismografia de corpo inteiro foi avaliado a frequência respiratória (FR), o volume corrente (VT) e o volume minuto (VE). Foi observado que o peso e o comprimento corpóreo naso-anal da prole de ratos submetidos a desnutrição proteica no período de gestação e lactação do 1º ao 21º dia de vida apresentam um

menor peso corpóreo. Além disso, foi visto também que no 1º, 14º e 30º dias de vida o grupo hipoproteico apresentaram menor comprimento. Com relação aos parâmetros ventilatórios, foi observado que a FR basal dos animais provenientes de mães que receberam a dieta hipoproteica apresenta-se reduzida ao 7º dia de vida e aumentada no 30º dia de vida. Ao estimular os quimiorreceptores periféricos foi observado que houve uma diminuição da FR no 5º e no 7º dias de vida, também uma diminuição do VE no 5º dia de vida, porém, os valores do VT foram similares em todas as idades. Ao inibir os quimiorreceptores periféricos observou-se que ao 30º dia de vida há uma diminuição da FR na prole que sofreu a desnutrição proteica. Como também uma diminuição do VT ao 1º dia de vida e um aumento no 14º dia de vida, associado com uma diminuição do VE no 1º dia de vida. A desnutrição proteica parece ser capaz de diminuir os valores ventilatórios desde os primeiros dias de vida e aumentar os parâmetros ventilatórios no 14º dia de vida, mostrando que a maturação do sistema respiratório foi prejudicada.

Palavras-chave: Desnutrição proteica perinatal; ventilação e quimiorreceptores periféricos.

Abstract: Protein malnutrition models, such as reduced-protein content in the diet has been used to study the main mechanisms that generate non-communicable diseases in adulthood. Studies have shown that respiratory and chemosensitivity dysfunction may contribute to the development of diseases in adulthood in the offspring of rats submitted to protein malnutrition in the perinatal period (pregnancy and lactation) However, it is not clear from that moment these physiological changes are initiated. We evaluated ventilatory function in newborns from mothers undergoing perinatal protein restriction at baseline and after activation of the respiratory chemoreceptors. Wistar rats from mothers who received normal protein diet (NP-17% protein) or low protein diet (HP-8% protein) during the perinatal period. In the 1st, 5th, 7th, 14th, 21st and 30th days of life by whole body plethysmography was evaluated respiratory frequency (FR), tidal volume (VT) and minute volume (VE). It was observed that the weight and naso-anal length body of the offspring of rats submitted to protein malnutrition during pregnancy and lactation the 1st to the 21st day of life have a lower body weight. Furthermore, it was also seen that on the 1st, 14th and 21st days of life the hypoprotean group had shorter length. Regarding the ventilation parameters, it was observed that the basal respiratory rate from mothers who received hypoproteic diet presents reduced the 7th day of life and increased on the 30th day of life. By stimulating peripheral chemoreceptors was observed that there was a decrease in FR in the 5th and 7th days of life, also a decrease of VE on day 5 of life, however, the VT values were similar in all ages. By inhibiting peripheral chemoreceptors is noted that the 30th day of life, there is a decrease in offspring who suffered FR protein malnutrition. As well as a decrease in VT to the 1st day of life and an increase on the 14th day of life, associated with a decrease in VE on day 1 of life. Protein malnutrition seems to be able to decrease the ventilatory values from the first days of life and increase the ventilation parameters on the 14th day of life, showing that the maturation of the respiratory system was impaired.

Keywords: perinatal protein malnutrition; ventilation and peripherals chemoreceptors.

1. INTRODUÇÃO

Recentes estudos têm sugerido que mudanças na geração e/ou modulação da função respiratória, bem como desordens no mecanismo de controle da respiração, como o quimiorreflexo pode contribuir para o desenvolvimento de doenças não transmissíveis na vida adulta (ZOCCAL *et al.*, 2009; COSTA-SILVA, ZOCCAL e MACHADO, 2010; ZOCCAL e MACHADO, 2011).

