

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR NO MODELO
EXPERIMENTAL DE OBESIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO
MONOSSÓDICO EM RATOS**

RICARDO ALEXANDRE DE MORAIS BRANDÓLIS

UBERABA, MG, 2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

RICARDO ALEXANDRE DE MORAIS BRANDÓLIS

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR NO
MODELO EXPERIMENTAL DE OBESIDADE INDUZIDA POR
GLUTAMATO MONOSSÓDICO EM RATOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em Patologia
como parte das exigências para a
obtenção do título de Mestre em
Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva

Dezembro, 2009

***Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade
Federal do Triângulo Mineiro***

B822m Brandólis, Ricardo Alexandre de Moraes
 Modulação autonômica cardiovascular no modelo experimental de
 obesidade induzida por glutamato monossódico em ratos / Ricardo Alexandre
 de Moraes Brandólis. - - 2009.
 114 f. : tab. ; fig.

 Dissertação (Mestrado em Patologia Geral) - Universidade Federal do
 Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2009.
 Orientador: Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva.

 1. Obesidade. 2. Sistema nervoso autonômico. 3. Pressão arterial. 4.
 Frequência cardíaca. 5. Glutamato monossódico. I. Título. II. Silva, Valdo
 José Dias da..

CDU 613.25

RICARDO ALEXANDRE DE MORAIS BRANDÓLIS

**MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR NO MODELO
EXPERIMENTAL DE OBESIDADE INDUZIDA POR GLUTAMATO
MONOSSÓDICO EM RATOS.**

Dissertação apresentada para a obtenção do título de
Mestre em Patologia da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro; área de concentração: Patologia
Geral.

Uberaba, ____ de _____ de 2009

Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva (Orientador) - UFTM

Prof. Dr. Deoclécio Alves Chianca Júnior –UFOP/MG

Prof^a. Dr^a Karina Ferrazzoli Dezienne Vicentine - UFTM

Dedicatórias

Dedico este trabalho...

Primeiramente a Deus. Fonte de inspiração, Ser supremo, agradeço-lhe pelo dom da vida, por me abrir os caminhos até o presente momento. Por toda a proteção e ajuda que me dispensou em todos os momentos acompanhando-me com amor. Que me permitiu sonhar e acima de tudo ousar, embora feito timidamente, por não sabê-lo diferente. Como na vida não existe ensaio, entrei na aventura desse aprendizado! Com a esperança na conquista e na condição real de alcançá-la. Insisti, persisti e não desisti, hoje estou aqui desfrutando dessa conquista!

Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas, aos meus amados pais Hilário Brandólis (*In Memoriam*) e Ana Maria de Moraes, pela dedicação, incentivo e por não medirem esforços para a minha educação pessoal e formação profissional. Em especial a minha querida mãe, pelos incansáveis anos de apoio na vida e nesta jornada de estudos. Obrigado pela minha existência, amo vocês.

A minha querida esposa Luciana Cléa Marques Brandólis, pois diante do amor, carinho e convívio, não me permito omiti-la, mas sim lhe dedicar meu afeto e protestos de reconhecimento e amor. Pela paciência, colaboração e incentivo durante o meu aprimoramento profissional e por compartilhar os desafios e as alegrias.

A minha “segunda mãe” Rosângela que desde meus primeiros dias de vida me ofertou de cuidados, permanecendo até o presente momento, o meu muito obrigado.

Ao meu tio Lourimar que sempre esteve ao meu lado em várias questões de estudo e pessoais sempre me mostrando que o verdadeiro lado da vitória são as dificuldades superadas, obrigado por tudo.

Ao meu tio Mideusmar que sempre ofereceu seu carinho e conforto em todos os momentos que pude estar ao seu lado, lutando e tendo a verdadeira persistência.

A minha tia Ana Cristina que sempre está ao meu lado me ensinando o “dom” da alegria e paciência, que sabe administrar muito bem.

Aos meus avós Joana Maria e José Soares de Moraes (*In Memoriam*) que em suas orações e carinho puderam me oferecer suporte necessário para entender os vários vetores da vida.

Aos meus tios Luís Henrique, Mário Lúcio, José Eurípedes, Márcio, Luzia e Regina por me apoiarem em minhas decisões cotidianas.

A minha afilhada Amanda e primos Ana Laura, Mário Júnior, Dayanne e Jéssica por tornarem vários momentos de desgaste em alegria.

Aos meus queridos irmãos Rogério e Roseli Brandólis pelo companheirismo e palavras de apoio, tranquilidade e incentivo. Pelo simples prazer de tê-los como irmãos.

Ao sempre querido amigo Octávio Barbosa Neto que em todos os momentos da minha vida pessoal e profissional me amparou e me estimulou com seus conhecimentos e sua paciência.

Ao notável casal de padrinhos e amigos Regina e Domingos Dragone que acompanham minha trajetória de luta e aprendizado, sempre oferecendo a tranqüilidade e cautela em situações diversas de minha vida.

Aos generosos padrinhos de casamento Dr. Luiz Pertili e Dra. Elizabete Mantovani pelos honrosos gestos de carinho e ensinamentos que sempre nos fazem pensar mais um pouco na vida.

Aos meus sogros Júlio Marques e Lúcia Helena pelas incansáveis palavras de companheirismo e conforto, e as várias vezes que preocuparam comigo nos momentos de dificuldades que ocorreram em minha vida pessoal.

Ao grande amigo Dr. José Fábio Lana que por ser uma pessoa vencedora na vida pude obter inúmeros conhecimentos profissionais e pessoais ao seu lado.

Agradecimentos

Quando se trata de sonhos, necessitamos sempre conhecer e definir objetivos para podermos alcançar pontos que nos remetem aos mais diferenciados sentimentos e limites, onde todo momento, o conhecimento por algo novo sempre faz o ser humano pensar um pouco mais. Ao fim de uma jornada a grande certeza é que sempre faltará algo, mas o reconhecimento do que já foi sempre servirá de inspiração para o amanhã ser muito melhor. Os laboratórios da vida sempre mostram que o dia seguinte pode ser tudo novo, desde que uma pedra se mova para algo acontecer. Todo esse trabalho de mestrado envolveu várias pessoas, onde juntos pudemos um dia mover uma pedra em direção a vitória. Agradeço desde já a todos que me apoiaram em todos os dias desta jornada como aprendizes na vida pessoal e profissional.

Ao Prof. Valdo José Dias da Silva, pela figura humana e maravilhosa que é, unanimemente reconhecida. Pela capacidade de nos conduzir e despertar à vontade de novas descobertas na vida científica. Por ter a serenidade e disponibilidade de me orientar neste trabalho e também por acreditar na minha capacidade e na minha força de vontade.

Aos professores da disciplina de Fisiologia Luis Carlos dos Reis, Edson de Souza Marquês, Aldo Rogélis e Simone Acrani, pelo convívio e pelos preciosos exemplos que resultaram em valiosos ensinamentos através de suas posturas profissionais, amigas e respeitadas que assumem.

A amiga Vanessa Capuano, obrigado pela ajuda em minha jornada de estudos e paciência para me atender em momentos de dificuldade.

A Profa. Dra. Maria Laura Pinto Rodrigues pelo imenso carinho e ajuda em algumas questões científicas.

Aos amigos, Marcus Paulo, Washington e Igor, que me acompanham e me auxiliaram com carinho e sinceridade em momentos de minha progressão no curso.

Aos colegas Elizabete, Lourdinha, Karime, Lucas, Patrícia, Marília, Mirna, Lívia, Mateus, Alethéia, Angélica e muitos outros pela convivência saudável, apoio imprescindível e amizade incondicional.

Aos amigos de laboratório Fausto, Margareth, Donizete, Elizabeth, Marquinho e Glauco pela presteza, amizade e auxílio no convívio diário.

Aos amigos do laboratório de Bioquímica e Farmacologia Geraldo, Marco Túlio e Douglas, pelo cuidado e disponibilidade de tempo para o auxílio no meu trabalho.

Aos ilustres amigos Eurípedes Donizete, Joaquim Alberto e Ângela Dib Rezende, que são grandes companheiros que me apoiaram tanto em minha vida pessoal como em minha vida profissional, são meus verdadeiros parceiros.

Ao amigo Alcino que em vários momentos tive a verdadeira oportunidade em compartilhar minhas angústias e incertezas em momentos da minha adolescência e a fase adulta.

Aos profissionais amigos Alberto e Luís do marketing OPA por encarar comigo uma longa jornada de trabalho

Às secretárias da Pós-graduação Denise e Nelma pela atenção, eficiência, e seriedade com que nos apóiam no setor administrativo desta instituição.

A FUNEPU pelo apoio financeiro.

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo se expondo ao fracasso, do que formar fila com os pobres de espírito, que nem gozam muito, nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota”.

