

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

***Avaliação do Balanço Autonômico Cardíaco de Ratos***  
***Submetidos a uma Dieta Hipoproteica***

**AUTOR: Carlito D'Angelo Drumond Martins**  
**ORIENTADOR: Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Júnior**  
**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luciano Fernandes Gonçalves**

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

**Ouro Preto, novembro de 2007**

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

M386a Martins, Carlito D'Angelo Drumond.

Avaliação do balanço autonômico cardíaco de ratos submetidos a uma dieta hipoprotéica [manuscrito] / Carlito D'Angelo Drumond Martins. – 2007.  
x, 53 f.: il., color.; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Jr.  
Co-orientador: Prof. Dr. Luciano Fernandes Gonçalves.

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

Área de concentração: Bioquímica estrutural e fisiológica.

1. Variabilidade da frequência cardíaca - Teses. 2. Desnutrição - Teses.  
3. Atropina - Teses. I. Universidade Federal de Ouro Preto. II. Título.

CDU: 616.12-008.3

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

**Há pessoas que desejam saber só por saber, e isso é curiosidade; outras, para alcançarem fama, e isso é vaidade; outras, para enriquecerem com a sua ciência, e isso é um negócio torpe; outras, para serem edificadas, e isso é prudência; outras, para edificarem os outros, e isso é caridade.**

**(S. Tomás de Aquino)**

## *Dedicatória*

*À minha família, José Antônio, Célia e  
Angelita, que sempre me apoiou e lutou junto  
comigo para que esse sonho se realizasse.  
Amo vocês.*

# *Agradecimentos*

*A Deus, pelo dom da vida.*

*Aos Meus Pais, José Antônio e Célia, obrigado pelo amor incondicional e pela boa educação que me proporcionaram.*

*À minha irmã, Angelita, pelo amor, amizade e companheirismo.*

*À Juliana, obrigado por estar sempre ao meu lado e por me fazer tão feliz.*

*À madrinha Lia, que sempre me incentivou e apoiou durante esta jornada.*

*Aos irmãos da República Kome Keto, minha segunda família.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Júnior, pelas oportunidades proporcionadas, pela confiança, pelos ensinamentos e acima de tudo pela amizade.*

*Ao Prof. Dr. Luciano Gonçalves Fernandes, pelos ensinamentos e pela amizade.*

*A todos do Laboratório de Fisiologia Cardiovascular pela amizade, incentivo, apoio, companheirismo, ensinamentos e diversão.*

*À Universidade Federal de Ouro Preto, gratuita e de qualidade, por todos os ensinamentos.*

*Às instituições de apoio à pesquisa, que proporcionaram condições para que este trabalho fosse realizado.*

*Ao Prof. Dr. Márcio Flávio Dutra Moraes, pelo exemplo, amizade, paciência, simplicidade, prontidão, nobreza e presteza de seus ensinamentos.*

*Ao Prof. Dr. Marcelo Eustáquio Silva, pelo apoio e pela prontidão.*

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

*À Cida, pela amizade e por toda a assistência prestada.*

*Aos colegas de mestrado, professores e colegas do NUPEB pelo convívio, auxílio e companheirismo.*

## **Resumo**

Estudos anteriores do nosso laboratório demonstraram, em ratos, que a desnutrição protéica pós desmame promove aumento dos níveis basais de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média, além de aumentar a variabilidade destes parâmetros. Foram demonstrados também aumento na sensibilidade do reflexo baroreceptor e aumento da atividade do sistema renina-angiotensina nesses animais. No presente estudo avaliamos o balanço autonômico cardíaco, assim como o tônus simpático e parassimpático para o coração de ratos desnutridos. Foram utilizados 30 ratos Fischer, machos, divididos em 2 grupos: controle (n=16) que recebeu dieta com 15% de proteína e desnutrido (n=14), 6% de proteína. Os animais desnutridos apresentaram FC elevada em relação ao grupo controle ( $432 \pm 16$  vs.  $367 \pm 5$  bpm). Após administração de atropina (anticolinérgico antimuscarínico) observamos um aumento da FC do grupo controle ( $371 \pm 6$  vs.  $427 \pm 15$  bpm), enquanto a FC do grupo desnutrido não se alterou ( $438 \pm 24$  vs.  $472 \pm 38$  bpm). A administração de metoprolol (bloqueador  $\beta_1$ -adrenérgico) promoveu uma redução da FC no grupo desnutrido ( $428 \pm 24$  vs.  $355 \pm 16$  bpm) mas não alterou a FC do grupo controle ( $363 \pm 8$  vs.  $363 \pm 8$  bpm). O duplo bloqueio promoveu redução da FC no grupo desnutrido ( $342 \pm 14$  bpm) sem alterar a FC no grupo controle ( $382 \pm 6$  bpm). Além disso, a FC intrínseca (após o duplo bloqueio) do grupo desnutrido se mostrou menor que o grupo controle. A avaliação do tônus simpático e parassimpático fornece informações sobre a capacidade de cada um desses braços em alterar a FC intrínseca. O tônus simpático está aumentado nos animais submetidos à dieta hipoproteica quando comparado ao grupo controle ( $131 \pm 17$  vs.  $41 \pm 11$  bpm). Já a participação parassimpática encontra-se diminuída nos animais desnutridos quando comparada ao controle ( $8 \pm 5$  vs.  $-22 \pm 9$  bpm). A análise da variabilidade da FC no domínio da frequência demonstrou um predomínio do braço simpático sobre o parassimpático. A relação LF/HF dos animais desnutridos se mostrou aumentada em relação ao controle ( $0,43 \pm 0,03$  vs.  $0,34 \pm 0,02$ ). Os resultados apresentados indicam que a restrição protéica foi capaz de promover uma disfunção autonômica

cardíaca em ratos. Tal disfunção envolve tanto o aumento da atividade simpática cardíaca quanto uma redução da atividade vagal.

## ***Abstract***

Previous studies from our laboratory showed that protein malnutrition promoted an increase in basal levels of heart rate (HR), mean arterial pressure, and in the variability of these parameters. It was also demonstrated an increasing in the sensitivity of the baroreceptor reflex and in the activity of the renin-angiotensin system of these animals. In the present study, we evaluated the cardiac autonomic balance, as well as the sympathetic and parasympathetic tonus to the heart of malnourished rats. Male Fischer rats were divided in 2 groups. The control group (n=16) received 15% of protein and the low protein (LP) group (n=14) received 6% of protein in diet. The HR was increased in LP group when compared with control ( $432 \pm 16$  vs.  $367 \pm 5$  bpm). After atropinergic blockade we observed an increasing in HR in the control group ( $371 \pm 6$  vs.  $427 \pm 15$  bpm), albeit it was not observed in LP group ( $438 \pm 24$  vs.  $472 \pm 38$  bpm). Metoprolol administration promoted a reduction in HR levels of LP animals ( $428 \pm 24$  vs.  $355 \pm 16$  bpm), but wasn't able to alter control levels of HR ( $363 \pm 8$  vs.  $363 \pm 8$  bpm). The autonomic blockade reduced HR in LP ( $342 \pm 14$  bpm) with no effect on control HR levels ( $382 \pm 6$  bpm). We also observed that the intrinsic heart rate of rats submitted to low protein diet was lower than in control rats. The evaluation of sympathetic and parasympathetic tonus provides information about the capacity of each of these branches in modifying intrinsic heart rate. The sympathetic tonus is augmented in LP animals when compared to controls ( $131 \pm 17$  vs.  $41 \pm 11$  bpm) and the parasympathetic is diminished in those animals ( $8 \pm 5$  vs.  $-22 \pm 9$  bpm). The heart rate variability analysis demonstrated a predominance of sympathetic over parasympathetic activity to the heart. The LF/HF ratio of malnourished rats was increased when compared to animals submitted to normal protein diet ( $0,43 \pm 0,03$  vs.  $0,34 \pm 0,02$ ). The results presented in this study indicate that the protein restriction was able to promote cardiac autonomic dysfunction in rats. Such dysfunction involves both, increasing in sympathetic cardiac activity and reduced vagal activity.

# Sumário

|                                                                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1- INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                                    | <b>1</b>  |
| 1.1 – DESNUTRIÇÃO .....                                                                                                                      | 1         |
| 1.2 – EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO SOBRE OS SISTEMAS FISIOLÓGICOS.....                                                                             | 3         |
| 1.3 – CONTROLE NEURAL DA FREQUÊNCIA CARDÍACA .....                                                                                           | 6         |
| <b>2 – OBJETIVOS.....</b>                                                                                                                    | <b>11</b> |
| 2.1 – OBJETIVO GERAL.....                                                                                                                    | 11        |
| 2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                                                                                                             | 11        |
| <b>3 – MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                                                                                         | <b>12</b> |
| 3.1 - MODELO ANIMAL .....                                                                                                                    | 12        |
| 3.2 – METODOLOGIA DA DESNUTRIÇÃO .....                                                                                                       | 12        |
| 3.3 – COMPOSIÇÃO QUÍMICA DAS DIETAS .....                                                                                                    | 13        |
| 3.4 – PREPARAÇÃO DAS DROGAS .....                                                                                                            | 14        |
| 3.5 – CONFECÇÃO DE CÂNULAS ARTERIAIS E VENOSAS .....                                                                                         | 15        |
| 3.6 – CONFECÇÃO DE ELETRODOS PARA REGISTRO ELETROCARDIOGRÁFICO .....                                                                         | 15        |
| 3.7 – IMPLANTE DOS ELETRODOS E DAS CÂNULAS ARTERIAIS E VENOSAS .....                                                                         | 16        |
| 3.8 – REGISTRO DA PRESSÃO ARTERIAL E DO ECG .....                                                                                            | 17        |
| 3.9 – PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....                                                                                                            | 18        |
| 3.10 – ANÁLISE DOS DADOS .....                                                                                                               | 19        |
| 3.10.1 – <i>Análise da Frequência Cardíaca e Pressão Arterial Média</i> .....                                                                | 19        |
| 3.10.2 – <i>Análise do Índice Autonômico Cardíaco</i> .....                                                                                  | 19        |
| 3.10.3 – <i>Análise do Tônus Autonômico Cardíaco</i> .....                                                                                   | 20        |
| 3.10.4 – <i>Análise da Variabilidade da FC no Domínio da Frequência</i> .....                                                                | 20        |
| 3.10.5 – <i>Análise Estatística</i> .....                                                                                                    | 20        |
| <b>4 - RESULTADOS .....</b>                                                                                                                  | <b>21</b> |
| 4.1 – EFEITO DA DESNUTRIÇÃO SOBRE O PESO CORPORAL DOS RATOS .....                                                                            | 21        |
| 4.2 – EFEITO DA DESNUTRIÇÃO SOBRE A FC E PAM BASAIS .....                                                                                    | 22        |
| 4.3 – EFEITO DO BLOQUEIO VAGAL SOBRE OS NÍVEIS DE FC E PAM.....                                                                              | 23        |
| 4.4 – EFEITO DO BLOQUEIO BETA-ADRENÉRGICO SOBRE OS NÍVEIS DE FC E PAM .....                                                                  | 24        |
| 4.5 – EFEITO DO DUPLO BLOQUEIO (VAGAL E BETA-ADRENÉRGICO) SOBRE OS NÍVEIS DE FC E PAM .....                                                  | 25        |
| 4.6 – EFEITO DA DESNUTRIÇÃO SOBRE O ÍNDICE AUTONÔMICO CARDÍACO .....                                                                         | 27        |
| 4.7 – EFEITO DA DESNUTRIÇÃO SOBRE O TÔNUS SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO.....                                                                    | 27        |
| 4.8 – EFEITO DA DESNUTRIÇÃO SOBRE A RELAÇÃO LF/HF E A PORCENTAGEM DE PARTICIPAÇÃO DE CADA UMA DESSAS<br>FREQUÊNCIAS SOBRE O PODER TOTAL..... | 29        |
| <b>5 – DISCUSSÃO .....</b>                                                                                                                   | <b>31</b> |
| <b>6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                                                                                                  | <b>38</b> |
| <b>7 – APÊNDICE.....</b>                                                                                                                     | <b>45</b> |
| <b>8 – PRODUÇÃO CIENTÍFICA .....</b>                                                                                                         | <b>51</b> |
| 8.1 – RESUMOS EM CONGRESSOS .....                                                                                                            | 51        |
| 8.2 – ARTIGO COMPLETO PUBLICADO EM PERIÓDICO.....                                                                                            | 53        |

## ***Lista de Figuras***

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Cronograma da metodologia de desnutrição protéica.....                                                                    | 13 |
| <b>Figura 2</b> - Modelo do Conector utilizado para registro de ECG .....                                                                   | 15 |
| <b>Figura 3</b> – Representação da janela de visualização do software Kananda® durante um experimento.....                                  | 17 |
| <b>Figura 4</b> - Esquema dos protocolos experimentais.....                                                                                 | 19 |
| <b>Figura 5</b> - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos.....                                                         | 21 |
| <b>Figura 6</b> - Níveis Basais de FC (A) e PAM (B) dos grupos controle e desnutrido .....                                                  | 22 |
| <b>Figura 7</b> - FC (A) e PAM (B) dos grupos controle e desnutrido após bloqueio vagal.                                                    | 23 |
| <b>Figura 8</b> - FC (A) e PAM (B) dos grupos controle e desnutrido após bloqueio beta-adrenérgico .....                                    | 24 |
| <b>Figura 9</b> - FC (A) e PAM (B) dos grupos controle e desnutrido após bloqueio duplo                                                     | 26 |
| <b>Figura 10</b> - Variação da FC dos grupos controle e desnutrido após bloqueio duplo..                                                    | 26 |
| <b>Figura 11</b> - Tônus simpático (A) e parassimpático (B) dos grupos controle e desnutrido .....                                          | 28 |
| <b>Figura 12</b> - Relação LF/HF dos grupos controle e desnutrido.....                                                                      | 29 |
| <b>Figura 13</b> - Percentual de participação de cada uma das bandas de frequência analisadas nos grupos controle (A) e desnutrido (B)..... | 30 |

## ***Lista de Tabelas***

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela I</b> - Composição química das dietas (g/100g de ração).....                                                  | 14 |
| <b>Tabela II</b> - Índice Autonômico Cardíaco dos grupos controle e desnutrido.....                                     | 27 |
| <b>Tabela III</b> - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos .....                                  | 45 |
| <b>Tabela IV</b> - Níveis basais de FC e PAM dos grupos controle e desnutrido.....                                      | 46 |
| <b>Tabela V</b> - FC e PAM antes e após bloqueio vagal .....                                                            | 47 |
| <b>Tabela VI</b> – FC e PAM antes e após bloqueio adrenérgico .....                                                     | 48 |
| <b>Tabela VII</b> – FC e PAM dos grupos controle e desnutrido após bloqueio dos braços simpático e parassimpático ..... | 49 |
| <b>Tabela VIII</b> – LF e HF basais e a relação LF/HF dos grupos controle e desnutrido..                                | 50 |

# 1- Introdução

## 1.1 – Desnutrição

A fome e a desnutrição, apesar de estarem intimamente ligadas, representam duas situações muito distintas. Pode-se dizer que têm fome aqueles cuja alimentação diária não aporta a energia requerida para a manutenção e funcionamento do organismo e para as atividades ordinárias do ser humano, e que sofrem de desnutrição aqueles que manifestam sinais e sintomas provenientes da insuficiência quantitativa ou qualitativa da dieta ou de doenças que determinem o mau aproveitamento biológico dos alimentos ingeridos (OMS/OPAS/UNICEF/FAO).

A desnutrição por carência de energia (calorias) e proteínas é a forma mais letal de má nutrição e tem um papel importante em pelo menos metade das mortes anuais de crianças no mundo em desenvolvimento. De acordo com a Organização Mundial de Saúde a desnutrição energético-protéica afeta uma em cada quatro crianças em todo o mundo: 150 milhões (26,7%) estão com baixo peso e 182 milhões (32,5%) têm o desenvolvimento retardado. Reconhece-se que 6,6 milhões das 12,2 milhões de mortes anuais entre crianças menores de cinco anos, ou seja, 54% das mortes infantis em países em desenvolvimento estão associadas à desnutrição. Além do sofrimento, a perda em termos de potencial humano traduz-se em custos sociais e econômicos que se tornam insustentáveis para esses países. Ainda de acordo com a OMS, a alimentação inapropriada de recém nascidos e crianças é responsável por um terço dos casos de desnutrição (World Health Organization, 2007). De acordo com o Programa Mundial de Alimentos das Nações Unidas, o Brasil é o país da América do Sul com o maior número de subnutridos, 15,6 milhões de pessoas. Apesar de esse número representar apenas cerca de 8% da população, a situação brasileira é considerada das mais críticas e paradoxais, uma vez que nosso país é um dos maiores produtores de alimentos do mundo.

