

**Universidade de São Paulo  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Departamento de Fisiologia**

**RESPOSTA HIPERTENSORA À OCLUSÃO BILATERAL DE  
CARÓTIDAS EM CAMUNDONGOS ACORDADOS: PAPEL  
DOS BARORRECEPTORES E QUIMIORRECEPTORES  
PERIFÉRICOS**

*Renata Maria Lataro*

**Ribeirão Preto  
2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Renata Maria Lataro**

**Resposta Hipertensora à Oclusão Bilateral de Carótidas em  
Camundongos Acordados: Papel dos Barorreceptores e  
Quimiorreceptores Periféricos**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, para obtenção do grau de mestre em Ciências. Área de concentração: Fisiologia.**

**Orientador: Prof. Dr. Rubens Fazan Jr.**

**Ribeirão Preto  
2007**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Lataro, Renata Maria  
Resposta Hipertensora à Oclusão Bilateral de Carótidas em Camundongos Acordados: Papel dos Barorreceptores e Quimiorreceptores Periféricos.

Ribeirão Preto, 2007. 71p.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Fisiologia

Orientador: Fazan Jr, Rubens.

1. Camundongo. 2. Barorreceptor. 3. Barorreflexo. 4. Quimiorreceptor. 5. Oclusão de carótidas.

*Dedico este trabalho com muito carinho*  
*aos meus pais, João e Tereza,*  
*aos meus irmãos, Vania, Fernando e João Antônio,*  
*e aos meus avós, Antônio e Conceição.*

*Agradecimientos*

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rubens Fazan Jr, pela sua efetiva participação no desenvolvimento deste trabalho, pela sua competência, profissionalismo, sensatez e paciência, o que muito contribuiu para meu enriquecimento profissional.

Ao Prof. Dr. Hélio César Salgado, por ter compartilhado sua sabedoria, pelo incentivo e auxílio prestado em todas as etapas deste trabalho.

Ao técnico Jaci Airton Castania, pela sua participação na preparação cirúrgica dos animais e na realização dos experimentos, pelo seu excelente trabalho, além de seu companheirismo e amizade.

Ao Prof. Dr. Mogens Lesner Glass, por ceder seu laboratório e equipamentos para a realização da gasometria arterial dos animais de experimentação, ao técnico Humberto e aos amigos Glauber e Mirian, pela valiosa ajuda no decorrer desta etapa do projeto.

Aos meus antigos e atuais colegas de laboratório, Jussara, Álvaro, Giu, Domitila, Valter, Fernanda, Daniel Penteado, Alex, Daniel, Josiane, Renato, Cadu, Érica, Marina, Fernanda Machado, João e Ricardo, por terem dividido comigo seu conhecimento e amizade.

Aos técnicos Beto, Leni e Mauro, pela assistência técnica no dia-a-dia do laboratório e pela amizade.

À minha grande amiga Ligia, pelo seu carinho e sua indispensável companhia, que a cada dia contribuiu para que me tornasse uma pessoa melhor. Obrigada Li !!!

Aos meus amigos e amigas, Lílian Eslaine, Talita e Stella, por tornarem nossa casa um verdadeiro lar; ao Daniel, por me auxiliar com seus conhecimentos em informática; ao André, Ernane, Augusto e Fabiana, por serem vizinhos especiais; à Renata e Karina, pelo apoio de sempre. A todos vocês, obrigada pelos bons momentos, pelas gargalhadas, por terem me oferecido conforto e atenção. Adoro vocês !!!

Aos funcionários da Secretaria do Departamento de Fisiologia, Cláudia, Elisa, Fernando e Carlos, pela eficiente assistência na secretaria e agradável convivência.

Aos funcionários do Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Eduardo e Leonardo, pelo cuidado oferecido aos animais de experimentação.

Ao apoio financeiro oferecido pelo CNPq, CAPES, FAPESP e FAEPA, que proporcionou o desenvolvimento deste trabalho.

E a todos os amigos do Departamento de Fisiologia, e àqueles que por esquecimento não citei, mas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, guardem consigo minha gratidão !!!



## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	01
RESUMO.....	03
ABSTRACT.....	06
INTRODUÇÃO.....	09
MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	26
DISCUSSÃO.....	40
CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
APÊNDICE.....	61

## *Lista de Abreviaturas*

ANC..... artéria nutridora do corpúsculo carotídeo  
ANC-X..... artéria nutridora do corpúsculo carotídeo rompida  
bpm..... batimento por minuto  
DA.....desnervação aórtica  
DC..... desnervação carotídea  
EPM..... erro padrão da média  
FC..... frequência cardíaca  
HbO<sub>2</sub>..... saturação de oxigênio da hemoglobina  
ip..... intra peritoneal  
OBC..... oclusão bilateral de carótidas  
PE..... polietileno  
PA..... pressão arterial  
PaCO<sub>2</sub>..... pressão parcial de dióxido de carbono arterial  
PaO<sub>2</sub>..... pressão parcial de oxigênio arterial  
PAM..... pressão arterial média  
PO<sub>2</sub>..... pressão parcial de oxigênio

*Resumo*

Os recentes avanços na manipulação de genes têm tornado o camundongo a espécie de referência em estudos dos fatores moleculares e genéticos envolvidos na regulação de funções fisiológicas e na fisiopatogenia de doenças. Entretanto, dificuldades técnicas, principalmente em função do pequeno porte e intensa atividade destes animais, fazem com que muito do conhecimento obtido em espécies de experimentação como o rato, ou outras espécies maiores, ainda não se encontre disponível em camundongos, normais ou geneticamente manipulados.

O objetivo deste estudo foi avaliar o padrão da resposta pressora à oclusão bilateral das carótidas (OBC), bem como a contribuição dos barorreceptores (aórticos e carotídeos) e quimiorreceptores periféricos nesta resposta, em camundongos acordados. Camundongos C57Bl (~30 g) foram anestesiados (tribromoetanol, 250 µg/g, ip) e implantados com oclusores pneumáticos ao redor das carótidas comuns e cânula na artéria femoral para registro da pressão arterial (PA). Alguns camundongos foram estudados intactos (n=6) enquanto outros foram submetidos à desnervação seletiva dos barorreceptores carotídeos (DC, n=5), ou aórticos (DA, n=7), ou ao rompimento da artéria nutridora do corpúsculo carotídeo (ANC-X, n=6), com o objetivo de inativar apenas quimiorreceptores carotídeos. No dia seguinte, após o registro basal da PA (mmHg), camundongos intactos foram submetidos à OBC com duração de 60 s. Nos demais grupos, a OBC foi mantida por 30 s. Nos animais intactos, a PA se elevou imediatamente após o início da OBC, atingindo um platô ( $40 \pm 5$ ) em  $10 \pm 2$  s, que se manteve até o final da oclusão. Camundongos com DA apresentaram uma resposta hipertensora semelhante à dos intactos ( $48 \pm 3$ ,  $p=0,054$ ), entretanto, a desnervação carotídea e o rompimento da ANC atenuaram a resposta à OBC ( $15 \pm 3$  e  $21 \pm 3$ ,

respectivamente,  $p < 0,05$ ). Não houve diferença entre as respostas apresentadas pelos camundongos com DC ou ANC-X. Ainda para avaliar a participação dos quimiorreceptores periféricos na resposta pressora à OBC, camundongos intactos ( $n=7$ ), ou com DC ( $n=6$ ), foram colocados no interior de uma câmara ventilada com ar atmosférico e submetidos à OBC por 30 s. Após 30 minutos, a câmara passou a ser ventilada com 100% de  $O_2$  e a OBC foi repetida. A pressão parcial de  $O_2$  no sangue arterial, medida em um grupo diferente de camundongos ( $n=6$ ), foi de  $104 \pm 2$  e  $567 \pm 6$  mmHg com os mesmos respirando ar ou 100% de  $O_2$ , respectivamente. A hiperóxia atenuou a resposta hipertensora à OBC em camundongos intactos ( $30 \pm 6$  vs.  $51 \pm 5$ ,  $p < 0,05$ ), mas não nos desnervados carotídeos ( $20 \pm 4$  vs.  $18 \pm 3$ ). Estes resultados indicam que: 1) a resposta hipertensora à OBC em camundongos acordados é em forma de platô; 2) barorreceptores aórticos não desempenham um papel importante em atenuar a resposta pressora à OBC; 3) como a resposta pressora à OBC foi semelhante entre camundongos com ANC-X ou com desnervação completa do seio carotídeo, o rompimento da ANC não foi uma técnica efetiva para inativar apenas quimiorreceptores carotídeos, uma vez que barorreceptores carotídeos também devem ter sido destruídos neste procedimento cirúrgico; 4) o aumento reflexo da PA em resposta à OBC é mediado por baro e quimiorreceptores carotídeos.

*Abstract*

The unique susceptibility of mice to genetic manipulation encourages development of expertise in carrying out physiological studies in mice. Bilateral carotid occlusion (BCO) has been used as an alternative approach to determine baroreflex sensitivity in mice. The aim of this study was to characterize the hypertensive response to BCO in conscious C57Bl mice and to discriminate baro- and chemoreceptor roles in this response. One day before the experiments, under tribromoethanol (250 µg/g, ip) anesthesia, mice were implanted pneumatic cuffs around the common carotid arteries and polyethylene catheter femoral artery. In the same surgical procedure, some mice were submitted to aortic (n=7) or carotid (n=5) baroreceptors denervation. Another group of mice had the carotid sinus artery identified and disrupted (n=6). Sham operated mice (n=6) had the carotid sinus and aortic baroreceptors left intact. On the following day, after basal recording of arterial pressure (AP), sham operated mice were submitted to BCO during 60 s. In the other groups BCO was performed during 30 s. BCO elicited a prompt rise in AP that lasted until the end of occlusion. The hypertensive response to BCO was found similar between sham operated ( $40 \pm 5$  mmHg) and to aortic-denervated mice ( $48 \pm 3$  mmHg,  $p=0,054$ ). In sham operated mice the hypertensive response was greater as compared to carotid and chemoreceptor denervated mice ( $15 \pm 3$  and  $21 \pm 3$  mmHg,  $P < 0.05$ ). In an additional protocol, sham operated (n=7) or carotid denervated (n=6) mice were placed inside a chamber and had its chemoreceptor activity suppressed by flushing the chamber with 100% O<sub>2</sub>. Suppression of chemoreceptor activity ( $\text{PaO}_2 > 500$  mmHg) attenuated the hypertensive response to BCO, performed during 30 s, in sham ( $30 \pm 6$  vs.  $51 \pm 5$  mmHg,  $p < 0,05$ ) but not in carotid baroreceptor denervated ( $20 \pm 4$  vs.  $18 \pm 3$  mmHg) mice. These findings show that: 1) BCO in conscious mice elicits a prompt rise in AP that lasts until the end of the



occlusion; 2) aortic baroreceptors were not able to blunt the hypertensive responses to BCO; 3) disruption of the carotid body artery was not effective to perform a selective denervation of carotid chemoreceptors; 4) the hypertensive response to BCO is mediated by both baro- and chemoreflex in conscious mice.

*Introdução*

Mecanismos neurais desempenham um papel chave na regulação da pressão arterial (PA) e da função cardiovascular em seres humanos e em diversos modelos de experimentação animal, entre os quais inclui-se o camundongo [Abboud e cols 1983, Chapleau e Abboud 2001 e Ma e cols 2003]. O sistema nervoso central, e uma variedade de reflexos, controlam a atividade eferente autonômica para o coração e vasos sanguíneos na determinação da homeostase circulatória. O barorreflexo arterial é o principal responsável pela manutenção da PA em uma faixa de variação extremamente estreita [Krieger e cols 1982]. Mecanorreceptores localizados no seio carotídeo e na crista da aorta detectam qualquer alteração na PA, desencadeando ajustes autonômicos no sentido de restaurar imediatamente os seus valores. Outros importantes reflexos que têm influência sobre a PA são o quimiorreflexo e o reflexo cardio-pulmonar.

Além dos barorreceptores, os quimiorreceptores periféricos também são importantes moduladores da atividade simpática [Guyenet 2000 e Kara e cols 2003]. Estão localizados nos corpúsculos aórticos e carotídeos, embora os quimiorreceptores aórticos não estejam presentes em algumas espécies, como o rato [Sapru e Krieger 1977] e o camundongo [Hollinshead 1941]. Estes receptores são ativados principalmente pela queda da pressão parcial de oxigênio arterial ( $\text{PaO}_2$ ), mas também pela queda do pH, ou aumento da pressão parcial de dióxido de carbono arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) [Pelletier 1972], sendo também sensíveis a drogas como o cianeto [Gootman 1991]. Quando ativados, além dos ajustes ventilatórios, aumentam, simultaneamente, a atividade simpática para os vasos de resistência e a atividade vagal para o coração [Daly e cols 1979 e Haibara e cols 1995], levando a um aumento da PA e queda na frequência cardíaca (FC) [Korner 1965, Daly e cols 1979 e

Marshall 1994]. A resposta pressora decorrente da ativação dos quimiorreceptores periféricos aumenta o aporte sanguíneo para o cérebro e coração, com o intuito de prover estes tecidos com quantidades adequadas de oxigênio [Shepherd e Vanhoutte 1979]. Este efeito pressor pode ser potencializado por reflexos centrais quando há no cérebro, redução da pressão parcial de oxigênio ou hipotensão [Somers e cols 1992].

Alterações na regulação neural da circulação têm importantes implicações em estados patológicos, incluindo hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, diabete, obesidade, envelhecimento, entre outros. Por exemplo, fatores como aumento da atividade simpática, redução na sensibilidade do barorreflexo e menor variabilidade da FC estão fortemente associados ao aumento do risco de arritmias ventriculares e morte súbita [Podrid e cols 1990 e Kaye e Esler 1995]. O comprometimento da regulação neural da circulação também leva a um aumento da variabilidade da PA, causando lesões em órgãos alvo, e aumento do risco de doença coronariana [Mancia e cols 1994].

As últimas décadas foram marcadas por avanços tecnológicos que permitiram maior conhecimento do genoma humano e de outras espécies animais, gerando a expectativa de que a manipulação individual de genes seja um passo decisivo para o tratamento de diversas doenças [Finkel 1999 e Francis e cols 2001]. No âmbito experimental, o camundongo foi a espécie que apresentou maior susceptibilidade à manipulação genética, tornando-se referência em estudos dos fatores moleculares e genéticos envolvidos na regulação de funções fisiológicas e na fisiopatogenia de doenças, incluindo as do sistema cardiovascular [Bader e cols 2000, Cvetkovic e Sigmund 2000, Dalloz e cols 2001 e Ma e cols 2003].

Entretanto, embora exista uma relativa facilidade na obtenção de manipulações genéticas em camundongos, o tamanho destes animais dificulta, sobremaneira, a sua utilização em estudos que dependam de sua instrumentação cirúrgica. Assim, muito do conhecimento obtido em animais de experimentação como o rato, ou outras espécies maiores, ainda não se encontra disponível em camundongos, normais ou geneticamente manipulados.

