

CARACTERIZAÇÃO DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR DE RATOS DE LINHAGEM DAHL SENSÍVEL E DAHL RESISTENTE E AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA CARDIOVASCULAR EM RATOS DIABÉTICOS RESISTENTES AO SAL

Júlia Valencia Alves Pereira (IC) e Vera de Moura Azevedo Farah (Orientadora)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma enfermidade de grande importância para a saúde pública já que afeta diferentes países em todo o mundo. A Hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica que representa outro grande problema para a saúde pública, por gerar altos índices de mortalidade. Em 2002 a DM junto com a HA afetavam aproximadamente 135 milhões de pessoas. Mimetizando o que ocorre com essa população, um modelo usado para o estudo de doenças com alterações cardiovasculares é a linhagem de ratos DAHL. Quando tratados com o fármaco Estreptozotocina (STZ), esses ratos apresentam um quadro similar a DM em humanos, capacitando a iniciativa de estudos que se baseiem na relação da PAM e FQ com a DM. Para o presente estudo foram utilizados 15 ratos Wistar DAHL, sal-sensíveis e sal-resistentes, divididos em 3 grupos: 1 grupo sal-sensíveis (DSC) e 2 grupos sal-resistentes, um tratado (DRT) e um controle (DRC). Após atingirem o peso, os animais foram acompanhados durante 21 dias e tiveram suas PAM e FC registradas. Posteriormente os ratos foram eutanasiados para coleta de tecidos e avaliações histológicas. Os grupos DRC e DSC não obtiveram diferença significativa tanto em sua PAM e FC quanto nas análises barorreflexas, divergindo do que foi observado no grupo DRT comparado ao grupo DRC, que tiveram PAM e FC diferentes. A influência do quadro de diabetes nos ratos tratados com STZ demonstra a relação que esta doença tem com a PAM e FC dos animais, já que foi apresentado uma diminuição em ambos.

Palavras-chave: DAHL, Diabetes Mellitus, Função Cardiovascular.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a disease of great importance for the public health as it affects different countries throughout the world. The arterial hypertension (AH) is a chronic disease that represents a big problem for public health as it generates high rates of mortality. In 2002, DM together with HA affected approximately 135 million people. Mimicing what occurs with this population, a model used for the study of diseases with cardiovascular alterations is the lineage of DAHL rats. When they are treated with Streptozotocin (STZ), these rats present a similar status to DM in humans, allowing the initiative of studies that are based in relation of PAM and FQ with DM. For the current study, 15 rats Wistar dahl salt-sensitive and salt-

resistant were used, divided in 3 groups: one group salt sensitive (DSC) and 2 groups salt-resistant, one treated (DRT) and one control (DRC). After having reached the weight, the animals were observed for 21 days and they had their PAM and FC registered. Afterwards, the rats were submitted to euthanasia for the collection of tissues and histological evaluations. Groups DRC and DSC didn't obtain a significant difference in its PAM and FC as in the baroreflexes analysis, differently from what was observed in the DRT group compared to DRC group, which had different PAM and FC. The influence of diabetes status in rats treated with STZ demonstrated the relationship of this disease with PAM and FC animals, as it was observed, that diminished in both.

Keywords: DAHL, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Function.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão arterial (HA) são doenças relativamente comuns nos países Ocidentais, sendo que a DM afeta aproximadamente 135 milhões de pessoas (FELDSTEIN, 2002). Quando tais doenças se correlacionam podem provocar disfunção no miocárdio, gerando um aumento de peso e um acréscimo nas chances de, através de disfunções cardiovasculares, o óbito dos portadores de tais enfermidades (WOLD et al., 2001). Alterações geradas através da DM no controle neural autonômico do sistema cardiovascular também estão correlacionadas com o alto índice de mortalidade. Tais características são encontradas tanto em análises clínicas quanto em estudos experimentais (EWING, 1980). Outro fator agravante para o estado clínico de pacientes com diabetes são dietas ricas em sal, que podem causar elevação da pressão arterial e maiores riscos de eventos cardiovasculares (LOTTENBERG e cols, 2008; WEIR, 1998).

Diferentes metodologias têm sido usadas para investigar a função sistólica e diastólica em estudos clínicos e experimentais. Métodos que quantificam as variações na frequência cardíaca e na pressão arterial também surgiram como ferramentas úteis para avaliar a modulação simpática e parassimpática do sistema cardiovascular, tanto em humanos quanto em modelos experimentais (JOAQUIM et al., 2004). Roedores tratados com a substância diabetogênica estreptozotocina (STZ), que induz a destruição das células beta-pancreáticas responsáveis pela produção de insulina, determinam um quadro de DM experimental bastante utilizado para o estudo das alterações cardiovasculares decorrentes da hiperglicemia (MORRIS, 2009). Usando bloqueadores farmacológicos IRYGOEN et al mostrou uma redução no tonos vagal e na manutenção do sistema simpático no coração de ratos hipertensos diabéticos induzidos com STZ. Um modelo utilizado no estudo das alterações cardiovasculares é a linhagem de ratos DAHL sal-sensíveis que apresentam características hipertensas quando recebem uma dieta rica em sal. Ratos dessa mesma linhagem que se tornaram resistente ao sal e não apresentaram mudança na PA, foram chamados de DAHL sal-resistentes (JUNIOR et al., 2001), mimetizando o que ocorre na população em geral onde temos indivíduos sal-sensíveis, que desenvolvem hipertensão quando recebem dieta rica em sal e indivíduos sal resistentes.

