

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
AREA: FISILOGIA**

JOÃO CARLOS GONDIM MAGALHÃES

**Efeitos de uma sobrecarga de sódio sobre a função renal
em ratos jovens submetidos à desnutrição intra-uterina.**

RECIFE

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
AREA: FISILOGIA

**Efeitos de uma sobrecarga de sódio sobre a função renal
em ratos jovens submetidos à desnutrição intra-uterina.**

Dissertação apresentada ao curso de
Mestrado em Ciências Biológicas
(Fisiologia) da Universidade Federal de
Pernambuco, para obtenção do grau de
Mestre em Fisiologia.

ORIENTADORA

Prof^a. Dra. Ana Durce Oliveira da Paixão
Departamento de Fisiologia e Farmacologia

RECIFE

2005

Magalhães, João Carlos Gondim

**Efeitos de uma sobrecarga de sódio sobre a função renal em ratos jovens submetidos à desnutrição intra-uterina / João Carlos Gondim Magalhães. – Recife : O Autor, 2005
67 folhas : il., tab.**

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Fisiologia, 2005.

Inclui bibliografia.

1. Fisiologia renal – Desnutrição intra-uterina. 2. Função renal – Sobrecarga de sódio – Ratos jovens – Dieta Básica Regional (DBR). I. Título.

**579.22
571.9**

**CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)**

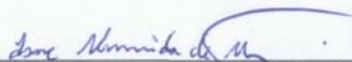
**UFPE
BC2005-569**

BANCA EXAMINADORA



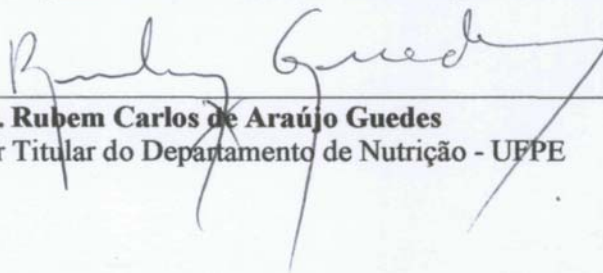
Prof. Dr. Fabiano Ferreira

Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE



Prof. Dr. Isac Almeida de Medeiros

Professor Adjunto do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica – UFPB



Prof. Dr. Rubem Carlos de Araújo Guedes

Professor Titular do Departamento de Nutrição - UFPE

JOÃO CARLOS GONDIM MAGALHÃES

Efeitos de uma sobrecarga de sódio sobre a função renal em ratos jovens submetidos à desnutrição intra-uterina.

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em ciências biológicas (Fisiologia) da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do grau de Mestre em Fisiologia.

BANCA EXAMINADORA:

FABIANO FERREIRA – Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFPE

ISAC ALMEIDA DE MEDEIROS – Laboratório de Tecnologia Farmaceutica - UFPB

RUBEM CARLOS ARAUJO GUEDES – Laboratório de fisiologia da nutrição - UFPE

ORIENTADORA

PROF^a. DR^a. ANA DURCE OLIVEIRA DA PAIXÃO
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA DA UFPE/PE

RECIFE

2005

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Thiers e Ednaide, e ao meu filho, Pedro Henrique.

AGRADECIMENTOS

Ao Cristo, pelas borboletas, pela vida e por ter chegado até aqui.

À minha família, a quem eu amo. Em especial aos meus pais, Thiers Chagas Magalhães, e a minha mãe, Ednaide Gondim Magalhães, por serem capazes de amar incondicionalmente.

Ao meu filho Pedro, por ser um estímulo diário.

À minha orientadora, Professora Ana Durce Oliveira da Paixão, pela orientação deste trabalho, e pelo exemplo de dedicação, seriedade e compromisso com a ciência.

Aos professores Diógenes Luiz da Mota, Alexandre Motta Bittencourt e Alex Benício da Silveira, pelo auxílio, desegolatria e amizade.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Fisiologia.

Aos amigos que ganhei durante esses 2 anos de mestrado, pela luta, companheirismo e solidariedade.

A todos que participaram direta ou indiretamente deste trabalho, meus sinceros sentimentos de gratidão.

“Nem vos chameis mestres,
porque um só é o vosso Mestre, que é o Cristo”

Mateus 23:10

SUMÁRIO

	Pág.
RESUMO	1
ABSTRACT	2
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO	6
OBJETIVOS	18
MATERIAL E MÉTODOS	19
RESULTADOS	26
FIGURAS	31
DISCUSSÃO	42
CONCLUSÕES	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

RESUMO

A desnutrição intra-uterina induz oligonefrenia, hipertensão e alterações metabólicas que geram diabetes, obesidade e hipercolesteretemia. Neste trabalho, foi avaliado o efeito da desnutrição intra-uterina associada a uma sobrecarga de sódio sobre a proteinúria, volume plasmático, estresse oxidativo no rim, hemodinâmica renal e morfologia glomerular em ratos Wistar na idade juvenil. A desnutrição foi induzida através de uma dieta multicarenciada, também denominada dieta básica regional (DBR), preparada a partir de componentes de uso alimentar característico da zona da mata sul – Brasil. Observamos que os animais submetidos à desnutrição intra-uterina apresentaram número de néfrons 19% menor ($p < 0,05$) que o grupo controle, além de volume plasmático 27% ($P < 0,05$) mais elevado e estresse oxidativo 73% ($P < 0,01$) mais elevado do que o observado no grupo controle. Os animais submetidos à desnutrição intra-uterina apresentaram também níveis pressóricos 10% ($p < 0,05$) mais elevados do que o grupo controle, sem contudo, apresentarem alterações de hemodinâmica renal, morfometria glomerular ou proteinúria. Foi observado que a sobrecarga de sódio não afetou o volume plasmático de ratos controle ou submetidos à desnutrição intra-uterina, assim como não afetou seus níveis pressóricos. No entanto, elevou similarmente a proteinúria do grupo controle em 243% ($p < 0,05$) e do grupo submetido à desnutrição intra-uterina em 106% ($p < 0,05$), quando comparados aos seus respectivos controles. A sobrecarga de sódio elevou o estresse oxidativo, no grupo controle em 53% ($P < 0,01$) e no grupo submetido à desnutrição intra-uterina em 85% ($P < 0,05$), quando comparados com seus respectivos controles. A sobrecarga de sódio aumentou em 40% ($P < 0,01$) e 90% ($P < 0,05$) o volume glomerular nos grupos controle e submetido à desnutrição intra-uterina, respectivamente, quando comparados com seus respectivos controles. Em resumo, apesar dos níveis pressóricos, volume plasmático e estresse oxidativo se apresentarem elevados em ratos submetidos à desnutrição intra-uterina, a hemodinâmica renal e morfologia glomerular não se apresentaram alterados. Por outro lado, a sobrecarga de sódio não alterou os níveis pressóricos ou volume plasmático em ratos controle ou submetidos à desnutrição intra-uterina, contudo elevou similarmente o estresse oxidativo e a proteinúria em ambos grupos e induziu hipertrofia e hiperfiltração glomerular apenas no grupo submetido à desnutrição intra-uterina.

ABSTRACT

Prenatal malnutrition induces oligonephronia, hypertension and metabolic alterations that may deflagrate diabetes, obesity and hypercolesteremia. In the present work, it was evaluated the effects of prenatal malnutrition associated to a sodium overload on proteinuria, plasma volume, kidney oxidative stress, renal hemodynamics and glomerular morphology in juvenile Wistar rats. Prenatal malnutrition was induced using a multideficient diet, denominated regional brazilian diet (RBD), manufactured using dietary components of Pernambuco, Brazil. It was seen that prenatal malnourished rats presented 19% less ($p < 0.05$) nephrons than control group, besides higher plasma flow (27 %, $p < 0.05$) and kidney oxidative stress (73%, $p < 0.01$) than that seen in control group. Prenatal malnourished rats presented also, higher blood pressure (10%, $p < 0.05$) than control rats. However, they showed no change in renal hemodynamics, glomerular morphometry or proteinuria. Sodium overload did not affect plasma volume or blood pressure of control and prenatal malnourished rats. However, it increased similary proteinuria in control and prenatal malnourished rats (243% and 106%, $p < 0.01$, respectively) compared to their respective controls. Sodium overload also increased similarly kidney oxidative stress in control and prenatal malnourished rats (53% and 85%, $p < 0.05$, respectively) compared to their respective control groups, but increased more importaltly glomerular volume in prenatal malnourished rats than in control group (90% and 40%, $p < 0.01$, respectively). In conclusion, although blood pressure, plasma volume and kidney oxidative stress were elevated in pre-natal malnourished rats, renal hemodynamics and glomerular morphology did not change. However, pre-natal malnourished rats was more susceptible to salt overload-induced glomerular morphological alterations than control group.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01: Protocolo Experimental.....	32
Figura 02: Ganho ponderal e consumo de ração de mães mantidas com dieta padrão e multicarenciada do período de acasalamento até o parto.....	33
Figura 03: Peso de nascimento e peso ao desmame apresentados pelos grupos controle (C) e desnutrido (D).....	34
Figura 04: Peso corporal, peso renal e relação peso renal / peso corporal (g) aos 70 ± 3 dias de idade apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....	35
Figura 05: Pressão arterial média inicial (PAM ₀), pressão arterial de coleta (PAMc) e frequência cardíaca apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....	36
Figura 06: Hematócrito pré-cirúrgico (HTc ₀) e hematócrito durante a avaliação hemodinâmica (HTc), aos 70 ± 3 dias de idade apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....	37
Figura 07: Fluxo sanguíneo renal, Fluxo plasmático renal e Filtração glomerular (FG) apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....	38
Figura 08: Fração de filtração (FF), resistência vascular renal e fluxo urinário durante a hemodinâmica apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....	39
Figura 09: Volume plasmático (ml), estresse oxidativo renal, proteinúria apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....	40

Figura 10: Ingesta de dieta e água e fluxo urinário durante 24h em gaiola metabólica apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....41

Figura 11: Número de néfrons por rim (NN) apresentado pelos grupos controle (C) e desnutrido (D) e volume glomerular (VG) apresentado pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....42

Figura 12: Imagens microscópicas do volume glomerular (VG) obtidas dos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).....43

LISTA DE ABREVIATURAS

BSC1-	Na-K-2Cl bumetanide-sensível co-transportador
FAN-	Fator atrial natriurético
FPR-	Fluxo plasmático renal
FSR-	Fluxo sanguíneo renal
FF-	Fração de filtração
FG-	Filtração glomerular
GH –	Hormônio do crescimento
HAS –	Hipertensão arterial sistêmica
Htc-	Hematócrito
Htc_o-	Hematócrito pré-cirúrgico
Htcc-	Hematócrito durante a avaliação hemodinâmica
IGF-	Fator de crescimento similar a insulina
MR -	Receptores mineralocorticóides
NACL –	Cloreto de sódio
NO-	Óxido nítrico
O⁻²-	Ânion superóxido
PAM_o	Pressão arterial média inicial
PAM_c	Pressão arterial média durante a avaliação da hemodinâmica renal
PAM-	Pressão arterial média
ROS-	Espécies reativas de oxigênio
RVR-	Resistência vascular renal
RVP-	Resistência vascular periférica
SHR -	Ratos espontaneamente hipertenso
SRAA-	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TSC-	Co-transportador de NaCl thiazide-sensível
VEC-	Volume extracelular
11B-HDS-	Enzima 11β-hidroxiesteróide deidrogenase

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento intra-uterino deve dotar o feto de autonomia para a vida adulta, isso ocorre através do desenvolvimento de mecanismos homeostáticos que são diretamente influenciados pela nutrição materna (HOET E HANSON, 1998). A influência do meio atinge diretamente o feto, e a desnutrição gestacional tem se mostrado um agravante impar no desenvolvimento de uma série de patologias, como hipertensão arterial (LANGLEY E COLS, 1994, WOODALL E COLS, 1996; PAIXÃO E COLS, 2001), doenças coronárias (BARKER, 1997), além de alterações metabólicas que geram desenvolvimento de diabetes, obesidade e hipercolesteremia (STEPHENS E COLS., 1980; BARKER., 1997).

Estudos epidemiológicos têm abordado os efeitos que a restrição alimentar materna tem sobre o feto. Tem sido demonstrada uma relação direta entre atraso do desenvolvimento orgânico e desnutrição intra-uterina. As alterações por esta induzidas se estendem e geram atraso no desenvolvimento infantil que repercute em alterações orgânicas globais e se intensificam com o decorrer da idade (OSOFSKY, 1975). Quanto mais acentuada a restrição alimentar e o período de desnutrição, maior a dificuldade de manutenção da gravidez, e mais deletérios os efeitos sobre a vida pós-natal no que concerne ao metabolismo (HAWRYLEWICZ E COLS., 1973; JOSHI E COLS., 2003), e ao desenvolvimento orgânico global. Restrição nutricional mantida do início ao meio da gravidez já é capaz de produzir redução da relação peso fetal/peso placentário em ratos (LEVY E JACKSON, 1993), e a manutenção da desnutrição durante a amamentação gera redução do peso de órgãos durante a idade adulta (GAROFANO E COLS., 1991).

De modo geral, baixo peso no nascimento tem sido associado ao desenvolvimento de disfunções homeostáticas que se prolongam durante a vida. Mesmo com o

restabelecimento de uma dieta balanceada após o nascimento, as mudanças ocorridas na fase embrionária se perpetuam (DESAI E HALES, 1997). Essas alterações embrionárias são irreversíveis. Em modelos experimentais (MERLET-BÉNICHOU E GILBERT, 1994; LANGLEY E COLS., 1999; PAIXÃO E COLS., 2001) e em crianças (NAEYE, 1965; HINCHLIFFE E COLS., 1992) tem-se observado oligonefrenia que pode corroborar com o desenvolvimento de hipertensão, tendo sido observado número reduzido de glomérulos em adultos hipertensos (HAYMAN E COLS., 1939). O baixo peso no nascimento tem sido também relacionado com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (BARKER, 1997) e arritmias cardíacas (HUY E COLS, 2000).

Durante o desenvolvimento intra-uterino, a concentração fetal de glicocorticóides circulantes é relativamente baixa em relação a circulação materna, no entanto, com o amadurecimento da adrenal ocorre um aumento destes hormônios na fase gestacional mais tardia (ARISHIMA E COLS, 1977) e subsequente desenvolvimento de padrões homeostáticos materno semi-independentes. Ratas submetidas a desnutrição intra-uterina sofrem disfunções na barreira placentária, permitindo que ocorra exposição fetal aos glicocorticóides maternos (EDWARDS E COLS., 1993). Durante o período gestacional, a separação entre os glicocorticóides materno e fetal é realizada pela enzima 11 β - hydroxisteroide deidrogenase (11 β -HDS), que converte cortisol em cortisona na espécie humana e cortisol em corticosterona em roedores. Esta enzima tem a função de metabolizar os glicocorticóides maternos proporcionando proteção fetal (BENEDIKTSSON E COLS., 1997). A atividade da 11 β -HDS é inversamente proporcional ao peso placentário, este se encontra aumentado (BENEDITISSON E COLS., 1993), e a dieta hipoprotéica gestacional reduz a atividade da 11 β -HDS (LANGLEY-EVANS E COLS., 1997a). Sabe-se que na hipertensão dependente de mineralocorticóides, os pacientes apresentam baixos níveis de

proteínas ligantes dos glicocorticóides. Este fenômeno é específico para o cortisol endógeno, cujo acoplamento fica deficitário e quebra o feedback negativo para secreção de corticotropina, o que mantém elevados os níveis plasmáticos deste hormônio e secundariamente a atividade dos receptores mineralocorticóides (MR), que apresentam também afinidade para o cortisol. Esse mecanismo gera um aparente excesso de mineralocorticóides que leva a antinatriurese e aumento do transporte transluminal de sódio, o que contribui para expansão de volume com conseqüente desenvolvimento de hipertensão (MULATERO E COLS., 1997). Foi observado que redução da síntese de cortisol em ratas desnutridas abole o aumento de pressão arterial na prole, e que a inibição da enzima 11 β -HDS, com carbenoxolona na gravidez produz descendentes que apresentam pressão arterial elevada (LANGLEY-EVANS, 1997b). A sobrecarga fetal aos glicocorticóides maternos além de interferir sobre a hemodinâmica sistêmica, altera também a hemodinâmica renal através do aumento do substrato para renina no plasma, ou seja, o angiotensinogênio, o que leva a ativação do SRAA (LANGLEY E COLS., 1999; LANGLEY E COLS, 1994). Além disso, o glicocorticóide aumenta a sensibilidade vascular para a angiotensina II (LANGLEY E COLS, 1995) e para os próprios glicocorticóides, via aumento do número de receptores para corticoesteróides e para angiotensina II (LANGLEY-EVANS E COLS., 1999). A não exposição fetal aos glicocorticóides maternos é de crucial importância para o desenvolvimento normal do controle endócrino do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (LANGLEY E COLS, 1994; HAWKINS E COLS, 1998), além de assegurar o desenvolvimento adequado da sua expressão gênica (CHATELAIN E COLS, 1980).

A sobrecarga de glicocorticóides secundária a desnutrição intra-uterina age também sobre a musculatura lisa vascular, interfere sobre os fatores relaxantes derivados do endotélio, óxido nítrico (NO) (KLET E COLS., 1993; SARUTA, 1996) e podem produzir

oligonefrenia (CELSI E COLS., 1998).

Os polipeptídeos (IGF I e II), são fatores de crescimento similares a insulina, com expressão tecidual orgânica ampla que se ligam a proteínas de diferentes pesos moleculares, denominadas IGFBP (proteína ligante do IGF). As maiores, como a (IGFBP-3) funcionam como reservatório do hormônio no plasma, enquanto as menores (IGFBP-1, IGFBP-2) mantêm-se livres. Estes hormônios têm função metabólica, mitogênica e de diferenciação em diversos tipos de células (OSTER E COLS., 1996). Sabe-se que a dieta hipoprotéica reduz os níveis de IGF-I materno e fetal (RAY E COLS., 1992), sendo este o mecanismo que pode estar entre os principais fatores que agem diretamente sobre o retardo de crescimento fetal (REINISCH E COLS., 1978; EDWARDS E COLS., 1993). A redução de crescimento corpóreo tem sido relacionada a redução do IGF circulante, visto que a restrição nutricional diminui sua concentração plasmática. A expressão do IGF é controlada principalmente pelo hormônio do crescimento – GH, que é um fator de liberação do IGF. O IGF por sua vez, realiza feedback negativo para o GH. Portanto má nutrição está diretamente relacionada com aumento dos níveis de GH orgânico.

O GH diminui os depósitos de gordura no corpo, estimula a lipólise, reduz os depósitos de gordura no fígado, tecido linfático, timo e baço. O organismo em contrapartida, visando manter a homeostase metaboliza proteínas do tecido muscular e da gordura subcutânea para manter a gliconeogênese (SOHLSTROM E COLS., 1998), esta manobra também visa manter o nível de glicose circulante estável a fim de poupar órgãos nobres como coração e cérebro (JOHNSON E COLS., 1988).