O componente cardíaco do barorreflexo é freqüentemente determinado pela magnitude das alterações reflexas da FC em resposta a alterações na PA induzidas por drogas vasoativas (por exemplo: fenilefrina e nitroprussiato de sódio) [Uechi e cols 1998]. Entretanto, camundongos não toleram bem repetidas injeções endovenosas, devido ao seu pequeno volume sangüíneo e inabilidade em diluir drogas, o que dificulta a avaliação do barorreflexo nestes animais [Paton e Butcher 1998 e Ma e cols 2003]. Assim, métodos alternativos para o estudo da sensibilidade do barorreflexo são especialmente interessantes quando se estudam camundongos. Um método de se avaliar a sensibilidade do barorreflexo é a oclusão bilateral das carótidas (OBC). A OBC reduz abruptamente o fluxo sangüíneo e a pressão de perfusão nos seios carotídeos, promovendo um aumento reflexo da PA.

Em cães, gatos e coelhos o aumento da PA em resposta a OBC, é determinado por mecanismos reflexos originados no seio carotídeo (baro- e quimiorreflexo) [Heymans e Neil 1958]. A redução do fluxo sangüíneo e da pressão de perfusão no seio carotídeo inibe as descargas barorreceptoras [Chungcharoen e cols 1952 e Alcayaga e cols 1986] e estimula, por hipóxia, os quimiorreceptores carotídeos [Euler e Liljestrand 1943, Landgren e Neil 1951 e Alcayaga e cols 1986], o que aumenta a atividade simpática. Nestas espécies,

a isquemia cerebral parece não interferir com a resposta pressora à OBC, pois o fluxo sanguíneo proveniente das artérias vertebrais é suficiente para suprir o encéfalo [Chungcharoen e cols 1952]. Em cães, a desnervação cirúrgica dos barorreceptores carotídeos leva a uma total abolição da resposta pressora à OBC [Traystman e Fitzgerald 1981 e O'Leary e Scher 1990], no entanto, o mesmo não é observado em ratos [Bedran-de-Castro e cols 1986].

A OBC, em ratos, reduz o fluxo sanguíneo cerebral em 50% [Eklöf e Siesjö 1972]. Desta forma, a resposta hipertensora produzida pela OBC nesta espécie é determinada, não só por mecanismos reflexos originados no seio carotídeo (baro e quimiorreflexo), mas também, provavelmente, por uma isquemia cerebral [Krieger 1963, Bedran-de-Castro e cols 1986 e Menani e cols 1988].

O aumento da atividade simpática evocado pela OBC tem influência significativa na contratilidade do miocárdio e na resistência vascular periférica [Iriuchijima e cols 1968 e Wang e cols 1970]. O efeito hipotensor no seio carotídeo, provocado pela OBC, também promove maior liberação de noradrenalina nos terminais axonais simpáticos do coração e dos rins. Estes dados indicam que o aumento da pressão arterial média (PAM), evocado pela OBC, está associado a um aumento da concentração de noradrenalina plasmática [Kaindl e Von Euler 1951 e Reison e cols 1983].

A vasopressina parece agir em conjunto com o sistema nervoso simpático, promovendo a resposta hipertensora à OBC em cães [DiCarlo e cols 1989], e em ratos acordados cronicamente simpatectomizados [Oliveira e cols 2004] ou com lesão do núcleo do trato solitário comissural [Sato e cols 2000]. Há também evidências, de que a angiotensina II endógena facilite a resposta simpática e cardiovascular à OBC por ação central em receptores de

angiotensina II do tipo AT<sub>1</sub> [Kumagai e Reid 1994].

A ativação dos quimiorreceptores durante a OBC em gatos [Euler e Liljestrand 1943 e Alcayaga e cols 1986] e camundongos anestesiados [Sun e cols 2000] foi avaliada pela ventilação dos mesmos com 100% de oxigênio durante a OBC. Estas espécies, quando em hiperóxia, apresentam uma resposta hipertensora à OBC de menor magnitude do que àquela apresentada quando em normóxia. Nesta situação, há uma redução da resposta dos quimiorreceptores periféricos à OBC, devido à alta pressão parcial de oxigênio arterial promovida pela hiperóxia [Euler e Liljestrand 1943]. Alcayaga e colaboradores [1986] observaram que a participação dos quimiorreceptores periféricos na resposta pressora à OBC em gatos anestesiados depende da duração da oclusão, da ventilação alveolar e da PA basal que precedeu a oclusão.

Em camundongos anestesiados a OBC promove uma resposta hipertensora de rápida instalação [Sun e cols 2000]. Nesta espécie, os quimiorreceptores periféricos também participam da resposta à OBC, principalmente nos 20 segundos finais de uma oclusão com duração de 60 segundos [Sun e cols 2000].

As diferentes classes de anestésicos alteram a modulação autonômica eferente ao coração e aos vasos [Taborsky e cols 1984 e Bedran-de- Castro e cols 1990]. Desta forma, é desejável que estudos que envolvam os reflexos cardiovasculares sejam, quando possível, realizados em animais acordados.

Assim, levando-se em consideração a importância do camundongo como animal de experimentação nos dias atuais, o objetivo deste estudo foi avaliar o padrão da resposta pressora à OBC, bem como a contribuição dos barorreceptores (aórticos e carotídeos) e quimiorreceptores periféricos nesta

resposta, em camundongos normais, acordados e com livre movimentação. Estes resultados possibilitarão futuros estudos com o uso de camundongos geneticamente modificados, que favoreçam a compreensão de processos moleculares envolvidos na resposta pressora promovida pela ativação de baro- e quimiorreceptores periféricos.

*Métodos*



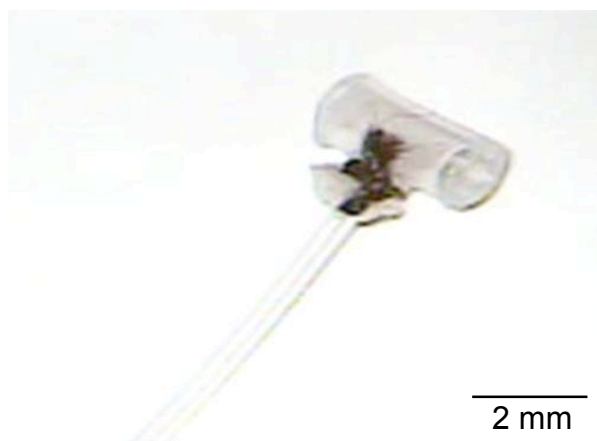
## **Animais**

Foram utilizados camundongos machos adultos, da linhagem C57Bl/6J, pesando entre 26 e 33 gramas, provenientes do Biotério da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP. Nos dias que precederam os experimentos, os animais foram mantidos no Biotério do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, em estantes ventiladas (Alesco Indústria e Comércio LTDA, modelo 9902- 001, Monte Mor, SP, Brasil) sob temperatura controlada ( $21\pm 2$  °C). Os camundongos foram submetidos ao ciclo claro/escuro de 12 horas, com livre acesso à água e ração (Nuvilab CR-1, Nuvital, Colombo, PR, Brasil). Os protocolos experimentais utilizados neste estudo estão de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foram avaliados, e aprovados, pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP (protocolo nº 007/2006).

## **Preparo do oclisor pneumático**

Os oclusores pneumáticos foram construídos segundo a técnica descrita para ratos por Maio e colaboradores [1981], com dimensões adaptadas ao camundongo. Para a construção do manguito do oclisor, foi utilizado um tubo de polietileno PE-190 (Clay Adams, Parsippany, NJ, EUA) com 0,5 cm de comprimento, e um tubo PE-10 (Intramedic, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, EUA) com 3,5 cm de extensão, conectado, por aquecimento, a 1 cm de tubo PE-50. A técnica consiste inicialmente na dilatação, por aquecimento, de ambas as extremidades do tubo PE-190. Este tubo é cortado ao longo de seu eixo longitudinal, e com uma agulha com 1 mm de diâmetro externo, faz-se um orifício no centro da parede oposta ao corte. A

extremidade do PE-10 também é dilatada, e recebe uma membrana de látex, fixada por um fio de algodão, formando um balão, facilmente inflável com ar ou água. Este balão é introduzido no orifício do tubo de PE-190 completando a confecção do ocluser pneumático (Figura 1).



**Figura 1** – Fotografia de um ocluser pneumático pronto para uso.

### **Preparação cirúrgica dos animais**

Sob a anestesia de tribromoetanol (250  $\mu$ g/g de peso, ip, Johnson Matthey Company, Heysham, Lancs, EUA) e visão ampliada por um microscópio cirúrgico (DF Vasconcellos SA, modelo MC-A186, São Paulo, SP, Brasil), os animais foram submetidos, em um mesmo procedimento cirúrgico: à canulação da artéria femoral e implantação dos oclusores pneumáticos e, quando necessário (de acordo com o protocolo a ser utilizado), à desnervação seletiva dos barorreceptores (aórticos e carotídeos), ou ruptura da artéria nutridora do corpúsculo carotídeo, para a inativação cirúrgica dos quimiorreceptores carotídeos.

A artéria femoral foi isolada e cateterizada por meio de uma incisão na região inguinal. Neste procedimento, a extremidade de PE/08 (Diâmetro interno: 0,2 mm, diâmetro externo: 0,36 mm; Scientific Commodities INC.,

Lake Havasu City, AZ, EUA) do cateter foi introduzida no vaso, e a extremidade de PE-50 (Intramedic, Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, EUA), exteriorizada e fixada no dorso do animal.

A implantação do ocluser pneumático, as desnervações seletivas dos barorreceptores (aórticos e carotídeos) e a inativação cirúrgica dos quimiorreceptores periféricos, foram realizadas através de uma cervicotomia mediana anterior de aproximadamente 1,0 cm. Após a incisão, os músculos esternocleidomastoideo e esternoiideo foram identificados e afastados, expondo a carótida comum e o seio carotídeo.

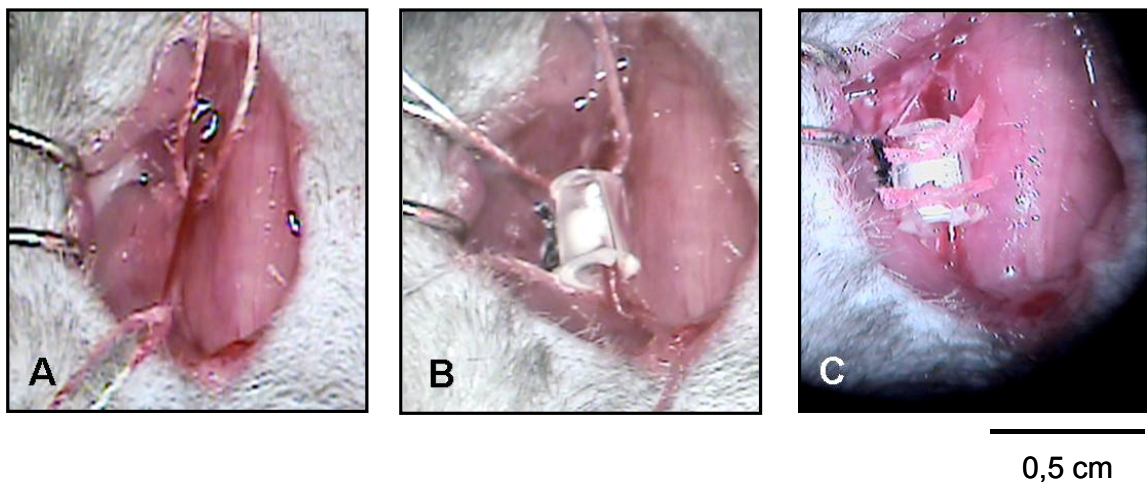
Para a implantação dos oclusores pneumáticos, as carótidas comuns foram cuidadosamente isoladas, e os oclusores foram fixados ao redor das mesmas com fios de algodão (Figura 2). Os cateteres para enchimento dos balões foram exteriorizados e fixados no dorso do animal.

As desnervações aórtica ou carotídea, realizadas bilateralmente, foram adaptadas ao camundongo, segundo a técnica descrita para ratos por Krieger [1964]. A desnervação aórtica consiste na secção das aferências dos barorreceptores aórticos. Desta forma, após a exposição da região da bifurcação carotídea, o nervo laríngeo superior e o tronco simpático cervical foram identificados e seccionados. O tronco simpático cervical foi seccionado em sua porção caudal ao gânglio cervical superior, que foi dissecado e removido.

Para a realização da desnervação carotídea, a carótida comum foi isolada e tracionada por um fio de algodão. A artéria nutridora do corpúsculo carotídeo foi identificada e rompida, e a camada adventícia da bifurcação carotídea (contendo os terminais barorreceptores dessa região) foi cuidadosamente removida.

A inativação cirúrgica dos quimiorreceptores periféricos foi realizada segundo a técnica descrita por Franchini e Krieger [1992], adaptada para o camundongo. Após a exposição do seio carotídeo, a artéria nutridora do corpúsculo carotídeo (ANC), foi identificada, cuidadosamente isolada e rompida (ANC-X). Durante este procedimento, muito cuidado foi tomado para evitar a destruição de tecidos do seio carotídeo, que pudessem comprometer a integridade dos barorreceptores presentes nesta região.

Após a cirurgia, os animais foram colocados em gaiolas individuais e levados novamente ao Biotério do Departamento de Fisiologia da USP, onde permaneceram em condições semelhantes às já descritas, até o experimento.



**Figura 2** - Isolamento da carótida comum (A) e implantação do ocluser pneumático (B e C).

### **Registro da pressão arterial**

Aproximadamente 24 horas após os procedimentos cirúrgicos, com os camundongos recuperados do efeito da anestesia, os mesmos tiveram sua PA registrada, através do catéter da artéria femoral, conectado a um transdutor de pressão (Statham, modelo P23XL, Valley View, OH, EUA). O sinal elétrico

do transdutor foi amplificado (CL-6 615422-1, Gould Instruments Systems Inc., Valley View, OH, EUA) e amostrado (2 kHz) em um microcomputador equipado com uma interface de conversão analógico/digital (DI-220, Dataq Instruments, Akron, OH, EUA).

### **Oclusão das carótidas comuns**

Para que a oclusão das duas carótidas comuns fosse simultânea, os catéteres dos dois oclusores foram conectados a uma extensão de polietileno na forma de um Y, acoplada a uma seringa de 3 mL contendo água. Para a oclusão, água foi injetada nos balões dos oclusores, promovendo a imediata e simultânea oclusão total das carótidas, interrompendo subitamente o fluxo sanguíneo no seio carotídeo. Para a desocclusão das carótidas, os balões foram desinsuflados, restabelecendo o fluxo sanguíneo nesta região.