Franklin Delano Roosevelt

Resumo

A obesidade é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Os mecanismos responsáveis por esta associação não são completamente entendidos. Alterações na função autonômica cardiovascular, bem como no controle barorreflexo arterial, podem estar envolvidos. Os objetivos do presente trabalho foram avaliar a modulação autonômica cardiovascular e a sensibilidade barorreflexa cardíaca em ratos obesos induzidos por glutamato monossódico. Ratos Wistar receberam injeções subcutâneas de glutamato monossódico ou veículo (grupo controle) do quinto até o décimo dia de vida (grupo Wistar obeso, n=18). Quinze ratos Wistar que não receberam glutamato monossódico foramram o grupo Wistar controle. Ao final de 04 meses, os animais foram submetidos à cirurgia de canulação femoral sob anestesia com tionembutal (40mg/kg, i.p.). No dia seguinte, registro contínuo basal de 30 minutos da pressão arterial (PA) pulsátil foi realizado em ratos conscientes. A partir do sinal de PA pulsátil, séries temporais de intervalo de pulso (IP) e de PA sistólica (PAS) foram obtidas e analisadas por meio de análise espectral autorregressiva monovariada, a qual permitiu o cálculo das densidades espectrais das oscilações de baixa (LF) e alta frequência (HF) da variabilidade do IP, da PAS e PAD. Em adição, por meio de teste farmacológico com fenilefrina e nitroprussiato de sódio, índices de sensibilidade barorreflexa cardíaca para as respostas de bradicardia e taquicardia reflexas foram calculados. Ao final, empregando-se atropina e propranolol, os efeitos vagais e simpáticos cardíacos foram também estimados. Peso corporal bem como do coração, fígado e gordura peri-renal e peri-epididimal foram medidos. Os níveis basais (media±erro padrão) de PA sistólica, diastólica e média, bem como de frequência cardíaca, dos animais obesos não diferiram dos animais controles (135±4mmHg, 88±4mmHg, 108±4mmHg e 327±9bpm versus 141±2mmHg,

97±2mmHg, 116±2mmHg e 340±6mmHg, respectivamente). Em adição, a variância e os parâmetros de variabilidade no domínio da frequência, tais como potência de LF e HF da variabilidade do IP, também não foram diferentes entre os dois grupos estudados. Entretanto, um significativo aumento do componente LF da variabilidade da PAS foi observado nos ratos obesos ($6,7 \pm 0,8 \text{ mmHg}^2$ versus $4,4 \pm 0,5 \text{ mmHg}^2$ no grupo controle, $p < 0,05$). Em adição, uma menor sensibilidade barorreflexa cardíaca foi observada nos ratos obesos, sem modificação no tônus autonômico cardíaco. Embora os parâmetros hemodinâmicos basais, pressão arterial e frequência cardíaca não tenham sido diferentes nos animais obesos devido ao glutamato monossódico, um aumento no componente de baixa frequência (LF) da PAS bem como uma redução na sensibilidade barorreflexa foi observada, sugerindo uma elevação da modulação simpática vascular periférica e redução da função vagal cardíaca associada à obesidade neste modelo em ratos. Tais alterações, verificadas em animais obesos induzidos por glutamato monossódico, mostraram-se semelhantes às alterações encontradas em seres humanos com obesidade moderada a severa. Assim, pode-se concluir que o modelo de obesidade por glutamato monossódico no rato representa um modelo útil para a investigação das alterações autonômicas e suas repercussões sobre o sistema cardiovascular no contexto da obesidade.

Abstract

The obesity is a world epidemic, and it is considered a risk factor for many diseases, including systemic arterial hypertension. It is known that obesity can modify the cardiovascular autonomic balance, even though the mechanisms were not completely understood. The aim of the present study was to evaluate the cardiovascular autonomic function in monosodium L-glutamate-induced obese rats. Obesity was induced in neonatal Wistar rats by treatment with monosodium L-glutamate (MSG-4mg/ Kg), subcutaneously injected on cervical area, from the fifth to the ninth day from birth, which causes lesion of lateral hypothalamus (arcuate and paraventricular nucleus). Wistar control group consisted of fifteen non-injected neonatal rats. After sixteen weeks, obese Wistar rats (OW, n=18) and non-obese Wistar control (CW, n=14) received vessel catheters for blood pressure measurements, drug administration and study of cardiovascular variability, baroreflex sensibility and cardiac autonomic tone, by means of power spectral analysis and pharmacological test with phenylephrine and sodium nitroprusside and atropine and propranolol, respectively. At the end, all animals were euthanized and organs weights were measured. The total body mass showed significant differences between the two groups (OW and CW) from the eighth to the thirteenth week from birth. Peri-renal and peri-epididymal fat tissues were markedly overweighed in obese rats when compared to control animals. Baseline levels of mean arterial blood pressure and heart rate were not significantly different between groups. Power spectral density of low frequency (LF) band of systolic arterial pressure variability of OW animals was significantly higher ($6,73 \pm 0,78 \text{ mmHg}^2$) than that observed in CW animals ($4,37 \pm 0,54 \text{ mmHg}^2$; $p=0,022$). Heart rate variability parameters were not significantly different between groups. The reflex bradycardic

response of OW rats presented values significantly smaller than those of CW group ($-1,60 \pm 0,12$ bpm/mmHg vs $-2,56 \pm 0,23$ bpm/mmHg; $p < 0,01$, respectively). But the reflex tachycardic response was not statistically different when compared for both groups. Cardiac vagal and sympathetic autonomic tones were not different between both groups. In conclusion, monosodium L-glutamate-induced obese rats showed an increase of peripheral vascular sympathetic modulation associated to a reduced cardiac baroreflex response, suggesting an autonomic dysfunction in this hypothalamic obesity model in rats. Such cardiovascular autonomic changes could be implicated to an increase in cardiac risk associated to obesity.

Lista de figuras

Figura 1- Valores médios ($\pm$ epm) do peso corporal dos animais wistar controle (WC) e wistar obeso(WO).....	59
Figura 2- Valores médios ($\pm$ epm) da frequência cardíaca basal dos animais do grupo WC e WO.....	60
Figura 3- Valores médios da Pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) em condições basais dos animais do grupo WC e WO.....	60
Figura 4- Valore médios ($\pm$ epm) dos índices de sensibilidade barorreflexa para as respostas de bradicárdica e taquicardia reflexas nos animais do grupo WC e WO.....	64
Figura 5- Peso cardíaco e relativos dos animais do grupo WC e WO.....	66
Figura 6- Peso hepático absoluto e relativo do grupo WC e WO.....	67
Figura 7- Peso absoluto e relativo de gordura peri renal e peri epididimal dos grupos WC e WO.....	68
Figura 8- Comprimento da tibia esquerda dos animais WC eWO.....	69

Lista de tabelas

Tabela 1- Valores médios ($\pm$ epm) do componente espectral de LF e HF e da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em ratos wistar controle e wistar obeso.....	61
Tabela 2- Valores médios ($\pm$ epm) do componente espectral de LF e HF e da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) em ratos wistar controle e wistar obeso.....	62
Tabela 3- Valores médios ($\pm$ epm) do componente espectral de LF e HF e da variabilidade da pressão arterial diastólica (VPAD) em ratos wistar controle e wistar obeso.....	63
Tabela 4- Valores médios ($\pm$ epm) da frequência cardíaca basal, após atropina e após propranolol administrados em duas seqüências alternadas nos dois grupos experimentais.....	65

Lista de abreviaturas

Ach	Acetilcolina
AGL	Ácidos graxos livres
AGRP	Agouti Related Protein
ARC	Núcleo Arqueado
Atrop	Atropina
bpm	batimentos por minuto
CART	Peptídeo cocaína e anfetamina
CCK	Colecistoquinina
CRH	Hormônio liberador de corticotropina
DAC	Doença Arterio Coronariana
db	Diabético
DMV	Hipotálamo dorsomedial
DPM	Desvio padrão médio
DM-II	Diabetes Mellitus tipo II
EPM	Erro Padrão Médio
FC	Frequência Cardíaca
FCI	Frequência Cardíaca Intrínseca
FIMC	Frequência Intrínseca de Marcapasso Cardíaco
FEN	Fenilefrina
g	Gramas

GHRH	Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GMS	Glutamato Monossódico
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	Índice de massa corporal
HDL	Lipoproteína de alta densidade
Hz	Hertz
HF	Componente de alta frequência
HF(nu)	Componente de alta frequência normalizado
IP	Intervalo de Pulso
i.p.	Intra-peritonal
iRR	Intervalo R-R
ISV	Índice Simpático Vagal
i.v.	Intra venoso
kg	Kilograma
Kg/m ²	Kilograma por metro quadrado
LF	Componente de baixa frequência
LF(nu)	Componente de baixa frequência normalizado
LF/HF	Relação LF/HF
LHA	Hipotálamo lateral
LH/RH	Hormônio liberador de hormônio luteinizante
MCH	Hormônio concentrador de melanina
mmHg	Milímetros de Mercúrio
MSNA	Atividade simpática para o músculo
mV	Milivolts
ms	Milisegundos

µg	Micogramas
NE	Norepinefrina
NPS	Nitroprussiato de sódio
NPY	Neuropeptídeo Y
Ob	Obeso
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PE-50	ateter de Polietileno
PFA	Área perifornical
POMC	Pro opiomelanocortina
Prop	Propranolol
PVN	Núcleo Paraventricular
RPT	Resistência Periférica Total
RVP	Resistência Vascular Periférica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SRA	Sistema Renina Angiotensina
TFF	Transformação rápida de Fourier
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TG	Triglicerídeos
TGI	Trato gastrointestinal
TS	Tônus simpático