O controle da homeostasia cardiovascular é dependente tanto dos reflexos cardiovasculares como da sua integração no sistema nervoso (FRANCHINI et al., 1989). A análise espectral e o uso de fármacos, que influenciam em tais reflexos cardiovasculares, são ferramentas usadas para estudar a relação entre o sistema neural e a manutenção da PA. A fenilefrina e o nitroprussiato de sódio são comumente utilizados para indicar a influência dos sistemas simpático e parassimpático na frequência e no débito cardíaco. Já a análise espectral permite estudar a variabilidade da PA e da FC através da contribuição do simpático

e do parassimpático no controle cardiovascular em situações fisiológicas ou patológicas (PARATI et al., 1987).

Assim sendo, o primeiro objetivo do presente estudo é caracterizar a função cardiovascular entre os ratos de linhagem DAHL sensível e DAHL resistente. O segundo objetivo do presente estudo é avaliar as influências autonômicas na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PAM) em ratos de linhagem DAHL resistentes diabéticos submetidos ao tratamento com STZ.

REFERENCIAL TEÓRICO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crônico-degenerativa caracterizada por síndromes metabólicas que geram hiperglicemia no organismo, devido a falhas na secreção de insulina (KING e cols., 1998). Doenças vasculares e neuropáticas também acompanham pacientes com o quadro clínico de diabetes (ESTEVES e cols., 2008).

A diabetes mellitus do tipo 1 é uma doença multifatorial que se desenvolve tanto por fatores ambientais quanto predisposições genéticas (MUIR, 1992) em que seus pacientes são caracterizados como insulino dependentes. Através de uma destruição autoimune seletiva das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, ocorre uma elevação anormal da concentração de glicose no organismo, além de alterações no metabolismo de lipídeos e proteínas (ROBBINS, 2000). A incidência das complicações crônicas do diabetes é muito elevada, ocasionadas pela falta de programas de prevenção e controle da doença (FRANCO & ROCHA, 2002). Vale ressaltar que existem duas categorias envolvidas no desenvolvimento de diabetes, entretanto, apenas a do tipo 1 será abordada neste projeto.

Em pacientes diabéticos o risco de morte por eventos cardiovasculares chega a ser três vezes maior do que em indivíduos normais, sendo a maior causa de mortalidade nestes pacientes (STAMLER e cols., 1993). Isso ocorre, pois há um comprometimento dos pressoreceptores, que são fundamentais para a regulação momento a momento da pressão arterial (FRANCHINI & KRIEGER, 1989), no organismo de pessoas com diabetes, causando uma interferência na modulação da atividade simpática e parassimpática com o sistema cardiovascular (IRIGOYEN, 1995). Em estudos laboratoriais, ratos diabéticos induzidos por STZ apresentaram uma redução em seus barorreflexos, mostrando que ocorre deficiência na sensibilidade dos pressoreceptores em animais diabéticos (HARTHMANN, 2007).

A streptozotocina (STZ) é um dos agentes químicos mais utilizados no meio científico para indução do diabetes mellitus experimental devido a sua citotoxicidade seletiva para as células beta pancreáticas (WICHI, 2006). Proveniente do fungo *Streptomyces achromogenes*, o STZ tem sido utilizado em estudos com ratos machos Wistar, sendo estabelecidas alterações de reflexos cardiovasculares (FARAH e cols 2007), diminuição na

pressão arterial e tônus vagal (HARTHMANN, 2007) e alterações nos reflexos cardiovasculares (DE ANGELIS e cols, 2000).

METODOLOGIA

Foram utilizados para a realização dos experimentos 15 ratos machos Wistar DAHL, sal-sensível e sal-resistente, pesando inicialmente entre 200 e 250 gramas com aproximadamente 40 dias de idade. Semanalmente, foram pesados a partir do início do estudo até seu término utilizando balança comercial para pequenos animais (Kn Waagen) e identificados por marcação não agressiva. Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada entre 22 e 25°C, ciclo claro-escuro (12 horas) durante 21 dias com livre acesso a água e alimentação no Biotério Central da Universidade Presbiteriana Mackenzie, localizado no subsolo do Ed. Amantino Vassão. Os procedimentos desenvolvidos estiveram na sua totalidade condizentes às normas da Comissão de Pesquisa e Ética da Universidade Presbiteriana Mackenzie.

Os animais foram divididos em 3 grupos experimentais com 5 animais cada:

- DAHL sal-sensível controle (DSC) - Alimentados com ração industrial para ratos (Nuvilab) e água. Não houve tratamento.
- DAHL sal-resistente controle (DRC) - Alimentados com ração industrial para ratos (Nuvilab) e água. Não houve tratamento.
- DAHL sal-resistente tratado (DRT) - Alimentados com ração industrial para ratos (Nuvilab) e água. Será aplicada uma dose intravenosa de estreptozotocina (STZ).

INDUÇÃO AO DIABETES MELLITUS - STREPTOZOTOCINA (STZ)

O modelo do diabetes experimental consiste na destruição química seletiva das células beta pancreáticas por estreptozotocina (STZ). O diabetes foi induzido por uma única injeção endovenosa (e.v.) de estreptozotocina (50 mg/Kg, e.v., Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA) na veia caudal (Rerup, 1970). A estreptozotocina foi dissolvida em tampão citrato (0,01M, pH 4,5) e injetada cerca de 5 minutos após a diluição. Os animais foram mantidos em jejum por 6 horas antes da indução. Ao final da indução do diabetes, os animais receberam uma solução de glicose (12,5 g/L) durante 24 horas na água de beber.

AValiação da GLICEMIA

A concentrações de glicose sanguíneas foram determinadas 3 dias após a indução do diabetes usando Accu-CheckAdvantageBlood Glucose Monitor (Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, IN). Para tanto, foram coletadas uma amostra de sangue (100 ul) da veia caudal dos diferentes grupos experimentais após jejum de 8 horas.

