

AVALIAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO EM RATOS HIPERTENSOS SUBMETIDOS A DIETA HIPERLIPÍDICA.

Carlos Eiji Aquino de Azevedo (IC) e Patricia Fiorino (Orientadora)

Apoio: PIBIC CNPq

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi avaliar a associação de dois fatores de risco, hipertensão e obesidade, na modulação autonômica cardiovascular em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) submetidos à dieta hiperlipídica. Foram utilizados animais SHR machos (6/grupo) separados em dois grupos e acompanhados durante 8 semanas: grupo hipertenso controle (SC), alimentados com dieta padrão (3% de lipídeos), e grupo hipertenso hiperlipídico (SHL), alimentados com dieta rica em lipídeos (30% de lipídeos). Na 8ª semana, os animais foram anestesiados com uma solução de Ketamina (70 mg/kg) e Xilasina (10 mg/kg) e submetidos ao procedimento cirúrgico de cateterização da artéria e veia femorais, para obtenção dos valores basais da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC) e avaliação da sensibilidade barorreflexa. Além disso, também foram calculadas a variabilidade da PAM e da FC. Não houve diferença significativa na pressão arterial média, pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial sistólica (PAS) entre os grupos SC e SHL. Por outro lado, houve um aumento de 17% da FC no SHL. No grupo SHL observou-se redução da variabilidade da PAM e aumento na variabilidade da FC. A sensibilidade barorreflexa não foi diferente entre os grupos estudados. Em conjunto, nossos resultados sugerem que a associação de dois fatores de risco, obesidade e hipertensão, modificou a modulação autonômica, observado tanto pelo aumento da FC, quanto pela redução da variabilidade da PAM.

Palavras-chave: hipertensão; obesidade; modulação autonômica.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the association of two risk factors, hypertension and obesity, in cardiovascular autonomic modulation in spontaneously hypertensive rats (SHR) subjected to a high-fat diet. Male SHR animals were separated into two groups (6/group) and followed for 8 weeks: control hypertensive group (SC), fed a standard diet (3% of lipids), and high-fat diet hypertensive group (SHL) fed a high-fat diet (30% lipids). At the 8th week, the animals were anesthetized with a solution of Ketamine (70 mg / kg) and Xilasin (10 mg / kg) and submitted to the surgical procedure of femoral artery catheterization to obtain the biological blood pressure signal (BP) and subsequent calculation of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and evaluation of baroreflex sensitivity. In addition, the variability of MAP and HR were also calculated. There was no significant difference in mean arterial pressure (MAP), diastolic blood pressure (DBP) and systolic blood pressure (SBP) between SC and SHL groups. On the other hand, there was a 17% increase in HR in SHL. The SHL group observed a reduction in MAP variability and an increase in HR variability. The baroreflex sensitivity was not different between the groups studied. Taken together, our results suggest that the association of two risk factors, obesity and hypertension, modified the autonomic modulation, observed both by the increase in HR, and by the reduction of MAP variability.

Keywords: hypertension; obesity; autonomic modulation.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade e sobrepeso são definidos como um excessivo acúmulo de gordura prejudicial à saúde e se tornou uma doença crônica de proporções epidêmicas nas últimas décadas, sendo considerada um problema de saúde pública (OMS, 2016). Sua progressão está fortemente associada a diversos fatores, como pré-disposição genética, aumento de ingestão de alimentos ricos em gordura, sedentarismo e situação socioeconômica (BORTOLOTTI, 2007; OMS, 2016).

A causa fundamental da obesidade e sobrepeso está ligada ao enorme consumo de calorias, relacionado a uma grande ingestão de alimentos altamente energéticos, ricos em gordura e açúcares, e pobres em vitaminas e sais minerais (OMS, 2016).

Estudos em animais e humanos sugerem que as doenças cardiovasculares associadas com a obesidade podem ser resultado da combinação ou sobreposição de diversos fatores, dentre os quais a disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA), que parece ser um mecanismo alvo comum (KOTSIS et al, 2010). O SNA exerce função essencial na regulação dos processos fisiológicos do organismo humano, seja em condições normais ou patológicas (VANDERLEI, 2009).

As respostas das vias simpática e parassimpática exercem estímulos e inibições que modificam a frequência cardíaca (FC), com a finalidade de adaptá-la as necessidades de cada momento (PUMPRLA et al, 2002). A elevação da atividade simpática é acompanhada por aumento na pressão diastólica e na pressão sistólica e tal elevação é ainda maior quando a hipertensão é combinada com a obesidade (CONSOLIM-COLOMBO et al, 2005).

Outro fator importante na patogênese da hipertensão arterial é a disfunção dos barorreceptores, que são um dos principais encarregados pelo ajuste da pressão arterial. Eles são mecanorreceptores compostos por terminações nervosas livres situadas na carótida e no arco da aorta, os mesmos são estimulados através de deformações na parede desses vasos devido a elevações da pressão arterial (PA). A sensibilidade barorreflexa é uma excelente medida de função autonômica. Este reflexo pode ser acionado pelo estímulo mecânico dos corpos carotídeos, manobra de Valsalva, mudanças na postura e aplicação de drogas, os quais devem acarretar mudanças na FC por meio de modificações da PA (DE ANGELIS, 2004).

