

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA**

**EFEITOS DA DIETA BÁSICA REGIONAL HIPERSSÓDICA SOBRE
PARÂMETROS HEMODINÂMICOS, AUTONÔMICOS CARDÍACOS E
BIOQUÍMICOS EM RATOS EM DIFERENTES FASES DO
DESENVOLVIMENTO**

Fernanda de Oliveira Soares Urbano

**Recife
2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA**

**EFEITOS DA DIETA BÁSICA REGIONAL HIPERSSÓDICA SOBRE
PARÂMETROS HEMODINÂMICOS, AUTONÔMICOS CARDÍACOS E
BIOQUÍMICOS EM RATOS EM DIFERENTES FASES DO
DESENVOLVIMENTO**

Fernanda de Oliveira Soares Urbano

**Dissertação submetida ao Programa do Mestrado em Ciências Biológicas,
área de Fisiologia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.**

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Maria Santos Cabral.

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Denia P. Fittipaldi Duarte

**Recife
2006**

Urbano, Fernanda de Oliveira Soares

Efeitos da dieta básica regional hiperssódica sobre parâmetros hemodinâmicos, autonômicos cardíacos e bioquímicos em ratos em diferentes fases do desenvolvimento / Fernanda de Oliveira Soares Urbano. – Recife : O Autor, 2006.

74 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Fisiologia, 2006.

Inclui bibliografia e apêndices.

1. Fisiologia e farmacologia – Aspectos nutricionais. 2. Experimentos em ratos – Dieta básica hiperssódica – Frequência cardíaca e pressão arterial – Atividade autonômica cardíaca. 3. Perfis lipídico e eletrolítico – Análise bioquímica. 4. Fases de desenvolvimento – Aleitamento – Pós-desmame. I. Título.

**57.087
571.1**

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

**UFPE
BC2007 – 006**

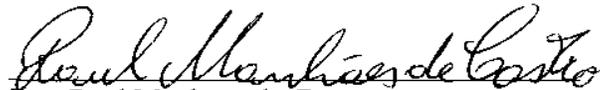
FERNANDA DE OLIVEIRA SOARES URBANO

ORIENTADORA

Dra. Ana Maria Santos Cabral

BANCA EXAMINADORA


Dra. Maria do Socorro Brasileiro Santos


Dra. Raul Manhães de Castro



Dr. Mohammed Saad Lahlou

Este trabalho foi realizado no laboratório de Fisiologia da Hipertensão Experimental do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Pernambuco sob a orientação da Professora Dra. Ana Maria Santos Cabral e co-orientação da Professora Dra. Denia P. Fittipaldi Duarte, e contou com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Pernambuco (FACEPE).

“Se buscares a sabedoria
como a prata e como a tesouros
escondidos a procurares, então,
entenderás o temor do Senhor e
acharás o conhecimento de Deus”

Provérbios 2:4-5

DEDICATÓRIA

Dedico esta Dissertação a **Deus** por ter me dado o bem mais valioso para a alma humana, aos meus amados pais, **Dinaldo e Ligia** e meus amados irmão **Teuide** e esposo **Edson**, pela força, apoio e valores morais, que me ajudaram a superar os obstáculos e continuar em busca do aprendizado.

AGRADECIMENTOS

A Deus o autor e consumidor da minha fé, fonte de amor, sabedoria e ciência. Razão maior da minha existência que me sustentou e motivou durante toda esta fase.

Aos meus pais, Dinaldo e Ligia, pela paciência determinação, amor, carinho, incentivo, apoio em todos os momentos.

A meu irmão, Teuide, que sempre compartilhou dos momentos de alegria e aprendizado, e me incentivou a lutar pelos ideais.

Ao meu amado esposo Edson por seu amor, paciência, incentivo, e cuidado que sempre me dispensou.

À professora Ana Maria Santos Cabral por toda confiança, apoio e paciência dedicados, e pelo conhecimento compartilhado, que me possibilitou um grande aprendizado científico e ético.

À professora Denia Fittipaldi Duarte por sua competência, dedicação, paciência e incentivo, que me permitiu a conclusão deste trabalho.

Aos professores Amilton Santos e Socorro Brasileiro, pelo incentivo, apoio, dedicação e aprendizado, que foram essenciais à conclusão deste trabalho.

Ao técnico de Laboratório José Antônio, por sua amizade, dedicação, auxílio, imprescindíveis para a realização deste trabalho, que permitiu aprender o valor de um trabalho em equipe.

Aos alunos de iniciação científica do Laboratório de Hipertensão, Roberto, Rommel, Daniele, Renata, Kery, pela amizade, auxílio e compartilhado dos momentos bons e difíceis deste trabalho.

Às amigas do Mestrado Emileide, Juliane, Érica Uchoa, Neciola, Gislânice, Érica, Mônica, Leiliane, pela força, amizade, companheirismo e momentos de aprendizado moral e científico.

Aos amigos do Mestrado Gilberto, Rodrigo, João, Leonardo, pela ajuda e compartilhar da experiência acadêmica.

À todos os funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE, Clara, Márcio, Edilene, Valdo, Jackson, Heleno, Josélia, Mauricèia, Zenira, Maria José, Edvaldo, Paulo, pelo carinho e auxílio durante este período.

Aos professores do Mestrado de Fisiologia pelos ensinamentos, exemplo e convivência.

À Coordenação do Mestrado de Fisiologia, na pessoa da professora Glória Isolina Boente P. Duarte, pela administração e sugestões nos experimentos.

Ao Laboratório de Análise Clínica Paulo Loureiro pela realização das análises bioquímicas que possibilitou a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	Pág.
RESUMO _____	1
ABSTRACT _____	2
LISTA DE FIGURAS E TABELAS _____	3
LISTA DE ABREVIATURAS _____	5
I – INTRODUÇÃO _____	6
1. Modulação Autonômica da Freqüência Cardíaca _____	6
2. Aspectos gerais do estado nutricional _____	8
3. Má nutrição e repercussões sobre _____	10
3.1 Sistema cardiovascular _____	10
3.2 Níveis lipídicos _____	14
3.3 Eletrólitos _____	16
II – OBJETIVOS _____	21
1. Geral _____	21
2. Específicos _____	21
III – MATERIAL E MÉTODOS _____	22
1. Dietas _____	22
2. Animais e Grupos Experimentais _____	23
3. Protocolo Experimental _____	24
3.1. Avaliação do ganho Ponderal _____	26
3.2. Procedimento Cirúrgico _____	26
3.3. Parâmetros fisiológicas Estudados _____	26
3.3.1. Pressão arterial e Freqüência Cardíaca _____	26
3.3.2. Determinação do tônus cardíaco e dos efeitos vagal e simpático _____	27

3.3.4. Perfil Bioquímico (lipídeos e Ionograma)	29
4. Análise estatística	29
IV– RESULTADOS	31
1. Peso corporal de ratos submetidos à DBRh durante o aleitamento e o pós-desmame sobre o peso corporal	31
2. Pressão Arterial e Frequência Cardíaca Basal em ratos DBRh durante o aleitamento e o pós-desmame	34
3. Bloqueio Autonômico Cardíaco	36
3.1. Frequência cardíaca intrínseca em ratos Controle e DBRh durante o aleitamento e o pós-desmame	36
3.2. Tônus Cardíaco em ratos controle e DBRh durante o aleitamento e o pós-desmame	37
4. Efeito da DBRn no perfil bioquímico	42
4.1. Lipídeos	42
4.2. Eletrólitos	43
V–DISCUSSÃO	44
VI – CONCLUSÕES	58
VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
VIII – APÊNDICE	
APÊNDICE A	72
APÊNDICE B	73
APÊNDICE C	74

RESUMO

Para avaliar os efeitos da má nutrição no controle autonômico cardíaco e nos níveis séricos de lipídeos e eletrólitos, ratos adultos machos foram submetidos a dois tipos de dietas: padrão Labina® normossódica (sódio 0.36g%) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh, sódio 0.95%), com teor protéico de, respectivamente, 23% e 8%. Os animais foram divididos em 3 grupos: Controle (GC), alimentados com Labina®, em todas as fases de desenvolvimento; Grupo DBRh aleitamento (DBRhA), cuja mãe recebeu DBRh, na fase de aleitamento e, nas demais, ela e sua prole foram alimentadas com Labina®; Grupo DBRh pós-desmame (DBRhPD), cuja matriz recebeu Labina®; nas fases de gestação e aleitamento e a prole, após desmame e idade adulta. Pressões Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica foram registradas e a frequência cardíaca (FC) determinada pela PAS. Bloqueios autonômicos (n-metilatropina+propranolol) foram realizados para determinar o tônus autonômico e a FC intrínseca (FCi). Amostras de sangue foram coletadas i.v. para dosagens de lipídios e eletrólitos. Análise estatística foi realizada através do teste de ANOVA uma via, seguido do *teste de Tukey* e teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn ($p \leq 0.05$). No grupo DBRhA, ocorreu redução no ganho ponderal ($p \leq 0.05$), com perfil similar ao GC. DBRhPD apresentou redução do ganho ponderal de maior magnitude em relação ao GC e DBRhA ($p \leq 0.05$). Os níveis pressóricos e a FC encontraram-se elevados apenas no grupo DBRhPD ($p < 0.01$) com aumento do tônus simpático ($p < 0.01$) e redução do tônus vagal ($p \leq 0.05$) cardíaco em relação ao GC. Não foram observadas alterações nos parâmetros hemodinâmicos nos animais do grupo DBRhA, exceto pelo aumento do tônus simpático ($p \leq 0.05$). A FCi não sofreu alteração significativa nos grupos mal nutridos, quando comparada ao GC. Apenas o grupo DBRhPD apresentou aumento nos níveis plasmáticos de colesterol total e LDL ($p < 0.01$). Os resultados demonstraram que a indução da má nutrição com elevado teor de sódio acarretou alterações hemodinâmicas, na modulação autonômica cardíaca e lipídicas quando a dieta foi administrada por tempo prolongado diretamente ao animal em desenvolvimento.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of malnutrition on heart autonomic control, lipid and serum electrolyte levels in male Wistar rats fed two types of diet: Standard Labina (normal sodium 0.36g%) and Regional Basic Diet high sodium (RBDh, sodium 0.95%) with a protein content of 23% and 8%, respectively. The animals were divided into three groups: A Control group (CG) fed on Labina diet at all stages of development; a RBDn Nursing group (RBDhN) in which the dams received RBDn until the young were weaned, and thereafter the offspring received Labina diet; a RBDh After Nursing group (RBDhAN), in which the dams were fed Labina diet at all stages of pregnancy and nursing and the offspring were given RBDh after nursing until adulthood. Vascular catheters were implanted in the femoral vein for drug infusion, and in the femoral artery to record systolic arterial pressure (SAP) and diastolic arterial pressure (DAP). The heart rate (HR) was determined from the SAP. Vagal and sympathetic activities were blocked with methylatropine (A) and propranolol (P) administered in this order and in reverse. The intrinsic HR was evaluated after simultaneous blockade with A and P. Venous blood samples were collected for lipid measurements (total cholesterol and triglyceride fractions) and estimations made of serum electrolyte levels (sodium, potassium, chloride, calcium, bicarbonate). Significant differences were determined by one-way analysis of variance followed by Tukey and by Dunn test ($p \leq 0.05$). Weight was significantly reduced in the RBDhN and RBDhAN groups ($p \leq 0.05$) when compared with the CG rats. However, the RBDhN group displayed a rate of weight gain similar to that observed in the CG rats, while in the RBDhAN group it was significantly lower until adulthood. Baseline mean arterial pressure (MAP), SAP, DAP and HR were found to be increased only in the RBDhAN group ($p \leq 0.01$) when compared with the CG rats. In this group, the cardiac sympathetic activity was also raised, as evidenced by an increase in both tone ($p \leq 0.01$) and sympathetic effect ($p \leq 0.05$). On the other hand, the vagal activity was found to be reduced, with diminished tone ($p \leq 0.05$) and vagal effect on the heart ($p \leq 0.01$) compared to the CG rats. No changes in the hemodynamic parameters were found in the RBDhN group ($p \geq 0.05$), except for an increase in sympathetic tone ($p \leq 0.05$). The intrinsic HR did not suffer significant alterations in the group of animals receiving a malnourished diet when compared to the CG group. With regards to blood lipid, only the RBDhAN group showed an increase in cholesterol and low density lipoproteins ($p \leq 0.01$) in relation to the CG and RBDhN groups ($p \leq 0.05$). These results indicate that malnutrition associated with high dietary sodium levels produced significant hemodynamic, lipid and electrolytic changes when the diet was administered for a prolonged period during growth.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Esquema do tipo de dieta aplicada aos grupos experimentais. Dieta Labina®. GC= Grupo Controle. Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh); A=Aleitamento e PD= Pós-Desmame. _____25

Figura 2. Curva de evolução de peso corporal médio durante 16 semanas em ratos submetidos à dieta Labina® (GC) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame- DBRhPD. _____33

Figura 3. Valores basais médios da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC), dos ratos não anestesiados submetidos à dieta Labina® (GC) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame-DBRhPD. _____35

Figura 4. Valores médios da frequência cardíaca intrínseca (FCi) dos ratos não anestesiados submetidos à dieta Labina® (GC) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame-DBRhPD. _____38

Figura 5. Correlação da Frequência cardíaca (FC) basal e da frequência cardíaca intrínseca (FCI) em bpm, dos ratos não anestesiados, submetidos à dieta Labina® (GC) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame- DBRhPD. _____39

Figura 6. Valores basais médios do Tônus Simpático (TS), Tônus Vagal (TV), Efeito Simpático (ES) e Efeito Vagal (EV), dos ratos não anestesiados, submetidos à dieta Labina® (GC) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame- DBRhPD. _____40

Figura 7. Comparação dos valores basais médios da frequência cardíaca intrínseca (FCI), do tônus simpático (TS) e tônus vagal (TV) em bpm, dos ratos não anestesiados, submetidos à dieta Labina® (GC) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame-DBRhPD. _____ 41

Tabela 1. Composição básica centesimal da Dieta Básica Regional. _____ 22

Tabela 2. Valores percentuais (g%) dos macromelementos determinados na Dieta Básica Regional (DBR) e Labina®. _____ 23

Tabela 3. Valores médios dos pesos corporais, no primeiro dia de nascimento e 112 dias após nascimento, de ratos submetidos à dieta Labina®, grupo Controle (GC) e Dieta Básica Regional Hiperssódica (DBRh) nas fases de Aleitamento (DBRhA) e Pós-Desmame (DBRhPD). _____ 32

Tabela 4. Valores médios da concentração plasmática de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, dos ratos submetidos à dieta Labina®, grupo controle (GC) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame-DBRhPD. _____ 42

Tabela 5. Valores médios da concentração plasmática de sódio, potássio, cloreto, bicarbonato e cálcio dos ratos submetidos à dieta Labina®, grupo controle (GC) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame-DBRhPD. _____ 43

LISTA DE ABREVIATURAS

DBR - Dieta Básica Regional
DBRh - Dieta Básica Regional hiperssódica
DBRhA – grupo mal nutrido pela DBRh durante a fase de aleitamento
DBRhPD - grupo mal nutrido pela DBRh durante a fase de pós-desmame
ECG- Eletrocardiograma
ES – Efeito Simpático
EV - Efeito Vagal
FC – Frequência Cardíaca
FCi - Frequência Cardíaca Intrínseca
GC – Grupo Controle
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL – Lipoproteína de Alta Densidade
LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade
NAV – Nódulo Átrio-ventricular
NO - Óxido Nítrico
NSA – Nódulo Sino-atrial
PA – Pressão Arterial
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PA M – Pressão Arterial Média
PAS – Pressão Arterial Sistólica
SHR – rato espontaneamente hipertenso
SNA – Sistema Nervoso Autônomo
SNC – Sistema Nervoso Central
SNS – Sistema Nervoso Simpático
SNP - Sistema Nervoso Parassimpático
SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TS – Tônus Simpático
TV – Tônus Vagal
VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

I. INTRODUÇÃO

1. MECANISMOS DE CONTROLE AUTÔNOMICO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A frequência cardíaca (FC) é influenciada por mecanismos intrínsecos cardíacos e por reflexos cardiovasculares. Influências hormonais, a exemplo das catecolaminas circulantes, também afetam a FC, ou por ação direta sobre o coração, ou indiretamente, por efeito sobre o metabolismo (DE ANGELIS E COLS, 2004; MCDONALD, 1980).

O balanço entre os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA) modula a FC, de modo que a atividade dos sistemas nervoso simpático (SNS) e nervoso parassimpático (SNP) são essenciais para a função cardíaca (BERNARROCH, 1997b). O SNS além de aumentar a descarga do nodo sino-atrial (NSA), promove o aumento na condução átrio-ventricular, na excitabilidade do sistema de condução ventricular, e na contratilidade do miocárdio. Em contraste, o SNP tem efeito inibitório sobre o coração, principalmente, sobre o cronotropismo, condução e contração atrial (WILLETTE E COLS, 1984).

O tônus autonômico cardíaco é caracterizado pelo equilíbrio do tônus simpático e parassimpático, através da estimulação dos centros neurais cardiovasculares, sobre a descarga intrínseca do NSA. Através do bloqueio farmacológico dos componentes simpático e parassimpático, com administração de drogas simpaticolíticas e parassimpaticolíticas, é possível verificar a ação isolada de cada um desses componentes e determinar assim, a FC intrínseca (FCi), também conhecida como frequência de marcapasso cardíaco, resultante dos estímulos elétricos gerados espontaneamente pelo NSA (DE ANGELIS E COLS, 2004). De acordo com o predomínio do componente simpático ou vagal o tônus autonômico cardíaco tenderá a manter a FCi maior ou menor em relação à FC basal, caracterizando, um animal vagotônico, caso tenha predomínio do tônus

vagal (TV), ou simpaticotônico, se a predominância for do tônus simpático (TS) (NEGRÃO E COLS, 1992).

O bloqueio da ação parassimpática pelo efeito anti-colinérgico da atropina resulta em um aumento significativo da FC, pois a atropina elimina a ação frenadora que o vago exerce no NSA, levando a liberação da atuação simpática. O bloqueio da atividade do SNS, pela ação beta-bloqueadora do propranolol, nas terminações simpáticas cardíacas, tem efeito inverso sobre o coração, liberando a ação vagal e causando redução da FC (IRIGOYEN E COLS., 2003; DE ANGELIS E COLS, 2004).

O controle do ritmo cardíaco não depende apenas da FCi e da modulação do SNA sobre o NSA, mas também de estímulos humorais os quais permitem o ajuste da FC, para atender às necessidades fisiológicas do organismo (IRIGOYEN E COLS., 2003).

A atividade cardíaca é modulada por informações oriundas de diferentes sensores localizados no sistema cardiovascular, entre eles: os barorreceptores, os quimiorreceptores e os receptores cardiopulmonares, os quais enviam ao sistema nervoso central (SNC) informações, cujos eferentes irão promover alterações neurais autonômicas, além da liberação de diferentes hormônios (KIRCHHEIM, 1976; MICHELINI & KRIGER, 1986; MICHELINI E COLS., 1992). O efeito beta-adrenérgico direto induz no coração aumento na FC e na contratilidade. Algumas situações de estresse induzem ao aumento nos níveis de catecolaminas, resultando também em aumento na atividade cardíaca (MICHELINI & KRIEGER, 1986).

O controle cardíaco pelos SNS e SNP é regulado reflexamente em função de alterações que ocorrem nos níveis de pressão arterial (PA). Esta, por sua vez, estimulando ou não os barorreceptores, determinam respectivamente, aumento ou redução do tônus autonômico cardíaco (BISHOP & HAY, 1993).

Em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS), Irigoyen e cols. (2003) demonstraram que a atividade simpática encontra-se aumentada e o tônus parassimpático diminuído (JULIUS E NESBITT, 1996; JULIUS E COLS, 1971), levando ao aumento dos níveis de PA. Além disso, a condição nutricional sob a

qual o indivíduo se desenvolve, também pode interferir na regulação cardiovascular (BARKER, 1997) e induzir desordens, neste sistema, na vida adulta.