A desnutrição pode se instalar na vida fetal ou após o nascimento. A avaliação da condição nutricional das mães de desnutridos mostrou que mais de 84% delas não apresentavam quadro de desnutrição, com um grande percentual de mães apresentando sobrepeso e até mesmo obesidade, sugerindo portanto, que em 84% das famílias, o alimento chega à mesa, mas este pode não estar sendo utilizado, preparado e nem ofertado de maneira eficiente (Nóbrega e cols., 1992).

Embora as taxas de obesidade infantil tenham aumentado significativamente nos últimos anos, o número de crianças desnutridas ainda é consideravelmente grande (Mondini & Monteiro, 1997; Sawaya e cols., 1995). Ainda hoje a desnutrição é considerada a doença que mais mata crianças abaixo de cinco anos (Sawaya, 2006). No Brasil, 10,5% das crianças com idade abaixo de 5 anos apresentam desnutrição moderada ou severa. A maior prevalência de desnutrição é na região nordeste, equivalendo a 18%, enquanto que a menor prevalência é na região sul, com 5% das crianças consideradas desnutridas (BENFAM - Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil, 1997).

Em 1995, em um estudo desenvolvido em favelas de São Paulo, Sawaya e colaboradores demonstraram uma prevalência de 30% de desnutrição e 15% de obesidade dentro da mesma comunidade. Neste mesmo estudo também foi demonstrado que 9% das casas possuíam pelo menos 01 membro que estava abaixo do peso e 01 que era obeso (Sawaya e cols., 1995).

A desnutrição causada por deficiência protéica é altamente prejudicial ao organismo uma vez que as proteínas são os maiores componentes estruturais das células, têm função de enzimas, componentes de membranas, hormônios, entre outros (Lehninger, 2005). Dos 20 aminoácidos que constituem as proteínas, 9 são considerados essenciais, ou seja, não são sintetizados pelo organismo e devem ser adquiridos através da alimentação. O suprimento de proteína dietética é essencial para manutenção da função e integridade celular, além da saúde e reprodução. A composição de proteínas da dieta é um fator importante a se considerar, visto que é a única fonte dos aminoácidos essenciais necessários ao bom funcionamento do organismo.

Várias são as formas de se induzir a desnutrição em animais de laboratório. Por exemplo, ela pode ser induzida durante a gestação, diminuindo o teor protéico da dieta das fêmeas grávidas (Tonkiss e cols., 1998) ou após o nascimento, aumentando-se o número de filhotes por ninhada durante a amamentação, o que leva à competição pelo leite materno (Bell & Slotkin, 1988). Pode-se também reduzir o conteúdo de proteínas da dieta oferecida à fêmea que está amamentando (Pedrosa & Moraes-Santos, 1987), ou aos filhotes logo após o desmame (Agarwal e cols., 1981). A dieta hipoprotéica pode ainda ser oferecida para o animal em outras fases da vida (Ferreira e cols., 2003; Lukoyanov & Andrade, 2000). O rato é o animal mais utilizado nestes estudos, pois além de ser de fácil manuseio e se adequar às diferentes metodologias de desnutrição, ele possui metabolismo acelerado. Esta última característica possui relevância especial porque permite investigações experimentais rápidas, principalmente daqueles distúrbios promovidos apenas tardiamente pela desnutrição no ser humano.

## **1.2 – Efeitos da Desnutrição sobre os Sistemas Fisiológicos**

Diversos sistemas são afetados pela desnutrição, o que pode levar ao mau funcionamento de órgãos e conseqüentemente ao desenvolvimento de doenças. A gravidade dessas alterações é dependente do tempo de exposição e da fase da vida em que o indivíduo é submetido à desnutrição.

Vários autores já demonstraram em humanos que a desnutrição nas fases iniciais da vida leva a um crescimento deficiente, ou seja, crianças desnutridas são mais baixas e pesam menos que deveriam para a sua idade. Em animais também se observa um prejuízo no desenvolvimento, com depleção de massa muscular e diminuição do peso (Winick & Noble, 1966).

Diversos estudos têm demonstrado que doenças cardiovasculares e condições associadas a elas, como hipertensão e diabetes não insulino-dependente, podem se originar devido a um desenvolvimento debilitado durante a vida fetal e infância. Essas doenças seriam conseqüências de um quadro de

“programação”, onde um estímulo ou insulto em período crítico ou sensível no início da vida resulta em alterações fisiológicas e metabólicas a longo prazo. Existem janelas de tempo críticas durante as quais a maturação deve ocorrer e a falha nesse processo de maturação pode ser irreversível (Barker & Clark, 1997).

Já foi visto que a desnutrição intra-uterina leva a uma redução da expectativa de vida em ratos (Langley-Evans & Sculley, 2006). Em 1990, Barker e colaboradores demonstraram que o ambiente intra-uterino possui um efeito importante sobre a pressão sanguínea e o desenvolvimento de hipertensão em humanos. Nesse estudo ficou evidente que os níveis de pressão sanguínea e o risco de se desenvolver hipertensão na vida adulta estão fortemente relacionados com o peso ao nascer (Barker e cols., 1990; Franco e cols., 2006). Além disso, o desenvolvimento de outras condições patológicas como o diabetes tipo II (Phillips e cols., 1994), doenças renais (Hoy e cols., 1999) e doenças coronarianas (Barker e cols., 1993) têm sido associado ao baixo peso ao nascer.

Em ratos foi demonstrado que a desnutrição protéica leva a alterações na hemodinâmica renal. Esses animais apresentaram redução na atividade de renina plasmática, diminuição na produção de prostaglandinas, aumento na resistência vascular intra-renal e diminuição do fluxo renal plasmático e da taxa de filtração glomerular (Benabe e cols., 1993). Ainda nesse trabalho foi observado um aumento do número de receptores do tipo AT1 tanto no córtex quanto na medula do rim dos animais desnutridos. Já foi demonstrado também um aumento da expressão de renina e mRNA para enzima conversora de angiotensina (ECA) em animais submetidos à dieta hipoprotéica, o que segundo o autor pode ser responsável pelas alterações na hemodinâmica renal observada nesses animais (Martinez-Maldonado e cols., 1993). Em outros trabalhos foi observada uma redução no número total de néfrons provocando uma alteração na função renal (do Carmo Pinho e cols., 2003). Observou-se também em ratos desnutridos durante a gestação, uma significativa redução do peso renal, tanto absoluto quanto relativo e prejuízo na glomerulogênese, mesmo após o nascimento (Lucas e cols., 1997).

Vários estudos epidemiológicos também têm associado a desnutrição em alguma fase da vida ao desenvolvimento de doenças. Sawaya e colaboradores já demonstraram em diversos estudos que indivíduos desnutridos apresentam maior risco de se tornarem obesos, hipertensos e de desenvolverem diabetes tipo II e doenças cardiovasculares na vida adulta (Sawaya e cols., 1995; Sawaya e cols., 2003; Sawaya & Roberts, 2003; Sawaya e cols., 2005).

O sistema nervoso também é afetado pela desnutrição. Sabe-se que a desnutrição protéica ou protéico-calórica ocorrida nos primeiros anos de vida está associada a alterações neuro-anatômicas, neuro-químicas e comportamentais tanto em animais quanto em seres humanos (Almeida e cols., 1996). A mielinização (Reddy e cols., 1979), assim como a formação da mielina e de seus constituintes (colesterol, galactolipídeos e fosfolipídeos) em cérebros de ratos desnutridos também são reduzidos (Egwm e cols., 1986). Em 2000, Lukoyanov e colaboradores demonstraram que a manutenção de uma dieta hipoprotéica por um período prolongado leva à perda de neurônios e sinapses do hipocampo, acompanhado de um prejuízo substancial de comportamentos hipocampo-dependentes (Lukoyanov & Andrade, 2000).

Ratos alimentados com uma dieta contendo 7% de proteína apresentaram aumento da atividade do sistema nervoso simpático quando comparados a animais que receberam dieta contendo 22% de proteína (Young e cols., 1985). Nesse estudo verificou-se que a restrição protéica levou a um aumento do processo de “turnover” de norepinefrina, e que esse aumento é independente da diminuição da tirosina oferecida na dieta. Esse mesmo estudo evidenciou que a acentuação da atividade simpática periférica observada nos animais desnutridos é consequência de um aumento da descarga simpática central. A desnutrição protéico-calórica imposta durante o período de amamentação causou um prejuízo no mecanismo de regulação da liberação central de noradrenalina, o que leva ao aumento da concentração desse neurotransmissor no córtex cerebral desses animais (Belmar e cols., 1996).

Ratos submetidos a uma dieta hipoproteica logo após o período de amamentação apresentaram prejuízo do potencial secretório das células  $\beta$

pancreáticas, o que pode ser atribuído a um aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática nesses animais (Leon-quinto e cols., 1998).

Dados do nosso laboratório também demonstram efeitos deletérios da desnutrição após o período de amamentação sobre o sistema cardiovascular. Tropa e colaboradores em 2001 demonstraram um aumento da sensibilidade do barorreflexo e do reflexo Bezold-Jarisch em animais submetidos a uma dieta contendo 6% de proteína. Ainda nesse trabalho foi observado aumento do tônus vasomotor simpático nesses animais (Tropa e cols., 2001). Utilizando o mesmo modelo animal, Oliveira e colaboradores observaram aumento dos níveis basais de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA), além do aumento da variabilidade desses parâmetros quando analisados no domínio do tempo (Oliveira e cols., 2004). Loss e colaboradores demonstraram uma perturbação da homeostase cardiovascular decorrente da desnutrição protéica. Nesse trabalho foram demonstradas alterações no ganho do barorreflexo antes e após bloqueios autonômicos além de alteração no período de latência da resposta barorreflexa. Ainda segundo o autor essas alterações na modulação da atividade autonômica eferente seriam responsáveis pela manutenção dos altos valores de FC e PAM basais (Loss e cols., 2007). Trabalho realizado por Gomide e colaboradores (2007) demonstrou uma importante interação entre o sistema renina-angiotensina e o sistema simpático vasomotor. Esses autores mostraram uma hiperatividade do eixo renina-angiotensina na gênese da pressão arterial em animais desnutridos (Gomide, 2007).

### **1.3 – Controle Neural da Frequência Cardíaca**

O sistema nervoso autonômico é formado por uma coleção de neurônios aferentes e eferentes que ligam o sistema nervoso central (SNC) aos órgãos efetores. Os dois braços eferentes do sistema nervoso autonômico – simpático e parassimpático – consistem de vias paralelas e diferencialmente reguladas constituídas de neurônios colinérgicos (neurônios pré-ganglionares) localizadas no

SNC que inervam gânglios (por exemplo, gânglio simpático para- ou pré-vertebral), glândulas (glândula adrenal) ou redes neurais de complexidade variada (rede ganglionar entérica ou cardíaca) localizadas fora do SNC. Esses gânglios e redes periféricas contêm os neurônios motores (neurônios ganglionares) que controlam o músculo liso e outros alvos viscerais. Os neurônios ganglionares simpáticos que controlam alvos cardiovasculares são primariamente noradrenérgicos (Guyenet, 2006).

O controle neural da circulação opera via neurônios parassimpáticos que inervam o coração e via eferências simpáticas que inervam vasos sanguíneos, coração, rins e adrenais (Guyenet, 2006). Na maioria das condições fisiológicas, a ativação tanto do braço simpático quanto parassimpático é acompanhada de inibição do outro braço, razão que deu origem ao conceito de “balanço simpato-vagal” ou “balanço autonômico”. Isso é verdade não apenas para os reflexos surgidos predominantemente de áreas barorreceptoras, mas também para os surgidos a partir do coração (Malliani, 1999).

A atividade das células marca-passo do nódulo sino-atrial, portanto, está sob regulação contínua e é principalmente afetada por mecanismos neurais (Lombardi e cols., 1996). Na ausência tanto do sistema nervoso simpático quanto parassimpático o nódulo sino-atrial possui uma frequência de disparo intrínseca. Ao se induzir essa situação, através de bloqueios farmacológicos, por exemplo, obtém-se a frequência cardíaca intrínseca ou o intervalo R-R intrínseco. Quando a influência vagal é predominante sobre o coração, a frequência cardíaca é menor que a frequência cardíaca intrínseca. Já quando o braço simpático é o predominante, o que se observa é uma frequência cardíaca maior que a frequência cardíaca intrínseca (Goldberger, 1999).

As últimas décadas têm testemunhado o reconhecimento de uma significativa relação entre o sistema nervoso autonômico e mortalidade devido a problemas cardiovasculares, incluindo morte súbita. Evidências experimentais mostrando uma associação entre o risco de se desenvolver arritmias letais e sinais de aumento da atividade simpática e/ou diminuição da atividade parassimpática encorajaram pesquisadores a desenvolverem marcadores quantitativos da

atividade autonômica (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

É difícil se estabelecer qual o melhor índice para se caracterizar o balanço simpato-vagal. Montano e colaboradores acessaram as alterações sobre o balanço autonômico durante alterações graduadas do ângulo de inclinação (*tilt*) ao qual o paciente era submetido, utilizando o ângulo de inclinação como índice do balanço simpato-vagal (Montano e cols., 1994). Bootsma e colaboradores também relataram a relação entre alguns parâmetros do balanço simpato-vagal e o ângulo de inclinação (Bootsma e cols., 1994). Considerando conhecimentos já estabelecidos de que o aumento progressivo do ângulo de inclinação leva a alterações progressivas do balanço simpato-vagal no sentido de aumento da atividade simpática, torna-se claro que o ângulo de inclinação é uma medida sub-ótima desse balanço, particularmente porque ela não pode ser generalizada. Medições do ângulo de inclinação são aplicáveis apenas em situações onde o indivíduo pode ser submetido a esta situação e não levam em consideração as diferenças interindividuais no tônus autonômico. É improvável que um indivíduo com insuficiência cardíaca congestiva, inclinado a 30°, tenha o mesmo balanço simpato-vagal que indivíduo controle de mesma idade também submetido a essa inclinação (Goldberger, 1999).

Para se explorar este assunto mais detalhadamente, é necessário se ter um índice do balanço simpato-vagal que seja amplamente aceito e que obedeça alguns critérios como: 1) o índice deve variar similarmente entre indivíduos em resposta a diferentes estímulos autonômicos; 2) indivíduos submetidos às mesmas condições autonômicas devem apresentar uma variabilidade mínima do índice entre si; e 3) a resposta do índice às várias condições autonômicas devem refletir as alterações do estado fisiológico e ter uma interpretação significativa. De maneira mais específica, o índice deve fornecer informações do efeito resultante do sistema nervoso simpático e parassimpático (Goldberger, 1999).

Em 1999, Goldberger propôs a utilização de um índice para se acessar a influência do sistema nervoso simpático e parassimpático sobre o coração. Esse índice, conhecido na língua inglesa por Vagal-Sympathetic Effect, será aqui

traduzido por Índice Autonômico Cardíaco (IAC). Segundo o pesquisador o IAC é definido pela razão entre o intervalo R-R basal e o intervalo R-R intrínseco, ou seja, após o duplo bloqueio autonômico. Valores de IAC maiores que 1 refletem um predomínio vagal, enquanto valores menores que 1 refletem predomínio simpático (Goldberger, 1999). Segundo o autor o IAC é um índice bastante robusto do efeito do sistema nervoso simpático e parassimpático sobre o nódulo sino-atrial. Apesar de este não ser o único índice com potencial para se avaliar o balanço autonômico sobre o coração, ele certamente fornece uma descrição fisiologicamente apropriada desse balanço, além de poder ser aplicado em todas as condições de estímulos autonômicos testados. Apesar disso, essa metodologia apresenta limitações que impedem sua utilização como rotina na clínica, como por exemplo, a necessidade de se promover o bloqueio farmacológico dos braços simpático e parassimpático sobre o coração.

As possibilidades oferecidas por novas técnicas computadorizadas para quantificar as pequenas oscilações espontâneas das variáveis cardiovasculares (batimento-a-batimento) e em particular, em relação à eletrocardiografia (intervalo R-R) aumentaram a visão de que essas oscilações rítmicas poderiam gerar alguns discernimentos dentro dos mecanismos regulatórios neurais que operam em organismos íntegros, os quais estão submetidos a grandes variações na vida cotidiana.

Empregando o algoritmo da transformada rápida de Fourier (FFT), Akselrod e colaboradores (1981) provaram que a técnica de análise espectral da variabilidade da FC poderia ser utilizada como um método quantitativo para avaliar as flutuações na FC (Akselrod e cols., 1981). Vários métodos espectrais para análise do tacograma têm sido aplicados nas últimas décadas. A análise da densidade do “poder” espectral (Power spectral density) fornece informações básicas de como o “poder” (variância) se distribui em função da frequência. Geralmente dois grandes componentes presentes na variabilidade da FC são reconhecidos: um de alta frequência (High frequency - HF) relacionado à respiração e outro de baixa frequência (Low frequency - LF). O componente de alta frequência (HF) é aceito como um marcador da modulação vagal enquanto LF

pode ser considerado um marcador da modulação simpática. Além disso, pode-se também observar um componente menos expressivo de frequência muito baixa (VLF). Em humanos, os principais componentes são encontrados nas frequências de aproximadamente 0,1 Hz (LF) e 0,25 Hz (HF) (Malliani, 1999; Pagani e cols., 1986). Já em ratos esses mesmos componentes são encontrados nas frequências que variam de 0,20 - 0,75 Hz (LF) e 0,75 – 2,5 Hz (HF) (Dias da Silva e cols., 2001).