Neste mesmo sentido, dados do nosso laboratório têm demonstrado que ratos submetidos a desnutrição proteica perinatal (gestação e lactação) apresentam disfunções ventilatória e de quimiossensibilidade. Por exemplo, a prole de ratos provenientes de mães submetidas a desnutrição proteica perinatal apresentam aos 30 dias de vida alterações no ritmo respiratório, que possivelmente pode acarretar o aumento de pressão arterial apresentado aos 90 dias de vida, (BARROS *et al.*, 2014; DE BRITO ALVES *et al.*, 2014). Diante destes estudos, o nosso grupo de pesquisa tem tentado compreender os principais mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da hipertensão arterial na prole de ratos submetidos à desnutrição proteica durante a gestação e lactação.

Neste sentido tem sido proposto que as disfunções ventilatórias encontradas na fase de vida inicial podem estar contribuindo para o aumento de pressão arterial evidenciado nesses animais, bem como o surgimento de doenças não transmissíveis (OZANNE e HALES, 2004; ERIKSSON *et al.*, 2007; BARROS *et al.*, 2014; DE BRITO ALVES *et al.*, 2014).

Já está bem descrito que neurônios localizados no Núcleo do Trato Solitário (NTS) e região rostral ventro-lateral do bulbo (RVLM) são responsáveis pela geração e modulação do ritmo respiratório (HASELTON e GUYENET, 1989; FELDMAN, MITCHELL e NATTIE, 2003) e seus circuitos neuronais funcionais tornam-se completamente desenvolvidos e maduros durante as primeiras semanas após o nascimento (MELLEN e THOBY-BRISSON, 2012). Tem sido demonstrado que o período crítico para maturação dos quimiorreceptores respiratórios ocorre também após o nascimento (DARNALL, 2013; DE CARO *et al.*, 2013). Sendo assim, insultos nutricionais pode afetar a embriogênese e o processo de maturação morfo-funcional destes quimiorreceptores e predispor a prole a modificações ventilatórias a curto e a longo prazo.

Portanto, os primeiros dias de vida parece ser um período crítico para maturação da rede neuronal respiratória e de sua quimiossensibilidade. No entanto, pouco se sabe acerca dos padrões ventilatórios em ratos submetidos à desnutrição proteica durante a gestação e lactação. Neste sentido, torna-se relevante a compreensão dos efeitos da desnutrição proteica durante a gestação e lactação sobre o padrão respiratório basal e a sensibilidade de quimiorreceptores respiratórios na prole de ratos neonatos.

No entanto, os mecanismos pelos quais a desnutrição proteica perinatal induz aumento no ritmo respiratório e maior sensibilidade de quimiorreceptores ainda não estão bem esclarecidos. Além disso, ainda não se sabe se as alterações ventilatórias evidenciadas ocorre em animais jovens ou já é algo programado durante a embriogênese da rede neural respiratória.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos da desnutrição proteica perinatal em neonatos sobre o padrão respiratório basal e em resposta à hipóxia e hiperóxia.

2.2. Objetivos específicos

- ✓ Examinar o padrão respiratório basal dos neonatos através da mensuração da frequência respiratória (FR), volume corrente (VT) e volume minuto (VE);
- ✓ Avaliar a sensibilidade ventilatória dos quimiorreceptores periféricos (hipóxia e hiperóxia)

3. HIPÓTESE

O aumento do ritmo respiratório basal e as alterações na quimiossensibilidade respiratória observado na prole de ratos submetidos à desnutrição proteica perinatal acontecem desde os primeiros dias de vida.

4. MÉTODOS

4.1. Animais

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*) provenientes do biotério do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco. Os animais permaneceram em gaiolas coletivas de polipropileno (4 animais por gaiola), com água filtrada e ração *ad libitum*. Os animais foram mantidos em ciclo claro escuro de 12h e a temperatura e a umidade foram mantidas dentro dos limites de 22 a 25°C e 55 a 65%, respectivamente. Foram feitas medidas antropométricas foram na prole de ratas submetidas a desnutrição proteica através da pesagem e do comprimento naso-anal quando os animais estavam aos 1°, 5°, 7°, 14°, 21° e 30° dias de vida

Todos os protocolos e procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e aprovados pelo Comitê de Ética em Utilização Animal (CEUA) da UFPE (processo nº 23076.011002/2014-48).