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL DIRETA E FREQUÊNCIA CARDÍACA

Para registro direto da PA, assim como administração de anestésico ou outras drogas utilizadas durante os protocolos, foram cateterizadas a artéria e veia femorais. Para isso, os ratos foram anestesiados com uma solução de cloridrato de Ketamina (50 mg/kg) e Xilazina (12 mg/kg) por via intraperitoneal. Os cateteres consistiram de uma parte mais fina (PE10), introduzida pela femoral acessando a aorta, e uma parte mais grossa (PE-50), passada subcutaneamente até o dorso do animal, entre as escápulas, e então fixada através de pontos cirúrgicos na pele.

Os registros de PA e da FC foram realizados com os ratos acordados e em livre movimentação durante 30 minutos. O registro teve início apenas após a estabilização de atividade exploratória do animal (15-20 minutos) e foi realizado no período matutino.

A medida direta da PA foi obtida do cateter na artéria femoral conectada a um transdutor de pressão (Hewlett-Packard 1280, EUA) acoplado a um amplificador (General Purpose Amplifier, Stemtech, Inc.; EUA). O sinal amplificado foi digitalizado através de uma placa de conversão analógico digital (CODAS), com frequência de amostragem de 2000 Hz, instalada em um computador PC586. Os dados digitalizados foram processados através do programa WinDaq (DataQ Instruments, Inc.; EUA) e posteriormente analisados (Excel, Microsoft Co.; EUA).

AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO

Após o registro da PA e FC, uma extensão de aproximadamente 20 cm (PE10) foi conectada na cânula venosa para posterior injeção de drogas vasoativas. Após os animais terem permanecido em condições de repouso por 15 minutos, a sensibilidade dos pressoreceptores foi testada através da infusão de fenilefrina e nitroprusiato de sódio. Fenilefrina e nitroprusiato foram infundidos randomicamente entre os animais iniciando-se a seção com um ou outro fármaco. Para análise da sensibilidade dos pressoreceptores, o pico máximo ou mínimo da PAM foi comparado aos valores de PAM do período controle. Da mesma forma, a variação máxima foi comparada com os valores de FC do período controle, imediatamente antes da injeção das drogas, para posterior quantificação das respostas. A sensibilidade barorreflexa foi avaliada pelo índice calculado através da divisão da variação da FC pela variação da PAM.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A análise estatística foi feita utilizando o software STATISTIC 6.0. Os resultados serão apresentados como média $\pm$ EPM e teste t de student. Consideraremos significativamente diferente somente quando $p < 0,05$.

EUTANÁSIA

Ao final do protocolo experimental foi realizada a eutanásia, livre de dor e sofrimento, através de injeção intraperitoneal de Quetamina (90mg/kg) e Xilazina (10 mg/kg). Os tecidos de interesse foram retirados e os cadáveres dos animais colocados em sacos específicos para descarte. Permaneceram em refrigeradores e serão incinerados por uma empresa apropriada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO DO PRIMEIRO OBJETIVO

Os resultados dos experimentos serão apresentados de acordo com a média aritmética $\pm$ erros padrão da média dos valores individuais de peso corporal, glicemia, pressão arterial média, frequência cardíaca e índice de resposta pressórica à fenilefrina e resposta depressora ao nitroprussiato de sódio. Os gráficos e/ou tabelas foram construídos de acordo com esses valores e os dados que tiveram significância estatística serão indicados.

Será descrito o peso corporal, glicemia, pressão arterial média, frequência cardíaca e índices de resposta pressórica e depressora dos fármacos fenilefrina e nitroprussiato de sódio nos animais do grupo DAHL sensível controle e DAHL resistente controle.

PESO

No decorrer do estudo, os animais do grupo DAHL Resistente Controle (DRC) e DAHL Sensível Controle (DSC) não apresentaram diferença significativa no ganho de peso quando comparados, aumentando seus pesos corporais durante os 21 dias do protocolo experimental. O peso corporal inicial e o peso corporal final médio dos animais está representado no Gráfico 1. Por serem grupos controles, não tratados com nenhum tipo de droga, esse resultado é algo esperado. Mesmo sendo de grupos diferentes, entre resistentes e sensíveis, tal detalhe não foi relevante para apresentar qualquer tipo de diferença significativa no ganho de peso de tais animais.

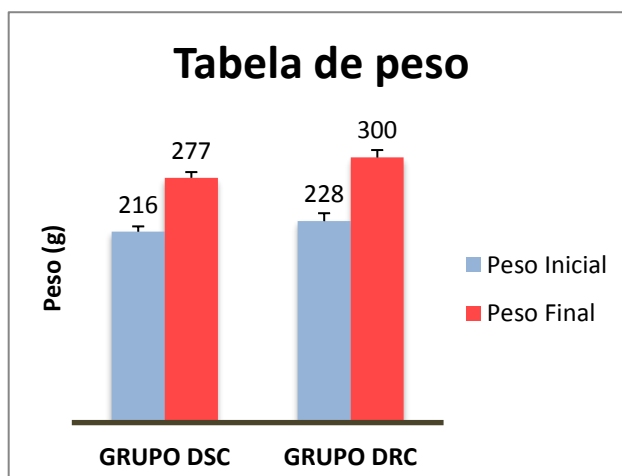


Gráfico 1: Valores médios $\pm$ erros-padrão do peso corporal, expressos em gramas, dos grupos DRC e DSC.

GLICEMIA

A taxa de glicose encontrada nos grupos DRC e DSC estava dentro dos padrões normais, não demonstrando diferença significativa entre as glicemias obtidas dos dois grupos no período de 21 dias de protocolo experimental. O valor médio da glicemia dos grupos DRC e DSC estão representados no Gráfico 2. Da mesma forma que o ganho corporal desses dois grupos não sofreu nenhuma diferença, o mesmo acontece com a glicemia. Esses grupos são tidos como controle e, portanto apresentam todos os padrões que grupos controles devem apresentar, já que não foram tratados com nenhuma droga, seus níveis de glicemia estão normais.