2. ASPECTOS GERAIS DO ESTADO NUTRICIONAL

O estado nutricional e os tipos de dietas consumidos por várias populações têm chamado à atenção da comunidade científica para estudar os efeitos deletérios destas sobre os sistemas cardiovascular, renal, endócrino e nervoso (OKOSHI E COLS, 2002; BERGSHOM E LINDHOLM, 1998). Uma nutrição adequada e balanceada, contendo os nutrientes necessários e em quantidades suficientes, são indispensáveis para o desenvolvimento normal dos sistemas orgânicos (MELO, 1994).

Segundo a Organização das Nações Unidas, a má nutrição engloba um grupo de condições patológicas que resulta da falta concomitante de calorias e proteínas. A má nutrição calórico-protéica pode alterar uma série de órgãos e tecidos (CICOGNA E COLS, 1999 e 2001), tendo em vista que as proteínas são componentes importantes para a estrutura e função específicas das células do organismo (JEOR E COLS, 2001).

A má nutrição calórico-protéica é reconhecida como uma das principais causas de mortalidade infantil e agravo à saúde de indivíduos senis (BERGSTROM E LINDHOLM, 1998) e portadores de doenças debilitantes (BRUUN E COLS, 1999). A má condição de desenvolvimento sócio-econômico e cultural, sobretudo, nos países subdesenvolvidos favorece a má nutrição, constituindo um problema de saúde pública, responsável por cerca de 3.600.000 mortes de crianças com menos de um ano de idade (OLUBODUN, 1992).

Estudos realizados em humanos demonstraram a existência de uma relação entre a má nutrição fetal e doenças crônicas na vida adulta (SCRIMSHAW, 1997; SLOAN E COLS, 2001), pontuando uma associação entre retardo do crescimento fetal, conseqüente à má nutrição no útero, com o

desenvolvimento de HAS (ERIKSSON E COLS, 2000) e doenças coronarianas na idade adulta (LEISTIKOW, 1998). Lucas (1998) sugere a hipótese da existência de uma programação nutricional de doenças tardias causadas por manipulações nutricionais nos períodos pré e pós-natal.

Vários protocolos utilizando dietas de composições diferentes têm sido propostos para o estudo dos efeitos da má nutrição ou da deficiência de determinados nutrientes na formação, desenvolvimento e manutenção das funções orgânicas (HU E COLS, 2000; CICOGNA E COLS, 2001).

Pesquisa realizada por Hu e cols (2000), utilizando dieta com restrição calórico-protéica, durante o período intrauterino em ratos, apontou para a deficiência de proteínas maternas, como sendo a maior causa de má nutrição. Esta deficiência resultou em retardo no crescimento do feto e doenças cardiovasculares na vida adulta, atribuídos a falha ocorrida no processo de formação do feto, intra-útero (BAKER, 1999, 1998 E 1991).

Além da importância da presença dos componentes protéicos e calóricos na dieta (JEOR E COLS, 2001), a fase de desenvolvimento à qual o indivíduo é submetido à má nutrição pode também interferir na estrutura e função normal dos órgãos e tecidos, embora de maneira diferente (CICOGNA E COLS, 1999 E 2001). A má nutrição no período intrauterino, advém do aporte materno inadequado ou de fatores intrínsecos como deficiência no transporte de nutrientes através da placenta, produzindo alterações observadas ao nascimento, bem como no desenvolvimento pós-natal, sugerindo que a má nutrição induz modificações na organização e no funcionamento de vários sistemas (GOLDBERG E PRENTICE, 1994).

Em ratos, quando a restrição calórico-protéica ocorre entre as 1ª e 3ª semanas do período pré-natal, induz repercussões significativas no ganho ponderal, no desenvolvimento do sistema nervoso e na morfologia renal (MCCANCE, 1962). Nesses animais, a fase de maior divisão celular, acontece no período de aleitamento, a partir do qual ocorre maior desenvolvimento dos órgãos e da maturação do SNC, portanto, diferindo do homem, no qual, essa fase tem

início no terceiro trimestre da gestação, estendendo-se até o segundo ou terceiro ano após o nascimento (GUEDES, 1985).

Outras pesquisas experimentais realizadas em ratos têm demonstrado que, manipulações nutricionais pré ou pós-natal acarretam, além da diminuição do peso ao nascer (LANGLEY-EVANS E JACKSON, 1994), alterações no metabolismo, nos níveis lipídicos, no comportamento e no aprendizado, aparecimento de oligonefrite (PAIXÃO E COLS, 2001), obesidade, diabetes, arteriosclerose (LUCAS, 1998), e também alteração nos níveis de PA (FALL E BARKER, 1997) e na função cardiovascular (OKOSHI E COLS., 2002).

3. MÁ NUTRIÇÃO E REPERCUSSÕES SOBRE:

3.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR

O impacto da má nutrição sobre o coração mostra modificações que ocorrem no seu tamanho (ZUREIK E COLS, 1996), na sua morfologia (PISSAIA E COLS, 1990) e na sua função (OKOSHI E COLS., 2002). Alguns estudos em humanos evidenciaram que a ingestão de quantidade insuficiente de proteína e calorias, na fase adulta, resultou em perdas proporcionais de peso dos músculos cardíaco e esquelético (ALDEN E COLS, 1987). No entanto, até o século passado, o reconhecimento dos efeitos nocivos da má nutrição sobre o coração ainda permaneciam controversos. Keys e cols (1947) entendiam que o coração mantinha-se livre dos danos causados pela carência nutricional. Somente com a ampliação do interesse em pesquisas para analisar as repercussões da carência nutricional sobre o sistema cardiovascular em diferentes populações, o conceito de preservação do coração, nesta condição, foi anulado (KYGER E COLS, 1978; ABEL E COLS 1979; SCHOCKEN E COLS, 1989; MCKNIGHT E COLS, 1999; OKOSHI E COLS, 2002). A deprivação protéica, no estudo em humanos, resultou em atrofia cardíaca, redução do volume da câmara cardíaca proporcional à perda de peso corporal e redução em 20 a 30 % do diâmetro da miofibrila (HERBERT E COLS, 1986).

Pissaia e cols (1980) estudaram os efeitos da má nutrição calórico-proteica sobre a estrutura do coração em ratos e observaram dilatação das câmaras cardíacas e aumento do tamanho dos cardiomiócitos. Modificações na espessura da parede e no diâmetro do ventrículo esquerdo, durante a diástole ventricular, foi também verificado em pesquisa realizada por Okoshi e cols. (2002).

O miocárdio ventricular tem sido um dos principais alvos das alterações provenientes da restrição alimentar. Alguns autores têm demonstrado que a restrição alimentar promove redução da distensibilidade ventricular e da função cardíaca (CICOGNA E COLS, 1999 E 2000), diminuição da complacência do ventrículo esquerdo, redução da contratilidade do miocárdio e remodelagem ventricular excêntrica (ABEL E COLS, 1977; ABEL E COLS 1979; OKOSHI E COLS., 2002), essas alterações, provavelmente, conduzem a um prejuízo da função sistólica do ventrículo esquerdo (OKOSHI E COLS, 2002), disfunção miocárdica e alterações na função ventricular (MCKNIGHT E COLS, 1999; KYGER E COLS, 1978). Entretanto, alguns autores observaram que, em preparação de coração isolado, a função sistólica permanece preservada (KLEBANOV E COLS, 1997; NUTTER E COLS, 1979).

Embora as modificações miocárdias tenham valor expressivo na função cardíaca, outras alterações tais como, o aumento da concentração de catecolaminas no plasma e na fibra miocárdica, encontradas em muitos estudos com protocolo de má nutrição, sugerem que, o estresse nutricional e a exposição continuada do coração aos níveis elevados de catecolaminas, causam danos à contratilidade miocárdica e às membranas celulares (PISSAIA E COLS, 1990; ROSSI E COLS, 1980; GOLDSTEIN E COLS, 1983; DAVIS E JOHNSTON, 1990).

O sistema cardiovascular em situações de estresse, responde com um aumento da PA e da FC, pela estimulação do eixo-hipotálamo-hipofise-adrenal, e liberação hormonal de catecolaminas (FAZAA E COLS, 1999). No entanto, os resultados das pesquisas realizadas sobre os efeitos da má nutrição sobre a biossíntese e liberação de catecolaminas são conflitantes. Alguns autores evidenciaram no período de má nutrição um aumento da concentração de noradrenalina miocárdica (NUTTER E COLS, 1979; PISSAIA E COLS, 1980;

ROSSI E COLS, 1980; KIM E COLS, 1994); outros, em contraste, observaram uma diminuição na síntese de noradrenalina em ratos submetidos à má nutrição no período pré e pós-natal (MARICHICH E COLS, 1979)

A adaptação do coração, quando submetido à má nutrição crônica, recebe influências dos sistemas hormonal e autonômico. Além disso, alterações morfológicas, que podem estar associadas ou não a essas influências, também repercutem na sua função (FAZAA E COLS, 1999).

A relação entre a má nutrição intra-uterina e o surgimento de patologias cardiovasculares na vida adulta, tais como HAS, conseqüente do aporte inadequado de nutrientes durante o desenvolvimento fetal e infantil, têm sido o alvo de estudo de vários pesquisadores (LANGLEY-EVANS E JACKSON, 1994; WOODALL E COLS., 1996; ZICHA E KUNES, 1999; PÉREZ E COLS., 2002).

Estudos realizados para avaliar os efeitos da má nutrição intra-uterina sobre os níveis de PA, têm produzido resultados contraditórios. Langley-Evans e cols. (1998), estudando ratos submetidos à dieta hipoprotéica, durante o desenvolvimento intra-uterino, demonstraram que os animais apresentavam baixo peso corporal ao nascimento e elevada PA sistólica (PAS). Ratos filhos de mães normotensas, expostas a uma dieta de baixo teor protéico durante a gestação, apresentaram diminuição do peso corporal ao nascer, e elevação da PA, detectada na quarta semana de vida, que permanecia até a vida adulta (PÉREZ E COLS., 2002; WOODALL E COLS., 1996; LANGLEY-EVANS E JACKSON, 1995). Entretanto, Tonkiss e cols (1998), observaram em ratos normotensos e hipertensos submetidos à dieta hipoprotéica, durante a vida perinatal e vida adulta, manutenção nos níveis pressóricos do grupo normotenso, e redução dos mesmos no grupo hipertenso.

Hu e cols (2000), em ratos submetidos à deprivação protéica, no período intrauterino, nos quais o comportamento hemodinâmico foi avaliado nos diferentes estágios de desenvolvimento, de adulto jovem à idade senil, demonstraram retardo no crescimento associado com aumento da PA diastólica (PAD), além de predisposição ao aparecimento de arritmias cardíacas, mais evidentes nos ratos mais velhos.

Em humanos, a alimentação pobre em teores protéicos e calóricos pode acarretar em perda de peso (JEOR E COLS, 2001), bradicardia, redução da contratilidade miocárdica, insuficiência cardíaca (OLUBODUN, 1992), e em animais, redução da distensibilidade ventricular e da função cardíaca (CICOGNA E COLS, 1999 e 2000; OKOSHI E COLS, 2002).

Estudos nutricionais realizados por Teodosio e cols (1990), a partir de enquête alimentar com a população da Zona da Mata do Estado de Pernambuco, permitiram a formulação de um modelo nutricional chamado de Dieta Básica Regional (DBR). A DBR é deficiente em proteínas, lipídeos, vitaminas, minerais, e tem sido considerada por muitos pesquisadores, como dieta modelo para estudos experimentais de má nutrição em animais, visto que seus efeitos assemelham-se aos estados nutricionais observados em comunidades carentes do Nordeste (TEODOSIO E COLS 1990, PAIXAO E COLS, 2001; MONTEIRO E COLS, 2001).

Monteiro e cols (2001), analisando a influência da má nutrição induzida pela DBR, sobre a PA e a sensibilidade barorreflexa em ratos não anestesiados, evidenciaram não haver diferença significativa desses parâmetros em relação a ratos normonutridos, quando esses animais foram submetidos à DBR hipossódica no período gestacional e de aleitamento. No entanto, ocorreu diminuição no peso corporal e uma tendência a aumento da taquicardia reflexa, a qual foi mais acentuada em ratos carenciados na fase de aleitamento. Estes resultados sugerem que, o aleitamento constitui um período sensível aos efeitos da má nutrição. Os prováveis mecanismos implicados nesses achados parecem envolver, de forma similar à situação de estresse, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal da prole (LANGLEY-EVANS E JACKSON, 1995).

Segundo Lima (2003), quando se mantém a má nutrição, com a mesma dieta, nas fases de gestação e aleitamento há um somatório das alterações observadas em ambas as fases.

3.2 NÍVEIS LIPÍDICOS

O colesterol é produzido por todos os tecidos, mas, principalmente, pelo fígado, intestino, córtex adrenal, ovários, testículo e placenta. Dentre as suas funções destacam-se sua presença na composição das membranas celulares e como substrato precursor para a síntese de ácidos biliares, hormônios e vitamina D. O colesterol é catabolizado, primordialmente, no fígado e estocado na forma de éster de colesterol, verdadeiro reservatório de energia não hidratado e pouco oxidado (LINDER, 1991).

Os níveis de colesterol, ácidos graxos e triglicerídeos de animais submetidos a dietas especiais vêm sendo estudados quanto aos possíveis fatores de risco para doenças cardiovasculares (GEELEN E COLS, 2003; OZAKI E COLS, 2001; AGUILA E COLS, 2002; HAGGARTY, 2002). Em humanos, observaram-se uma associação entre alterações isquêmicas detectadas no eletrocardiograma (ECG), altas taxas de triglicerídeos e baixas taxas de lipoproteína de alta densidade (HDL), que atuam de forma sinérgica para o aparecimento de doenças cardíacas isquêmicas fatais (JEPPESEN E COLS, 2003).

Alguns trabalhos experimentais realizados em animais demonstram que o aumento da ingestão de colesterol resulta na elevação de seus níveis na corrente sangüínea, com o conseqüente aumento do risco de doenças cardiovasculares (AGUILA, 2002). Aproximadamente 40% das pessoas com HAS também apresentam hipercolesterolemia, estabelecendo uma associação entre estas patologias, descrita por estudos genéticos (OPARIL e COLS., 2003). Estudos clínicos sugerem também que o colesterol da dieta modifica minimamente as lipoproteínas humanas (LAW, 2000).

As lipoproteínas estão intimamente associadas com o risco de doenças cardiovasculares. As HDL indicam um fator de proteção, enquanto que, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são consideradas um fator de risco cardíaco aumentado (BERLINER E COLS, 1995). Vários estudos evidenciam a presença de taxas elevadas de LDL colesterol em pacientes portadores de aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, HAS e vida sedentária (OPARIL E COLS., 2003; TANADE, 1993; VAGERO E LEON, 1994)

O metabolismo lipoprotéico é afetado pela má nutrição calórico-protéica e está associada, principalmente, em crianças com marasmo, ao decréscimo nos níveis de ácidos graxos polimorfosaturados dos lipídeos plasmáticos. (HOUSSEIANI E COLS, 1999).

Os ácidos graxos são importantes para o desenvolvimento fetal, especialmente, no tocante a fluidez, permeabilidade e conformação das membranas celulares, além de constituir-se um precursor importante para a formação de prostaciclina, tromboxano e leucotrienos. Uma nutrição materna adequada durante a gestação, garante o suprimento dos ácidos graxos essenciais para o feto, via fluxo sanguíneo placentário, proporcionando assim um crescimento e desenvolvimento fetal normal (HAGGARTY, 2002). O aleitamento materno também é importante para o desenvolvimento saudável da prole.

A capacidade de lactação é, provavelmente, uma função da herança genética, idade e histórico nutricional. Dietas com baixa teor de proteína ou carboidrato e/ou com proteína de baixa qualidade, comprometem a performance da lactação em ratos, no que diz respeito ao volume e composição do leite, e crescimento do filhote (RASMUSSEN, 1992).

Estudos demonstraram que fetos e lactentes mal nutridos pela DBR apresentaram alterações no desenvolvimento do fígado, do diafragma e do encéfalo (TEODOSIO E COLS., 1990), algumas das quais, após a recuperação nutricional, não apresentaram reversão das seqüelas instaladas (ARAÚJO, 1998).

Estudo sobre o papel dos fatores nutricionais na fisiopatologia da HAS essencial de humanos evidenciou que as dietas ricas em ácidos graxos saturados reduziram a formação de prostaciclina, prostaglandina vasodilatadora, elevaram a PA e exacerbaram a HAS espontânea (TOBIAN E COLS, 1982). Entretanto, baixos níveis pressóricos foram observados em pacientes com dietas ricas em frutas, vegetais, e com baixo teor de gorduras saturadas e gorduras totais (APPEL E COLS, 1997).

Diferentes composições dietéticas ingeridas na infância podem programar o metabolismo lipídico por toda a vida. Uma nutrição pré e pós-natal adequada é importante para o crescimento da prole, uma vez que, a principal fonte de

alimentação, durante a gestação e nos primeiros meses de vida é, respectivamente, o fluxo sanguíneo e o leite materno (MARÍN E COLS., 1995). Humanos que mamaram ou que ainda não haviam sido desmamados com um ano de vida apresentaram níveis de colesterol total, LDL e apolipoproteínas mais baixos em relação àqueles que não haviam sido amamentados (LINDER, 1991).

3.3 ELETRÓLITOS

Fatores da dieta como sódio, potássio, cálcio, magnésio, vitaminas A, C e E, ácidos graxos e seus produtos, como os ecosanóides podem influenciar nos níveis de PA, no surgimento de doenças cardíacas e cerebrovasculares, nos níveis de lipídeos no sangue e no desenvolvimento de aterosclerose (DAS, 2001).

Por muitas décadas o sódio vem sendo apontado como o vilão do desenvolvimento de HAS (MACGREGOR E COLS., 1985). A ingestão excessiva de sal pode causar HAS, possivelmente, por expansão de volume sanguíneo e/ou por alteração no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (DAS, 2001).

A retenção de sódio ocorre por meio de alterações renais através de distúrbios na reabsorção tubular (KIMURA E COLS., 1990). O efeito hipertensor do excesso de sódio também encontra base no impacto causado por ele no sistema endócrino e parácrino, envolvidos com a regulação do tônus e da função vascular. Estes promovem alterações na resposta vasodilatadora à acetilcolina, implicando, conseqüentemente, em disfunção endotelial, fenômeno que está associado com um aumento da vulnerabilidade ao fator de risco cardiovascular (BOONSTRA, E COLS, 2001).

A HAS secundária a ingesta de sal ocorre em virtude da inabilidade renal em excretar sódio, em promover natriurese adequada e em manter o balanço de sódio (COLEMAN & GUYTON, 1969). Estudos realizados em ratos submetidos a má nutrição intra-uterina, demonstraram aumento da expressão de proteínas responsáveis pelo transporte de sódio no ramo ascendente da alça de Henle e no túbulo distal, o que poderia explicar o aumento da reabsorção renal de sódio (MANNING E COLS., 2002).

Muitas pesquisas têm estudado os efeitos deletérios do excesso e déficit de sódio no mecanismo regulador da PA (LAW, 1991 e 2000; MCCARRON E COLS, 1984). A baixa ingestão de sódio pode reduzir a PA e a resposta fisiológica dos barorreceptores carotídeos e cardiopulmonares, alterando a homeostase do reflexo cardiovascular (GRASSI E COLS, 1997). Admite-se que a ingestão excessiva de sódio, por indivíduos obesos, poderia contribuir para o desenvolvimento de HAS. No entanto, McCarron e cols. (1984), demonstraram que a ingestão de sódio, por pacientes obesos e hipertensos, era menor que a ingestão desse íon por magros e normotensos, sugerindo que a deficiência nutricional do sódio, e não o excesso deste íon, em pacientes obesos, implicaria no fator causal da HAS.