A disfunção barorreflexa consiste em um dos maiores determinantes do aumento da variabilidade da pressão arterial em indivíduos hipertensos, e que está associado às consequentes lesões em órgãos-alvos (IRIGOYEN, 1998). Estudos na população mostraram que a redução da variabilidade da FC é um relevante indicador de mortalidade entre adultos saudáveis (STEIN, 1999), e que tal diminuição ocorre em isoladas e em diferentes situações

de risco para doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial (BALBINOTT, 2005). A associação de diferentes fatores de risco em um mesmo indivíduo pode potencializar ainda mais a diminuição da variabilidade da FC (PUMPRLA et al, 2002).

Um importante fator desse projeto, é que assim como há indivíduos na população humana predispostos geneticamente a serem hipertensos, também há ratos que possuem semelhante predisposição genética para o desenvolvimento de hipertensão arterial, desenvolvidos por Okamoto e Aoki (1963), e que serão utilizados no presente estudo com o intuito de mimetizar o que acontece na população humana. Os animais espontaneamente hipertensos (SHR) começam a desenvolver hipertensão arterial com cinco semanas de vida e estão entre os melhores modelos animais para o estudo da hipertensão humana por conta da similaridade de sua fisiopatogenia com a hipertensão essencial observada no ser humano (FAZAN et al., 2001).

Os ratos SHR foram submetidos à uma dieta hiperlipídica desde o desmame (21 dias de nascidos) até adultos (77 dias de idade), com a intenção de simular o que acontece na sociedade, a ingestão diária de alimentos ricos em gordura, inclusive entre indivíduos predispostos à hipertensão.

Desta forma, o presente projeto teve por objetivo avaliar a associação de dois fatores de risco, hipertensão e obesidade, na modulação autonômica cardiovascular.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. OBESIDADE

No Brasil, especialmente nas regiões economicamente desenvolvidas (Sul, Sudeste e Centro-Oeste) e, em geral, entre famílias urbanas com maior renda, existe um consumo elevado de gorduras, em particular as saturadas. De acordo com Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, comparada à mesma pesquisa realizada em 2002-2003, a progressão do consumo de alimentos em domicílio mostra um aumento na proporção de alimentos industrializados e, quando relacionados à distribuição de macronutrientes, o perfil atual mostra que houve um aumento de 29% em relação aos lipídios (SANTOS et al, 2013).

No mundo, em 2014, 39% dos adultos maiores de 18 anos estavam acima do peso e, destes, 13% eram obesos (OMS, 2016). No Brasil, cerca de 50% das crianças obesas aos seis meses de idade e 80% das crianças obesas aos cinco anos de idade permanecem obesas na fase adulta (ABRANTES et al, 2002), podendo promover uma sobrecarga metabólica no organismo desses indivíduos, com grandes riscos de desenvolver doenças cardiovasculares, como por exemplo, a hipertensão arterial. Com base no estudo de

Framingham, 65% e 78% dos diagnósticos de hipertensão essencial em mulheres e homens, respectivamente, podem ser conferidos à obesidade, mostrando a enorme ligação entre as duas doenças (GUEDES et al., 2010).

2.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial, é uma condição em que os vasos sanguíneos possuem constantemente a pressão elevada, colocando-os sob grande estresse. Cada vez que o coração bate; ele bombeia sangue para os vasos, que transportam o sangue por todo o corpo. A pressão sanguínea é criada pela força do sangue bombeado pelo coração que é empurrada contra as paredes dos vasos sanguíneos. Quanto maior a pressão, maior dificuldade para o coração bombear (OMS, 2017).

Mais de 1 em cada 5 adultos em todo o mundo possui sua pressão arterial essencial elevada, uma condição que causa por volta de metade de todas as mortes por AVC e doenças cardíacas. As complicações da hipertensão representam anualmente 9,4 milhões de mortes em todo o mundo (OMS, 2017).

A hipertensão arterial em sua maioria é acompanhada de alterações progressivas, como lesões nos vasos sanguíneos com consequentes alterações de órgãos alvos como o coração, cérebro, rins e retina. (RIBEIRO et al., 1992).

2.3. MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR

O sistema nervoso autonômico influencia o sistema cardiovascular, os neurotransmissores noradrenalina e a acetilcolina liberadas no coração, modificam o débito cardíaco por alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca. Nos vasos localizados na circulação sistêmica, a liberação de noradrenalina modifica o estado contrátil do músculo liso vascular aumentando a sua resistência vascular periférica (DE ANGELIS, 2004).

O sistema nervoso autônomo, simpático e parassimpático, realiza ajustes do débito cardíaco e da resistência vascular periférica por meio de respostas reflexas que auxiliam na manutenção da pressão arterial sistêmica durante diversas situações fisiológicas. Assim sendo, existem 3 grandes arcos reflexos relacionados à modulação da atividade parassimpática no coração e simpática no coração e vasos, são eles ligados aos barorreceptores arteriais (alta pressão), aos receptores cardiopulmonares (baixa pressão) e aos quimiorreceptores arteriais sensíveis as deformações da parede vascular (DE ANGELIS, 2004).