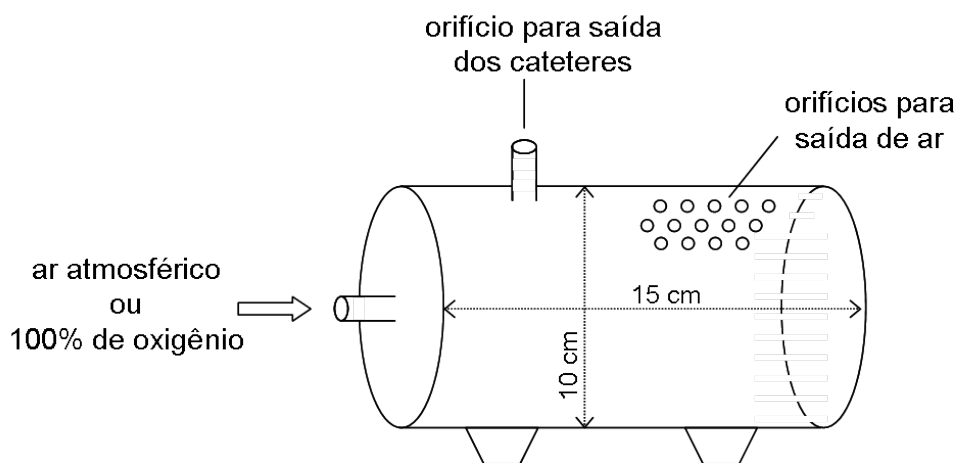
### **Protocolos e grupos experimentais**

Aproximadamente 24 horas após o procedimento cirúrgico, os animais foram levados à sala de experimentos e conectados ao sistema de registro da PA. Após um período de adaptação, que variou entre 1 e 2 horas, iniciou-se o registro da PA basal dos camundongos. Após aproximadamente 5 minutos de registro da PA basal, os camundongos foram submetidos a duas sessões de OBC com duração de 60 segundos cada, separadas por um intervalo mínimo de 30 minutos.

A OBC, em camundongos intactos, determinou um rápido ( $\sim 10s$ ) aumento da PA, que atingiu um platô, mantendo-se estável até a desocclusão das carótidas. Como não houve diferença entre os valores da resposta pressora aos 30 ou 60 segundos após o início da OBC, nos demais experimentos, a OBC foi mantida por apenas 30 segundos.

Além dos camundongos intactos (n=6), que tiveram as carótidas comuns ocluídas por 60 segundos, foram submetidos à OBC (com 30 segundos de duração), camundongos previamente submetidos à desnervação carotídea (n=5) ou aórtica (n=7), para a avaliação da participação seletiva destes barorreceptores na resposta pressora à OBC, ou ao rompimento da ANC (n=6), para a avaliação da participação dos quimiorreceptores carotídeos nesta resposta.

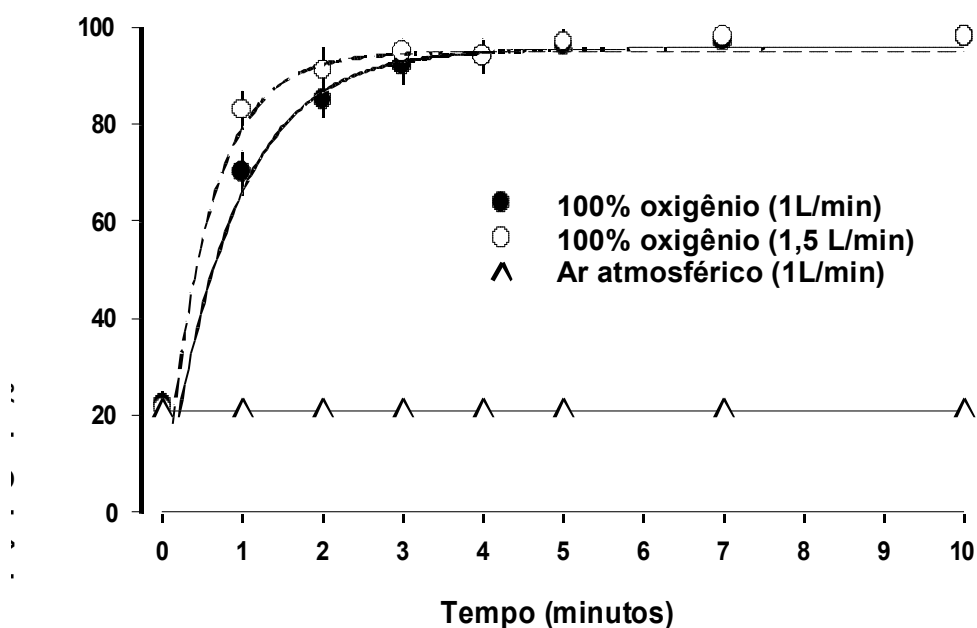
A participação dos quimiorreceptores carotídeos na resposta hipertensora à OBC também foi avaliada pela inativação funcional destes receptores, por meio da hiperóxia arterial. Neste protocolo experimental, os animais foram colocados em uma câmara de acrílico (10 cm de diâmetro x 15 cm de comprimento, Figura 3), ventilada com ar atmosférico ou 100% de oxigênio.



**Figura 3** - Representação esquemática da câmara utilizada para as condições de normóxia (ar atmosférico) e hiperóxia (100% de oxigênio).

O fluxo de oxigênio (100%) utilizado para que a pressão parcial do gás no interior da câmara de acrílico atingisse valores próximos a 100%, foi

determinado previamente aos experimentos. Para tal, a câmara foi ventilada com fluxos de 1,0 ou 1,5 L/min, e a pressão parcial de oxigênio ( $PO_2$ ) no interior da mesma foi determinada (Analisador de gases Taylor Servomex, modelo OA 272, England) 1, 2, 3, 4, 5, 7 e 10 minutos após o início da ventilação. Este procedimento foi repetido por 10 vezes, e os valores de  $PO_2$  no interior da câmara (média±EPM) estão expressos na Figura 4. Note que com ambos os fluxos, a  $PO_2$  no interior da câmara atingiu valores próximos a 100%, 3 minutos após o início da ventilação com 100% de oxigênio (1,0 L/min:  $92\pm 1\%$   $O_2$  e 1,5 L/min:  $95\pm 0\%$   $O_2$ ).



**Figura 4** -  $PO_2$  no interior da câmara ventilada com diferentes fluxos de oxigênio puro (100%) ou ar atmosférico.

Assim, para a avaliação da participação dos quimiorreceptores periféricos na resposta hipertensora à OBC, através da inativação funcional destes quimiorreceptores, utilizou-se animais intactos (n=7) ou submetidos à

desnervação carotídea (n=6), implantados com cânula na artéria femoral e oclusores pneumáticos ao redor das carótidas comuns. No dia seguinte à cirurgia, o camundongo foi colocado no interior da câmara ventilada com ar atmosférico, e após um período de adaptação (1-2 horas) iniciou-se o registro da PA basal ( $\pm$  5 minutos), seguido por uma OBC com duração de 30 segundos. Após um período mínimo de 30 minutos, a câmara passou a ser ventilada com 100% de oxigênio e, após 5 minutos, a OBC foi repetida. Em metade dos camundongos submetidos a este protocolo, a seqüência das OBC foi realizada na ordem inversa, ou seja, a primeira OBC foi realizada com a câmara ventilada com 100% de oxigênio, e a segunda, com a câmara ventilada com ar ambiente.

Um grupo de camundongos (n=6) foi preparado apenas para a determinação da gasometria arterial (Analisador de gases sanguíneos, Cobas b 121, Roche Diagnostics, São Paulo, SP, Brasil) durante o protocolo descrito acima. Para isso, os camundongos tiveram a carótida comum canulada sob a anestesia de tribromoetanol (250  $\mu$ g/g de peso, ip, Johnson Matthey Company, Heysham, Lancs, EUA) e, no dia seguinte, foram colocados no interior da câmara acrílica utilizada nos experimentos para inativação funcional dos quimiorreceptores periféricos. Inicialmente a câmara foi ventilada com ar atmosférico. Após um período de adaptação do animal, uma amostra de sangue arterial foi coletada pela cânula implantada na carótida comum. Em seguida, a câmara passou a ser ventilada com 100% de oxigênio (1,0 mL/min) e após cinco minutos, uma nova amostra de sangue arterial foi coletada.

### **Análise estatística**

Os resultados são apresentados como média  $\pm$  EPM. As respostas de PA à OBC foram comparadas pela análise de variância de dois fatores corrigida



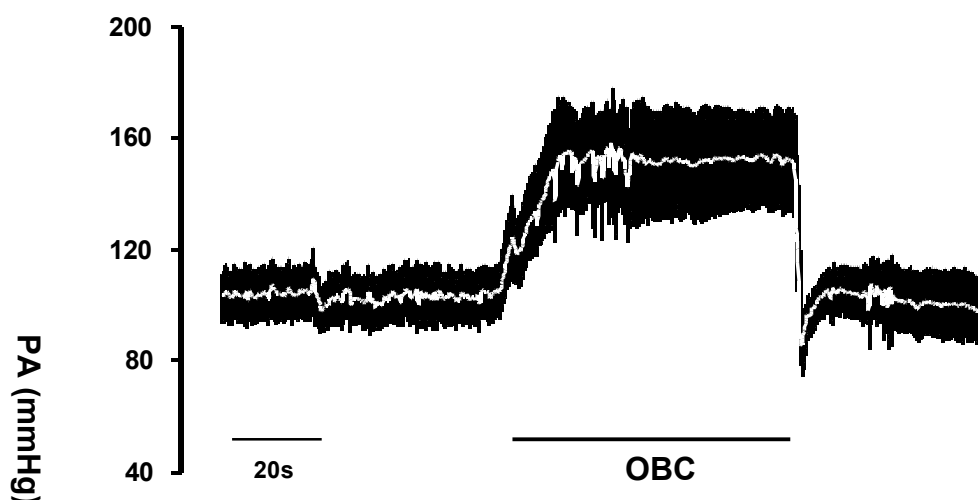
para medidas repetidas. Para a comparação dos valores individuais da PA e FC basal e das respostas à OBC (avaliadas a cada 3 segundos após o início da oclusão), utilizou-se o *test t* de *Student* não pareado para grupos experimentais distintos e o *test t* de *Student* pareado quando as comparações foram realizadas no mesmo animal. O nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ .

*Resultados*

Os resultados estão representados nesta sessão como médias  $\pm$  EPM. Os valores individuais de cada experimento realizado, estão apresentados ao final, em tabelas, no apêndice.

Os valores basais de PAM e FC dos camundongos intactos foram  $115 \pm 3$  mmHg e  $621 \pm 17$  bpm, respectivamente.

A Figura 5 ilustra a resposta hipertensora à OBC em um camundongo intacto representativo do grupo. Após a OBC, a PAM dos camundongos se elevou rapidamente, em forma de rampa, atingindo um platô em  $10 \pm 2$  segundos, e se manteve estável até a desocclusão das carótidas. A magnitude dessa resposta hipertensora foi de  $40 \pm 5$  mmHg.

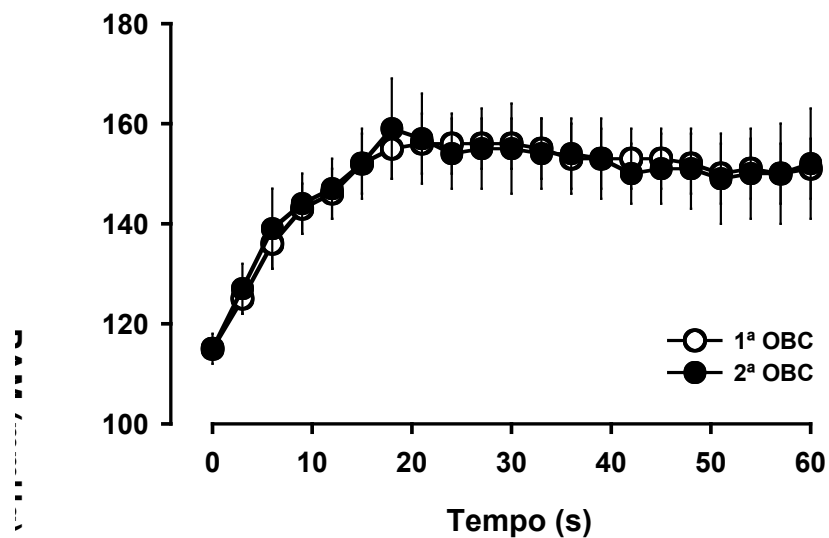


**Figura 5** – Registro representativo de um camundongo intacto, que mostra a resposta hipertensora à OBC, com duração de 60 segundos. A linha clara representa a pressão arterial média.

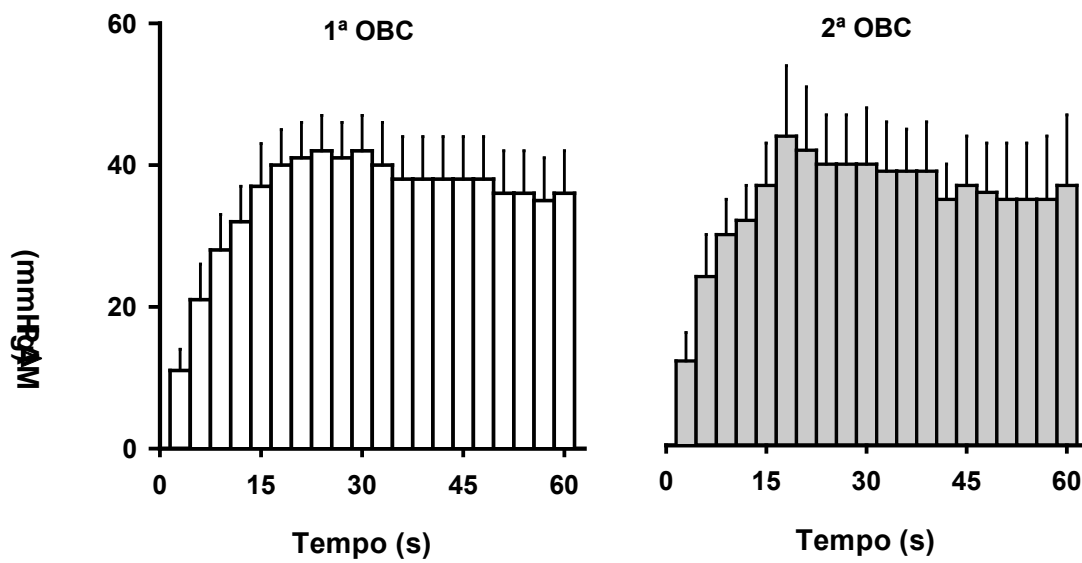
Após a primeira OBC, a PAM e a FC retornaram aos níveis basais ( $115 \pm 2$  mmHg e  $594 \pm 41$  bpm). As duas OBC induziram uma resposta hipertensora de magnitude semelhante ( $40 \pm 5$  vs  $42 \pm 11$  mmHg), o que mostra a reprodutibilidade desta resposta. As respostas hipertensoras a primeira e a

segunda OBC, às quais os camundongos intactos foram submetidos, estão ilustradas nas Figuras 6 e 7.