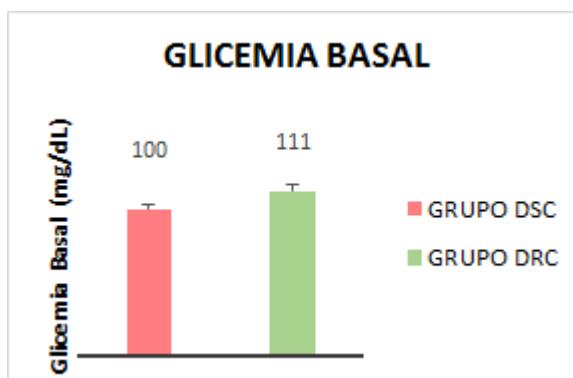


Gráfico 2: Valores médios $\pm$ erros-padrão da glicemia, expressos em mg/dL, dos grupos DRC e DSC.

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM)

Os valores da pressão arterial média dos grupos DRC e DSC não apresentaram diferença significativa durante o tempo de 21 dias de protocolo experimental. Tais valores estão representados no Gráfico 3. Por ambos os grupos não serem tratados com nenhum tipo de medicamento, eles apresentam um controle regular da homeostasia cardiovascular, e em seus reflexos cardiovasculares, que são desencadeados por pressoreceptores fundamentais na regulação constante da PAM, segundo FRANCHINI & KRIEGER, 1989. Como consta em literatura, tais resultados são esperados por ambos os grupos serem controles. Mesmo sendo DAHL sensíveis e DAHL resistentes, tal diferença não foi relevante para obter um resultado de diferença significativa em sua PAM.

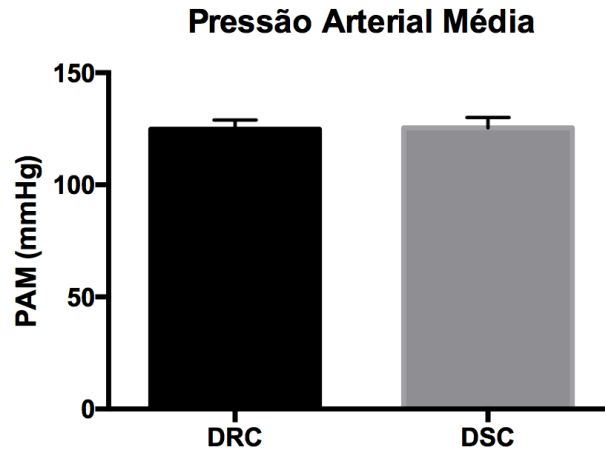


Gráfico 3: Valores Médios $\pm$ erros-padrão da pressão média desenvolvida, expressos em milímetros de mercúrio, dos grupos DRC e DSC.

FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Ao se comparar a frequência cardíaca do grupo DRC e DSC, não foi apresentado uma diferença significativa nos resultados que indique qualquer tipo de anormalidade destes animais no período de 21 dias de protocolo experimental. Os valores da frequência cardíaca dos grupos estão presentes no Gráfico 4. Por serem animais controles, seus resultados estão dentro do padrão esperado, já que não foram tratados com nenhum tipo de medicamento. Da mesma forma que a PAM não apresentou qualquer tipo de alteração o mesmo é esperado para a FC, já que ambos estão correlacionados.

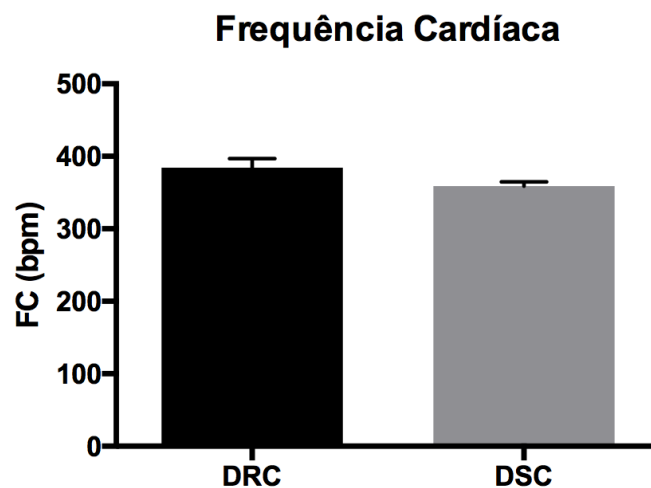


Gráfico 4: Valores médios $\pm$ erros-padrão da frequência cardíaca, expressos em bpm, dos grupos DRC e DSC.

ÍNDICES DE FENILEFRINA

Entre os grupos DRC e DSC não foi observado diferença significativa dos resultados destes animais no período de 21 dias de protocolo experimental. As alterações de pressão arterial à fenilefrina estão representadas no Gráfico 5. Para o controle autonômico da circulação, o barorreflexo é constituído por mecanorreceptores sensíveis à frequentes alterações na parede vascular que ocorrem para controle da PAM (IRIGOYEN et al.,2003). Os animais observados responderam de forma normal à droga, que gera uma aumento na PAM, esperando-se que haja uma rápida diminuição na FC, para serem atingidos os níveis normais de homeostase do organismo, o que de fato foi observado no experimento por estes animais DAHL resistentes controle e DAHL sensíveis controle.