Os barorreceptores arteriais são mecanorreceptores sensíveis as deformidades da parede vascular e são a forma mais importante de controle da pressão arterial em curto prazo, ou seja, momento a momento. Além do controle reflexo da atividade autonômica, os barorreceptores também exercem controle tônico sobre a atividade simpática (inibição) e parassimpática (estimulação). Assim, o comprometimento da função dos barorreceptores por não modular a atividade simpática e parassimpática corretamente pode ocasionar diretamente alterações em outros mecanismos de controle da função cardiovascular (DE ANGELIS, 2004).

O controle reflexo da circulação exercida pelos barorreceptores tem sido reconhecido como um importante preditor de risco após evento cardiovascular, dessa forma, estudos aprofundados em relação a sensibilidade do barorreflexo e/ou a participação do parassimpático cardíaco no controle da PA e da FC são excelentes meios para um manejo das doenças cardiovasculares (DE ANGELIS, 2004).

3. METODOLOGIA

Para realização dos experimentos, foram utilizados ratos SHR machos recém-desmamados (21 dias de idade), pesando inicialmente entre 50 - 60g. Os animais foram mantidos no Biotério Central da Universidade Presbiteriana Mackenzie, em ambiente com temperatura variando entre 22°C e 25°C, e ciclo controlado de 12 horas claro/escuro, com livre acesso à água e ração comercial (ração industrial para ratos e camundongos, NUVILAB CR-1, PR; 3% de lipídios) ou ração hiperlipídica (ração industrial para ratos e camundongos, NUVILAB CR-1, PR, contendo 30% de lipídios), preparada manualmente no laboratório (tabela 2).

Os animais foram divididos aleatoriamente em 2 grupos experimentais de acordo com a dieta administrada (n = 6 cada grupo) (tabela 1).

TABELA 1: Definição dos grupos experimentais de acordo com a dieta administrada

Grupos Experimentais	Tipo de Dieta	Número de ratos em cada grupo
Grupo SHR Controle (SC)	Ratos espontaneamente hipertensos (SHR) alimentados com ração industrial para ratos (<i>Nuvilab</i>) e água <i>ad libitum</i> durante <u>8 semanas</u> .	6
Grupo SHR Hiperlipídico (SHL)	Ratos espontaneamente hipertensos (SHR) alimentados com uma ração manipulada a 30% de lipídeos e água <i>ad libitum</i> durante <u>8 semanas</u> .	6

3.1. DIETAS

A dieta hiperlipídica foi padronizada no laboratório de Fisiopharmacologia Metabólica Cardiovascular e Renal da Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM) e consiste no acréscimo de gordura saturada na ração comercial para ratos, devidamente triturada e peneirada, até atingir o total de 30% de teor lipídico.

As análises da constituição da ração comercial e hiperlipídica (tabela 2) foram realizadas no laboratório de Bromatologia da UPM, com supervisão do Prof. Dr. Eder de Carvalho Pincinato.

TABELA 2: Composição nutricional da ração comercial e da ração hiperlipídica administradas aos grupos experimentais.

	Ração Comercial: ração comercial para ratos (<i>Nuvilab</i>).	Ração hiperlipídica: ração manipulada com 30% de lipídios.
Carboidratos (%)	36	23
Proteínas (%)	20	19
Lipídeos (%)	3,5	30
Fibras (%)	20	23
Calorias totais da ração (kcal/100g)	257	381

3.2. AVALIAÇÕES GERAIS

Para a determinação das variações de peso dos animais, o peso corporal foi avaliado semanalmente, utilizando balança comercial (TOLEDO, modelo 9094c/4) para pequenos animais. O consumo alimentar dos ratos foi avaliado uma vez por semana, por meio da diferença de peso entre a ração ofertada no dia anterior (peso inicial de ração) e a quantidade restante no comedouro no dia seguinte (peso final de ração), o que permitiu a determinação da ingestão alimentar média de cada período. O mesmo foi feito com o volume de água.

3.3. AVALIAÇÕES CARDIOVASCULARES

Na oitava semana de protocolo experimental, os animais foram anestesiados com Cloridrato de Cetamina (Dopalen- 80 mg/Kg, i.p.) e Xylazina (Anasedan- 12mg/Kg, i.p.), e submetidos a cirurgia para a cateterização da artéria e veia femorais. Os cateteres preenchidos com solução salina foram exteriorizados no dorso do animal, entre as escapulas, e fixados através de pontos cirúrgicos na pele.

O catéter da artéria femoral foi conectado ao sistema Dataq para a aquisição do pulso de pressão arterial. O sistema consiste de um transdutor de pressão (modelo Hewlett-Packard 1280, EUA) acoplado a um amplificador de sinal (AECAD-02PD, Projetos AVS, Brasil). O sinal amplificado foi digitalizado através de uma placa de conversão analógico digital (modelo DI-158, Dataq instruments, USA), com frequência de amostragem de 2000 Hz, instalada em um computador (modelo T23, IBM Thinkpad, Inc).

Após 24 horas do procedimento cirúrgico, com os animais acordados e em livre movimentação pela caixa, foram realizados o registro do pulso de pressão arterial basal, durante 30 minutos, com início apenas após a estabilização da atividade exploratória do animal.

Os dados digitalizados foram processados pelo programa WinDaq (DataQ Instruments, Inc; USA) e posteriormente analisados no programa Excel (Microsoft Co; USA) para cálculo da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC).