A hipertensão secundária à desnutrição intra-uterina é multifatorial e pode ter origem em alterações renais apresentadas pelo modelo. O rim fetal é extremamente vulnerável aos efeitos do retardo de ganho de peso durante a vida intra-uterina, dados

obtidos a partir de rins humanos revelam que estes são desproporcionalmente afetados em relação a outros órgãos (KONJE E COLS., 1996). Rins com reduzido número de néfrons acabam por sofrer redução da área de filtração glomerular, o que pode comprometer a capacidade de excretar sódio e água, além de gerar hipertrofia compensatória (PAIXÃO E COLS., 2001). Esses fatores são demonstrativos do grau de influência que o rim tem como fator desencadeante de hipertensão arterial sistêmica (HAS) no modelo subnutrido. A hemodinâmica renal também sofre comprometimento importante (PAIXÃO E COLS., 2001), diante do desenvolvimento de hipertensão arterial primária (HALL E COLS., 1996), podendo progredir, mais tardiamente, para doença renal crônica (HALL E COLS., 1996, BRENNER E CHESTER., 1994).

Os componentes do SRAA são elementos importantes no controle da pressão sanguínea. A ação vasoconstritora da angiotensina II aumenta a resistência vascular periférica e eleva a pressão sanguínea. A hipertensão induzida por restrição protéica intra-uterina pode ser normalizada pela utilização do captopril, um inibidor clássico da enzima conversora de angiotensina (LANGLEY-EVANS E JACKSON., 1995). Tem sido observado aumento da sensibilidade vascular a angiotensina II nos diversos tecidos de ratos submetidos a desnutrição (GARDNER E JACKSON., 1997). Esse aumento do número de receptores tende a elevar a pressão sanguínea ampliando os efeitos de uma concentração sanguínea de angiotensina II normal ou mesmo baixa (SHERMAN E COLS., 1999). Outra observação feita é o aumento de atividade da enzima conversora de angiotensina em fetos, neonatos e ratos adultos provenientes do modelo submetido a desnutrição intra uterina (LANGLEY E COLS., 1995; SHERMAN, 1999), indicando que as alterações geradas pelo funcionamento anormal do SRAA são perenes e sujeitas a uma multiplicidade de fatores atuantes que findam por desencadear aumento de pressão

sanguínea.

Em ratos submetidos à desnutrição intra-uterina, o tratamento durante o pós-natal imediato utilizando nifedipine (SHERMAN E COLS., 2000), um bloqueador de canais de cálcio sem ação sobre o SRAA, a fim de acessar o grau de dependência da hipertensão aos efeitos da angiotensina II, não induziu redução significativa da pressão arterial, ao contrário de observações feitas com a utilização de losartan, um antagonista específico dos receptores da angiotensina II, que reduziu significativamente a pressão arterial. O que demonstra que a hipertensão no modelo desnutrido é também dependente da ação do SRAA.

As células endoteliais de arteríolas e artérias de pequeno calibre sintetizam substâncias que quando liberadas afetam o grau de contração da musculatura lisa arterial e venosa. A mais importante dessas substâncias é o fator de relaxamento derivado do endotélio, o óxido nítrico (NO), que atua reduzindo o grau de contração da parede arterial (LOUIS E COLS., 1987). Trata-se de um mecanismo que produz aumento das dimensões do vaso sanguíneo secundário a aumento do fluxo sanguíneo vascular. O NO também age em outros sítios. No rim atua inibindo a reabsorção de NaCl no ramo fino ascendente da alça de Henle (PLATO E COLS., 1999; ORTIS E GARVIN., 2001), interferindo sobre a excreção urinária de sódio.

Sabe-se que o aumento do estresse oxidativo renal reduz a biodisponibilidade de NO e causa aumento da reabsorção de sódio contribuindo para expansão de volume e hipertensão (ORTIS E GARVIN., 2002). Os efeitos da desnutrição intra-uterina não se manifestam somente através de mudanças no controle endócrino do sistema cardiovascular, mas também através do controle parácrino local. Disfunções vasculares secundárias ao

baixo peso do nascimento estão diretamente relacionadas a redução da biodisponibilidade de NO. A desnutrição intrauterina tem relação direta com aumento do estresse oxidativo e conseqüente elevação da formação de anion superoxido (O_2^-), este interage com o NO causando redução da disponibilidade na vasculatura e surgimento de disfunções endoteliais que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão (FRANCO E DANTAS., 2002). No modelo SHR também se observa elevação do stress oxidativo microvascular (SUZUKI E COLS., 1995). Em modelos de desnutrição intra-uterina também tem sido constatada redução das respostas vasodilatadoras das pequenas artérias secundária á redução da atividade da superoxi-dismutase (SOD) (OZAKI E COLS., 1998; FRANCO E COLS., 2001).

O retorno venoso ao coração encontra-se aumentado na hipertensão (MARTIN E COLS., 1998). Esta alteração fisiológica ocorre principalmente devido a alterações de complacência venosa, secundários a redução da atividade do NO (YAMAMOTO E COLS., 1980) e também de aumento do volume sanguíneo que findam por elevar a pressão arterial média. Em humanos hipertensos (SCHOBEL E COLS., 1993) e em modelos experimentais de hipertensão (RICKSTEN E YAO., 1981), observa-se alterações estruturais de parede venosa secundárias a diminuição da complacência sendo verificado também aumento de tônus venoso em modelos experimentais dependentes da ingestão de sal (GREGORY E COLS., 2000). Os mecanismos responsáveis por ajustes na capacidade venosa em hipertensos indicam a ocorrência de modificações estruturais (YAMAMOTO E COLS., 1980; MARK E COLS., 1984) secundárias à ação venoconstritora simpática aumentada (WILLENS E COLS., 1982), além da ação de fatores humorais que somados a ação reduzida do NO contribui para perpetuação e agravamento da hipertensão (SIMON E COLS., 1978). Em ratos submetidos a uma ingesta aumentada de sal foi observado

elevação do stress oxidativo e redução da atividade do NO que diminui a resposta vasodilatadora do endotélio vascular (LENDI E COLS., 1999).

Tem sido proposto que em sujeitos predispostos, a ingesta aumentada de NaCl causa retenção de sódio (GRUBER E COLS., 1980; HADDY E COLS., 1979; HAMLYN E COLS., 1982). Este mecanismo, no entanto se por uma via aumentaria a natriurese e restabeleceria o balanço de sódio, por outra gera também acúmulo de sódio e cálcio nas células musculares e aumento da contratilidade. A elevação do cálcio nos terminais nervosos simpáticos gera liberação de norepinefrina e aumento da pressão sanguínea (DE WARDENER E COLS., 1991 VANHOUTTE E COLS., 1981).

Estudos epidemiológicos são claros no que diz respeito a relação entre ingesta de cloreto de sódio e desenvolvimento de hipertensão em humanos predispostos (MUNTZEL E COLS 1992; DUSTAN E COLS., 1989; MACGREGOR E COLS., 1985). Esses estudos se embasam em descobertas que revelam uma maior vulnerabilidade orgânica presente em determinadas populações e grupos étnicos, que evidenciam uma maior sensibilidade ao consumo de sal e aumento de pressão sanguínea incorrendo em hipertensão (KAWASAKI E COLS., 1978; FUJITA E COLS., 1980). Os fatores que predeterminam uma maior ou menor predisposição a elevação da pressão secundária ao consumo de sal ainda não foram completamente desvendados. Hipertensão secundária a ingesta de sal ocorre devido a uma inabilidade renal de excretar sal, promover natriurese adequada e manter o balanço de sódio (GUYTON E COLS., 1964). As alterações renais que geram retenção de sódio (KIMURA E COLS, 1990; DUSTAN E COLS.,1986) se dão através de distúrbios na reabsorção tubular. Em ratos submetidos à desnutrição intra-uterina ocorre aumento da expressão de proteínas transportadoras de sódio no ramo espesso ascendente da alça de Henle e no túbulo distal, o Na-K-2Cl bumetanide-sensível co-transportador (BSC1) e o co-transportador de

NaCl thiazide-sensível (TSC) respectivamente, o que pode contribuir para o aumento da reabsorção de sódio (MANNING E COLS., 2002). Em resposta a reabsorção aumentada de sódio ocorre aumento de volume sanguíneo, que por sua vez eleva o débito cardíaco. Subseqüentemente, devido ao processo de auto-regulação, ocorre aumento da resistência vascular periférica (SULLIVAN., 1987; MARK., 1975) que contribui diretamente com a progressão da hipertensão. Débito cardíaco e resistência vascular periférica aumentados foram observados no modelo de ratos Dahl sal-sensível submetidos a ingesta aumentada de NaCl na dieta. Isso devido primariamente a elevação do volume sanguíneo, sendo que o mesmo não foi observado em ratos Dahl sal-resistente (GANGULI E COLS., 1979; SIMSHOM E COLS., 1991). A exacerbação de resposta contrátil vascular neste modelo é decorrente de uma deficiência da produção de óxido nítrico endotelial volume-dependente secundário a retenção de sódio (CHEN E COLS.,1991; LAHERA E COLS, 1992). É possível que a retenção de sódio seja secundária a atividade aumentada do sistema nervoso simpático. Foi observada atividade simpática aumentada nos modelos DS e em ratos SHR submetidos a ingesta aumentada de NaCl (CHEN E COLS 1988; KOEPKE E COLS, 1988). Foi observada também redução da modulação do baroreflexo cardiopulmonar no modelo DS (VICTOR E COLS., 1986), o que revela a importância que a atividade anormal do sistema nervoso simpático tem sobre o desencadeamento de hipertensão em modelos propensos que são submetidos a ingesta aumentada de sal.

Sabe-se que a dopamina tem potentes propriedades natriuréticas e vasoativas, seu mecanismo de ação inclui regulação do balanço de cloreto de sódio (BALI E COLS., 1977; SOWERS E COLS., 1984). A excreção de seus metabólitos está elevada em modelos submetidos a aumento da ingesta de sal (GILL E COLS., 1988). Um decréscimo na produção renal de dopamina pode reduzir o fluxo sanguíneo renal e a excreção urinária de sódio,

contribuindo com a retenção deste íon e assim com aumento de volume extracelular. Sua ação local inclui inibição da atividade da bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ nos segmentos tubulares proximais, a qual está exacerbada em modelos submetidos a dieta aumentada de cloreto de sódio. Em humanos com hipertensão sensível ao consumo de sal, além de aumento de atividade simpática (SLIAMIA E COLS., 1992) e da secreção de catecolaminas (GILL E COLS, 1988; HILDERMAN E COLS, 2000; PETRY E COLS, 1990) pode ocorrer também resistência a insulina (JULIUS E COLS, 1992; JAMERSON E COLS, 1993). Estes fatores representam papel importante na gênese de distúrbios eletrolíticos concomitantes com o desencadeamento da elevação da água corporal total e do volume extracelular secundários a reabsorção tubular de sódio aumentada (SKRABAL E COLS., 1984), gerando hipertensão.

O Fator atrial natriurético (FAN) tem atividade diurética, natriurética, vasodilatadora e supressora da atividade do SRAA (NEEDLEMAN E COLS., 1986; KUCHEL E COLS, 1987), tem também influência sobre a regulação do volume sanguíneo e conseqüentemente sobre a pressão arterial. O mecanismo de ação do FAN na gênese da hipertensão em modelos sal-sensíveis ainda não foi bem esclarecido. Sabe-se que sua concentração plasmática está aumentada em pacientes hipertensos e que a ingestão de NaCl exagera esse efeito (SAGNELLA E COLS, 1991; WAMBACH E COLS., 1986; KOHNO E COLS., 1987). Concentrações plasmáticas elevadas de FAN foram demonstradas em SHR e em ratos Dahl sal-sensíveis (KOHNO E COLS., 1986; TANAKA E COLS., 1986). Essa resposta adaptativa ocorre devido à expansão de volume e conseqüente estímulo dos receptores atriais sensíveis ao estiramento (JLANG E COLS., 1985), o que sugere que o FAN é parcialmente responsável pela resposta natriurética elevada na hipertensão volume dependente (VOORS E COLS., 1981) e que alterações da

sua ação em modelos Dahl sal-sensíveis e no SHR contribuem para o aumento de volume e instalação da hipertensão (HAMLYN E COLS., 1982).

Uma hipótese postulada para explicar a sensibilidade ao sal se baseia primordialmente na redução da capacidade renal de excretar sódio (KAWABE E COLS., 1978; BLAUSTEIN E COLS., 1991). É possível que repostas natriureticas anormais estejam presentes em modelos sal-sensíveis e precedam as alterações na hemodinâmica renal (TOBIAN E COLS, 1975).

Sabe-se que a função renal se deteriora mais rapidamente em modelos sal-sensíveis. (RAIJ E COLS, 1985; FELD E COLS, 1977). Ratos Dahl sal-sensíveis são mais susceptíveis a glomeruloesclerose e proteinúria, visto que esse modelo se adapta a elevação da pressão sanguínea através de aumento na resistência arteriolar eferente o que eleva a pressão capilar glomerular e induz o desenvolvimento de hipertrofia glomerular.

Fatores primordiais para o desencadeamento de hipertensão estão relacionados com a idade e quantidade de sódio na dieta (MANCILA E COLS., 1989). Sabe-se que com o decorrer da idade o grau de injúria renal de ratos Wistar se eleva, principalmente no sexo masculino (BAYLIS E COLS., 1998). Ratos Sprague-Dawley submetidos à desnutrição intra-uterina já apresentam retenção de sódio condizentes com aumento de volume extracelular e elevação da pressão arterial a partir das 8 semanas de vida (MANNING E COLS., 2001).

Estudos pregressos abordaram diferentes modelos de má-nutrição, através da imposição de restrição alimentar (KLEBANOV E COLS., 1997; OKOSHI E COLS., 2001; OKOSHI E COLS., 2002), ou utilização de dietas com caseína em quantidades restritas (MORGANE E COLS., 1978), e ainda restrição calórico protéica (GUT E COLS., 2003). A dieta básica regional, deficiente em proteínas lipídeos, minerais e vitaminas (MONTEIRO

E COLS., 2001 PAIXÃO E COLS., 2001., LAHLOU E COLS., 2003), desenvolvida pelo departamento de nutrição da UFPE (TEODÓSIO E COLS., 1990) tem se mostrado eficiente em induzir desnutrição..

A oligonefrenia é uma condição que predispõe à retenção de sódio, hipertensão e alterações da hemodinâmica renal. Por outro lado, a sobrecarga de sódio aumenta o estresse oxidativo, e quando se trata de animais sensíveis ao consumo de sódio induz hipertensão, proteinúria e hipertrofia renal. Tendo em vista que a desnutrição intra-uterina induz oligonefrenia, neste trabalho avaliamos o efeito de uma sobrecarga de sódio sobre o volume plasmático, estresse oxidativo no rim, hemodinâmica renal e morfologia glomerular em animais jovens submetidos à desnutrição intra-uterina.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar a hipótese de uma sobrecarga de sódio (NaCl 1%), substituindo a ingesta de água durante 45 dias, afetar o estresse oxidativo, hemodinâmica renal, volume plasmático e morfometria glomerular de ratos na idade juvenil submetidos à desnutrição intra-uterina.

Objetivos específicos

Avaliar o impacto da interação entre uma sobrecarga de sódio combinada com desnutrição intra-uterina sobre:

- 1- Pressão arterial média (PAM);
- 2- Frequência cardíaca (FC);
- 3 - Hemodinâmica renal:
 - Fluxo sanguíneo renal (FSR);
 - Fluxo plasmático renal (FPR);
 - Filtração glomerular (FG);
 - Fração de filtração (FF);
 - Resistência vascular renal (RVR);
 - Hematócrito (Htc)
- 4 – Volume Plasmático
- 5 - Estresse Oxidativo Renal
- 6 – Proteinúria
- 7 - Número de Néfrons.
- 8 - Morfologia Glomerular
- 9- Ingesta de água e ração, peso corporal e peso renal

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo experimental

Foi utilizada prole de ratas da linhagem Wistar, aos três meses de idade, pesando entre 200-300g, com acasalamento padronizado em gaiolas coletivas de três fêmeas e um macho durante 10 dias, mantidos a temperatura de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, ciclo claro - escuro de 12 horas, ração e água *ad libitum* no biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE, Recife.

Para indução da desnutrição, as mães foram mantidas com dieta multicarenciada, também denominada dieta básica regional (DBR), durante o período de acasalamento e gestacional, sendo a prenhez constatada através do ganho de peso superior a 10 gramas no período de 10 dias. Após constatação da prenhez, as ratas foram colocadas em gaiolas individuais. Foram utilizadas 10 fêmeas controle e 11 fêmeas DBR. Após o parto, foi instituída ração labina, e mantidos até 8 filhotes por ninhada. Foram acompanhados o ganho de peso e consumo de ração das fêmeas, além do peso de nascimento dos filhotes.

No desmame, aos 25^o dias de vida, os filhotes controle e desnutridos foram colocados em gaiolas coletivas contendo um máximo de 5 animais em cada uma, e separados em grupos:

- (1) Prole de mães mantidas com dieta padrão e água potável, grupo controle (C).
- (2) Prole de mães mantidas com dieta multicarenciada e água potável, grupo desnutrido (D).
- (3) Prole de mães mantidas com dieta padrão e mantidos com salina a 1% a partir do desmame, grupo controle + salina (CS).

(4) Prole de mães mantidas com dieta multicarenciada e mantidos com salina a 1% a partir do desmame, grupo Desnutrido + salina (DS).

Aos 70 ± 3 dias de vida, parte dos animais de cada grupo C (n=9), CS (n=11), D (n=09), DS (n=8) foi submetida a avaliação de hemodinâmica renal, além de coleta de material para avaliação morfométrica e contagem de néfrons. A outra parte, C (n=9), CS (n=11), D (n=10), DS (n=8) foi submetida a medida do volume plasmático e do estresse oxidativo renal.

Foi realizada medida diária de ingesta de água e solução NaCl (1%) nos grupos C, D e C, DS entre o desmame, 25º dia, e a data de procedimento, 70 ± 3 dias.

Os ratos foram postos individualmente em gaiola metabólica (Tecniplast Gazzada S.a.r.l Buguggiate, Itália) por 24h em até 10 dias antes da data de cada procedimento (60 ± 3 dias). Durante esse período de 24h foram medidos os consumos de ração, água, solução NaCl (1%) e o volume urinário, sendo a urina coletada para avaliação de proteinúria.

Este protocolo experimental foi aprovado pelo comitê de ética do departamento de fisiologia e farmacologia da UFPE.