O “poder” de cada componente espectral é expressado graficamente pela sua área em valores absolutos ( $\text{ms}^2$ ). Entretanto, como os valores absolutos de componentes espectrais são altamente relacionados à variância, alguns outros índices que focassem principalmente na distribuição fracionária do “poder” se tornaram necessários. Isso pode ser conseguido calculando-se a razão LF/HF ou ainda transformando os valores absolutos de LF e HF em unidades normalizadas. As unidades normalizadas são obtidas dividindo-se o componente LF ou HF pelo “poder” total do qual o componente VLF foi previamente subtraído e multiplicando por 100 (Malliani, 1999). Em outras palavras, é feito o cálculo percentual de cada componente em relação ao “poder” total.

A variabilidade da FC representa um dos mais promissores marcadores da atividade autonômica. A importância clínica do estudo deste parâmetro no domínio da frequência se tornou evidente no final da década de 1980 quando ficou confirmado que a variabilidade da frequência cardíaca era um forte e independente prognosticador de mortalidade após o infarto agudo do miocárdio (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Como a determinação da FC depende da interação entre a atividade eferente simpática e parassimpática e de propriedades das células marca-passo cardíacas, a utilização dessa técnica pode levar à determinação da regulação autonômica tônica de uma maneira não invasiva (Pagani e cols., 1986).

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 – Objetivo Geral**

Avaliar a influência da desnutrição protéica pós-desmame sobre o balanço autonômico cardíaco de ratos.

### **2.2 – Objetivos Específicos**

- Avaliar a participação do componente simpático sobre a manutenção dos níveis basais de frequência cardíaca de ratos desnutridos;
- Avaliar a participação do componente parassimpático sobre a manutenção dos níveis basais de frequência cardíaca de ratos desnutridos;

## 3 – MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 - Modelo Animal

Neste trabalho foram utilizados ratos Fischer, machos, fornecidos pelo Laboratório de Nutrição Experimental, Escola de Nutrição, UFOP-MG de acordo com o Guide to the Care and Use of Experimental Animals (Olfert E.D. & Cross, 1993).

No acasalamento, duas fêmeas e um macho foram colocados em gaiolas plásticas de 47 x 33 x 15 cm. Após dez dias de acasalamento, os machos foram retirados e as fêmeas colocadas em gaiolas individuais. Durante o período de gestação os animais receberam ração comercial Socil® e água filtrada *ad libidum*. Após o nascimento, as ninhadas foram manipuladas aleatoriamente de maneira a manter oito filhotes por fêmea. As fêmeas continuaram recebendo ração comercial e água *ad libidum* e os filhotes foram amamentados durante 28 dias.

Os procedimentos complementares tais como higienização dos materiais que entraram em contato com os animais e preparo das camas (remoção de pó e esterilização) foram definidos por protocolos validados e em uso no nosso laboratório.

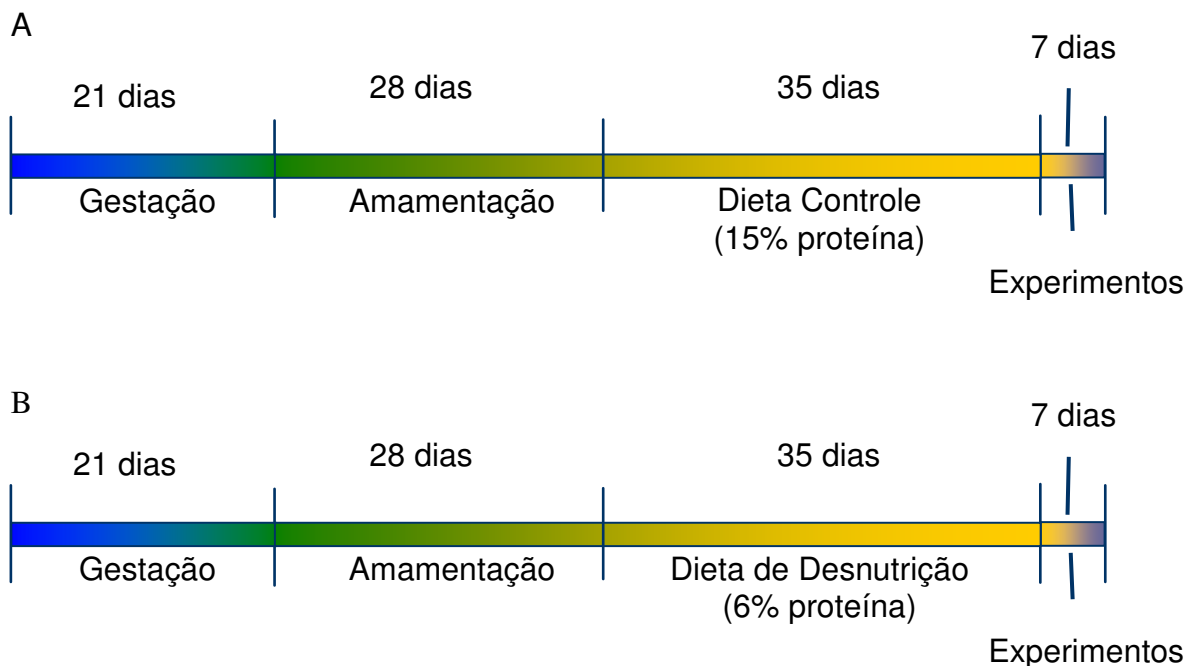
### 3.2 – Metodologia da Desnutrição

Após o desmame os machos da ninhada foram divididos em dois grupos:

- Controle: receberam dieta comercial contendo 15% de proteína (dieta controle) por 35 dias
- Desnutrido: receberam dieta semi-purificada com 6% de proteína (dieta de desnutrição) durante 35 dias.

Após o período de 35 dias recebendo dieta específica, os animais foram utilizados nos experimentos em no máximo 7 dias. Durante esse prazo os ratos continuaram recebendo a mesma dieta a qual haviam sido submetidos no período anterior e água à vontade. Estes animais foram submetidos a um ciclo

claro/escuro de 12 horas e mantidos à temperatura média de 22°C. Os cronogramas da metodologia de desnutrição estão representados na Figura 1 (A e B).



**Figura 1** - Cronograma da metodologia de desnutrição protéica

### 3.3 – Composição Química das Dietas

As dietas utilizadas nos modelos experimentais diferiram quanto ao teor protéico. A dieta do grupo controle foi ração comercial Socil® que apresentava 15% de proteína. A dieta para induzir a desnutrição apresentava 6% de proteína e foi preparada com elementos semi-purificados. A composição química das dietas está representada na Tabela I.

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

|                             | Controle | Desnutrido |
|-----------------------------|----------|------------|
| <b>Proteína (caseína)</b>   | 15       | 6          |
| <b>Amido de Milho</b>       | 70       | 79         |
| <b>Óleo de Soja</b>         | 8        | 8          |
| <b>Mistura de Sais</b>      | 5        | 5          |
| <b>Mistura de Vitaminas</b> | 1        | 1          |
| <b>Fibra (Celulose)</b>     | 1        | 1          |
| <b>Teor Calórico</b>        | 422 Kcal | 422 Kcal   |

### 3.4 – Preparação das Drogas

**Solução Salina 0,9%:** A solução veículo foi preparada dissolvendo-se 9,0 g de NaCl em q.s.p. 1000,0 mL de água destilada.

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

**Metil-atropina:** a solução foi preparada dissolvendo-se 50,0 mg de metil atropina em q.s.p. 10,0 mL de salina, de modo que a concentração de atropina na solução fosse de 5,0 mg/mL. A solução foi protegida da luz para evitar degradação, acondicionada em tubos de polietileno Eppendorf e armazenadas a -20°C até o momento do uso.

**Metoprolol:** A solução de metoprolol foi preparada dissolvendo-se 20,0 mg de tartarato de metoprolol em q.s.p. 10,0 mL de salina, de modo que a

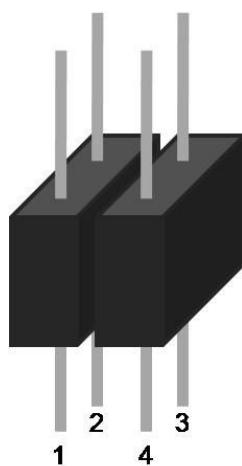
concentração de metoprolol na solução fosse de 2,0 mg/mL. A solução foi protegida da luz para evitar degradação, acondicionada em tubos de polietileno Eppendorf e estocada em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### 3.5 – Confeção de Cânulas Arteriais e Venosas

Para a confecção das cânulas foram utilizados tubos de polietileno PE-50 previamente soldados a tubos de polietileno PE-10. As dimensões dos tubos foram ajustadas de acordo com o peso do animal. Para o animal desnutrido foi utilizado aproximadamente 12 cm de PE50 soldado a 2 cm de PE10 para a artéria e 1,5 cm de PE 10 para a veia. Para o animal controle foi utilizado aproximadamente 16 cm de PE50 soldado a 4 cm de PE10 para a artéria e 2 cm de PE10 para a veia.

### 3.6 – Confeção de Eletrodos para Registro Eletrocardiográfico

Para a confecção dos eletrodos foram utilizados conectores de 4 pinos, sendo que cada um desses pinos foram soldados a fios de cobre finos, flexíveis e encapados. O esquema do conector utilizado está representado na Figura 2.



**Figura 2** - Modelo do Conector utilizado para registro de ECG

### 3.7 – Implante dos Eletrodos e das Cânulas Arteriais e Venosas

Depois de anestesiados com tribromoetanol (250 mg/Kg, i.p.), os animais foram submetidos a uma incisão no dorso, próximo ao pescoço, e outra incisão na região torácica, próximo ao osso esterno. Os fios de números 2, 3 e 4 do eletrodo foram passados subcutâneamente a partir do dorso até o peito do animal e suturados à musculatura peitoral formando o Triângulo de Einthoven. O fio de número 2 foi suturado próximo ao membro superior direito do animal, o fio de número 3 foi suturado próximo ao membro superior esquerdo e o fio de número 4 foi suturado próximo ao osso esterno. O fio de número 1 foi suturado na musculatura do dorso do animal, funcionando como terra.

Ainda sob anestesia do tribromoetanol os animais foram submetidos a uma incisão na face ventral da pata traseira direita. A artéria e a veia femorais foram dissecadas, expostas e cateterizadas com as cânulas previamente descritas. As porções de PE-50 foram conduzidas subcutaneamente até o dorso do animal.

Os animais tiveram todas as incisões suturadas de forma que o conector para registro eletrocardiográfico e as cânulas arterial e venosa permaneceram fixadas no dorso do animal permitindo que os registros de pressão arterial e eletrocardiografia fossem realizados com o animal acordado e com livre movimentação.

Após a cirurgia e antes que fossem instrumentados para realização dos registros, os animais foram acondicionados em gaiolas individuais mantidas na sala de experimentos sob condições de temperatura, luminosidade e níveis de ruído controlados durante 24 horas para recuperação. Durante este período continuaram recebendo água e ração ad libidum. Todos os experimentos foram realizados em ratos acordados e em livre movimentação dentro de uma gaiola apropriada para a realização dos mesmos (gaiola de Faraday).

### 3.8 – Registro da Pressão Arterial e do ECG

Antes de iniciar o registro, foi administrada salina heparinizada (1:40) na cânula implantada na artéria femoral do animal com o intuito de impedir a formação de coágulos durante o experimento. Essa cânula foi conectada a um transdutor de pressão (STATHAM P23DB®) que por sua vez foi conectada à placa de aquisição Akilah 4. O conector do ECG também foi conectado ao mesmo sistema de aquisição que por sua vez foi conectado ao computador através de um cabo USB. O registro dos dados foi feito pelo software de aquisição Kananda® em uma frequência de amostragem de 1000 Hz. A partir do registro da pressão arterial pulsátil foi calculado on-line a pressão arterial média e a partir do registro do ECG foi calculada, também on-line, a frequência cardíaca. A janela de exibição do software Kananda® está representada pela Figura 3.



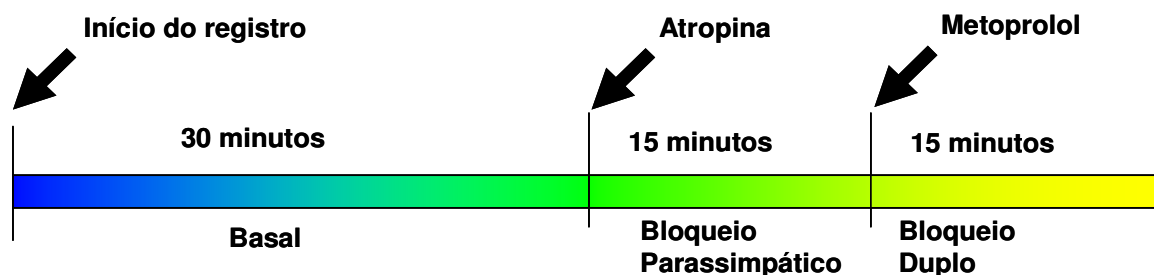
**Figura 3 – Representação da janela de visualização do software Kananda® durante um experimento**

### 3.9 – Protocolo Experimental

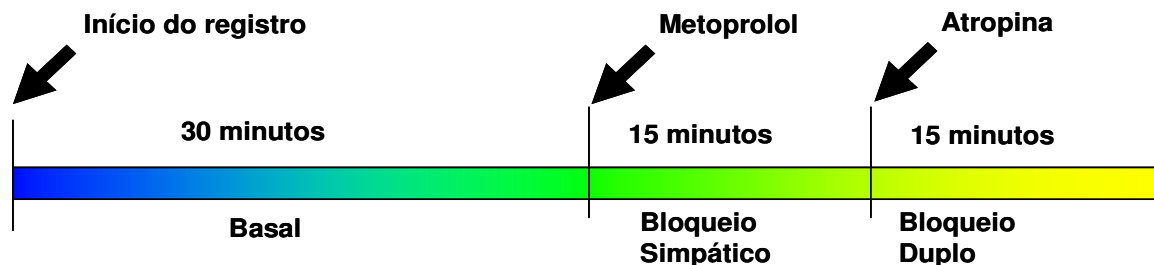
Após a instrumentação, os animais passaram por um período de adaptação de aproximadamente 45 minutos. Ao término desse período foram tomados 30 minutos do registro para avaliação dos parâmetros cardiovasculares basais.

Em seguida, iniciaram-se os ensaios no intuito de avaliar a atividade tônica autonômica cardíaca através de bloqueios farmacológicos dos componentes autonômicos simpático e/ou parassimpáticos cardíacos. Para tanto, parte dos animais receberam após o período de registro basal, injeção endovenosa de atropina (5,0 mg/kg) para bloqueio do braço parassimpático para o coração. 15 minutos após a primeira injeção foi administrado metoprolol (2,0 mg/kg) com o intuito de bloquear o braço simpático para o coração. O registro prosseguiu por mais 15 minutos onde se obteve os dados para a avaliação dos parâmetros cardiovasculares sem a interferência do sistema autonômico sobre o coração. A outra parte dos animais receberam as mesmas drogas acima citadas, porém em ordem inversa, ou seja, primeiramente foi administrado metoprolol (2,0 mg/kg) e em seguida a atropina (5,0 mg/kg). Com isso pode-se também avaliar os parâmetros cardiovasculares sob bloqueio simpático ou parassimpático separadamente. Os esquemas dos protocolos experimentais estão representados na Figura 4 (A e B).

**A**



B



*Figura 4 - Esquema dos protocolos experimentais*

### 3.10 – Análise dos Dados

O software Kananda®, além de ser utilizado para o registro dos dados, foi também utilizado para converter os mesmos do formato “.knd” (originalmente gerado pelo Kananda®) para o formato “.txt” (arquivos de texto). Após conversão, os dados foram carregados no software AcqKnowledge v 3.5.7®, onde foram feitas as análises.

#### 3.10.1 – Análise da Frequência Cardíaca e Pressão Arterial Média

Para análise da frequência cardíaca, do intervalo R-R basal e da PAM basal foi feito uma média de 5 minutos do registro antes da injeção de qualquer droga. Após a injeção da primeira droga (atropina ou metoprolol) foi feita outra média de 5 minutos do registro e por fim mais um segmento de 5 minutos foi analisado após a injeção da segunda droga (metoprolol ou atropina), onde foi obtido o valor de FC intrínseca ou intervalo R-R intrínseco.