3.3.1. ESTUDO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA

Após o registro da PA basal (30 min), foi realizada a administração de injeções sequenciais de drogas vasoativas (0,1ml) de Fenilefrina (Fe, Sigma Aldrich) e Nitroprussiato de sódio (Np, Sigma Aldrich) para a avaliação da sensibilidade barorreflexa, através da cânula da veia femoral. Fez-se no mínimo 3 doses de drogas tanto para a indução do aumento da PA quanto para as doses para indução de quedas da PA, sendo consideradas variações da

PA de até 30 mmHg. Um tempo mínimo entre as injeções foi respeitado para que os valores de pressão arterial e frequência cardíaca retornassem aos níveis basais.

O índice da sensibilidade barorreflexa foi calculado pela razão entre as respostas de FC em função das variações da PA ($\Delta FC/\Delta PA$), obtendo os índices de bradicardia e taquicardia. A bradicardia reflexa foi obtida em resposta ao aumento da PA induzida pela injeção de Fe, e a taquicardia reflexa foi obtida em resposta a quedas de PA induzidas pela injeção de Np.

Além dos estudos da sensibilidade barorreflexa, a variabilidade da PAM e da FC foi estimada pelo cálculo do desvio padrão médio obtido em cada grupo experimental. A variabilidade indica o aumento ou a redução do simpático/parassimpático ao coração (FC) e do simpático aos vasos (PAM).

3.4. EUTANÁSIA

Ao final do registro da PA os animais foram eutanasiados, livres de dor ou sofrimento, mediante sobrecarga anestésica de Cetamina e Xilazina via intraperitoneal. Os depósitos de gordura epididimal e retroperitoneal foram coletados e pesados. O peso das gorduras foi normalizado pelo peso corporal dos animais. Os valores finais foram multiplicados por 100 para facilitar a visualização nos gráficos.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism 6.0. Os resultados foram analisados por meio de teste T de Student para amostras independentes e apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (EPM). Os resultados foram considerados significativamente diferentes somente quando $p \leq 0,05$.

3.6. COMITE DE ÉTICA

Os protocolos obedeceram às normas do Comitê de Ética da Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), CEUA/UPM Nº 146/10/2016.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. AVALIAÇÃO DO PESO CORPORAL

A figura 1 mostra os valores médios do ganho de peso corporal do início do protocolo (PI) e ao final das 8 semanas de protocolo experimental (PF). Conforme a figura 1 não houve diferença significativa tanto no peso inicial quanto no peso final entre os grupos SC e SHL (Figura 1).

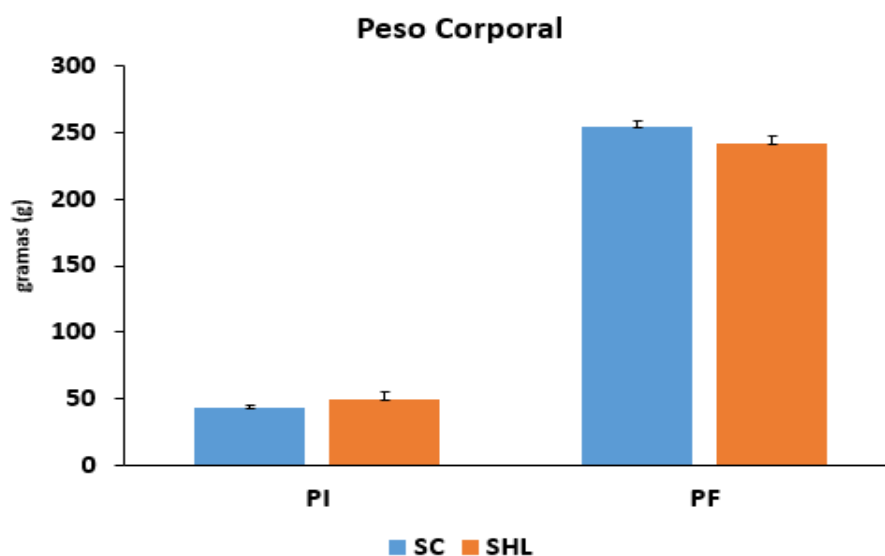


FIGURA 1: Peso corporal inicial (PI) e final (PF) dos grupos SC e SHL ao fim do protocolo experimental.

As médias do ganho de peso corporal semanal dos grupos SC e SHL durante as semanas de protocolo (Figura 2), apresentam uma diferença significativa quando comparadas as semanas 2 e 3.