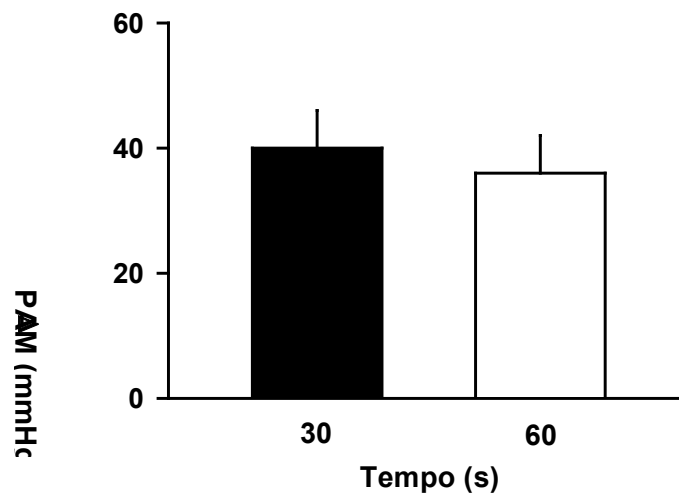
Não houve diferença entre os valores da resposta pressora aos 30 e 60 segundos após o início da OBC (Figura 8). Desta forma, nos demais experimentos, a OBC foi mantida por apenas 30 segundos.



**Figura 6** – Pressão arterial média (PAM) durante a primeira e segunda OBC em camundongos intactos (n=6).



**Figura 7** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM), em camundongos intactos (n=6), em resposta à primeira ou segunda OBC.

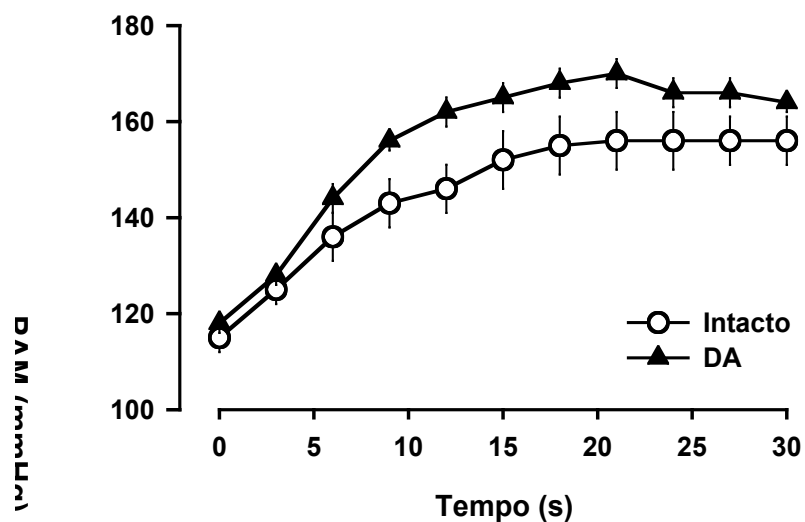


**Figura 8** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM), em camundongos intactos, 30 e 60 segundos após o início da primeira OBC.

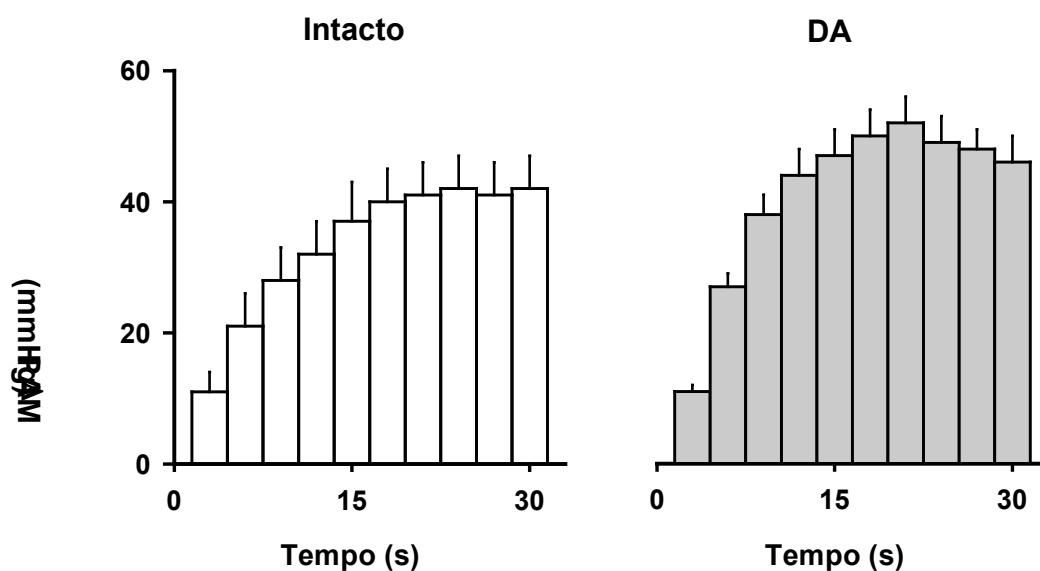
Camundongos com desnervação aórtica ou carotídea apresentaram valores basais de PAM semelhante aos intactos ( $118\pm 2$  e  $111\pm 4$  mmHg, respectivamente). Os animais submetidos à desnervação carotídea apresentaram-se ligeiramente bradicárdicos ( $472\pm 37$  bpm) em relação aos intactos ou àqueles submetidos à desnervação aórtica ( $567\pm 30$  bpm). Assim como para os camundongos intactos, após a primeira OBC, a PAM e a FC basal dos camundongos com desnervação aórtica ou carotídea também retornaram aos níveis basais.

Não houve diferença entre a magnitude das duas respostas à OBC, às quais os camundongos com desnervação aórtica ou carotídea foram submetidos. Assim, nas figuras que se seguem, estão ilustrados apenas os valores da primeira OBC.

A resposta hipertensora à OBC em camundongos com desnervação aórtica está representada nas Figuras 9 e 10. Observa-se que esses camundongos apresentaram uma resposta hipertensora à OBC ligeiramente maior que àquela apresentada pelos camundongos intactos, no entanto, não houve diferença estatística entre a magnitude dessas respostas ( $48\pm 3$  e  $40\pm 5$  mmHg, respectivamente;  $p= 0,054$ ).

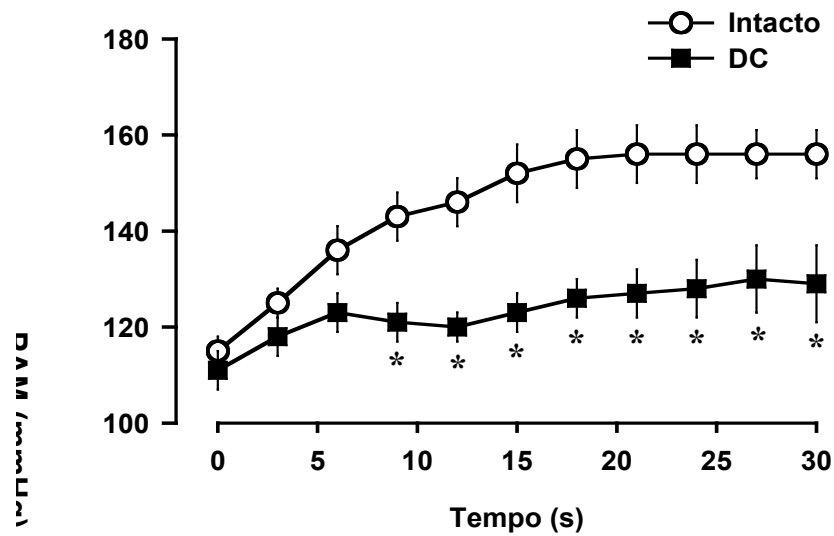


**Figura 9** – Pressão arterial média (PAM) durante a OBC em camundongos intactos (n=6) ou com desnervação aórtica (DA; n=7).



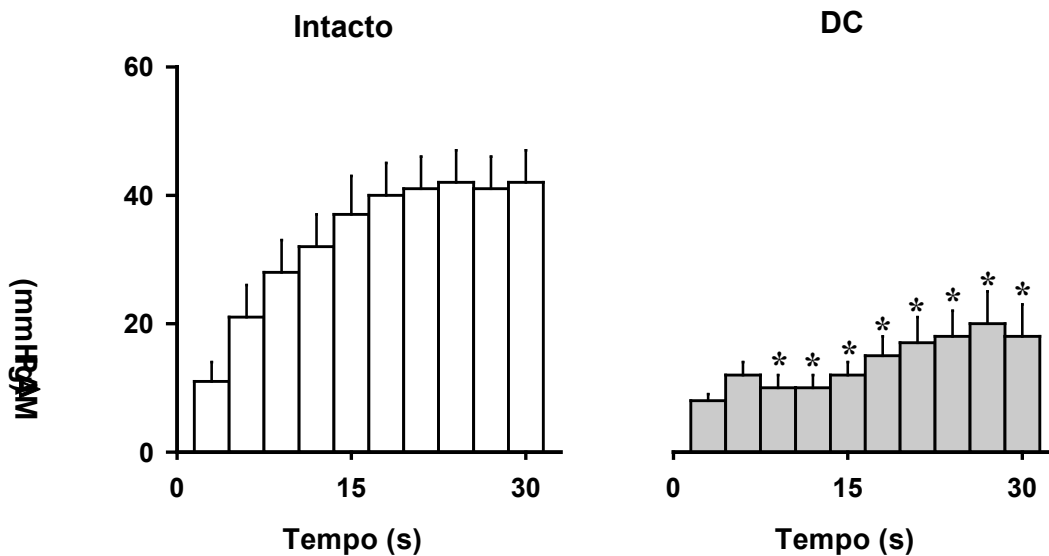
**Figura 10** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM) em resposta à OBC em camundongos intactos (n=6) ou com desnervação aórtica (DA; n=7).

A resposta hipertensora à OBC em camundongos com desnervação carotídea está representada nas Figuras 11 e 12. Observa-se que estes camundongos apresentaram uma resposta hipertensora à OBC bem menor que àquela observada nos camundongos intactos ( $15\pm 3$  e  $40\pm 5$  mmHg, respectivamente;  $p < 0,01$ ).



**Figura 11** – Pressão arterial média (PAM) durante a OBC em camundongos intactos ( $n=6$ ) ou com desnervação carotídea (DC;  $n=5$ ). \*  $P < 0,05$  comparando-se com os camundongos intactos.

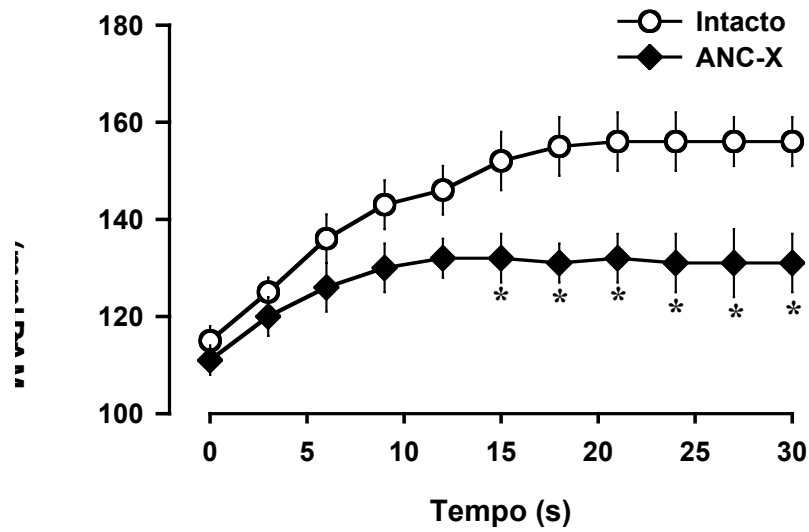




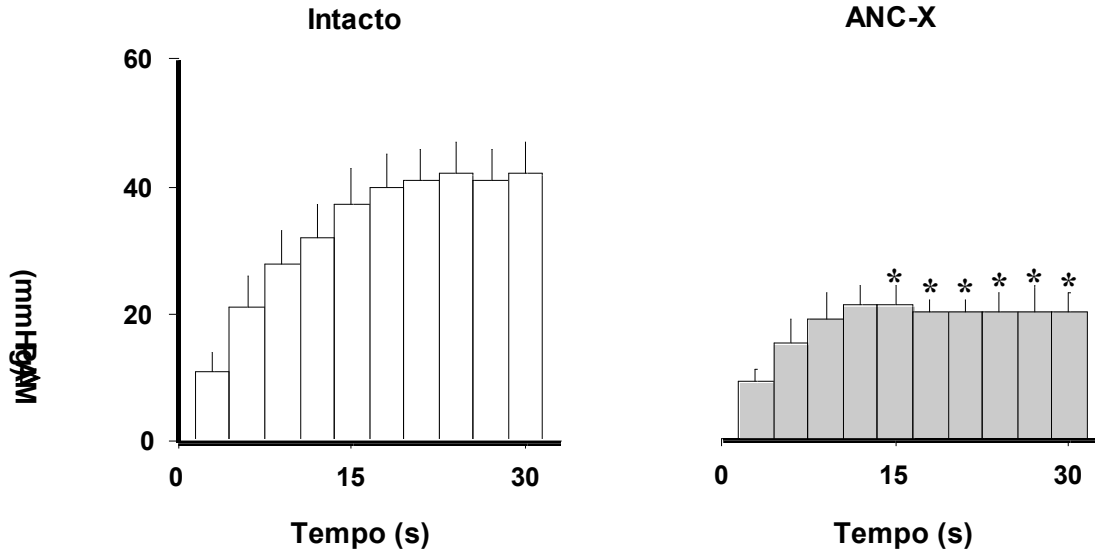
**Figura 12** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM) em resposta à OBC em camundongos intactos (n=6) ou com desnervação carotídea (DC; n=5). \*P<0,05 comparando-se com os camundongos intactos.

Camundongos ANC-X apresentaram valores basais de PAM semelhante aos intactos ( $111 \pm 3$  mmHg), no entanto, apresentaram FC basal ligeiramente menor ( $535 \pm 34$  bpm). Após a primeira OBC, a PAM e FC retornaram aos níveis basais. Assim como nos demais grupos, o grupo ANC-X também respondeu de forma semelhante as duas OBC às quais foi submetido. Desta forma, são apresentados apenas os dados da primeira OBC.