#### 3.10.2 – Análise do Índice Autonômico Cardíaco

O índice autonômico cardíaco foi calculado dividindo-se o valor da média de um período de 5 do intervalo RR basal pelo valor da média de 5 minutos do intervalo RR após bloqueio duplo.

### **3.10.3 – Análise do Tônus Autonômico Cardíaco**

O tônus simpático foi quantificado subtraindo-se o valor de FC intrínseca do valor de FC pós atropina. Já o tônus vagal foi quantificado subtraindo-se o valor de FC pós metoprolol do valor de FC intrínseca.

### **3.10.4 – Análise da Variabilidade da FC no Domínio da Frequência**

O algoritmo da transformada rápida de Fourier foi aplicado diretamente sobre segmentos de 5 minutos de registro de intervalo R-R. A janela de Hamming foi utilizada para se evitar o “vazamento espectral”. O espectro foi dividido em baixa frequência (LF 0,20 – 0,75 Hz) e alta frequência (HF 0,75 – 2,50 Hz) de acordo com a literatura (Dias da Silva e cols., 2001). Para melhor comparação de dados entre diferentes animais foram calculados a razão LF/HF e a porcentagem com que cada uma das bandas de frequência contribui para o poder total sem se levar em conta a banda de VLF.

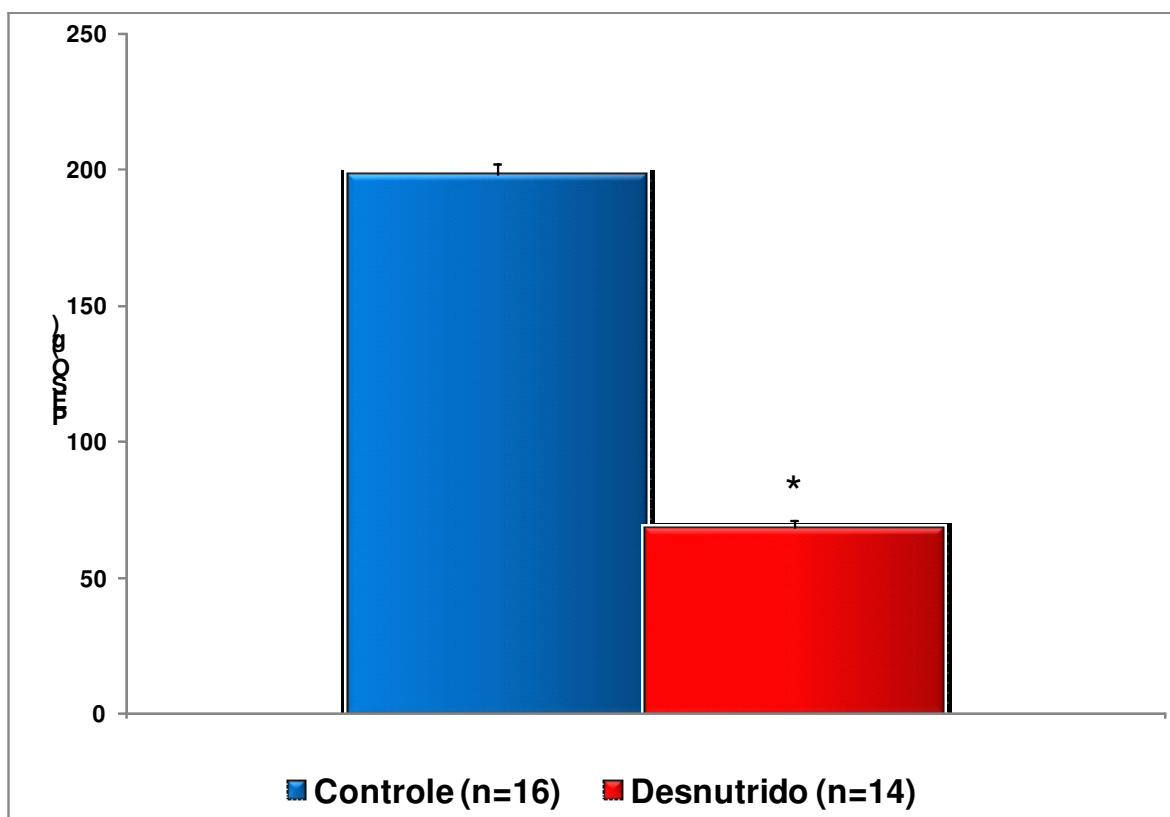
### **3.10.5 – Análise Estatística**

A análise estatística dos dados foi feita através do teste t de Student para comparação entre 2 grupos considerando-se diferença significativa quando  $P < 0,05$  (95% de confiança). Os resultados são mostrados como média  $\pm$  erro padrão.

## 4 - RESULTADOS

### 4.1 – Efeito da Desnutrição sobre o Peso Corporal dos Ratos

A restrição protéica imposta fez com que os animais desnutridos apresentassem peso significativamente menor que os animais do grupo controle ao final dos 35 dias de desnutrição ( $68 \pm 3g$  vs.  $198 \pm 4g$ ). Estes resultados são mostrados na Figura 5 e Tabela III.

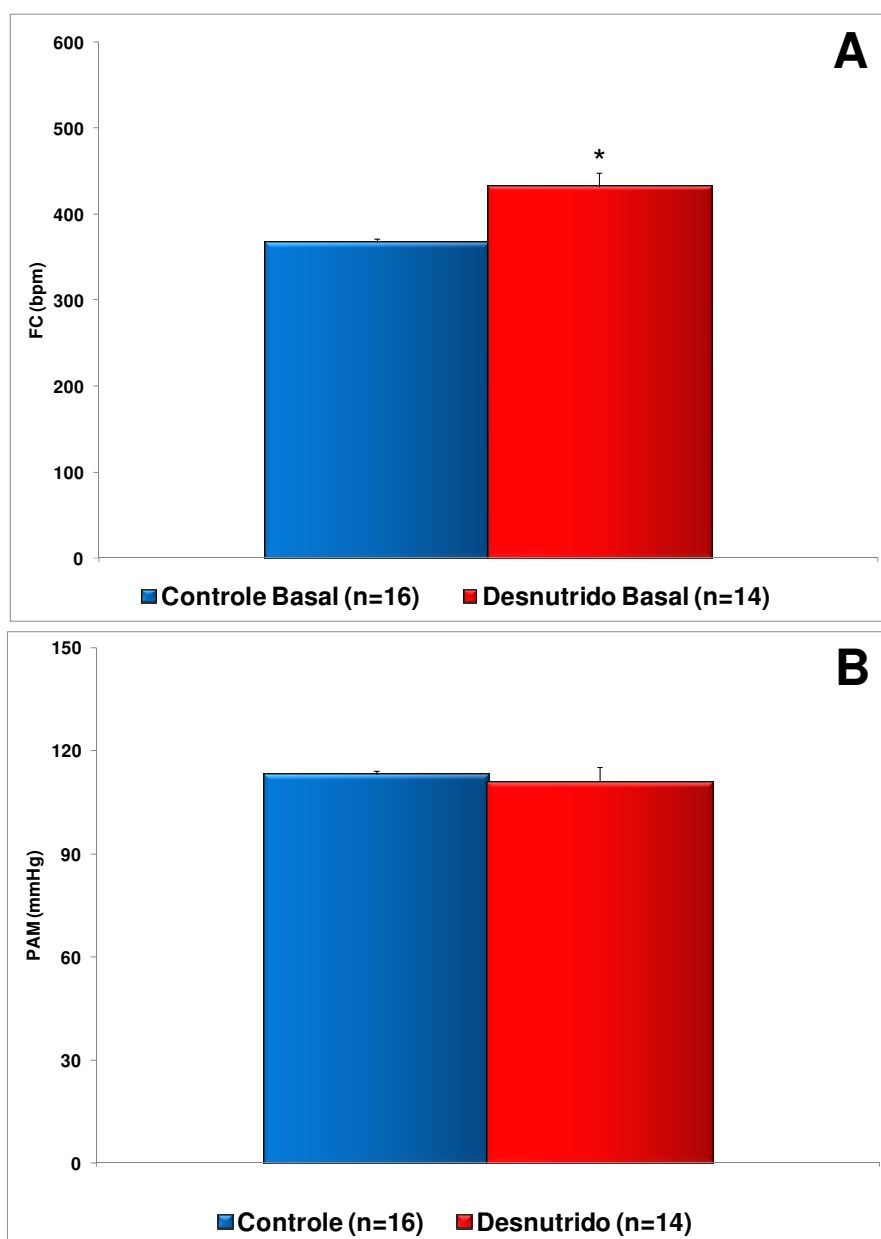


**Figura 5** - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

## 4.2 – Efeito da Desnutrição sobre a FC e PAM Basais

Os níveis basais de FC do grupo desnutrido ( $432 \pm 16$  bpm) apresentaram um aumento significativo em relação ao grupo controle ( $367 \pm 5$  bpm). Já sobre a PAM não observamos diferença entre os grupos ( $111 \pm 4$  mmHg desnutrido vs.  $113 \pm 1$  mmHg controle). Estes resultados podem ser observados na Figura 6 (A e B) e Tabela IV.

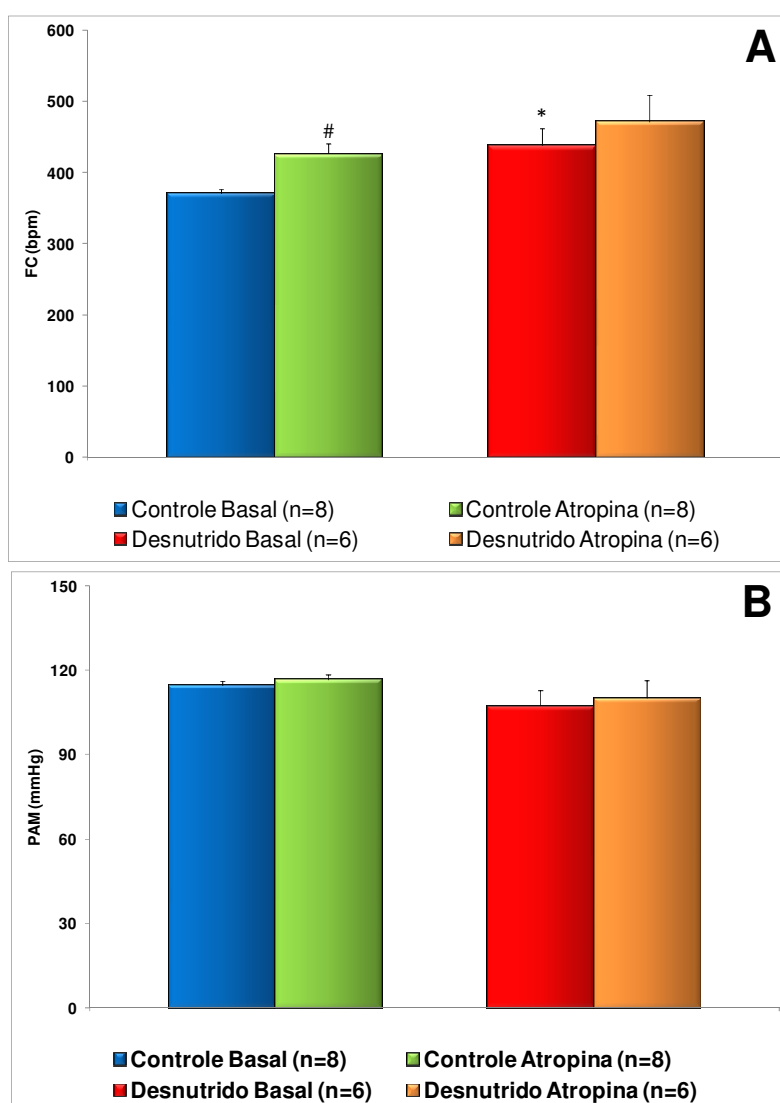


**Figura 6** - Níveis Basais de FC (A) e PAM (B) dos grupos controle e desnutrido

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

### 4.3 – Efeito do Bloqueio Vagal sobre os Níveis de FC e PAM

A injeção de atropina promoveu um aumento significativo sobre a FC do grupo controle ( $371 \pm 6$  vs.  $427 \pm 15$  bpm). Já sobre a FC do grupo desnutrido não observamos alterações significativas decorrentes da administração dessa droga ( $438 \pm 24$  vs.  $472 \pm 38$  bpm). Sobre a PAM não observamos nenhuma alteração em nenhum dos dois grupos, controle ( $115 \pm 1$  vs.  $117 \pm 2$  mmHg) e desnutrido ( $108 \pm 7$  vs.  $110 \pm 8$  mmHg). Esses resultados podem ser visualizados na Figura 7 (A e B) e Tabela V.



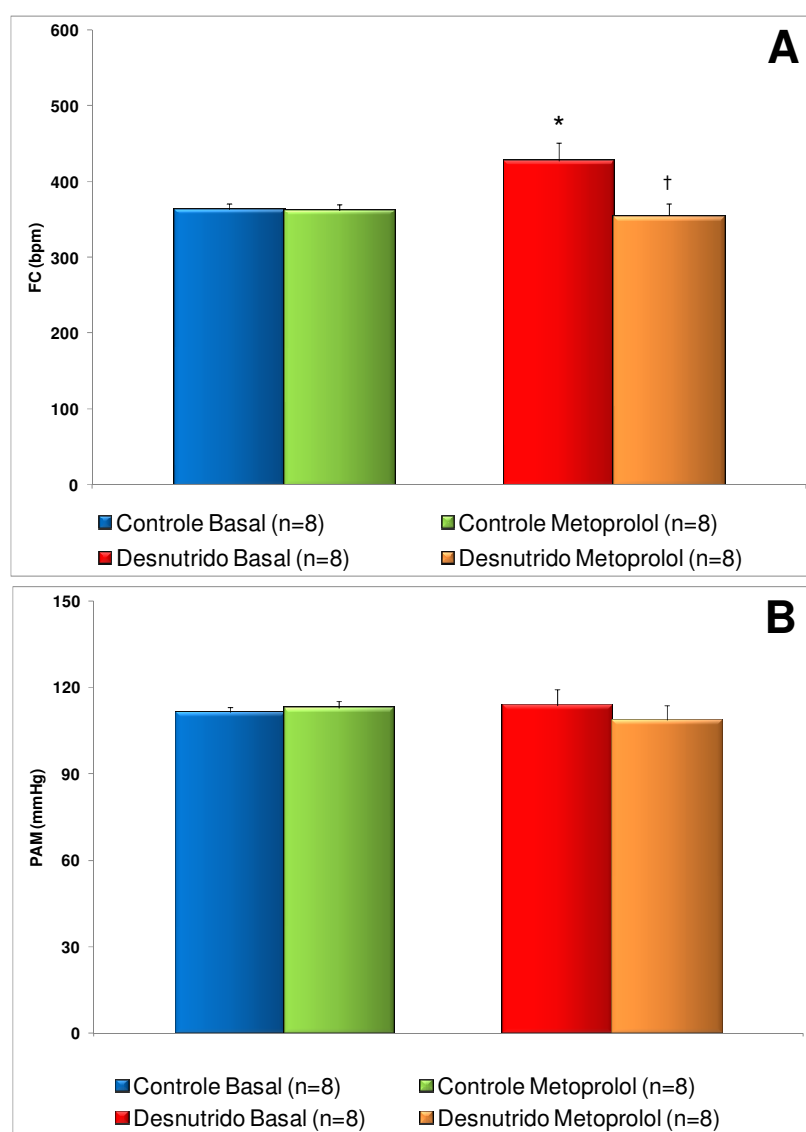
**Figura 7 - FC (A) e PAM (B) dos grupos controle e desnutrido após bloqueio vagal**

<sup>\*</sup> Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

<sup>#</sup> Diferença significativa comparado ao basal ( $P < 0,05$ ).

#### 4.4 – Efeito do Bloqueio Beta-Adrenérgico sobre os Níveis de FC e PAM

A administração endovenosa de metoprolol promoveu uma diminuição significativa da FC no grupo desnutrido ( $428 \pm 24$  vs.  $355 \pm 16$  bpm) enquanto no grupo controle não foram observadas alterações ( $363 \pm 8$  vs.  $363 \pm 8$  bpm). A PAM novamente não se alterou significativamente nesses grupos, controle ( $111 \pm 2$  vs.  $113 \pm 2$  mmHg) e desnutrido ( $114 \pm 6$  vs.  $109 \pm 5$  mmHg). Esses resultados podem ser visualizados na Figura 8 (A e B) e na Tabela VI.



