

# RESPOSTAS DA PRESSÃO ARTERIAL E FREQUENCIA CARDÍACA EM RATOS SUBMETIDOS À DESIDRATAÇÃO CRÔNICA EM FASES INICIAIS DO PERÍODO PÓS-NATAL.

EDUARDO HENRIQUE ROSA SANTOS  
MARCOS LUIZ FERREIRA-NETO.

Faculdade de Educação Física – FAEFI da Universidade Federal de Uberlândia – UFU,  
Uberlândia, MG, Brasil.  
[marcosneto@faefi.ufu.br](mailto:marcosneto@faefi.ufu.br)

## INTRODUÇÃO

Alterações da osmolaridade do compartimento extracelular são sentidas por todos os tecidos perfundidos e podem alterar o volume, o metabolismo e a função celular (STRANGE, 1993). Em decorrência destas modificações celulares, alterações agudas da osmolaridade podem induzir convulsões, paralisia, coma e, em condições extremas, morte (BOURQUE, et al., 1994). Assim, a regulação precisa do volume e da osmolaridade do compartimento extracelular é fundamental para sobrevivência.

Os ajustes comportamentais consistem na regulação da ingestão de água e sódio através de mudanças no apetite ao sódio e na sede. Estudos têm demonstrado que elevações mínimas da osmolaridade plasmática ou reduções do volume circulante (desidratação) são potentes estímulos para se desenvolver o comportamento de sede. Em mamíferos, um pequeno aumento de 1-2% da osmolaridade plasmática ou uma redução de 8-10% no volume do compartimento extracelular são suficientes para induzirem ingestão de água nestes animais (ANTUNES-RODRIGUES et al., 2004; FITZSIMONS, 1998).

Além da sede, o apetite ao sódio é um importante componente comportamental para a manutenção da osmolaridade plasmática. Em mamíferos e algumas aves, diminuições na concentração plasmática de sódio ou na ingesta diária de sal são potentes estímulos para que se desenvolva apetite ao sódio, sendo que nestas espécies este comportamento inato é necessário para que a homeostase do compartimento extracelular seja mantida (FITZSIMONS, 1998; BEAUCHAMP et al., 1990).

A ineficiência desse conjunto de ajustes pode acarretar patologias, das quais destacamos a hipertensão. Numerosos estudos experimentais e epidemiológicos têm sugerido que a dieta de sódio é um importante fator contribuinte para o desenvolvimento da hipertensão (KEYS, 1970; HORAN, et al., 1985; LAW, et al., 1991; SIMONS-MORTON; OBARZANEK, 1997).

Atualmente, estudos sugerem que o desenvolvimento de doenças na fase adulta está relacionado com condições específicas ocorridas nos estágios iniciais da vida, incluindo a fase pré-natal (BARKER et al, 1989). Málaga et al., 2005 evidenciaram que mães que sofreram episódios de vômitos e desidratação durante os três primeiros meses da gravidez geravam filhos que na adolescência possuíam menor sensibilidade ao sódio e pressão sistólica aumentada. Assim, esses autores demonstraram que a sensibilidade ao sódio e a pressão arterial podem ser determinadas antes do nascimento, através de diferentes influências materno-fetal, incluindo mudanças na homeostase hidromineral.

Como mencionado anteriormente, vários estudos demonstraram que diferentes influências pré-natais, como a desidratação materna, alteram a sensibilidade ao apetite ao sódio, o que pode favorecer o aparecimento de hipertensão. Entretanto, nenhum desses estudos se preocupou em avaliar se alterações durante a infância poderiam promover alterações nesses parâmetros na fase adulta.