O sódio parece atuar em correlação com outros minerais como potássio, magnésio na determinação dos efeitos sobre a PA (WHELTON E COLS, 1997), ampliando o conceito da participação dos minerais e nutrientes na patogênese da HAS essencial (LAW, 1991 E 2000; COOK E COLS, 1998; STAMLER E COLS, 1996). Estudos epidemiológicos de diversas localizações geográficas demonstraram a existência de uma relação inversa entre a alta ingestão de potássio associada a baixa ingestão de sódio, e redução no aparecimento de HAS (KRISHNA, 1990). Em indivíduos hipertensos quando o teor de sódio é reduzido na dieta e associa-se a esta aumento na ingestão de potássio, cálcio e magnésio, têm-se uma redução efetiva da PA. (GELEIJNSE E COLS, 1994).

A depleção de potássio em humanos é acompanhada por retenção de sódio e depleção de cálcio; os efeitos da suplementação ou depleção de potássio produzem um comportamento hipotensor ou hipertensor, respectivamente (KRISHNA, 1994).

McCarron e cols. (1984), encontraram, a partir de dados da Health Nutrition Examination Survey, que a redução na ingestão de potássio, cálcio, vitaminas A e C estavam presentes em indivíduos com HAS. A restrição dietética desses minerais aumenta o risco de espoliação de nutrientes que podem ser essenciais para manter a PA em níveis normais (DAS, 2001).

Estudos que associam a influência do balanço iônico com os modelos de má nutrição observaram alterações bioquímicas relacionadas à redução da síntese protéica, da razão RNA/DNA, da ativação da proteinase dependente do cálcio, e da homeostase intracelular do cálcio, fatores que podem acarretar prejuízo no desempenho do miocárdio (GUT E COLS, 2003).

Os trabalhos da literatura são controversos quanto as repercussões cardiovasculares induzidas pela má nutrição calórico-protéica em diferentes fases do desenvolvimento em animais (CICOGNA E COLS, 1999 e 2000; OKOSHI E COLS, 2002) e humanos (OLUBODUN, 1992; HERBERT E COLS, 1986).

Segundo Teodosio e cols (1990), a DBR é multideficiente em proteínas, vitaminas e sais minerais e apresenta teor de sódio normal. Entretanto, estudo realizado em ratos, por Monteiro e cols (1999), utilizando esta ração, demonstraram que a análise mineral apresentou baixos teores de sódio (Na^+ 0,25 g%), em relação à dieta padrão Labina® (Na^+ 0,36 g%).

Com base nos dados de Teodosio e cols (1990), é relevante o conhecimento do teor de sal das dietas utilizadas (DBR e Labina®), pois o sódio acarreta alterações na função endotelial, além de influenciar respostas reflexas cardiovasculares, as quais necessitam ser investigadas (BOONSTRA E COLS, 2001). A DBR hipossódica induziu alterações na sensibilidade dos pressoreceptores em ratos na fase de aleitamento e aumento de FC em ratos com desnutrição crônica, a vida intrauterina até a idade adulta, observando-se também heterogenidade das respostas vasculares a infusão de fenilefrina e nitroprussiato de sódio sugerindo alterações nos receptores vasculares ou cardiopulmonares (MONTEIRO, 2001). A nível renal, a utilização da DBR na fase intrauterina associada à manipulações no teor de sódio resultou em oligonefrite e HAS em ratos adultos anestesiados (MAGALHÃES E COLS., 2006; PAIXÃO E COLS, 2001). Em ratos, a DBR produziu comprometimento do SNC sendo o aleitamento o período mais vulnerável, cujas lesões permanecem mesmo após a reintrodução de uma dieta balanceada (GUEDES, 1985).

Lahlou e cols. (2003) investigando os efeitos da DBR normossódica durante a gestação, em ratos adultos conscientes, demonstraram que a FCi, o tônus vagal

e simpático não sofreram alterações significativas em relação ao grupo controle bem nutrido; no entanto, a resposta farmacológica de estimulação do receptor central da dopamina, destes animais, pode ser influenciada pela má nutrição multicarenal, em preparação de coração isolado, o que poderia ser explicada por dessensibilização do receptor central D2-dopamina, e dos receptores β -adrenérgico cardíaco.

Ainda em estudo sobre os efeitos da má nutrição induzida pela DBR em ratas no período gestacional e durante o aleitamento, Lahlou e cols. (2004) observaram na prole adulta acordada tratada com quinpirole redução significativa da PAM em relação ao grupo controle bem nutrido, também explicada pela dessensibilização do receptor cerebral da D2-dopamina, além de aumentar o efeito depressor mediados pelos receptores periféricos e espinhais da D2-dopamina e baixa resposta vascular para o receptor α 1-adrenérgico.

A nossa hipótese é que as manipulações nutricionais induzidas pela DBR podem promover alterações funcionais no SNA, modificando o padrão de atividade cardíaca. Além disto, a associação de sobrecarga de sal a esta dieta de uma sobrecarga de sódio tenderia a ampliar os efeitos deletérios da dieta sobre os níveis de PA. Nas condições de depleção nutricional o metabolismo do animal sofre alterações na tentativa de suprir a demandas orgânicas. Sabe-se ainda, que elevações nos níveis lipídicos e alterações nos níveis eletrolíticos promovem aumento do risco de doenças cardiovasculares. Supomos também que a DBR poderá induzir modificações nos níveis plasmáticos de lipídeos e eletrólitos, o que comprometeria ainda mais o funcionamento do sistema cardiovascular.

Um aspecto interessante consiste em avaliar a modulação autonômica cardiovascular quando o teor de sal é manipulado diretamente na dieta. Além disso, as repercussões desta dieta sobre os níveis plasmáticos de lipídeos (colesterol total/frações e triglicerídeos) e eletrólitos (sódio, potássio, cloreto, bicarbonato e cálcio), quando administrada em ratos em diferentes estágios de desenvolvimento, ainda não foram avaliadas. Desse modo, o presente estudo investigou em ratos adultos não anestesiados mal nutridos pela DBR, com teor de sódio superior ao da dieta Labina® (DBR hiperossódica - DBRh), durante as fases

de aleitamento e após o desmame, a influência desta dieta sobre a modulação autonômica da PA e da FC. Além disso, as repercussões sobre os níveis de lipídeos e eletrólitos plasmáticos também foram determinadas.

II - OBJETIVOS

1. OBJETIVO GERAL

Investigar as repercussões da má nutrição induzida pela dieta básica regional hiperssódica (DBRh) oferecida durante as fases de aleitamento e após o desmame sobre a hemodinâmica, a modulação autonômica cardíaca, e os níveis plasmáticos de lipídeos e eletrólitos em ratos adultos.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Quantificar e comparar, em ratos adultos submetidos à DBR-hiperssódica, nas fases de Aleitamento e após o Desmame, com ratos controle normonutridos, os seguintes parâmetros:

- O desenvolvimento ponderal;
- Os valores basais de Pressão Arterial e Freqüência Cardíaca;
- O controle autonômico da Freqüência Cardíaca através da determinação dos tônus simpático e vagal, e dos efeitos simpático e vagal;
- A freqüência Cardíaca intrínseca;
- Os níveis plasmáticos de lipídeos (colesterol total/frações e triglicerídeos) e eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, cloreto e bicarbonato).

III - MATERIAL E MÉTODOS

1. DIETAS

Foram utilizados dois tipos de dietas em forma de *peletes*. Uma ração comercial padrão, Labina® (Purina do Brasil Ltda.), cujo teor protéico de 23% é adequado para suprir as necessidades nutricionais dos ratos, e a ração DBR (Tabela 1), que possui um teor protéico de aproximadamente 8%, reproduzindo, experimentalmente, os efeitos da má nutrição. A dieta foi acrescida de sódio (0,9 g%) elevando o seu teor em relação à dieta Labina® (0,36 g%).

A DBRh é constituída por uma mistura de feijão mulatinho, farinha de mandioca, carne de charque, batata doce, gordura animal, conforme Teodósio e cols. (1990). O sódio, dissolvido em 1 (um) litro de água, foi adicionado à mistura.

O percentual de alguns macro elementos na DBRh e da Labina® foram determinados por análise laboratorial no Laboratório de Análises Minerais, Solo e Água da UFPE. O sódio e o potássio foram quantificados, na forma livre, através do método de fotometria de chama (Tabela 2).

Tabela 1. Composição básica centesimal da Dieta Básica Regional, segundo, Teodósio e cols, (1990)*.

COMPOSIÇÃO CENTESIMAL							
Ingredientes (g%)	Proteínas (g%)	Carboidratos (g%)	Lipídios (g%)	Minerais (g%)	Fibras (g%)	Kcal%	
Feijão mulatinho ^a	18,34	3,99	10,66	0,24	0,57	1,09	60,76
Farinha de mandioca	64,81	0,84	48,59	0,12	0,43	5,64	198,80
Carne de charque ^a	3,74	2,74	-----	0,06	0,06	-----	11,50
Gordura (da carne de charque)	0,35	-----	-----	0,35	-----	-----	3,15
Batata doce ^a	12,76	0,30	9,99	0,03	0,20	0,48	41,43
Total	100,0	7,87	69,24	0,80	1,26	7,21	315,64

^a = cozido, desidratado e moído.

* Tabela compilada da dissertação de Araújo (1998).

Tabela 2 . Valores percentuais (g%) dos macromelementos presentes nas Dietas Básica Regional Hiperossódica (DBR) e Labina®

Macroelementos	Valores percentuais DBR (g%)	Valores percentuais		Exigências nutricionais (g%)
		Labina (g%)		
Ca ⁺⁺	0,95	1,80		0,90
Mg ⁺⁺	0,79	0,32		0,19
K ⁺	0,62	1,15		0,93
Na ⁺	0,95	0,36		0,42 *

* (De Angelis, 1986)

2. ANIMAIS E GRUPOS EXPERIMENTAIS

Foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar, com idade entre 3 a 4 meses (peso variando de 150g a 400g), provenientes do biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas da UFPE.

Os animais foram divididos em três grupos experimentais: Grupo Controle Labina® (GC), DBRh Aleitamento (DBRhA) e DBRh Pós-Desmame (DBRhPD). Em todos os grupos, a prole foi desmamada aos 25 dias após nascimento e, até ser realizada a coleta de dados, os animais foram mantidos agrupados em gaiolas nas quais recebiam a ração pré-determinada em função do grupo experimental a que pertenciam. Procedemos, para padronização da oferta da ração, o equivalente a 30g/dia por rato presente na gaiola. O consumo da dieta foi monitorizado através de pesagem, em dias alternados, da sobra de ração,

existente em cada gaiola. Os animais tinham à disposição a ração e água *ad libitum*.

Os procedimentos cirúrgicos e os protocolos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da UFPE (Processo nº: 00010572106.12).

Os animais foram divididos em três grupos experimentais (Figura 1):

- **Grupo Controle (GC)** - As matrizes foram alimentadas com a dieta Labina® durante as fases de pré-acasalamento, acasalamento, gestação e aleitamento. Após o desmame (25 dias), os filhotes foram alimentados com a mesma dieta da mãe (Labina®) e, aos 4 meses de idade, os animais foram submetidos ao protocolo experimental.
- **Grupo DBRhA** – As matrizes foram alimentadas com a ração Labina® nas fases de pré-acasalamento, acasalamento e gestação. Durante a fase de aleitamento, as matrizes foram alimentadas com a ração DBRh. A prole, após o desmame, recebeu a ração Labina® até o período em que foram submetidas ao protocolo experimental (4 meses).
- **Grupo DBRhPD** . As matrizes foram alimentadas com a ração Labina® durante as fases de pré-acasalamento, acasalamento, gestação e aleitamento. A prole recebeu a ração DBRh, após o desmame, até 4 meses de idade. No período em que foi realizado o protocolo experimental, os animais foram alimentados com a dieta Labina® (3 dias).

3. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

O protocolo experimental para os grupos estudados consistiu na avaliação do ganho ponderal e na medida de variáveis cardiovasculares (PA e FC), antes e após o bloqueio farmacológico autonômico, conforme descrito a seguir:

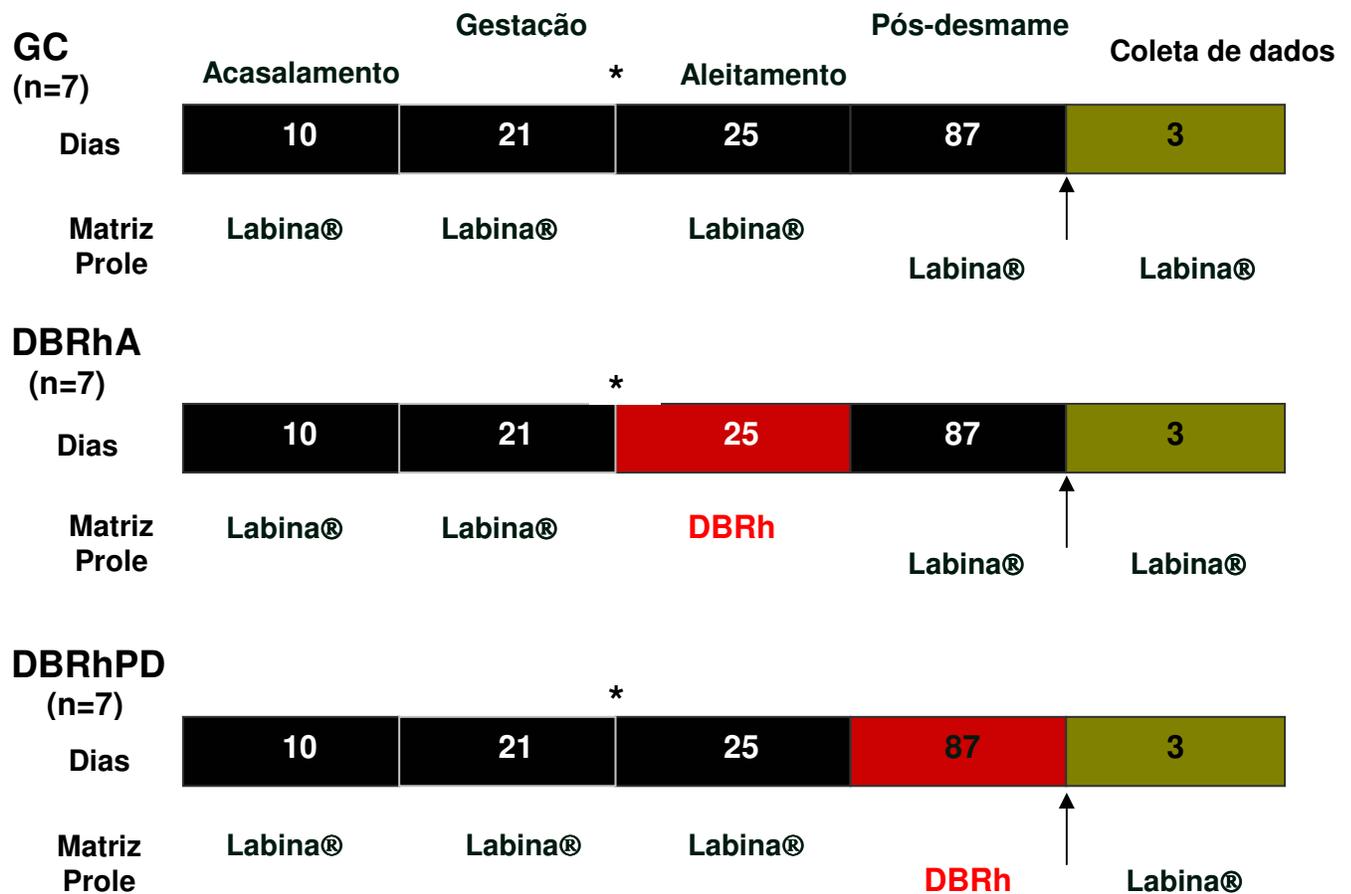


Figura 1. Esquema do tipo de dieta aplicada aos grupos experimentais. * Dieta Labina®. GC= Grupo Controle. Dieta Básica Regional hiperossódica (DBRh); A=Aleitamento e PD= Pós-Desmame. n= número de animais.

↑ = Cirurgia

* = Nascimento dos animais.

3.1. AVALIAÇÃO DO GANHO PONDERAL

A partir do dia em que nasceram, os ratos foram submetidos à pesagem sucessiva, a cada semana, durante 4 meses, época em que foram submetidos ao respectivo protocolo experimental. O peso corporal foi utilizado como índice para avaliar o impacto das dietas sobre os diferentes períodos de desenvolvimento dos animais.

3.2. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Para a implantação das cânulas arterial e venosa, os animais foram anestesiados com uma solução anestésica, conforme Bezerra e cols. (2001), composta por: 2,5 ml de Cloridrato de 2-(2,6-Xilidino)-5,6 dihidro-4H-1,3-tiazina (Rompun® - Bayer S.A.-Saúde Animal, São Paulo, SP, Brasil), 10 ml de Cloridrato de Ketamina (Dopalen® - Sespe Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal, São Paulo, SP, Brasil) e 1,4ml de Acepromazina (Acepran® Univet S.A.-Indústria Veterinária, São Paulo, SP, Brasil). Esta solução foi administrada aos animais na dose de 0,04 ml/100g, através de injeção intramuscular profunda no bíceps femoral.

As cânulas foram implantadas cronicamente nas artéria e veia femurais esquerdas e exteriorizadas na região dorsal do animal, através do tecido subcutâneo, onde ficaram fixas e protegidas. Após o procedimento cirúrgico, os animais foram mantidos em gaiolas individuais, tendo a disposição água e ração Labina® *ad libitum*, durante 24 horas para completa recuperação.

3.3. PARÂMETROS FISIOLÓGICOS ESTUDADOS

3.3.1. PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA

Os registros controles da PA foram realizados 18 a 24 horas após a canulação crônica dos vasos e mantidos em caixas individuais. O cateter arterial

foi, temporariamente, conectado ao transdutor de pressão (Statham P23DB), previamente calibrado, o qual se encontrava acoplado ao pré-amplificador do polígrafo HP (HP Carrier 880 5A HP, USA). Este, por sua vez, transmitia os sinais a um microcomputador Pentium III, para registro da PA, através do sistema de aquisição WINDAQ (DATAQ), com frequência de amostragem de 1000Hz/canal. Durante o registro da PA os animais foram mantidos em gaiolas individuais com livre movimentação.

Após a conexão do animal ao sistema de registro, esperávamos cerca de 30 minutos, para estabilização dos parâmetros cardiovasculares. Em seguida, foram registrados os valores basais de PA, de forma contínua, durante 10 minutos. Após a determinação dos valores basais, foi realizado o bloqueio autonômico com atropina e propranolol, e 24h (vinte e quatro horas) após, o bloqueio autonômico foi realizado em ordem inversa, conforme apresentado no item 3.3.2.

Utilizando o *software Calculate* do Windaq 200, foi realizada a leitura, batimento a batimento, das PAS, PAD e PA Média (PAM), em cada arquivo gravado. A FC foi determinada a partir do sinal de PA pulsátil. De maneira similar aos valores de PA e FC foram calculados por este software, as medidas de FC_i e do tônus cardíaco (detalhes no item 3.3.2.). Foram geradas planilhas no Microsoft Excel, obtendo-se a Média, o Desvio Padrão (DP) e o Erro Padrão da Média (EPM), para cada variável. Os resultados foram apresentados como média ± EPM.

3.3.2. DETERMINAÇÃO DO TÔNUS CARDÍACO E DOS EFEITOS VAGAL E SIMPÁTICO

Bloqueio autonômico foi realizado nos 2^o e 3^o dias do protocolo experimental, para cada grupo estudado. As atividades vagal e simpática foram bloqueadas com injeções i.v. *in bolus* de n-metilatropina (3mg/Kg – Sigma Chemical, USA) e propranolol (4mg/Kg - Sigma Chemical, USA), respectivamente, segundo protocolo utilizado por Negrão e cols. (1992).