TV	Tônus vagal
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLf	Componente de muita baixa frequência
VPA	Variabilidade de Pressão Arterial
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

RESUMO	xii
ABSTRACT	xiv
LISTA DE FIGURAS	xvi
LISTA DE TABELAS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xviii
1. INTRODUÇÃO.....	25
1.1. Obesidade	25
1.2. Fatores causais associado a obesidade	27
1.3. Fisiopatologia da obesidade	31
1.4. Leptina e neuropeptídeo Y	34
1.5. Obesidade induzida por glutamato monossódico (MSG).....	37
1.6. Obesidade e modulação autonômica cardiovascular	41
1.7. Variabilidade cardiovascular na obesidade	45
2. OBJETIVOS	51
2.1. Objetivos gerais	51
2.2. Objetivos específicos.....	51
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
3.1. Seleção dos animais e indução da obesidade	53
3.2. Medidas diretas da pressão sanguínea e frequência cardíaca em animais acordados	54
3.3. Estudo da função barorreflexa cardíaca	55
3.4. Estudo do tônus autonômico cardíaco	55
3.5. Análise dos dados	56
3.6. Análise estatística	58
4. RESULTADOS	61

5. DISCUSSÃO.....	73
6. CONCLUSÕES	83
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

Considerada uma doença universal de prevalência crescente e uma epidemia global pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade assume caráter epidemiológico, como o principal problema de saúde pública na sociedade moderna e um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares, tais como, diabetes melittus tipo II (DM-II), hipertensão arterial (HA), doença arterial coronária (DAC), osteoartrite e câncer, com profundo impacto na morbi-mortalidade em indivíduos de populações no mundo todo (DULLOO & JACQUET, 2003).

Estimativas da OMS apontam para a existência de mais de um bilhão de adultos com excesso de peso, sendo 300 milhões considerados obesos. Atualmente, estima-se que mais de 115 milhões de pessoas sofram de problemas relacionados com a obesidade nos países em desenvolvimento (OMS, 2004).

A obesidade é uma doença crônica que envolve fatores sociais, comportamentais, ambientais, culturais, psicológicos, metabólicos e genéticos. Caracteriza-se pelo acúmulo de gordura corporal resultante do desequilíbrio energético prolongado, que pode ser causado pelo excesso de consumo de calorias e/ou sedentarismo (BRAY & POPKIN, 1998).

O aumento da prevalência de obesidade e conseqüentemente o aumento do risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, que lhe está associado, deve ser rigorosamente monitorizado (COLE et al., 2000). Essa monitorização permite avaliar a evolução deste quadro e determinar a eficácia das intervenções introduzidas para minimizar o problema. Para que tal aconteça, torna-se necessário uniformizar os

conceitos de excesso de peso e obesidade para que possam ser amplamente utilizados. Entende-se como excesso de peso, um aumento do peso corporal tendo como referência a altura do indivíduo. A obesidade reflete, qualitativamente e quantitativamente, o acúmulo excessivo de gordura, especialmente em tecido adiposo visceral (KAIN et al., 2002; PI-SUNYER, 2000; TROIANO et al., 1998).

Embora indivíduos obesos apresentem diferenças na quantidade e na distribuição de gordura corporal (PI-SUNYER, 2000), as doenças associadas à obesidade estão amplamente relacionadas com a distribuição morfológica da gordura. Baseados em características morfológicas, estudos prévios relatam a existência de dois subgrupos diferentes de obesidade, a genóide, cuja gordura se distribui, sobretudo nas regiões das coxas, ancas e nádegas, características predominantes no sexo feminino; e a andróide, cuja gordura se distribui principalmente no abdômen e está presente em maior proporção no sexo masculino (NATIONAL TASK FORCE, 2000; OMS, 2004). Estudos demonstraram que a obesidade do tipo andróide está associada a vários distúrbios metabólicos, tais como dislipidemias, doenças cardíacas, intolerância à glicose e apnéia do sono (PI-SUNYER, 2000).

Segundo Onis et. al. (1996), o estudo do excesso de peso e da obesidade, pode ser avaliado através de medidas antropométricas, como peso e altura, perímetro cefálico, perímetro braquial e a circunferência abdominal. Tais avaliações têm sido amplamente utilizadas e constituem um método relativamente fácil, não invasivo, reprodutível e de custos reduzidos para determinar a proporção, o tamanho e a composição corporal de cada indivíduo. De acordo com Pi-Sunyer (2000), outro recurso extensivamente utilizado para avaliar o excesso de peso e a obesidade é o índice de massa corpórea (IMC). O IMC resulta da razão entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura em

metros (Kg/m^2). Entretanto, este método não diferencia a ampla variação na distribuição da gordura corporal (OMS, 2004).

A circunferência abdominal não está diretamente relacionada com a altura dos indivíduos, mas correlaciona-se com a quantidade de gordura intra-abdominal. É calculada através da razão cintura/quadril, importante no diagnóstico de obesidade andróide e, conseqüentemente, na avaliação do risco de ocorrência de certas doenças (OMS, 2004).

1.2 Fatores causais associados à obesidade

A obesidade é causada por um desequilíbrio entre as calorias que são consumidas sob a forma de alimentos e as calorias que são gastas pelo indivíduo para o organismo funcionar, mesmo em repouso, realizar as atividades físicas e digerir os alimentos consumidos (WARDEN & WANDER, 1997).

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial. É um distúrbio metabólico, traduzido por um aumento persistente do balanço positivo entre o consumo e o gasto de energia. Verifica-se um aumento da ingestão de alimentos calóricos (“input” de energia) e, por outro uma diminuição da atividade física (“output” de energia), o que conduz ao referido balanço energético positivo, com acumulação de gordura corporal (KOPLAN & DIETZ, 1999). Porém, a obesidade é o resultado de um conjunto de condições, que incluem fatores genéticos, físicos, sociais e comportamentais (RIEBE et al., 2002).

Segundo Riebe et. al. (2002), os fatores genéticos parecem ter um papel fundamental na determinação individual para a obesidade, porém não explicam, por si só, o aumento da prevalência de obesidade. Vários estudos sugerem que o aumento da prevalência de obesidade se deve a fatores sociais e ambientais. Não existem dois

indivíduos obesos semelhantes, pois há diferenças entre a quantidade relativa de massa gorda e a sua distribuição corporal e tais diferenças são devidas não somente à variação genética, mas também as experiências vividas no seu contexto familiar e ambiental (OMS, 2004). Contudo, permanece a incerteza quanto aos genes e mutações envolvidos, bem como a forma como interagem para aumentar a susceptibilidade dos indivíduos para a obesidade.

Dados recentes têm identificado alguns casos de obesidade associados a mutações genéticas. A descoberta da leptina desencadeou um interesse crescente sobre as influências genéticas e metabólicas no desenvolvimento da obesidade. (ANDERSEN, 2003).

Os efeitos de um ou de múltiplos genes podem desempenhar um papel chave no aparecimento do excesso de peso e da obesidade, porém, estes não são os principais responsáveis pelo aparecimento do excesso de peso ou da obesidade na maioria dos indivíduos. Considera-se que os genes envolvidos no aumento do peso aumentam o risco ou a susceptibilidade de um indivíduo para o desenvolvimento de obesidade, quando expostos a um meio ambiente desfavorável (OMS, 2004).

Um estudo realizado em cinco grupos de indivíduos de diversas etnias concluiu que existem diferentes prevalências de excesso de peso e de obesidade, bem como do risco de desenvolvimento de morbidades associadas. Essas diferenças são explicadas por diversos fatores, notadamente os estilos de vida, a classe social e o acesso aos cuidados de saúde (BOLEN et al., 2000). No entanto, diversos estudos mostraram que, independentemente das exposições ambientais, os indivíduos com progenitores obesos têm um risco superior de apresentarem obesidade (SORENSEN et al., 1992; WHITAKER et al., 1997; FAITH et al., 1999).

Em outro elegante estudo realizado com crianças adotadas mostrou-se a existência de uma correlação positiva entre o peso dessas crianças e o peso dos pais biológicos, cuja correlação não se verifica com os pais adotivos (SORENSEN et al., 1992). O risco de obesidade infantil associado à obesidade materna é superior ao risco associado à obesidade paterna, independentemente do sexo (WHITAKER et al., 1997).

Para além dos fatores genéticos, as influências do meio ambiente familiar contribuem amplamente para a explicação da variação do IMC das crianças e adolescentes (WHITAKER et al., 1997; FAITH et al., 1999; JACOBSON et al., 1998). Dessa maneira, a história familiar de obesidade reflete a interação entre os fatores genéticos e ambientais dos progenitores.

A generalidade dos estudos desenhados com o objetivo de quantificar e de separar as influências dos fatores genéticos e ambientais ilustra a contribuição conjunta desses fatores na expressão da obesidade. O tipo de alimentação e os comportamentos alimentares das crianças dependem fortemente dos progenitores, das suas preocupações e percepções sobre os riscos associados à obesidade, condicionando, em parte, as opções na seleção dos alimentos (BIRCH, 2002).