Dessa forma, através da desidratação induzida em ratos no período pós-natal, análise da ingestão induzida de água, sódio, pressão arterial e frequência cardíaca procuramos determinar se a diminuição do volume do compartimento extracelular em fases pós-natais é

capaz de gerar alterações no apetite ao sódio, e posteriormente devido às alterações tornar-se fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **1. Modelo animal utilizado.**

Todos os experimentos foram realizados em ratos jovens da linhagem Wistar, com 5 e 21 dias de idade, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de São Paulo, mantidos com água de torneira e ração *ad libitum*. O protocolo que foi realizado recebeu aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa dessa Universidade sob o número 0637-07.

### **2. Desidratação induzida pela administração de furosemide.**

A desidratação nos animais jovens foi obtida através da administração subcutânea de furosemide (10mg/Kg de massa corpórea) em dois grupos experimentais: o primeiro grupo recebeu administração de furosemide a partir do quinto dia de vida (**FURO - 5º Dia**); o segundo grupo recebeu a administração de furosemide a partir do vigésimo primeiro dia de vida (**FURO - 21º Dia**). Como controle, dois grupos de animais receberam a administração subcutânea de soro fisiológico (NaCl 0,9%). Foram realizadas três administrações semanais até os dois meses de vida.

### **3. Análise da ingestão de água e sódio.**

Após três semanas do término do tratamento (Administração de Furosemide e NaCl 0,15 Molar), os animais adultos dos referidos grupos foram submetidos a um teste de ingestão induzida de água e sódio. Para tanto os animais foram individualizados e tratados com a aplicação subcutânea de furosemide (10 mg/kg de massa corporal) e permanecem sem acesso à água ou ração por vinte e quatro horas. Vinte e quatro horas após a administração de FUR, uma bureta contendo água e outra contendo solução salina (NaCl 0,3 M) foram ofertadas aos animais e os mesmos tiveram livre acesso às soluções. O volume ingerido foi medido em intervalos de 30 minutos por duas horas. Os animais foram submetidos de cinco a seis testes de ingestão induzida para a análise da ingestão de água e sódio.

### **4. Registro da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC).**

Para o registro da pressão arterial e frequência cardíaca os animais, foram anestesiados com tiopental sódico (40mg/kg, i.v.) após indução com halotano (2% em O<sub>2</sub> 100%). A artéria femoral e a veia femoral direita foram canuladas para registro de pressão arterial, frequência cardíaca (FC) e infusão de drogas, respectivamente. Em seguida foi realizada traqueostomia a fim de reduzir a resistência das vias aéreas.

A pressão arterial pulsátil (PAP) foi obtida conectando a cânula arterial a um transdutor de pressão acoplado a um amplificador (ETH-2000 CB SCIENCES INC) e a um sistema de aquisição e análise de dados (PowerLab, ADInstruments). A pressão arterial média (PAM) foi calculada a partir do sinal de PAP e a FC foi utilizado a frequência instantânea do sinal de PAP.

### **5. Análise estatística.**

Os dados experimentais obtidos (variações da ingestão de água e sódio; PAM e FC) são expressos como média±EPM (erro padrão da média) e analisados através de análise de variância de duas vias para medidas repetidas, seguido pelo teste de Newman-Keuls, nos casos em que o *f* atingir o valor crítico assumindo-se  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