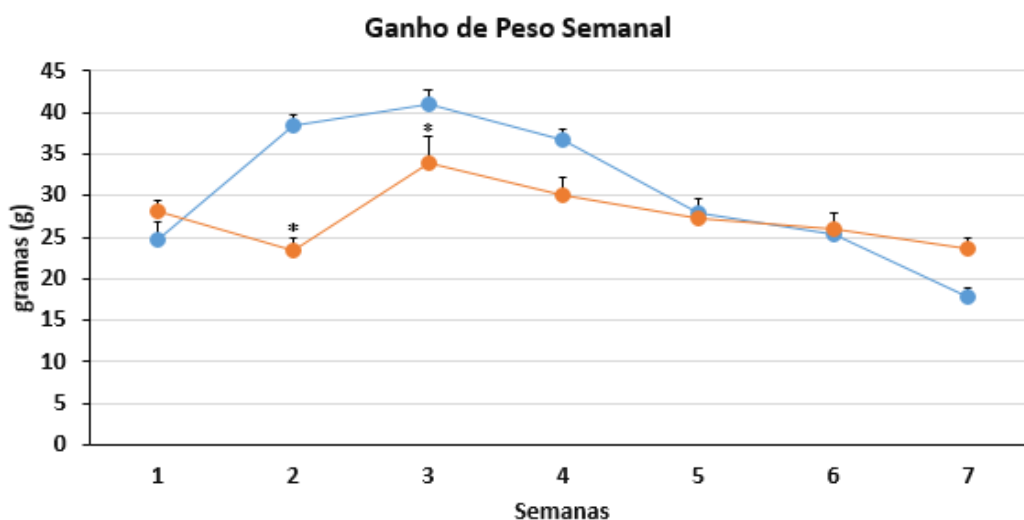


FIGURA 2: Ganho de peso corporal semanal dos grupos SC e SHL durante o protocolo experimental, * $p \leq 0,05$ vs SC.

A média dos pesos de tecidos adiposos epididimal e retroperitoneal dos grupos SC e SHL (Figura 3), coletados ao fim da 8ª semana, apresentaram diferença significativa entre os dois grupos.

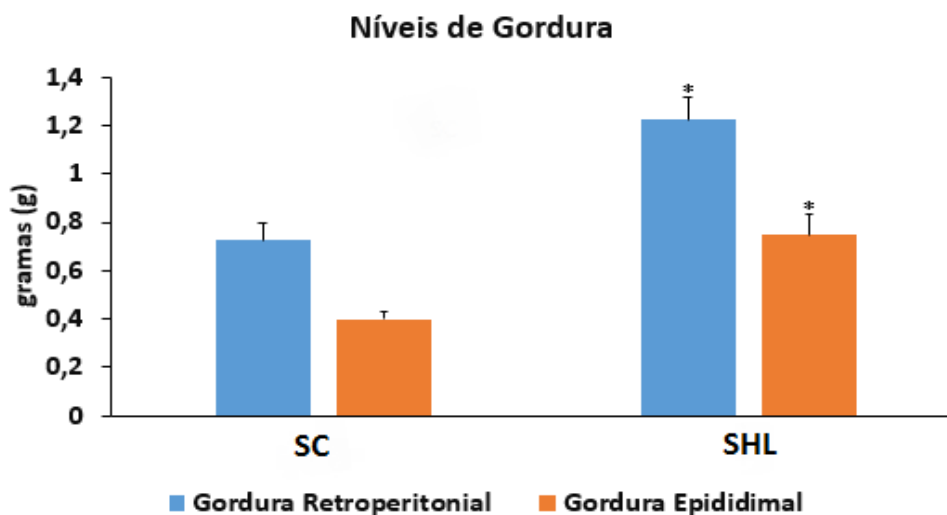


FIGURA 3: Gordura retroperitoneal e epididimal coletadas dos grupos SC e SHL ao fim da 8ª semana, * $p \leq 0,05$ vs SC.

4.2. AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE RAÇÃO

O consumo de ração individual, em gramas, avaliada durante 24 horas, mostrou redução no consumo de ração no grupo SHL na 7ª semana de protocolo. Entretanto, não houve diferença significativa na quantidade de calorias (Kcal) ingeridas entre os grupos SC e SHL (Tabela 3).

TABELA 3: Média do consumo de ração em gramas (g) e em Kcal nos grupos SC (grupo dieta controle) e SHL (grupo dieta hiperlipídica).

	Consumo de ração (g)	Consumo de ração em Kcal
SC	23 ± 0,6	58 ± 1,6
SHL	14 ± 0,7*	54 ± 2,5

Avaliação do consumo de ração individual, em gramas e em Kcal, durante 24 horas, dos grupos SC (dieta normolipídica, n=6) e SHL (dieta hiperlipídica, n=6) * $p \leq 0,05$ vs SC.

O peso corporal no SHL não apresentou aumento, apesar do consumo de uma dieta rica em lipídios durante 8 semanas de protocolo experimental, isso pode ser consequência de

um balanço energético exercido por eles, uma vez que consomem uma ração mais calórica que o SC, mas em menor quantidade como apresentado na tabela 3.

Resultados anteriores do nosso laboratório mostram um aumento significativo no peso dos tecidos adiposo epididimal e retroperitoneal nos animais submetidos a uma dieta hiperlipídica desde o desmame até a fase adulta, apesar de não haver aumento no peso corporal (FIORINO, 2016). Essa grande quantidade de tecidos adiposos coletados se dá pela alta eficácia que o lipídeo presente na dieta tem de ser armazenado, cerca de 96% (PEREIRA, 2003).

4.3. AVALIAÇÕES CARDIOVASCULARES

As médias da pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) obtidas pelo registro do pulso de pressão arterial basal ao fim da oitava semana do protocolo experimental dos grupos SC e SHL (Figura 4), não apresentaram diferenças significativas. Por outro lado, a frequência cardíaca (Figura 5) mostrou um aumento de 17,5% no grupo SHL.