Dieta multicarenciada

O método de preparo da dieta multicarenciada (DBR), consiste em uma sequência de cozimento, pulverização, desidratação e pelletização de seus componentes (TEODOSIO E COLS., 1990). Os valores percentuais da composição da ração DBR, de acordo com o laudo emitido pelo LEAAL - UFPE, bem como, a composição da Labina (Ralston-Purina do Brasil), de acordo com o fabricante, encontram-se na tabela 1.

TABELA 1: COMPOSIÇÃO DAS DIETAS (g/g%)

	Dieta Padrão ¹	Dieta Mutideficiente ²
Proteínas	23	8,68
Carboidratos	41	80,58
Extrato etéreo	2,5	1,12
Fibras	9	7
Minerais	8	3,96
Suplemento Vitamínico	Sim	Não
Sódio	0,37	0,15
Cálcio	1,8	0,23
Fósforo	0,8	0,08
Umidade	13	10
Kcal/100g	278	372

¹ Indicado pelo fabricante (Ralston-purina)

² Determinado pelo laboratório experimental e análise alimentar (LEAAL), Departamento de nutrição /UFPE, Recife.

Hemodinâmica renal

Aos 70 ± 3 dias de idade, os ratos foram anestesiados com pentobarbital de sódio, injetado intraperitonealmente (60 mg/kg), e colocados em mesa cirúrgica aquecida para manter a temperatura corpórea entre $36,5^{\circ}$ e $37,5^{\circ}$ C, medida através de um termômetro retal. Foi realizada traqueotomia utilizando cateter de polietileno (PE 240), seguida de cateterização da artéria femoral esquerda com cânula de polietileno (PE 50). Através desta artéria, a PAM foi monitorada e amostras de sangue, aproximadamente 60 μ l, foram colhidas em capilares heparinizados. A PAM_0 (inicial) foi medida imediatamente após a cateterização da artéria femoral, procedimento que foi seguido pela coleta de uma amostra de sangue para avaliação do hematócrito pré-cirúrgico (Htc_0). Neste momento foi realizada suplementação de 45 mg/Kg de pentobarbital intraperitonealmente. As veias jugulares direita e esquerda foram cateterizadas com cânulas de polietileno (PE 50). Através da veia jugular esquerda foi infundida inulina 10% (diluída em salina a 0,9%), na velocidade de 1,2 ml/h com uma bomba de infusão contínua (Modelo 901, Harvard Co., South Natick, Mass., USA). Na veia jugular direita foi infundido, através de bomba de infusão contínua (modelo 901, Harvard Co., South Natick, Mass., USA), soro homologado de rato na velocidade de 6 ml/kg/h nos 75 minutos iniciais, seguida por infusão na velocidade de 1,5 ml/kg/h durante o transcorrer do experimento. A reposição inicial visou repor o volume plasmático perdido durante a cirurgia, cerca de 20% (MADDOX E COLS., 1977).

O controle e ajuste da volemia foram realizados através de medidas periódicas do hematócrito. Depois de cateterizadas as jugulares, foi procedida laparotomia e incisão transversal abdominal a esquerda para localização do rim homolateral. O ureter deste rim foi isolado e cateterizado com cânula de polietileno (PE 10), para coletas de amostras de urina em tubos graduados contendo óleo mineral. Em seguida, foi realizado isolamento da

artéria renal visando posicionamento do “flow probe” modelo Transonic systems inc. Ithaca, new york 14850 usa modelo t106 para medida do fluxo sanguíneo renal. Concluído o posicionamento do “flow probe”, um tempo de equilíbrio de 1 h foi aguardado para estabilização do animal. Após este período, foi iniciada a avaliação da hemodinâmica renal e FC.

Para análise da função renal, cada período foi dividido em duas etapas de 20 minutos, sendo a função renal do período representada pela média de duas medidas. Em cada etapa foram realizadas medidas de PAM e FSR, coleta de urina para dosagem de inulina, e de sangue para determinação do Htc e concentração de inulina. Após o término da hemodinâmica, foi feita ligadura da artéria renal esquerda e o rim correspondente retirado, acondicionado em solução tampão fosfato e congelado a -20°C para posterior contagem de néfrons. Em seguida foi introduzido um cateter na bifurcação da aorta, e infundido 150ml de paraformaldeído tamponado 4%, seguido de retirada do rim direito para posterior análise histológica.

As medidas de PAM foram realizadas através de um transdutor (Transpac, Abbott Lab., North Chicago, Illinois, USA), conectado com um fluxômetro, o qual dispõe de canais para medida de PAM e de FSR simultaneamente (modelo 106XM, Transonic System Inc.), que por sua vez foi conectado a um computador padrão PC-IBM. A FG foi avaliada pelo clearance de inulina e o FSR através de um “flow probe” (1.0 V) conectado ao fluxômetro. O FPR foi calculado a partir da relação: $FPR = FSR \times (1 - Htc)$. A FF foi determinada através da relação $FG/FPR \times 100$, e a RVR a partir da seguinte relação: PAM/FSR . Estes dados foram corrigidos pelo peso do rim correspondente (g).

Usando-se curva padrão, o Htc foi medido em tubos capilares heparinizados e centrifugados (modelo 205N, FANEM, Ind. Bras.) durante 15 minutos. Concentrações de

inulina na urina e plasma foram determinadas pelo método de Antrone (FUHR e COLLS., 1965).

Avaliação do volume plasmático

Aos 70 ± 3 dias de idade os ratos foram anestesiados com pentobarbital injetado intraperitonealmente (60 mg/kg), e colocados em mesa cirúrgica aquecida para manter a temperatura corpórea entre $36,5^{\circ}$ e $37,5^{\circ}$ C, medida através de um termômetro retal. Seguiu-se cateterização da artéria femoral esquerda com cânula de polietileno (PE 50) para infusão de solução de Azul de Evans (T-1824), na concentração de 0.1 % gramas de peso corporal. O mesmo volume infundido foi adicionado em dois balões volumétricos de 10 e 20 ml contendo solução salina (0.9%), desta forma foram preparadas as soluções padrões (solução A).

A cânula introduzida na artéria femoral serviu para coleta de amostras de sangue aos 5 e 10 minutos após administração do corante. As amostras de sangue foram depositadas em tubos de centrifuga e foram centrifugados a 2000 rpm durante 10 minutos. O plasma foi utilizado para determinação do azul de Evans (GREGORY E COLS., 2000). Para determinação do azul de Evans diluído no sangue, foi utilizado um padrão referencial branco que consistia em 0,05 ml de plasma obtido antes da injeção do corante, adicionado a 0,95 ml de solução salina. E para o padrão referencial de concentração foram adicionados 0,05 ml de plasma sem corante e 0,05 ml da solução padrão (sol. A) em 0,9 ml de solução salina. As amostras dos desconhecidos nos obtidas dos animais 0,05 ml de plasma foram acrescentadas a 0,95 ml de solução salina. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro (UV-VISRS0223, Labomed, USA) a um comprimento de onda de 620

um. O volume plasmático foi calculado a partir da seguinte fórmula: $V = D \cdot L_p / L_d$ sendo:

V = Volume a ser calculado

D = Diluição do padrão

Ld = Leitura do desconhecido

Lp = Leitura do padrão

Morfometria glomerular

Concluída a perfusão de paraformaldeído após a avaliação da hemodinâmica, o rim contralateral foi removido e fixado em paraformaldeído a 4 %, pH 7.2, emblocado em parafina e efetuados cortes de 4µm. Após 24h, o paraformaldeído foi substituído por álcool (70%). Após a desparafinização e hidratação dos cortes, foi efetuada a montagem das laminas, desidratação e utilização dos corantes: hematoxilina-eosina (HE) no primeiro conjunto de laminas e ácido periódico de schiff (PAS), para as duplicatas. O PAS cora em vermelho púrpura: glicogênio, mucinas, reticulina, fibrina ou trombina hialina de arteriosclerose, depósitos hialínicos no glomérulo, membrana basal, infiltração amilóide; em azul o núcleo e em vermelho fungos. HE cora em azul núcleos com algumas metacromasias e em róseo citoplasmas, fibras colágenas, elásticas e neurofibrilas.

Para captação das imagens dos glomerulos foi usado um microscópio Olympus BX50 com objetiva planacromática 20 x 1.25. O microscópio apresentava-se acoplado a uma câmera Samsung digital (SHC410NAD, Coreia). As imagens capturadas foram salvas em JPEG, 24 bits, ou BMP, 24 bits. O software utilizado para mediada da área glomerular foi o Scion Image, versão Beta 4.0.2.

As medidas da área total do glomérulo foram realizadas em todos os glomérulos onde foi observado o pólo capilar, assumindo-se o glomérulo com a forma de uma esfera, seccionada no centro da mesma (HAYLOR E COLS., 1996; PAIXÃO E COLS., 2001).

Contagem de néfrons

Após avaliação da hemodinâmica renal, aos 70 dias de idade, o rim esquerdo de cada animal foi removido e mantido em freezer -20°C para contagem do número de néfrons. Os rins foram imersos em 4ml de ácido clorídrico a 50%, durante 2 horas. Em seguida, foram macerados, homogeneizados e suspensos em volume conhecido de 10 ml de água destilada. Três alíquotas de 30 µl foram utilizadas para contagem de glomérulos, em microscópio óptico (LARSSON E COLS., 1980).

Avaliação do estresse oxidativo

Para avaliação do estresse oxidativo no rim, após avaliação do volume plasmático, foi realizada remoção do rim direito e posterior maceração em KCl (1.15%) a uma proporção de 10ml :1g durante 15 min em banho de gelo. O homogenato foi sendo transferido para tubos de ensaio, ao qual foi adicionado 2 ml do reagente (0.375% ácido de tiobarbiturico e 15% ácido de tricloroacético) para cada ml da mistura. Os tubos em duplicata foram lacrados e aquecidos em banho Maria (100°C) durante 15 min. Depois de resfriar, a proteína foi precipitada por centrifugação durante 10 min. O sobrenadante foi separado, e a absorvância foi medida a 535 nm (BUEGE E AUST, 1978).

Análise Estatística:

Foi utilizado o teste Student-Newman-Keuls. As diferenças foram consideradas significantes para níveis de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Ganho de peso corporal das mães controle e desnutridas

O ganho ponderal das mães mantidas com dieta multicarenciada apresentou-se 44% menor ($p<0,01$) do que o observado nas mães mantidas com dieta padrão. Da mesma forma, a ingesta dietética apresentou-se 28% menor ($p<0,01$) nas mães mantidas com dieta multicarenciada em relação as mães mantidas com dieta padrão (Figura 2).

Peso corporal, peso renal e número de néfrons dos grupos C, D, CS, DS

O peso corpóreo (PC) do grupo D, no dia do nascimento, apresentou-se 39% mais baixo ($P<0,01$) do que aquele observado no grupo C (figura 3). No 25º dia de vida, dia do desmame, o grupo D ainda apresentava PC 20% mais baixo ($P<0,05$) comparado ao grupo C (figura 4). Aos 70 dias de vida, o PC do grupo D apresentou-se 10% menor ($P<0,05$) do que o observado no grupo C, enquanto o grupo DS apresentou PC 13% mais elevado ($P<0,05$) que o grupo D (figura 4).

Não houve diferença de peso renal entre os grupos estudados, à exceção do grupo D que demonstrou peso renal (PR) 19% menor ($p<0,05$) em relação ao grupo C, e 15% menor que o grupo DS ($p<0,05$). O grupo DS apresentou relação peso renal / peso corporal (PR/PC) 16% menor ($P<0,01$) que grupo CS, não havendo diferença de PR/PC entre os demais grupos (Figura 4).

Pressão arterial média inicial, pressão arterial média durante hemodinâmica, hematócrito e frequência cardíaca.

A PAM_0 e PAM apresentaram-se mais elevadas no grupo D do que no grupo C ($138 \pm 2 \times 105 \pm 2$ mmHg e $111 \pm 2 \times 101 \pm 5$ mmHg, respectivamente). A sobrecarga de sódio não influenciou os níveis pressóricos. Portanto nos grupos CS e DS os níveis pressóricos (PAM_0 e PAM) apresentaram-se similares aos apresentados nos grupos C e D. Não houve diferença de frequência cardíaca entre os quatro grupos estudados (Figura 5).

Os quatro grupos estudados apresentaram valores similares de hematócrito inicial (Htc_0), bem como, apresentaram similaridade entre os valores de hematócrito durante a avaliação hemodinâmica (Htc_c). Os valores de Htc_c foram semelhantes aos valores de Htc_0 , este dado indica que a infusão de plasma foi adequada para manutenção dos animais em condições da euvolemia durante o procedimento cirúrgico (figura 6).

Hemodinâmica renal

Os parâmetros de hemodinâmica renal apresentaram-se semelhantes entre os quatro grupos estudados. O grupo DS, no entanto apresentou filtração glomerular (FG) 87% e 26% mais elevada ($P < 0,01$) em relação aos grupos D e CS respectivamente. A sobrecarga de salina também afetou a fração de filtração (FF) do grupo DS, que se apresentou 72% mais elevada do que observado no grupo D ($P < 0,05$), (figuras 7 e 8).

Volume plasmático

O volume plasmático apresentou-se 27% mais elevado ($P < 0,05$) no grupo D quando comparado ao grupo C, (figura 9). A sobrecarga de sódio não afetou o Volume plasmático.

Portanto o VP nos grupos CS e DS apresentou-se semelhante ao observado nos grupos C e D respectivamente.

Estresse oxidativo renal

O estresse oxidativo apresentou-se 73% mais elevado ($P<0,01$) no grupo D em comparação ao grupo C. Nos grupos CS e DS o estresse oxidativo apresentou-se 53% ($P<0,01$) e 85% ($P<0,05$) mais elevado que os valores observados nos grupos C e D respectivamente (Figura 9).

Proteinúria

A proteinúria apresentada pelo grupo C assemelhou-se aquela apresentada pelo grupo D. Nos grupos CS e DS, a proteinúria apresentou-se 243% ($p<0,05$) e 106% ($p<0,05$) mais elevada que os valores observados nos seus respectivos controles (Figura 9).

Consumo de ração, ingesta de água e fluxo urinário

A ingesta de água avaliada durante o período de 24h em gaiola metabólica apresentou-se mais elevada nos grupos submetidos a ingesta de salina. No grupo CS a ingesta NaCl 1% apresentou-se 120% mais elevada do que a ingesta de água no grupo C e 52% mais elevada ($p<0,05$) que a observada no grupo DS. No grupo DS a ingesta de NaCl (1%) apresentou-se 57% mais elevada ($p<0,05$) do que a observada no grupo D (figura 20). A ingesta de água avaliada diariamente entre o 25º dia e a data de procedimento ($70^{\circ} \pm 3$ dias) apresentou-se compatível aos resultados obtidos com a medida de ingesta de 24h em gaiola metabólica. O Fluxo urinário apresentou-se mais elevado nos grupos submetidos a sobrecarga de NaCl. O grupo CS exibiu fluxo urinário 236% mais elevado ($p<0,05$) do que

o observado no grupo C. Enquanto o grupo DS apresentou fluxo urinário 92% mais elevado ($p<0,01$) do que o observado no grupo D (Figura 10).

Número de néfrons

O grupo D apresentou número de néfrons 19% menor do que o observado no grupo C (Figura 11).

Morfometria renal

O volume glomerular apresentou-se 9% mais reduzido ($P<0,01$) no grupo D em comparação ao grupo C. Nos grupos CS e DS, o volume glomerular apresentou-se 40% ($P<0.01$) e 90% ($P<0.05$) mais elevado que os valores observados nos seus respectivos controles. O grupo DS apresentou volume glomerular 20% mais elevado em comparação ao grupo CS (Figura 11).