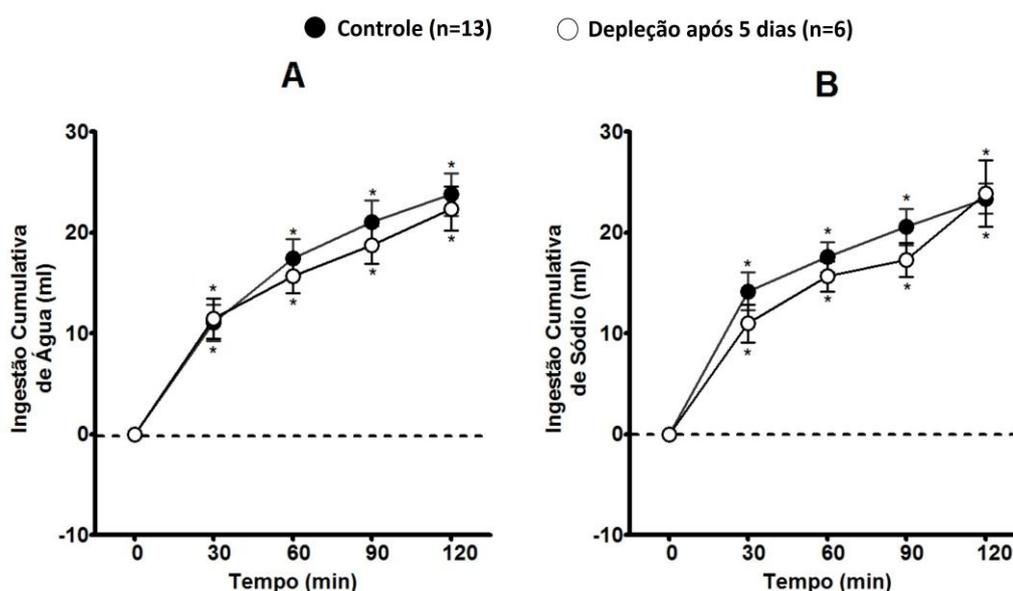
### **Variação da Massa Corporal Produzido Pela Administração de Furosemide.**

Durante o período de tratamento com administração subcutânea de furosemide (10 mg/kg) 3 vezes por semana, a análise da massa corporal demonstrou uma redução da massa

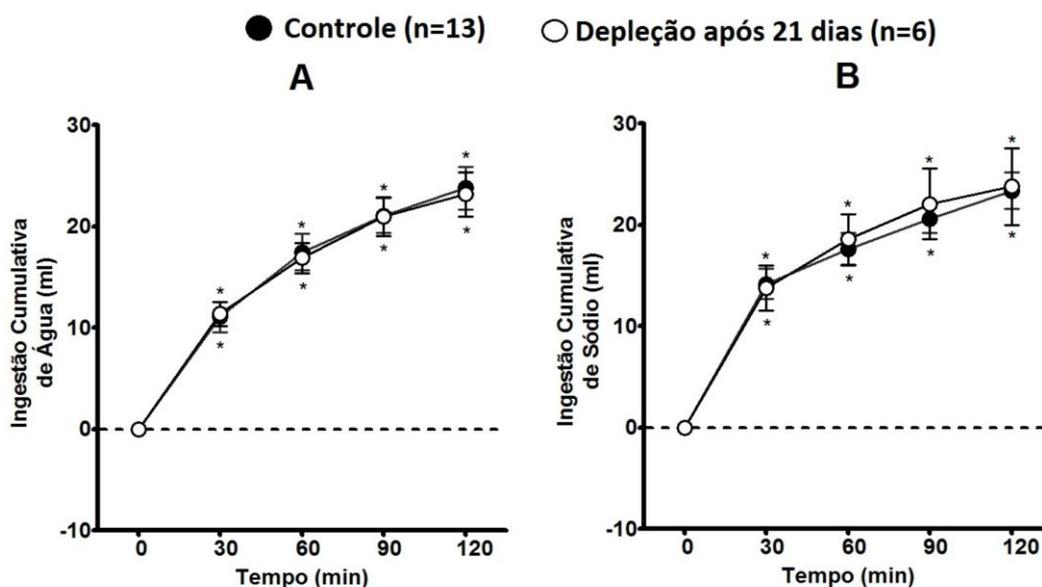
corporal no grupo experimental (Furosemide) quando comparado com o grupo controle ( $220 \pm 4.3^*$  vs  $259 \pm 3.3$  gramas).

### Efeito da Administração de Furosemide na Ingestão de Água e Sódio em Ratos Tratados com Furosemide a Partir do 5º e do 21º Dia de Vida.