**Figura 8 - FC (A) e PAM (B) dos grupos controle e desnutrido após bloqueio beta-adrenérgico**

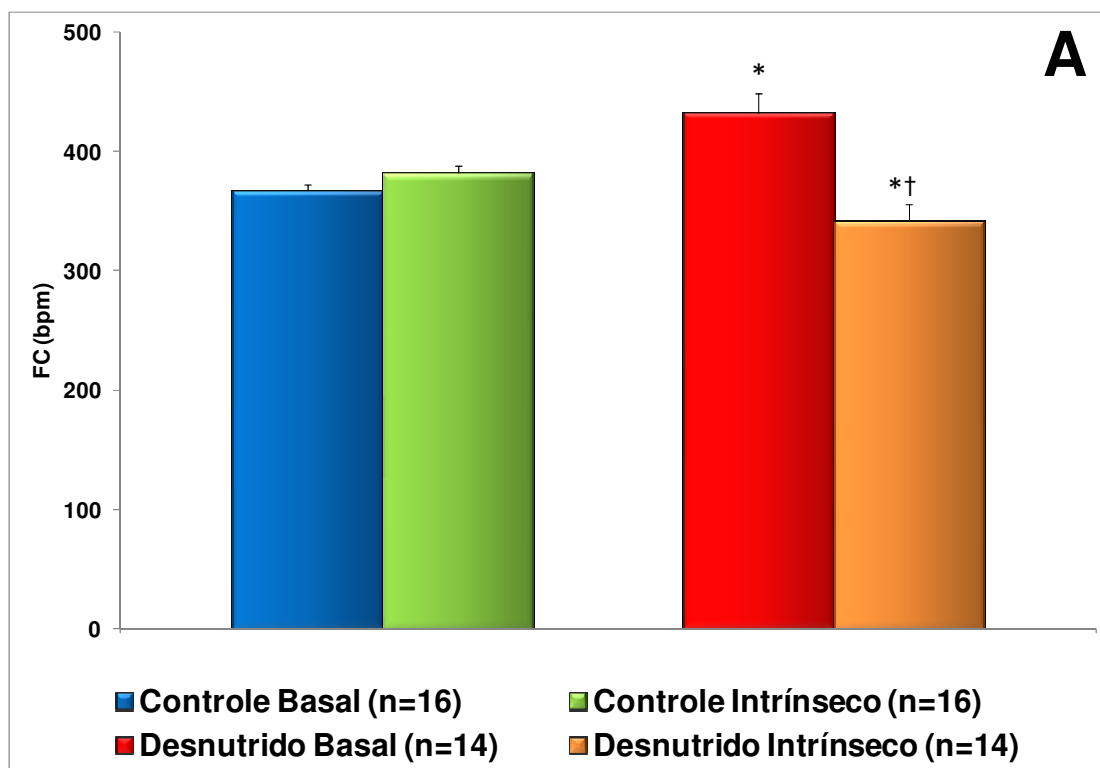
\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ )

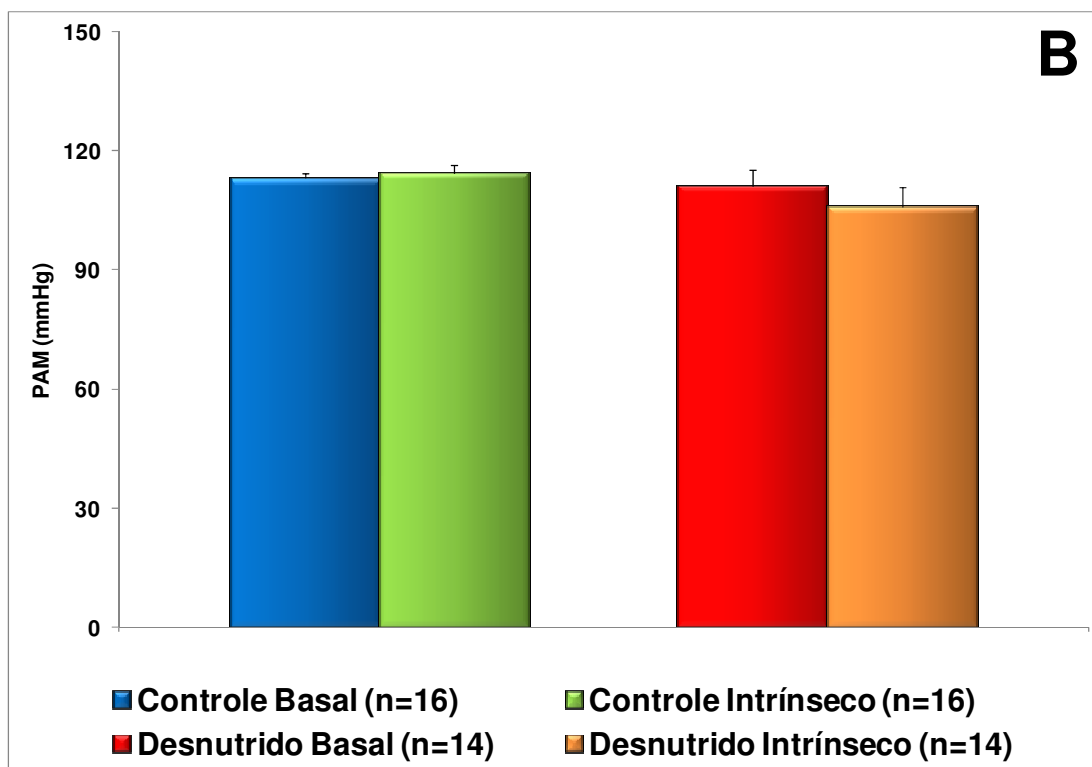
† Diferença significativa comparada ao basal ( $P < 0,05$ )

#### 4.5 – Efeito do Duplo Bloqueio (Vagal e Beta-Adrenérgico) sobre os Níveis de FC e PAM

O duplo bloqueio promoveu uma redução significativa da FC nos animais do grupo desnutrido ( $432 \pm 16$  vs.  $342 \pm 14$  bpm), mas não alterou significativamente a FC nos animais do grupo controle ( $367 \pm 5$  vs.  $382 \pm 6$  bpm). A PAM não se alterou em nenhum dos grupos estudados, controle ( $113 \pm 1$  vs.  $114 \pm 2$  mmHg) e desnutrido ( $111 \pm 4$  vs.  $106 \pm 5$  mmHg). Além disso, a frequência cardíaca intrínseca do grupo desnutrido é menor que a frequência cardíaca intrínseca do grupo controle. Estes dados podem ser visualizados nas Figuras 9 (A e B) e na Tabela VII.

A análise do perfil de variação da FC após este bloqueio mostrou uma diferença significativa entre os grupos controle ( $15 \pm 7$  bpm) e desnutrido ( $-91 \pm 9$  bpm). Estes dados podem ser visualizados na Figura 10.

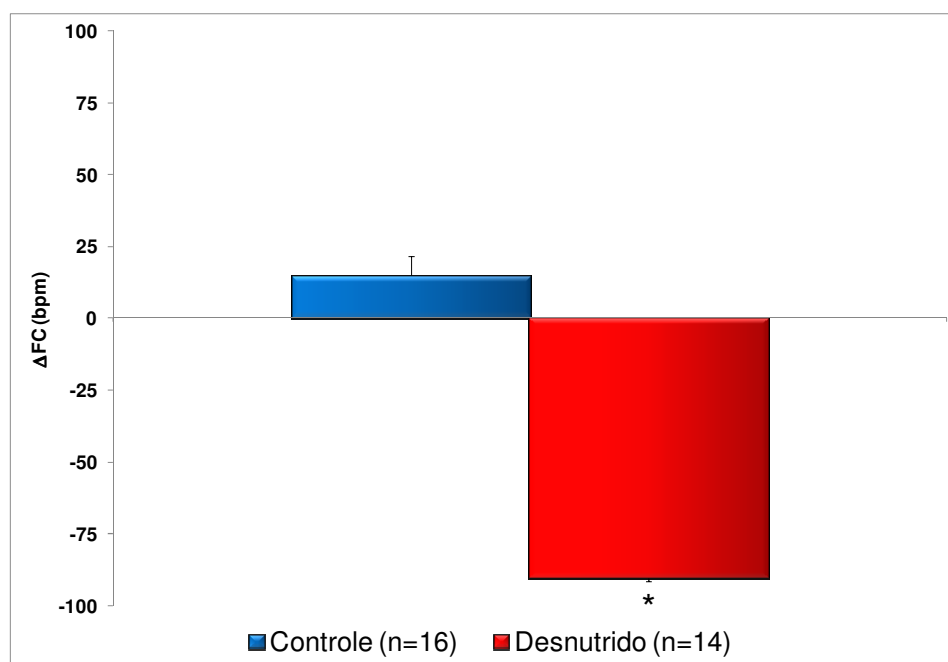




**Figura 9 - FC (A) e PAM (B) dos grupos controle e desnutrido após bloqueio duplo**

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ )

† Diferença significativa comparado ao basal ( $P < 0,05$ )



**Figura 10 - Variação da FC dos grupos controle e desnutrido após bloqueio duplo**

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

#### 4.6 – Efeito da Desnutrição sobre o Índice Autonômico Cardíaco

O índice autonômico cardíaco se mostrou diferente entre os grupos estudados. Para o grupo controle o valor obtido foi de  $1,04 \pm 0,2$ . Já o grupo desnutrido apresentou IAC de  $0,79 \pm 0,2$ . Os resultados estão representados na Tabela II.

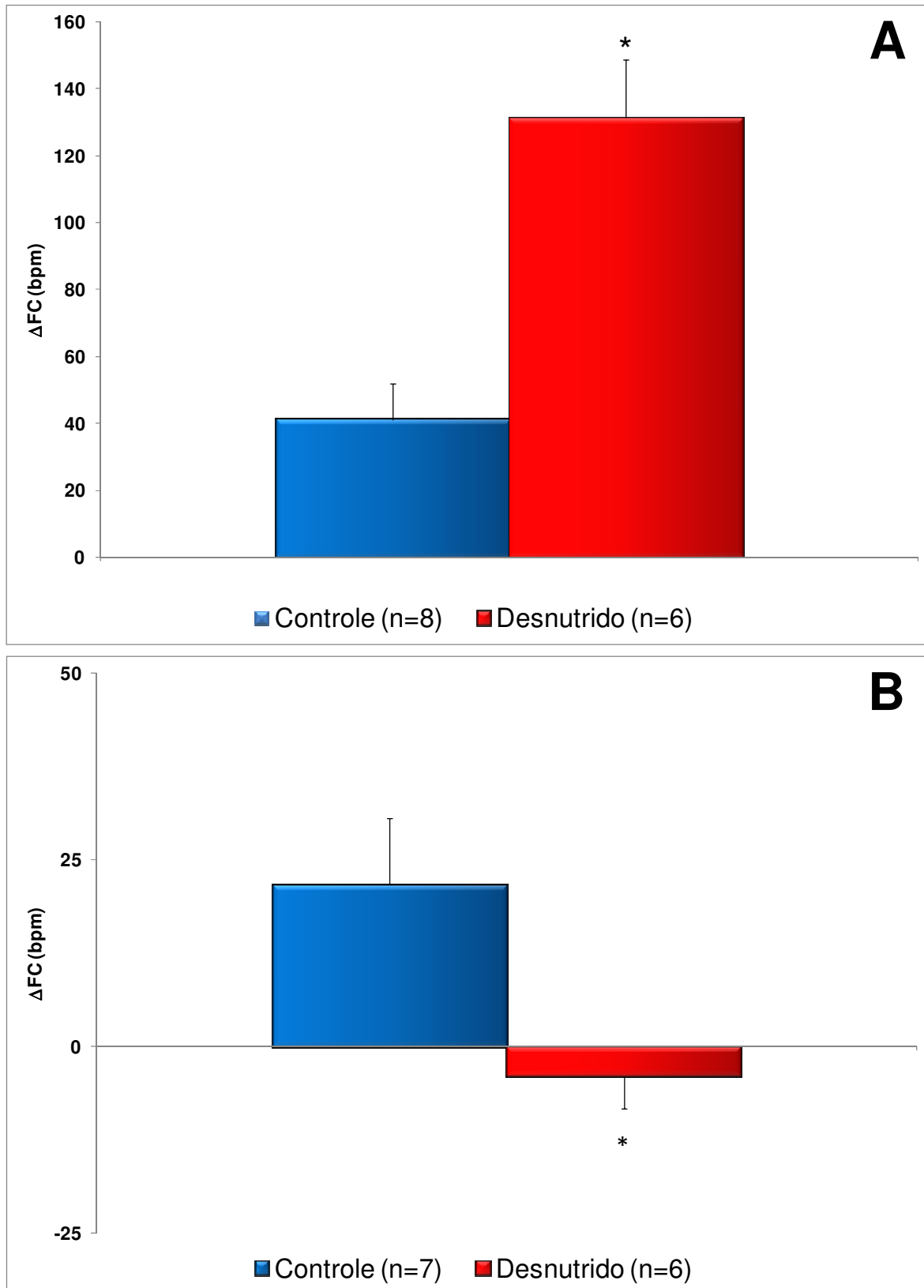
*Tabela II - Índice Autonômico Cardíaco dos grupos controle e desnutrido*

| GRUPO             | IAC              |
|-------------------|------------------|
| CONTROLE (n=16)   | $1,04 \pm 0,2$   |
| DESNUTRIDO (n=14) | $0,79 \pm 0,2$ * |

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

#### 4.7 – Efeito da desnutrição sobre o tônus simpático e parassimpático

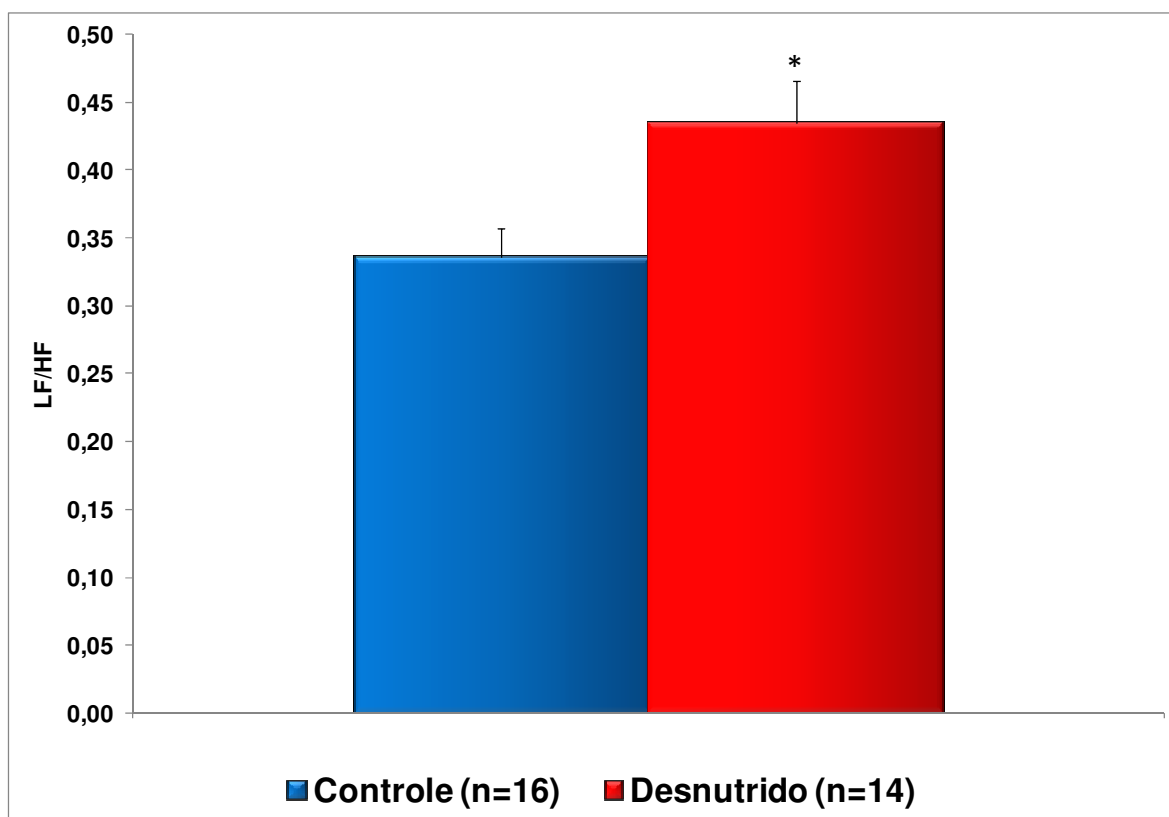
Os animais do grupo desnutrido apresentaram alterações tanto sobre o tônus simpático quanto parassimpático quando comparados ao grupo controle. A análise do tônus nos permite inferir sobre a capacidade de cada um dos braços autonômicos em determinar a FC intrínseca. O tônus simpático está aumentado nos animais submetidos à dieta hipoproteica quando comparado ao grupo controle ( $131 \pm 17$  vs.  $41 \pm 11$  bpm respectivamente). Já a participação parassimpática encontra-se diminuída nos animais desnutridos quando comparada ao controle ( $-4 \pm 4$  vs.  $22 \pm 9$  bpm respectivamente). Estes resultados estão explicitados na Figura 11(A e B).