A obesidade na fase adulta pode desencadear-se em qualquer idade. Contudo, estudos demonstraram que a obesidade em crianças ou adolescentes constitui um importante fator de risco de obesidade na idade adulta (ANDERSEN, 2003; WHITAKER et al., 1997). O estado socioeconômico, o baixo peso ao nascimento, a atividade física, os comportamentos alimentares entre muitos outros têm sido referidos como preditores da obesidade (PARSONS et al., 1999; DONMA et al., 2003).

A influência do meio ambiente no desenvolvimento da obesidade é suportada principalmente pelo aumento da sua prevalência nos países industrializados, associado

às alterações dos estilos de vida e dos hábitos nutricionais ocorridos nas últimas décadas (BIRCH, 1999).

Estudos epidemiológicos mostraram uma associação entre dietas inadequadas, principalmente o consumo excessivo de gorduras e o aumento do peso corporal (KOPLAN & DIETZ., 1999; LISSENER et al., 1995). Cerca de 50% do peso e 20 a 25% da estatura de um indivíduo são adquiridos na adolescência sendo a nutrição uma determinante significativa na variabilidade deste processo. As dietas inadequadas são frequentes na adolescência e causadas por inúmeros fatores como a instabilidade emocional e o desejo obsessivo de emagrecer (GUTHRIE et al., 1995).

Kant (2000) demonstrou que na dieta americana, aproximadamente 27% do total energético diário era proveniente de alimentos com alto teor energético e pobre em nutrientes.

Em relação a atividade física, dados epidemiológicos têm evidenciado uma associação entre a diminuição de exercícios físicos e o aumento da obesidade, bem como de doenças cardiovasculares, DM-II e de alguns tipos de câncer (KOPLAN & DIETZ, 1999; HERNANDEZ et al., 1999; STEINBECK, 2001).

A prática regular de atividade física diminui o IMC, a percentagem de gordura corporal, a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e aumenta os níveis séricos de colesterol-HDL. Assim, a obesidade é influenciada pelos estilos de vida sedentários e a inatividade física continuada (HERNANDEZ et al., 1999; FAITH et al., 1999). Estudos transversais (ANDERSEN et al., 1998; CRESPO et al., 2001) e longitudinais (DIETZ & GORTMAKER, 1985) mostraram que o número de horas que as crianças e adolescentes passam por dia a ver televisão está associado à obesidade.

O conhecimento da prevalência de obesidade e dos respectivos fatores de risco é de extrema importância para que possam ser adotadas medidas preventivas.

1.3 Fisiopatologia da obesidade

Apesar de importantes avanços no entendimento de vários aspectos de sua fisiopatologia e da existência de diversas modalidades terapêuticas altamente efetivas, o número de pacientes obesos atualmente é alarmante. Além do mais, muito ainda falta por ser investigado para que se conheça bem a patogênese da obesidade, reconhecidamente de origem multifatorial. Entretanto, um enorme arsenal terapêutico dotado de grande eficácia no tratamento desta síndrome e de suas conseqüências está atualmente disponível com grande impacto positivo na qualidade de vida e conseqüentemente na redução da mortalidade de indivíduos obesos. Portanto, a fisiopatologia da obesidade ainda não está completamente esclarecida e os últimos avanços vêm ocorrendo no campo da biologia molecular, que muito tem auxiliado na elucidação desta doença (ESCRIVÃO et al., 2000).

As pesquisas em relação a patogênese da obesidade, geralmente seguem duas linhas de abordagem que são complementares: uma linha fisiológica-bioquímica em que se focam as variações ocorridas no balanço energético e outra mais recente, da biologia molecular, que se compromete com o isolamento de genes específicos que controlam os diferentes fatores determinantes deste balanço energético (WARDEN & WANDER, 1997). A obesidade é um distúrbio do metabolismo energético em que ocorre um armazenamento excessivo de energia sob a forma de triglicerídeos (TG), no tecido adiposo.

No organismo, os estoques de energia são regulados pela ingestão e pelo gasto energético. Quando há equilíbrio desses fatores, o peso corporal é mantido. Um pequeno balanço positivo acarreta baixo incremento de peso, mas o desequilíbrio

crônico entre a ingestão e o gasto, levará à obesidade ao longo do tempo (DEVINCENZI et al., 2004).

Sumariamente, os fatores causais da obesidade estão ligados à excessiva ingestão de energia, ao reduzido gasto ou a alterações na regulação deste balanço energético (PRENTICE et al., 1996).

Avanços no campo da biologia molecular começaram a ocorrer a partir de estudos com mutações gênicas em camundongos obesos e, em decorrência, novas vias de regulação do peso corporal foram descobertas (SÁNCHEZ, 1997). Existem inúmeros fatores já identificados que participam da regulação do peso corporal, mas os papéis-chaves de cada um deles, ainda não foram determinados.

1.4 Leptina e neuropeptídeo Y

Caracterizada como um hormônio protéico específico, a leptina é produzida e secretada principalmente pelo tecido adiposo (ARAÚJO et al., 2004). Em modelos experimentais, ela é codificada pelo gene *ob* (obeso) e atua como sinalizadora da saciedade informando ao cérebro e outros tecidos a respeito das reservas energéticas através de uma via aferente em um circuito de feedback (MEINDERS et al., 1996). Este sinal permite mudanças apropriadas no consumo de alimentos e no gasto de energia para manter o balanço energético (SOARES & GUIMARÃES, 2001).

A leptina também participa nos processos de reprodução, crescimento, função imune, tônus vascular. Sua descoberta tem auxiliado a esclarecer o papel dos adipócitos, como sistema endócrino e de que modo ocorre a sinalização para a ingestão de alimentos, bem como a regulação do metabolismo energético (SÁNCHEZ, 2005).

Vários estudos em torno do conceito do “fator de saciedade circulante” foram considerados a partir do descobrimento em camundongos mutantes para os genes denominados *ob* e *db* (diabetes), responsáveis por produzirem alterações, tais como hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglicemia, gasto metabólico reduzido, hipogonadismo, infertilidade e obesidade mórbida (SÁNCHEZ, 2005).

Camundongos *ob/ob* produzem leptina não ativa biologicamente e, portanto, não recebem este sinal de saciedade e continuam ingerindo quantidades excessivas de alimentos, aumentando seu peso exageradamente. A partir do momento em que a leptina ativa é administrada exogenamente nestes animais, ocorre uma redução drástica da ingestão alimentar e do peso corporal.

Chen et. al. (1996), ao estudar camundongos *db/db*, demonstraram que esses animais produzem leptina normal, mas o defeito se encontra em seus receptores. Portanto, estes animais são resistentes aos efeitos da leptina, da mesma forma, não recebem o sinal de saciedade, continuando a realizar ingestões altas de alimentos e aumento do peso.

A descoberta de que uma mutação no gene da leptina causa severa obesidade em roedores sugere que a função fisiológica da leptina seja a de evitar a obesidade durante o consumo excessivo de alimentos (SOARES & GUIMARÃES, 2001).

A partir destes e outros estudos, infere-se que a leptina inibe a via indutora do apetite (orexígena) e estimula a via indutora da saciedade (anorexígena). A leptina interage com outras células reguladoras do apetite, como por exemplo, os neurônios que produzem endocanabinóides, hormônios concentradores da melatonina e orexinas (HARVEY & ASHFORD, 2003). A liberação da leptina é regulada por outros hormônios e fatores reguladores, como por exemplo, a insulina.

Segundo Meyer (1997 Apud Soares e Guimarães, 2001), o rim é o maior sítio catabólico da leptina, removendo 80% de toda leptina do plasma humano, ainda que o nível plasmático de leptina no organismo permaneça constante. Este fato permite concluir que a leptina é constantemente secretada pelos adipócitos.

Grandes expectativas se originaram em relação ao tratamento da obesidade após a descoberta da leptina e, muitas pesquisas foram desenvolvidas a partir desta. Todavia, estudos em humanos verificaram que obesos apresentam níveis séricos aumentados de leptina e esses aumentos estão positivamente relacionados com a massa de tecido adiposo quando comparados a indivíduos não obesos (CONSIDINE et al., 1996). Uma possível hipótese para explicar estas respostas é a de que os obesos poderiam ter sensibilidade diminuída à leptina.

Indivíduos obesos que possuem altos níveis de leptina desenvolvem uma resistência à ação deste hormônio, provavelmente, devido a um mau funcionamento das cascatas de sinalização intracelulares associadas ao receptor da leptina. Em virtude disso, o hormônio não exerce sua ação anorexígena. Assim, a leptina não teria utilidade clínica, no tratamento de obesidade, como se pensava no início dos estudos (SÁNCHEZ, 2005).

De acordo com Araújo et. al. (2004), o papel da leptina como hormônio anti-obesidade é essencialmente derivado de suas ações como diminuidora do apetite e estimuladora do gasto energético. A propriedade inibidora do apetite deve-se ao mecanismo de sinalização desta no hipotálamo, estimulando a síntese de neuropeptídeos anorexigênicos, que por sua vez, inibem a síntese de neuropeptídeo Y (NPY), um peptídeo chave na estimulação da ingestão de alimentos e na inibição da termogênese e do gasto metabólico. A termogênese, em adição à inibição provocada

pelo NPY, também é inibida em decorrência de altos níveis séricos de insulina, promovendo aumento da lipogênese, síntese protéica e armazenamento de glicose.