4.2. Dietas

Para manipulação nutricional foram elaborados dois tipos de dietas: uma dieta nomeada de normoproteica (NP) contendo 17% de caseína e outra nomeada de hipoproteica (HP) contendo 8% de caseína. Ambas as dietas foram produzidas no Laboratório de Técnica Dietética do Centro Acadêmico de Vitória de acordo com American Institute of Nutrition - AIN-93 (REEVES, NIELSEN e FAHEY, 1993). As dietas confeccionadas são isocalóricas com alteração no conteúdo de proteína conforme a **Tabela 1**.

Tabela 1: Composição nutricional das dietas (g/100g de dieta).

Nutrientes	Normoproteica (17% proteína)	Hipoproteica (8% proteína)
Caseína (85%)*	20	9,41
Amido dextrinizado	13	13,2
Celulose	5	5

Sacarose	10	10
Amido de Milho	39,74	50,34
Óleo de soja	7	7
Colina	0,25	0,25
Metionina	0,3	0,3
Mix Vitamínico	1	1
Mix mineral	3,5	3,5
BHT [#]	0,001	0,001
Densidade energética (KJ/g)	16,26	16,26

* A caseína utilizada na preparação da dieta apresentou 85% de pureza.

[#]Butilhidroxitolueno

4.3. Indução da desnutrição proteica durante a gestação e lactação

Ratas Wistar com 90 dias de vida acasalaram com ratos na proporção de um macho para duas fêmeas. A observação da presença de espermatozoides no esfregaço vaginal foi usada para definir o 1º dia de prenhez. A partir desse momento, as ratas prenhes foram colocadas em gaiolas individuais e alocadas aleatoriamente em dois grupos: grupo normoproteico, n= 4 (NP, recebeu dieta contendo 17% de proteína) e grupo hipoproteico, n= 6 (HP, recebeu dieta com 8% de proteína) durante a gestação (21 dias) e lactação (21 dias). A prole proveniente destas fêmeas foi reduzida a oito ratos machos por ninhada após 48 horas do nascimento. Ao 22º dia de vida, ou seja, após o desmame da prole, todos os filhotes receberam dieta para animais de biotério (Labina, Purina Agribands, São Paulo, Brasil).

4.4. Medidas da ventilação pulmonar

As medidas de ventilação foram obtidas por pletismografia de corpo inteiro, em um sistema fechado (MALAN, 1973). Do 1º ao 7º dia de vida os animais foram colocados dentro de uma câmara pletismografica de corpo inteiro de 50mL. Inicialmente, os animais foram aclimatados a câmara registro por um período de 15 min, a qual era ventilada com ar ambiente neste período. Do 14º ao 30º dia de vida, os animias eram colocados em uma câmara pletismográfica de 5L, aclimatados por um período de 30 min. Durante a realização de cada medida de ventilação, o fluxo

de ar é interrompido e a câmara do animal permanece totalmente vedada por curtos períodos de tempo (~2 min) As oscilações causadas pela ventilação do animal são captadas por um dispositivo conectado à câmara que contém o transdutor diferencial de pressão e o amplificador de sinais (ML141 spirometer, PowerLab, ADInstruments). O sinal é então enviado para o sistema de aquisição e análise dos dados (LabChartTM Pro, PowerLab, ADInstruments). A calibração do volume é obtida durante cada experimento, injetando-se um volume conhecido de ar dentro da câmara do animal com o uso de uma seringa graduada. Duas variáveis respiratórias são medidas, a frequência respiratória (FR) e o volume corrente (VT), o último calculado através da fórmula:

$$VT = \frac{PT}{PK} \times VK \times \frac{TA}{T_{amb}} \times \frac{PB-PA}{PB} - \frac{TA}{TC} (PB - PC), \text{ onde:}$$

VK: volume de ar injetado na câmara do animal para calibração;

PT: deflexão de pressão associada com cada volume de ar corrente;

PK: deflexão de pressão associada com cada volume de ar injetado para calibração;

TC: temperatura corporal; (constante)

Tamb: temperatura ambiente; (variável)

TA: temperatura do ar dentro da câmara;

PB: pressão barométrica;

PC: pressão de vapor d'água à temperatura corporal;

PA: pressão de vapor d'água à temperatura da câmara.