No primeiro dia do estudo, com o animal mantido em gaiola individual não anestesiado e com livre movimentação, foram obtidos os valores basais de PA, pelo registro contínuo desta durante 40 minutos. Imediatamente após o registro da PA basal, foi administrado a n-metilatropina (*in bolus*), sendo realizado o registro contínuo da PA, durante 15 minutos, período necessário para obter o efeito máximo desta droga. Em seguida, foi administrado o propranolol (*in bolus*), mantendo-se o registro contínuo da PA, por mais um período de 15 minutos, para obtenção do seu efeito e assim, ser obtido o duplo bloqueio autonômico cardíaco.

No segundo dia do estudo, após a conexão do cateter arterial ao transdutor de pressão e obtenção do registro basal da PA, com o animal mantido nas mesmas condições do dia anterior, as drogas autonômicas foram administradas numa ordem inversa ao primeiro dia, isto é, inicialmente, foi administrado o propranolol, e, 15 minutos após, a n-metilatropina, sendo realizado o registro contínuo da PA por mais 15 minutos, para obter novamente o duplo bloqueio.

Nos experimentos com bloqueio autonômico, a FC foi calculada a partir do sinal de PA, através da medida dos picos de PAS. No primeiro dia, a FC foi quantificada, 15 e 30 minutos após a administração da n-metilatropina, e 15 minutos após a administração do propranolol. No segundo dia, a FC foi calculada, 15 e 30 minutos após o propranolol, e 15 minutos após a n-metilatropina. A FC intrínseca (FCi) foi considerada o valor de FC média obtida 30 minutos após a administração da primeira droga, representando a FC medida após o duplo bloqueio autonômico cardíaco, que é a FC de marcapasso cardíaco do NSA. A FCi utilizada foi determinada a partir da média das FCi obtidas, após o duplo bloqueio autonômico, nos primeiro e segundo dias.

O tônus vagal (TV) foi calculado através da diferença existente entre a FCi e a FC após a injeção do propranolol. O tônus simpático (TS) foi calculado através da diferença entre a FC após injeção de n-metilatropina e a FCi (NEGRÃO E COLS., 1992).

O efeito simpático (ES) foi calculado através da diferença existente entre a FC basal e o nível de FC mínima após o propranolol. O efeito vagal (EV) foi

calculado através da diferença existente entre a FC máxima alcançada após a n-metilatropina e a FC basal (NEGRÃO E COLS., 1992).

3.3.3. PERFIL BIOQUÍMICO (LIPÍDEOS E ELETRÓLITOS)

Terminado o registro da PA, os animais foram submetidos a um jejum de 12 horas. Sob anestesia com éter, procedeu-se a coleta de 3 a 4 ml de sangue venoso, através de punção da veia jugular externa. As amostras foram envasadas em tubos de ensaio seco para dosagem do colesterol total e frações, de triglicerídeos e dos eletrólitos.

As dosagens foram realizadas no Laboratório Paulo Loureiro-Recife/PE. As amostras foram submetidas à centrifugação a 3500 rpm, durante 10 minutos; o soro obtido foi processado no Cobas Integra-Roche 34-1722, para determinação do colesterol total, HDL, dos triglicerídeos e dos íons: sódio, potássio, cloreto, através da metodologia de eletrodo seletivo de íons (ISE). O bicarbonato foi dosado através de método enzimático (fosfoenolpiruvato carboxilase e malato desidrogenase). O cálculo do LDL foi realizado utilizando-se a fórmula de Friedwald (JEPPESEN E COLS., 2003).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do programa *Statistica* para Windows 5.0.

O teste ANOVA *duas via* foi utilizado para a análise comparativa dos valores do peso corporal nos grupos GC, DBRhA e DBRhPD, seguido do teste de TuKey .

O teste de ANOVA *uma via* foi utilizado para análise comparativa dos valores de PAS, PAD, PAM, FC, FCi, TS, TV, ES, EV, e níveis e dos íons sódio, potássio, cloro, bicarbonato, e cálcio nos grupos GC, DBRhA e DBRhPD, seguido do teste de TuKey.

O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as diferenças nos níveis plasmáticos do colesterol total, HDL, LDL, triglicédeos médios dos dados, seguido do teste de Dunn.

Diferenças estatisticamente significativas foram consideradas para um nível de $p \leq 0.05$.

IV- RESULTADOS

1. PESO CORPORAL DE RATOS SUBMETIDOS À DBRh DURANTE O ALEITAMENTO E O PÓS-DESMAME.

A Tabela 3 mostra os valores médios do peso corporal dos animais dos grupos GC, DBRhA e DBRhPD no 1º dia e na 16ª semana, após o nascimento. Os valores dos pesos corporais médios no 1º dia, não foram estatisticamente diferentes nesses três grupos experimentais ($p > 0.05$, ANOVA duas vias). Na 16ª semana os pesos médios de ratos dos grupos DBRhA e DBRhPD foram significativamente mais baixos em relação ao GC ($p \leq 0.05$, ANOVA uma vias), e significativamente mais baixo no grupo DBRhPD em relação ao grupo DBRhA ($p \leq 0.05$, ANOVA duas vias).

A figura 2 mostra as curvas de crescimento ponderal durante o período de 16 semanas nos ratos do grupo GC, submetidos à dieta Labina®, e nas proles cujas mães foram alimentadas com DBRh durante a fase de Aleitamento (DBRhA), e em ratos submetidos a DBRh após o Desmame (DBRhPD). A evolução ponderal, dos animais dos grupos GC e DBRhA nesta figura, apresenta um mesmo padrão de desenvolvimento durante todo o período experimental. Entretanto, evidencia-se um desvio significativo da curva de crescimento nos animais do grupo DBRhA para a direita e para baixo, em relação ao GC ($p < 0,05$, ANOVA duas vias), demonstrando que, apesar do padrão de crescimento ser mantido, os animais do grupo DBRhA apresentaram menor ganho de peso, em relação àquele grupo. Pode-se observar ainda nesta figura que, das 2ª a 4ª semanas, após o nascimento, os animais do grupo DBRhA apresentaram um ganho ponderal menor, em relação aos animais dos grupos GC e DBRhPD. No entanto, o padrão de ganho ponderal dos animais DBRhA tornou-se similar aos animais do GC, a partir da 5ª semana, após o Desmame, quando a ingesta da dieta Labina®, foi introduzida (4ª semana). Nota-se assim que, embora ocorra recuperação no perfil de desenvolvimento da curva ponderal, o peso dos animais

do grupo DBRhA permanece significativamente reduzido em valores absolutos em relação ao GC, conforme acima referido (Apêndice A).

Ainda analisando-se a figura 2 observa-se que, até a 3ª semana, os grupos GC e DBRhPD, cujas matrizes estavam sendo alimentadas com a dieta Labina®, apresentaram o mesmo comportamento de ganho ponderal, no entanto, a partir da 4ª semana, quando os animais desmamados passaram a ingerir a dieta DBRh, ocorreu significativa mudança no perfil da curva ponderal, isto é, ela adquiriu um achatamento, em relação aos demais grupos ($p \leq 0.05$, ANOVA duas vias), durante as semanas restantes.

Tabela 3: Valores médios dos pesos corporais, no primeiro dia (0 semana) de nascimento e 112 dias (16 semanas) após nascimento, de ratos submetidos à dieta Labina®, grupo Controle (GC) e Dieta Básica Regional hiperossódica (DBRh) nas fases de Aleitamento (DBRhA) e Pós-Desmame (DBRhPD).

IDADE (Semanas)	PESO (g)		
	GC (n=14)	GRUPOS DBRhA (n=21)	DBRhPD (n=18)
0	6.6±0.31	6.2±0.38	7.2±0.14
16	323.7±5,76	257.3±7,41 *	138.7±5,35 † Ø

Os valores são médias \pm EPM.

* $p < 0,05$, GC vs DBRhA

† $p < 0,05$, GC vs DBRhPD

Ø $p < 0,05$, DBRhA vs DBRhPD

n= número de animais.

(teste ANOVA *duas via*, seguido do teste de Tukey em relação aos ratos normonutridos).

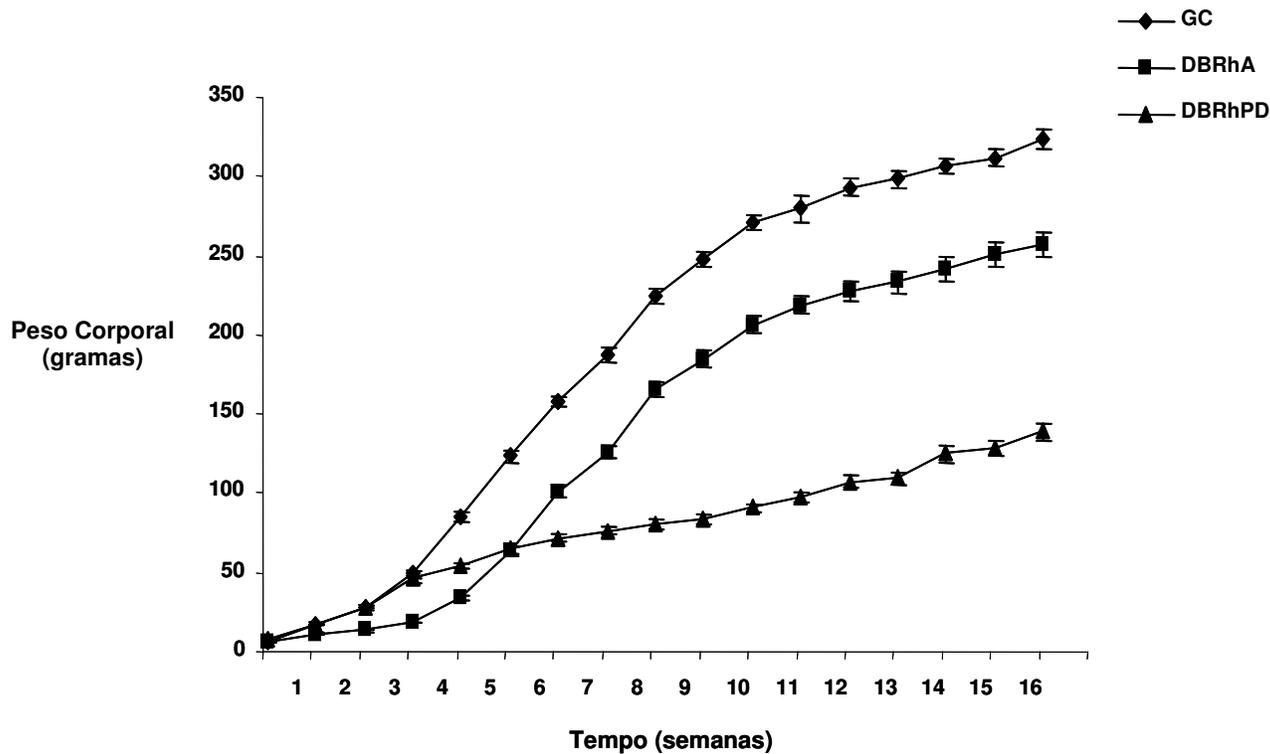


Figura 2: Curva de evolução de peso corporal médio durante 16 semanas em ratos submetidos à dieta Labina®, GC (n=14) e Dieta Básica Regional hiperossódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA (n=21) e Pós-desmame-DBRhPD (n=18). n= número de animais por grupo.

Os valores são médias \pm EPM.

* $p < 0,05$, GC vs DBRhA

† $p < 0,05$, GC vs DBRhPD

∅ $p < 0,05$, DBRhA vs DBRhPD

n= número de animais.

(teste ANOVA *duas via*, seguido do teste de Tukey em relação aos ratos normonutridos e entre os ratos malnutridos).

2. PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA BASAL DE RATOS SUBMETIDOS A DBRh DURANTE O ALEITAMENTO E O PÓS-DESMAME.

A figura 3 mostra os valores basais médios das PAS, PAD, PAM e FC em ratos não anestesiados dos grupos GC, DBRhA e DBRhPD. Os resultados apresentados nesta figura evidenciam que os níveis pressóricos dos animais do grupo DBRhA foram similares ao do GC, de, respectivamente, 107.4 ± 2.3 *versus* 114.2 ± 2.7 mmHg para a PAS, 80.8 ± 2.0 *versus* 81.6 ± 1.6 mmHg, para a PAD, e 94.0 ± 2.1 *versus* 97.4 ± 1.9 mmHg para a PAM (Apêndice B).

Com relação ao grupo DBRhPD observou-se níveis de PAS significativamente mais elevados, quando comparados aos grupos GC ($126,0 \pm 1.7$ mmHg *versus* 114.2 ± 2.7 mmHg, $p < 0.01$, teste de Tukey), e DBRhA ($126,0 \pm 1.7$ mmHg *versus* 107.4 ± 2.3 mmHg) correspondendo a uma elevação de respectivamente, 10.3% e 14.7%. Os níveis das PAD e PAM também foram significativamente mais elevados ($p \leq 0.05$, teste de Tukey), tanto em relação ao grupo GC (93.9 ± 3.4 mmHg *versus* 81.6 ± 1.6 mmHg, 15.1%, para a PAD, e de 109.0 ± 2.4 mmHg *versus* 97.4 ± 1.9 mmHg, 11.9%, para a PAM), quanto em relação ao DBRhA (93.9 ± 3.4 mmHg *versus* 80.8 ± 2.0 mmHg, 16.2%, para a PAD, e 109.0 ± 2.4 mmHg *versus* 94.0 ± 2.1 mmHg, 16.0%, para a PAM, vide Figura 3 e Apêndice B).

Os níveis de FC, no grupo DBRhA (348.9 ± 9.6 bpm) não diferiram estatisticamente do grupo GC (324.6 ± 5.8 bpm). No entanto, os níveis desta variável, foram significativamente mais elevados ($p < 0.01$, teste de Tukey) no grupo DBRhPD (406.8 ± 10.0 bpm), em relação ao GC (324.6 ± 5.8 bpm), correspondendo a uma elevação de 25.3%. Esses resultados estão apresentados no Apêndice B.

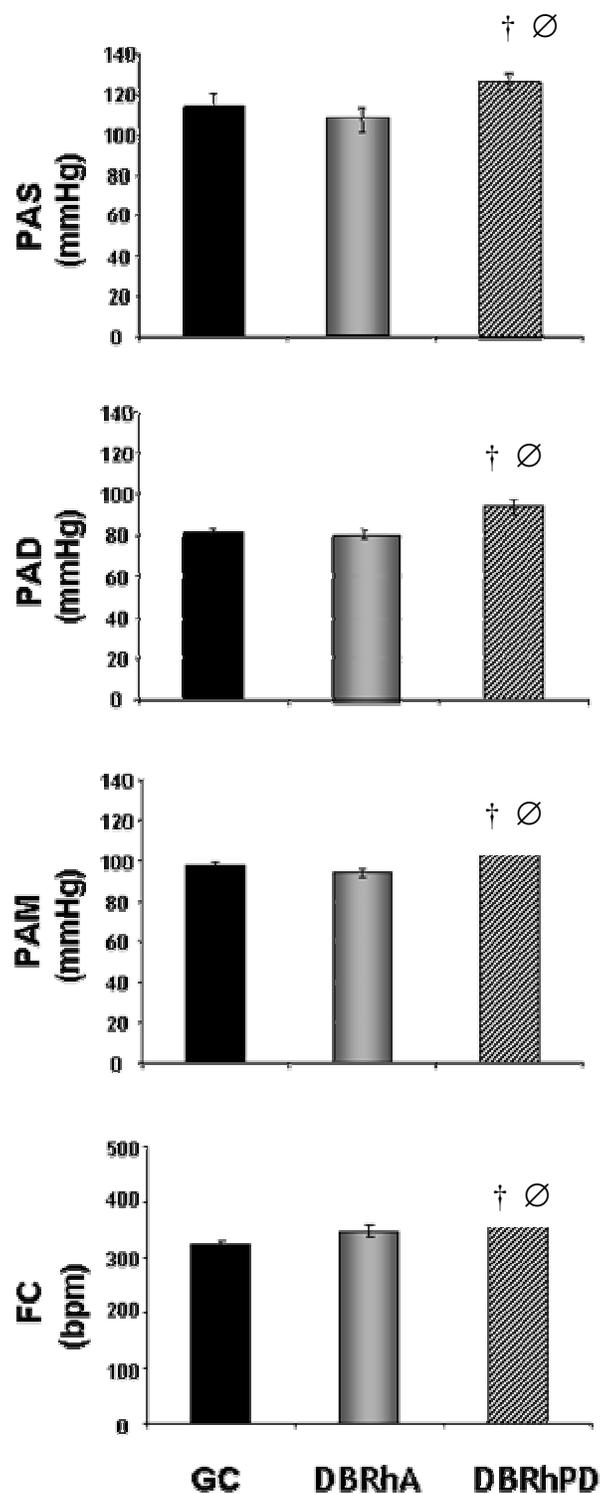


Figura 3: Valores basais médios da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC), dos ratos não anestesiados submetidos à dieta Labina®, GC (n=7) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA (n=7) e Pós-desmame-DBRhPD (n=7). Os resultados são expressos em variações Médias \pm Erro Padrão da Média ($X \pm EPM$). n= número de animais.

† p<0,05, GC vs DBRhPD

∅ p<0,05, DBRhA vs DBRhPD

(teste de Tukey em relação aos ratos normoalimentados e entre os ratos malnutridos)

3. BLOQUEIO AUTONÔMICO CARDÍACO.

3.1. FREQUÊNCIA CARDÍACA INTRÍNSECA EM RATOS CONTROLE E DBRh DURANTE O ALEITAMENTO E O PÓS- DESMAME.

Os valores médios da FCi, obtidos após o duplo bloqueio autonômico farmacológico, em ratos não anestesiados, subdivididos nos grupos GC, DBRhA e DBRhPD apresentados na figura 4, mostram não existir diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos. No entanto, quando se analisa a correlação entre a FC basal e a FCi, mostrada na figura 5, observa-se que, no GC (Figura 5A) todos os animais apresentaram tônus cardíaco vagotônico, isto é TV, evidenciado por uma FCi mais elevada em relação a FC basal, respectivamente, 390.0 ± 0.2 bpm *versus* 324.6 ± 5.8 bpm, resultando em uma variação (Δ) na FC média de $+65.4 \pm 6.8$ bpm ($p \leq 0.05$, teste de Tukey) .

O grupo DBRhA (Figura 5B), cuja maioria dos animais (cinco) apresentaram-se vagotônicos, mostrou uma tendência a redução no grau deste tônus, evidenciada pela migração dos pontos para cima e para a esquerda (385.5 ± 10.9 bpm *versus* 348.9 ± 9.6 bpm) e com redução na variação da FC de 9.6% em relação ao GC com um ΔFC igual a $+36.9 \pm 3.9$ bpm ($p < 0.05$, teste de Tukey). Em dois animais, a ΔFC foi igual a $+15.1 \pm 5.9$ bpm, evidenciando tônus simpaticotônico, isto é TS, no coração desses.

No grupo DBRhPD (Figura 5C), observou-se redução significativa ($p \leq 0.05$, teste de Tukey) do TV (5/12 medidas) em relação ao GC, cujos valores de FCi (398.5 ± 6.6) foram maiores que os da FC basal (376.4 ± 8.7), originado um ΔFC igual a $+22.1 \pm 7.0$ bpm, e foi encontrada a presença de TS ($p \leq 0.05$, teste de Tukey). Nas demais medidas (7/12), os valores da FCi foram mais baixo que o da FC basal (397.5 ± 7.6 bpm *versus* 423.1 ± 6.3 bpm), com uma ΔFC igual a -25.7 ± 5.6 bpm).