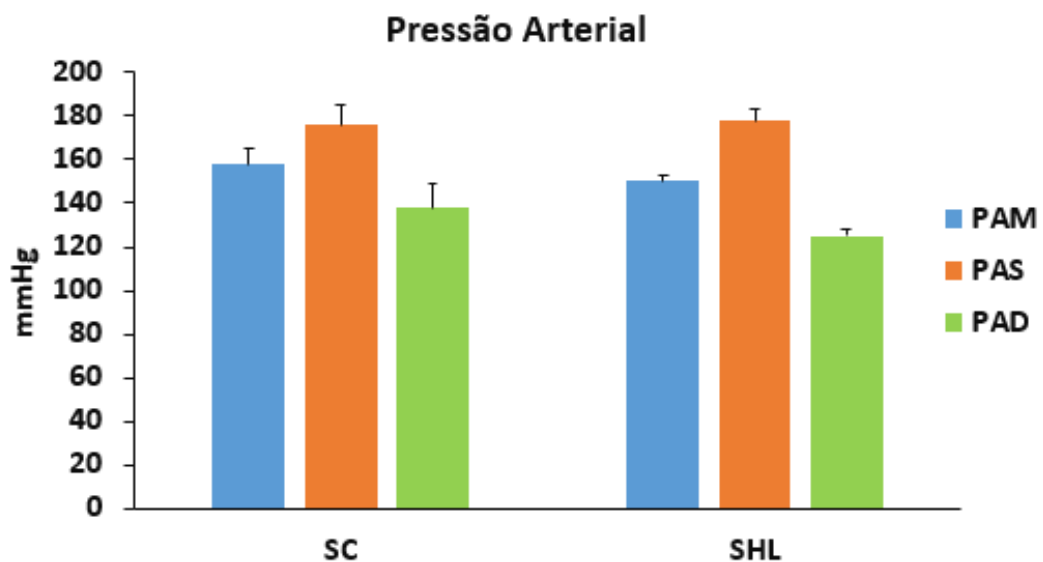


FIGURA 4: Pressão arterial média, diastólica e sistólica dos grupos SC e SHL obtidos pelo registro do pulso de pressão arterial basal.

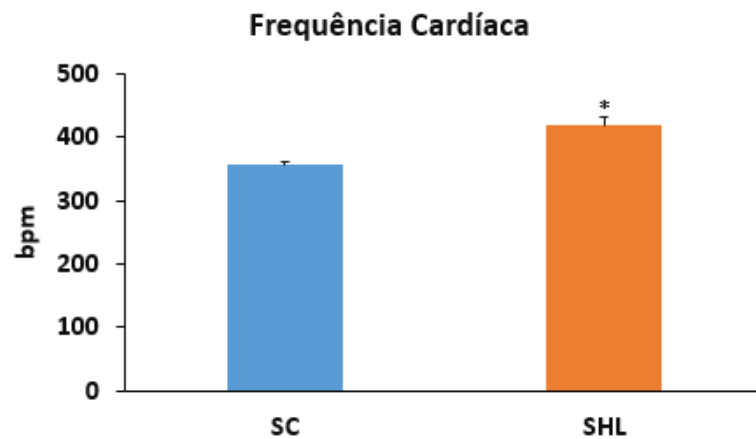


FIGURA 5: Frequência cardíaca dos grupos SC e SHL obtidos pelo registro do pulso de pressão arterial basal * $p \leq 0,05$ vs SC.

Esse aumento da frequência cardíaca pode ser resultado de uma maior frequência respiratória e atividade simpática exercida no SHL, o aumento da atividade simpática é uma característica comum à obesidade em humanos e em modelos animais (CARVALHEIRA, 2008).

As médias da variabilidade da PAM e FC, obtidas pelo registro do pulso de pressão arterial basal ao fim da oitava semana do protocolo experimental dos grupos SC e SHL (Figura 6), apresentaram uma diminuição significativa da variabilidade da PAM, e um aumento da variabilidade da FC no SHL.

As respostas bradicardia e taquicardia obtidas pela administração de injeções sequenciais de drogas vasoativas (0,1ml), Fenilefrina (Fe, Sigma Aldrich) e Nitroprussiato de sódio (Np, Sigma Aldrich) nos grupos SC e SHL (Figura 7), não mostrou diferenças significantes.

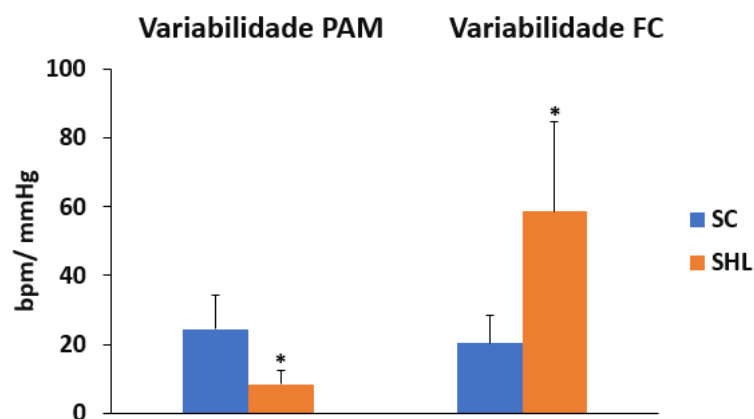


FIGURA 6: Médias da variabilidade da pressão arterial média e frequência cardíaca dos grupos SC e SHL obtidos pelos registros do pulso de pressão arterial * $p \leq 0,05$ vs SC.