A análise da ingestão cumulativa de água (**figura 1A**) e sódio (**Figura 1B**) dos animais tratados com furosemide (10 mg/kg) a partir do 5º dia de vida após 2 horas do início dos testes demonstrou que não houve diferença na ingestão quando comparado aos animais do grupo controle. Entretanto, observa-se uma diferença dos dois grupos quando comparado com o período basal – Tempo 0. Resultados semelhantes foram obtidos dos animais submetidos a desidratação a partir 21º dia de vida. Como podemos observar na **Figura 2A** e na **Figura 2B**, tanto a ingestão cumulativa de água quanto a de sódio não apresentaram diferença na comparação com o grupo controle, entretanto, observa-se diferença entre os dois grupos quando comparado com o período basal – Tempo 0.



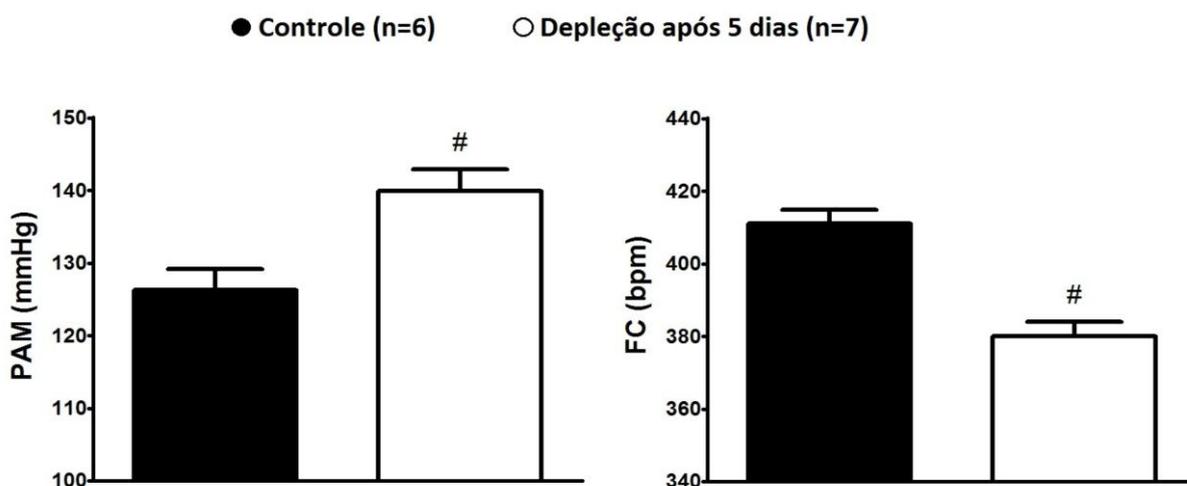
**Figura 1.** Média  $\pm$  EPM da ingestão cumulativa de água (**A**) e sódio – 0,3 Molar (**B**) dos animais que sofreram depleção do compartimento extracelular pela administração de furosemide (10 mg/kg) a partir do 5º dia de vida. \* diferente do tempo 0. ( $p \leq 0,05$ )



**Figura 2.** Média  $\pm$  EPM da ingestão cumulativa de água (A) e sódio – 0,3 Molar (B) dos animais que sofreram depleção do compartimento extracelular pela administração de furosemide (10 mg/kg) a partir do 21º dia de vida. \* diferente do tempo 0. ( $p \leq 0,05$ )

### Efeito da Administração de Furosemide nos Valores de Pressão Arterial e Frequência Cardíaca Basal em Ratos Tratados a Partir do 5º Dia de Vida.

Os gráficos da figura 3 apresentam os valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) dos animais do grupo controle comparado com o grupo experimental tratado com furosemide. Como se pode observar ao final do período de tratamento os níveis basais de PAM estão significativamente maiores ( $126 \pm 2.9$  mmHg vs  $139.9 \pm 3$  mmHg) enquanto a FC basal apresentou valores reduzidos ( $411 \pm 3.9$  bpm vs  $380 \pm 4$  bpm).