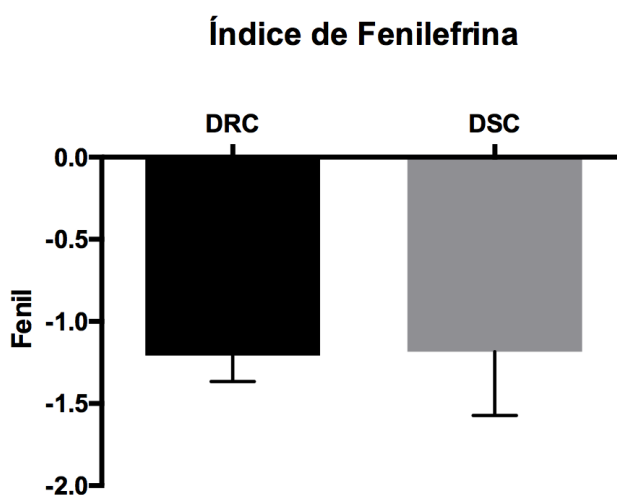


Gráfico 5: Valores médios $\pm$ erros-padrão da resposta pressórica à fenilefrina, expressos em $\mu\text{l/ml}$, dos grupos DRC e DSC.

ÍNDICES DE NITROPRUSSATO DE SÓDIO

Os resultados para os índices de nitroprussiato de sódio dos grupos DRC e DRT não apresentaram diferença significativa durante o período de 21 dias de protocolo experimental. A resposta dos animais ao nitroprussiato estão representadas no Gráfico 6. Como o barorreflexo é constituído por mecanorreceptores sensíveis à frequentes alterações na parede vascular que ocorrem para controle da PAM (IRIGOYEN et al.,2003), o nitroprussiato age de forma contrária a fenilefrina, causando uma diminuição na PAM e dessa forma a FC aumenta, para garantir a homeostase vascular do organismo. Ambos os grupos apresentaram uma resposta rápida ao nitroprussiato e, por serem DRC e DSC, os resultados atingiram o esperado.

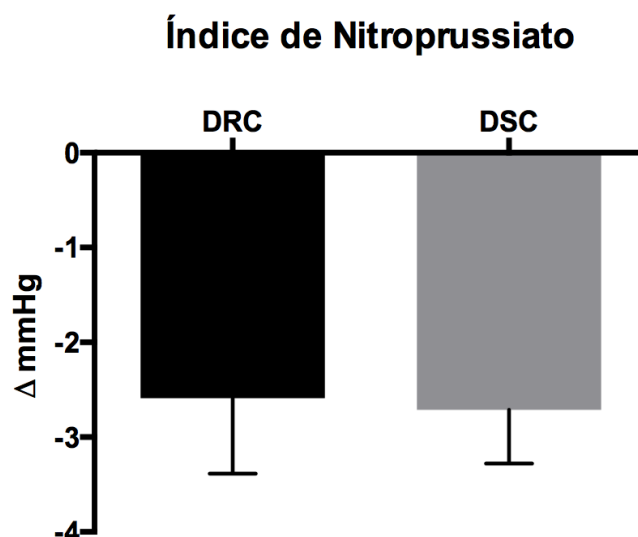


Gráfico 6: Valores médios $\pm$ erros-padrão da resposta pressórica ao nitroprussiato de sódio, expressos em mmHg, dos grupos DRC e DSC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO DO SEGUNDO OBJETIVO

Os resultados dos experimentos serão apresentados de acordo com a média aritmética $\pm$ erros padrão da média dos valores individuais de peso corporal, glicemia, pressão arterial média, frequência cardíaca e índice de resposta pressórica à fenilefrina e resposta depressora ao nitroprussiato de sódio. Os gráficos e/ou tabelas foram construídos de acordo com esses valores e os dados que tiveram significância estatística serão indicados.

Será descrito o peso corporal, glicemia, pressão arterial média, frequência cardíaca e índices de resposta pressórica e depressora dos fármacos fenilefrina e nitroprussiato de sódio nos animais DAHL resistente tratados com Streptozotocina em comparação com os animais DAHL resistente controle.

PESO

No decorrer do estudo, os animais do grupo DAHL Resistente Controle (DRC) e DAHL Resistente Tratado (DRT) apresentaram diferença significativa, representada por um asterisco, no ganho de peso quando comparados, sendo que o grupo tratado teve uma perda de peso corporal durante os 21 dias de protocolo experimental, diferentemente do grupo controle, que teve um aumento de peso. O peso corporal inicial e peso corporal final médio dos animais está representado no Gráfico 7. O STZ induz um quadro semelhante a diabetes mellitus, pois esta droga destrói as células beta-pancreáticas responsáveis pela produção de insulina e, assim, a glicose proveniente da alimentação se encontra em maior quantidade na corrente sanguínea do que dentro das células, isso causa a perda significativa de peso dos animais do grupo tratado, devido à alta metabolização da gordura corporal (MOSHIDES,

1988), semelhante a pacientes com diabetes mellitus. Resultados semelhantes já foram observados em experimentos com ratos Wistar e camundongos.

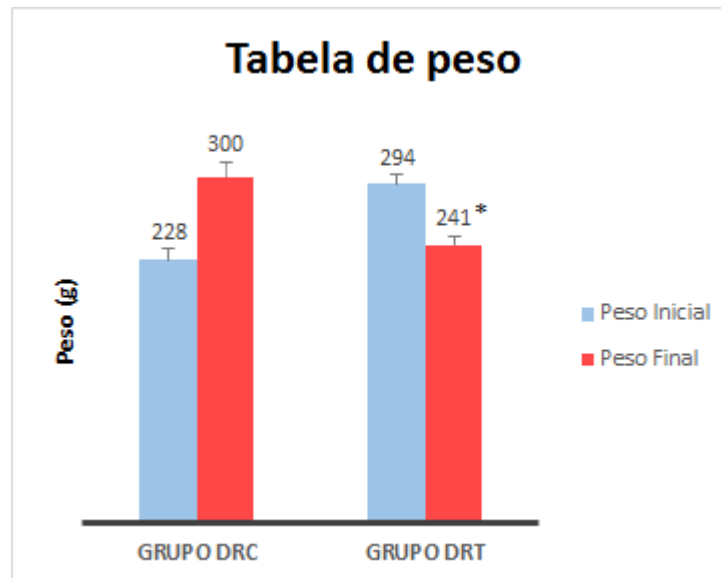


Gráfico 7: Valores médios $\pm$ erros-padrão do peso corporal, expressos em gramas, dos grupos DRC e DRT.