FIGURA 01: PROTOCOLO EXPERIMENTAL

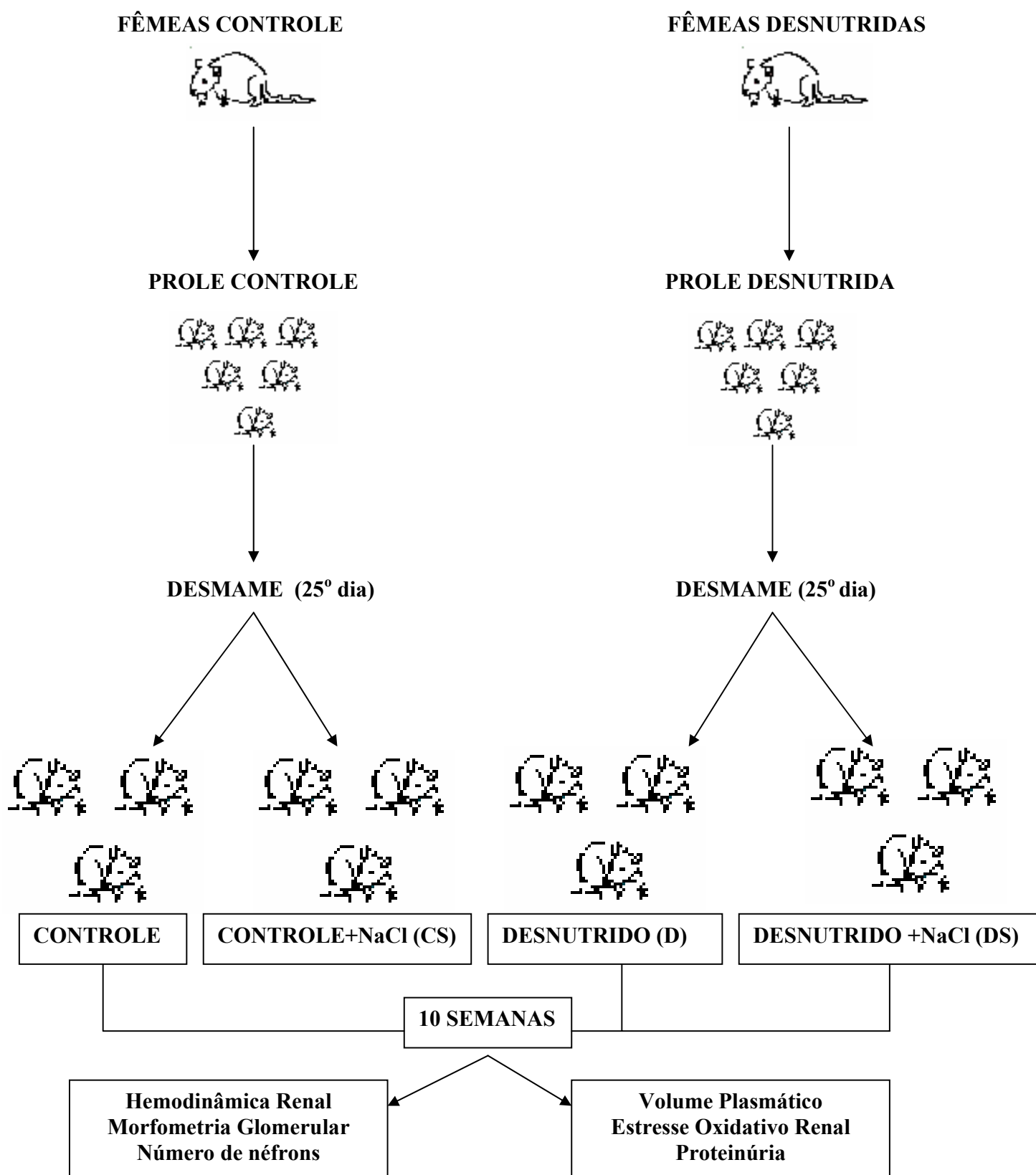
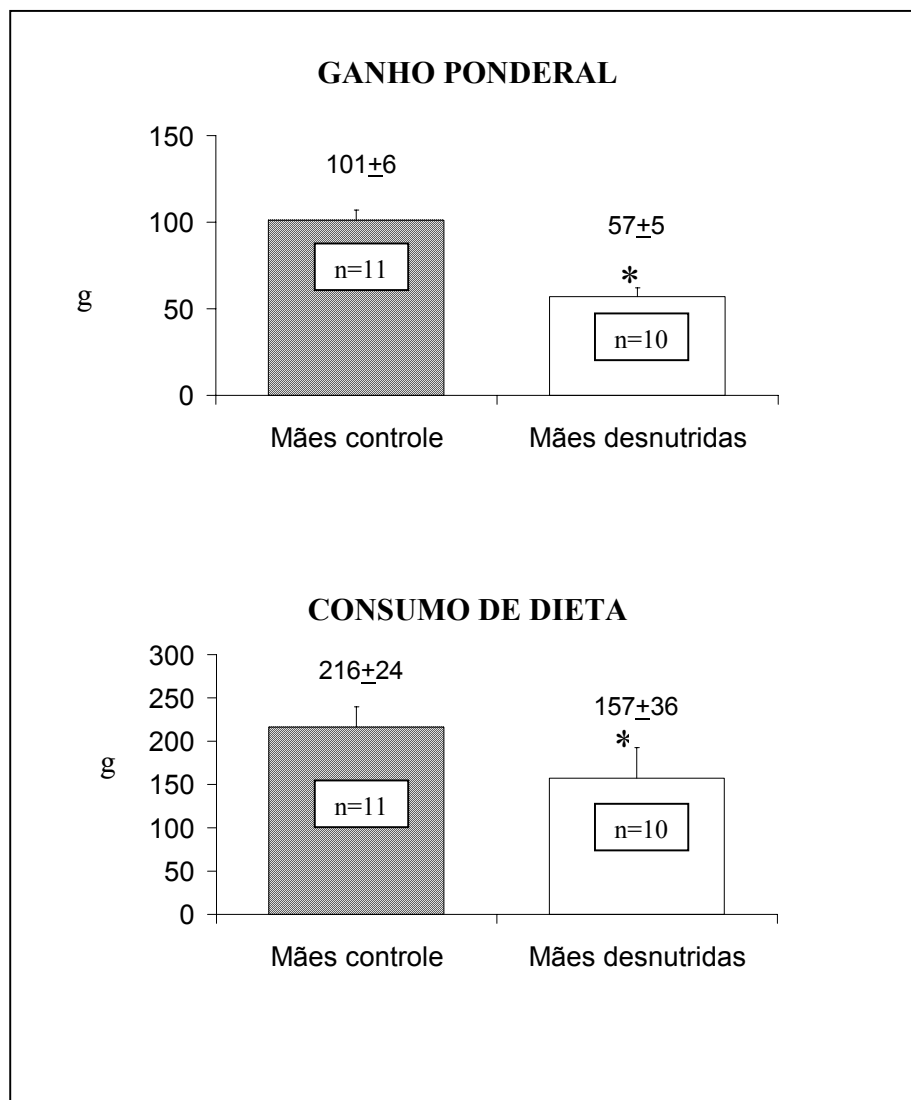
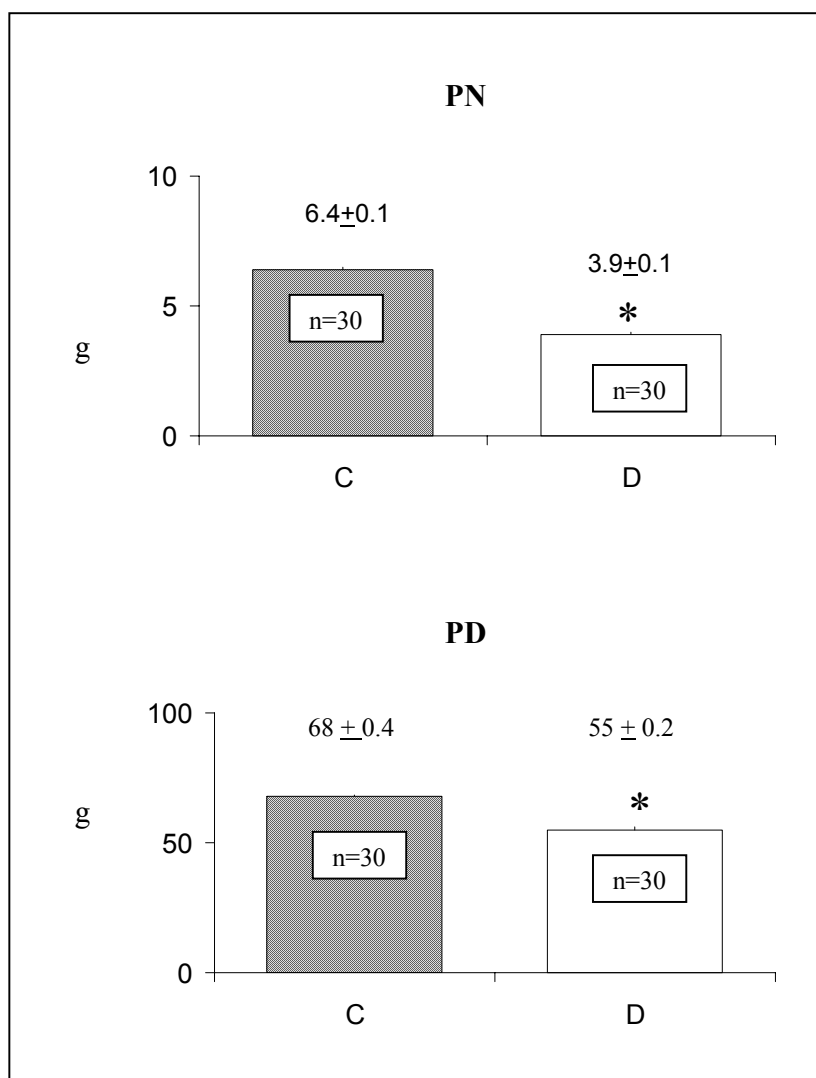


Figura 02: Ganho ponderal e consumo de ração de mães mantidas com dieta padrão e multicarenciada do período de acasalamento até o parto.



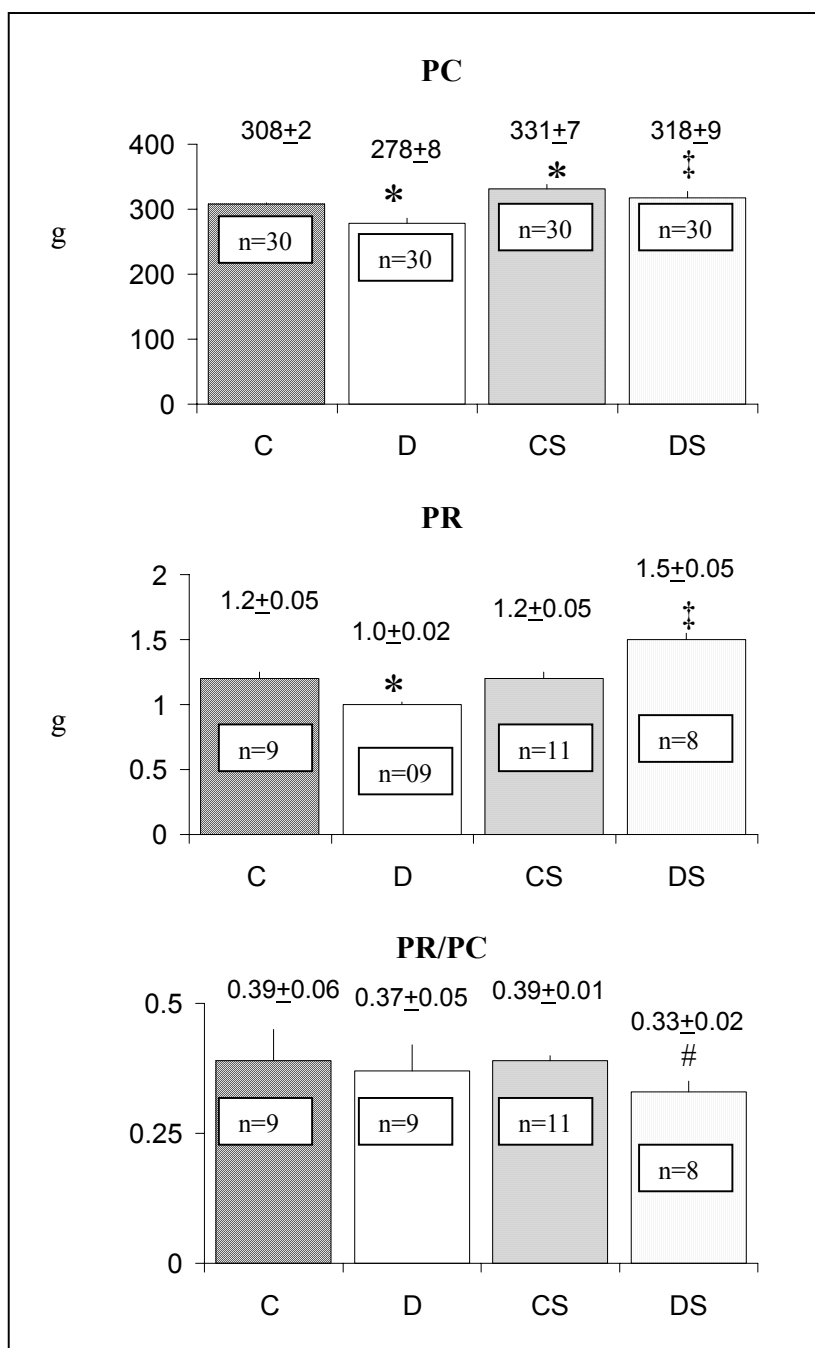
Os resultados são expressos em médias $\pm$ EPM. * $p < 0,05$: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 03: Peso ao nascimento (PN) e peso ao desmame (PD) apresentado pelos grupos controle (C) e desnutrido (D).



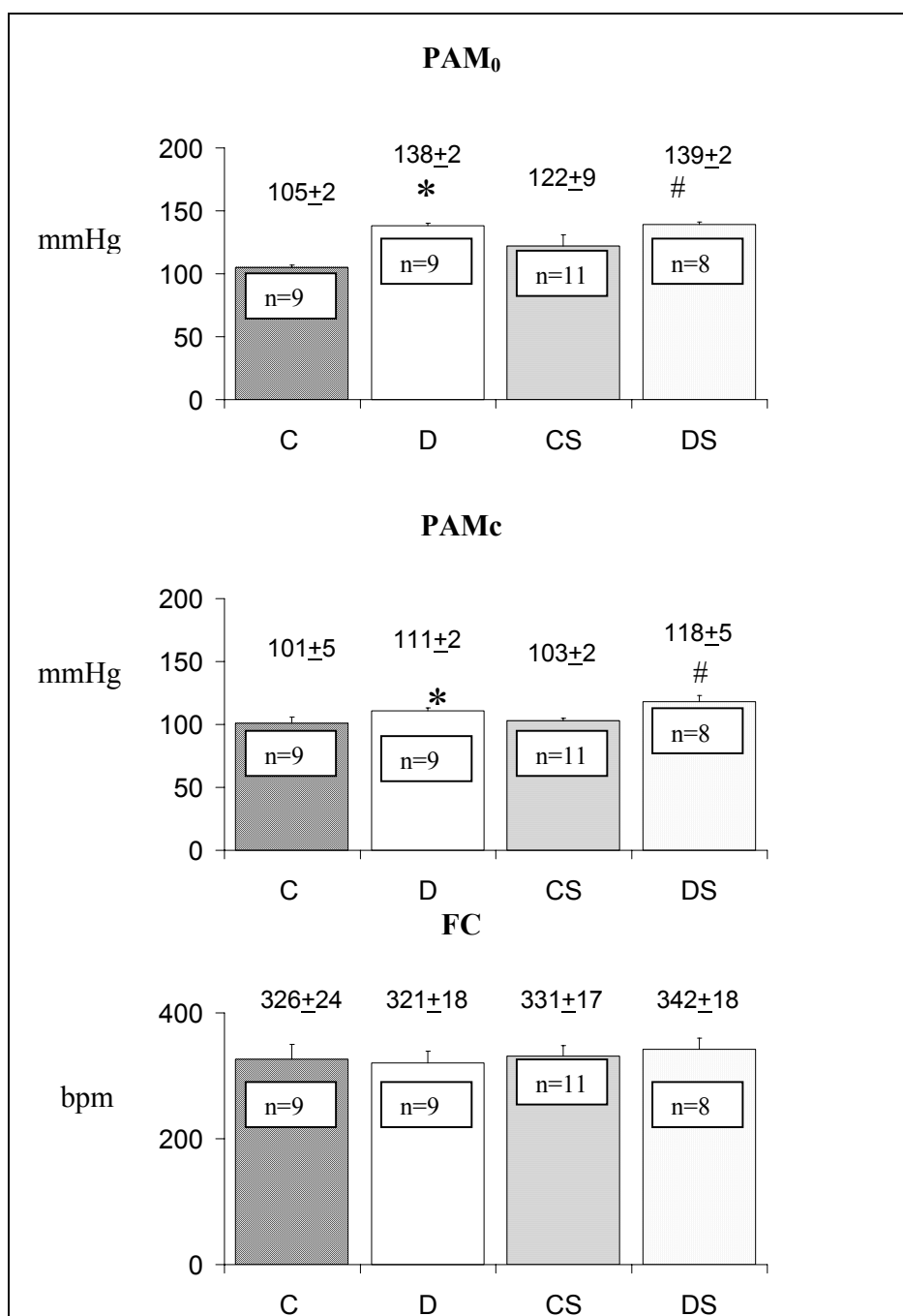
Os resultados são expressos em médias $\pm$ EPM. * $p < 0,05$: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 04: Peso corporal (PC), peso renal (PR) e relação peso renal / peso corporal (PR/PC) aos 70 ± 3 dias de idade apresentado pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS):



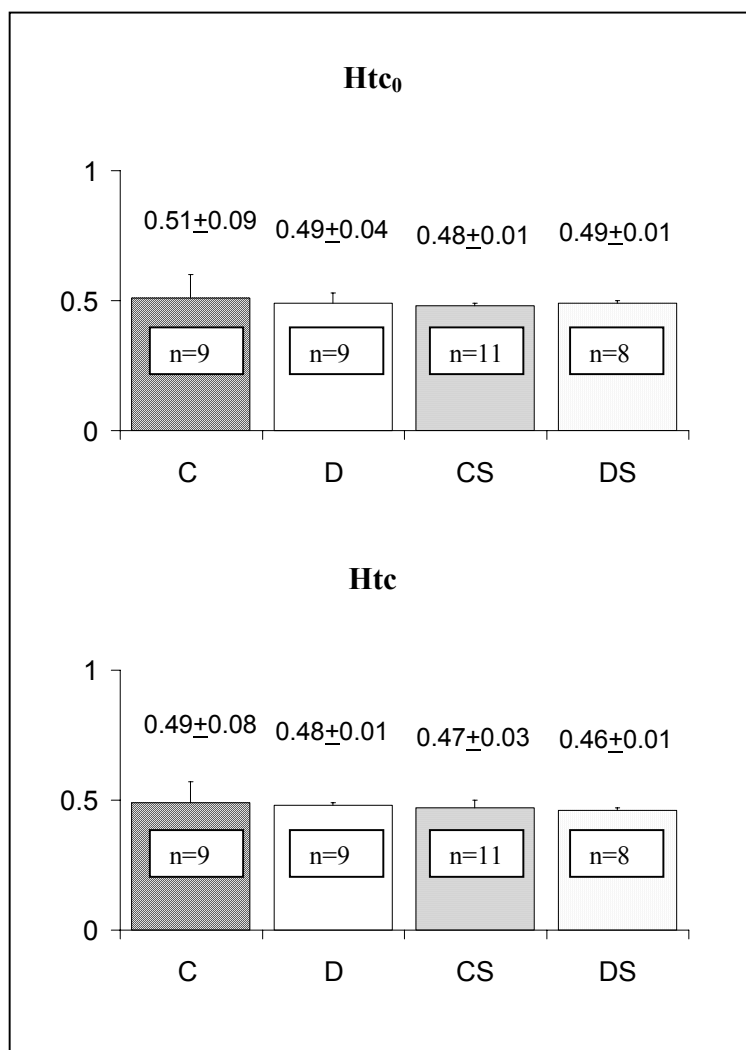
Os resultados são expressos em médias $\pm$ EPM. * $p < 0,05$: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 05: Valores médios de pressão arterial média inicial (PAM₀), pressão arterial média durante a hemodinâmica (PAM_c) e frequência cardíaca (FC) apresentada pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS) (mmHg).