A leptina é sintetizada como um peptídeo glicosilado de 167 aminoácidos, transportada para a circulação sanguínea com apenas 146 aminoácidos e uma massa molecular de 14-16 kDa. Esta proteína contém uma ponte de dissulfeto necessária à sua atividade biológica. Possui um alto grau de homologia entre espécies. A cristalografia de raios X revelou a existência de uma estrutura secundária com quatro α -hélices, semelhante à estrutura secundária das interleucinas. No ser humano, o gene da leptina localiza-se no cromossomo 7q31 e em ratos no cromossoma 6 (ZHANG et al., 1994).

A leptina é produzida principalmente no tecido adiposo, embora também possa ser encontrada em pequenas quantidades no epitélio intestinal, placenta, leite materno e músculo esquelético, e sua transcrição e tradução ocorrem no tecido adiposo, placenta e trato gastrointestinal (TGI), onde a razão de produção é diretamente relacionada à massa de tecido adiposo (ARAÚJO et al., 2004).

O gene *ob* do tecido adiposo codifica um RNAm com uma sequência aberta de leitura (ORF), correspondendo a 167 aminoácidos altamente conservados. A proteína denominada leptina tem características de uma proteína secretória. Uma mutação de CGA para TGA, nos camundongos *ob/ob* resulta em mudança de uma argina na posição 105 para um códon de finalização, formando uma proteína inacabada, que não é liberada na corrente sanguínea. Desta forma, camundongos *ob/ob* obesos são capazes de sintetizar leptina, porém esta se apresenta em uma forma não funcional (SOARES & GUIMARÃES, 2001).

Estudos prévios demonstraram que a leptina aciona a produção da forma ativa de um peptídeo, denominado hormônio estimulador dos melanócitos-alfa (“alpha melanocyte stimulating hormone” – α MSH) no hipotálamo, área na base do cérebro que

controla atividades importantes do organismo, como o apetite e o sono. Este peptídeo é considerado um dos mais poderosos amplificadores de sinais metabólicos do corpo humano. Ele seria responsável pelo envio ao cérebro de mensagens rápidas e incisivas para a queima de calorias.

A ação da leptina, no sistema nervoso central (SNC), promove a redução da ingestão de alimentos e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e incrementar o metabolismo de glicose e de gorduras (SÁNCHEZ, 2005).

Em seres humanos obesos, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maiores os níveis de leptina circulantes. Esse achado é paradoxal, já que níveis elevados de leptina deveriam diminuir o apetite e aumentar o gasto energético. Assim, de forma similar ao que ocorre em alguns indivíduos com diabetes mellitus, em que os níveis de insulina estão aumentados, é provável a ocorrência de um aumento da resistência periférica à leptina em seres humanos com obesidade. Esse paradoxo tem sido explicado por alguns mecanismos celulares. Um mecanismo plausível envolve um possível defeito no transporte da leptina, por meio da barreira hematoencefálica. Um outro possível mecanismo poderia envolver a menor expressão de receptores da leptina em indivíduos com obesidade, associada à ingestão de dietas ricas em gorduras (SÁNCHEZ, 2005).

O NPY é um importante neurotransmissor liberado pelos neurônios hipotalâmicos que atua no controle do peso corporal. Seus efeitos são antagônicos em relação aos da leptina, provocando um aumento da ingestão alimentar, aumento da concentração sérica de insulina, diminuição da atividade nervosa simpática, reduzindo desta forma, a energia liberada, aumentando os estoques de TG nos adipócitos e conseqüentemente, ocorrendo o ganho de peso corporal. Sua secreção é inibida pela leptina, por um mecanismo de feedback negativo (WHITE & MARTIN, 1997).

O NPY encontra-se envolvido na via orexígena juntamente com a proteína relacionada a Agouti (AGRP – *Agouti-Related Protein*). Em camundongos *ob/ob* e *db/db* observam-se níveis elevados de NPY/AGRP, situação que induz obesidade, mas que pode ser modificada para o sentido inverso, se for administrada leptina a esses camundongos (SÁNCHEZ, 2005).

Outros componentes que participam do controle do peso corporal, tais como os peptídeos colecistoquinina (CCK) e urocortina (CART), receptores adrenérgicos, glicocorticóides, serotonina (5-HT) e a proteína desacopladora da cadeia respiratória (UCP) estão também sendo objetos de estudos (WARDEN & WANDER, 1997).

O NPY é um dos mais abundantes peptídeos conhecidos no sistema nervoso dos mamíferos, e é expresso em níveis elevados em regiões do SNC, incluindo o hipotálamo. Sob condições normais, os neurônios que expressam NPY em roedores estão especialmente localizados no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), onde se encontram perto do terceiro ventrículo na parte medial do núcleo. Esses neurônios enviam projeções para outros núcleos do hipotálamo, particularmente o núcleo paraventricular (PNV), dorsomedial (DMH) e área hipotalâmica lateral (LHA).

1.5 Obesidade induzida por glutamato monossódico (MSG)

Em decorrência do grande impacto da obesidade na saúde dos seres humanos, modelos experimentais animais de obesidade têm sido desenvolvidos com o objetivo de possibilitar maior conhecimento sobre essa doença, bem como sobre as formas de tratá-la.

Além dos modelos genéticos de obesidade descritos acima, experimentalmente, pode-se reproduzir obesidade através de lesão bilateral do núcleo ventromedial (VMH),

e adiposidade por lesão do núcleo arqueado hipotalâmico (ARC) por injeção de glutamato monossódico (MSG), que é acompanhada de hipossomatotropismo. O ARC é conhecido como local de secreção de neurotransmissores, peptídeos e de hormônios liberadores hipofisiotróficos como GH-RH, hormônio liberador do hormônio luteinizante, NPY, corticotropina, somatostatina, substância P, prolactina, β -endorfina, dopamina, galamina, neurotensina, polipeptídeo pancreático e pró-encefalina, e a lesão desta região na fase neonatal implica importantes efeitos na função neuroendócrina (DOLNIKOFF et al., 1988). Desta forma, a administração neonatal do MSG pode ser utilizada como instrumento de investigação do envolvimento do ARC na função neuroendócrina. Quase todos os modelos de obesidade induzida por lesão hipotalâmica, apresentam hiperinsulinemia de jejum, em função da hiperatividade vagal, causando hipersecreção pancreática de insulina. O ARC, principal alvo dos efeitos deletérios do MSG injetado, tem importância fundamental nos estudos de adiposidade e hiperfagia (SOUZA et al., 2001). A obesidade hipotalâmica em humanos tem sido descrita associada a tumores hipotalâmicos, gerando alterações e danos celulares (BRAY, 1984; PINKNEY et al., 2002).

As associações positivas entre a ingestão de MSG e excesso de peso são compatíveis com dados de estudos em modelos animais. Desde 1969 a associação de MSG e aumento de peso corporal em camundongos vêm sendo descrita (OLNEY, 1969). Nesta ocasião lesões hipotalâmicas vem sendo associadas a infusão de MSG no período neonatal. Relatos da literatura sugerem que a injeção de MSG em animais pode induzir necrose neuronal em várias regiões cerebrais incluindo o hipotálamo (OLNEY & SHARPE, 1969; OLNEY, 1976).

O hipotálamo possui um papel chave na regulação da ingestão de alimentos e homeostasia da energia (MORRIS et al., 1998). O ARC, que está localizado na base do

hipotálamo, adjacente ao terceiro ventrículo, contém duas distintas populações de neurônios envolvidos na regulação da ingestão alimentar: 1) uma população de neurônios do ARC que secretam o NPY e a proteína relacionada a Agouti (AGRP), os quais aumentam a ingestão de alimentos (efeitos orexigênicos) e; 2) uma outra população de neurônios que secretam substâncias anorexígenas como a pró-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) (BERGEN et al., 1998). Os axônios destes neurônios projetam-se para o núcleo paraventricular (PVN), onde os hormônios liberador de tireotrofina (TRH), liberador de corticotropina (CRH) e ocitocina são secretados e, em parte para o hipotálamos lateral (LHA) e a área perifornical (PFA), onde o hormônio concentrador de melanina (MCH) e orexinas são produzidas. Quando os sinais derivados do tecido adiposo, como a leptina, atingem o ARC, peptídeos anorexígenos são liberados, os quais mobilizam um circuito catabólico.

A destruição de neurônios do hipotálamo por injeções de MSG principalmente em ratos no período neonatal, resulta em uma síndrome de deficiência no complexo neuroendócrino (Gonzalez et al., 2001). Além disso, estudos têm indicado um papel importante para a leptina na regulação da ingestão alimentar e balanço energético (CAMPFIELD et al., 1995; FRIEDMAN & HALAAS, 1998).