A ventilação minuto (VE) foi calculada pelo produto de FR pelo VT. A VE e o VT estão apresentados nas condições de pressão barométrica ambiente, à Tc e saturados com vapor d'água (BTPS).

4.5. Ativação dos quimiorreceptores periféricos

Hipóxia hipóxica

O animal não anestesiado e com livre movimentação foi colocado na câmara pletismográfica inicialmente ventilada com ar atmosférico umedecido (21% O₂) para aclimação durante 15 min para animais de 1 aos 7 dias de vida e durante 30 min

para animais de 14 aos 30 dias de vida e logo após foram realizadas medidas de ventilação pulmonar controle. Em seguida, os animais foram submetidos à hipóxia por 1 min e 30 segundos (1 aos 7 dias de vida) e 3 min (14 aos 30 dias de vida) onde a câmara foi ventilada com uma mistura gasosa padrão umedecida contendo 7% de O₂ e as respostas respiratórias foram continuamente registradas. Após a exposição à hipóxia, a câmara foi ventilada novamente com ar atmosférico (21% O₂).

4.6. Inibição dos quimiorreceptores periféricos

Hiperóxia

O animal não anestesiado e com livre movimentação foi colocado na câmara pletismográfica inicialmente ventilada com ar atmosférico umedecido (21% O₂) para aclimação durante 15 min para animais de 1 aos 7 dias de vida, e durante 30 min para os animais de 14 aos 30 dias de vida e logo após foram realizadas medidas de ventilação pulmonar controle. Em seguida, os animais foram submetidos à hiperóxia por 1 min e 30 segundos (1 aos 7 dias de vida), 5 min (14 aos 30 dias de vida). Para determinar o tempo de exposição ao gás para cada câmara foi utilizado o detector de gases, onde indica em qual momento a câmara encontra-se totalmente ventilada com uma mistura gasosa padrão umedecida contendo 100% de O₂ e as respostas respiratórias foram continuamente registradas. Após a exposição à hiperóxia, a câmara foi ventilada novamente com ar atmosférico (21% O₂).

4.7. Análise dos dados

Os resultados foram expressos como média $\pm$ epm (erro padrão da média). Inicialmente foi realizado o teste de normalidade e distribuição normal. Para os dados paramétricos, a comparação entre os dados do grupo NP e do grupo HP foi realizada pelo teste “t” de Student não pareado. O nível de significância foi considerado quando $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Efeitos da desnutrição proteica perinatal sobre as medidas antropométricas

Avaliando o peso e o comprimento corpóreo naso-anal da prole de ratos submetidos a desnutrição proteica perinatal, observamos que os animais do 1º ao 21º dia de vida apresentam um peso corpóreo baixo em relação ao grupo normoproteico. Além disso, é visto também que no 1º, 14º e 30º dias de vida o grupo hipoproteico apresentam menor comprimento (**Figura 1**).

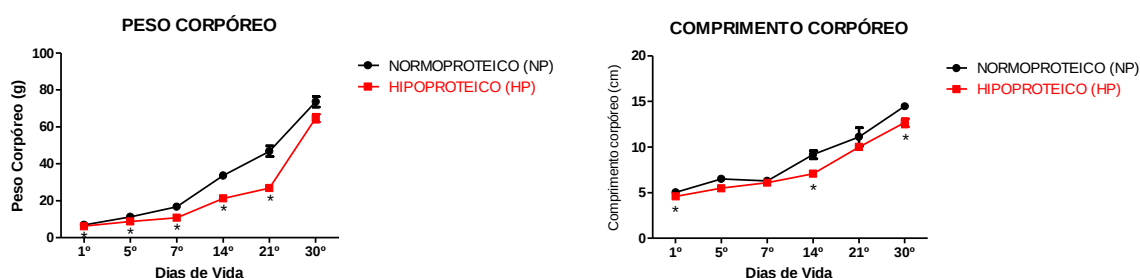


Figura 1. Avaliação do ganho de peso corpóreo e do comprimento naso-anal da prole de ratos no 1º, 5º, 7º, 14º, 21º e 30º dias de vida provenientes de mães que receberam dieta normoproteica (NP-17% de proteína, n=4) ou hipoproteica (HP-8% de proteína, n=6) durante a gestação e lactação.