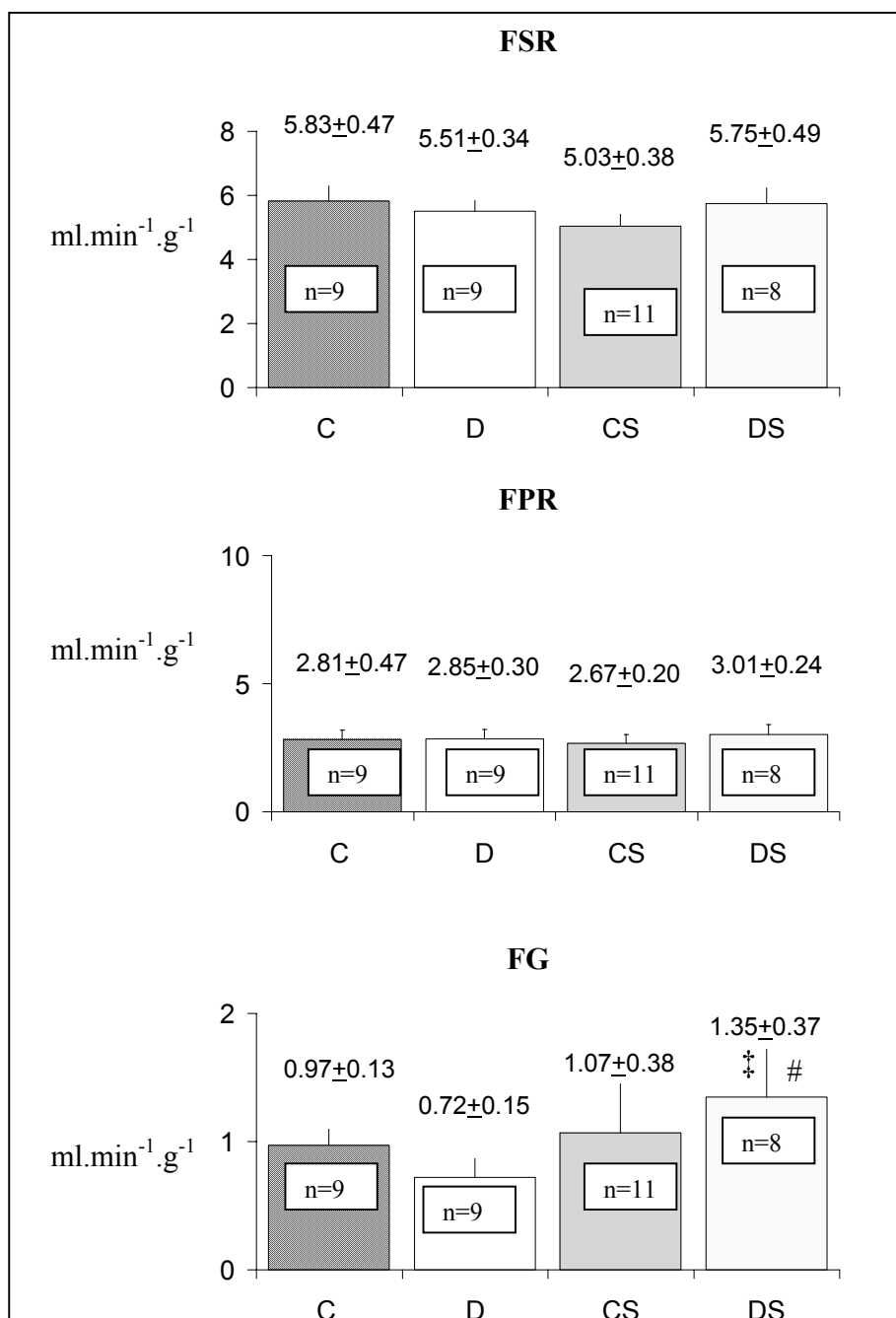
Os resultados são expressos em médias ± EPM. * p<0,05: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 06: Hematócrito pré-cirúrgico (Htc_0) e hematócrito durante a avaliação hemodinâmica (Htc), aos 70 ± 3 dias de idade apresentada pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).



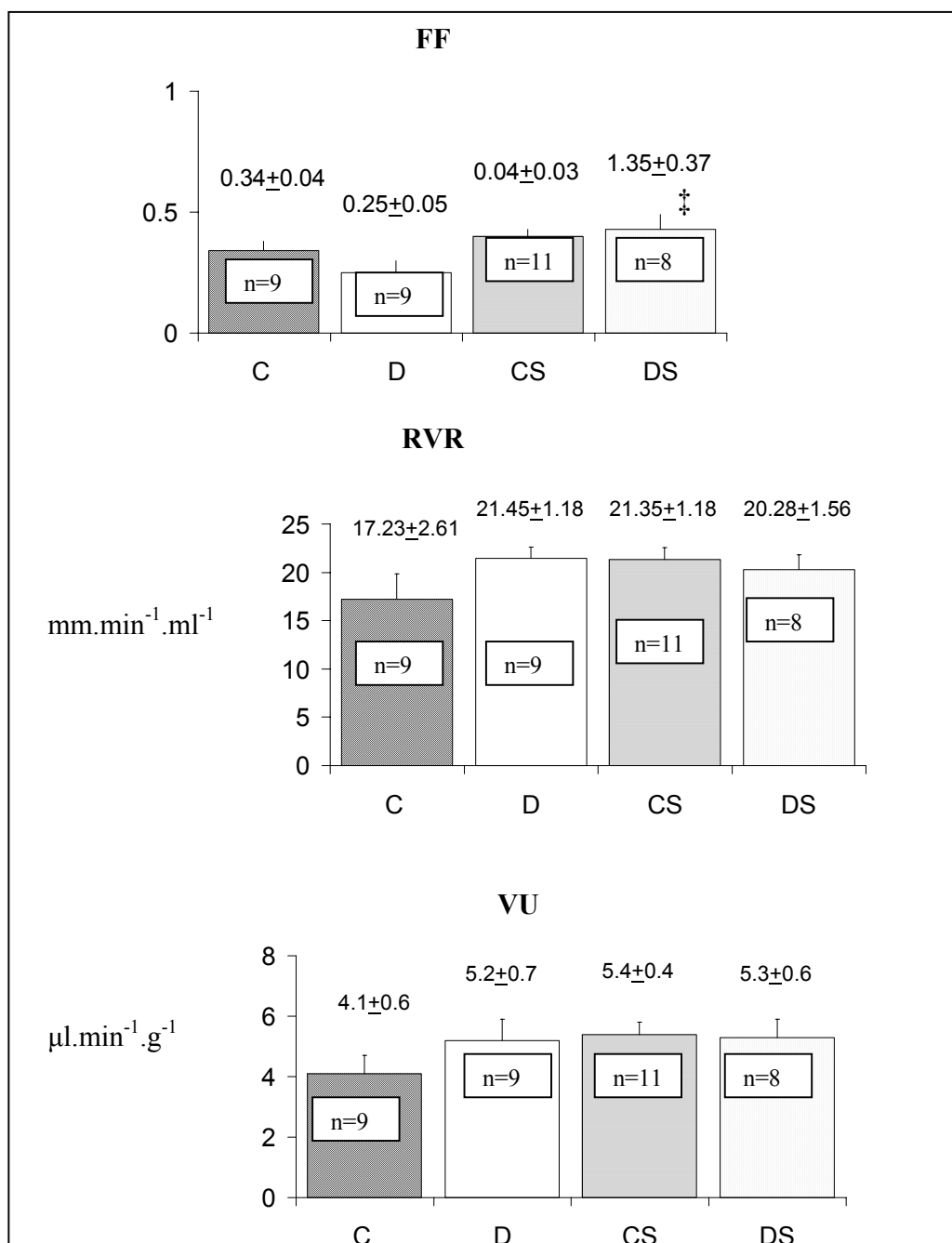
Os resultados são expressos em médias $\pm$ EPM. * $p < 0,05$: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 07: Fluxo sanguíneo renal (FSR), Fluxo plasmático renal (FPR) e Filtração glomerular (FG) (ml/min/g) apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).



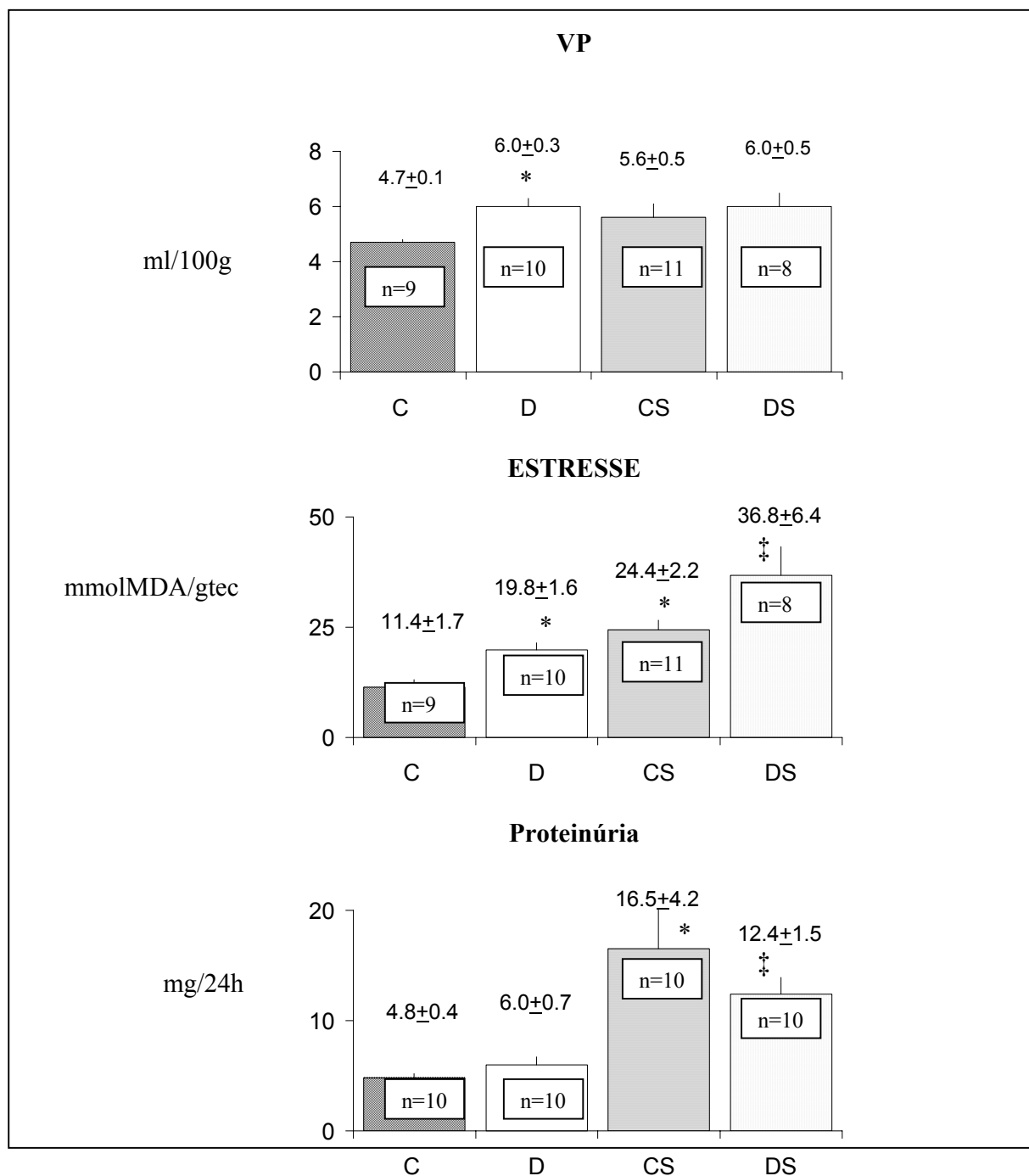
Os resultados são expressos em médias ± EPM. * p<0,05: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 08: Fração de filtração (FF), resistência vascular renal (RVR) e fluxo urinário durante a hemodinâmica (VU) apresentados pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).



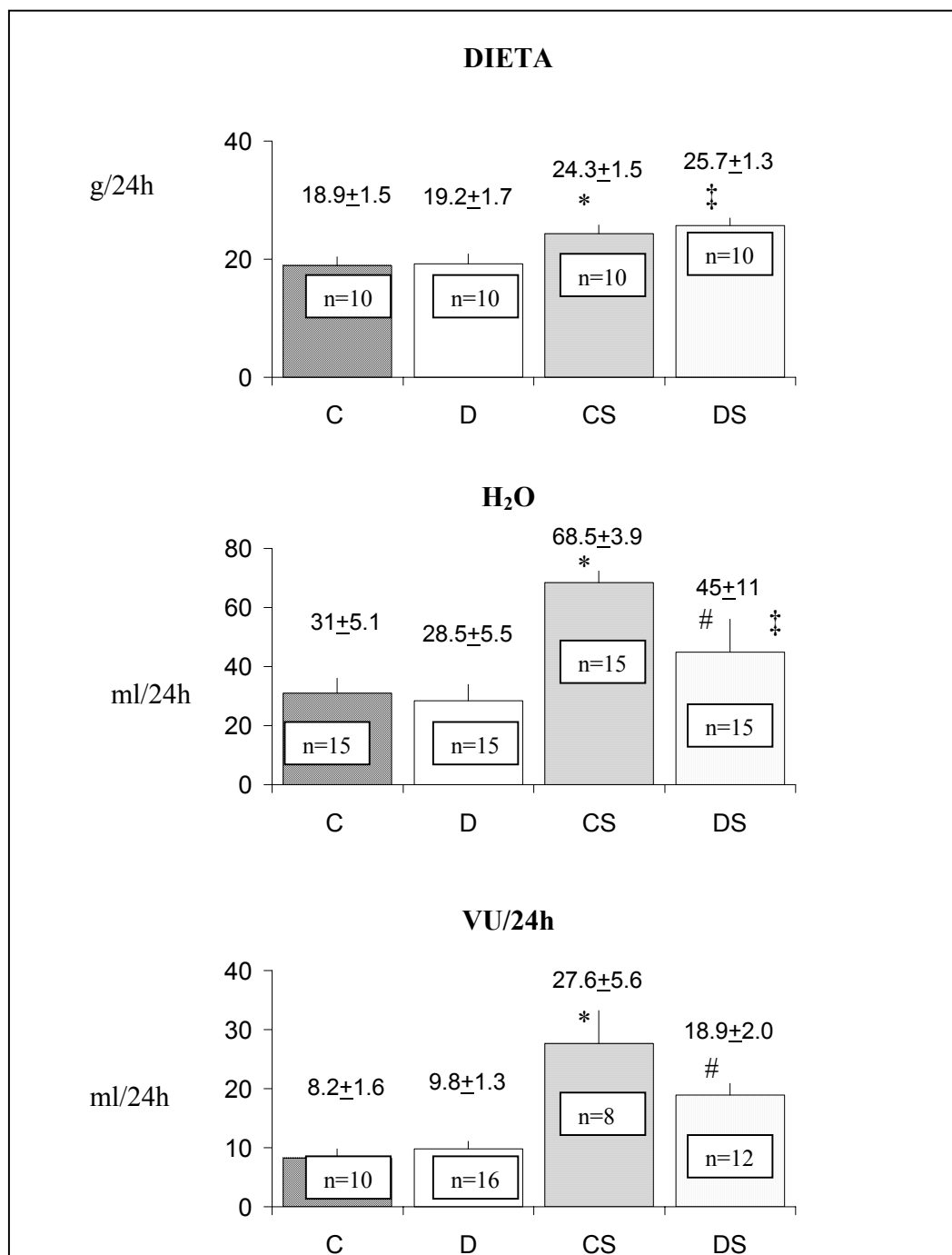
Os resultados são expressos em médias ± EPM. * p<0,05: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 09: volume plasmático (VP), estresse oxidativo renal (ESTRESSE), proteinúria (PT) apresentado pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).



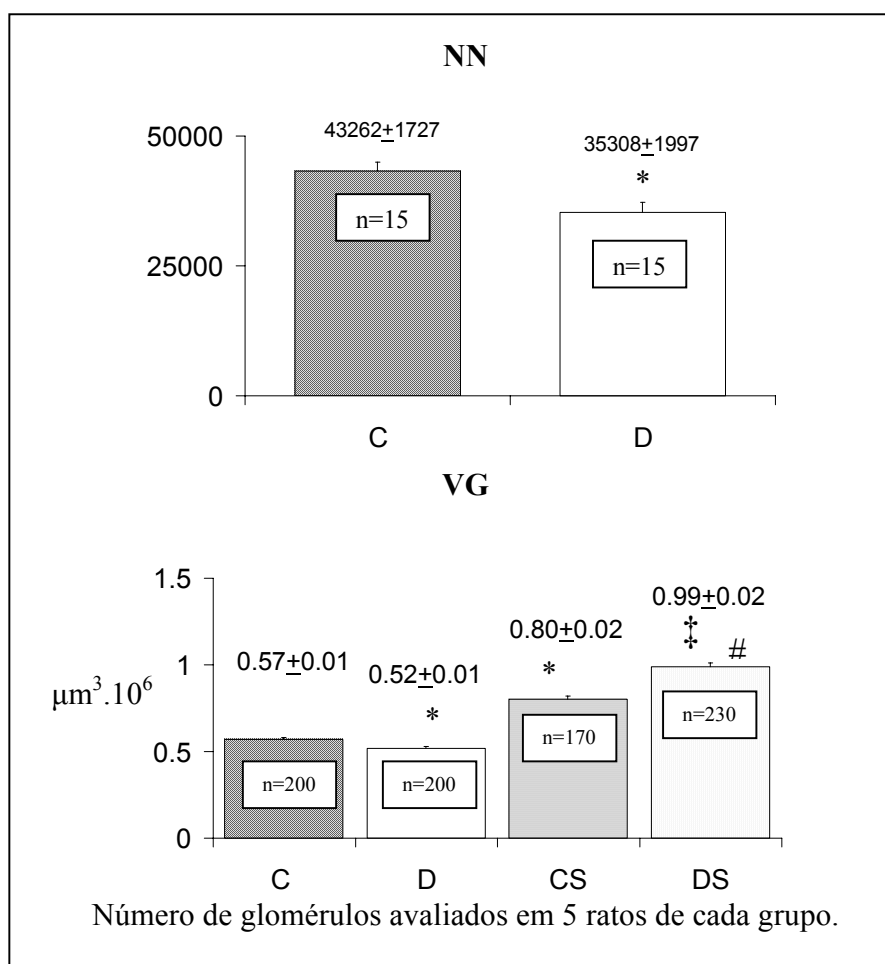
Os resultados são expressos em médias $\pm$ EPM. * $p < 0,05$: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 10: Consumo de dieta, ingesta de água (H₂O) e fluxo urinário durante 24h em gaiola metabólica (VU/24h) apresentado pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).



Os resultados são expressos em médias ± EPM. * $p < 0,05$: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

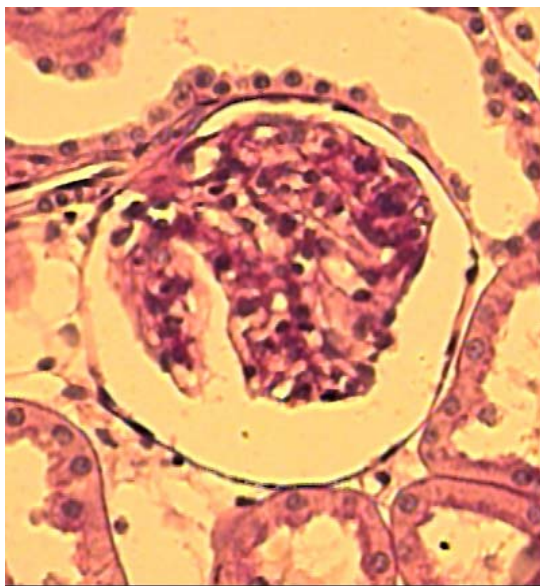
Figura 11: Número de néfrons por rim (NN) apresentado pelos grupos controle (C) e desnutrido (D) e volume glomerular (VG) apresentado pelos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).