Roedores tratados no período neonatal com MSG tornar-se-ão adultos obesos (TOKUYAMA & HIMMS-HAGEN, 1986). O tratamento neonatal de MSG produz destruição das células do sistema nervoso central (SNC), especificamente por neurotoxicidade, seguido de destruição das células do ARC e VMH, duas regiões do cérebro envolvidas no controle da ingestão alimentar. Embora não completamente seletiva para o ARC, a destruição desta estrutura produz uma profunda diminuição no número de neurônios em até 90% (OLNEY, 1969). Tal efeito é devido à barreira

hemato-encefálica estar subdesenvolvida permitindo a entrada do MSG. Além do hipotálamo, outras regiões do SNC sofrem destruição em decorrência do uso de MSG neonatal, incluindo a área postrema (AP) no tronco cerebral caudal.

Além disso, a administração sistêmica de MSG em ratos no período neonatal produz degeneração em várias outras regiões do cérebro, tais como o córtex cerebral, estriado e hipocampo (ORTUÑO et al., 1997; BEAS et al., 2001; GONZALEZ et al., 2001). Devido aos neurônios gabaérgicos serem abundantes nestas regiões cerebrais (SERESS & RIBAK, 1988; RIBAK & ROBERTS, 1990; BALCAR et al., 1992; VINCENT et al., 1995) e expressarem receptores glutamatérgicos em estágios precoces do desenvolvimento (McLEAN et al., 1996; SORIA et al., 1999; BEM-ARI, 2001), estes poderiam estar vulneráveis aos efeitos tóxicos do MSG.

Ratos tratados no período neonatal com MSG podem desenvolver uma síndrome caracterizada por perda neuronal, distúrbios neuroendócrinos e anormalidades comportamentais, detendo o crescimento do esqueleto, hipofagia e obesidade (ZHANG et al., 1994). A obesidade é provocada por um conteúdo corporal aumentado de gordura, ainda que hipofagia e diminuição do peso corporal seja uma característica desta síndrome (SUN et al., 1991, ZHANG et al., 1994).

Os danos no ARC estão associados à deficiência de secreção do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) (SASAKI et al., 1994). As conseqüentes mudanças nos hormônios adeno-hipofisários explicam o retardo do crescimento da massa corporal magra e aberrações do desenvolvimento das gônadas (MAITER et al., 1991).

As células do ARC são imaturas no nascimento consolidando seu desenvolvimento principalmente durante as 3 primeiras semanas de vida em roedores. No período de nascimento, a expressão de NPY e AGRP é baixa, todavia aumenta

gradativamente até o 21º dia pós natal. Além disso, no ARC, a produção de NPY se encontra quase completa, e a produção de POMC esta reduzida (OLNEY, 1969; MORRIS et al., 1998).

1.6 Obesidade e modulação autonômica cardiovascular

A obesidade na adolescência está associada à maior ocorrência de disfunções cardiovasculares e distúrbios metabólicos na idade adulta (DIETZ, 1998). De acordo com o Harvard Growth Study, adolescentes obesos do sexo masculino apresentam um risco relativo de morte por doença arterial coronária na idade adulta duas vezes maior que adolescentes não-obesos. Contudo, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por essa associação ainda não estão claramente elucidados (MUST et al., 1992). Vários relatos têm procurado demonstrar que um desequilíbrio no SNA, sobretudo no SNS, representa um importante mecanismo tanto para o desenvolvimento da obesidade quanto de distúrbios associados (TUCK, 1992; SCHERRER et al., 1994; LANDSBERG, 1996; RIBEIRO et al., 2001; KUNIYOSHI et al., 2003).

O sistema nervoso autônomo (SNA), através das divisões simpáticas e parassimpáticas, modula diversas funções do sistema cardiovascular (TAYLOR, 1994). Tem uma fundamental importância na regulação dos batimentos cardíacos, no controle da PA e na estabilidade do sistema cardiovascular (SINGH et al., 1999).

Tanto o sistema nervoso simpático (SNS) quanto o sistema nervoso parassimpático (SNP) se encontram continuamente ativos. A intensidade de ativação desses sistemas pode aumentar ou diminuir por influência do sistema nervoso central (SNC), de acordo com as necessidades do organismo (SIQUEIRA-BATISTA et al.,

2004). Na maioria das condições fisiológicas, a ativação de cada ramo do SNA é acompanhada pela inibição do outro (MALLIANI et al., 1991).

Em modelos animais, hipofunção simpática, caracterizada por uma baixa taxa metabólica, pode levar à obesidade (SNITKER et al., 2000; ROTHWELL, 1994). Contudo, estudos demonstram que animais saudáveis quando induzidos a um excesso alimentar, sofrem um aumento da atividade simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e subsequente aumento da PA (ROCCHINI et al., 1999; SOWER et al., 1982; CARROLL et al., 1995). Todavia, a ativação simpática induzida precocemente pela superalimentação é revertida com a perda de peso (CARROLL et al., 1995). Interessantemente, uma dieta rica em sacarose pode induzir resistência à insulina e HA mesmo na ausência de sobrepeso (HWANG et al., 1987). Uma constatação importante é que a HA causada pelo excesso alimentar pode estar associada à atividade do SNS, pois a inibição da atividade simpática pela administração de um agonista α -2 adrenérgico de ação central produz redução significativa da PA (HWANG et al., 1987).

Em humanos, as catecolaminas plasmáticas estão aumentadas em indivíduos obesos principalmente naqueles com HA associada, mas tanto as catecolaminas quanto a PA são reduzidas quando o balanço negativo de calorias é suficiente para induzir redução do peso (ROTHWELL, 1994). Além disso, a perda de peso em obesos aumenta a utilização de glicose mediada pela insulina (GRASSI et al., 1998), demonstrando uma relação inversa entre a atividade simpática e o consumo de glicose (JAMERSON et al., 1993). Foi demonstrado que a perda de peso necessária para induzir redução significativa na atividade simpática, em mulheres, é de aproximadamente 7% do peso (ANDERSSON ET al., 1991).

Dados da literatura apontam que a atividade simpática se encontra maior em homens do que em mulheres. A diferença atribuída ao gênero parece estar relacionada

ao padrão de distribuição da gordura (JONES et al., 1996). A diferença entre os gêneros diminui com o envelhecimento onde o aumento de peso nas mulheres induz aumento na deposição central de gordura (HEITMANN, 1991). Isso poderia justificar a maior relação entre sobrepeso e HA observados em homens com menos de 45 anos (MaCMAHON et al., 1984). Junto, esses dados relacionam a atividade simpática com padrão de obesidade central e a propensão de desenvolvimento de HA e resistência à insulina.

A indução de hiperinsulinemia euglicêmica, associada ao aumento da atividade simpática de jovens saudáveis é similar à de indivíduos idosos e de indivíduos com HA limítrofe sem aumentar a PA em curto prazo (HAUSBERG et al., 1997). A atividade simpática foi mais positivamente correlacionada ao IMC e gordura total do corpo do que com a insulina plasmática. Dessa forma, parece que hiperinsulinemia não explica totalmente a ativação simpática observada na obesidade (ANDERSON et al., 1992; WOLLENWEIDER et al., 1993).

Estudos prévios demonstram que a atividade simpática pode ser influenciada por outras alterações metabólicas observadas na obesidade. De acordo com Monroe et. al. (2000), a infusão de leptina produz agudamente aumento do volume urinário por aumentar a excreção renal de sódio e aumento na produção de óxido nítrico vascular, mas em longo prazo há um efeito rebote que leva à retenção de sódio em função da queda no fluxo de sangue renal e aumento da resistência vascular renal. Embora a leptina possa agudamente ativar o sistema nervoso simpático, não está clara a ação crônica desse peptídeo no aumento da atividade simpática (MONROE et al., 2000).

Outra possibilidade de associação entre obesidade e aumento da atividade simpática foi observada na infusão de ácidos graxos livres (AGL) que resultou em aumento da ativação simpática e da PA de ratos normotensos. Em humanos, a infusão

de lipídeos e heparina resultaram em aumento da PA, aumento da resistência vascular por redução da vasodilatação dependente do endotélio e aumento da FC (PAOLISSO et al., 2000). A elevação de ácidos graxos plasmáticos em humanos reduz também a sensibilidade do barorreflexo diminuindo a atividade parassimpática (JOUVEN et al., 2001), o que pode reduzir a variabilidade da FC (VFC) e aumentar o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Acredita-se que a redução da sensibilidade do receptor da insulina durante a hipertrigliceridemia possa reduzir a produção endotelial de NO resultando em disfunção do endotélio.

Na gênese da obesidade está o desajuste da modulação do apetite que desequilibra o balanço entre o consumo e gasto de energia em direção ao aumento do consumo (PAQUALI et al., 1992). Sabe-se que as endorfinas modulam centralmente o apetite, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (glicocorticóides) e também o próprio SNS via receptores α -2 e imidazolínicos (RAMIREZ-GONZALEZ et al., 1983), pois quando bloqueados reduzem significativamente a atividade simpática (BOULOUX et al., 1985). Outro modulador central do apetite é o NPY que age no hipotálamo reduzindo o apetite e o fluxo simpático, mas que na periferia aumenta a função simpática (BALASUBRAMANIAM, 2002). Dessa forma, tanto as concentrações periféricas quanto centrais de NPY também podem contribuir para a modulação da atividade do SNS.