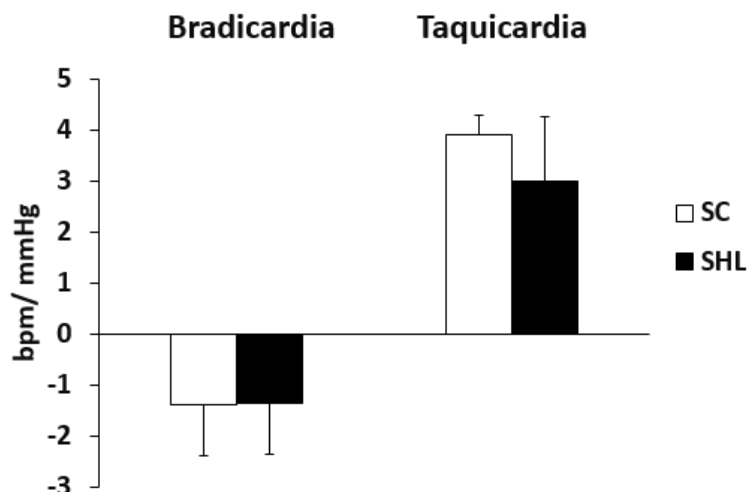


FIGURA 7: Avaliação da sensibilidade barorreflexa dos grupos SC e SHL (n=4) * $p \leq 0,05$ vs SC.

A hipertensão arterial essencial (HAE) em humanos está associada ao aumento da pressão arterial sem uma causa conhecida, ou seja, é uma condição multifatorial que associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. Além disso, um fator que aumenta o risco ao desenvolvimento de HAE é a deposição central de gordura (SOUZA, 2010). Para compreender melhor esta relação utilizamos neste projeto a administração da dieta hiperlipídica em ratos SHR, amplamente utilizado por sua similaridade com o desenvolvimento da hipertensão essencial em humanos.

A literatura mostra que os ratos SHR apresentam níveis elevados de PA (FAZAN et.al, 2001; ASANO, 2016), que varia entre 160 e 177 mmHg, além da FC, entre 330 e 379 bpm (FARAH et al., 2007; SILVA JÚNIOR, 2011; GRATON et al., 2012). Neste projeto, os animais do grupo SC apresentaram PAM de 158 mmHg e FC de 356 bpm, sendo que o consumo da ração hiperlipídica apesar de não modificar significativamente a PAM, aumentou a FC no grupo SHL. Esses resultados sugerem alteração da modulação autonômica ao coração associado a dieta hiperlipídica. Fiorino (2016) mostraram que, em animais normotensos, o consumo da dieta hiperlipídica aumentou tanto a PAM quanto a FC e que, tais modificações, estavam associadas ao aumento da ação simpática, sugerindo importante efeito da dieta no sistema nervoso autônomo (FIORINO et al., 2016).

Quanto a variabilidade da PAM e da FC, observamos redução da variabilidade da PAM e aumento da variabilidade da FC, no grupo SHL. Sabe-se que a pressão arterial não é, e nem deve ser, constante no decorrer do tempo. Muito pelo contrário, na dependência de uma série de fatores ligados as nossas atividades cotidianas e a mecanismos neuro-hormonais independentes, a pressão arterial varia de forma significativa nas 24 horas do dia, sendo que,

a redução da variabilidade da PAM é um importante fator de risco para doença vascular, aumentando a morbidade e mortalidade cardiovasculares (LA ROVERE et al., 1998). Existem evidências na literatura associando a obesidade com o aumento da modulação simpática e uma diminuição do tônus vagal levando a um descontrole autonômico (SOUZA et al., 2012; FIORINO 2016), em nosso estudo evidenciado pelo aumento na variabilidade da PAM. Entretanto, não se observou redução na variabilidade da FC, o que pressupõe uma diminuição para eventos de morte súbita, o que sugere um ajuste positivo aos danos associados a dieta hiperlipídica.

Neste contexto, os testes da sensibilidade barorreflexa, onde induzimos farmacologicamente variações na pressão arterial para obtenção das respostas na frequência cardíaca, não observamos diferenças significativas quando comparamos os grupos SC e SHL, sugerindo que, apesar da dieta hiperlipídica levar a alterações autonômicas, não observamos déficit na modulação autonômica na resposta da frequência cardíaca, sugerindo que a dieta não foi capaz de causar maiores prejuízos à sensibilidade do barorreflexo, além dos já preconizados pela literatura no caso dos SHR.

Finalmente, estudar a modulação do sistema nervoso autônomo na hipertensão e obesidade é complexa, entretanto, nosso estudo demonstra que novos e desafiadores projetos são necessários para que se possa entender melhor a modulação autonômica no sistema cardiovascular na obesidade e hipertensão, na perspectiva do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final de 8 semanas de protocolo experimental, não foram observadas efeito do consumo da dieta hiperlipídica no peso corporal, na pressão arterial média, na pressão arterial diastólica e sistólica, no SHL. Por outro lado, ocorreram modificações importantes na adiposidade corporal, na frequência cardíaca e na variabilidade da PAM e da FC. Desta forma, nossos resultados sugerem que a associação de dois fatores de risco, obesidade e hipertensão, modificou a modulação autonômica, observado tanto pelo aumento da FC, quanto pela redução da variabilidade da PAM.