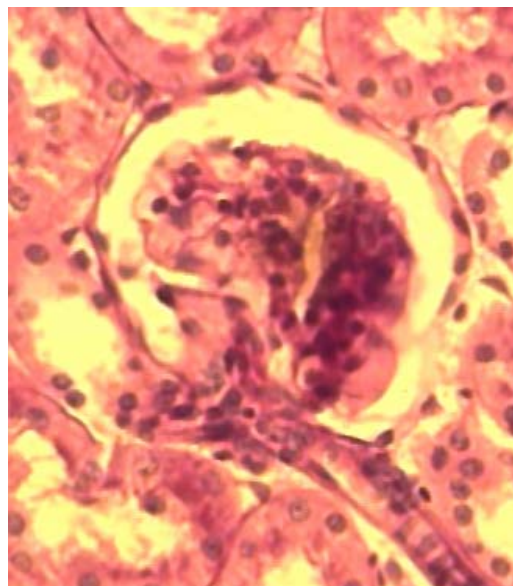
Os resultados são expressos em médias $\pm$ EPM. * $p < 0,05$: vs Controle (teste Student Newman Keuls).

Figura 12: Imagens microscópicas do volume glomerular (VG) obtidas dos grupos controle (C), desnutrido (D), controle + salina (CS), desnutrido + salina (DS).

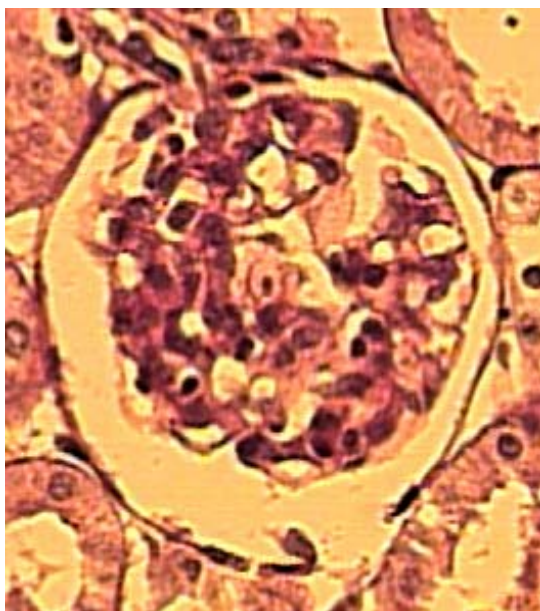
C



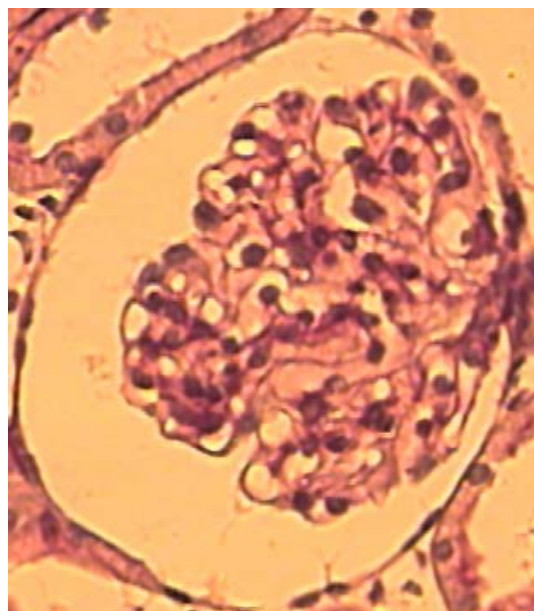
D



CS



DS



DISCUSSÃO

No presente trabalho observamos que animais jovens submetidos à desnutrição intra-uterina apresentam oligonefrenia, volume plasmático, estresse oxidativo e níveis pressóricos aumentados sem, contudo apresentarem alterações de hemodinâmica renal, morfometria glomerular ou proteinúria.

A desnutrição pré-natal pôde ser constatada já a partir da ingesta dietética e ganho de peso que se apresentaram mais baixos nas mães submetidas à dieta multicarenciada em relação às mães controle. Esta evidência indica que as fêmeas desnutridas fizeram baixo consumo protéico-calórico, o que levou ao baixo peso de nascimento apresentado pela prole desnutrida. Esses dados corroboram com resultados pregressos nos quais se observou baixo peso do nascimento com a mesma dieta (MONTEIRO E COLS., 2001; PAIXÃO e COLS., 2001; LAHLOU E COLS., 2003). No 25º dia de vida, data do desmame, os ratos desnutridos ainda não haviam alcançado o peso dos ratos controle. Outros estudos encontraram resposta similar em ratos Wistar cujas mães foram submetidas a uma dieta isenta de proteínas durante o período gestacional (HUY E COLS., 2000).

A oligonefrenia que ocorre na desnutrição intra-uterina está entre os mecanismos que progressivamente levam a elevação da pressão arterial em humanos (NAEYE E COLS., 1965). Ratos nascidos com baixo peso também apresentam oligonefrenia (MERLET-BENICHOU E COLS., 1993). Além do mais, ocorre redução do número de glomérulos renais em crianças nascidas de mães desnutridas (NAEYE E COLS., 1965; HINCHLIFFE E COLS., 1992). Em humanos, baixo número de néfrons tem relação direta com baixo peso de nascimento, tendo sido relatado inclusive, adultos hipertensos que apresentaram baixo peso no nascimento (HAYMAN E COLS., 1939; BRENNER E CHERTOW., 1994). O mesmo foi

encontrado no modelo deste estudo, o número de néfrons do grupo desnutrido apresentou-se 19% menor do que no grupo controle. Este resultado é compatível com dados prévios obtidos de ratos submetidos a uma dieta hipoprotéica durante o período pré-natal (LANGLEY-EVANS E COLS., 1999). Assim, a oligonefrenia parece ter relação íntima com a desnutrição independente do tipo de dieta que a ocasiona. A oliginefrenia pode determinar o desencadeamento de hipertrofia glomerular compensatória (PAIXÃO E COLS, 2001). No rim com área de filtração reduzida, os néfrons remanescentes precisam se adaptar a um aporte sanguíneo determinado pela demanda de massa corpórea. O desenvolvimento de hipertrofia é uma adaptação glomerular que busca manter a filtração renal em níveis normais. Diferente dos dados prévios do Laboratório, no presente estudo, os ratos submetidos à desnutrição intra-uterina apresentaram peso renal e volume glomerular mais baixos do que o grupo controle. Esta discrepância pode estar fundamentada em fatores tais como, oligonefrenia menos importante do que a observada no estudo anterior, os animais não alcançaram o peso corpóreo do grupo controle e também pelo fato dos animais se apresentarem ainda na idade juvenil.

O volume plasmático elevado no grupo D sugere que este modelo pode desenvolver aumento primário de volemia secundário a retenção de sódio. Em modelo experimental semelhante, foram observadas alterações na atividade da renina plasmática já a partir do primeiro mês de vida (MANNING E VERRASKARI., 2001). Estes mesmos pesquisadores demonstraram alta densidade de dois transportadores tubulares de sódio, o $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}$ bumetanide-sensível co-transportador (BSC1), presente no ramo espesso ascendente da alça de Henle, e o co-transportador de NaCl thiazide-sensível (TSC), presente no túbulo contorcido distal. Estes transportadores apresentam-se elevados antes do desenvolvimento da hipertensão e mantêm-se elevados durante a hipertensão (MANNING E COLS., 2002).

O estresse oxidativo renal elevado apresentado pelo grupo D é corroborado por relatos prévios de observações em ratos submetidos à restrição dietética durante a vida intra-uterina. Foram observadas disfunções endoteliais em anéis aórticos isolados e redução de atividade da superóxido-dismutase (SOD), secundários a exacerbação do estresse oxidativo, concomitantes com aumento da concentração dos radicais superóxidos e redução da capacidade vasodilatadora de artérias mesentéricas no mesmo modelo (FRANCO E COLS., 2001, FRANCO E COLS., 2002). Dentre as vias pelas quais o sal desenvolve hipertensão em modelos sal-sensíveis, a deficiência na produção de óxido nítrico pelas células endoteliais está entre os principais fatores desencadeantes. Sabe-se que no endotélio, o NO atua reduzindo o grau de contração da parede arterial e venosa produzindo aumento das dimensões do vaso sanguíneo e secundariamente aumento do fluxo sanguíneo vascular (LOUIS E COLS., 1987). As espécies reativas de oxigênio (ROS), principalmente o ânion superóxido (O_2^-) participam diretamente do processo de disfunção endotelial, via redução da concentração de óxido nítrico no organismo (LAHERA E COLS., 1992; BOULOUMIE E COLS., 1997). A diminuição da capacidade vasodilatadora a partir do aumento do estresse oxidativo e redução da concentração do NO endotelial contribuem para o desenvolvimento de hipertensão principalmente via aumento da resistência periférica. Além do mais, a diminuição na disponibilidade do NO pode resultar em aumento da reabsorção tubular de sódio. O estresse oxidativo tem um papel importante na iniciação e progressão de doenças cardiovasculares, e tem sido associado a hiperlipidemia, diabetes mellitus e hipertensão.

A hipertensão no modelo desnutrido deste estudo acompanhado de aumento da volemia e do estresse oxidativo renal corroboram com a hipótese de que ocorra uma sensibilidade aumentada ao sal condizente com redução na habilidade renal de excreção

deste eletrólito (BLAUSTEIN., 1977; WARDNER., 1990; BLAUSTEIN., 1991). Essa hipótese encontra suporte também em estudos que transplantaram rins de ratos jovens hipertensos em ratos normotensos e estes apresentaram elevação crônica da pressão arterial (DAHL E COLS, 1970; FOX E COLS, 1976; KAWABE, 1978). Por outro lado, pacientes hipertensos em estágio avançado de doença renal que apresentam nefroesclerose severa e que recebem um rim normal transplantado passam a exibir níveis pressóricos normalizados (CURTIS, 1983).

Os níveis pressóricos elevados no grupo D indicam que a hipertensão decorrente da desnutrição intra-uterina ocorre já em fases precoces do desenvolvimento, como previamente demonstrado (MANNING E COLS., 2002). Dentre a multifatorialidade de alterações que desencadeiam a hipertensão induzida pela desnutrição intra-uterina, a oligonefrenia (LANGLEY-EVANS E COLS., 1999), a redução da capacidade renal de excretar sódio e o aumento de volemia (MANNING E COLS., 2002), assim como a diminuição da biodisponibilidade de NO secundária a elevação do estresse oxidativo (FRANCO E COLS., 2001, FRANCO E COLS., 2002), estão entre os agentes desencadeantes da elevação crônica da pressão arterial.

Apesar de apresentarem níveis pressóricos mais elevados do que os ratos controle, os ratos submetidos à desnutrição intra-uterina no presente estudo, diferente de dados prévios do Laboratório, não apresentaram qualquer alteração nos parâmetros de hemodinâmica renal. A diferença pode ser devida a fatores tais como, oligonefrenia menos importante do que a observada no estudo anterior, os animais não alcançaram o peso corpóreo do grupo controle e também pelo fato dos animais se apresentarem ainda na idade juvenil.

No presente trabalho, observamos que a sobrecarga de sódio não afetou o volume

plasmático de ratos controle ou submetidos à desnutrição intra-uterina, assim como não afetou os níveis pressóricos. No entanto, elevou similarmente a proteinúria e o estresse oxidativo nos dois grupos. É importante ressaltar que no grupo DS a sobrecarga de sódio induziu hiperfiltração, efeito não observado no grupo CS, e uma importante hipertrofia glomerular também não observada no grupo controle.

O grupo CS não apresentou alterações de peso corpóreo ou renal na idade juvenil. Já o grupo DS, apresentou peso corpóreo mais elevado do que o grupo D. Este último achado pode sugerir retenção de fluído. No entanto, pela análise do volume plasmático e do hematócrito inicial, esta possibilidade pode ser descartada. Por outro lado, há evidências que indicam que a ingesta de sal estimula a lipogênese (DOBRIAN E COLS., 2003). Esta hipótese não pode ser descartada no nosso estudo.

No nosso estudo, apesar do estresse oxidativo renal basal apresentar-se mais elevado nos ratos submetidos à desnutrição intra-uterina, e da sobrecarga de sódio haver produzido aumento do estresse oxidativo, esta resposta não se apresentou mais exacerbada nos ratos submetidos à desnutrição intra-uterina. A sobrecarga de sódio produziu aumento do estresse oxidativo em ambos grupos, controle e submetido à desnutrição intra-uterina, com magnitude similar. Sabe-se que o aumento do estresse oxidativo renal reduz a biodisponibilidade de NO e sua concentração aumenta a partir da elevação do metabolismo local, principalmente pela via mitocondrial. Em condições de elevada ingesta de sódio, no entanto o aumento do estresse oxidativo exacerba essa reabsorção contribuindo para expansão de volume e hipertensão (ORTIS E COLS., 2002; MAKINO E COLS., 2002). O ânion superóxido está relacionado à hipertensão sal-sensível, mais especificamente com a modulação de NaCl. Na hipertensão sal-sensível, a sobrecarga de sódio leva ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e corrobora para o desenvolvimento de disfunção

endotelial associada (LEND A E COLS., 2000). O NO é incapacitado de exercer sua ação quando reage com o O_2^- produzindo a molécula peroxinitrito, que é altamente deletéria e reduz os efeitos vasodilatador, antiproliferativo e antiinflamatório do óxido nítrico (MILLER E COLS., 1998). Observações realizadas *in vitro* tem demonstrado que a desnutrição intra-uterina pode reduzir a resposta da acetilcolina e da bradicinina nas artérias femorais e mesentéricas (OZAKI E COLS., 2001) de ratos Wistar, o que indica que a capacidade relaxante no leito capilar arterial e venoso está diminuída. O NO, contudo também age em outros sítios, no rim atua inibindo a reabsorção de NaCl no ramo fino ascendente da alça de Henle (PLATO E COLS., 1999; ORTIS E COLS., 2000), interferindo diretamente sobre a excreção urinária de sódio. O NO funciona como fator parácrino na mácula densa e inibe o feedback tubuloglomerular (WANG E COLS.), em contrapartida, o O_2^- retira o NO revertendo seu efeito no segmento do néfron findando por reduzir a excreção de sódio, funcionando como regulador fisiológico do transporte tubular de NaCl no momento em que interfere com a função do NO.

A sobrecarga de sódio tem se mostrado um agravante de proteinúria quando esta é determinada por outras causas (ALVAREZ E COLS., 2002). No nosso estudo, o aumento de proteinúria induzido pela sobrecarga de sódio foi semelhante entre os grupos controle e submetidos à desnutrição intra-uterina.

A diurese induzida pela sobrecarga de sódio foi mais importante no grupo controle do que no grupo submetido à desnutrição intra-uterina. É importante ressaltar que este achado pode apresentar correlação com uma menor ingestão de água apresentada pelo grupo submetido à desnutrição intra-uterina. Por outro lado, apesar do peso corpóreo ter se apresentado elevado neste grupo, o volume plasmático não sofreu alteração da sobrecarga de sódio.

A sobrecarga de sódio utilizada no presente estudo não alterou os níveis pressóricos do grupo controle, nem mesmo do grupo submetido à desnutrição intra-uterina. Evidências prévias demonstram que a sobrecarga de NaCl (1%) substituindo água potável, durante 18 meses, em ratos Wistar, não induz elevação da pressão arterial (LACCHINI E COLS., 1997), podem induzir no entanto alterações fisiológicas tais como, aumento do estresse oxidativo em microvasos. Tem sido demonstrada sensibilidade aumentada a ingesta de sódio como fator predisponente ao aumento da pressão arterial em modelos animais (DAHL E COLS., 1968) e humanos hipertensos (WEINBERGUER E COLS., 1986; LOUIS E COLS., 1971). Um freqüente achado em humanos hipertensos sensíveis ao consumo de sal é o aumento da retenção de sódio que ocorre durante um consumo elevado de NaCl na dieta (KAVASAKI E COLS., 1978; DUSTAN E COLS., 1986). A retenção de sódio é um fator responsável pela elevação secundária do volume sanguíneo, o qual, por sua vez eleva o débito cardíaco. Subseqüentemente, devido ao processo de auto-regulação local, a resistência vascular periférica (RVP) aumenta progressivamente, mantendo a pressão arterial em níveis elevados. Há relatos em que se mensurou o débito cardíaco e a RVP durante ingesta baixa e elevada de NaCl em ratos Dahl sal-sensíveis e Dahl sal-resistentes. Durante o baixo consumo, o débito cardíaco e a RVP apresentaram-se similares em ambos os modelos. No entanto, durante a ingesta elevada de NaCl, o débito cardíaco aumentou igualmente em ambos os modelos, enquanto a RVP diminuiu nos ratos sal-resistentes e aumentou nos sal-sensíveis, sugerindo que a manutenção da pressão arterial em níveis elevados está diretamente relacionada aos efeitos deletérios do sal sobre a vasculatura local (GANGULI E COLS., 1979). Ratos Dahl sal-sensíveis submetidos a uma dieta de NaCl a 8% durante 4 semanas apresentaram manutenção pressão arterial elevada secundária a aumento no volume sanguíneo e debito

cardíaco. Já a partir da 8ª semana, ocorria redução do débito cardíaco a níveis normais, sendo a hipertensão mantida em níveis elevados a partir de aumento da RVP provocada pelo aumento de volemia (SINCHOM E COLS., 1991).

Existem anormalidades na excreção de sódio e na natriurese-pressórica no que concerne aos eventos que precedem a elevação crônica da pressão arterial em modelos geneticamente desenvolvidos. Dentre os mecanismos alterados estão a auto-regulação renal, o que implica em elevação do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, contribuindo para aumento do volume urinário, a natriurese pressórica. SHR com idade de 3 a 5 semanas já apresentam alterações na natriurese pressórica, sendo o mesmo observado em ratos Dahl sal-sensíveis após indução de hipertensão a partir da ingesta de sal (TOBIAN E COLS, 1975; ROMAN E COLS, 1985; ROMAN E COLS, 1986), além de aumento da reabsorção de NaCl na alça de Henle (ROMAN E COLS, 1991). Alterações na hemodinâmica renal podem participar no reajuste da natriurese pressórica em SHR jovens (HAAS E COLS, 1984; ROMAN E COLS, 1988). No entanto, a relação entre alterações de hemodinâmica renal e pressão de perfusão se apresentam similares em ratos Dahl sal-sensíveis e Dahl sal-resistentes, sugerindo que neste modelo diferente do SHR, anormalidades na natriurese pressórica ocorrem independentemente de alterações adaptativas na hemodinâmica renal.

A hemodinâmica renal não se apresentou alterada em ratos controle submetidos a sobrecarga de sódio. Por outro lado, os ratos submetidos à desnutrição intra-uterina apresentaram hiperfiltração, provavelmente devido a um aumento de resistência pós-glomerular, uma vez que a fração de filtração também se apresentou elevada. A hiperfiltração apresentada pelo grupo DS pode ser parcialmente explicada pela importante hipertrofia glomerular apresentada por este grupo. É importante ressaltar que a hipertrofia

glomerular no grupo DS parece ser independente dos níveis pressóricos e do estresse oxidativo. Neste contexto, há dados que indicam que a sobrecarga de sódio *per se*, através do aumento de fatores de crescimento como o TGF- β , faz hipertrofia renal e cardíaca (YU E COLS., 1998). É também importante enfatizar que o grupo CS desenvolveu hipertrofia glomerular, porém de menor magnitude do que a observada no grupo DS. Corroborando com a hipótese de que a desnutrição intra-uterina pode produzir fatores humorais mitogênicos, (PAIXÃO E COLS., 2005) demonstraram que células musculares lisas da aorta e da artéria renal proliferam mais rapidamente na presença de soro de ratos submetidos à desnutrição intra-uterina quando comparado com o soro de ratos normonutridos.