Sumarizando, a alteração dos mecanismos de modulação do apetite leva ao aumento de peso ao mesmo tempo em que aumenta a atividade simpática e, se houver hipertrigliceridemia e redução de leptina a atividade simpática pode aumentar ainda mais.

1.7 Variabilidade cardiovascular na obesidade

Durante o ritmo sinusal normal, o valor da FC resulta da influência dinâmica de vários mecanismos fisiológicos que a regulam instantaneamente. Neste curto período de tempo entre batimentos, a FC é controlada pela atividade simpática e parassimpática. O exame da flutuação da FC é uma janela para a observação da integridade do SNA. Quanto maior a variabilidade temporal dos intervalos entre batimentos consecutivos, maior a atividade parassimpática (TASK FORCE, 1996; HAUTALA, 2004; BILCHICK & BERGER, 2006). Com isso, pela facilidade de mensuração, o comportamento da FC tem sido amplamente estudado em diferentes condições (ALMEIDA & ARAÚJO, 2003).

Os fatores de riscos cardiovasculares como, excesso de gordura corporal, hiperglicemia, hipersinsulinemia, PA e dislipidemias estão fortemente associados com a redução da VFC (Singh et al., 1998; LAEDERACH-HOFMANN et al., 2000; SCHROEDER et al., 2005; KIMURA et al., 2006). Uma redução do tônus vagal cardíaco e, por conseguinte, da VFC, independentemente do protocolo de mensuração, está associada à disfunção autonômica cardíaca, doenças crônicas degenerativas, arritmias letais, eventos cardíacos isquêmicos em indivíduos normais, e representa, dessa forma, um importante indicador do estado de saúde e fator prognóstico e influenciador independente da morbi-mortalidade cardiovascular (REIS et al., 1998; JUNQUEIRA, 1998; ALMEIDA & ARAÚJO, 2003). Com isso, a baixa VFC é um independente fator preditor de mortalidade para diversas populações (REIS et al., 1998; LIAO et al., 2002). A partir disto, verifica-se que o equilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática exercidas sobre o coração apresenta grande significado em diversas condições clínicas e funcionais, e pode ser determinante de manifestações

cardiovasculares (JUNQUEIRA, 1998; FRONCHETTI et al., 2006), o que justifica a avaliação clínica da função autonômica cardíaca, em geral, e mais especificamente associada à obesidade.

A liberação do neurotransmissor acetilcolina (ACh) pelos terminais parassimpáticos exerce sua influência na despolarização do nodo sinoatrial e, por apresentar uma velocidade de remoção muito rápida, provoca oscilações na duração dos iRR, acarretando variações rítmicas na FC. Inversamente, a nor-epinefrina (NE), liberada pelos terminais simpáticos, possui uma velocidade de remoção lenta, ocasionando uma variação rítmica na FC, que pode ser observada somente em registros de longo prazo. Desta forma, a VFC é determinada pela integração entre a modulação rápida e a lenta. Contudo, essas variações na FC são atribuídas, principalmente, às oscilações da atividade parassimpática e, portanto, a amplitude da VFC pode refletir a atividade vagal sobre o coração (TASK FORCE, 1996; HAUTALA, 2004).

A mensuração da VFC é um método que nos permite analisar o controle neural cardíaco durante períodos curtos ou prolongados, em diversas condições fisiológicas e patológicas (HOWORKA et al., 1997; GRUPI & MORAES, 2001). Este tipo de análise teve grande impulso após o estabelecimento da forte e independente relação entre VFC reduzida e mortalidade pós-infarto agudo do miocárdio, tendo a vantagem de possibilitar uma avaliação não invasiva e seletiva da função autonômica, além de ser um recurso metodológico de grande simplicidade e fácil aplicação (LIMA, 1999).

A VFC pode ser avaliada pelo cálculo de índices baseado em operações estatísticas dos iRR (domínio do tempo) e pela análise espectral de iRR ordenados (domínio da frequência). As análises podem ser realizadas em segmentos curtos - 0,5 a 5 minutos - ou em gravações de eletrocardiograma de 24 horas (LIMA, 1997).

O TASK FORCE (1996) considera as medidas no domínio do tempo como o método mais simples para analisar a VFC, por meio do qual são obtidos índices de um registro contínuo de eletrocardiograma ou IP, determinando-se a dispersão da duração dos intervalos entre os batimentos. Os diversos índices recomendados para mensuração da VFC no domínio do tempo podem ser derivados de cálculos aritméticos e/ou estatísticos. Os métodos estatísticos podem ser usados diretamente sobre séries temporais de iRR ou de FC instantânea. Os métodos geométricos convertem uma série de iRR em um gráfico para posterior cálculo da distribuição da densidade de sinais (TASK FORCE, 1996).

As medidas do domínio da frequência são derivadas da análise do espectro de potência que apresenta a distribuição da densidade em função da frequência (TASK FORCE, 1996). Esta análise decompõe a FC em seus componentes causadores, apresentando-os de acordo com a frequência com que alteram a FC (REIS et al., 1998).

Para o cálculo da densidade espectral podem ser utilizados os métodos de transformação rápida de Fourier (TFF) ou modelamento auto-regressivo. Ambos delimitam quatro faixas de frequência distintas: alta frequência (HF) do inglês High Frequency (0,15 a 0,40 Hz), modulada pelo SNP e gerada pela respiração; baixa frequência (LF) do inglês Low Frequency (0,04 a 0,15 Hz) modulada pelo SNS e SNP. Esta frequência tem sido relacionada ao sistema barorreceptor e termorregulador, à atividade vasomotora e ao sistema renina-angiotensina (SRA) e muito baixa frequência (VLF) do inglês Very Low Frequency (0,01 a 0,04 Hz), considerada um marcador da atividade simpática (REIS et al., 1998).

A análise espectral também vem sendo muito utilizada em modelos experimentais. Em animais de pequeno porte, como ratos, a banda de HF apresenta

oscilações em torno de 0,75 a 3 Hz, a de LF, em torno de 0,20 a 0,75 Hz, e de VLF, abaixo de 0,20 Hz (PAGANI & MALLIANI, 1994).

Os componentes de alta e baixa frequência são assim chamados devido ao fato do nervo vago e o sistema simpático enviarem, respectivamente, uma maior ou menor frequência de impulsos sobre o nodo sinusal (YAMAMOTO et al., 1991).

Os componentes LF e HF são mensurados em unidades absolutas de potência (ms^2) ou podem ser expressos em valores relativos à potência total subtraindo-se o componente VLF (unidades normalizadas, HFnu e LFnu). A relação entre a potência de baixa para a de alta frequência (HF/LF) pode ser considerada uma medida do balanço simpato-vagal cardíaco. O estudo do componente VLF requer metodologias específicas e períodos longos e ininterruptos de registros dos dados (MALLIANI et al., 1991).

A variabilidade dos parâmetros cardiovasculares contém informações importantes sobre o controle autonômico da circulação. Quantificação destas flutuações durante o repouso provê informações sobre a regulação dinâmica do sistema cardiovascular sem requerer estímulos que possam interferir com os parâmetros medidos (PARATI et al., 2006).

Variações cíclicas na VFC e da pressão arterial (VPA) são decorrentes dos impulsos parassimpáticos e simpáticos sobre o sistema cardiovascular (SAYERS, 1973). O emprego desses métodos tem, cada vez mais, fornecido evidências da associação de risco atribuída à modulação autonômica do sistema cardiovascular.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) vem sendo utilizada como ferramenta investigativa simples e não-invasiva direcionada à detecção e ao estudo das disfunções autonômicas cardíacas em diversas patologias, entre elas a obesidade (MONTANO, 2002).

Estudos em adultos obesos, que utilizaram a VFC, mostram que a atividade parassimpática (ZAHORSKA-MARKIEWICZ et al., 1993), ou tanto a atividade simpática quanto a parassimpática (PETERSON et al., 1988; LAEDERACH-HOFMANN et al., 2000), estão diminuídas nos obesos quando comparadas com os não obesos. Grassi et. al. (1995), ao mensurar a atividade simpática para o músculo (MSNA - muscle sympathetic nerve activity) mediante a técnica de microneurografia, mostraram que os sujeitos obesos apresentam uma atividade simpática aumentada. Picirillo et. al. (1996), estudando a resposta autonômica cardíaca diante do estresse postural passivo (tilt), concluíram que adultos obesos apresentam hiporesponsividade, principalmente do SNS, às mudanças posturais, sugerindo que a obesidade pode estar relacionada a alterações nos mecanismos autonômicos responsáveis pelos ajustes cardiovasculares ao estresse ortostático.

Tomando por base os resultados experimentais obtidos de seres humanos obesos, aparentemente paradoxais e ainda controversos, principalmente relacionados à ativação ou não do sistema nervoso simpático, estudos experimentais fazem-se ainda necessários para uma adequada caracterização do estado de funcionamento do sistema nervos autônomo no contexto da obesidade em modelos animais de laboratório.