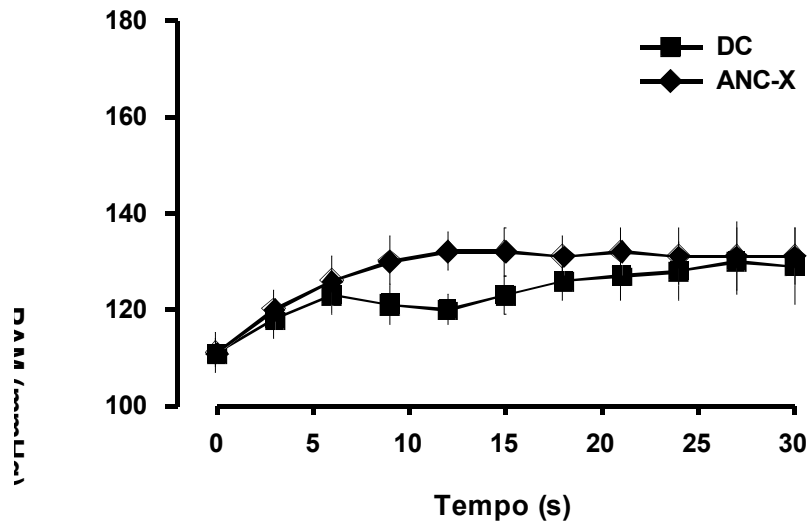
A resposta hipertensora à OBC em camundongos ANC-X está representada nas Figuras 13 e 14. Assim como nos camundongos com desnervação completa do seio carotídeo, nos camundongos ANC-X a resposta pressora à OBC foi muito menor em relação àquela observada no grupo de animais intactos ( $21 \pm 3$  mmHg,  $p < 0,01$ ). No entanto, ao comparar a resposta hipertensora à OBC apresentada pelos camundongos ANC-X com àquela apresentada pelos camundongos com desnervação carotídea ( $21 \pm 3$  vs.  $15 \pm 3$  mmHg), observa-se que não há diferença entre elas (Figuras 15 e 16).



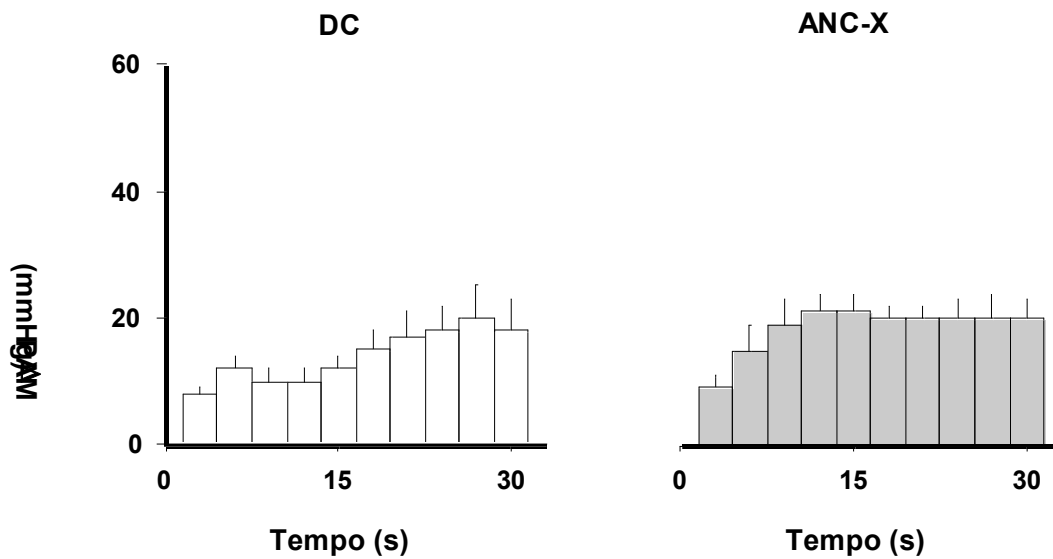
**Figura 13** - Pressão arterial média (PAM) durante a OBC em camundongos intactos (n=6) ou com a artéria nutridora do corpúsculo carotídeo rompida (ANC-X; n=6). \* P<0,05 comparando-se com os camundongos intactos.



**Figura 14** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM) em resposta à OBC em camundongos intactos (n=6) ou com a artéria nutridora do corpúsculo carotídeo rompida (ANC-X; n=6). \* P<0,05 comparando-se com os camundongos intactos.



**Figura 15** - Pressão arterial média (PAM) durante a OBC em camundongos com desnervação carotídea (DC; n=5) ou com artéria nutridora do corpúsculo carotídeo rompida (ANC-X; n=6).



**Figura 16** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM) em resposta à OBC em camundongos com desnervação carotídea (DC, n=5) ou com a artéria nutridora do corpúsculo carotídeo rompida (ANC-X; n=6).

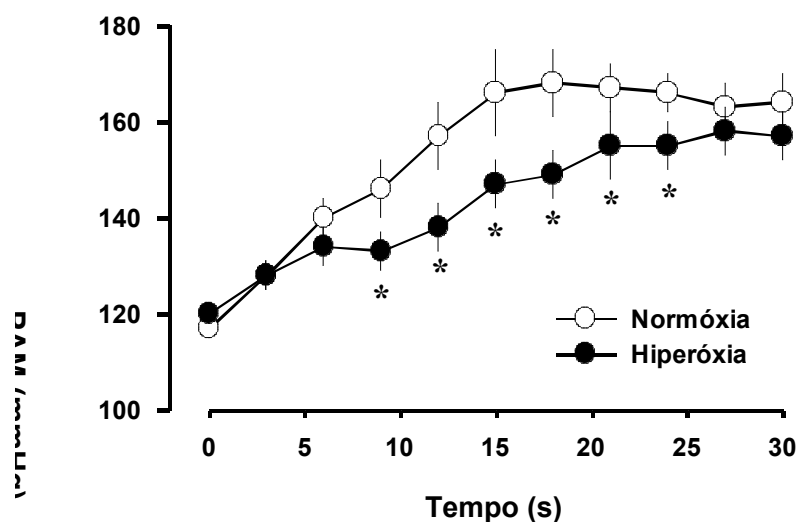
Nos experimentos realizados com o camundongo no interior da câmara acrílica, a ventilação desta com 100% de oxigênio promoveu uma hiperóxia arterial, sem alterar a PaCO<sub>2</sub> e o pH sangüíneo dos camundongos (Tabela 1).

**Tabela 1** – Valores da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO<sub>2</sub>), e pH sangüíneo de animais intactos (n=6), quando expostos a ar atmosférico (normóxia) ou 100% de oxigênio (hiperóxia).

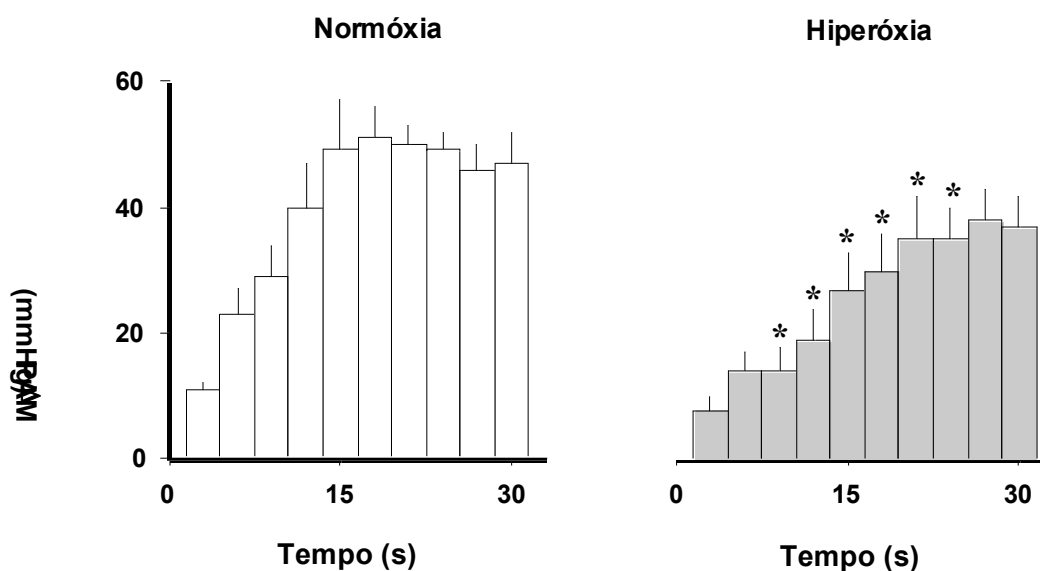
	<b>Normóxia</b>	<b>Hiperóxia</b>
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	104±2	567±6 *
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	28,6±3,5	32,6±2,9
<b>pH</b>	7,4±0,04	7,4±0,03

\* P<0,01 comparando-se com os valores em normóxia.

A hiperóxia não alterou os valores basais da PAM e FC dos camundongos intactos (117±2 vs 120±2 mmHg e 543±40 vs 519±40 bpm, em normóxia e hiperóxia, respectivamente). A resposta hipertensora à OBC neste grupo de animais, em normóxia ou hiperóxia, está representada nas Figuras 17 e 18. Observa-se que a hiperóxia atenuou a resposta hipertensora à OBC em camundongos intactos.

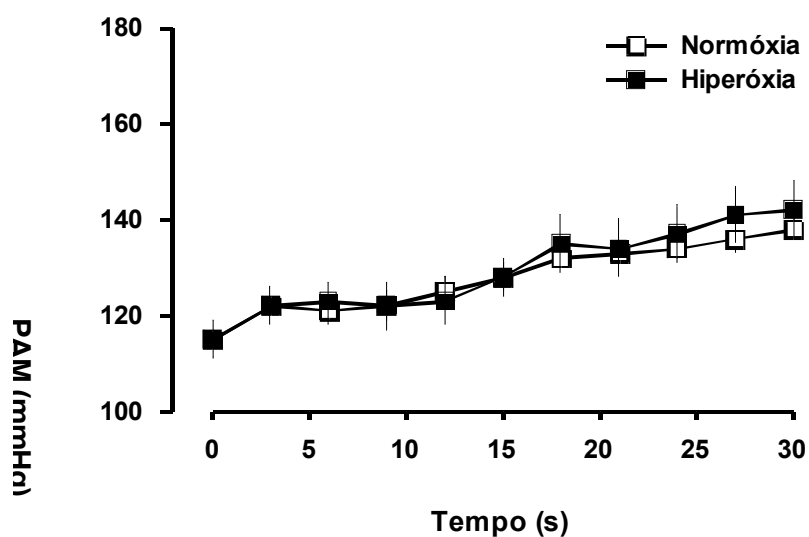


**Figura 17** - Pressão arterial média (PAM) durante a OBC em camundongos intactos (n=7), respirando ar atmosférico (normóxia) ou 100% de oxigênio (hiperóxia). \* P<0,05 comparando-se com os valores em normóxia.

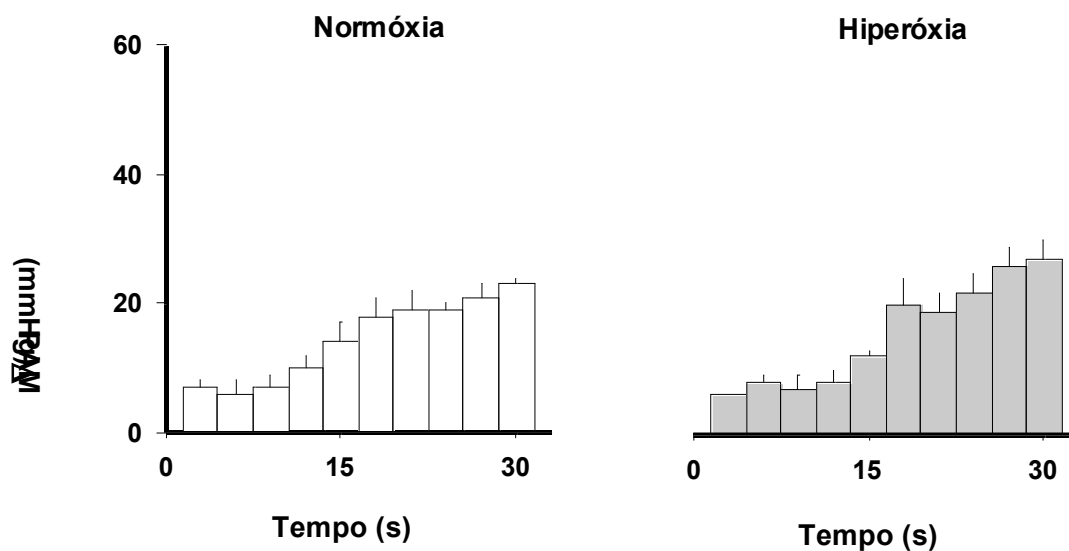


**Figura 18** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM) em resposta à OBC em camundongos intactos (n=7), respirando ar atmosférico (normóxia) ou 100% de oxigênio (hiperóxia). \* P<0,05 comparando-se com os valores em normóxia.

Assim como nos animais intactos, os valores basais da PAM e FC dos camundongos com desnervação carotídea não foram alterados pela hiperóxia ( $115\pm 2$  vs  $115\pm 4$  mmHg e  $518\pm 15$  vs  $520\pm 26$  bpm, em normóxia e hiperóxia, respectivamente). A resposta hipertensora à OBC nos camundongos com desnervação carotídea, em normóxia ou hiperóxia, está representada nas Figuras 19 e 20. Diferente dos camundongos com o seio carotídeo intacto, nestes animais, a hiperóxia não alterou a resposta hipertensora à OBC.



**Figura 19** - Pressão arterial média (PAM) durante a OBC em camundongos com desnervação carotídea (n=6), respirando ar atmosférico (normóxia) ou 100% de oxigênio (hiperóxia).



**Figura 20** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM) em resposta à OBC em camundongos com desnervação carotídea (n=6), respirando ar atmosférico (normóxia) ou 100% de oxigênio (hiperóxia).

*Discussão*



Em camundongos acordados, e com livre movimentação, a OBC promoveu um aumento da PA que atingiu um platô em poucos segundos, mantendo-se estável até a desocclusão das carótidas (60 s). Este padrão de resposta pressora é semelhante ao apresentado por camundongos anestesiados [Sun e cols 2000], gatos [Wang e cols 1970] ou cães acordados [Gross e cols 1979 e Vatner e Manders 1979]. No entanto, difere da resposta observada em ratos acordados, que apresentam uma resposta hipertensora à OBC que pode ser dividida em dois componentes, um pico inicial, que aparece dentro dos primeiros 20 segundos, seguido de um platô, de menor magnitude [Bedran-de-Castro e cols 1986 e 1993, Menani e cols 1988].