CONCLUSÕES

- 1) As mães desnutridas apresentaram baixo consumo dietético, assim como, baixo ganho ponderal durante a prenhez.
- 2) A desnutrição intra-uterina induziu baixo peso no nascimento, que se manteve ainda durante o desmame e aos 70 dias de vida. Os animais apresentaram também oligonefrenia, pressão arterial mais elevada, assim como volume plasmático e estresse oxidativo renal mais elevados. No entanto, não apresentaram alteração nos parâmetros de hemodinâmica renal. Estes dados sugerem que apesar da retenção de fluído e estresse oxidativo renal elevado, alterações de hemodinâmica renal não estão presentes, possivelmente por se tratar de animais jovens.
- 3) A sobrecarga de sódio não induziu aumento do volume plasmático no grupo controle ou submetido à desnutrição intra-uterina; exacerbou o estresse oxidativo renal e a proteinúria, similarmente, em ambos os grupos, controle e submetido à desnutrição intra-uterina. Porém, alterou a filtração glomerular, a fração de filtração e induziu hipertrofia glomerular apenas no grupo submetido à desnutrição intra-uterina. Estes dados sugerem, que a desnutrição intra-uterina não predispõe ao balanço positivo de sódio, porém predispõe a alterações de morfologia renal que são compatíveis com o desenvolvimento de doença renal crônica.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ V, QUIROZ Y, NAVA M, PONS H, RODRIGUEZ ITURBE B. Overload proteinuria is followed by salt-sensitive hypertension caused by renal infiltration of immune cells. **Am J Physiol Renal Physiol**. 2002; 283(5): F1132-41.

AZAR S; JOHNSON MA; SCHEINMAN J; BRUNO L;TOBIAN L; Regulation of glomerular pressure and filtration rat in young kioto hypertensive rats. **Clin Sci**.1979; 56: 203-209.

ARISHIMA,K.; NAKAMA, K.; MONKAVA, Y.; HASHIMOT ,Y.; EGUCHI, Y. Maternal fetal interrelations of plasma corticosterone concentrations at the end of gestation in the rat. **Journal of Endocrinology**,Bristol v.72, p.239-240. 1977.

BALI, S.G.; LEE ,M.R. The effect of cardidopa administration on urinary sodium excretion in man. Is dopamine an intrarenal natriuretic hormone? **J Clin Pharmacol.**, Oxford, v.4, p.115-119, 1977.

BARKER, D. J. P. The fetal origins of coronary heart disease. **Acta Pediatr. Suppl.**, Oslo, v. 422, p. 78-82, 1997.

BAYLIS, C; CORMAN, B. The aging kidney: insights from experimental studies. **J Am Soc Nephrol.**, Hagerstown, v. 9, p.699-709, 1998.

BENEDIKTSSON, R.; CALDER, A.; EDWARDS. C. R.; SECKEL, J. R. Placental 11 beta—hidroxyteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 46, p. 161-166, 1997.

BENEDIKTSSON, R.; LINDSAY, R. S.; NOBLE, J.; SECKL, J. R.; EDWARDS, C. R.W. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. **Lancet**, London, v. 341, p.339-341, 1993.

BERTORELLO, A.; HOKFELT, T.; GOLDSTEIN, M.; APERIA, A. Proximal tubule Na⁺-K⁺-ATPase activity is inhibited during high-salt diet: evidence for DA-mediated effect. **Am J Physiol.**, Baltimore, v.254: p.795-p801. 1988.

BLAUSTEIN, M.P; HAMLYN, J.M. Pathogenesis of essential hypertension: a link between dietary salt and high blood pressure. **Hypertension**, Dallas, v.18, n3, p.184-195. 1991.

BLAUSTEIN MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. **Am J Physiol**. 1977;232:165-173.

BRENNER,B.M.; CHERTOW, G,M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. **Am J Kidney Dis.**, New York v.23p. 171–175, 1994.

BUEGE JÁ, AUST SD (1978) Microsomal lípidio peroxidation. **Meth Enzymol** 52: 302-310.

CAMPESE, V.M.; RAIJ, L. Reduced secretion of atrial natriuretic factor (ANF) in salt-sensitive patients with essential hypertension. **J Am Soc Nephrol.**, Hagerstown, v.4, p.530A. 1993.

CAMPESE, V.M.; ROMOFF, M.S.; LEVITAN, D.; SAGLIKES, Y.; FRIEDLER R.M.; MASSRY, S.G. Abnormal relationship between Na⁺ intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. **Kidney Int.**, Malden, v. 21, p.371-378, 1982.

CELSI G.; KISTNER A; JACOBSON, S.H. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in offspring. **Pediatric Res.**, Baltimore, v. 44, p. 317-322, 1998.

CHATELAIN, J.; DUPOUY, J.P. ; ALLAUME, P. Fetal adrenal adrenocorticotropin and corticosterone relationships in the rat; effects of maternal adrenalectomy. **Endocrinology**, Baltimore, v. 106, p. 1927-1302, 1980.

CHEN, Y.F.; MENG, Q.; WYSS, J.M.; JIN, H.; OPARIL S. High NaCl diet reduces hypothalamic norepinephrine turnover in hypertensive rats. **Hypertension**, Dallas, v.11, p.55- 61, 1988.

CHEN, P.; SANDERS, P.W. L-Arginine abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp rats. **J Clin Invest.**, New York, v.88, p.1559-1567, 1991.

DAHL, L. K., K. D.; KLIDSEN, M; HEINE A. Effects of chronic excess salt ingestion. Modification of experimental hypertension on the rat by variations in the diet. **Ore. Rés.**.. v.12, p.11-18, 1968.

DESAI, M; HALES, C. N. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. **Biol. Rev. Camb. Philos Soc.**, Cambridge, v. 72, p. 329-348, 1997.

DOBRIAN AD, SCHRIVER SD, LYNCH T, PREWITT RL. Effect of salt on hypertension and oxidative stress in a rat model of diet-induced obesity. **Am J Physiol Renal Physiol** 285(4): F619-28, 2003.

DUSTAN, H.P.; KIRK, K. A. Corcoran lecture: the case for and against salt in hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.13, p.696-705, 1989.

DUSTAN, H.P.; VALDES, G.; BRAVO, E.; TARAIZI, R.C. Excessive sodium retention as a characteristic of salt-sensitive hypertension. **Am J Med Sci.**, v.292, p.67-74, 1986.

DUSTAN, H.P.; TARAIZI, R.C.; BRAVO, E.L. Physiologic characteristics of hypertension. **Am J Med** v.52, p.610-622, 1972.

EDWARDS, C. R. W.; BENEDIKTSSON, R.; LINDSAY, R. S. ; SECKL, J. R. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? **Lancet**, London, v.341, p.355-357, 1993.

FELD, L.G.; LIEW, J.B. van; GALASKE, R.G.; BOYLAN, J.W. Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat. **Kidney Int.**, Malden, v.12p.332-343, 1977.

FRANCO, M.C.P.; ARRUDA, R.M.M.P.; FORTES, Z.B.; CARVALHO, M.H.C.; TOSTES, R.C. ;OLIVEIRA, S.F.; NIGRO, D. Severe nutritional restriction in pregnant rats aggravates hypertension, altered vascular reactivity and renal development in spontaneously hypertensive rats offspring. **J Cardiovascular Pharmacology**, Hagerstown v.17p.122-125, 2001.

FRANCO, M. do C. P.; DANTAS, A. P. V. Enhanced oxidative stress as a potencial mechanism underlying the program of hypertension in útero. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, Hagerstown, v.40, P.501-509,2002.

FOX, U; Bianchi, G. The primary role of the kidney in causing the blood pressure difference between the milan hypertensive strain (MHS) and normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*.1976; 3(suppl):71-74.

FUHR, J.; J KRUTTGEN, C, D. Eine einfache coforimetrische Method zur inulinbestimmung fur Nierenclearanceunter-suchungen bei Stoffwediseldesunden und Diabetikem. **Klin Wochenschr**, v. 33, p. 729- 730,1965.

FUJITA, T.; HENRY, W.L.; BARTTER, F.C.; LAKE, C.R.; DELEA, C.S. Factors influencing blood pressure in salt sensitive patients with hypertension. **Am J Med** v.69, p.334-344, 1980.

GANGULI, M.;TOBIAN, L.; IWAI, J. Cardiac uutput and peripheral resistance in strains of rats sensitive and rcisant to NaCl hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.1, p.3-7, 1979.

GARDNER, D. S.;JACKSON, A.A. Prenatal undernutrition alters postnatal vascular sensyviti to angiotensina II . **Clinical Science**, London,v.95,n. 39,p 1-4.

GAROFANO, A.; CZERNCHOW, P.; BRÉANT, B. Postnatal somatic growth and insulin contends in moderate or severe intrauterine growth retardation in the rat. **Pediatric Res.**, Baltimore, v. 30, p. 450-456, 1991.

GENEST, J. .An emerging relationship between peripheral sympathetic nervoüs activity and atrial natriuretic factor. **Life Sci.**, Elmsford, v. 40, p.1545-155, 1987.

GILL, J.R.; GULLNER, H.G.; LAKE, R.; LAKATUA ,D.J.; LAN, G. Plasma and urinary catecholamines in salt-sensitive idiopathic hypertension. **Hypertension**,Dallas, v.11p.312-319, 1988.

GREGORY, D.F.; RON J.J.; JAMES GALIGAN. Mechanisms of increased Venous Smooth Muscle Tone is Desoxycortone acetate salt hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.35, part 2, p. 464-469. 2000.

GRUBER, K. A.; WHITAKER, J.M. BUCKALEW JUNIOR, V.M. Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs., **Nature**, London, v.287, p.743-745. 1980.

GUT A.L.; OKOSHI M.P.; PADOVANI C.R.; ARAGON F.F.; CICOGNA, A.C. Myocardial disfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta adrenergic system changes. **Nutr. Res.**, Tarrytown, v.23, p. 911-919, 2003.

GUYTON, A.C.; LANGSTON, J.B.; NAVAR, G. Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus. **Circ. Res.** Baltimore, v.14/15(suppl I):I-187-I-197, 1964.

HADDY, F.J.; PAMNAMI, M.B.; CLOUGH D.L. Humoral factors and sodium-potassium pump in volume expanded hypertension. **Life Sci.**, Elmsford, v.24, p.2105-2118, 1979.

HAYLOR, J; CHOWDRY, J; BAILLIE H; COPE, G. Renal function and morphometry in the dwarf rat following a reduction in renal mass. **Nephrol Dial Transplant**. 1996 Apr; 11(4): 643-50

HAMLYN, J.M.; RINGEL, R; SCHAEFFER J, LEVINSON, P.D. HAMILTON, B.P; KOWARSK, A.A; BLAUSTEIN, M.P; A circulation inhibitor of (Na⁺+K⁺) ATPase associated with essential hypertension. **Nature**. 1982;300:650-652.

HAWKINS, P.; CROWE, C.; MCÜARRIGLE, H. H. G.; SAITO, T.; OZAKI, T.; STRATFORD, L. L.; NOAKES, D. E. ; HANSON, M. A. Effect of maternal nutrient restriction in early gestation on hypothalamic pituitary adrenal axis responses during acute hypoxaemia in late gestation fetal sheep. **Journal of Physiology**, Cambridge, v.12, p123-125. 1998. 50P

HAWRYLEWICZ, E.J.; KISSANE, J.Q.; BLAIR, W.H. ; HEPPNER, C.A. Effect of maternal protein malnutrition on neonatal lung development and mitochondrial function. **Nutr. Rep. Int**, Los Altos, v.7, p.253-69, 1973 .

HAYMAN J. M.; MARTIN, J.; MILLER M. Renal function and the number of glomeruli in the human kidney. **Archives of Internal Medicine**, Liege, v.64, p.69-83, 1939.

HILDERMAN T.; MACKNIGHT K.; DHALLA KS, RUPP H.; DHALLA NS. Effects of long term dietary restriction on cardiovascular function and plasma catecholamines in the rat.. **Diabet Med.**, Chichester, v.17, n.12, p.848-53, 2000.

HIXCHLIFFE, S. A.; LYNCH, M. R.; SARQENT, P. H.; HOWARD, C. V. ; VELZEX, D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v.99, p.296-301,1992.

HOET, J. J; HANSON, M. A. Intrauterine nutrition: its importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. London, v.77, p.387-391, 1998.

HUY. X, A. ;LEVY, E. J. ;HARR, L. A.; NOLAN, G. R. ;DALTON AND A. J. LEVI Intra-uterine growth retardation results in increased cardiac arrhythmias and raised diastolic blood pressure in adult rats. **Cardiovascular Research**, London, v. 48, n. 2, p.233-243, 2000.

IGNARRO, L. J.; BUGA, G. M.; WOOD, K. S.; BYRNS, R. E. CHAUDHURI,G. Endotelium – derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. **Medical Sciences**, Philadelphia, v. 84, p. 9265-9269, 1987.

JAMERSON, K.A.; JULIUS, S.;GUDBRANDSSON, T.; ANDERSSON ,O. ;BRANT, D.O. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. **Hypertension**, Dallas, v.21, p.618-623, 1993.

JENNIFER, MANNING.; MATTI, VEHASKARI. Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. **Pediatric Nephrol**, Berlim, v.16, p.417-422, 2001.

JOSHI, S.; GAROLE, V.; DAWARE, M.; GIRIGOSAVI, S.; RAO, S. Maternal protein restriction before pregnancy affects vital organs of offspring in wistar rats. **Metabolism**, v.52, p.13-18, 2003.

JULIUS, S.; GUDBRANDSSON, T. Early association of sympathetic over- activity, hypertension, insulin resistance, and coronary risk **J.Cardiovasc. Pharmacol**, Hagerstown, v.20, n.8, p.40-48, 1992.

KAWABE ,K.; WATANABE, T.X.; SHIONO, K.; SOKABE, H. Influence on blood pressure of renal isografts between spontaneously hypertensive and normotensive rats, utilizing the F₁ hybrids. **Japanese Heart Journal**, Tokyo, v.19, p.886-893,1978.

KAWASAKI, T.; DELEA, C.S.; BARTTER, F.C.; SMITH, H. The effect of high sodium and low sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. **Am J Med**, v.64, p.193-198, 1978.

KHAW, K.T.; BARRETT-CONNOR, E. Increasing sensitivity of blood pressure to dietary sodium and potassium with increasing age. **Am J Hypertens**, New York, v.3, p.505-511,1990.

KIMURA, G.; ASHIDA, T.; ABE, H.; KAWANO, Y.; YOSHIMI, H.; SANAI, T.; IMANISHI, M.; YOSHIDA, K.; KAWAMURA, M.; KOJIMA, S. KURAMOCHI, M. OMAE, T. Sodium sensitive and sodium retaining hypertension. **Am J Hypertension**, Hagerstown, v.3, p.854-858, 1990.

KLEBANOV, S.; HERLIHY, J.T.; FREEMAN, G.L. Assessing effects of long-term food restriction on myocardial energetics in the isolated heart preparation. **Mech. Ageing Dev.**, Limerick, v.123, n. 10, p.1375-1388, 2002.

KLETT, C.; HELLMANN, W.; HACKENTHAL, E.; GANTEN, D. Modulation of tissue angiotensin gene expression by glucocorticoides, estrogens, and androgens in SHR and WKY rats. **Clin. Invest.**, Berlin, v. 15, p. 683-780, 1993.

KNOLL, D; Hipertensão arterial: uma síndrome multifatorial. **Heart**, London, ano 1, n.3, p.6-7, 1997.

KOHNO, M.; YASUNARI, K.; MURAKAWA, K.; KANAYAMA, Y.; MATSUURA, T.; TAKEICHA, T. Effects of high-sodium and low-sodium intake on circulating atrial natriuretic peptides in salt-sensitive patients with systemic hypertension. **Am J Cardiol.**, New York, V.59, p.1212-1213, 1987.

KOHNO, M.; SAMBHI, M.P.; EGGEN, P.; CLEGG, K.; KANAYAMA, Y.; TAKAORI, K.; TAKEDA, T. An accelerated increase of circulating atrial natriuretic polypeptide in salt-loaded spontaneously hypertensive rats. **Horm Metab Rés.**, Stuttgart v.18, p.147-148, 1986.

KONJE, J. J.C.; BELL, S.C.; MORTON, J.J.; CHAZAL, R.; TAYLOR, D.J. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active rennin concentration at birth. **Clinical Science**, London, v. 91, p.169-175, 1996.

KOEPKE, J.P.; JONES, S.; DIBONA, G.F. High sodium intake increases sensitivity of central alpha-2 adrenoceptors in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, Dallas, v.11, p.326-333, 1988.

KOOLEN, M.I.; BRUMMELEN, P. Sodium sensitivity in essential hypertension: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and predictive value of an intravenous furosemide test. **Hypertension**, Dallas, v.2, p.55-59, 1984.

KOWARSKI, A.A.; BLAUSTEIN, M.P. A circulating inhibitor of (Na⁺-K⁺) ATPase associated with essential hypertension. **Nature**, London, v.300, p.650-652, 1982.

KUCHEL, O.; DEBINSKI, W.; PACZ, K.; GARCIA, R.; CUSSION, J.R.; LAROCHELLE, P.; CANTIN, M.; LAHLOU, S.; DUARTE, G. P. Blunted central bromocriptine-induced tachycardia in conscious malnourished rats. **Pharmacol. Toxicol.**, Copenhagen, v.92, p. 189-194, 2003.

LANG ,R.E.J.; THOLKEN, H.; GANTEN, D.; LUFT, F.C.; RUSKOAKO, H.; UNGER, T.H. Atrial natriuretic factor a circulating hormone stimulated by volume loading. **Nature**, London, v.31p.264-266, 1985.

LANGLEY-EVANS, S.C.; WELHAM, S.J.M.; JACKSON, A.A .Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. **Life Sci**, Elmsford, v.64, p.965-974, 1999.

S.C.; JACKSON, A.A. Increased systolic blood pressure in adult rats by fetal exposure to maternal low protein diets. **Clinical Science**, London, v.86, p. 217-222, 1994.

LANGLEY, S.C.; BROWNE, R.F.; JACKSON, A.A. Altered glucose tolerance in rats exposed to maternal low protein diets in utero. **Comp Biodiem Physiol A Physiol.**, Oxford, v. 109, p.223-226, 1994.