5.2. Efeitos da desnutrição proteica perinatal sobre a função respiratória basal

Nota-se que a FR basal dos animais provenientes de mães que receberam a dieta hipoproteica, apresenta-se reduzida ao 7º dia de vida e aumentada no 30º dia, bem como uma diminuição de VT no 1º dia de vida. No 14º dia, apresentam um aumento de VT associado a um aumento do VE quando comparado ao grupo controle (**Figura 2**).

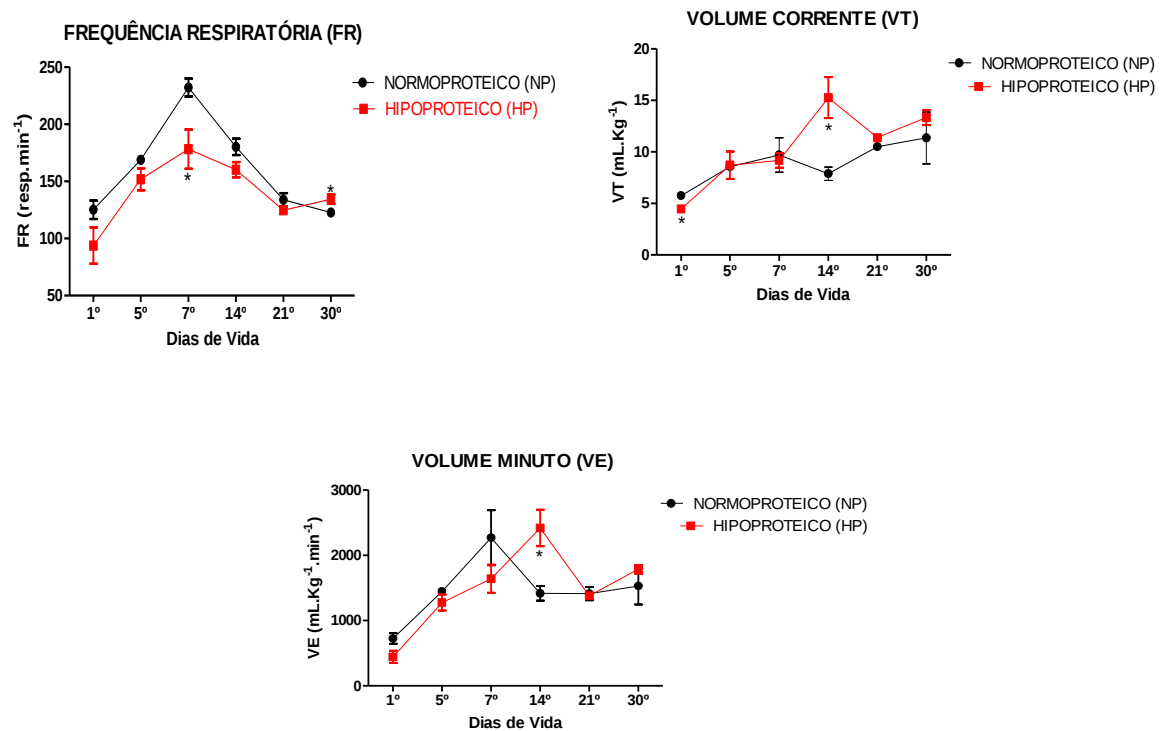


Figura 2. Avaliação da frequência respiratória (FR), volume corrente (VT) e volume minuto (VE) da prole de ratos no 1º, 5º, 7º, 14º, 21º e 30º dias de vida provenientes de mães que receberam dieta normoproteica (NP-17% de proteína, n=4) ou hipoproteica (HP-8% de proteína, n=6) durante a gestação lactação.