Durante a OBC, há uma redução da atividade dos barorreceptores carotídeos [Chungcharoen e cols 1952 e Alcayaga e cols 1986]. A atividade destes receptores se inicia quando a pressão no seio carotídeo está próxima de 65 mmHg, sendo que abaixo destes valores, estes receptores estão inativos [Shepherd e Vanhoutte 1979]. Existem relatos de que durante a OBC, a pressão intrasinusal, em cães, atinge valores próximos a 50 mmHg [Gross e cols 1979 e Kirby e Vatner 1987], o que deve garantir a inativação dos barorreceptores carotídeos nesta situação [Chungcharoen e cols 1952]. Ao sinalizar uma queda na pressão intrasinusal, os barorreceptores desta região induzem um aumento da atividade simpática para o coração e os vasos, e uma redução da atividade vagal cardíaca, para que a PA retorne aos níveis normais [Shepherd e Vanhoutte 1979]. No entanto, o aumento inicial da PA em resposta à OBC, ativa barorreceptores aórticos, aumentando a atividade aferente destes mecanorreceptores, o que tende a reduzir a atividade simpática para o coração e vasos. Assim, durante a OBC, barorreceptores

aórticos e carotídeos exercem uma influência antagônica sobre a atividade eferente autonômica cardiovascular.

Existem evidências de que a influência antagônica de barorreceptores carotídeos e aórticos sobre a atividade eferente autonômica durante a OBC, possa estar envolvida no padrão de resposta pressora observado em ratos acordados [Sato e cols 2000]. Ou seja, a elevação inicial da PA em resposta à OBC (pico) ativa barorreceptores aórticos, que irão atuar no sentido de fazer com que a PA retorne aos valores normais. Tal efeito contribui para a redução da resposta hipertensora à OBC que ocorre após o pico. Em ratos, a OBC promove um aumento inicial da PA próximo de 40 mmHg [Bedran-de-Castro e cols 1986 e Menani e cols 1988]. No entanto, esta resposta pressora é reduzida, nos últimos 30 segundos de oclusão, para valores próximos a 25-30 mmHg [Bedran-de-Castro e cols 1986 e Menani e cols 1988], quando a oclusão é mantida por 60 segundos. No presente estudo, verificamos um aumento da PA em resposta à OBC próximo a 40 mmHg, semelhante à resposta inicial observada em ratos. Entretanto, em camundongos, a resposta pressora se mantém estável até o final da oclusão. Assim, como o camundongo possui um padrão de resposta à OBC em forma de platô, diferente do padrão observado em ratos, é possível que a inibição exercida pelos barorreceptores aórticos sobre a resposta hipertensora à OBC não seja tão expressiva no camundongo, quanto à observada no rato.

Em nosso estudo, a desnervação aórtica não alterou a PA e a FC basal dos animais. Jung e colaboradores [2005] também não observaram alteração da PA e FC basal de camundongos anestesiados após a desnervação aórtica. Em ratos, após a desnervação seletiva dos barorreceptores aórticos, pode ocorrer um aumento imediato da PA e da FC [Krieger 1980 e 1984], o que

caracteriza a importância destes barorreceptores no controle da PA nesta espécie. Nos camundongos submetidos à desnervação aórtica, houve um aumento de 25% na resposta pressora à OBC, quando comparada à resposta observada em camundongos intactos, no entanto, este aumento não atingiu níveis de significância na comparação estatística. Em ratos, a desnervação seletiva dos barorreceptores aórticos promove uma exacerbação da resposta hipertensora à OBC, podendo ser 72% maior que a resposta encontrada em animais intactos [Bedran-de-Castro e cols 1986 e 1993, Menani e cols 1988 e Sato e cols 1999]. Este dado é mais uma evidência de que o papel dos barorreceptores aórticos em limitar a resposta hipertensora à OBC não é tão expressivo em camundongos acordados como o observado em ratos.

Existem relatos de que em ratos, exista uma predominância do papel dos barorreceptores aórticos sobre os carotídeos na modulação da PA em níveis normais [Krieger 1980]. Em camundongos, o papel relativo dos barorreceptores aórticos e carotídeos é desconhecido. Entretanto, em cães, os barorreceptores carotídeos são descritos como os mais importantes no controle da PA em níveis normais [Donalds e Edis 1971]. Nesta espécie, os barorreceptores aórticos reforçam a ação dos barorreceptores carotídeos em oposição ao aumento da PA acima dos níveis normais [Shepherd e Vanhoutte 1979]. Assim, como a resposta hipertensora à OBC apresentada pelo camundongo é semelhante à resposta observada no cão, e diferente daquela apresentada pelo rato, e também, devido ao menor papel dos barorreceptores aórticos em atenuar a resposta pressora à OBC em camundongos, podemos sugerir que, em camundongos, talvez os barorreceptores aórticos tenham um papel relativamente menor na manutenção da PA em níveis normais, do que os barorreceptores carotídeos. Entretanto, para se determinar a importância

relativa dos barorreceptores aórticos e carotídeos no controle da PA, é necessário a realização de estudos com protocolos experimentais específicos.

Camundongos submetidos à desnervação carotídea apresentaram PA basal semelhante à dos animais intactos. Embora a FC basal deste grupo de camundongos tenha sido ligeiramente menor que a observada nos animais intactos. O`Leary e Scher [1990] observaram hipertensão e bradicardia após a desnervação carotídea em cães, e atribuíram estas alterações à perda aguda da informação destes receptores. No entanto, Traystman e Fitzgerald [1981], que também realizaram desnervação carotídea em cães, não verificaram alteração da PA basal nestes animais.

A magnitude da resposta hipertensora à OBC foi, como esperado, muito menor nos animais com desnervação carotídea, do que a apresentada pelos animais intactos. Em ratos, a desnervação carotídea abole o pico inicial da resposta hipertensora à OBC e não promove alteração de seu segundo componente, desaparecendo o padrão de resposta em pico e platô, observado em ratos intactos [Bedran-de-Castro e cols 1986]. Desta forma, nesta espécie, apenas o pico inicial da resposta à OBC se deve a um mecanismo reflexo (baro e quimiorreceptores), sendo o platô possivelmente de origem central, devido à uma isquemia durante a oclusão das carótidas [Bedran-de-Castro e cols 1986]. Aferências provenientes da bifurcação carotídea contêm fibras baro e quimiorreceptoras, e o procedimento cirúrgico para desnervação desta área destrói estes dois tipos de fibras [Traystman e Fitzgerald 1981 e Franchini e Krieger 1992]. Assim, a resposta pressora à OBC observada em camundongos com desnervação carotídea, não depende da desativação dos barorreceptores ou ativação de quimiorreceptores do seio carotídeo, originando-se,

possivelmente, devido a uma isquemia cerebral, como já foi descrito para ratos por Krieger [1963] e Bedran-de-Castro e cols [1986].

A OBC reduz o fluxo sanguíneo cerebral em camundongos [Panahian e cols 1996, Kitagawa e cols 1998, Yonekura e cols 2004], mas não o suficiente para que haja lesão neuronal considerável [Hua e cols 2006]. Nesta espécie, a presença das anastomoses no círculo arterial cerebral (polígono de Willes), entre a circulação carotídea e a vertebrobasilar, torna a OBC um modelo de isquemia cerebral ineficiente [Tamaki e cols 2006], sendo necessário combinar à OBC, a oclusão da artéria basilar, ou da artéria subclávia, para produzir uma isquemia cerebral global eficaz [Panahian e cols 1996, Yonekura e cols 2004 e Hua e cols 2006].

Parte da resposta pressora à OBC observada em camundongos com desnervação carotídea, pode ser também devido a um fator mecânico, decorrente da oclusão simultânea das carótidas comuns. Entretanto, em cães, a resposta hipertensora à OBC é totalmente abolida após a desnervação carotídea [Traystman e Fitzgerald 1981 e O'Leary e Scher 1990], mostrando que o efeito mecânico em aumentar a resistência periférica pela OBC é desprezível nesta espécie.

Franchini e Krieger [1992] descreveram o ligamento (interrupção do fluxo) da ANC como uma técnica de inativação de quimiorreceptores periféricos. Quando ativados, por hipóxia citotóxica (cianeto de potássio), quimiorreceptores periféricos induzem um aumento da PA e queda na FC [Franchini e Krieger 1993]. Estas respostas são totalmente abolidas em ratos ANC-X [Haibara e cols 1995]. As respostas hipertensora e bradicárdica induzidas pela ativação de quimiorreceptores periféricos por hipóxia hipóxica também são abolidas após o rompimento da ANC em ratos [Barros e cols

2002]. Também existem relatos de que, em ratos [Sapru e Krieger 1977] e em camundongos [Hollinshead 1941], os quimiorreceptores aórticos estão ausentes, o que suporta o fato do ligamento da ANC inativar quimiorreceptores periféricos. Além disso, considera-se que no procedimento cirúrgico para o ligamento da ANC, as aferências barorreceptoras desta região permaneçam intactas.

Camundongos ANC-X apresentaram PA basal semelhante aos intactos, no entanto, menor FC basal. Semelhante bradicardia também foi observada nos camundongos com desnervação carotídea. Estudos de Franchini e Krieger [1992] demonstraram hipotensão em ratos ANC-X ou submetidos à desnervação carotídea, mas nestes animais, a FC basal foi semelhante à apresentada por ratos controles. Em nosso estudo, o rompimento da ANC atenuou, e muito, a resposta hipertensora à OBC. Considerando-se que o aumento da PA em resposta à OBC, originado no seio carotídeo, seja devido à ação tanto de baro- como de quimiorreceptores carotídeos, esperava-se que com o rompimento da ANC, a resposta hipertensora à OBC fosse menor, que a resposta observada em camundongos intactos, mas maior, que àquela apresentada por camundongos submetidos à desnervação completa do seio carotídeo. No entanto, em nosso estudo, os camundongos submetidos ao rompimento da ANC apresentaram uma resposta pressora à OBC semelhante àquela observada nos camundongos com desnervação carotídea. Estes resultados suportam duas hipóteses: 1) de que durante o procedimento cirúrgico para o rompimento da ANC, as aferências barorreceptoras desta região também foram destruídas, e desta forma, o objetivo de inativar cirurgicamente apenas os quimiorreceptores carotídeos, sem danificar os barorreceptores carotídeos, não foi atingido ou 2) de que apenas os

quimiorreceptores carotídeos contribuem com o aumento reflexo da PA em resposta à OBC. No entanto, para considerar esta segunda hipótese, deveríamos desconsiderar completamente a participação dos barorreceptores carotídeos nesta resposta, o que seria pouco provável.

Em camundongos anestesiados, a participação dos quimiorreceptores periféricos na resposta hipertensora à OBC foi avaliada por Sun e cols [2000], através da ventilação dos mesmos com 100% de oxigênio. A desativação funcional dos quimiorreceptores carotídeos com altas concentrações de oxigênio também foi utilizada previamente em estudos com gatos [Euler e Liljestrand 1943 e Alcayaga e cols 1986]. A inativação funcional dos quimiorreceptores periféricos através da hiperóxia, não exige manipulação cirúrgica do seio carotídeo e garante a integridade dos barorreceptores desta região.

A atividade aferente dos quimiorreceptores periféricos se inicia quando a  $PaO_2$  atinge valores inferiores a 100 mmHg, e aumenta hiperbolicamente com a queda da  $PaO_2$  [Biscoe e cols 1970 e Marchall 1994]. Assim, a elevada  $PaO_2$  mantém estes receptores inativos [Euler e Liljestrand 1943]. Neste estudo, a  $PaO_2$  dos camundongos atingiu valores próximos a 600 mmHg, 5 minutos após o início da ventilação com 100% de oxigênio da câmara acrílica, na qual os camundongos estavam alojados. Este valor de  $PaO_2$  é alto o suficiente para garantir a inativação dos quimiorreceptores periféricos, mesmo durante os 30 segundos de OBC, quando o fluxo sanguíneo e a pressão de perfusão no seio carotídeo são reduzidos. Estudos de Alcayaga e colaboradores [1986] demonstraram que em gatos anestesiados e ventilados com 100% de oxigênio, a atividade dos quimiorreceptores carotídeos durante a OBC tem início só após 30 segundos de oclusão, mostrando que durante

este período, a elevada PaO<sub>2</sub> mantém estes receptores inativos.

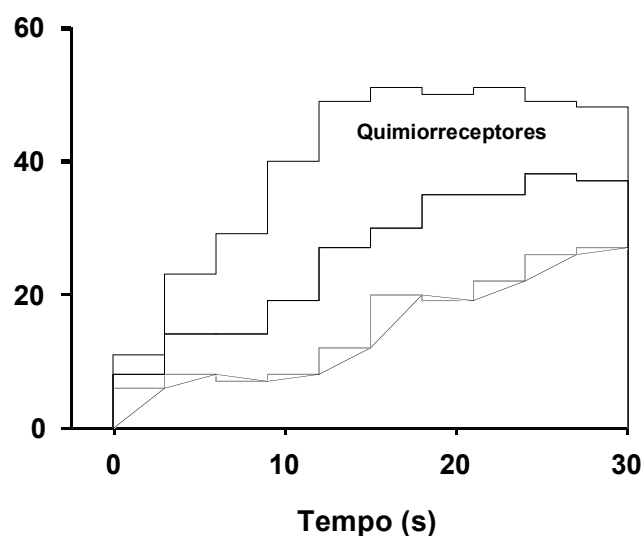
Após 5 minutos de inalação de 100% de oxigênio, não houve alteração da PaCO<sub>2</sub> ou pH arterial dos camundongos estudados. Existem relatos na literatura de que apenas nos dois primeiros minutos de inalação de altas porcentagens de oxigênio ocorra uma redução da frequência respiratória, que pode ser seguida por uma hipercapnia [Dripps e Comroe 1947]. A hiperóxia também é acompanhada por uma pequena redução do pH arterial, devido ao aumento da saturação de oxigênio da hemoglobina (HbO<sub>2</sub>) [Dejours 1962]. Estes dois fatores, a hipercapnia e a redução do pH, favorecem o retorno da FR aos níveis basais durante uma hiperóxia prolongada [Dejours 1962], o que contribui para a manutenção da PaCO<sub>2</sub> e pH arterial em níveis normais.

A hiperóxia não alterou os valores basais de PA e FC nos camundongos intactos ou submetidos à desnervação carotídea. Kline e colaboradores [1998 e 2000] e Sun e cols [2000], também não observaram alteração destes parâmetros basais em camundongos anestesiados e ventilados com 100% de oxigênio. Os camundongos, quando submetidos à OBC durante a hiperóxia, tiveram uma menor resposta hipertensora que àquela apresentada quando respiravam ar ambiente. Este dado evidencia a participação dos quimiorreceptores carotídeos no aumento da PA em resposta à OBC (Figura 21). A hiperóxia, como esperado, não alterou a resposta hipertensora à OBC em camundongos com desnervação carotídea, visto que nestes animais, os quimiorreceptores periféricos não estão presentes. Além disso, camundongos intactos submetidos à hiperóxia, tiveram uma resposta hipertensora à OBC maior que a resposta observada nos animais com desnervação completa do seio carotídeo.