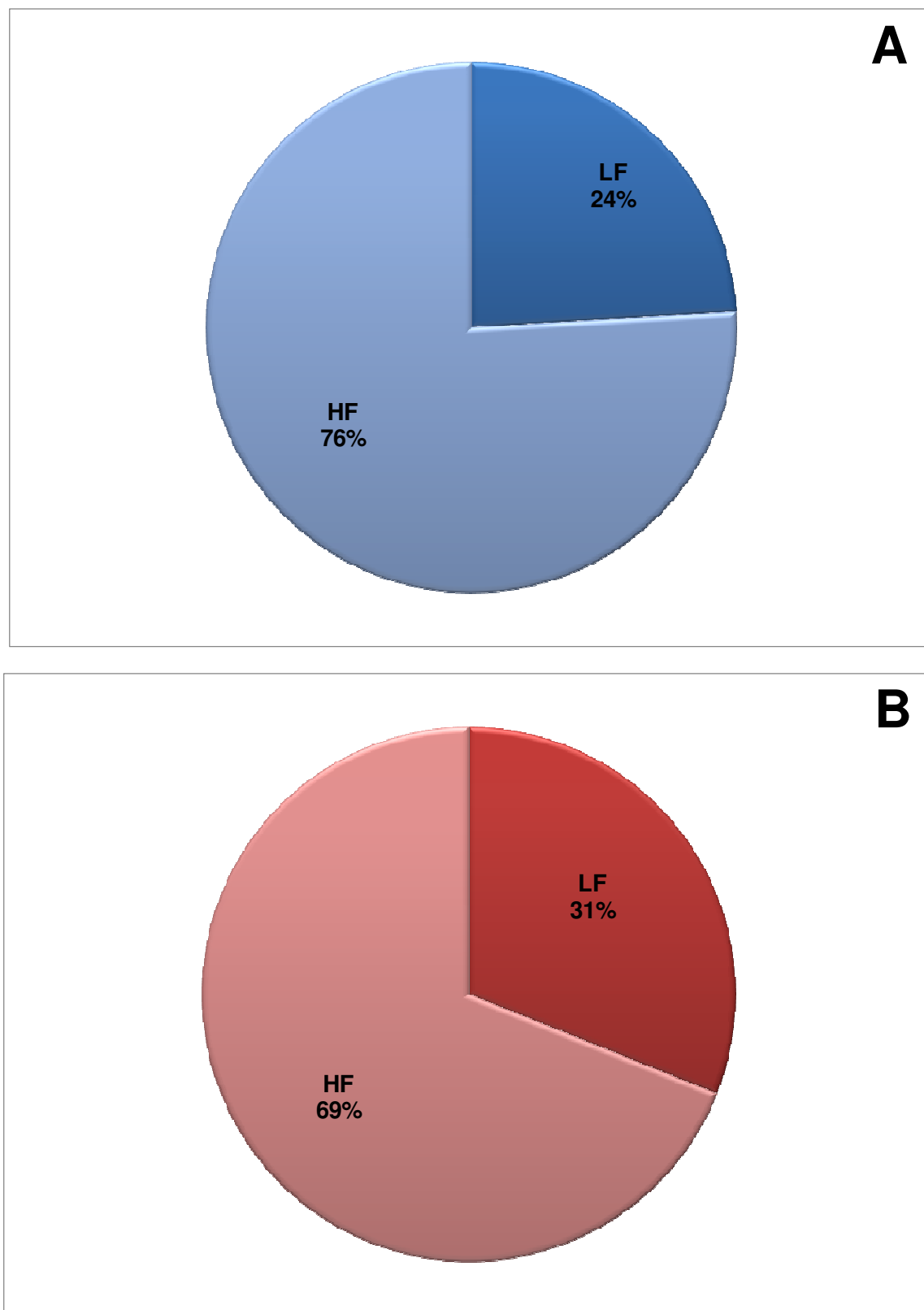
**Figura 11** - Tônus simpático (A) e parassimpático (B) dos grupos controle e desnutrido  
\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

#### 4.8 – Efeito da Desnutrição sobre a Relação LF/HF e a Porcentagem de Participação de cada uma dessas Frequências sobre o Poder Total.

Os animais do grupo desnutrido apresentaram relação LF/HF aumentada em relação ao grupo controle ( $0,43 \pm 0,03$  vs.  $0,34 \pm 0,02$  respectivamente). Conseqüentemente a participação percentual de cada uma das frequências analisada foi diferente entre os grupos (Controle: 24% LF e 76% HF vs. Desnutrido: 31% LF e 69% HF). Os dados podem ser melhor visualizados nas Figuras 12 e 13 (A e B) e na Tabela VIII.



**Figura 12 - Relação LF/HF dos grupos controle e desnutrido**  
\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).



**Figura 13** - Percentual de participação de cada uma das bandas de frequência analisadas nos grupos controle (A) e desnutrido (B)

## 5 – DISCUSSÃO

A desnutrição ainda hoje é considerada um dos problemas mais sérios de saúde pública no mundo. Estudos realizados tanto em humanos quanto em animais têm relatado efeitos adversos sobre a homeostase de diversos sistemas fisiológicos, dentre eles o cardiovascular. Porém ainda estamos longe de entender por completo os danos causados por essa condição patológica, o que torna necessário a realização de novos estudos que ajudem a desvendar os malefícios causados pela desnutrição sobre o organismo.

Neste intuito, o desenvolvimento de modelos experimentais que se aproximem das condições encontradas em humanos é de fundamental importância. Experimentos com animais têm permitido cada vez mais esclarecimentos e são muito importantes para se verificar fisiopatologias específicas da desnutrição.

A desnutrição intra-uterina, induzida por alteração na dieta das fêmeas grávidas, envolve fases de crescimento rápido e pode causar alterações irreversíveis em vários sistemas, incluindo o cardiovascular. Várias linhas de pesquisa adotam a hipótese de que a desnutrição intra-uterina leva a uma programação fetal, o que predispõe ao desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas. Hipertensão, doenças coronarianas, diabetes tipo II e doenças renais são algumas das desordens relacionadas ao baixo peso ao nascer (Barker e cols., 1990; Barker e cols., 1993; Hoy e cols., 1999; Phillips e cols., 1994).

Em nosso laboratório utilizamos o rato como modelo animal por apresentar metabolismo acelerado, ciclo reprodutivo curto e ser de fácil manuseio. O modelo de desnutrição proposto foi baseado na redução do conteúdo protéico da dieta oferecida após o desmame de 15% para 6%, o que representa uma redução de 60% da proteína dietética. Esta metodologia já vem sendo utilizada em nosso laboratório (Loss e cols., 2007; Oliveira e cols., 2004; Tropia e cols., 2001) e assemelha-se aos métodos utilizados em outros trabalhos da literatura (Agarwal e cols., 1981; Ferreira e cols., 2003; Lukoyanov & Andrade, 2000).

Após o período de 35 dias observamos uma redução de aproximadamente 65% sobre o peso corporal dos animais do grupo desnutrido quando comparados ao grupo controle (Fig. 5). A diferença de peso entre os dois grupos foi estatisticamente diferente e garante que a dieta oferecida a esse grupo foi eficiente em promover a desnutrição, uma vez que a redução do peso corporal pode ser utilizada como um indicador básico dessa condição (Lucas, 1998). Comparações qualitativas entre os grupos experimentais indicaram que os animais submetidos à desnutrição apresentaram queda de pêlos, menor estatura e quantidade de tecido adiposo reduzida. Além disso, outros fatores característicos do quadro de desnutrição já foram descritos em nosso laboratório e incluem menores níveis de proteína total e albumina plasmática (Oliveira e cols., 2004).

A literatura vem demonstrando que a desnutrição protéica em fases iniciais da vida do animal pode afetar tanto o processo de proliferação celular quanto o tamanho desses ratos, pois ocorre um prejuízo no desenvolvimento corporal através da depleção da massa muscular e diminuição de peso (Benabe e cols., 1993; Martinez-Maldonado e cols., 1993). Outros estudos demonstraram também que a desnutrição pode interromper o processo de divisão celular, uma resposta adaptativa do organismo a este insulto alimentar (Srivastava e cols., 1974; Widdowson & MCCANCE, 1963; Widdowson, 1963). Diversos outros trabalhos que utilizaram o rato como modelo experimental também têm relatado o déficit no peso corporal promovido pela desnutrição (Kim e cols., 1994; Oliveira e cols., 2004; Zucoloto e cols., 1975). Os dados obtidos em nosso estudo são, portanto, compatíveis com dados encontrados na literatura que descrevem os fatos observados como uma adaptação promovida pelo organismo para se ajustar às condições nutricionais adversas e manter a vida do animal.

Em nosso trabalho os valores de FC dos animais desnutridos encontram-se aumentados em relação ao grupo controle. Já a PAM não se mostrou diferente entre os grupos (Fig. 6). Os resultados de Tropia e cols. (2001) mostraram que a desnutrição protéica provocada após a amamentação por um período de 35 dias não altera os níveis basais de PAM e FC de ratos, no entanto tais dados apontaram um aumento da atividade simpática vasomotora naqueles animais.

Neste trabalho foi observada uma maior queda da PAM decorrente da administração de prazosin, bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico, no grupo desnutrido quando comparado ao grupo controle (Tropia e cols., 2001). Posteriormente, neste mesmo modelo experimental, mas utilizando uma metodologia que envolve maior tempo de registro e análise de um número maior de pontos Oliveira e colaboradores observaram níveis maiores de PAM e FC basais. No que diz respeito à FC nossos resultados assemelham-se àqueles reportados por esses últimos autores, apesar da metodologia utilizada na coleta de dados do presente trabalho se aproximar da realizada por Tropia e cols. (2001). Já quanto à PAM o fato de não encontrarmos diferença entre os grupos pode ser atribuído ao emprego de uma metodologia menos precisa do que a utilizada por Oliveira e colaboradores.

Dados mais recentes do nosso laboratório utilizando um maior número de animais e também com uma análise mais voltada para a avaliação dos níveis de pressão arterial demonstraram não só o aumento dos níveis basais de PAM mas também aumento da atividade do sistema renina-angiotensina (SRA) nos animais submetidos ao mesmo protocolo de desnutrição que os utilizados em nosso trabalho (Gomide, 2007). Normalmente considera-se que o sistema renina-angiotensina exerce seu efeito sobre a pressão arterial de uma maneira independente, porém alguns trabalhos têm mostrado uma interação entre o sistema renina-angiotensina e outros sistemas de controle da pressão arterial, em particular, o sistema nervoso simpático (Grisk & Rettig, 2004; Grisk, 2005; Heusser e cols., 2003). Diante de dados anteriores do nosso laboratório que descrevem aumento da FC e PAM basais, atividade simpática vasomotora e atividade do SRA aumentados e de dados da literatura mostrando alterações autonômicas decorrentes de uma situação de desnutrição em diferentes fases do desenvolvimento do animal, avaliamos o balanço autonômico cardíaco em nossos animais.

Vários estudos têm utilizado protocolos que empregam o bloqueio farmacológico na tentativa de melhor avaliar o controle autonômico sobre o coração (Ahmed e cols., 1994; Convertino & Sather, 2000; Diz & Jacobowitz,

1984; Goldberger, 1999; Machado & Brody, 1989), o que valida a metodologia utilizada em nosso estudo.

Após administração de metoprolol, bloqueador  $\beta_1$ -adrenérgico, observamos uma redução significativa da FC nos animais desnutridos. Já no grupo controle a FC não variou em decorrência dessa droga. Outro dado interessante observado em nosso estudo foi que a FC do grupo desnutrido após a administração de metoprolol se aproximava da FC do grupo controle, o que sugere fortemente que os animais tratados com a dieta hipoproteica apresentam um aumento da atividade eferente simpática para o coração (Fig. 8). Esses resultados corroboram dados da literatura que também demonstram aumento da atividade simpática em animais submetidos a diferentes protocolos de desnutrição (Phillips & Barker, 1997; Young e cols., 1985)

Bloqueando o braço parassimpático com atropina observamos um maior aumento da FC no grupo controle quando comparado com o grupo desnutrido (Fig. 7) indicando um prejuízo da participação vagal sobre o cronotropismo cardíaco em nosso grupo experimental.

Avaliamos também a frequência cardíaca intrínseca, ou seja, após bloqueio de ambas as divisões do sistema nervoso autônomo. Após o duplo bloqueio foi observado uma redução da FC no grupo desnutrido enquanto a FC do grupo controle não se alterou significativamente. A Figura 10 demonstra claramente a diferença no perfil de variação da FC após o duplo bloqueio farmacológico.

Machado e Brody em 1989 demonstraram que tanto o aumento da atividade simpática quanto a diminuição da atividade vagal levam à diminuição da FCI (Machado & Brody, 1989). Em nosso estudo observamos que os animais do grupo desnutrido apresentam FCI menores que os animais controle, mais uma vez corroborando dados da literatura e fortalecendo nossa hipótese de que a desnutrição, mesmo quando induzida após o desmame, é capaz de promover alterações no sistema de controle cardiovascular.

O índice autonômico cardíaco proposto por Goldberger em 1999 utiliza um simples artifício matemático para se avaliar o balanço autonômico para o coração. Dividindo-se a média dos intervalos RR basal pela média dos intervalos RR após

bloqueio autonômico podemos ter uma boa idéia de qual é a resultante da interação entre os braços simpático e parassimpático para o coração. Como já era esperado o resultado de IAC para o grupo desnutrido foi menor que 1 indicando predomínio simpático enquanto o IAC encontrado para o grupo controle foi maior que 1, demonstrando o predomínio parassimpático sobre a FC desses animais (Tabela II). Vale lembrar que esse índice fornece dados sobre qual o braço predominante na determinação da FC, sem a menor pretensão de avaliar os níveis individuais do tônus simpático e parassimpático

Sabe-se que a ativação simpática crônica para o coração aumenta o risco de morte súbita tanto em humanos quanto em ratos (Fletcher, 2001; Judy e cols., 1976; Schultz e cols., 2007; Schultz & Li, 2007). Além disso, vários pesquisadores vêm demonstrando o desenvolvimento de disfunções cardiovasculares decorrentes de um quadro de desnutrição (Sawaya e cols., 2003; Young e cols., 1985), ressaltando a importância em se desenvolver estudos relacionados com a gênese do desbalanço autonômico em indivíduos submetidos cronicamente a uma dieta hipoproteica.

Vários pesquisadores vêm se empenhando em desenvolver índices capazes de quantificar de forma cada vez mais precisa a contribuição de cada um dos braços do sistema nervoso autonômico para a manutenção da FC. A análise da variabilidade da FC no domínio da frequência tem se mostrado um dos mais promissores métodos de análise do balanço autonômico cardíaco, inclusive com grande aplicação na clínica médica. Porém, deve-se ter muito cuidado ao se analisar estes dados isoladamente, uma vez que já foram descritas situações em que a utilização desta metodologia não é indicada para se avaliar a atividade simpática e/ou parassimpática para o coração (Notarius & Floras, 2001). Por isso é interessante que a análise espectral não seja utilizada como única fonte de dados para avaliação de balanço autonômico cardíaco, pelo menos em modelos experimentais ainda não avaliados com essa metodologia.

Em nosso trabalho avaliamos a relação LF/HF assim como o percentual com que de cada uma das frequências (LF ou HF) contribuem para o poder total, de onde foi subtraído a região de baixíssima frequência (VLF). Mais uma vez os

resultados encontrados apontaram para um predomínio da atividade simpática sobre a parassimpática nos animais submetidos à dieta composta de 6% de proteína. Nesses animais a relação LF/HF foi de 0,43, a participação de LF foi de 31% enquanto HF participa com 69%. Já o grupo controle apresentou relação LF/HF de 0,34, 24% de participação de LF e 76% de HF. Esses resultados não só confirmam os dados obtidos através de manobras farmacológicas, discutidos anteriormente, como também validam a utilização da análise da variabilidade da FC no domínio da frequência como método de avaliação do balanço autonômico cardíaco em nosso modelo experimental.

Com o intuito de elucidar a participação individual de cada um dos componentes do sistema nervoso autonômico para o coração nos propusemos a avaliar o tônus simpático e parassimpático de cada um dos grupos estudados. Como demonstrado na Figura 11A, a participação simpática sobre a manutenção da FC basal se mostrou significativamente aumentada nos animais desnutridos quando comparados aos controles. Além disto, o sistema nervoso parassimpático dos animais desnutridos se mostrou ineficiente na tentativa de manter os níveis de FC basais dentro dos limites normais (Figura 11B).