3.2. TÔNUS CARDÍACO EM RATOS CONTROLE E DBR DURANTE O ALEITAMENTO E O PÓS- DESMAME

A figura 6 e Apêndice C mostram os valores médios do TS, TV, ES e EV dos grupos GC, DBRhA e DBRhPD. Observa-se que o TS aumentou significativamente nos grupos DBRhA (75.9 ± 8.9 bpm, $p \leq 0.05$, teste de Tukey) e DBRhPD (79.2 ± 5.5 bpm, $p < 0.01$, teste de Tukey), em relação ao grupo GC (50.8 ± 3.8 bpm). O TV diminuiu significativamente, em relação ao GC (73.8 ± 9.2 bpm), tanto no grupo DBRhA (45.3 ± 5.2 bpm, $p \leq 0.05$, teste de Tukey), quanto no DBRhPD (40.9 ± 5.7 bpm, $p \leq 0.05$, teste de Tukey).

Nos grupos DBRhA e DBRhPD, os efeitos simpáticos foram 27.3 ± 11.6 bpm e 42.9 ± 11.4 bpm, respectivamente, após o bloqueio do SNS pelo propranolol. Estes valores foram estatisticamente significativos em relação ao GC (13.1 ± 3.9 bpm, $p \leq 0.05$, teste de Tukey) apenas para o grupo DBRhPD. Inversamente, o EV, obtido após o bloqueio do SNP pela n-metilatropina, nestes grupos, foi menor em relação ao grupo GC (116.3 ± 5.4 bpm), sendo 95.7 ± 14.3 bpm para o DBRhA, e 68.4 ± 10.4 bpm para o DBRhPD. Apenas neste último grupo a redução no EV foi estatisticamente significativa, em relação ao GC ($p < 0.01$, teste de Tukey).

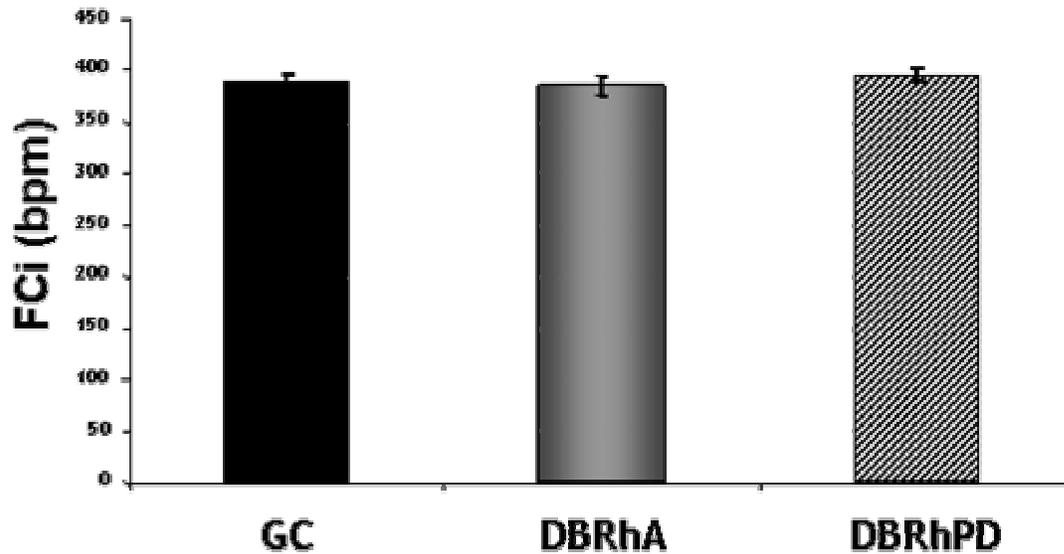


Figura 4: Valores médios da Frequência Cardíaca intrínseca (FCi) de ratos não anestesiados submetidos à dieta Labina® , GC (n=7) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA (n=7) e Pós-desmame- DBRhPD (n=7). Os resultados são expressos em variações Médias \pm Erro Padrão da Média ($X \pm EPM$). $p \geq 0.05$ (teste de Tukey em relação aos ratos normonutridos e entre os ratos malnutridos). n=número de animais.

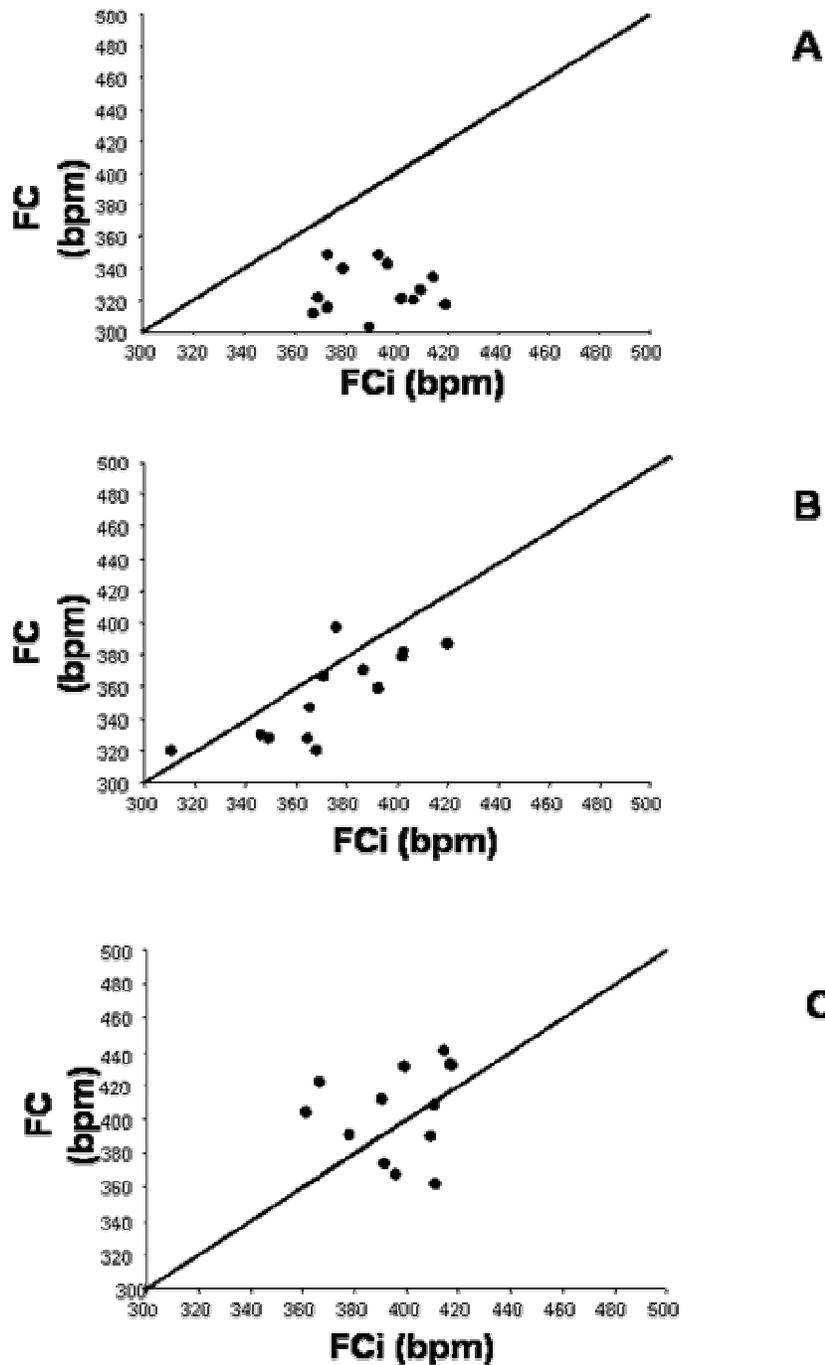


Figura 5: Correlação da Frequência cardíaca (FC) basal e da Frequência Cardíaca intrínseca (FCi), em ratos não anestesiados, submetidos à dieta Labina® , GC (n=7) e Dieta Básica Regional hiperossódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA (n=7) e Pós-desmame- DBRhPD (n=7).
n=número de animais.

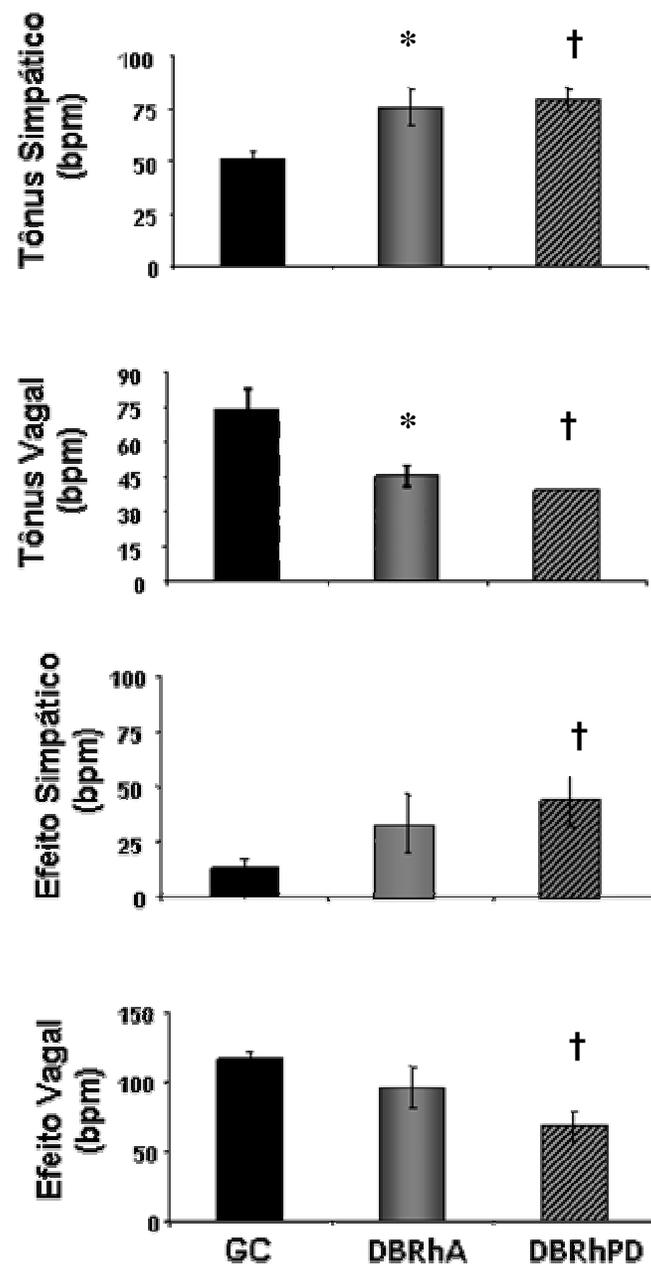


Figura 6: Valores médios dos Tônus Simpático e Vagal e dos Efeitos Simpático e Vagal, obtidos de ratos não anestesiados, submetidos à dieta Labina®, GC (n=7) e Dieta Básica Regional hiperossódica (DBRh), nas fases de Aleitamento -DBRhA (n=7) e Pós-desmame -DBRhPD (n=7). Os resultados são expressos em variações Médias \pm Erro Padrão da Média ($X \pm EPM$). n= número de animais.

* $p < 0,05$, GC vs DBRhA

† $p < 0,05$ e $p < 0,01$, GC vs DBRhPD

(teste de Tukey em relação aos ratos normonutridos)

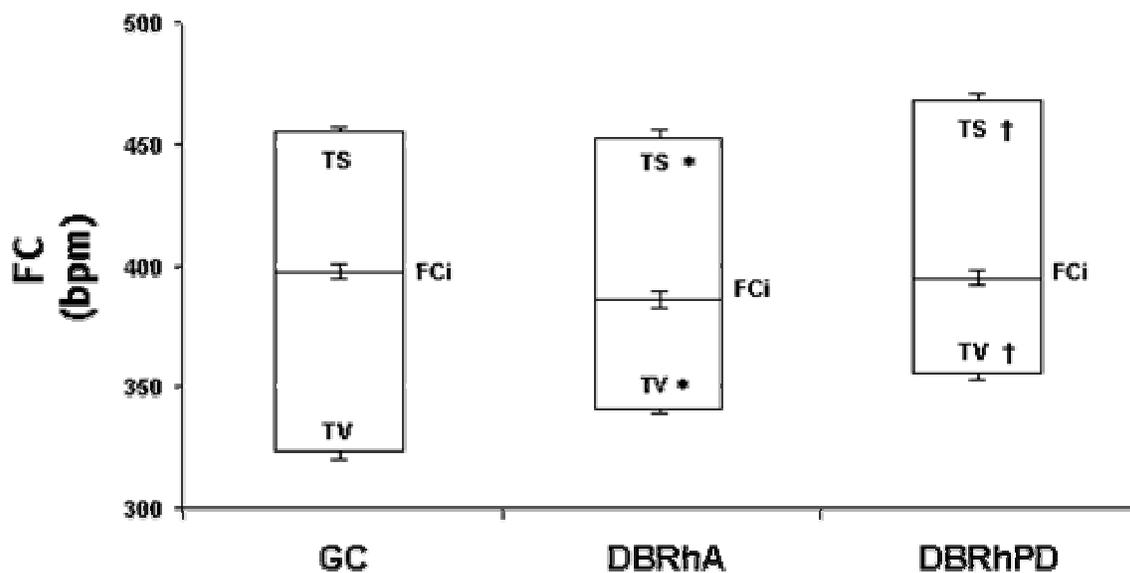


Figura 7: Comparação dos valores basais médios da Frequência Cardíaca intrínseca (FCi), e contribuição dos Tonus Simpático (TS) e Vagal (TV) na modulação da Frequência Cardíaca basal (FC), de ratos não anestesiados, submetidos à dieta Labina®, GC (n=7) e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA (n=7) e Pós-desmame- DBRhPD (n=7). Os resultados são expressos em Média \pm Erro Padrão da Média ($X \pm EPM$).

* $p < 0,05$, GC vs DBRhA

† $p < 0,05$ e $p < 0,01$, GC vs DBRhPD (teste de Tukey em relação aos ratos normonutridos)

n= número de animais.

4. EFEITOS DA DBRh NO PERFIL BIOQUÍMICO

4.1. LIPÍDEOS

Os valores médios dos lipídeos plasmáticos dosados em animais dos GC, DBRhA e DBRhPD estão apresentados na Tabela 4 e demonstram que apenas no grupo DBRhPD houve um aumento significativo nos níveis de colesterol total, em relação ao grupo GC (56.2 ± 2.8 mEq/l *versus* 77.9 ± 5.4 mEq/l, $p < 0.01$, teste de Dunn) e nos níveis plasmáticos do LDL (14.4 ± 2.1 mEq/l *versus* 31.4 ± 5.4 mEq/l), correspondendo a um incremento nestes parâmetros de 27.9% e 54.1%, respectivamente. Não houve alteração significativa desses parâmetros no DBRhA, em relação ao GC. Quanto aos níveis de HDL e triglicerídeos dosados não foram observadas diferenças significativas nos grupos estudados.

Tabela 4: Níveis de Colesterol Total, de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e baixa densidade (LDL) e Triglicerídeos em ratos submetidos à dieta Labina®, grupo Controle (GC) e Dieta Básica Regional Hiperossódica (DBRh) nas fases de Aleitamento (DBRhA) e Pós-Desmame (DBRhPD).

PARÂMETROS	GRUPOS		
	GC (n=14)	DBRhA (n=12)	DBRhPD (n=8)
Colesterol Total (mg/100ml)	56.2 ± 2.8	68.6 ± 6.7	77.9 ± 5.4 †
HDL (mg/100ml)	38.4 ± 4.0	41.2 ± 3.1	45.0 ± 3.9
LDL (mg/100ml)	14.4 ± 2.1	23.2 ± 4.9	31.4 ± 5.4 †
Triglicerídeos (mg/100ml)	52.7 ± 4.6	54.2 ± 6.7	45.1 ± 5.8

Os valores são médias ± EPM.

† $p < 0.01$, GC vs DBRhPD (teste de Dunn em relação aos ratos normonutridos)
n= número de animais.

4.2. ELETRÓLITOS

Os valores médios dos níveis plasmáticos dos íons dosados nos grupos GC, DBRhA e DBRhPD foram comparados e estão apresentados na Tabela 5. Observa-se que os níveis plasmáticos de sódio, do cloreto, do cálcio, do potássio e do bicarbonato não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p \geq 0.05$, teste de Tukey) para os grupos estudados. Os quais foram mantidos dentro da faixa de normalidade iônica.

Tabela 5: Concentrações dos Eletrólitos (Sódio, Potássio, Cloreto, Bicarbonato e Cálcio) em ratos submetidos à dieta Labina®, Grupo Controle (GC) e Dieta Básica Regional Hiperossódica (DBRh) nas fases de Aleitamento (DBRhA) e Pós-Desmame (DBRhPD).

ELETRÓLITOS	GRUPOS		
	GC (n=14)	DBRhA (n=12)	DBRhPD (n=10)
Sódio (mEq/l)	141.8±0.6	141.1±1.8	138.0±1.5
Potássio (mEq/l)	5.0±0.2	5.0±0.5	4.9±0.3
Cloreto (mEq/l)	102.1±0.9	98.5±1.3	96.9±1.7
Bicarbonato (mEq/l)	22.2±0.9	24.5±0.8	23.3±0.8
Cálcio (mg/100ml)	9.8±0.2	9.2±0.6	9.9±0.3

Os valores são médias \pm EPM.

n= número de animais.

$p \geq 0.05$ (teste de Tukey em relação aos ratos normonutridos e entre os ratos malnutridos)

V- DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que a má nutrição induzida em ratos no período de aleitamento não promoveu alterações na hemodinâmica cardiovascular, nos níveis de lipídeos e de eletrólitos, porém quanto à atividade autonômica cardíaca houve aumento do TS e diminuição do TV. Nos animais submetidos à má nutrição após o desmame, ocorreu o aumento dos valores de PAS, PAD, PAM e FC, TS, ES, diminuição do TV e EV, e elevação do Colesterol Total e LDL, em relação ao ratos normonutridos.

Vários modelos de dietas experimentais têm sido usados para analisar os efeitos da má nutrição sobre órgãos e tecidos visando esclarecer a função e a participação de cada nutriente para o desenvolvimento adequado do organismo (JEOR E COLS, 2001; FAZZA E COLS, 1999; LANGLEY-EVANS E JACKSON, 1994; TEODÓSIO E COLS., 1990; PISSAIA E COLS., 1990). O uso de protocolos nutricionais é importante para o entendimento do padrão de comportamento de várias populações, que apresentam perfis diferentes de alimentação, de acordo com seu desenvolvimento cultural e socioeconômico (SCRIMSHAW, 1997; PISSAIA E COLS., 1990).

Em animais experimentais, pesquisas utilizando dietas deficientes em nutrientes, simulam àquelas consumidas por humanos, permitindo observar as alterações induzidas no estado nutricional nestes animais, e assim, extrapolar os resultados encontrados para a compreensão de alguns aspectos da nutrição humana.

Em nosso estudo utilizamos uma dieta multideficiente (DBR), com teor elevado de sódio (hiperssódica), com o objetivo de promover alterações no padrão nutricional em ratos em diferentes estágios de desenvolvimento. O objetivo foi avaliar os efeitos desta dieta sobre o ganho ponderal e sobre parâmetros hemodinâmicos, autonômicos cardíacos e bioquímicos. A DBR apresenta uma formulação aproximada ao padrão alimentar das populações da Zona da Mata de Pernambuco, com déficit diário na ingestão de proteínas de 7,87 g%, de lipídeos

de 0,80 g%, de carboidratos de 69,24 g%, e de minerais de 1,26 g% (ARAÚJO, 1998), sendo a fonte de proteína utilizada predominantemente de origem vegetal (TEODÓSIO E COLS., 1990)

Analisando-se os resultados apresentados na Tabela 3 e Apêndice A observa-se que os pesos dos ratos, nos grupos estudados, no primeiro dia após o nascimento, foram similares, uma vez que, durante o período gestacional, as matrizes não foram submetidas a déficit nutricional, recebendo o mesmo padrão alimentar, garantindo que suas proles tivessem pesos equivalentes e o mesmo estado nutricional inicial. Assim, as posteriores alterações observadas no ganho ponderal refletiram as manipulações nutricionais induzidas pela DBRh.