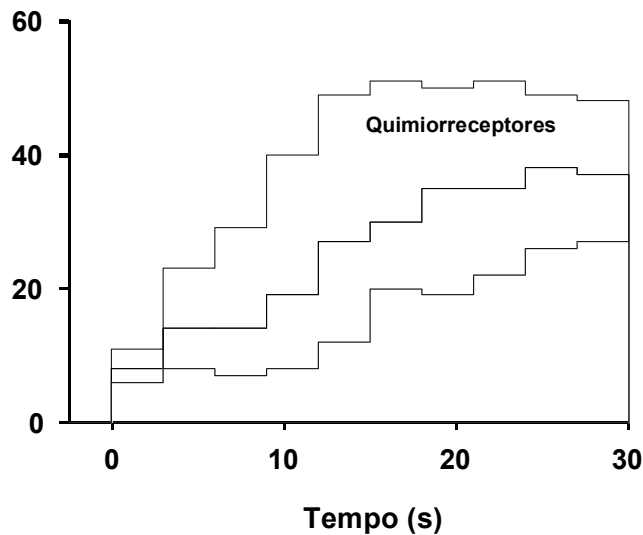
A participação dos barorreceptores carotídeos no aumento da PA em



resposta à OBC é representada pela diferença encontrada entre a resposta apresentada pelos camundongos com quimiorreceptores periféricos inativos e àquela observada nos animais que tiveram as aferências baro- e quimiorreceptoras do seio carotídeo lesionadas (Figura 22). Assim, estes resultados indicam que em camundongos acordados, o aumento reflexo da PA em resposta à OBC, ocorre devido à ativação tanto de baro- como de quimiorreceptores carotídeos, como previamente descrito por Sun e cols [2000], em camundongos anestesiados. A partir deste resultado, é possível concluir que no procedimento cirúrgico no qual a ANC foi rompida, também houve lesão das fibras barorreceptoras localizadas no seio carotídeo, o que tornou a resposta pressora à OBC apresentada pelos camundongos ANC-X, semelhante àquela observada nos animais com desnervação carotídea.



**Figura 21** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM) em resposta a OBC, em camundongos intactos, respirando 100% de oxigênio (área em preto) ou ar ambiente (área total: área em preto + área em branco). A diferença entre estas duas áreas (área total e área em preto) representa a participação dos quimiorreceptores periféricos na resposta hipertensora à OBC, que está ilustrada em branco.



**Figura 22** - Alteração da pressão arterial média ( $\Delta$  PAM), em camundongos com desnervação carotídea, quando respiravam ar ambiente (área tracejada), em camundongos intactos quando respiravam 100% de  $O_2$  (área tracejada + área em preto) e em camundongos intactos quando respiravam ar ambiente (área total: área tracejada + área em preto + área em branco). A área em preto representa a participação dos barorreceptores carotídeos na resposta hipertensiva à OBC. Esta área ilustra a diferença entre a resposta apresentada por camundongos com quimiorreceptores periféricos inativos e àquela observada nos animais que tiveram as aferências baro- e quimiorreceptoras do seio carotídeo lesionadas. A participação dos quimiorreceptores periféricos na resposta hipertensiva à OBC está ilustrada em branco.

*Conclusão*

A OBC em camundongos acordados promoveu uma resposta hipertensora com um padrão diferente do apresentado pelo rato, mas semelhante ao observado em outros animais de experimentação como o cão e o gato. Os experimentos realizados com a desnervação seletiva dos barorreceptores aórticos e carotídeos mostraram que os carotídeos desempenham um importante papel na gênese da resposta hipertensora à OBC, e os aórticos parecem não exercer grande efeito no sentido de limitar esta resposta. Assim, podemos especular que exista um papel mais importante dos barorreceptores carotídeos, em relação aos aórticos, no controle da PA em camundongos acordados.

Os protocolos experimentais utilizados para avaliar a participação dos quimiorreceptores periféricos na resposta hipertensora à OBC indicam que esta resposta é mediada não só por barorreceptores carotídeos, mas também, por quimiorreceptores periféricos.

*Referências Bibliográficas*

Abboud FM, Thames MD. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. Em: Handbook of Physiology: peripheral circulation and organ blood flow, ed. Shepherd JT, Abboud FM 2: 675-754, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1983.

Alcayaga J, Iturriaga R, Zapata P. Carotid body chemoreceptor excitation produced by carotid occlusion. *Acta Physiol Pharmacol Lat Am* 36: 199-215, 1986.

Bader M, Bohnemeier H, Zollmann FS, Lockley-Jones OE, Ganten D. Transgenic animals in cardiovascular disease research. *Exp Physiol* 85: 713-73, 2000.

Barros RC, Bonagamba LGH, Okamoto-Canesin R, Oliveira M, Branco LGS, Machado BH. Cardiovascular responses to chemoreflex activation with potassium cyanide or hypoxic in awake rats. *Auton Neurosci* 97: 110-115, 2002.

Bedran-de-Castro MTB, Bedran-de-Castro JC, Menani JV. The effects of forebrain multiple lesions on the pressor response induced by bilateral carotid occlusion in conscious rats. *Brain res* 612: 243-246, 1993.

Bedran-de-Castro MTB, Farah VMA, Krieger EM. Influence of general anesthetics on baroreflex control of circulation. *Braz J Med Biol Res* 23: 1185-1193, 1990.

Bedran-de-Castro MTB, Moreira ED, Krieger EM. Reflex and central components of carotid occlusion in conscious rats: effect of lesion of the medial forebrain bundle. *Hypertension* 8 [Suppl 1]: I47-I51, 1986.

Biscoe TJ, Purves MJ, Sampson SR. The frequency of nerve impulses in single carotid body chemoreceptor afferent fibres recorded in vivo with intact circulation. *J Physiol Lond* 208: 121-131, 1970.

Chapleau MW, Abboud FM. Neuro-cardiovascular regulation: from molecules to man. *Ann NY Acad Sci* 940: 13-22, 2001.

Chungcharoen D, Daly MB, Neil E, Schweitzer A: The effect of carotid occlusion upon the intrasinus pressure with special reference to vascular

communications between the carotid and vertebral circulations in the dog, cat and rabbit. *J Physiol* 117: 56-76, 1952.

Cvetkovic B, Sigmund CD. Understanding hypertension through genetic manipulation in mice. *Kidney Int* 57: 863-874, 2000.

Dalloz F, Osinska H, Robbins J. Modelos animales genéticamente modificados em investigación cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 54: 764-789, 2001

Daly MB, Korner PI, Angell-James JE. Cardiovascular-respiratory reflex interactions between carotid bodies and upper-airways receptors in the monkey. *Am J Physiol* 234: 293-299, 1979.

Dejours P. Chemoreceptors in breathing. *Physiol Rev* 42: 335-358, 1962.

DiCarlo SE, Stahl LK, Hasser EM, Bishop VS. The role of vasopressin in the pressor response to bilateral carotid occlusion. *J Auton Nerv Syst* 27: 1-10, 1989.

Donald DE, Edis AJ. Comparison of aortic and carotid baroreflex in the dog. *J Physiol* 215: 521-538, 1971.

Dripps RD, Comroe Jr JH. The effect of the inhalation of high and low oxygen concentrations on respiration, pulse rate, ballistocardiogram and arterial oxygen saturation (oximeter) of normal individuals. *Am J Physiol* 149: 277-291, 1947.

Eklöf B, Siesjö BK. The effect of bilateral carotid artery ligation upon the blood flow and the energy state of the rat brain. *Acta Physiol Scand* 86: 155-165, 1972.

Euler US, Liljestrand G. The role of the chemoreceptor of the sinus region for the occlusion test in the cat. *Acta Physiol Scand* 6: 319-323, 1943.

Finkel T. Thinking globally, acting locally: the promise of cardiovascular gene therapy. *Circ Res* 84: 1471-1472, 1999.

Franchini KG, Krieger EM. Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulation by intravenous injection of KCN. *J Auton Nerv Syst* 42: 63-70, 1993.

Franchini KG, Krieger EM. Carotid chemoreceptors influence arterial pressure in intact and aortic-denervated rats. *Am J Physiol* 262: R977-R683, 1992.

Francis SC, Raizada MK, Mangi AA et al. Genetic targeting for cardiovascular therapeutics: are we near the summit or just beginning the climb? *Physiol Genomics* 7: 79-94, 2001.

Gootman PM. Developmental aspects of reflex control of the circulation. Em: *Reflex control of the circulation*, ed Zucker IH, Gilmore JP: 965-1029, CRC Press, Boston, 1991.

Gross R, Ruffmann K, Kirchheim H. The separate and combined influences of common carotid occlusion and nonhypotensive hemorrhage on kidney blood flow. *Pflügers Arch* 379: 81-88, 1979.

Guyenet PG. Neural structures that mediate sympathoexcitation during hypoxia. *Respir Physiol* 121: 147-162, 2000.

Haibara AS, Colombari E, Chianca JrDA, Bonagamba LGH, Machado BH. NMDA receptors in NTS are involved in bradycardia but not in pressor response of chemoreflex. *Am J Physiol* 269: H1421-H1427, 1995.

Heymans C, Neil E. Reflexogenic areas of the cardiovascular system: 18-71, JA Churchill Ltd, London, 1958.

Hollinhead WH. Chemoreceptors in the abdomen. *J Comp Neurol* 74: 269-283, 1941.

Hua F, Ma J, Li Y, Ha T, Xia Y, Kelley J, Williams DL, Browder IW, Schweitzer JB, Li C. The development of a novel mouse model of transient global cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 400: 69-74, 2006.

Iriuchijima J, Soulsby EM, Wilson MF. Participation of cardiac sympathetics in carotid occlusion pressor reflex. *Am J Physiol* 215: 1111-1114, 1968.

Jung AS, Harrison R, Lee KH, Genut j, Nyan D, Brooks-Asplund EM, Shoukas AA, Hare JM, Berkowitz DE. Stimulated microgravity produces attenuated baroreflex-mediated pressor, chronotropic, and inotropic responses in mice. *Am J Heart Circ Physiol* 289: 600-607, 2005.

Kaindl F, Von Euler US. Liberation of nor-adrenaline and adrenaline from the suprarenals of the cat during carotid occlusion. *Am J Physiol* 166: 284-288, 1951.

Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflex-physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand* 177: 377-384, 2003.

Kaye DM, Esler MD. Abnormalities of the autonomic nervous system in heart failure. *Cardiol Rev* 3: 184-195, 1995.

Kirby DA, Vatner SF. Enhanced responsiveness to carotid baroreceptor unloading in conscious dogs during development of perinephritic hypertension. *Circ Res* 61: 678-686, 1987.

Kitagawa K, Matsumoto M, Yang G, Mabuchi T, Yagita Y, Hori M, Ynagihara T. Cerebral ischemia after bilateral carotid artery occlusion and intraluminal suture occlusion in mice: evaluation of the patency of the posterior communicating artery. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 570-579, 1998.

Kline DD, Yang T, Huang PL, Prabhakar NR. Altered respiratory responses to hypoxia in mutant mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. [J Physiol 511: 273-287, 1998.](#)

Kline DD, Yang T, Premkumar DRD, Thomas AJ, Prabhakar NR. Blunted respiratory responses to hypoxia in mutant mice deficient in nitric oxide synthase-3. *J Appl Physiol* 88: 1496-1508, 2000.

Korner PI. The role of the arterial chemoreceptors and baroreceptors in the circulatory response to hypoxia of the rabbit. *J Physiol* 180: 279-303, 1965.

Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptors. Em: *International Review of Physiology*, ed. Guyton AC, Hall JE 26: 119-146, University Park Press, Baltimore, 1982.

Krieger EM, Vasquez EC, Trindade JrAS. Heart rate changes in neurogenic hypertension. Factors influencing adrenergic mechanisms in the heart. Em: *Advances in physiological sciences*, ed. Szentiványi M, Juhász-Nagy A 27: 11, Pergamon Press, New York, 1980.



Krieger EM. Carotid occlusion in the rat: circulatory and respiratory effects. *Acta Physiol Lat Am* 13: 350-357, 1963.

Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Circ. Res.* 15: 511-521, 1964.

Krieger EM. Neurogenic hypertension in the rat. Em: *Handbook of Hypertension. Experimental and Genetic Models of Hypertension*, ed. Jong W 4: 350-363, Elsevier, Amsterdam, 1984.

Kumagai K, Reid IA. Losartan inhibits sympathetic and cardiovascular responses to carotid occlusion. *Hypertension* 23: 827-831, 1994.

Lahiri S, Nishino T, Mokashi A, Mulligan E. Relative responses of aortic body and carotid body chemoreceptors to hypotension. *J Appl Physiol* 48: 781-788, 1980.

Landgren S, Neil E. The contribution of carotid chemoreceptor mechanisms to the rise of blood pressure caused by carotid occlusion. *Acta Physiol Scand* 23: 152-157, 1951.

Ma X, Abboud FM, Chapleau MW. Neurocardiovascular regulation in mice: experimental approaches and novel findings. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 30: 885-93, 2003.

Maio AA, Moreira ED, Salgado HC, Krieger EM. Cardiovascular responses of conscious rats due to arterial occlusion. *Braz Jour Med Biol Res* 14: 115, 1981 (Abstract).

Mancia G, Frattola A, Parati G, Santucci C, Ulian L. Blood pressure variability and organ damage. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 24 [Suppl. A]: S6-11, 1994.

Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 74: 543-594, 1994.

Menani JV, Betran-de-Castro MT, Krieger EM. Influence of the anteroventral third ventricle region and sinoaortic denervation on the pressor response to carotid occlusion. *Hypertension* 11: 178-181, 1988.

O'Leary DS, Scher AM. Time course of recovery of arterial pressure control after carotid denervation. *Am J Physiol* 258: H73-H79, 1990.

Oliveira RPC, Joaquim LF, Fazan Jr R, Salgado COM and Salgado HC. Neurohumoral mechanisms involved in the hypertensive response elicited by bilateral carotid occlusion in conscious intact or chronically sympathectomized rats. *Clin Exp Hypertens* 26: 537-545, 2004.

Panahian N, Yoshida T, Huang PL, Hedley-Whyte ET, Dalkara T, Fishman MC, Moskowitz MA. Attenuated hippocampal damage after global cerebral ischemia in mice mutant in neuronal nitric oxide synthase. *Neuroscience* 72: 343-354, 1996.

Paton JFR, Butcher JW. Cardiorespiratory reflexes in mice. *J Auton Nerv Syst* 68: 115-124, 1998.

Pelletier CL. Circulatory responses to graded stimulation of the carotid chemoreceptors in the dog. *Circ Res* 31: 431-443, 1972.

Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 82: 3-13, 1990.

Reison DS, Oliver JA, Sciacca RR, Cannon PJ. Release of norepinephrine from sympathetic nerve efferents by bilateral carotid occlusion. *Am J Physiology* 245: H635-H639, 1983.

Sapru HN, Krieger AJ. Carotid and aortic chemoreceptor function in the rat. *J Appl Physiol* 42: 344-348, 1977.