O prejuízo do componente eferente vagal aliado a evidências de aumento na atividade simpática, aproximam as disfunções autonômicas observadas na desnutrição, não apenas àquelas apontadas na hipertensão arterial, mas também ao quadro autonômico encontrado na insuficiência cardíaca. Esta última patologia leva a uma série de alterações fisiológicas que podem influir diretamente no estado nutricional. Indivíduos acometidos de insuficiência cardíaca apresentam, freqüentemente, perda de peso de modo progressivo podendo chegar ao quadro de caquexia cardíaca (Costa & Silva, 2002). Pertinentemente, nossos resultados reforçam a importância do cuidado nutricional nessa patologia no intuito de prevenir efeitos sinérgicos das disfunções autonômicas desencadeadas em ambas as morbidades, desnutrição e insuficiência cardíaca, uma vez que, apenas recentemente, foi descrita na literatura a ocorrência de falência cardíaca em consequência de uma desnutrição protéica (Cheema e cols., 2005). Vale lembrar que a metodologia de desnutrição utilizada por aqueles autores é gestacional e

difere da empregada em nossos trabalhos, especialmente, pela reversibilidade dos danos promovidos no organismo dos animais. Estudos preliminares do nosso laboratório vêm demonstrando um prejuízo da função cardíaca nos animais anestesiados submetidos à desnutrição protéica pós-desmame (Alves e cols., 2007).

Vários possíveis mecanismos têm sido propostos na tentativa de explicar as observações aqui relatadas e é válido destacar alguns deles. A desnutrição durante o período crítico de desenvolvimento pode levar ao desbalanço autonômico através de alterações morfológicas em várias áreas do sistema nervoso central (SNC) envolvidas na geração e/ou modulação da atividade simpática, como o hipotálamo (Plagemann e cols., 2000). Pode-se ainda observar alterações na liberação de neurotransmissores no SNC (Agarwal e cols., 1981; Kim e cols., 1994). Belmar e colaboradores demonstraram que a desnutrição energético-protéica imposta durante a fase de amamentação afeta o mecanismo através do qual os receptores  $\alpha$ -2 regulam a liberação de noradrenalina central, levando a um aumento da liberação desse neurotransmissor no cérebro. Os autores justificam esse fato por uma provável alteração, durante o desenvolvimento, da quantidade e/ou qualidade da população desses adreno-receptores (Belmar e cols., 1996).

Tomados em conjunto nossos dados revelam que a desnutrição protéica pós desmame interfere negativamente sobre a homeostase cardiovascular levando a um aumento da atividade eferente simpática e diminuição da atividade vagal para o coração.

Sabemos que muito ainda deve ser feito na tentativa de se elucidar os mecanismos pato-fisiológicos responsáveis pelas alterações acima mencionadas. Tal conhecimento poderia fornecer informações cruciais que levariam ao aperfeiçoamento de métodos de tratamento de distúrbios homeostáticos em pessoas submetidas à desnutrição protéica, além de contribuir com os governos de países subdesenvolvidos na adoção de políticas de saúde mais adequadas.

## 6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWAL K.N., PRASAD C. & TANEJA V. (1981) Protein deprivation and the brain: effect on enzymes and free amino acids related to glutamate metabolism in rats. *Ann.Nutr.Metab* **25**, 228-233.
- AHMED M.W., KADISH A.H., PARKER M.A. & GOLDBERGER J.J. (1994) Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *J.Am.Coll.Cardiol.* **24**, 1082-1090.
- AKSELROD S., GORDON D., UBEL F.A., SHANNON D.C., BERGER A.C. & COHEN R.J. (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* **213**, 220-222.
- ALMEIDA S.S., TONKISS J. & GALLER J.R. (1996) Malnutrition and reactivity to drugs acting in the central nervous system. *Neurosci.Biobehav.Rev* **20**, 389-402.
- Alves, A. M., Silva, L. M. P., Silva, M. E., Moraes, M. F. D., Fernandes, L. G., and Chianca Jr, D. A. Avaliação da dP/dT ventricular esquerda em ratos anestesiados submetidos à dieta hipoprotéica. 2007. (GENERIC)  
Ref Type: Unpublished Work
- BARKER D.J., BULL A.R., OSMOND C. & SIMMONDS S.J. (1990) Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* **301**, 259-262.
- BARKER D.J. & CLARK P.M. (1997) Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev.Reprod.* **2**, 105-112.
- BARKER D.J., GLUCKMAN P.D., GODFREY K.M., HARDING J.E., OWENS J.A. & ROBINSON J.S. (1993) Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* **341**, 938-941.
- BELL J.M. & SLOTKIN T.A. (1988) Postnatal nutritional status influences development of cardiac adrenergic receptor binding sites. *Brain Res.Bull.* **21**, 893-896.
- BELMAR J., CARRENO P., HERNANDEZ A. & SOTOMOYANO R. (1996) Malnutrition early in life impairs alpha-2 adrenoreceptor regulation of noradrenaline release in the rat cerebral cortex. *Nutrition Research* **16**, 1727-1734.
- BENABE J.E., WANG S., WILCOX J.N. & MARTINEZ-MALDONADO M. (1993) Modulation of ANG II receptor and its mRNA in normal rat by low-protein feeding. *Am J Physiol* **265**, F660-F669

BENFAM - Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil. Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde 1996. Rio de Janeiro: Civil Society for FamiliarWellness in Brazil. 1997. (GENERIC)

Ref Type: Generic

BOOTSMA M., SWENNE C.A., VAN BOLHUIS H.H., CHANG P.C., CATS V.M. & BRUSCHKE A.V. (1994) Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am.J.Physiol* **266**, H1565-H1571

CHEEMA K.K., DENT M.R., SAINI H.K., AROUTIOUNOVA N. & TAPPIA P.S. (2005) Prenatal exposure to maternal undernutrition induces adult cardiac dysfunction. *Br.J.Nutr.* **93**, 471-477.

CONVERTINO V.A. & SATHER T.M. (2000) Effects of cholinergic and beta-adrenergic blockade on orthostatic tolerance in healthy subjects. *Clin.Auton.Res.* **10**, 327-336.

COSTA P.R. & SILVA C.C. (2002) Doenças Cardiovasculares. In *Guia de Nutrição : nutrição clínica no adulto*. Ed L.Cuppari. Barueri - SP - Brasil: Manole. pp. 263-288.

DIAS DA SILVA V., CAVALCANTE VIANA P.C., DE MELO A.R., SALGADO H.C., MONTANO N. & FAZAN R., Jr. (2001) Antihypertensive action of amiodarone in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **38**, 597-601.

DIZ D.I. & JACOBOWITZ D.M. (1984) Effects of adrenalectomy, propranolol and methylatropine on the increase in heart rate induced by injection of dermorphin in the rat anterior hypothalamic nucleus. *Brain Res.* **293**, 196-199.

DO CARMO PINHO F.M., NIGRO D., FORTES Z.B., TOSTES R.C., CARVALHO M.H., LUCAS S.R., GOMES G.N., COIMBRA T.M. & GIL F.Z. (2003) Intrauterine undernutrition--renal and vascular origin of hypertension. *Cardiovasc.Res.* **60**, 228-234.

EGWIM P.O., CHO B.H. & KUMMEROW F.A. (1986) Effects of postnatal protein undernutrition on myelination in rat brain. *Comp Biochem.Physiol A* **83**, 67-70.

FERREIRA F., FILIPUTTI E., ARANTES V.C., STOPPIGLIA L.F., ARAUJO E.P., DELGHINGARO-AUGUSTO V., LATORRACA M.Q., TOYAMA M.H., BOSCHERO A.C. & CARNEIRO E.M. (2003) Decreased cholinergic stimulation of insulin secretion by islets from rats fed a low protein diet is associated with reduced protein kinase calpha expression. *J.Nutr.* **133**, 695-699.

FLETCHER E.C. (2001) Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J.Appl.Physiol* **90**, 1600-1605.

- FRANCO M.C., CHRISTOFALO D.M., SAWAYA A.L., AJZEN S.A. & SESSO R. (2006) Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* **48**, 45-50.
- GOLDBERGER J.J. (1999) Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am.J.Physiol* **276**, H1273-H1280
- Gomide, J. M. C. Participação do sistema renina-angiotensina no controle da pressão arterial de ratos submetidos a uma desnutrição protéica. 2007. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas - Universidade Federal de Ouro Preto. (GENERIC)  
Ref Type: Thesis/Dissertation
- GRISK O. (2005) Sympatho-renal interactions in the determination of arterial pressure: role in hypertension. *Exp.Physiol* **90**, 183-187.
- GRISK O. & RETTIG R. (2004) Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc.Res.* **61**, 238-246.
- GUYENET P.G. (2006) The sympathetic control of blood pressure. *Nat.Rev.Neurosci.* **7**, 335-346.
- HEUSSER K., VITKOVSKY J., SCHMIEDER R.E. & SCHOBEL H.P. (2003) AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain. *Auton.Neurosci.* **107**, 45-51.
- HOY W.E., REES M., KILE E., MATHEWS J.D. & WANG Z. (1999) A new dimension to the Barker hypothesis: low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int.* **56**, 1072-1077.
- JUDY W.V., WATANABE A.M., HENRY D.P., BESCH H.R., Jr., MURPHY W.R. & HOCKEL G.M. (1976) Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ.Res.* **38**, 21-29.
- KIM S.W., YU B.P., SANDERFORD M. & HERLIHY J.T. (1994) Dietary restriction modulates the norepinephrine content and uptake of the heart and cardiac synaptosomes. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* **207**, 43-47.
- LANGLEY-EVANS S.C. & SCULLEY D.V. (2006) The association between birthweight and longevity in the rat is complex and modulated by maternal protein intake during fetal life. *FEBS Lett.* **580**, 4150-4153.
- LEHNINGER (2005) *Biochemistry.* 4 Ed.
- LEON-QUINTO T., MAGNAN C. & PORTHA B. (1998) Altered activity of the autonomous nervous system as a determinant of the impaired beta-cell

- secretory response after protein-energy restriction in the rat. *Endocrinology* **139**, 3382-3389.
- LOMBARDI F., MALLIANI A., PAGANI M. & CERUTTI S. (1996) Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovascular Research* **32**, 208-216.
- LOSS I.O., FERNANDES L.G., MARTINS C.D., CARDOSO L.M., SILVA M.E., DIAS-DA-SILVA V.J., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. (2007) Baroreflex dysfunction in rats submitted to protein restriction. *Life Sci.* **81**, 944-950.
- LUCAS A. (1998) Programming by early nutrition: an experimental approach. *J.Nutr.* **128**, 401S-406S.
- LUCAS S.R., COSTA S., V, MIRAGLIA S.M. & ZALADEK G.F. (1997) Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr.Nephrol.* **11**, 719-723.
- LUKOYANOV N.V. & ANDRADE J.P. (2000) Behavioral effects of protein deprivation and rehabilitation in adult rats: relevance to morphological alterations in the hippocampal formation. *Behavioural Brain Research* **112**, 85-97.
- MACHADO B.H. & BRODY M.J. (1989) Contribution of neurogenic mechanisms to control of intrinsic heart rate. *Am.J.Physiol* **256**, R231-R235
- MALLIANI A. (1999) The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News in Physiological Sciences* **14**, 111-117.
- MARTINEZ-MALDONADO M., BENABE J.E., WILCOX J.N., WANG S. & LUO C. (1993) Renal renin, angiotensinogen, and ANG I-converting-enzyme gene expression: influence of dietary protein. *Am.J.Physiol* **264**, F981-F988
- MONDINI L. & MONTEIRO C.A. (1997) The stage of nutrition transition in different Brazilian regions. *Arch.Latinoam.Nutr.* **47**, 17-21.
- MONTANO N., RUSCONE T.G., PORTA A., LOMBARDI F., PAGANI M. & MALLIANI A. (1994) Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* **90**, 1826-1831.
- NÓBREGA F.J., VÍTOLO M.R., BRASIL A.L.D. & LOPES F.A. (1992) Nutritional status of mothers and children: the relationship with birthweight, size of family and certain maternal variables. *Childrens Hospital Quarterly*, **4**, 150-155.

- NOTARIUS C.F. & FLORAS J.S. (2001) Limitations of the use of spectral analysis of heart rate variability for the estimation of cardiac sympathetic activity in heart failure. *Europace*. **3**, 29-38.
- OLIVEIRA E.L., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., DUN N.J., COLOMBARI E., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. (2004) A low protein diet causes an increase in the basal levels and variability of mean arterial pressure and heart rate in Fisher rats. *Nutr.Neurosci.* **7**, 201-205.
- PAGANI M., LOMBARDI F., GUZZETTI S., RIMOLDI O., FURLAN R., PIZZINELLI P., SANDRONE G., MALFATTO G., DELL'ORTO S., PICCALUGA E. & . (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ.Res.* **59**, 178-193.
- PEDROSA M.L. & MORAES-SANTOS T. (1987) Neuronal protein biosynthesis by neonatally malnourished and nutritionally recovered rats. *Braz.J.Med.Biol.Res.* **20**, 331-338.
- PHILLIPS D.I. & BARKER D.J. (1997) Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? *Diabet.Med.* **14**, 673-677.
- PHILLIPS D.I.W., BARKER D.J.P., HALES C.N., HIRST S. & OSMOND C. (1994) Thinness at Birth and Insulin-Resistance in Adult Life. *Diabetologia* **37**, 150-154.
- PLAGEMANN A., HARDER T., RAKE A., MELCHIOR K., ROHDE W. & DORNER G. (2000) Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *J.Nutr.* **130**, 2582-2589.
- REDDY P.V., DAS A. & SASTRY P.S. (1979) Quantitative and compositional changes in myelin of undernourished and protein malnourished rat brains. *Brain Res.* **161**, 227-235.
- SAWAYA A.L. (2006) Desnutrição: Consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. *Estudos Avançados* **20**,
- SAWAYA A.L., DALLAL G., SOLYMOS G., DE SOUSA M.H., VENTURA M.L., ROBERTS S.B. & SIGULEM D.M. (1995) Obesity and malnutrition in a Shantytown population in the city of Sao Paulo, Brazil. *Obes.Res.* **3 Suppl 2**, 107s-115s.
- SAWAYA A.L., MARTINS P., HOFFMAN D. & ROBERTS S.B. (2003) The link between childhood undernutrition and risk of chronic diseases in adulthood: a case study of Brazil. *Nutr.Rev.* **61**, 168-175.

- SAWAYA A.L. & ROBERTS S. (2003) Stunting and future risk of obesity: principal physiological mechanisms. *Cad.Saude Publica* **19 Suppl 1**, S21-S28
- SAWAYA A.L., SESSO R., FLORENCIO T.M., FERNANDES M.T. & MARTINS P.A. (2005) Association between chronic undernutrition and hypertension. *Matern.Child Nutr.* **1**, 155-163.
- SCHULTZ H.D. & LI Y.L. (2007) Carotid body function in heart failure. *Respir.Physiol Neurobiol.* **157**, 171-185.
- SCHULTZ H.D., LI Y.L. & DING Y. (2007) Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. *Hypertension* **50**, 6-13.
- SRIVASTAVA U., VU M.L. & GOSWAMI T. (1974) Maternal dietary deficiency and cellular development of progeny in the rat. *J.Nutr.* **104**, 512-520.
- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur.Heart J.* **17**, 354-381.
- TONKISS J., TRZCINSKA M., GALLER J.R., RUIZ-OPAZO N. & HERRERA V.L. (1998) Prenatal malnutrition-induced changes in blood pressure: dissociation of stress and nonstress responses using radiotelemetry. *Hypertension* **32**, 108-114.
- TROPIA F.C., CARDOSO L.M., PEDROSA M.L., SILVA M.E., HAIBARA A.S., MORAES M.F. & CHIANCA D.A., Jr. (2001) Effects of low-protein diet on the baroreflex and Bezold-Jarisch reflex in conscious rats. *Nutr.Neurosci.* **4**, 99-107.
- WIDDOWSON E.M. (1963) Nutritional individuality. *J.Coll.Gen.Pract.* **6**, SUPPL2-SUPPL6
- WIDDOWSON E.M. & MCCANCE R.A. (1963) The effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* **158**, 329-342.
- WINICK M. & NOBLE A. (1966) Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J.Nutr.* **89**, 300-306.
- World Health Organization. Nutrition. Disponível em  
<http://www.who.int/nutrition/en/> . 2007. 24-7-2007. (GENERIC)  
 Ref Type: Electronic Citation

- YOUNG J.B., KAUFMAN L.N., SAVILLE M.E. & LANDSBERG L. (1985) Increased sympathetic nervous system activity in rats fed a low-protein diet. *The American Journal of Physiology* **248**, R627-R637
- ZUCOLOTO S., DE OLIVEIRA J.A., DUARTE F.A., FERREIRA A.L. & DE OLIVEIRA J.E. (1975) [Stress caused by immobilization and low protein intake in rats. Morphological changes]. *Arch.Latinoam.Nutr.* **25**, 385-400.