**Figura 3.** Média  $\pm$  EPM dos valores de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) dos animais que sofreram depleção do compartimento extracelular pela administração de furosemide (10 mg/kg) a partir do 5º dia de vida. # diferente do tempo 0. ( $p \leq 0,05$ )

## DISCUSSÃO

Estudos anteriores demonstraram que a sensibilidade ao sódio e o desenvolvimento de hipertensão em fases adultas podem ser determinados antes do nascimento, através de diferentes influências materno-fetal, incluindo mudanças na homeostase hidromineral. Entretanto, nesses estudos não foi identificado o possível papel das fases pós-natais na determinação da sensibilidade ao sódio e conseqüente hipertensão em fases adultas. Os resultados obtidos no presente estudo evidenciam que alterações no equilíbrio hidroeletrolítico promovidas nas fases pós-natais não alteram a ingestão induzida de água e sódio. Entretanto essas alterações nas fases pós-natais foram capazes de promover aumento da pressão arterial nos animais adultos. Esses resultados indicam que as fases pós-natais são determinantes para o estabelecimento dos níveis de pressão arterial, e que, mudanças no equilíbrio hidroeletrolítico nessas fases são capazes de promover alterações nos centros responsáveis pelo controle da pressão arterial, o que acarreta em aumento da pressão arterial em animais adultos.

Vários estudos têm demonstrado que manutenção da osmolaridade e do volume plasmático é fundamental para a homeostase celular. Assim, variações da concentração plasmática de sódio ou do volume circulante desencadeiam um conjunto de ajustes

comportamentais e vegetativos que visam corrigir estes desvios, restabelecendo as condições fisiológicas. A ineficiência desse conjunto de ajustes pode acarretar patologias, das quais destacamos a hipertensão. Estudos experimentais e epidemiológicos evidenciaram que o aumento no apetite ao sódio contribui para o desenvolvimento da hipertensão (KEYS, 1970; HORAN, et al., 1985; LAW et al., 1991; SIMONS-MORTON; OBARZANEK, 1997). Aumentos da pressão arterial têm sido descritos em populações com altos consumos de sódio em suas dietas (HORAN et al, 1985).

Recentes estudos sugerem que o desenvolvimento de doenças na fase adulta está relacionado com condições específicas ocorridas nos estágios iniciais da vida (BARKER et al, 1989). Bao, et al., 1995 demonstram que o risco de se desenvolver hipertensão na fase adulta esta relacionada com os níveis de pressão arterial nas fases iniciais da vida. Corroborando com essa idéia, Nicolaidis et al., 1990 evidenciaram que ratas grávidas submetidas à desidratação extracelular geravam filhos com o apetite ao sódio aumentado. Esses resultados são diferentes dos obtidos em nosso estudo, onde a desidratação induzida em fases pós-natais não alterou a ingestão induzida de água e sódio. Em conjunto, esses resultados demonstram que a organização do substrato neural responsável pela ingestão de água e sódio ocorre em fases pré-natais, assim, apenas alterações no equilíbrio hidroeletrólítico em fases uterinas podem comprometer esses ajustes comportamentais.

Estudos epidemiológicos demonstram que mães que sofreram episódios de vômitos e desidratação durante os três primeiros meses da gravidez geravam filhos que na adolescência possuíam pressão sistólica aumentada (MÁLAGA et al., 2005). Nossos resultados corroboram e ampliam os achado de MÁLAGA et al., 2005, uma vez que, a desidratação induzida nas primeiras fases pós-natais promoveu aumento da pressão arterial em ratos adultos. Esses resultados mostram que não apenas as fases uterinas, mas também as primeiras fases pós-uterinas são fundamentais para a determinação da pressão arterial em fases adultas.