Sato MA, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Commissural NTS lesion and cardiovascular responses in aortic baroreceptor-denervated rats. *Hypertension* 34: 739-743, 1999.

Sato MA, Menani JV, Lopes OU, Colombari E. Enhanced pressor response to carotid occlusion in commissural NTS-lesioned rats: possible efferent mechanisms. *Am J Physiol* 278: R258-R266, 2000.

Shepherd JT, Vanhoutte PM. Neurohumoral regulation. In: *The human cardiovascular system*, ed. Shepherd JT, Vanhoutte PM 5: 107-155, Raven Press, New York, 1979.

Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Circulatory regulation during hypoxia and

hypercapnia. Em: Hypoxia, metabolic acidosis, and the circulation, ed. Arieff AI: 3-32, Oxford University Press, New York, 1992.

Sun W, Abboud FM, Chapleau MW. Evaluation of baroreflex and chemoreflex by carotid artery occlusion in mice: a method for phenotypic analysis of deletion of candidate sensory molecules. *Circulation* 102: 700, 2000 (abstract).

Taborsky GJ, Halter JB, Baum D, Best JD, Porte D. Pentobarbital anesthesia suppresses basal and 2-deoxy-D-glucose-stimulated plasma catecholamines. *Am J Physiol* 247: R905-R910, 1984.

Tamaki M, Kidoguchi K, Mizobe T, Koizumi J, Kondoh T, Sakurai T, Kohmura e, Yokono K, Umetani K. Carotid artery occlusion and collateral circulation in C57Black/6J mice detected by synchrotron radiation microangiography. *Kobe J Med Sci* 52: 111-118, 2006.

Traystman RJ, Fitzgerald RS. Cerebrovascular response to hypoxia in baroreceptor- and chemoreceptor-denervated dogs. *Am J Physiol* 241: H724-H731, 1981.

Uechi M, Assai K, Osaka M et al. Depressed heart rate variability and arterial baroreflex in conscious transgenic mice with over expression of cardiac  $G_{\text{sa}}$ . *Circ Res* 82: 416-423, 1998.

Vatner SF, Manders WT. Depressed responsiveness of the carotid sinus reflex in conscious newborn animals. *Am J Physiol* 237: H40-H43, 1979.

Wang HH, Chai CY, Kuo JS, Wang SC. Participation of cardiac and peripheral sympathetic in carotid occlusion response. *Am J Physiol* 218: 1548-1554, 1970.

Yonekura I, Kawahara N, Nakatomi H, Furuya, Kirino T. A model of global cerebral ischemia in C57BL/6 mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 24: 151-158, 2004.

*Apêndice*

<b>Pressão arterial basal (mmHg)</b>				
<b>Grupos</b>	<b>INT</b>	<b>DA</b>	<b>DC</b>	<b>ANC-X</b>
	123	123	115	120
	103	115	108	104
	111	120	97	111
	119	105	116	106
	113	120	117	103
	119	120		123
		120		
<b>Média</b>	<b>115</b>	<b>118</b>	<b>111</b>	<b>111</b>
<b>EPM</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>

**Tabela 1** - Valores basais de pressão arterial média (mmHg) de camundongos intactos (INT), com desnervação aórtica (DA), com desnervação carotídea (DC) ou com a artéria nutridora do corpúsculo carotídeo rompida (ANC-X).

<b>Frequência cardíaca basal (bpm)</b>				
<b>Grupos</b>	<b>INT</b>	<b>DA</b>	<b>DC</b>	<b>ANC-X</b>
	656	561	469	642
	579	650	360	591
	641	449	535	521
	657	516	431	442
	636	510	567	440
	559	623		573
		659		
<b>Média</b>	<b>621</b>	<b>567</b>	<b>472</b>	<b>535</b>
<b>EPM</b>	<b>17</b>	<b>30</b>	<b>37</b>	<b>34</b>

**Tabela 2** – Valores basais de frequência cardíaca (bpm) de camundongos intactos (INT), com desnervação aórtica (DA), com desnervação carotídea (DC) ou com a artéria nutridora do corpúsculo carotídeo rompida (ANC-X) .

Animais	Tempo (s)										
	0	3	9	15	21	27	33	39	45	51	60
1	123	131	147	169	179	174	173	171	171	170	173
2	103	116	133	154	153	153	152	152	151	153	153
3	111	116	125	127	138	140	138	137	138	137	138
4	119	128	144	143	148	144	136	133	135	127	131
5	113	135	162	164	166	168	170	164	162	156	152
6	119	126	145	152	150	156	159	158	158	159	156
<b>Média</b>	<b>115</b>	<b>125</b>	<b>143</b>	<b>152</b>	<b>156</b>	<b>156</b>	<b>155</b>	<b>153</b>	<b>153</b>	<b>150</b>	<b>151</b>
<b>EPM</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

**Tabela 3** – Pressão arterial média (mmHg) durante a OBC, de camundongos intactos.

Animais	Tempo (s)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
1	123	133	147	159	161	158	161	164	161	165	159
2	115	124	142	155	162	160	158	157	156	154	158
3	120	126	139	143	147	153	160	163	163	163	162
4	105	119	138	157	167	172	175	176	169	169	168
5	120	132	158	163	165	172	172	174	174	174	175
6	120	135	143	155	167	172	181	179	176	174	165
7	120	129	143	160	163	165	167	174	166	163	160
<b>Média</b>	<b>118</b>	<b>128</b>	<b>144</b>	<b>156</b>	<b>162</b>	<b>165</b>	<b>168</b>	<b>170</b>	<b>166</b>	<b>166</b>	<b>164</b>
<b>EPM</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>

**Tabela 4** – Pressão arterial média (mmHg) durante a OBC, de camundongos com desnervação aórtica.

<b>Animais</b>	<b>Tempo (s)</b>										
	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>30</b>
<b>1</b>	115	122	131	132	130	128	130	125	134	139	140
<b>2</b>	108	117	126	119	120	121	124	122	122	120	117
<b>3</b>	97	104	106	107	110	109	113	119	118	118	108
<b>4</b>	116	121	122	120	118	121	123	123	120	122	125
<b>5</b>	117	127	128	126	124	134	140	147	148	152	153
<b>Média</b>	<b>111</b>	<b>118</b>	<b>123</b>	<b>121</b>	<b>120</b>	<b>123</b>	<b>126</b>	<b>127</b>	<b>128</b>	<b>130</b>	<b>129</b>
<b>EPM</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

**Tabela 5** – Pressão arterial média (mmHg) durante a OBC, de camundongos com desnervação carotídea.

<b>Animais</b>	<b>Tempo (s)</b>										
	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>30</b>
<b>1</b>	120	130	136	144	142	141	139	147	149	146	143
<b>2</b>	104	121	134	138	137	140	132	123	127	131	130
<b>3</b>	111	114	119	119	120	124	127	129	126	126	126
<b>4</b>	106	112	114	119	130	126	124	128	125	118	121
<b>5</b>	103	110	112	116	119	117	117	115	114	113	113
<b>6</b>	123	133	141	144	144	144	147	147	147	154	153
<b>Média</b>	<b>111</b>	<b>120</b>	<b>126</b>	<b>130</b>	<b>132</b>	<b>132</b>	<b>131</b>	<b>132</b>	<b>131</b>	<b>131</b>	<b>131</b>
<b>EPM</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>

**Tabela 6** – Pressão arterial média (mmHg) durante a OBC, de camundongos com a artéria nutridora do corpúsculo carotídeo rompida.



Repetições	Tempo (min)							
	0	1	2	3	4	5	7	10
1	22	75	84	94	97	97	92	98
2	22	76	79	96	96	96	97	99
3	22	67	81	92	87	97	98	98
4	22	69	82	92	95	96	98	99
5	22	67	83	93	96	97	97	93
6	22	69	83	87	95	96	97	99
7	22	72	81	88	93	95	96	98
8	22	71	84	94	95	95	96	97
9	22	69	82	94	92	98	98	99
10	22	69	81	94	96	97	97	99
<b>Média</b>	<b>22</b>	<b>70</b>	<b>82</b>	<b>92</b>	<b>94</b>	<b>96</b>	<b>97</b>	<b>98</b>
<b>EPM</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

**Tabela 7** - PO<sub>2</sub> (mmHg) no interior da câmara acrílica utilizada no protocolo experimental. Foram mensurados os valores basais, 1, 2, 3, 4, 5, 7 e 10 minutos após o início da ventilação da câmara com 100% de O<sub>2</sub>, com o fluxo de 1,0 L/min. Pressão atmosférica: 715 mmHg.

Repetições	Tempo (min)							
	0	1	2	3	4	5	7	10
1	22	84	84	95	97	97	99	99
2	22	84	79	95	96	96	99	99
3	22	83	81	95	87	98	98	98
4	22	85	82	95	95	97	98	98
5	22	82	83	96	96	97	99	99
6	22	83	83	95	95	97	98	98
7	22	85	81	95	93	96	96	97
8	22	84	84	94	95	96	98	99
9	22	83	82	95	92	97	98	98
10	22	83	81	95	96	96	97	98
<b>Média</b>	<b>22</b>	<b>84</b>	<b>82</b>	<b>95</b>	<b>94</b>	<b>97</b>	<b>98</b>	<b>98</b>
<b>EPM</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tabela 8** - PO<sub>2</sub> (mmHg) no interior da câmara acrílica utilizada no protocolo experimental. Foram mensurados os valores basais, 1, 2, 3, 4, 5, 7 e 10 minutos após o início da ventilação da câmara com 100% de O<sub>2</sub>, com o fluxo de 1,5 L/min. Pressão atmosférica: 715 mmHg.

Animais	Normóxia		Hiperóxia	
	PAM	FC	PAM	FC
1	123	552	125	452
2	108	439	106	462
3	117	365	123	410
4	125	559	123	429
5	115	598	119	580
6	114	640	120	655
7	117	650	122	646
<b>Média</b>	<b>117</b>	<b>543</b>	<b>120</b>	<b>519</b>
<b>EPM</b>	<b>2</b>	<b>40</b>	<b>2</b>	<b>40</b>

**Tabela 9** – Valores basais de pressão arterial média (PAM; mmHg) e frequência cardíaca (FC; bpm) de camundongos intactos respirando, no interior da câmara acrílica, ar atmosférico (normóxia) ou 100% de O<sub>2</sub> (hiperóxia).

<b>Animais</b>	<b>Tempo (s)</b>										
	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>30</b>
<b>1</b>	123	135	140	142	178	198	186	179	188	189	185
<b>2</b>	108	113	121	119	126	132	141	152	156	153	153
<b>3</b>	117	129	137	137	140	148	153	153	154	149	141
<b>4</b>	125	132	144	148	154	167	179	178	171	172	182
<b>5</b>	115	127	148	162	179	189	187	179	170	166	168
<b>6</b>	114	124	135	160	167	169	165	165	167	159	165
<b>7</b>	117	134	156	153	155	159	162	162	159	156	155
<b>Média</b>	<b>117</b>	<b>128</b>	<b>140</b>	<b>146</b>	<b>157</b>	<b>166</b>	<b>168</b>	<b>167</b>	<b>166</b>	<b>163</b>	<b>164</b>
<b>EPM</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>

**Tabela 10** – Pressão arterial média (mmHg) durante a OBC, de camundongos intactos respirando, no interior da câmara acrílica, ar atmosférico (normóxia).

<b>Animais</b>	<b>Tempo (s)</b>										
	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>30</b>
<b>1</b>	125	137	144	138	133	146	155	180	165	172	166
<b>2</b>	106	116	120	117	132	141	142	145	144	146	146
<b>3</b>	123	128	128	128	129	138	138	136	138	146	147
<b>4</b>	123	125	135	138	137	145	147	151	153	156	158
<b>5</b>	119	135	148	151	164	175	178	179	180	180	181
<b>6</b>	120	125	136	140	146	151	149	150	156	155	149
<b>7</b>	122	130	125	121	128	131	136	141	147	151	152
<b>Média</b>	<b>120</b>	<b>128</b>	<b>134</b>	<b>133</b>	<b>138</b>	<b>147</b>	<b>149</b>	<b>155</b>	<b>155</b>	<b>158</b>	<b>157</b>
<b>EPM</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

**Tabela 11** – Pressão arterial média (mmHg) durante a OBC, de camundongos intactos respirando, no interior da câmara acrílica, 100% de O<sub>2</sub> (hiperóxia).

<b>Animais</b>	<b>Normóxia</b>		<b>Hiperóxia</b>	
	<b>PAM</b>	<b>FC</b>	<b>PAM</b>	<b>FC</b>
<b>1</b>	122	516	120	529
<b>2</b>	114	531	115	506
<b>3</b>	109	508	120	521
<b>4</b>	113	583	97	487
<b>5</b>	115	468	118	444
<b>6</b>	116	504	121	633
<b>Média</b>	<b>115</b>	<b>518</b>	<b>115</b>	<b>520</b>
<b>EPM</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>26</b>

**Tabela 12** – Valores basais de pressão arterial média (PAM; mmHg) e frequência cardíaca (FC; bpm) de camundongos com desnevação carotídea respirando, no interior da câmara acrílica, ar atmosférico (normóxia) ou 100% de O<sub>2</sub> (hiperóxia).

Animais	Tempo (s)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
1	122	127	130	130	128	126	128	132	137	144	146
2	114	122	124	125	121	121	126	130	134	139	143
3	109	112	111	109	114	121	136	137	126	123	131
4	113	124	113	117	129	135	136	133	132	134	135
5	115	126	127	127	124	126	129	126	133	137	135
6	116	121	121	122	135	141	139	142	140	138	138
<b>Média</b>	<b>115</b>	<b>122</b>	<b>121</b>	<b>122</b>	<b>125</b>	<b>128</b>	<b>132</b>	<b>133</b>	<b>134</b>	<b>136</b>	<b>138</b>
<b>EPM</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>

**Tabela 13** – Pressão arterial média (mmHg) durante a OBC, de camundongos com desnervação carotídea respirando, no interior da câmara acrílica, ar atmosférico (normóxia).

Animais	Tempo (s)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
1	120	128	130	130	130	129	131	131	140	146	148
2	115	122	125	122	125	127	137	139	144	145	149
3	120	127	126	123	123	132	155	147	149	158	153
4	97	103	106	101	101	110	112	110	111	113	114
5	118	123	129	133	130	129	131	129	131	134	139
6	121	126	124	123	131	138	142	146	146	148	150
<b>Média</b>	<b>115</b>	<b>122</b>	<b>123</b>	<b>122</b>	<b>123</b>	<b>128</b>	<b>135</b>	<b>134</b>	<b>137</b>	<b>141</b>	<b>142</b>
<b>EPM</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

**Tabela 14** – Pressão arterial média (mmHg) durante a OBC, de camundongos com desnervação carotídea respirando, no interior da câmara acrílica, 100% de O<sub>2</sub> (hiperóxia).

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)