5.3. Efeitos da desnutrição proteica perinatal após estimulação dos quimiorreceptores periféricos

Ao estimular os quimiorreceptores periféricos foi observado que houve uma diminuição da FR no 5º e no 7º dias de vida, porém os valores do VT foram similares em todas as idades, observou-se também uma diminuição do VE no 5º dia de vida. (Figura 3).

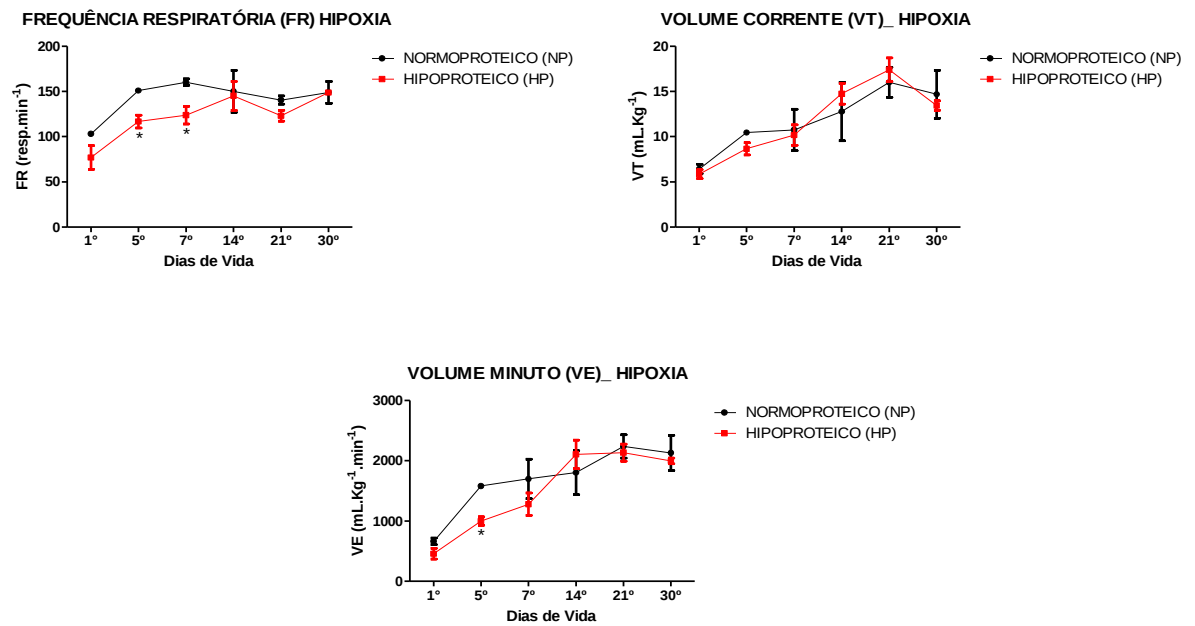


Figura 3. Avaliação da frequência respiratória (FR), volume corrente (VT) e volume minuto (VE) após ativação dos quimiorreceptores periféricos da prole de ratos no 1º, 5º, 7º, 14º, 21º e 30º dias de vida provenientes de mães que receberam dieta normoproteica (NP-17% de proteína, n=4) ou hipoproteica (HP-8% de proteína, n=6) durante a gestação e lactação.

5.4. Efeitos da desnutrição proteica perinatal após inibição dos quimiorreceptores periféricos

Ao inibir os quimiorreceptores periféricos observa-se que no 30º dia de vida há uma diminuição da FR na prole que sofreu a desnutrição proteica. Associado com diminuição do VT ao 1º dia de vida e um aumento no 14º dia de vida, e diminuição do VE no 1º dia de vida (**Figura 4**).