GLICEMIA

A taxa de glicose encontrada no grupo DRT estava elevada quando comparada ao grupo DRC, mostrando uma diferença significativa, representada por um asterisco, entre as glicemias obtidas dos dois grupos no período de 21 dias de protocolo experimental. O valor médio da glicemia dos grupos DRC e DRT estão representados no Gráfico 8. Os resultados obtidos são coerentes com o que se encontra em literatura (SCHAAN, 1997; DALLAGO 1997; JUNOD, 1967) já que a ação do STZ se dá por um agente citotóxico seletivo para as células beta-pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Uma vez que essas células são destruídas, ocorre um aumento de glicemia na corrente sanguínea, caracterizando um quadro semelhante a diabetes mellitus.

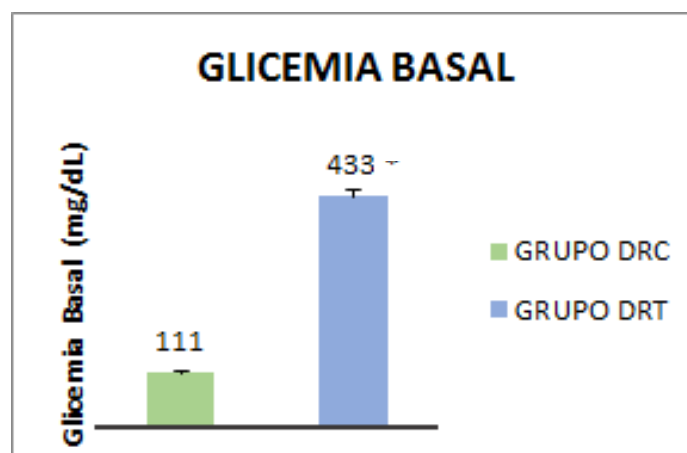


Gráfico 8: Valores médios $\pm$ erros-padrão da glicemia, expressos em mg/dL, dos grupos DRC e DRT.

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM)

Os valores da pressão arterial média dos grupos DRC e DRT apresentaram uma diferença significativa, representada por um asterisco, no período de 21 dias de protocolo experimental. Tais valores estão representados no Gráfico 9. Comparados com o grupo controle, o grupo tratado apresentou uma redução na pressão arterial, o que ocorre diferentemente em paciente diabéticos humanos, que tem sua pressão aumentada conforme o tempo da patologia. Uma das possibilidades para essa queda na PAM seria a redução de volume hídrico associada à hiperglicemia e a diurese osmótica (JACKSON & CARRIER, 1983; COHEN 1998). O resultado apresentado foi esperado, já que em literatura, ratos Wistar apresentaram características semelhantes.

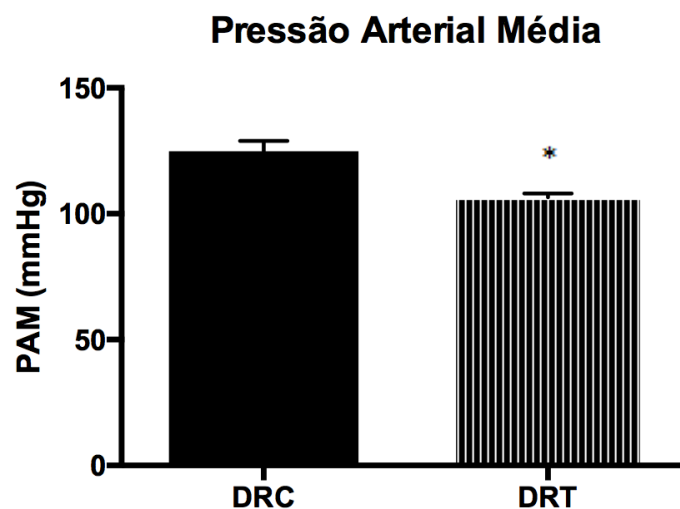


Gráfico 9: Valores médios $\pm$ erros-padrão da pressão média desenvolvida, expressa em milímetros de mercúrio, dos grupos DRC e DRT.

FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Ao se comparar a frequência cardíaca dos grupos DRC e DRT, foi apresentada uma diferença significativa, representada por um asterisco, nos resultados no período de 21 dias de protocolo experimental. Os resultados de ambos os grupos está representado no Gráfico 10. Assim como a PAM, a FC também foi monitorada e através dos resultados foi obtido que ratos diabéticos induzidos por STZ apresentam uma FC diminuída. Como consta na literatura, animais tratados com STZ desenvolvem um quadro clínico semelhante ao diabetes do tipo 1, onde caracteriza-se, dentre outros fatores, pela cardiopatia (SCHAAN, 1997; DALLÁGO, 1997; JUNOD, 1967), apresentando diminuição na FC e PAM.