LANGLEY-EVANS S.C. Intrauterine programming of hypertension by glucocorticoids. **Life Sci.**, Elmsford, v. 60, p.1213-1221, 1997a.

LANGLEY-EVANS S. C.; SHERMAN R. C.; WELHAM S. J.; NWGWU, M. O.; GARDNER, D. S.;JACKSON, A. A Intrauterine programming of hypertension: The role of rennin-angiotensin system. **Biochem. Soc. Trans.** London, v.27, p.88-93, 1999.

LANGLEY, S.C. Hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diet, in the rat, is prevented by pharmacological blockade of glucocorticoid synthesis. **Journal of Hypertension**, London, v., 15, p. 537-544. 1997b.

LANGLEY-EVANS, S.C.; JACKSON, A.A. Captopril normalises systolic blood pressure in rats with hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diets. **Comp Biochem Physiol A Physiol.**, Oxford,v. 110, p.223-228,1995.

LAHERA ,V.; SALAZAR, J.; SALOM ,M.G.; ROMERO , J.C. .Deficient production of nitric oxide induces volume-dependont hypertension. **J Hypertens.**, London, v.1, n. 7, p.173-177, 1992.

LARSSON, L.; APERIA, A.; WILTON, P. Effect of normal development on compensatory renal growth. **Kidney Int.**, Malden, v.18, p.29-35, 1980.

LEND A D.M.; BRIAN SAULS; MATTHEW A; BOEGEHOLD. Reative oxygen species may contribute to reduced endoteliun-dependent dilatation in rats fed high salt. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, Bethesda, v.279, p.7-14, 2000.

LEVY L. ; JACKSON, A. A. Modest restriction of dietary protein during pregnancy in fetal and placental growth. **Journal of Developmental Physiology**,Leicester, v.19, p.113-118, 1993.

LUCAS, S.R.R.; SILVA, V.L.C.; MIRAGLIA, S.M.; GIL, F.Z. Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. **Pediatr Nephrol.**, Berlin, v.11, p.719-723, 1997.

MAC GREGOR, G.A. Sodium is more important than calcium in essential hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.7, p.628-637, 1985.

MAC GREGOR, G.A.; FENTON, S.; ALAGHBAND-ZADEH, J. MARKANDU, N.; ROULSTON, J.E.; DEWARDENER, H.E. Evidence for a raised concentration of a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. **Br Med J.**, v.283, p.1355-1357, 1981.

MACKENZIE, H. S.; BREXEB, B. M. Fewer nephrons at birth. A missing link in the etiologic of essential hypertension. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v.26, p.91-98, 1995.

MC CARRON, D.A. ; REUSSER, M.E. Body weight and blood pressure regulation. **Am J Clin Nutr.**, New York, v.63, p.423-455, 1996.

MADDIX, D. A; PRICE, D. O.; RECTOR, R. Effects of surgery on plasma volume and salt and water excretion in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 233, p. 600-606, 1977.

MANCILHA-CARVALHO, J.J.; BARUZZI, R.G.; HOWARD, P.F.; POULTER, N.; ALPERS, M.P.; FRANCO, U.; MARCOPITO, L.F.; SPOONER, V.J.; DYER, A. R.; ELLIOTT, P.; STAMLER, J.; STAMLER, R. Blood pressure in four remote populations in the intersalt study. **Hypertension**, Dallas, v.14:p.238-246, 1989.

MANNING, J.; KATHLEEN, B.; MARK, A. KNEPPER, V. MATTI, V. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. **Am J Physiol Renal Physiol.**, Baltimore, v.283, p.F202-F206, 2002.

MARK, A.L. Structural changes in resistance and capacitance vessels in borderline hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.6, n.3, p.69-73, 1984.

MARK, A.L.; LAWTON, W.J.; ABOUD, F.M.; FITZ, A.E.; CONNER, W.E.; HEISTAD, D.D. Effects of low and high sodium intake on arterial pressure and forearm vascular resistance in borderline hypertension. **Circ. Res.**, Baltimore, v.36, n.1, p.194-198, 1975.

MARTIN, D.S.; RODRIGO, M.C.; APPELT C.W. Venous tone in the developmental stages of spontaneous hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.31, p.139-144, 1998.

MERLET-BÉNICHOU, C.; GILBERT, T.; MUFFAT-JOLY, M.; LELIÈVRE, P. M.; LEROY, B. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. **Pediatric Nephrology** Berlin, v.8, p. 175-180, 1994.

MILLER, J.Z.; DAUGHERTY, S.; WEINBERGER, M.H.; GRIM, C.E.; CHRISTIAN, J.C.; LANG, C.L. Blood pressure response to dietary sodium restriction in normotensive adults. **Hypertension**, Dallas, v.5, p.112-115, 1983.

MONTEIRO, F.M.F.; LAHLOU, S.; ALBUQUERQUE, J.A.; CABRAL, A.M.S. Influence of a multideficient diet from northeastern Brazil on resting blood pressure and baroreflex sensitivity in conscious, freely moving rats. **Braz. J. Med. Biol. Rés.**, Ribeirão Preto, v.34, p.1-10, 2001.

MULATERO, P.; PARANELLI, M.; SCHIAVONE, D.; ROSSI, A.; MENGOZZI, G.; KENYON, C. J.; CHIANDUSSI, L.; VEGLIO, F. Impaired cortisol binding to glucocorticoid receptors in hypertensive patients. **Hypertension**, Dallas, v.30, p.1274-1278, 1997.

MUNTZEL, M.; DRUEKE, T. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship. **Am J Hypertension**, Dallas, v. 5, p.1-42. 1992.

NAEYE, R. L. Malnutrition, probable cause of growth retardation. **Archives of Pathology**, Chicago, v.79, p.264-291, 1965.

NAKAZONO, K.; WATANAB, N.; MATSUNO, K.; SASAKI, J.; SATO, T. INOUE, M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? **Proc Natl Acad Sci.**, v.88, p.1045-1048, 1991.

NEEDLEMAN, P.; GREENWALD, J.E. Atriopeptine: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis. **N Engl J Med.**, Waltham, v. 314, p.828-834, 1986.

ORTIZ, P. A.; GARVIN, J. L. Interaction of O₂ and NO in the Thick Ascending Limb **Scientific Contributions**, v. 39, part 2, p. 591 –596, 2002.

ORTIZ, P.A.; GARVIN, J.L. NO inhibits NaCl absorption by rat thick ascending limb through activation of cGMP-stimulated phosphodiesterase. **Hypertension**, Dallas, v.37, p.467-471, 2001.

OKOSHI, K.; MATSUBARA, L.S.; OKOSHI, M.P.; CICOGNA, A.C.; FIORETTO, JR; PADOVANI, C.R.; ARAGON, F.F.; MATSUBARA, B.B. Food restriction-induced myocardial dysfunction demonstrated by combination of in vivo and in vitro studies. **Nutr. Rés.**, Tarrytown, v.23, p. 1353-1364, 2002.

OKOSHI, M.P.; OKOSHI, K.; DAL PAL, V.; DAL PAL, S. M.; MATSUBARA, I S.; CICOGNA, A.C. Mechanical, biochemical and morphological changes in the heart chronic food-restricted rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, Ottawa, v.79, p.754-760, 2001.

OSOFSKY, H. J. Relationships between nutrition during pregnancy and subsequent infant child development. **Obstetrical and Gynecological Survey**, Baltimore, v. 30, p.227-241, 1975.

OZAKI, T.; XISHINA, H.; HAWKINS, P.; POSTON, L. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. **J physiol** 2001;530: 141-152.

OZAKI, T.; XISHINA, H.; HAWKINS, P.; POSTON, L. ; HANSON, M. A. Isolated systemic resistance vessel function in hypertensive male rat offspring of mild nutritionally restricted dams. **Journal of Physiology**, Paris, 13.P, 118P.1998.

PAIXÃO, A.D.O; ALÉSSIO, L.M; MARTINS, J; LÉGER, C; MIER, L; PARÉS-HERBUTÉ, N. Regional Brazilian diet-induced pré-natal malnutrition in rats is correlated with the proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. **Nutrition, metabolism & Cardiovascular Diseases**, in press (2005).

PAIXÃO, A.D.O; MACIEL, C.R.; TELES, M.B.B.; SILVA, J.F. Regional Brazilian diet-induced low birth weight is correlated with changes in renal hemodynamics and glomerular morphometry in adult age. **Biol. Neonate**, Basel, v.80, p. 239- 246, 2001.

PAIXÃO, A.D.O; NUNES, F.;MOTEIRO, J; MACIEL, C. Low sodium chloride content in a multideficient diet induces renal vasodilatation in rats.**Nutrition Research**, p. 85-89, 2003.

PERSSON ,E .;JASSON, T. Low birth weight is associated with elevated adult blood pressure in the cronically catheterized guinea-pig. **Acta Physiol. Scand.**, Stockholm, v. 145, p. 195-196, 1992.

PESCATELLO, L.S.; FARGO, A.E.; LEACH JUNIOR, C.N.; SHERZER, H.H. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. **Circulation**, Baltimore, v.83,n.5, p.1557-1561, 1991.

PETRY ,C.J.; DORLING ,M.W.; WANG, C.L.; PAWLAK, D.B.; OZANE, S.E. Catecholamine levels and receptor expression in low protein rat offspring. **J Nutr.**, Philadelphia, v.120, n.3, p.305-308,1990.

PLATO, C.F.; STOOS, B.A. ;WANG, D.; GARVIN, J.L. Endogenous nitric oxide inhibits chloride transport in the thick ascending limb. **Am J Physiol.**,Baltimore,v. 276p. 159-163,1999. Bibliographic Links (ContextJnkJ

RACZ ,K.; KUCHEL, O. Abnormal adrenal catecholamine synthesis in salt-sensitive Dahl rats. **Hypertension**,Dallas,v.9,p.76-80, 1987.

RAIJ, L.; AZAR, S.; KEANE, W.F. Role of hypertension in progressive glomerular immune injury. **Hypertension**, Dallas, v.7, p.398-404,1985.

RAY, P E.; SCHAMBELAN.; HINTZ, R.; RULEY, E. J.; HARRAH, J.; HOLLIDAY, M. A. Plasma rennin activity as a marker for growth failure due to sodium deficiency in young rats. **Pediatr. Nephrol.**, Berlin, v. 6, p. 523-526, 1992.

REINISCH ,J.M.; SIMON, N.G.; CARVO W.G. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retard intrauterine growth. **Science**, Washington, v. 202, p.436-438, 1978.

RICKSTEN, S.E.; YAO, T. Peripheral and central vascular compliances in conscious normotensive and spontaneously Hypertensive rats. **Acta Physiol Scand.**, Stockholm, v. 112, p.169-177, 1981.

SAGNELLA, G.A. ;MARKANDU, N.D.; BUCKLEY, M.G.; MILLER, M.A.; SINGER,D.R.J.; CAPPUCCIO, F.P.; MAC GREGOR ,G.A. Atrial natriuretic peptides in essential hypertension: basal plasma levels and relationship to sodium balance. **Can J Physiol Pharmacol**, Ottawa, v.69, p.1592-1600, 1991.

SKRABAL, F.; HERHOLZ, H; NEUMAYR, M. HAMBERGER, L.; LEDO-CHOWSKI ,M.; SPORER ,R.; HORTNAGL, H.; SCHWARZ, S.; SCHÖNITZER, D. Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and enhanced tubular reabsorption. **Hypertension**, Dallas, v.6, p.152-158, 1984.

SOHLSTROM, A; KATSMAN, A; KIND, K L.; GRANT, P. A.; OWENS, P. C.; ROBSON, J S.; OWENS, J A. Effects of acute and chronic food restriction on the insulin-like growth factor axis in the guinea pig. **J. Endocrinol.**, Bristol, v. 157, p.107-114, 1998.

SARUTA, T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. **Hypertens Res.**, v.19, p. 1-8, 1996.

SCHOBEL, H.P.; SCHMEIDER, R.E.; GATZKA ,C.D.; MESSERLI, F.H. A centripetal shift in intravascular volume triggers the onset of early cardiac adaptation in hypertension. **J Hypertension**, London, v.11 n.5, p. 94-95, 1993

SHERMAN, R.C. The role of the rennin angiotensin system in the fetal programming of hypertension. 1999 **Thesis** (Pos-Doctor)- University of Southampton. 2000.

SHERMAN, E.; LANGLEY, E. Anti-hypertensive treatment in early postnatal life modulates prenatal dietary influences upon blood pressure in the rat. **Clinical Science**, London, v. 98, p.269-275, 1999.

SIMCHON, S.; MANGER, W.M.; BROWN,T.W. Dahl hemodynamic mechanisms for salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats. **Hypertension**, Dallas, v.17, n.103-107, 1991.

SIMON, G. Venous changes in the renal Hypertensive rats: the role of humoral factors. **Blood Vessels**, Basel, v.15, p.311-321,1978.

SLIAMIA, A.M.; SCHATTENFROH, S.; THIEDE, H.M.; OEFKERS, W.; DISTLER A. Effects of sodium salts on pressor reactivity in salt-sensitive men. **Hypertension**, Dallas, v.19, p.541-548, 1992.

SKRABAL, F.; HERHOLZ, H.; NEUMAYR, M.; HAMBERGER, L.; LEDOCHOWSKI M.; SPORER, H.; HORTNAGL, H.; SCHWARZ, S.; SCHONITZER, D. Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. **Hypertension**, Dallas, v.6, p.152-158. 1984.

SOWERS, J. R.; CRANE, P.D.; BECK, F.W.J.; MCCIANAHAN, M.; KING, M.E.; MOHANTY, P.K. Relationship between urinary dopamine production and natriuresis after acute intravascular volume expansion with sodium chloride in dogs. **Endocrinology**, Baltimore, v.15, p. 2085-2090. 1984.

SOWERS, J.R.; ZEMEL, M.B.; ZEMEL, P. BECK, F.W.J; WALSH, M.F.; ZAWADA, E.T. Salt sensitivity in blacks: Salt intake and natriuretic substances. **Hypertension**, Dallas, v.12, p.485-490.1988.

STEPHENS, D. N. Growth and development of dietary obesity in ;-. iulthood of rats which have been undernourished during development. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v.44, p.215-227, 1980.

SULLIVAN, J.M.; PREWITT, R.L.; RATTS, T.E.; JOSEPHS, J.A. ;CONNOR, M.J. Hemodynamic characteristics of sodium-sensitive human subjects. **Hypertension**, Dallas, v.9, p.398-406, 1987;

SULLIVAN, J.M.; RATTS, T.E. Sodium sensitivity in human subjects: Hemodynamic and hormonal correlates. **Hypertension**, Dallas, v.1, p.717-723,1988.

SUZUKI, H. ;SWEI, A.; ZWEIFACH, B.W. SCHIMDT-SCHONBEIN, G.W. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, Dallas, v.25, p.1083-1089, 1995.

TAKENAKA T; FORSTER H; DE MICHELI A; EPSTEIN M. Impaired myogenic responsiveness of renal microvessels in Dahl salt-sensitive rats.**Cir Res**.1992; 71; 471-480.

TANAKA, I.; INAGAMI, T. Increased concentration of plasma immunoreactive atrial natriuretic factor in Dahl salt sensitive rats with sodium chloride-induced hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.4, p.109-112, 1986.

TEODÓRIO, N.R.; LAGO, E.S.; ROMANO, S.;GUEDES, R.C.A. A regional basic diet from Northeast Brazil as a dietary model of experimental malnutrition. **Arch Latinoamer.Nutr.**, Caracas, v.40, n.4, p.533-547, 1990.

TOBIAN, L.; JOHNSON, M.A. ;LANGE, J.; MAGRAW, S. Effect of varying perfusion pressures on the output of sodium and renin and the vascular resistance in kidneys of rats with “post-salt” hypertension and Kyoto spontaneous hypertension. **Circ Rés.**, Baltimore, v.36/37, n.1, p.162-170. 1975.

VANHOUTTE, P.M.; VEREUREN, T.J.;WEBB, R.C. Local modulation of adrenergic, neuroeffector interaction in the blood vessel wall. **Physiol. Rev.**, Baltimore, v.4, p.751-760, 1981.

VICTOR, R.G.; MORGAN, D.A. ;THOREN, P.; MARK, A.L. High salt diet sensitizes cardiopulmonary baroreflexes in Dahl salt-resistant rats. **Hypertension**, Dallas, v.2, p.21-27. 1986.

VOORS, A.W.;RADHAKRISHNANMURTHY, B.; SRINIVASAN, S.R.; WEBBER, L.S.; BERENSON, G.S. Plasma glucose level related to blood pressure in 272 children, ages 7-15 years, sampled from a total biracial population. **Am J Epidemiol.**, Baltimore, v.13, p.347-356, 1981.

WAMBACH, G.; GOTZ, S.; BONNER, G.; DEGERHARDT, S.; KAUFMANN, W. Modulation of atrial natriuretic peptide, renin and aldosterone by dietary sodium intake in normotension and essential hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.4, n. 6, p.564-p.566, 1986.

WARDENER, H.E. Kidney, salt intake, and $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase inhibitors in hypertension: 1990 Corcoran Lecture. **Hypertension**, Dallas, v.17, p.830-836. 1991.

WARDENER, H.E. The primary role of the kidney and salt intake in the aetiology of essential hypertension: part I and part II. **Clinical Sci.**, London,v.79, p.193-200; 289-297,1990.

WEINBERGER, M.H.; MILLER, J.Z.; LUFT, F.C.; GRIM, C.E.; FINEBERG, N.S. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. **Hypertension**, Dallas, v.8,n.2, p.127-134, 1986.

WILLEMS ,W.J.; HARDER ,D.R.; CONTEY, S.J.; MC DUBBIN, J.W.; STEKIEL, W.J. Sympathetic supraspinal control of venous membrane potential in spontaneous hypertension in vivo. **Am J Physiol.**, Baltimore, p.101-106, 1982:

WINICK, M. ; NOBLE, A. Cellular responses in rats during malnutrition at various ages. **Journal of Nutrition**,Philadelphia,v. 89, p.300-306, 1966.

WOLFF, H.P. **Hipertensão arterial**: redução de pressão arterial, prevenção do derrame cerebral e do infarto do miocárdio. Rio de Janeiro: Ao Livro Técnico, 1981.

WOODALL ,S.M.; JOHNSTON, B.M.;BRCIER, B.H.; GLUCK-MAN, P.D. Chronic maternal undernutrition in the rat leads to delayed postnatal growth and elevated blood pressure of offspring. **Pediatric Res.**, Baltimore, v.40, p.438-443, 1996.

YAMAMOTO, J.; TRIPPODO, N.C.; ISHISE, S.; FROLICH, E.D. Total vascular pressure-volume relationship in the conscious rat. **AM J Physiol.**,Baltimore v.238, p.283-288,1980.

YU H.C; BURRELL L.M; BLACK M.J; WU L.L; DILLEY R.J; COOPER M.E, JOHNSTON C.I. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. **Circulation**.1998, 98(23):2621-8.