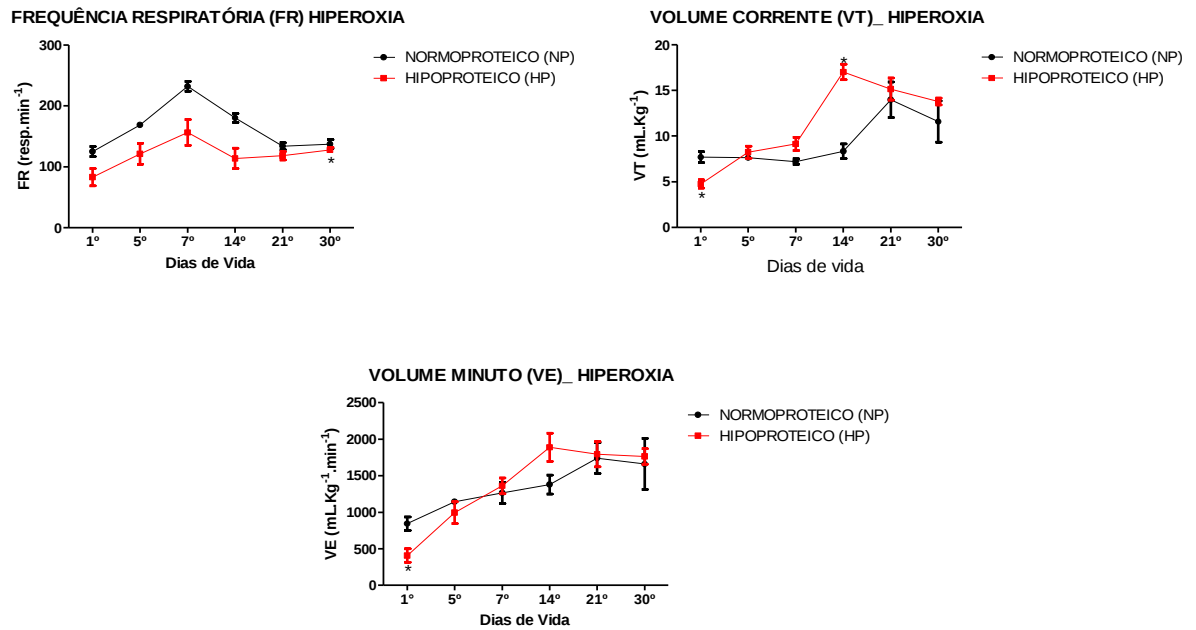


Figura 4. Avaliação da frequência respiratória (FR), volume corrente (VT) e volume minuto (VE) após inibição dos quimiorreceptores periféricos da prole de ratos no 1º, 5º, 7º, 14º, 21º e 30º dias de vida provenientes de mães que receberam dieta normoproteica (NP-17% de proteína, n=4) ou hipoproteica (HP- 8% de proteína, n=6) durante a gestação e lactação.

6. DISCUSSÃO

Sabe-se que o consumo deficiente de proteínas em períodos críticos do desenvolvimento fetal pode induzir a uma série de mudanças metabólicas, fisiológicas e parâmetros estruturais, a exemplo da redução de peso e comprimento corporal.

Estudos do nosso laboratório relatam que a prole de ratos provenientes de mães submetidas a desnutrição proteica perinatal apresenta alterações ventilatórias aos 30 dias de vida. Sugere-se que essas alterações são capazes de promover aumento de atividade nervosa simpática (DE BRITO ALVES *et al.*, 2014b; DE BRITO ALVES, 2014, dados não publicados).

Neste sentido observamos que a prole de ratos provenientes de mães que receberam dieta normoproteica durante a gestação e lactação apresentam uma sincronia de FR, VT e VE. É possível observar que a partir do 14º dia de vida há uma diminuição dos parâmetros ventilatórios desses animais. Nesta fase de vida há um aumento intenso das sinapses inibitórias gabaérgicas e glicinérgicas, sugerindo que esse aumento acontece para diminuir as predominantes sinapses glutamatérgicas, fortemente presentes durante o 1º e 7º dia de vida. Entretanto, diferentemente do grupo normoproteico, o grupo hipoproteico a partir do 14º dia de vida apresenta um aumento do VT e do VE. Esses dados sugerem que a desnutrição é capaz de alterar a rede neuronal destes animais, possivelmente na cascata de alguns neurotransmissores e contribuir para o desenvolvimento de alterações ventilatórias observados ao longo da vida desses animais.