As curvas de crescimento ponderal dos animais normonutridos (controles) e malnutridos (DBRhA e DBRhPD), obtidas das primeira a décima sexta semanas de vida (Figura 2), mostraram que os animais dos grupos DBRhA e DBRhPD apresentaram, a partir da quarta semana, déficit ponderal significativo em relação aos do GC. Resultados semelhantes foram observados por Melo (1994) e Monteiro e cols. (2001), que utilizaram a mesma dieta, porém, hipossódica.

O estado nutricional materno é um fator determinante para as reservas nutricionais que serão mobilizadas para a prole, e para a produção e manutenção da lactação. Dietas com baixo teor protéico e lipídico oferecidas às matrizes durante a gestação e o período de aleitamento promovem um comprometimento no desempenho da lactação em ratas, no que diz respeito ao volume, a composição do leite e ao crescimento do filhote (PINE E JESSOP, 1994). O comprometimento torna-se maior quando a matriz já é carenciada, antes da prenhez, embora ocorra uma maior habilidade de adaptação à condição inadequada de alimentação a longo prazo (RASMUSSEN, 1992). Naismith e Morgan (1976) consideram a fase de aleitamento um período crítico para o desenvolvimento do animal.

O comportamento de ganho ponderal do grupo DBRhA, similar ao GC, mostrou que, embora houvesse redução do crescimento ponderal nos animais deste grupo, o perfil de ganho de peso foi preservado até a décima sexta semana. Essa redução do peso corporal, iniciada no período em que a prole estava sendo

amamentada por suas matrizes, alimentadas com a DBRh (até a terceira semana), persistiu nas semanas subseqüentes, quando a prole passou a ser alimentada com a dieta Labina®. Esses resultados vêm demonstrar que a má nutrição da mãe no período de aleitamento, acarretou danos à prole que se mantiveram, a despeito da introdução de uma dieta balanceada (HOLEMANS E COLS, 1999), permitindo apenas recuperação parcial no perfil de desenvolvimento ponderal do animal, embora déficits neurológicos funcionais possam permanecer (ARAÚJO, 1998).

Os animais do grupo DBRhPD, que sofreram os efeitos da má nutrição após o aleitamento, isto é, no período pós-desmame, mostraram significativa redução ponderal, evidenciada a partir da quarta semana, e marcada alteração no perfil de ganho ponderal, que se acentuou e se manteve, durante todo o período de desenvolvimento do animal. Estes resultados evidenciam a importância do estado nutricional na fase de crescimento do animal e mostram existir maior repercussão da má nutrição na fase de pós-desmame, uma vez que a carência alimentar foi induzida diretamente à prole durante um tempo prolongado compreendendo o período de crescimento e desenvolvimento até a fase adulta.

As alterações no peso corporal servem como indicador do estado nutricional do indivíduo e podem estar associadas às alterações no sistema cardiovascular. Resultados encontrados na literatura demonstraram existir uma relação entre má-nutrição materna, baixo peso ao nascimento e elevação dos níveis pressóricos na idade adulta, tanto em humanos (LAW E COLS., 1991) quanto em ratos (LANGLEY-EVANS E JACKSON., 1994).

Vários pesquisadores têm realizado estudos avaliando a relação existente entre a má nutrição intra-uterina e o surgimento de patologias cardiovasculares na vida adulta (PÉREZ E COLS., 2002; HU E COLS, 2000; ZICHA E KUNES, 1999; WOODALL E COLS., 1996; LANGLEY-EVANS E JACKSON, 1994; GENNSER E COLS, 1988). Estudos avaliando o componente nutricional em humanos e em animais experimentais, também sugerem que o estresse nutricional, associado à exposição do coração a níveis elevados de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) pode causar danos à contratilidade cardíaca (PISSAIA E COLS, 1980; ROSSI E COLS 1980; GOLDSTEIN E COLS, 1983; DAVIS E JOHNSTON,

1990). Nutter e cols. (1979) e Fazza e cols. (1999), avaliando os efeitos da má nutrição em ratos cronicamente submetidos à deprivação calórico-proteica sugeriram que o aumento da FC e da PA podem ser atribuídos a uma maior resposta hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, por elevação nos níveis de catecolaminas miocárdica circulantes.

Vários autores sugerem que em humanos e em modelos animais, nos quais o aporte inadequado de nutrientes foi induzido durante o desenvolvimento fetal (intra-útero) e infantil, as alterações cardiovasculares podem estar associadas e/ou predispor ao aparecimento de HAS e disfunção cardíaca na vida adulta (HOLEMANS E COLS., 1999; HU E COLS, 2000; PÉREZ E COLS., 2002; ZICHA E KUNES, 1999; WOODALL E COLS., 1996; LANGLEY-EVANS E JACKSON, 1994; GENNSER E COLS, 1988).

Embora os trabalhos de Gardner e cols, (1997) e Alexandre (2006) tenham demonstrado em ratos, que a má-nutrição materna, induzida no período gestacional, além de produzir uma diminuição no peso corporal pode induzir HAS nos filhotes. Em nossos resultados no grupo DBRhA, não observamos alterações estatisticamente significativas nos níveis de PA, em relação ao GC (Figura 3 e Apêndice 2). Esses dados corroboram com os resultados encontrados por Monteiro e cols. (2001), utilizando ratos carenciados também durante a fase de aleitamento, através da DBR hipossódica oferecidas às matrizes. Nesses animais, não foi detectada modificações significativas na sensibilidade barorreflexa e nos níveis basais da PA . No entanto, no estudo realizado por Lahlou e cols. (2004) demonstraram que ratos adultos jovens mal nutridos nas fases de gestação e aleitamento tratados com quinpirole apresentaram redução significativa dos níveis pressóricos em relação aos ratos do grupo controle bem nutrido.

Langley-Evans e cols. (1998), em ratos carenciados intra-útero, através de dieta normossódica e hipoprotéica (8% de caseína), demonstraram aumento nos níveis pressóricos dos filhotes na fase de adulto jovem. Em nossos experimentos, com a dieta hiperossódica e hipoprotéica, os parâmetros hemodinâmicos registrados (Figura 3 e Apêndice 2) demonstraram que os valores basais médios das PAS, PAD, PAM e FC foram significativamente maiores no grupo DBRhPD,

em relação ao DBRhA e ao GC. Apesar deste aumento significativo, a PAS manteve níveis dentro da faixa de normalidade; no entanto, as PAD e PAM atingiram níveis de hipertensão (Apêndice B), sugerindo incremento na resistência vascular periférica no grupo DBRhPD. Esses dados diferem daqueles obtidos por Monteiro (1999), em ratos cronicamente carenciados por DBR hipossódica, desde a fase intra-uterina, de aleitamento e pós-desmame, até a idade adulta que encontrou níveis pressóricos similares, em relação aos ratos normonutridos, sugerindo que, embora carenciado, o animal teve alguma proteção cardiovascular, provavelmente, pelo baixo teor de sódio da ração. Estudo realizado por Hu e cols. (2000), em coração isolado de ratos submetidos à deprivação protéica, no período intra-uterino, e avaliados após 4, 9, 18 meses de vida, mostraram retardo do crescimento corporal, aumento da PAD e predisposição ao aparecimento de arritmias cardíacas, principalmente, nos animais mais envelhecidos, isto é, na fase tardia da vida.

Em relação à FC, Monteiro (1999) demonstrou, para o grupo crônico, anteriormente citado, um aumento da FC e presença de arritmias. Elevações nos níveis de FC também foram encontradas no presente estudo, em animais carenciados na fase de pós-desmame porém, não foi observados arritmias. Estas observadas no estudo de Monteiro (1999) poderiam estar relacionadas às alterações induzidas nos níveis de eletrólitos plasmáticos, as quais promoveriam modificações no sistema de condução cardíaca, conforme encontrado Talner (1990), em estudos com crianças mal nutridas. Nossos resultados, no entanto, demonstraram que não ocorreram alterações significativas nos níveis de eletrólitos no grupo DBRhA e DBRhPD em relação ao GC.

Assim, nossos resultados sugerem que manipulações no teor de sódio da DBR parecem ser mais relevantes, em promover alterações nos níveis de PA, do que o próprio déficit protéico, quando os animais são alimentados diretamente e por períodos prolongados, com dietas carenciadas, nas diferentes fases de desenvolvimento. No entanto, não podemos descartar possíveis aumentos nos níveis de catecolaminas os quais poderiam promover alterações no eixo hipotálamo-hipofise-adrenal, conforme observado por Nutter e cols. (1979) e

Fazza e cols. (1999) em ratos mal nutridos e/ou modificações na resposta do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), quando os animais são carenciados durante o desenvolvimento. Estas alterações poderiam levar ao aumento da resistência vascular periférica com conseqüente incremento da PAD e da PAM no grupo DBRhPD. Além disso, os elevados níveis de FC *per se*, observados em ratos deste grupo, também poderiam contribuir para a elevação dos níveis pressóricos nesses animais.

No modelo experimental, realizado por Holemans e cols, (1999), em ratas má-nutridas por restrição alimentar quantitativa e normossódica, durante a fase de gestação (11g/dia de Labina®) e aleitamento (20g/dia de Labina®), foi observado que não houve alterações nos níveis de PA e FC da prole, porém esses autores sugeriram que ocorria uma discreta desordem na função vascular, causada por uma reposta compensatória à depleção tônica do óxido nítrico (NO).

O SRAA exerce papel importante no controle da PA. A angiotensina II aumenta a resistência vascular periférica elevando os níveis pressóricos. Ratos submetidos à má nutrição apresentam aumento da sensibilidade vascular a angiotensina II em muitos tecidos (GARDNER E JACKSON, 1995), e aumento da atividade da enzima conversora de angiotensina, demonstrando que as alterações nos componentes envolvidos neste sistema podem influenciar de forma complexa a regulação da PA (LANGLEY-EVANS E COLS., 1998). É possível que, em graus diferentes, possam ocorrer algumas alterações no SRAA de animais alimentados com DBRh, as quais poderiam influenciar a atividade do SNA repercutindo sobre a resistência vascular periférica, a atividade cardíaca ou, de modo geral, nos órgãos alvos da angiotensina II.

A indução pré-natal de HAS em ratos, a partir da restrição protéica materna durante a gestação, pode também estar associada com o padrão intra-renal anormal do sistema renina-angiotensina, que poderia ter um papel patogênico, induzindo alteração ou na hemodinâmica renal ou na reabsorção de sódio (VEHASKARI E COLS, 2004).

O SNA participa da modulação da PA e FC e, particularmente, o SNS representa a via eferente mais importante no controle da PA a curto prazo

(GRAVAS, 1982). Algumas evidências experimentais indicam que a atividade simpática encontra-se aumentada em pacientes hipertensos, determinando a elevação da PA (JULIUS E NESBITT, 1996).

O desenvolvimento da HAS, em modelos animais normonutridos, pode ser explicado por mecanismos relacionados ao excesso de descarga hipotalâmica, favorecendo a origem central da excitação do SNS. É possível também, que alterações na sensibilidade dos quimiorreceptores estejam implicadas no aumento da atividade simpática que acompanha a HAS, contribuindo de forma importante não só para a elevação da PA, como para a manutenção da hipertensão. (COLOMBO E COLS, 2005).

Conforme nossos resultados, os animais dos grupos DBRhA e DBRhPD apresentaram aumento da atividade simpática para o coração em relação ao GC, verificado através do duplo bloqueio farmacológico autonômico, com o aumento significativo do TS em relação ao GC (Figura 6 e Apêndice C). A atividade vagal no grupo DBRhPD também mostrou-se significativamente diminuída em relação ao GC (Figura 6 e Apêndice 3).

Massin e cols (2001), estudando em humanos a relação entre má nutrição e disfunção autonômica, observaram a existência de correlação positiva entre o crescimento fetal e pós-natal com a variabilidade da FC, resultando em aumento da atividade simpática, fator que poderia programar aumento dos níveis pressóricos e doenças cardiovasculares durante a infância e vida adulta. Em humanos, alimentados com dieta balanceada, Kollai e cols. (1994) observaram a existência de uma significativa relação entre sensibilidade barorreflexa e tônus cardíaco vagal, cujos mecanismos ainda não estão completamente estabelecidos.

Em modelos de HAS, utilizando-se animais normonutridos, Colombo e cols. (2005) demonstraram que o barorreflexo não é capaz de tamponar os aumentos crônicos de PA, devido, principalmente, ao seu mecanismo de adaptação o qual tem sido comprovado na HAS (IRIGOYEN E KRIEGER, 1998). Embora, o estudo específico da sensibilidade barorreflexa não tenha sido o alvo da nossa pesquisa, esses trabalhos refletem a importância deste mecanismo no controle e manutenção da PA.

Julius e cols, (1971), verificaram que na HAS o estado hipercinético e o aumento dos níveis pressóricos podem ser mediados pelo aumento do tônus simpático e pelo decréscimo do tônus parassimpático para o coração. No presente estudo, observamos que os animais do grupo DBRhPD apresentaram aumentos significativos tanto no TS quanto no ES e diminuição do TV e do EV com concomitante aumento nos níveis pressóricos em relação ao grupo GC. Essa relação, no entanto, não foi verificada para os ES e EV no grupo DBRhA, exceto pela observação do aumento significativo do TS e redução significativa do TV, evidenciando que, a fase de pós-desmame, parece constituir-se o período no qual ocorre maior repercussão da má-nutrição sobre o controle autonômico da PA e FC, provavelmente, em função do longo período de carência nutricional ao qual os animais foram submetidos.

Freund e Holroyde (1986) realizaram estudo em coração isolado de ratos, para avaliar os efeitos da restrição protéica prolongada, e subsequente reposição alimentar sobre a função cardíaca, e constataram que houve uma recuperação da função cardíaca, após normalização da dieta. Rossi e cols. (1980), em protocolo de restrição alimentar calórico-protéica, em ratos durante 6 e 12 semanas, encontraram elevação significativa na concentração de noradrenalina no miocárdio, que não persistiu após a reabilitação nutricional. Esses resultados podem auxiliar a compreensão das repercussões da DBRh sobre a FC e níveis da PA dos animais do grupo DBRhPD, em relação aos do DBRhA, em nosso estudo, visto que, esse grupo não recebeu a reposição alimentar com a dieta Labina®, antes do registro hemodinâmico.

Uma vez que a fase de maior crescimento hiperplásico celular ocorre no período de aleitamento (GUEDES, 1985), esperava-se que os animais mal nutridos nessa fase apresentassem maior disfunção autonômica. No entanto, tem sido sugerido que as reservas nutricionais das matrizes alimentadas com a dieta Labina®, nas fases de acasalamento e gestação, e a posterior reposição alimentar da prole, durante o período pós-desmame, no grupo DBRhA, poderiam acarretar menor comprometimento do SNA, sobre o controle da PA e FC nos animais deste grupo.

A restrição calórico-proteica em ratos além de modificar a regulação da PA, pode levar, em preparação de coração isolado, ao comprometimento da *performance* cardíaca, podendo levar ao aparecimento de alterações na contratilidade miocárdica, redução da distensibilidade ventricular e da função cardíaca (OKOSHI E COLS, 2002; CICOGNA E COLS, 1999 e 2000). A disfunção ventricular em ratos mal nutridos pode ser atribuída a modificações nos TS e TV (HADDAD E COLS., 1993).

A despeito do aumento da atividade simpática em maior grau no grupo DBRhPD, não houve, neste trabalho, diferença estatisticamente significativa da FCi em todos os grupos estudados (Figura 4 e Apêndice B), evidenciando que a má nutrição multicarenal, nos diferentes estágios de desenvolvimento, não altera o padrão de descarga do nodo sinoatrial em ratos.

Quando se analisa a correlação entre a FC basal e a FCi (Figura 5), observa-se que, no GC (Figura 5A) todos os animais apresentaram tônus cardíaco vagotônico, evidenciado por uma FCi mais elevada, em relação a FC basal.

No grupo DBRhA (Figura 5B), a maioria dos animais apresentou, ainda, tônus cardíaco vagotônico. No entanto, observou-se uma migração dos pontos plotados, no gráfico (figura 5B), para cima e para a esquerda, indicando redução no grau deste tônus, evidenciada pela diminuição na ΔFC em relação ao GC. No grupo DBRhPD (Figura 5C), observou-se que os valores médios da FCi foram mais baixo que o da FC basal, mostrando redução do TV, na maioria dos animais, e predominância de TS.

Lahlou e cols. (2003) em estudo com ratas mal nutridos com a DBR normossódica, desde o acasalamento até o período gestacional, demonstrou na prole adulta dessas ratas, que não houve alteração significativa na FCi, e nos TV e TS do grupo pré-tratado com domperidone em relação ao grupo controle.

Algumas pesquisas associam a má nutrição e alterações no metabolismo lipídico como fator de risco às doenças cardiovasculares (ONAT E COLS., 2005; HOUSSAÏNI E COLS., 1999; BARKER E COLS., 1993).

Houssaïni e cols. (1999) encontraram em crianças marroquinas severamente desnutridas com marasmo e estudadas com seis a sessenta meses de idade, elevação nos níveis de colesterol total, HDL e LDL.

Barker e cols. (1993) observaram que a má nutrição durante a fase intra-uterina resultou em aumento dos níveis de colesterol na vida adulta.

Em ratos, submetidos à DBR normossódica na fase intra-uterina, através da alimentação das matrizes, e estudados na fase adulta, Lima (2003) encontrou aumento do colesterol total, entretanto, no grupo de animais em que as matrizes foram alimentadas com esta dieta na fase de aleitamento, houve redução do colesterol.

Em animais submetidos à má nutrição no período de aleitamento, Lucas e cols. (1996), também observaram redução no nível de colesterol, porém, inversamente aos achados de Lima e cols. (2003), observaram diminuição desses níveis, quando a má nutrição foi introduzida na fase gestacional. Existem muitas divergências nos resultados encontrados nesses trabalhos de modo que, grande parcela dessas discrepâncias pode ser atribuída aos diferentes tipos de dietas e as fases de desenvolvimento estudadas.

Pelo exposto, e em virtude dessas divergências, averiguamos se a DBRh acarretaria mudanças nos níveis de colesterol total e frações e nos níveis de triglicerídeos, e, se isso ocorresse, se existiria um maior comprometimento das funções cardíaca e vascular.

No presente estudo, as alterações no perfil lipídico ocorreram apenas no grupo DBRhPD. Neste grupo foi observada elevação nos níveis plasmáticos do colesterol total e do LDL. Uma vez que esses animais também apresentaram elevação dos níveis de PA e FC, e tônus cardíaco simpaticotônico, pode-se constatar existência de uma possível relação entre má-nutrição, alteração no metabolismo lipídico e elevação nos níveis de PA, quando os animais foram carenciados durante o desenvolvimento.

Pesquisa em humanos normonutridos propõe que, metabolismo anormal de ácidos graxos, nos vasos sanguíneos, estaria ligado ao aparecimento de uma

maior sensibilidade α -adrenérgica, observada na HAS, causando uma maior atividade do SNS em pacientes hipertensos. (COLOMBO E COLS, 2005).

De acordo com a literatura, o desenvolvimento da HAS é atribuído a causas multifatoriais e o íon sódio vem sendo apontado como um dos fatores participantes do mecanismo fisiopatológico desta patologia (IRIGOYEN E COLS., 2003; MUNTZEL E COLS. 1992; MACGREGOR E COLS., 1985). O desenvolvimento de HAS (MUNTZEL E COLS. 1992; MACGREGOR E COLS., 1985), poderia estar relacionado à ingestão excessiva de sal, causando expansão do volume sanguíneo e alteração no SRAA (IRIGOYEN E COLS., 2003; DAS, 2001).