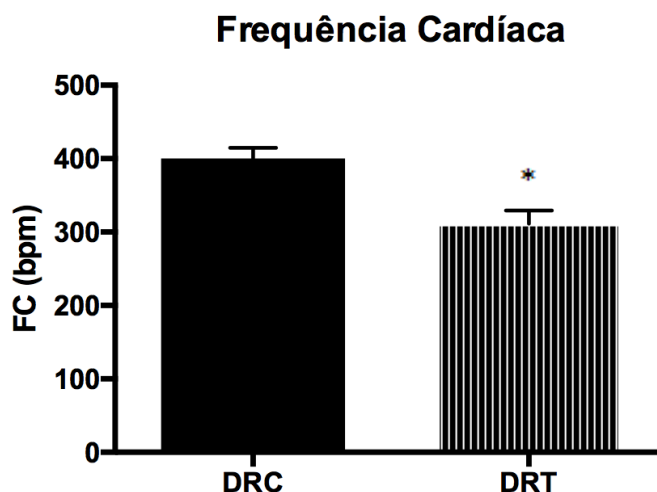


Gráfico 10: Valores médios $\pm$ erros-padrão da frequência cardíaca, expressos em bpm, dos grupos DRC e DTC.

ÍNDICES DE FENILEFRINA

Entre os grupos DRC e DRT não foi observada uma diferença significativa em relação aos resultados do índice de fenilefrina obtidos no período de 21 dias de protocolo experimental. As alterações de pressão arterial à fenilefrina estão representadas no Gráfico 11. A fenilefrina é um fármaco que causa um aumento da pressão arterial média no organismo, em resposta, se espera que a frequência cardíaca do indivíduo diminua e assim chegar o mais próximo possível da homeostase cardiovascular. Em relação ao grupo controle, os animais tratados demoraram um pouco mais para responder ao aumento da PAM, mas não o suficiente para gerar dados significativos. Contudo, na literatura já foi observado que animais tratados com STZ tendem a ter uma resposta mais lenta à fenilefrina devido a uma redução de sensibilidade do barorreflexo (SOUZA et al, 2007). É possível supor que o número de animais utilizado no presente estudo não foi o suficiente para gerar dados que constem uma diferença significativa.

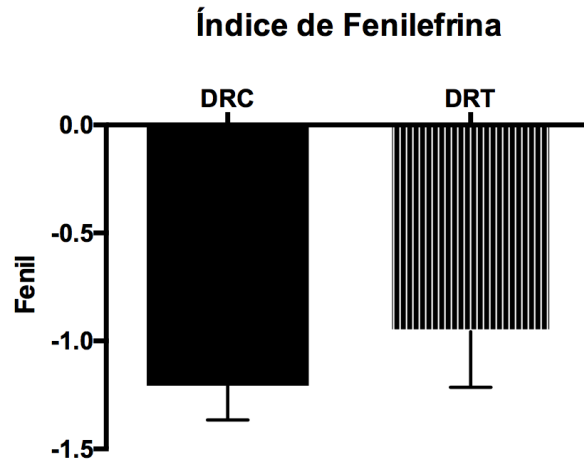


Gráfico 11: Valores médios $\pm$ erros-padrão da resposta pressórica à fenilefrina, expressos em $\mu\text{l/ml}$, dos grupos DRC e DRT.

ÍNDICES DE NITROPRUSSATO DE SÓDIO

Os resultados para os índices de nitroprussiato de sódio dos grupos DRC e DRT não apresentaram diferença significativa durante o período de 21 dias de protocolo experimental. A resposta dos animais ao nitroprussiato está representada no Gráfico 12. O resultado obtido não era o esperado, já que em literatura foi observado que a resposta de animais administrados com STZ sofre um retardo na resposta à diminuição da PAM (SOUZA et al, 2007) e, portanto, demoram para aumentar sua FC quando comparados com grupos controle, diferentemente do que foi observado nos resultados, onde o grupo tratado com STZ apresentou uma resposta mais rápida do que o grupo controle, mas não o suficiente para obter uma diferença significativa. É possível supor que o número de animais utilizado no presente estudo não foi suficiente para gerar dados que constem uma diferença significativa nos resultados.

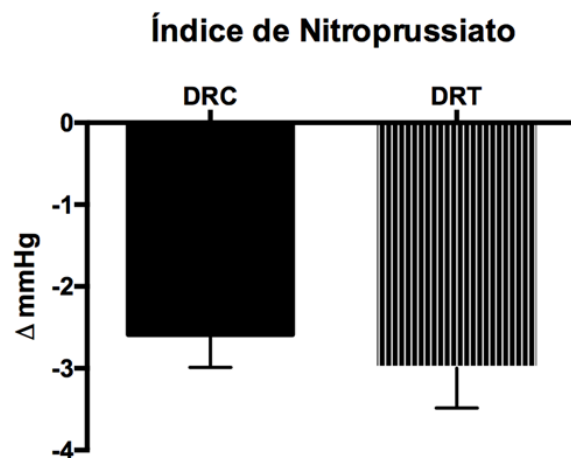


Gráfico 12: Valores médios $\pm$ erros-padrão da resposta pressórica ao nitroprussiato de sódio, expressos em mmHg , dos grupos DRC e DRT.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foram realizadas a caracterização cardiovascular de ratos DAHL sal-resistentes controle e DAHL sal-sensíveis controle e a avaliação autonômica cardiovascular de ratos DAHL sal-resistentes diabéticos por indução de streptozotocina (STZ) durante 21 dias.

Através dos resultados obtidos durante o experimento, não foi possível verificar alterações relevantes na função cardiovascular entre os grupos DAHL sal-resistente controle e DAHL sal-sensível controle durante o período de 21 dias de protocolo experimental. Ambos não sofreram administração de nenhum tipo de medicamento e dessa forma também mantiveram seus pesos e glicemias dentro dos padrões.