Apesar de alguns estudos relatarem que a desnutrição proteica no período perinatal está associada alterações ventilatórias, pouco se sabe a respeito do mecanismo de controle ventilatório desses animais. Assim, foi avaliado os parâmetros ventilatórios após a estimulação e inibição dos quimiorreceptores periféricos aos 1º, 5º, 7º, 14º, 21º e 30º dias de vida da prole. Esses dados sugerem que ratos submetidos à desnutrição proteica durante a gestação e lactação apresentam desde a fase inicial da vida sensibilidade aos níveis de O₂, provavelmente a desnutrição proteica altera os mecanismos periféricos envolvidos com a função respiratória.

7. CONCLUSÃO

A desnutrição proteica perinatal, parece ser capaz de diminuir os valores ventilatórios nos primeiros dias de vida e aumento dos parâmetros ventilatórios no 14º dia de vida, mostrando que a maturação do sistema respiratório foi prejudicada.

8. AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE 1365-2.07/10), a Pró-Reitoria de Pesquisa, Inovação e Desenvolvimento (PROPESQ) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 484452/2011-8) pelo apoio financeiro no presente estudo.

REFERÊNCIAS

BARROS, M. A. et al. Maternal low-protein diet induces changes in the cardiovascular autonomic modulation in male rat offspring. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, Aug 1 2014.

COSTA-SILVA, J. H.; ZOCCAL, D. B.; MACHADO, B. H. Glutamatergic antagonism in the NTS decreases post-inspiratory drive and changes phrenic and sympathetic coupling during chemoreflex activation. **J Neurophysiol**, v. 103, n. 4, p. 2095-106, Apr 2010.

DARNALL, R. A. The carotid body and arousal in the fetus and neonate. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 185, n. 1, p. 132-43, Jan 1 2013.

DE BRITO ALVES, J. L. et al. Short- and long-term effects of a maternal low-protein diet on ventilation, O₂/CO₂ chemoreception and arterial blood pressure in male rat offspring. **Br J Nutr**, v. 111, n. 4, p. 606-15, Feb 2014a.

Short- and long-term effects of a maternal low-protein diet on ventilation, O₂/CO₂ chemoreception and arterial blood pressure in male rat offspring. **Br J Nutr**, v. 111, n. 4, p. 606-15, Feb 2014b.

DE BRITO ALVES, J. L., NOGUEIRA, V.O., LEOPOLDINO, A.M., CURTI, C., COLOMBARI, D.S.A., COLOMBARI, E., WANDERLEY, A.G., LEANDRO, C.L., ZOCCAL, D.B., COSTA-SILVA, J.H. Maternal protein restriction diet increases respiratory and sympathetic activities and sensitizes peripheral chemoreflex in male rat offspring. **The Journal of Nutrition**, 2014, dados não publicados.

DE CARO, R. et al. Structural and neurochemical changes in the maturation of the carotid body. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 185, n. 1, p. 9-19, Jan 1 2013.

ERIKSSON, J. G. et al. Childhood growth and hypertension in later life. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1415-21, Jun 2007.

FELDMAN, J. L.; MITCHELL, G. S.; NATTIE, E. E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. **Annu Rev Neurosci**, v. 26, p. 239-66, 2003.

HASELTON, J. R.; GUYENET, P. G. Central respiratory modulation of medullary sympathoexcitatory neurons in rat. **Am J Physiol**, v. 256, n. 3 Pt 2, p. R739-50, Mar 1989.

MELLEN, N. M.; THOBY-BRISSON, M. Respiratory circuits: development, function and models. **Curr Opin Neurobiol**, v. 22, n. 4, p. 676-85, Aug 2012.

OZANNE, S. E.; HALES, C. N. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. **Nature**, v. 427, n. 6973, p. 411-2, Jan 29 2004.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C., JR. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **J Nutr**, v. 123, n. 11, p. 1939-51, Nov 1993.

ZOCCAL, D. B. et al. Sympathetic-mediated hypertension of awake juvenile rats submitted to chronic intermittent hypoxia is not linked to baroreflex dysfunction. **Exp Physiol**, v. 94, n. 9, p. 972-83, Sep 2009.

ZOCCAL, D. B.; MACHADO, B. H. Coupling between respiratory and sympathetic activities as a novel mechanism underpinning neurogenic hypertension. **Curr Hypertens Rep**, v. 13, n. 3, p. 229-36, Jun 2011.