Os resultados até aqui obtidos demonstram que alterações na homeostase hidromineral no início da vida pós-uterina não parecem alterar de forma significativa o apetite ao sódio, no entanto são fundamentais para a determinação da pressão arterial. Entendemos que esses resultados são de grande relevância uma vez que a hipertensão arterial é atualmente a doença que mais afeta o ser humano. Entretanto, é digno de nota, que o uso do anestésico tiopental sódico utilizado para o registro da pressão arterial e frequência cardíaca poderia mascarar o real valor dos níveis pressóricos, visto que este anestésico possui uma ação simpatomimética bastante conhecida.

Desta forma, um modelo de registro com ratos acordados deverá ser utilizado para a confirmação dos resultados obtidos neste estudo.

## CONCLUSÕES

No presente estudo demonstramos que alterações na homeostase hidromineral em ratos no período pós-natal parecem não alterar o apetite ao sódio, entretanto parecem ser fundamentais para a determinação dos níveis basais de pressão arterial e frequência cardíaca.

## REFERÊNCIAS

- ANTUNES-RODRIGUES,J.; de CASTRO,M.; ELIAS,L.L.; VALENCA,M.M.; e McCANN,S.M. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. **Physiol Rev.** v. 84, n. 1, p.169-208, 2004.
- BAO, W.; THREEFOOT, S.A.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Am J Hypertens.** v. 8, n.7, p.657–665, 1995.
- BEAUCHAMP,G.K.; BERTINO,M.; BURKE,D.; ENGELMAN,K. Experimental sodium depletion and salt taste in normal human volunteers. **Am J Clin Nutr.** v. 51, n. 5, p.881-889, 1990.
- BEEVERS, G, LIP GYH, O'BRIEN E (2001). The pathophysiology of hypertension. **BMJ** 322:912–916.

- BOURQUE,C.W.; OILLET,S.H.; RICHARD,D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. **Front Neuroendocrinol.** v. 15, n. 3, p. 231-274, 1994.
- FITTS, D.A.; MASSON, D.B. Forebrain sites of action for drinking and salt appetite to angiotensin or captopril. **Behav Neurosc.** v. 103, n. 4, p. 865-872, 1989.
- FITZSIMONS, J.T. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. **Physiol Rev.** v. 78, n. 3, p.583-686, 1998.
- KEYS, A. (ed) (1970) Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 41:1–211. 1970 Apr;41(4 Suppl):1101-12
- HORAN, M.J.; BLAUSTEIN, M.P.; DUNBAR, J.B.; GRUNDY, S.; KACHADORIAN, W.; KAPLAN, N.M. NIH report on research challenges in nutrition and hypertension. **Hypertension.** v. 7, n. 5, p. 818–823, 1985.
- LAW, M.R., FROST, C.D.; WALD, N.J. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III. Analysis of data from trials of salt reduction. **BMJ.** v. 302, n. 6780, p. 819–824, 1991.
- MALAGA, I.; ARGUELLES, J.; DIAZ, J.J.; PERILLAN, C.; VIJANDE, M.; MALAGRA, S. Maternal pregnancy vomiting and offspring salt taste sensitivity and blood pressure. **Pediatr Nephrol.** v. 20, n. 7, p. 956-960, 2005.
- NICOLAIDIS, S.; GALAVERNA, O.; METZLER, C.H. Extracellular dehydration during pregnancy increases salt appetite of offspring. *Am J Physiol.* 258:R281–R283. 1990 Jan;258(1 Pt 2):R281-3
- SIMONS-MORTON, D.G.; OBARZANEK, E. Diet and blood pressure in children and adolescents. **Pediatr Nephrol.** v. 11, n. 2, p. 244–249. 1997.
- STRANGE, K. (1993). **Molecular Physiology of Cell Volume Regulation.** ed. CRC Press, 1993. 416p.

**AGRADECIMENTOS:** FAPEMIG APQ-00843-08; CAPES; CNPq.

Marcos Luiz Ferreira Neto

[marcosneto@faefi.ufu.br](mailto:marcosneto@faefi.ufu.br)

Endereço: Rua Benjamin Constant, 1286, Bairro Aparecida, CEP 38400-678, Telefone: (34)3218-2910.