6. REFERÊNCIAS

ABRANTES, M. M.; LAMOUNIER, J. A.; COLOSIMO, E. A. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste. **Journal of Pediatrics**, v. 78, n. 4, p. 335-40, 2002.

ASANO, L. S. **Desenvolvimento da Hipertrofia ventricular esquerda em ratos hipertensos submetidos à dieta hiperlipídica.** Trabalho de conclusão de curso em Ciências Biológicas-Bacharel, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2016.

BALBINOTT, A.W. et. al. Dose-dependent autonomic dysfunction in chronic L-NAME-hypertensive diabetic rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. V. 46, n. 5, p. 563-9, 2005.

BORTOLOTTI, J. W. **Determinação de ácidos graxos trans e modulação da expressão de receptores ativadores da proliferação de peroxissomos (PPARs) em tecido adiposo de obesos e não obesos.** Dissertação- Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas-Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

CARVALHEIRA, J. B. C. Hiperatividade simpática na obesidade. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabolismo**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 6-7, Fev. 2008

CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; FIORINO, P. Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial sistêmica-aspectos clínicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 4, p. 251-255, 2005.

DE ANGELIS, K.; SANTOS, M. S. B.; IRIGOYEN, M. C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 3, p. 1-7, 2004.

FARAH, V. M. A. et al. Autonomic modulation of arterial pressure and heart rate variability in hypertensive diabetic rats. **Clinics** 62 (4): 477 – 82, 2007.

FAZAN JR., R.; SILVA, V. J. D.; SALGADO, H. C. Modelos de hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, p. 19-29, 2001.

FIORINO, P., et. al. Exposure to high-fat diet since post-weaning induces cardiometabolic damage in adult rats. **Life Sciences** v. 160, p. 12-17, 2016.

GRATON, M. E et al. Apocinina administrada cronicamente reduz a pressão arterial e modula a resposta hipotensora de NPS e Ach em ratos SHR. **Congresso da faculdade de odontologia de Araçatuba**. 2., 2012.

GUEDES, A. M. et al. O risco renal da obesidade. **Acta Médica Portuguesa**, v. 23, n. 5, p. 853-858, 2010.

IRIGOYEN, M.C; KRIEGER, E.M. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** v. 31. N. 9, p. 1213-20, 1998.

KOTSIS, V. et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. **Hypertension Research**, v. 33, n. 5, p. 386-393, 2010.

LA ROVERE M.T. et al. Baroreflex sensitivity and heartrate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators. **Lancet**, 1998.

OKAMOTO, K.; AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. **Japanese Circulation Journal**, v. 27, p. 282-9327, 1963.

OMS - Organização Mundial da Saúde (World Health Organization – WHO). **Obesity and Overweight**. United Nations, Estados Unidos da América, 2016: Disponível em:<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 28 Abr 2016.

OMS - Organização Mundial da Saúde (World Health Organization – WHO). **Childhood overweight and obesity**. United Nations, Estados Unidos da América, 2016: Disponível em:<<http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>>. Acesso em: 28 Abr 2016.

OMS - Organização Mundial da Saúde (World Health Organization – WHO). **Hypertension**. United Nations, Estados Unidos da América, 2017: Disponível em:<<http://www.who.int/topics/hypertension/en/>>. Acesso em: 28 Abr 2017.

OMS - Organização Mundial da Saúde (World Health Organization – WHO). **Obesity**. United Nations, Estados Unidos da América, 2016: Disponível em:<<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 28 Abr. 2016.

PAGANI, M. et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation research**, v. 59, n. 2, p. 178-193, 1986.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P. de; LANCHETA JR., A. H. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabolismo**; São Paulo, v. 47, nº2, p 111-127, 2003.

PUMPRILA J., HOWORKA K., GROVES D., CHESTER M., NOLAN J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **International Journal of Cardiology**, v. 84. N. 4, p. 1-14, 2002.

RIBEIRO, M.O. et. al. Chronic inhibition of nitric oxide syntheses. **A new model of arterial hypertension. Hypertension**, v. 20, p. 298-303, 1992.

SANTOS, R. D. et al. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 1, p. 1-40, 2013.

SILVA JÚNIOR, S. D. **Efeitos sequenciais do treinamento aeróbio sobre a expressão de AngI, Ang II e Ang (1-7) em diferentes segmentos arteriais de ratos SHR e WKY**. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SOUZA, M. G. B. et al. Relação da obesidade com a pressão arterial elevada em crianças e adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2010.

SOUZA N.M. et al. Heart rate variability in obese children. **Journal of Human Growth and Development**, 2012.

STEIN, P.K; KLEIGER, R.E. Insights from the study of heart rate variability. **Annual Review of Medicine**. v. 50: 249-61, 1999.

VANDERLEI, L.C.M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.

Contatos: carlos_eada01@hotmail.com e patriciafiorino@mackenzie.br