Nesse trabalho, avaliamos as concentrações plasmáticas dos eletrólitos em ratos submetidos à DBRh, com o objetivo de averiguar, se a má nutrição promoveria alterações nos níveis iônicos, porém, não encontramos aumento dos níveis plasmáticos de sódio e de cloreto nos grupos mal nutridos em relação ao GC. Desse modo, apesar do não ter ocorrido aumento dos valores de cloreto e de sódio plasmáticos, os níveis de PA foram mais elevados nos animais do grupo DBRhPD que nos demais grupos.

Angelis e cols. (1999), demonstraram em ratos submetidos à má-nutrição, aumento na secreção intestinal de sódio. Assim, a manutenção dos níveis de sódio, encontrada no grupo DBRhPD, poderia ser explicada pelo efeito hidrosmótico do cloreto de sódio na membrana epitelial luminal, conforme proposto por estes autores em ratos. Isto poderia justificar a manutenção da concentração plasmática de sódio e cloreto nos animais que receberam a DBRh na fase de aleitamento e pós-desmame. Apesar dos achados e correlações do aumento da ingestão de sódio e aparecimento de HAS, outro ponto levantado por nosso trabalho foi quanto à secreção de cloreto de sódio que pode estar alterada em decorrência das modificações na membrana epitelial luminal, em situações de sobrecarga osmolar, em ratos submetidos à má nutrição (ANGELIS E COLS.,1999), visto que a ingestão de sal através da DBRh foi aumentada. Sabe-se que o cloreto de sódio é absorvido na membrana luminal das células intestinais do jejuno e do íleo, através de um co-transportador de $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$, e através de contra-transporte Na^+/H^+ e $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ na membrana luminal das células

intestinais do íleo e do cólon. Este processo de dupla troca parece estar envolvido na regulação do pH e do volume das células absorptivas intestinais (AIRES, 1999).

Coleman e Guyton (1969) demonstraram o papel do rim na regulação da PA a longo prazo e descreveram o conceito de natriurese pressórica, na qual os rins aumentariam a excreção de sódio, em resposta à elevação da PA. Assim, o desenvolvimento da HAS, causado pelo sal deve-se, inicialmente, à retenção de sódio e ao acúmulo de volume, por aumento no débito cardíaco. Kimura e cols., (1990), verificaram que a retenção de sódio ocorre por alterações renais através de distúrbios na reabsorção tubular. A nível renal, estudos com ratos alimentados com DBR estão sendo concluídos, e apontam para uma possível alteração nas bombas de $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$.

Paixão e cols. (2001) estudaram, em ratos anestesiados na vida adulta, os efeitos da má-nutrição com a DBR hipossódica na fase intra-uterina e mostraram aparecimento de oligonefrenia, sugerindo que essas alterações na estrutura renal podem determinar o desencadeamento de hipertrofia glomerular compensatória, fator que pode estar associado com o baixo peso ao nascimento e aparecimento de HAS na idade adulta (BRENNER E CHERTOW., 1994). O mecanismo preciso da redução do número de néfrons não está completamente estabelecido, mas várias hipóteses sugerem alterações na metilação do DNA, apoptose aumentada no desenvolvimento renal, alterações na atividade do SRA e aumento da exposição fetal a glicocorticóides (ZANDI-NEJAD E COLS, 2006).

No tocante aos íons potássio, bicarbonato e cálcio, não encontramos diferenças significativas nos grupos estudados, contudo, vários trabalhos têm demonstrado o efeito hipotensor da suplementação dietética de potássio e cálcio usado como terapia alternativa (GELEIJNSE E COLS, 1994; KRISHNA, 1990), na prevenção do desenvolvimento de doenças cardiovasculares hipertensivas, possivelmente, pela estabilização da membrana celular e relaxamento da musculatura lisa do vaso (DAS, 1985).

Outro fator também contribuinte para o aumento da PA é a deficiência na produção de NO, observados em modelos de hipertensão sal-sensíveis determinando aumento da resistência periférica vascular. O estresse oxidativo

parece favorecer a redução da atividade da enzima superóxido-dismutase e conseqüente redução na síntese de NO. Alguns trabalhos têm observado um aumento no estresse oxidativo em ratos submetidos a má nutrição in-uterina (FRANCO E DANTAS, 2002).

A carência nutricional durante a fase de aleitamento e pós-desmame, parece comprometer a modulação autonômica cardiovascular, levando ao aparecimento de alterações na PA e na FC nos animais mal nutridos (DBRhA e DBRhPD), embora os efeitos deletérios da DBRh promovam maior comprometimento desses parâmetros nos animais durante a fase de pós-desmame. Assim, os resultados obtidos neste estudo, apontam para a ocorrência de uma superposição de alterações no controle autonômico da PA e da FC, nos perfis lipídico e eletrolítico nos animais do grupo DBRhPD, que podem estar implicados nos mecanismos fisiopatológicos da HAS.

O presente estudo deve trazer uma melhor compreensão das patologias cardiovasculares que refletem a triste realidade regional da população da Zona da Mata de Pernambuco, com forte ascendência negra, que pode “a priori” ter elevado o limiar para a ingestão de sal, e que somado ao consumo de uma dieta multideficiente e hiperossódica, criaria condições de depauperação orgânica e patologias que podem alterar os mecanismos reguladores da circulação sanguínea.

Nossos resultados mostram que a restrição alimentar, através de dietas padronizadas, é uma ferramenta que pode servir de estímulo à utilização de modelos experimentais, em animais de laboratório, visando transformar as propriedades bioquímicas e funcionais dos mesmos. Os mecanismos desencadeadores concernentes às alterações do sistema cardiovascular e do metabolismo lipídico, decorrentes do uso da DBR, ainda permanecem pouco elucidados. Algumas questões tais como: níveis de renina plasmática, funcionamento das bombas iônicas renais, atividade vascular periférica, participação do NO, e mecanismos neurais (SNC) envolvidos na regulação da PA e FC, necessitam ser esclarecidas em novos estudos sobre os efeitos da DBR,

para permitir o entendimento das patologias decorrentes da má nutrição, tanto em animais de laboratório quanto em seres humanos.

VI- CONCLUSÕES

Os resultados obtidos com ratos submetidos à má nutrição com DBR hiperossódica, durante diferentes estágios de desenvolvimento, isto é, no aleitamento e pós-desmame, levaram as seguintes conclusões:

- A carência nutricional no período de aleitamento comprometeu o desenvolvimento ponderal dos ratos. A introdução nutricional de uma dieta balanceada no grupo DBRhA permitiu recuperação parcial no peso corporal dos animais mal nutridos na idade adulta.
- A deficiência nutricional no período pós-desmame, comprometeu o desenvolvimento dos ratos, diferentemente do observado no grupo DBRhA, cujo déficit manteve-se até a idade adulta.
- A DBRh no aleitamento não produziu alterações nos parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD, PAM e FC) basais, sugerindo existir um mecanismo protetor pelas reservas nutricionais das matrizes não depauperadas durante o período gestacional, e/ou provável recuperação da prole, pela introdução de dieta balanceada.
- A má nutrição induzida pela DBR promoveu alterações no controle autonômico cardíaco, evidenciadas pelo aumento da atividade simpática e concomitante redução da atividade vagal, que foram mais evidentes no período pós desmame. A fase de aleitamento não promoveu alterações hemodinâmicas, no entanto, houve alteração no controle autonômico do coração, com aumento do tônus simpático;

- Existe maior impacto da má nutrição na fase pós-desmame tanto no desenvolvimento ponderal, nos níveis de PA e FC, na modulação autonômica cardíaca quanto nos níveis lipídicos e de eletrólitos, mostrando superposição de alterações nestes parâmetros, provavelmente, em função da carência alimentar ter sido induzida, por um período prolongado e diretamente à prole, durante as fases de crescimento e desenvolvimento;
- A má nutrição pela DBRH não altera o padrão de descarga do nodo sinoatrial em ratos nas fases de aleitamento e pós desmame;
- Apenas o grupo DBRhPD apresentou elevação significativa nos níveis plasmáticos de colesterol total e LDL, por provável alteração no metabolismo lipídico.
- As concentrações plasmáticas de eletrólitos não foram modificadas no rato adulto pela DBRh em ambas as fases, de aleitamento e pós desmame.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, R.M.; ALONSO, D.R.; GRIMES, J.; GAY, W.A. Biochemical, ultrastructural, and hemodynamic changes in chronic protein-calorie malnutrition in dogs. **Circulation**, v. 56, p. 55, 1977.

ABEL, R.M.; GRIMES, J.B.; ALONSO, D.; ALONSO, M.; GAY, W.A. Adverse hemodynamic and ultra-structural changes in dog hearts subjected to protein-calorie malnutrition. **Am. Heart J.**, v. 97, n. 6, p. 733-743, 1979.

AIRES, M.M. Fisiologia. Sanioto, S.M.L. Absorção Intestinal. Rio de Janeiro-RJ, ed. 2, **Guanabara Koogan**, p. 689-738, 1999.

AGUILA, M. B.; LOUREIRO, C.C.; PINHEIRO, A. R.; MANDARIN-DE-LACERDA, C.A.. Metabolismo Lipídico de Ratos alimentados com Diferentes Tipos de Lipídeos. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 78, n.1, p. 25-31, 2002.

ALDEN, P.B.; MADOFF, R.P.; STAHH, T.J.; LAKATUA, D.J.; RING, W.S.; CERRA, F.B. Left ventricular function in malnutrition. **Am. J. Physiol.**, v. 253, p. H380-H387, 1987.

ALEXANDER, B.T. Fetal programming of hypertension. **Am. J. Physiol.**, v. 290, p. R1-R10, 2006.

ANGELIS, R.C.; CAMPOS, J.V.C.; ROGANO, R.N.; GIULI, G.G.; TERRA, I.C.M.; SCIALFA, J.H.; KLEMPF FILHO, I. Enhancement of sodium intestinal secretion in relation to absorption in malnourished rats. Hyperosmolar Challenge. **Arg. Gastroenterol**, v. 36, n. 4, p. 220-226, 1999.

APPEL, L.J.; MOORE, T.J.; OBARZANEK, E.; ET AL. A clinical trial of effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, p.1117, 1997.

ARAÚJO, M. S. Organização morfofuncional no cérebro de ratos malnutridos: análise quantitativa e qualitativa de neurônios NAPH-DIAFOSFORASE positivos no córtex visual do rato adulto após má-nutrição perinatal. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 59 p. **Dissertação** (Mestrado), 1998.

BARKER, D.J. Fetal origins of cardiovascular disease. **Ann. Med.**, v.1, p. 3-6, 1999.

BARKER, D.J. In utero programming of chronic disease. **Clin. Sci.**, v. 95, n. 2, p. 115-128, 1998.

BARKER, D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. **Nutrition.**, v.13, n. 9, p. 807-813, 1997.

BARKER, D.J.; MARTYN, C.N.; OSMOUND, C.; HALES, C.N.; FALL, C.H. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. **B.M.J.**, v. 307, n. 6918, p. 1524-1527, 1993c.

BARKER, D.J. The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. **Ciba Found Symp.**, v.156, p. 3-10, 1991.

BERLINER, J. A.; NAVAB, M.; FOGELMAN, A. M.; ET ALL. Atherosclerosis: Basic mechanisms, oxidation, inflammation, and genetics. **Circulation**, v. 91, p. 2488-2496, 1995.

BERGSTROM, J.; LINDHOLM, B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 32, p. 834-841, 1998.

BERNE, R.; LEVY, M. Fisiologia. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 1990.

BEZERRA, S.M.M.S. Chronic AT1 receptor blockade alters autonomic balance and sympathetic responses in hypertension. **Hypertension**, EUA, v.38, 2001.

BISHOP, V.S.; HAY, M. Involvement of Area Postrema in the regulation of sympathetic outflow to the cardiovascular system. **Frontiers Neuroend.** v. 14, n. 2, p. 57-75, 1993.

BOONSTRA, A.; GSCHWEND, S.; BUIKEMA, H.; ZEEUW, D.; NAVIS, G. Does Low Sodium Diet Exert a Protective Effect on Endothelial Mediators in Normal Rats?. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine.**, v.138, p. 200-205, 2001.

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

BRUUN, L.I.; BOSSAEUS, I.; BERGSTRAD, L.; NYGAARD, K. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation. **Clin. Nutr.**, v. 18, p. 141-147, 1999.

CICOGNA, A. C.; PADOVANI, C. R.; OKOSHI, K.; MATSUBARA, L. S.; ARAGON, F. F.; OKOSHI, M. P. The influence of temporal food restriction on the performance of isolated cardiac muscle. **Nutrition Research.**, v.21, p. 639-648, 2001.

CICOGNA, A. C.; PADOVANI, C. R.; OKOSHI, K.; MATSUBARA, L. S.; ARAGON, F. F.; OKOSHI, M. P. Myocardial function during chronic food restriction in isolated hypertrophied cardiac muscle. **Am. J. Med. Sci.**, v. 320, p. 244-248, 2000.

CICOGNA, A. C.; PADOVANI, C. R.; GEORGETTE, J. C.; ARAGON, F. F.; OKOSHI, M. P. Effects of protein-calorie restriction on mechanical function of hypertrophied cardiac muscle. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.72, p. 436-440, 1999.

COLEMAN TG; GUYTON AC. Hypertension caused by salt loading in the dog — III. Onset transient of cardiac output and other circulatory variables. **Circ Res.**, v.25, p.153-60, 1969.

COLOMBO, F.M.C.; IRIGOYEN, M.C.; KRIEGER, E.M. Sistema nervosa simpatico e hipertensão arterial sistêmica. **Hipertensão-Rev. Soc. Bras. Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 11-13, 2005.

DAS, U.N. Minerals, trace elements, and vitamins interact with essential fatty acids and prostaglandins to prevent hypertension, thrombosis, hypercholesterolaemia and atherosclerosis and their attendant complications. **I.R.C.S. Med. Sci.**, v. 13, p. 683, 1985.

DAS, U. N.. Nutritional Factors in the Pathobiology of Human Essential Hypertension. **Nutrition**. v.17, p. 337-346, 2001.

DAVIS, S.J.E.; JOHNSTON, J.L. Effects of energy restriction on norepinephrine turnover and serum glucose and fatty acids in lean mice. **Pharmacol. Biochem. Behav.** v. 35, p. 677-683, 1990.

DE ANGELIS, K; SANTOS, M. S. B; IRIGOYEN, M.C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Rev. da Soc. de Cardiol do Rio Grande do Sul**. Ano 8, n. 3, p. 1-7, 2004.

ERIKSSON, J.G.; FORSEN, T.; TUOMILEHTO, J.; OSMOND, C.; BARKER, D.J. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. **Hypertension.**, v. 36, p. 790-794, 2000.

FALL, C.H.; BARKER, D.J. The fetal origins of coronary heart disease and non-insulin dependent diabetes in India. **Ind. Pediatr.**, v. 34, p. 5-8, 1997.

FAZZA, E.L.; SOMODY, L.; GHARBI, N., KAMOUN, A.; GHARIB, C.; GAUQUELIN-KOCH, G. Effects of acute and chronic starvation on central and peripheral noradrenaline turnover blood pressure and heart rate in the rats. **Exper. Physiol.**, v. 84, p. 357-368, 1999.

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

FREUND, H.R.; HOLROYDE, B. Cardiac Function during Protein Malnutrition and Refeeding in the Isolated Rat Heart. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 10, p. 470-473, 1986.

GARDNER, D.S.; JACSOKSON, A.A. Prenatal undernutrition alters postnatal vascular sensitivity to angiotensin II. **Clinical Science**, London, v. 95, n. 39, p. 1-4, 1995.

GARDNER, D.S.; JACKSON, A.A.; LANGLEY-EVANS, S.C. Maintenance of Maternal Diet-Induced Hypertension in the Rat Is Dependent on Glucocorticoids. **Hypertension**, v. 30, p. 1525-1530, 1997.

GEELLEN, A.; ZOCH, P. I.; SWENNE, C.A.; BROUWER, I.A.; SCHOUTEN, E.G.; KATAN, M.B. Effect of n-3 fatty acids rate variability and baroreflex sensitivity in middle-aged subjects. **Am. Heart J.** v.146, n.4, p. 344, 2003.

GELEIJNSE, J.M.; WITTEMAN, J.C.M.; BACK, A.A.A.; den BREEIJEN, J.H.; GROBBEE, D.E. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with to moderate hypertension. **BMJ.**, v. 309, p. 436-440, 1994.

GENNSER, G.; RYMARK, P.; ISBERG, P.E. Low birth weight and risk blood pressure in adulthood. **British Medical Journal**, v. 296, p. 1498-1500, 1988.

GOLDBERG, G.R.; PRENTICE, A.M. Maternal and fetal determinants of adult disease. **Nutr. Rev.**, v. 52, p. 191-200, 1994.

GOLDSTEIN, D.S.; MCCARTY, R.; POLINSKY, R.J.; KOPIN, I.J. Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity. **Hypertension**, v. 5, p. 552-559, 1983.

GRASSI, G.; CATTANEO, B.M.;SERAVALLE, G.; LANFRANCHI, A.; BOLLA, G.; MANCIA, G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild to moderate essential hypertension. **Hypertension**, v. 29, p. 802-807, 1997.

GRAVAS, H. Interaction of the sympathetic nervous system with vasopressin and rennin in the maintenance of blood pressure. **Hypertension**, v. 4, p. 400-405, 1982.

GUEDES, R.C.A. O cérebro desnutrido. **Ciências Hoje**, v. 3, n.18, p. 61-65,1985.
GUT, A. L.; OKOSHI, M. P.; PADOVANI, C. R.; ARAGON, F. F.; CICOGNA, A. C. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta-adrenergic system changes. **Nutrition Research.**, v. 23, p. 911-919, 2003.

HADDAD, F.; BODEL, P.W.; McCUE, S.A.; HERRICK, R.E.; BALDWIN, K.M. Food restriction-induced transformations in cardiac functional and biochemical properties in rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 74, p. 606-612, 1993.

HAGGARTY, P. Placention Regulation of Fatty Acid Delivery and its Effect on Fetal Growth- A Review. **Tromboplast Research**, v.16, p. S28-S38, 2002.

HERBERT, R.; FREUND, M.D; HOLROYDE, J.B. Cardiac function during protein malnutrition and Refeeding in the Isolated Rat Heart. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 10, p. 1470-473, 1986.

HOLEMANS, K.; GERBER, R.; MEURRENS, K.; DE CLERCK, F; POSTON, L.; ASSCHE, A.V. Maternal food restriction in the second half of pregnancy affects vascular function but not blood pressure of rat female offspring. **British. Journal of Nutrition**, v. 81, p. 73-79, 1999.

HOUSSAINI, F. Z. S.; FOULON, T.; IRAQI, M.R.; PAYEN, N.; GROSLAMBERT, P. Lipids, Lipoproteins, and Fatty Acids during infantile Marasmos in the Fès area of Morocco. **Biomed & Pharmacother.**, v. 53, p. 278-283, 1999.

HU, X.W.; LEVY, A.; HART, E.J.; NOLAN, L.A.; DALTON, G.R.; LEVY, A.J. Intra-uterine growth retardation results in increased cardiac arrhythmias and raised diastolic blood pressure in adults rats. **Cardiovascular Research.**, v. 48, p. 233-243, 2000.

IRIGOYEN, M. C.; KRIEGER, E.M; Barorreflexo control of sympathetic activity in experimental hypertension. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 31, p. 1213-1220, 1998.

IRIGOYEN, M. C.; KRIEGER, E.M; COLOMBO, F.M.C. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. **Hipertensão-Rev. Soc. Bras. Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 6-10, 2005.

IRIGOYEN, M. C.; LACCHINI, S.; DE ANGELIS, K.; MICHELINI, L. C. Fisiopatologia da hipertensão:O que avançamos?. **Rev Soc Card Estado de São Paulo**, v.1, p. 20-45, 2003.

JEOR, S.T.; HOWARD, B.V.; PREWITT, E.; BOVEE, V.; BAZARRE, T.; ECKEL, R.H. Dietary protein and weight reduction. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism of the **American Heart Association. American Heart Association. Circulation.**, v. 104, p. 1869-1874, 2001.