## 7 – APÊNDICE

**Tabela III** - Efeito da restrição protéica sobre o peso corporal dos ratos

| CONTROLE     |                | DESNUTRIDO   |                |
|--------------|----------------|--------------|----------------|
| ANIMAL       | PESO (g)       | ANIMAL       | PESO (g)       |
| 1            | 220            | 1            | 88             |
| 2            | 190            | 2            | 60             |
| 3            | 180            | 3            | 70             |
| 4            | 215            | 4            | 80             |
| 5            | 230            | 5            | 80             |
| 6            | 200            | 6            | 80             |
| 7            | 190            | 7            | 77             |
| 8            | 180            | 8            | 57             |
| 9            | 204            | 9            | 46             |
| 10           | 190            | 10           | 60             |
| 11           | 180            | 11           | 65             |
| 12           | 195            | 12           | 60             |
| 13           | 195            | 13           | 65             |
| 14           | 230            | 14           | 65             |
| 15           | 190            |              |                |
| 16           | 180            |              |                |
| <b>MÉDIA</b> | <b>198 ± 4</b> | <b>MÉDIA</b> | <b>68 ± 3*</b> |

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

**Tabela IV - Níveis basais de FC e PAM dos grupos controle e desnutrido**

| ANIMAL | CONTROLE          |                     | DESNUTRIDO        |                     |
|--------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
|        | FC basal<br>(bpm) | PAM basal<br>(mmHg) | FC basal<br>(bpm) | PAM basal<br>(mmHg) |
| 1      | 361               | 116                 | 382               | 108                 |
| 2      | 357               | 113                 | 467               | 98                  |
| 3      | 359               | 119                 | 351               | 86                  |
| 4      | 378               | 108                 | 500               | 109                 |
| 5      | 378               | 117                 | 453               | 98                  |
| 6      | 401               | 112                 | 477               | 91                  |
| 7      | 353               | 119                 | 454               | 108                 |
| 8      | 379               | 114                 | 560               | 136                 |
| 9      | 346               | 114                 | 408               | 115                 |
| 10     | 390               | 112                 | 428               | 116                 |
| 11     | 348               | 108                 | 382               | 116                 |
| 12     | 368               | 109                 | 400               | 144                 |
| 13     | 332               | 105                 | 459               | 108                 |
| 14     | 390               | 107                 | 331               | 122                 |
| 15     | 382               | 114                 |                   |                     |
| 16     | 351               | 122                 |                   |                     |
| MÉDIA  | 357 ± 5           | 113 ± 1             | 432 ± 16*         | 111 ± 4             |

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

**Tabela V - FC e PAM antes e após bloqueio vagal**

| ANIMAL | CONTROLE          |                      | DESNUTRIDO        |                      |
|--------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
|        | FC basal<br>(bpm) | FC atropina<br>(bpm) | FC basal<br>(bpm) | FC atropina<br>(bpm) |
| 1      | 361               | 451                  | 382               | 354                  |
| 2      | 357               | 419                  | 467               | 560                  |
| 3      | 359               | 400                  | 351               | 360                  |
| 4      | 378               | 405                  | 500               | 549                  |
| 5      | 378               | 513                  | 453               | 479                  |
| 6      | 401               | 444                  | 477               | 527                  |
| 7      | 353               | 392                  |                   |                      |
| 8      | 379               | 388                  |                   |                      |
| MÉDIA  | 371 ± 6           | 427 ± 15*            | 438 ± 24          | 472 ± 38             |

| ANIMAL | CONTROLE            |                        | DESNUTRIDO          |                        |
|--------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|
|        | PAM basal<br>(mmHg) | PAM atropina<br>(mmHg) | PAM basal<br>(mmHg) | PAM atropina<br>(mmHg) |
| 1      | 116                 | 120                    | 108                 | 104                    |
| 2      | 113                 | 114                    | 86                  | 94                     |
| 3      | 119                 | 111                    | 109                 | 106                    |
| 4      | 108                 | 114                    | 98                  | 98                     |
| 5      | 117                 | 124                    | 108                 | 112                    |
| 6      | 112                 | 111                    | 136                 | 147                    |
| 7      | 119                 | 124                    |                     |                        |
| 8      | 114                 | 116                    |                     |                        |
| MÉDIA  | 115 ± 1             | 117 ± 2                | 108 ± 7             | 110 ± 8                |

\* Diferença significativa comparado aos valores anteriores à administração da droga ( $P < 0,05$ ).

**Tabela VI – FC e PAM antes e após bloqueio adrenérgico**

| ANIMAL | CONTROLE          |                        | DESNUTRIDO        |                        |
|--------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|
|        | FC basal<br>(bpm) | FC metoprolol<br>(bpm) | FC basal<br>(bpm) | FC metoprolol<br>(bpm) |
| 1      | 346               | 368                    | 454               | 377                    |
| 2      | 390               | 365                    | 560               | 416                    |
| 3      | 348               | 332                    | 408               | 319                    |
| 4      | 368               | 352                    | 428               | 370                    |
| 5      | 332               | 385                    | 382               | 347                    |
| 6      | 390               | 349                    | 400               | 366                    |
| 7      | 382               | 398                    | 459               | 377                    |
| 8      | 351               | 351                    | 331               | 269                    |

|       |         |         |          |          |
|-------|---------|---------|----------|----------|
| MÉDIA | 363 ± 8 | 363 ± 8 | 428 ± 24 | 355 ± 16 |
|-------|---------|---------|----------|----------|

| ANIMAL | CONTROLE           |                         | DESNUTRIDO         |                         |
|--------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|        | PAM basal<br>(bpm) | PAM metoprolol<br>(bpm) | PAM basal<br>(bpm) | PAM metoprolol<br>(bpm) |
| 1      | 114                | 114                     | 115                | 120                     |
| 2      | 112                | 109                     | 116                | 98                      |
| 3      | 108                | 120                     | 116                | 118                     |
| 4      | 109                | 106                     | 144                | 129                     |
| 5      | 105                | 108                     | 108                | 100                     |
| 6      | 107                | 107                     | 122                | 117                     |
| 7      | 114                | 119                     | 98                 | 97                      |
| 8      | 122                | 121                     | 91                 | 92                      |

|       |         |         |         |         |
|-------|---------|---------|---------|---------|
| MÉDIA | 111 ± 2 | 113 ± 2 | 114 ± 6 | 109 ± 5 |
|-------|---------|---------|---------|---------|

\* Diferença significativa comparado aos valores anteriores à administração da droga ( $P < 0,05$ ).

**Tabela VII – FC e PAM dos grupos controle e desnutrido após bloqueio dos braços simpático e parassimpático**

| ANIMAL | CONTROLE                           |                                      | DESNUTRIDO                         |                                      |
|--------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
|        | FC após<br>bloqueio duplo<br>(bpm) | PAM após<br>bloqueio duplo<br>(mmHg) | FC após<br>bloqueio duplo<br>(bpm) | PAM após<br>bloqueio duplo<br>(mmHg) |
| 1      | 356                                | 120                                  | 265                                | 98                                   |
| 2      | 383                                | 114                                  | 361                                | 97                                   |
| 3      | 361                                | 106                                  | 267                                | 86                                   |
| 4      | 391                                | 119                                  | 425                                | 100                                  |
| 5      | 449                                | 128                                  | 360                                | 95                                   |
| 6      | 387                                | 108                                  | 363                                | 84                                   |
| 7      | 393                                | 118                                  | 389                                | 98                                   |
| 8      | 364                                | 117                                  | 397                                | 142                                  |
| 9      | 396                                | 111                                  | 274                                | 130                                  |
| 10     | 376                                | 114                                  | 367                                | 93                                   |
| 11     | 393                                | 126                                  | 342                                | 116                                  |
| 12     | 388                                | 103                                  | 352                                | 132                                  |
| 13     | 360                                | 110                                  | 348                                | 95                                   |
| 14     | 375                                | 103                                  | 274                                | 116                                  |
| 15     | 386                                | 115                                  |                                    |                                      |
| 16     | 352                                | 119                                  |                                    |                                      |
| MÉDIA  | 382 ± 6                            | 114 ± 2                              | 342 ± 14*                          | 106 ± 5                              |

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

**Tabela VIII** – LF e HF basais e a relação LF/HF dos grupos controle e desnutrido

| CONTROLE |           |            |             | DESNUTRIDO |            |              |
|----------|-----------|------------|-------------|------------|------------|--------------|
| ANIMAL   | LF        | HF         | LF/HF       | LF         | HF         | LF/HF        |
| 1        | 8,16      | 20,30      | 0,40        | 1,91       | 5,14       | 0,37         |
| 2        | 14,50     | 43,90      | 0,33        | 11,50      | 15,80      | 0,73         |
| 3        | 7,47      | 41,70      | 0,18        | 2,25       | 7,05       | 0,32         |
| 4        | 18,80     | 38,70      | 0,49        | 5,30       | 10,70      | 0,50         |
| 5        | 3,85      | 8,63       | 0,45        | 2,34       | 5,43       | 0,43         |
| 6        | 6,70      | 19,70      | 0,34        | 5,68       | 12,20      | 0,47         |
| 7        | 4,97      | 13,90      | 0,36        | 8,96       | 19,40      | 0,46         |
| 8        | 8,16      | 19,90      | 0,41        | 2,76       | 6,90       | 0,40         |
| 9        | 13,20     | 43,40      | 0,30        | 4,57       | 12,00      | 0,38         |
| 10       | 5,71      | 19,00      | 0,30        | 7,23       | 12,10      | 0,60         |
| 11       | 9,32      | 26,50      | 0,35        | 7,17       | 20,60      | 0,35         |
| 12       | 13,50     | 68,10      | 0,20        | 2,22       | 6,39       | 0,35         |
| 13       | 7,77      | 21,60      | 0,36        | 4,14       | 9,71       | 0,43         |
| 14       | 4,43      | 13,00      | 0,34        | 3,29       | 10,40      | 0,32         |
| 15       | 3,11      | 9,58       | 0,32        |            |            |              |
| 16       | 1,48      | 6,00       | 0,25        |            |            |              |
| MÉDIA    | 8,2 ± 1,2 | 25,9 ± 4,2 | 0,34 ± 0,02 | 5,0 ± 0,8  | 11,0 ± 1,3 | 0,43 ± 0,03* |

\* Diferença significativa comparado ao grupo controle ( $P < 0,05$ ).

## 8 – Produção Científica

### 8.1 – Resumos em Congressos

MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; SILVA, Antônio Leite; RODRIGUES, Fabiana Aparecida; MORAES, Márcio Flávio Dutra; SILVA, Marcelo Eustáquio; FERNANDES, Luciano Gonçalves; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. ANÁLISE ESPECTRAL E AVALIAÇÃO DO TÔNUS SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA DE RATOS DESNUTRIDOS. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2007.

RODRIGUES, Fabiana Aparecida; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; SILVA, Fernanda Cacilda dos Santos; MOURA JR, Manoel Ramos; MORAES, Márcio Flávio Dutra; SILVA, Marcelo Eustáquio; FERNANDES, Luciano Gonçalves; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. RESPOSTA PRESSORA À MICROINJEÇÃO DE L-GLUTAMATO NO RVLM DE RATOS SUBMETIDOS À DESNUTRIÇÃO PROTÉICA. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2007.

LOSS, Igor de Oliveira; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; MOURA JR, Manoel Ramos; TOSTES, Maria das Graças Vaz; GOMIDE, Joelma Maria Cardoso; SILVA, Antônio Leite; CARDOSO, Leonardo Máximo; SILVA, Marcelo Eustáquio; MORAES, Márcio Flávio Dutra; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. CARDIAC AUTONOMIC DYSFUNCTION IN CHRONOTROPIC BAROREFLEX RESPONSE IN MALNOURISHED RATS. In: 41<sup>ST</sup> CONGRESS OF THE BRAZILIAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY & JOINT MEETING WITH THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY, Ribeirão Preto. 2006.

ALVES, Arthur Moreira; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; LOSS, Igor de Oliveira; MORAES, Vanessa Bezerra; CARDOSO, Leonardo Máximo; SILVA, Marcelo Eustáquio; MORAES, Márcio Flávio Dutra; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. EVALUATION OF THE LEFT VENTRICULAR  $dP/dT$  IN ANESTHETIZED RATS SUBMITTED TO LOW PROTEIN DIET. In: 41<sup>ST</sup> CONGRESS OF THE BRAZILIAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY & JOINT MEETING WITH THE PHYSIOLOGICAL SOCIETY, Ribeirão Preto. 2006.

MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; OLIVEIRA, Eduardo Luiz de; SILVA, Antônio Leite; CARDOSO, Leonardo Máximo; MOURA JR, Manoel Ramos; MORAES, Márcio Flávio Dutra; SILVA, Marcelo Eustáquio; PEDROSA, Maria Lúcia; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. BALANÇO AUTÔNOMICO CARDÍACO DE RATOS SUBMETIDOS À RESTRIÇÃO PROTÉICA. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2004.

SILVA, Antônio Leite; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; OLIVEIRA, Eduardo Luiz de; PEDROSA, Maria Lúcia; SILVA, Marcelo Eustáquio; MORAES, Márcio Flávio Dutra; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. AVALIAÇÃO DO BARORREFLEXO

APÓS TRATAMENTO AGUDO COM ENALAPRIL EM RATOS DESNUTRIDOS ACORDADOS. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2004.

OLIVEIRA, Eduardo Luiz de; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; SILVA, Antônio Leite; CARDOSO, Leonardo Máximo; PEDROSA, Maria Lúcia; SILVA, Marcelo Eustáquio; MORAES, Márcio Flávio Dutra; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS BASAIS E VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E FREQUÊNCIA CARDÍACA APÓS TRATAMENTO AGUDO COM ENALAPRIL EM RATOS DESNUTRIDOS. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2004.

AMARAL, Daniela Almeida; TOSTES, Maria das Graças Vaz; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; PENITENTE, Arlete Rita; SILVA, Marcelo Eustáquio; PEDROSA, Maria Lúcia; MORAES, Márcio Flávio Dutra; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E NUTRICIONAIS DE RATOS RECUPERADOS DE UMA DESNUTRIÇÃO PROTÉICA. In: FESBE, Águas de Lindóia. 2004.

MOURA JR, Manoel Ramos; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; AMARAL, Daniela Almeida; TOSTES, Maria das Graças Vaz; LOSS, Igor de Oliveira; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. PLETISMOGRAFIA DE CAUDA COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM RATOS DESNUTRIDOS. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, Ouro Preto. 2004.

MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; CARDOSO, Leonardo Máximo; OLIVEIRA, Eduardo Luiz de; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. INTRINSIC HEART RATE IN AWAKED RATS SUBMITTED TO LOW PROTEIN DIET. In: XXI CONGRESS OF THE LATIN AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES, Ribeirão Preto. 2003

OLIVEIRA, Eduardo Luiz de; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; CARDOSO, Leonardo Máximo; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. ARTERIAL PRESSURE, HEART RATE AND BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN MALNOURISHED RATS. In: XXI CONGRESS OF THE LATIN AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES, Ribeirão Preto. 2003.

CARDOSO, Leonardo Máximo; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. CARDIAC BAROREFLEX IN IRON-OVERLOAD AWAKED RATS. In: XXI CONGRESS OF THE LATIN AMERICAN ASSOCIATION OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES, Ribeirão Preto. 2003.

MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; CARDOSO, Leonardo Máximo; OLIVEIRA, Eduardo Luiz de;

CHIANCA JR, Deoclécio Alves. AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA INTRÍNSECA DE RATOS SUBMETIDOS A UMA DESNUTRIÇÃO PROTÉICA. In: VII SIMPÓSIO DE FISIOLOGIA CARDIO VASCULAR, Araraquara - SP. 2003.

MARTINS, Carlito D'angelo Drumond; OLIVEIRA, Eduardo Luiz de; CARDOSO, Leonardo Máximo;

CHIANCA JR, Deoclécio Alves. AVALIAÇÃO DO ÍNDICE AUTONÔMICO CARDÍACO DE RATOS SUBMETIDOS À DESNUTRIÇÃO PROTÉICA. In: XI SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO, Ouro Preto. 2003

## **8.2 – Artigos completos publicados em periódicos**

LOSS, Igor de Oliveira; FERNANDES, Luciano Gonçalves; MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; CARDOSO, Leonardo Máximo; SILVA, Marcelo Eustáquio; SILVA, Valdo José Dias da; MORAES, Márcio Flávio Dutra; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. BAROREFLEX DYSFUNCTION IN RATS SUBMITTED TO PROTEIN RESTRICTION. Life Sciences, v. 81, n. 11, p. 944-950, 2007.

MARTINS, Carlito D'Angelo Drumond; LOSS, Igor de Oliveira; CARDOSO, Leonardo Máximo; OLIVEIRA, Eduardo Luiz de; PEDROSA, Maria Lúcia; SILVA, Marcelo Eustáquio; CHIANCA JR, Deoclécio Alves. SERIA A DESNUTRIÇÃO PROTÉICA CAUSA DO AUMENTO DO RISCO DE MORTE SÚBITA? Revista da Pesquisa e Pós-Graduação, v. 4, p. 45-49, 2004.