Em relação ao grupo DAHL sal-resistente controle e grupo DAHL sal-resistente tratado, pôde-se verificar alterações de parâmetros significativos em relação a função autonômica cardiovascular no período de 21 dias de protocolo experimental dos animais tratados com STZ. Foi demonstrada a diminuição da pressão arterial média, diminuição da frequência cardíaca, diminuição do peso e aumento da glicemia no organismo dos animais tratados, confirmando o quadro diabético do grupo DRT e sua relação com alterações cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

ANGELIS, K. A.; SANTOS, M. S. B.; IRIGOYEN, M. C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. Revista da sociedade de cardiologia do Rio Grande do Sul p. 2; São Paulo; 2004.

COSTA, V. A. V; VIANNA, L. M. Biological response of spontaneously hypertensive rats to the streptozotocin administration.

DALL'AGO, P; FERNANDES, T.G; MACHADO, U.F, BELLÓ, A.A, IRIGOYEN, M.C. "Baroreflex and chemoreflex dysfunction un streptozotocin (stz) diabetic rats". Brazilian Journal of Medical and Biological Research, n.30, p. 635-41,1997.

EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q. J. Med. 1980; 49: 95-108.

ESTEVES, J.; LARANJEIRA, A.F.; ROGGIA, M.F. et al.: "Fatores de risco para retinopatia diabética". Arq Brás Endocrinol Metab v. 52, n. 3, p. 431-441, 2008.

FARAH V. de M. , ANGELIS K., JOAQUIM L. F, et al. Autonomic modulation of arterial pressure and heart rate variability in hypertensive diabetic rats. Clinics 62(4): 477-82, 2007.

FELDSTEIN, C.A. (2002), Salt intake, hypertension and diabetes mellitus. *Journal of Human Hypertension*, v.16, n.1, p.48-51.

FRANCHINI KG, KRIEGER EM. Bradycardic responses to vagal stimulation and methacholine injection in sino-aortic denervated rats. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22:757-60.

FRANCO, L.J.; MAMERI, C; PAGLIARO, H.; IOCHIDA, L.C. & GOLDENBERG, P. Diabetes como causa básica ou associada de morte no Estado de São Paulo, Brasil, 1992. *Revista de Saúde Pública*, n.32 p.237, 1998.

HARTHMANN, A.D., DE ANGELIS, K., COSTA, L.P., SENADOR, D., SCHAAAN, B.D., KRIEGER, E.M., IRIGOYEN, M.C., 2007. Exercise training improves arterial baro-anda chemore.ex in control and diabetic rats. *Auton. Neurosci.* 133, 115-120.

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

JACKSON, C.V.; CARRIER, G.O.: "Influence of Short-Term Experimental Diabetes on Blood Pressure and Heart Rate in Response to Norepinephrine and Angiotensin II in the Conscious Rat". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. v.5, n.2, p.260-265, 1983.

JOAQUIM, L.F; FARAH, V.M.; BERTANOVA, I; FAZAN, R. JR; GRUBBS, R; MORRIS, M.; "Enhanced heart rate variability and baroreflex index after stress and cholinesterase inhibition in mice". *Am J Pshysiol Heart Circ Physiol*. 278(1):H251-7,2004.

JUNOD, A., LAMBERT, A.E, ORCI, L., PICTET, R., GONET, A. E. & RENOLD, A. E.; "Studies of the diabetogenic action of streptozotocin". *Proc Soc Exp Biol Med*, n.126, p.201-205, 1967.

KING, S.B.; "Practice expense: the struggle continues"; *Am J Coll Cardiol*. v.32, n.5, p. 1469-70, 1998.

MALLIANI A, PAGANI M, LOMBARDI F, et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84: 482-92, 1991.

MONTANO N, PORTA A, COGLIATI C, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 33(2):71-80, 2009.

MUIR, A; SCHATTY, D.A.; MACLAREN, N. K.; "The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus". *Endocrinol Metab clin North clin Am*, v.21, n.2, p.199-219, 1992.

PARATI, G; POMIDOSSI, G; ALGINI, F; MALASPINA, D; MANCIA, G.; "Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension". J. Hypertens v.5 p. 93-8, 1987.

ROBBINS; COTRAN; KUMAR; COLLINS; Patologia estrutural e funcional. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Guarabara Koogan, 2000.

SCHAAN, B.D.; MAEDA, C.Y., TIMM, H.H., MEDEIROS, S., MORAES, R.S., FERLIN, E., FERNANDES, T.G., RIBEIRO, J.P., SHMID, H. & IRIGOYEN, M.C.; "Time course of changes in heart rate and blood pressure variability in streptozotocin-induced diabetic rats treated with insulin". Braz J med Biol Res, n.30, p.1081-6, 1997.+05

SOUZA, SB., FLUES, K., PAULINI, J., MOSTARDA, C., RODRIGUES, B., SOUZA, L.E., IRIGOYEN, M.C., DE ANGELIS, K.; Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. Hypertension n.50, p.789-791, 2007.

STAMLER, J.; "CHD intervention trials and all-cause mortality", v.90, n.5, p.2569-70, 1993-1994.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation. 1996; 93: 1043-65.

TASK Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix). Heart Rate Variability. European Heart Journal 17: 354-381, 1996.

WICHI, R.B., FARAH, V., CHEN, Y., IRIGOYEN, M.C., MORRIS, M., "Deficiency in angiotensin AT1a receptors prevents diabetes-induced hypertension". Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 292(3):R1184-9, 2006.

WOLD, L.E.; RELLING, D.P.; COLLIGAN, P.B.; SCOTT, G.I.; HINTZ, K.K.; REN, B.H.; EPSTEIN, P.N.; REN, J. (2001), Characterization of contractile function in diabetic hypertensive cardiomyopathy in adult rat ventricular myocytes. J. Mol. Cel. Cardiol., v.33, n.9, 1719-26.

CONTATO: juvalencia30@gmail.com e vera.farah@mackenzie.br