JEPPESEN, J., HEIN, H.O.; SUADICANI, P.L; GYNTELBERG, F. High triglycerides/low high-desity lipoprotein cholesterol, ischemic eletrocardiogram changes, and risk of ischemic heart disease. **American Heart Journal**, v. 145.1, p.103-108, 2003.

JULIUS, S.; PASCAUAL, A.V.; LONDON, R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. **Circulation**, v. 44, p. 413-418, 1971.

JULIUS, S.; NESBITT, S. Sympathetic Overactivity in Hypertension. **Am. J. Hypertens**, v. 9, p. 113S-120S, 1996.

KEYS, A.; HENSCHEL, A.; TAYLOR, H.L. The size and function of the human heart at rest in semi-starvation and subsequent rehabilitation. **Am. J. Physiol.**, v. 150, p. 157-169, 1947.

KIM, S.M; YU, B.P.; SANDERFORD, M.; HERLIHY, J.T. Dietary restriction modulates the norepinephrine content and uptake of the heart and cardiac synaptosomes. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 207, n. 1, p. 43-47, 1994.

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.

KIRCHHEIM, H.R. Sistemic arterial baroreceptor reflexes. **Physiological Reviews**, v. 56, n. 1, 1976.

KLEBANOV, S.;HERLIHY, J.T.; FREEMAN, G.L. Effect of long-term food restriction on cardiac mechanics. **Am. J. Physiol.**, v. 273, p. 2333-2342, 1997.

KOLLAI, M.; JOKKEL, G.; BONYHAY, I.; TOMCSANYI, J.; NASZLADY, A.. Relation between baroreflex sensitivity and cardiac vagal tone im humans. **Am. J. Physiol.**, v. 266, Heart Circ. Physiol., v. 35, p. H21-H27, 1994.

KRIEGER, E. M.; SALGADO, H. C. & MICHELINI, L. C. Resetting of the baroreceptors. In Cardiovascular Physiology IV. **International Review of Physiology**, vol. 26, by A. C. Guyton and J. E. Hall (eds) 19, University Park Press, Baltimore, p. 119-146, 1982.

KRISHNA, G.G. Effect of potassium intake on blood pressure. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 1, s.1, p. 43-52, 1990.

KRISHNA, G.G. Role of potassium in the pathogenesis of hypertension. **Am J Med Sci.**, v. 307, s.1, p. S21-51, 994.

KYGER, E.R.; BLOCK, W.J.; ROACH, G. Adverse effects of protein malnutrition on myocardial function. **Surgery.**, v. 84, p. 147-156, 1978.

LAHLOU S.; LIMA P.F.A.; INTERAMINENSE L.F.L.; DUARTE G.P. Blunted Central Bromocriptine-Induced Tachycardia in Conscious, Malnourished Rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 92, n. 4, supl.6, abril, p. 189-194, 2003.

LAHLOU, S.; LEAL, L. F.; FIGUEIREDO, A. F.; DUARTE, G. P. Pressor Responsiveness to Intravenous Quinpirole is Blunted in Malnourished, Conscious Rats: Central vs. Peripheral and Spinal Mechanisms. **J Cardiovasc Pharmacol**, v. 44, p.16–25, 2004.

LANGLEY-EVANS, S.C.; JACKSON, A.A. Captopril normalises blood pressure in rats with hypertension induced by fetal exposure to maternal low protein diets. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 110, p. 223-228, 1995.

LANGLEY-EVANS, S.C.; JACKSON, A.A. Increased systolic blood pressure in adults rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. **Clin. Sci.**, v. 86, p. 217-222, 1994.

LANGLEY-EVANS, S.C.; WELHAM, S.J.; SHERMAM, R.C.& JACKSON,A.A. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. **Clinical Science**, v. 91, p. 607-615, 1998.

LAW, M. Salt, blood pressure and cardiovascular diseases. **J. Cardiovasc Risk**, v. 7, p. 5, 2000.

LAW, M.R.; FROST, C.D.; WALD, N.J. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III Analysis of data from trials of salt reduction. **B.M.J.**, v. 302, p. 819, 1991.

LEISTIKOW, E.A. Is coronary artery disease initiated perinatally? **Semin. Thromb. Hemost.**, v. 24, p. 139-143, 1998.

LIMA, P.F.A. Efeito da Má Nutrição Perinatal sobre a resposta β -Adrenérgica Cardíaca em Ratos Adultos. Recife: Universidade Federal de Pernambuco. **Dissertação** (Mestrado), 2003.

LINDER, M.C. Nutrition and Metabolism of Fats. Nutritional biochemistry and metabolism with clinical applications. **Appleton & Lange**, 2 ed, 1991.

LUCAS, A. Programming by early nutrition: in experimental approach. **Journal of Nutrition**, v. 128, p. 401S-406S, 1998.

MACGREGOR, G.A.; MARKANDU, N.D.; CAPPUCCHIO, F.P. Sodium, high blood pressure and calcium antagonists. In: *Recent aspects in calcium antagonism*. **Stuttgart-New York**, Schattauer, p. 177-83. 1985.

MAGALHÃES, J.C.G.; DA SILVEIRA, A.B.; MOTA, D.L.; PAIXÃO, A.D. Renal function in juvenile rats subjected to prenatal malnutrition and chronic salt overload. **Experimental Physiology**, v. 91, n. 3, p. 611–619

MANNING, J. & VEHASKARI, V.M. Low birth weight associated adult hypertension in the rat. **Pediatr Nephrol**, v. 16, p. 417–422, 2001.

MANNING, J.; BEUTLER, K.; KNEPPER, M.A. & VEHASKARI, V.M. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 283, p. F202–F206, 2002.

MASSIN, M.M.; WITHOFS, N.; MAEYNS, K.; RAVET, F. THE Influence of Fetal and Postnatal Growth on Heart Rate Variability in Young Infants. **Cardiology**, v. 95, p. 80-83, 2001.

MARICHICH, E.S.; MOLINA, V.A.; ORSINGHER, O.A. Persistent changes in central catecholaminergic system after recovery of perinatally undernourished rats. **J. Nutr.**, v. 109, p. 1045-1050, 1979.

MARÍN, M.C.; TOMÁS, M.E.; SERRES, C.; MERCURI, O. Protein-energy malnutrition during gestation and lactation in rats affects growth rate, brain development and essential fatty acid metabolism. **J. Nutr.**, v. 125, p. 1017-1024, 1995.

MCCANCE, R.A.. Food, growth, and time. **Lancet**, v. 2, p. 671-676, 1962.

MCCARRON, D.A.; MORRI, C.D.; HENRY, H.J.; STANTON, J.L. Blood pressure and nutrient intake in the United States. **Science**, v. 224, p. 1392, 1984.

McDONALD, A.H. Mechanisms affecting heart-rate In: The study of heart-rate variability. Part 1. **Claredon Press**. Oxford, p. 3-12.

MCKNIGHT, K.A.; RUPP, H.;DHALLA, K.S. Biphasic changes in heart performance with food restriction on rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 87, p. 1909-1913, 1999.

MELO, A. P. R. Restrição nutricional em distintas fases do aleitamento materno e desenvolvimento cerebral da prole avaliado no rato. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, **Dissertação** (Mestrado), p. 67, 1994.

MICHELINI, L. C.; KRIEGER, E. M. Aortic caliber changes during development of hipertension in freely moving rats. **Am. J. Physiol.**, v. 250, p. H667-H671, 1986.

MICHELINI, L. C.; OLIVEIRA, M.; SANTOS, M. Baroreceptor reflex control of heart rate during development of coarctation hypertension. **Hypertension**, v. 19, suplemento 2, II-159-II-163, 1992.

MONTEIRO, F.M.F. Avaliação dos efeitos da Dieta Básica Regional sobre os parâmetros cardiovasculares em ratos Wistar acordados. 98p. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, **Tese (Mestrado)**, 1999.

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. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.**, v. 34, p. 271-280, 2001.

MORNAGUI, B.; GRISSA, A.; DUVAREILLE, M.; GHARIB, C.; KAMOUN, A.; FAZZA, S.E.; GHARBI, N. Vassopressin and nitric oxide synthesis after three days of water or food deprivation. **Akdémiai Kiadó**, v. 57, n. 1, p. 1-11, 2006.

MUNTZEL, M.S.; HAMIDOU, I.; BARRET, S. Metformin Attenuates Salt induced **Hypertension** in Spontaneously Hypertensive rats. *Hypertension*, v. 33, p. 1135-1140, 1999.

NAISMITH, D.J. AND MORGAN, B.L.G. The biphasic nature of protein metabolism during pregnancy in the rat. **Br. J. Nutr.**, v. 36, p. 563-566, 1976.

NEGRÃO, C.E.; MOREIRA, E.D.; SANTOS, M.C.L.M.; FARAH, V.M.A. e KRIEGER, E. M. Vagal Function impairment after exercise training. **Jour. Appl. Physiol.**, v. 72, n. 5, p.1749-1753, 1992.

NUTTER, D.O.; MURRAY, T.G.; HEYMSFIELD, S.B. The effect of chronic protein-calorie undernutrition in the rat on myocardial function and cardiac function. **Circ. Res.**, v. 45, p. 151-161, 1979.

OKOSHI, K.; MATSUBARA, L. S.; OKOSHI, M. P.; CICOGNA, A. C.; FIORETTO, J. R.; PADOVANI, C. R.; ARAGON, F. F.; MATSUBARA, B. B. Food restriction-induced myocardial dysfunction demonstrated by the combination of in vivo and in vitro studies. **Nutrition Research.**, v. 22, p. 1353-1364, 2002.

OLUBODUN, J. O. B. Nutritional factors and heart failure in Nigerians with hypertensive heart disease. **Int. J. Cardiol.**, v. 35, p. 71-76, 1992.

ONAT, A.; HERGENÇ, G.; SARI, I.; TÜRKMEN, S.; CAN, G.; SANSOY, V. Dyslipidemic hypertension: Distinctive features and cardiovascular risk in a prospective population-based study. **Am. J. of Hypertension**, v. 18, s. 3, p. 409-416, 2005.

OPARIL, S.; ZAMAN, A.; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of Hypertension. **Ann. Intern. Med.**, v. 139, p. 761-776, 2003.

OZAKI, T.; NISHINA, H.; HANSON, M.A.; POSTONT, L.. Dietary restriction in pregnant causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. **Journal of Physiology**, v. 530.1, p. 141-152, 2001.

PAIXAO, A.D.; MACIEL, C.R.; TELES, M.B.; FIGUEIREDO-SILVA, J. REGIONAL Brazilian diet-induced low birth weight is correlated with Changes in Renal Hemodynamics and Glomerular morphometry in adult age. **Biol. Neonate**, v. 80.3, p. 239-246, 2001.

PISSAIA, O.; ROSSI, M.A.; OLIVEIRA, J.S.M. The heart in protein-Calorie Malnutrition in rats: Morphological, Eletrophysiological and Biochemical Changes. **J. Ntr.**, v. 110, p. 2035-2044, 1990.

PINE, A. E JESSOP, N.S. Maternal protein reserves and their influence on lactational performance in rats 3. The effects of dietary protein restriction and stage of lactaion on milk composition. **British Journal of Nutrition**, v. 72, p. 815-830, 1994.

PEREZ, H.; RUIZ, S.; SOTO-MOYANO, R. Prenatal malnutrition-induced hypertension in Young rats is prevented by neonatal capsaicin treatment. **Neuroscience Letters**., v. 328, p. 253-256, 2002.

RASMUSSEN, K.M. Effects under and overnutrition on lactation in laboratory rats. **J. Nutr.**, v. 128, n. 2, p. 3905-3935, 1998.

RIBEIRO, J. M.; SANTOS, R.A.S.; PESQUERO, J. B.; BADER, M.; KRIEGER, E. M. Autonomic control in rats with overactivity of tissue renin–angiotensin or kallikrein–kinin system. **Regulatory Peptides**, v. 129, p.155–159, 2005.

ROSSI, M.A.; OLIVEIRA, J.S.; ZUCOLOTO, S.; PISSAIA, O.; COSTA, R.S. Effect of protein-calorie malnutrition on catecholamine levels and weight of heart in rats. **J. Neural Transm.**, v. 48, n.2, p. 85-99, 1980.

SLOAN, N. L.; LEDERMAN, S. A.; LEIGHTON, J.; HIMES, J. H.; RUSH, D. The effect of prenatal dietary protein intake on birth weight. **Nutrition Research**, v. 21, p. 129-139, 2001.

SCHOCKEN, D. D.; KOLLOWAY, D.; POWERS, P. S. Weight loss and the heart. Effects of anorexia nervosa and starvation. **Arch Inter. Med.**, v. 149, p. 877-881, 1989.

SCRIMSHAW, N.S. The relation between fetal malnutrition and chronic disease en later life. **B. M. J.**, v. 315, p. 825-826, 1997.

STAMLER, J.; ELLIOTT, P.; KESTELOOT, H.; ET AL. Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure findings for 10.020 men and women in the Intersalt study. Intersalt Cooperative Research Group. International study of salt and blood pressure. **Circulation**, v. 94, p. 1629, 1996.

TALNER, N.S. Cardiac changes in the malnourished child. **Nestlé Nutrition Workshop Series**, v. 19, p. 229-244, 1990.

TANADE, V. V. . SIGNIFICANCE OF CHOLESTETOL in health and disease. In. J. **Clin. Pharmacol. The Toxicol.**, v. 31, n. 6, p. 276-84, 1993.

TEODÓSIO, N.R.; LAGO, E.S.; ROMANI.S.A.M.; GUEDES, R.C.A. A regional basic diet from Northeast Brazil as a dietary model of experimental malnutrition. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, v. 40.4, p. 533-547, 1990.

TOBIAN, L.; GANGULI, M.; JOHNSON, M.A.; IWAI, J. Influence of renal postagladins and dietary linoleate on hypertension in Dahl rats. **Hypertension**, v. 4, p.149, 1982.

TONKISS, J.; TRZCINSKA, M.; GALLER, J.R.; RUIZ-APAZO, N.; HERRERA, V.L.M. Prenatal malnutrition induced changes in blood pressure. Dissociation of stress and nonstress responses using radiotelemetry. **Hypertension.**, v. 32, p. 108-114,1998.

VAGERO, D.; LEON, D. Ischaemic heart disease and low birth weight: a test of the fetal origins hypothesis from the Swedish Twin Registry. **Lancet**, v. 343, n. 8892, p. 260-263, 1994.

VEHASKARI, V.M.; STEWART, T.; LAFONT, D.; SOYEZ, C.; SETH, D.; MANNING, J. Kedney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 287, p. F262-F267, 2004.

WHELTON, P.K.; HE, J.; CUTLE, J.A.; ET AL. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **JAMA**. v. 277, p. 1624-1632, 1997.

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

ZANDI-NEJAD, K.; LUYCKX, V.A.; BRENNER, B.M. Adult Hypertension and Kidney Disease. The role of fetal programming. **Hypertension**, v. 47, p. 502, 2006.

ZICHA, J.; KUNES, J. Ontogenetic aspects of hipertension development: analysis in the rat. **Physiol. Rev.**, v. 79, p. 1227-1282, 1999.

ZUREIK, M.; BONITHON-KAPP, C.; LECOMTE, E.; SIEST, G.; DUCIMETIÈRE, P. Weights at birth and in early infancy, sitolic pressure, and left ventricular structure in subjects aged 8 to 24 years. **Hypertension**, v. 27, p. 339-345, 1996.

WILLETTE, R.N; PUNNEN, S.; KRIEGER, A.J.; AND SAPRU, H.N. Cardiovascular control by cholinergic mechanisms in the rostral ventrolateral medulla. **American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 231, s. 2, p. 457-463, 1984.

Apêndice A: Peso corporal dos ratos submetidos à dieta Labina® , grupo GC e Dieta Básica Regional hiperssódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame- DBRhPD durante 16 semanas após o nascimento.

DIAS	Semanas	GRUPOS		
		GC (n=14)	DBRhA (n=21)	DBRhPD (n=18)
01	00	6.6±0,31	6.2 ±0,38	7.2 ±0,14
07	01	16.9±0,66	11.4 ±0,46	17.6 ±0,55
14	02	28.1±1,01	13.7 ±0,64 *	28.6 ±0,76Ø
21	03	49.1±2.15	18.6 ±0.73 *	45.7 ±1,95 Ø
28	04	85.3±2.89	34.0 ±1.48*	54.3 ±1,73 Ø
35	05	123.5 ±3.66	63.5 ±2.42 *	64.8 ±2,11 †
42	06	157.5 ±2.96	100.8 ±3.84 *	71.7 ±2,09 † Ø
49	07	188.0±4.60	125.8 ±4.08 *	76.2 ±2,06 † Ø
56	08	224.4±4.99	165.8 ±4.64 *	80.3 ±2,92 † Ø
63	09	248.0±4.96	184.7 ±5.10 *	83.7±3,13 † Ø
70	10	271.4±4.98	206.0 ±5.48 *	90.6 ±2,77 † Ø
77	11	280.0 ±18.73	218.9 ±5.60 *	97.3 ±3,36 † Ø
84	12	292.9 ±5.41	228.3 ±6.24 *	107.3 ±4,22 † Ø
91	13	298.3 ±4.96	233.5 ±7.19*	109.9 ±3,88 † Ø
98	14	307.0 ±4.79	242.1 ±7,66 *	124.7 ±4,88 † Ø
105	15	311.9 ±5,91	251.2 ±8,00 *	128.9 ±4,84 † Ø
112	16	323.7 ±5,76	257.3 ±7,41 *	138.7 ±5,35 † Ø

Os resultados são expressos em médias ± EPM.

* p < 0,05, GC vs DBRhA

† p < 0,05, GC vs DBRhPD

Ø p < 0,05, DBRhA vs DBRhPD

n= número de animais.

Apêndice B: Valores basais médios da Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Média (PAM), Frequência Cardíaca (FC) e FC intrínseca (FCi), de ratos não anestesiados submetidos à dieta Labina®, grupo GC e Dieta Básica Regional hiperossódica (DBRh), nas fases de Aleitamento-DBRhA e Pós-desmame- DBRhPD .

Grupos	Variáveis Hemodinâmicas				
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	FC (bpm)	FCi (bpm)
GC (n=7)	114.4 ± 2.3	81.6 ± 1.6	97.4 ± 1.9	324.6 ± 5.8	390.0 ± 0.2
DBRhA (n=7)	107.4 ± 2.3	80.8 ± 2.0	94.0 ± 2.1	348.9 ± 9.6	385.8 ± 10.9
DBRhPD (n=7)	126.0 ± 1.5†	93.9 ± 3.4 †	109.0 ± 2.4 †	406.8 ± 10.0†∅	395.9 ± 6.2

Os resultados são expressos em médias ± EPM.

* p < 0,05, GC vs DBRhA

† p < 0,05, GC vs DBRhPD

∅ p < 0,05, DBRhA vs DBRhPD

n= número de animais.

Apêndice C: Valores médios das variáveis autonômicas: Tônus Simpático (TS), Tônus Vagal (TV), Efeito Simpático (ES) e Efeito Vagal (EV), de ratos não anestesiados, submetidos à dieta Labina®, GC e Dieta Básica Regional hiperossódica (DBRh), nas fases de Aleitamento -DBRhA e Pós-desmame -DBRhPD.

GRUPOS	VARIÁVEIS AUTONÔMICAS			
	TS (bpm)	TV (bpm)	ES (bpm)	EV (bpm)
GC (n=7)	50.8±3.8	73.8±9.2	13.1±3.9	116.3±5.4
DBRhA (n=7)	75.9±8.9 *	45.3±5.2 *	27.3±11.6	95.7±14.3
DBRhPD (n=7)	79.2±5.5 †	40.9±5.7 †	42.9±11.4 †	68.4±10.4†

Os resultados são expressos em médias ± EPM.

* p < 0,05, GC vs DBRhA

† p < 0,05, GC vs DBRhPD

n= número de animais.