2.Objetivos

2.1. Objetivo Geral

O objetivo geral da presente dissertação é avaliar a função autonômica cardiovascular em ratos obesos induzidos por glutamato monossódico

2.2. Objetivos Específicos

- 1) Avaliar os valores basais, bem como a variabilidade da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, por meio de análise espectral, em ratos Wistar controle e obesos;
- 2) Averiguar o controle barorreflexo da frequência cardíaca, por meio da quantificação da sensibilidade barorreflexa cardíaca frente aos estímulos farmacológicos da fenilefrina e nitroprussiato de sódio, em ratos Wistar controle e obesos;
- 3) Quantificar o tônus autonômico cardíaco, por meio de bloqueio farmacológico com atropina e propanolol, em ratos Wistar normotensos;
- 4) Avaliar o peso cardíaco absoluto e relativo nos grupos controle e obesos;
- 5) Medir o peso absoluto e relativo de gordura peri renal e peri epididimal nos grupos controle e obesos;
- 6) Averiguar o peso hepático absoluto e relativo no grupo controle e obeso;
- 7) Avaliar o comprimento da tíbia esquerda no grupo controle e obeso.

3. Material e métodos

3.1 Seleção dos animais e indução da obesidade

Trinta e três ratos Wistar machos com 5 dias de vida foram utilizados no presente estudo. Todos os animais foram obtidos do Biotério da Disciplina de Fisiologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Dezoito animais receberam glutamato monossódico (GMS), na dose de 4mg/g, por via subcutânea, administrado do quinto ao nono dia neonatal, os quais foram o grupo experimental Wistar obeso (WO, n=18). Os outros 15 animais, os quais não receberam injeção de glutamato monossódico, formaram o grupo Wistar controle (WC, n=15). Durante o período experimental, todos os animais foram alojados em caixas separadas e identificadas (5 animais/caixa) sob condições estáveis em biotério (temperatura $23 \pm 1^\circ \text{C}$ e umidade em torno de 40-70%) onde tiveram livre acesso à água e ração em um ciclo claro/escuro de doze horas. Todos os procedimentos experimentais empregados neste estudo estiveram de acordo com o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* publicado pelo the US National Institutes of Health (NIH publication No. 85-23, revised 1996).

Após a administração de GMS ou salina, os animais foram acompanhados por 04 meses seguido, tendo o peso corporal e o estado geral sido avaliados semanalmente da 8ª a 16ª semana de vida.

3.2 Medidas diretas da pressão sanguínea e frequência cardíaca em animais acordados

Ao atingirem 4 meses de idade, todos os animais foram inicialmente anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg, i.p.), e em seguida, cateteres de polietileno (PE-10 fundido a uma extensão de PE-50; Clay Adams Brand, Polyethylene Tubing, Becton Dickinson, Sparks) foram introduzidos na artéria femoral esquerda para registro direto da PA e veia femoral esquerda, para infusão de drogas. Posteriormente, os cateteres foram exteriorizados para a região dorsal dos ratos e estes foram alojados em caixas individuais por 24 horas para recuperação pós-operatória.

Após as 24 horas da recuperação cirúrgica, o cateter arterial foi conectado a um transdutor de PA e a um amplificador de sinais (Model 8805A, Hewlett-Packard, USA), onde o sinal foi convertido por placa analógico-digital (com frequência de amostragem - 1000Hz) acoplada a um sistema computadorizado de aquisição de dados (Aqdados, Lynx Tec. Eletron. SA, São Paulo, Brasil) e posteriormente armazenados em disco Laser.

Os animais permaneceram em uma sala com ambiente tranquilo a uma temperatura de 27°C por um período de adaptação de 15 minutos e em seguida foram realizados registros contínuos da PA pulsátil por 30 minutos para obtenção dos valores basais da PA e FC.

Posteriormente, esses valores basais foram utilizados para avaliar a VFC e VPA no domínio do tempo (variância) e no domínio da frequência (análise espectral).

3.3 Estudo da função barorreflexa cardíaca

Ao término do protocolo de registro basal da PA e FC, o teste da sensibilidade barorreflexa cardíaca foi realizado em todos os animais. Este teste foi feito mediante a avaliação das respostas bradicárdicas e taquicárdicas reflexas geradas por elevações e reduções da PA induzidas pela administração endovenosa de doses alternadas e aleatórias de fenilefrina (FEN, 2 µg/ Kg e 4 µg/ Kg) e nitroprussiato de sódio (NPS, 8 µg/ Kg e 16 µg/ Kg), respectivamente. Um intervalo de 5 minutos entre as doses foi necessário para que a PA e FC retornassem aos valores basais. As magnitudes das bradicardias e taquicardias reflexas induzidas, respectivamente, pelas respostas pressóricas da FEN ou depressoras do NPS foram utilizadas no cálculo dos índices de sensibilidade barorreflexa cardíaca (HEAD e McCARTY, 1987).

3.4 Estudo do tônus autonômico cardíaco

Após o protocolo de avaliação da sensibilidade barorreflexa cardíaca, sulfato de atropina (4 mg/Kg, i.v.) foi administrada por via intravenosa para o bloqueio da ação parassimpática sobre o coração. Quinze minutos depois, cloridrato de propranolol (5mg/Kg, i.v.) foi administrado para bloquear o sistema simpático e um registro de mais 15 minutos foi feito. Em metade dos animais, para cada grupo experimental, a ordem de bloqueio autonômico foi invertida. Tal procedimento permitiu a quantificação do efeito simpático (ES) e vagal (EV) cardíaco, bem como da frequência intrínseca de marcapasso cardíaco (FIMC) e do índice simpato-vagal cardíaco (ISV).

Após o término dos protocolos experimentais, todos os animais foram anestesiados em uma cuba de vidro contendo éter e posteriormente eutanaziados. Em

seguida, corações, fígado, gordura peri-renal e gordura peri-epididimal foram retirados e pesados para o cálculo dos pesos absoluto e relativo e, a seguir, foram fixados em solução de formaldeído a 10%. Foi extraído também de cada animal a tíbia para a medida de seu comprimento e coletado o plasma sanguíneo.

3.5 Análise dos dados

Os valores médios de frequência cardíaca (FC), PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD) e PAM foram calculados pelo período basal de 30 minutos.

Para o estudo da variabilidade cardiovascular, o sinal de PA, continuamente registrado ao longo do protocolo, foi processado por software (PRE 24), gentilmente cedido pelo Eng. Dr. Alberto Porta (Universidade de Milão, Itália) de modo a gerar séries temporais batimento-a-batimento de intervalo de pulso (IP), PAS e PAD. A variância dos valores de IP, PAS e PAD dentro do período basal de 30 minutos foi tomada como um índice de variabilidade no domínio do tempo.

A variabilidade do IP, PAS e PAD foi também avaliada no domínio da frequência, empregando-se o método de análise espectral autoregressivo (MALLIANI, 1986, 1991; TASK FORCE, 1996). Séries temporais de IP, PAS e PAD, coletadas durante os 30 minutos basais, foram divididas em segmentos seriados de 300 batimento, sendo que todo segmento sucessivo sobrepunha-se em 50% (150 batimentos) o segmento anterior (método de Welch). Usando segmentos estacionários das séries temporais, parâmetros autoregressivos foram estimados através do método de Levinson-Durbin e a ordem do modelo foi escolhida de acordo com o critério de Akaike. Em seguida, sobre cada segmento estacionário individual de 300 batimentos, a decomposição espectral foi realizada mediante uso do software (LA24), gentilmente

cedido pelo Eng. Dr. Alberto Porta (Universidade de Milão, Itália). Este procedimento permite automaticamente quantificar a frequência central e a potência de cada componente espectral relevante em unidades absolutas, bem como em unidades normalizadas. O procedimento de normalização, aplicado apenas à variabilidade do IP, foi realizado pela divisão da potência do componente de baixa frequência (“low frequency” – LF; 0,20-0,80 Hz) ou de alta frequência (“high frequency” – HF; 0,80 – 3,00 Hz) pela potência espectral total, da qual se subtraiu a potência da banda de muito baixa frequência (“very low frequency” – VLF, 0,01-0,20 Hz), e multiplicando-se o resultado por 100 (MALLIANI, 1986, 1991; TASK FORCE, 1996). Os parâmetros espectrais obtidos para cada segmento estacionário individual de 300 batimentos foram medidos e valores médios resultantes para os 30 minutos basais foram obtidos para cada animal.

As sensibilidades barorreflexas foram calculadas a partir de variações da FC e PAM farmacologicamente induzidas por FEN e NPS, de acordo com método amplamente usado, mediante o cálculo da razão entre as alterações reflexas na FC provocadas por alterações na PA induzidas pela FEN (vasoconstritor, agonista $\alpha 1$ -adrenérgico) e NPS (vasodilatador, doador espontâneo de óxido nítrico). As razões foram tomadas como estimativas da sensibilidade barorreflexa tanto na bradicardia quanto na taquicardia reflexa (FARAH e cols., 1999).

Para o estudo do controle autonômico tônico do coração e o cálculo da FIMC foi realizado o duplo bloqueio autonômico sequencial com propranolol (5mg/Kg, i.v.) e atropina (4mg/Kg, i.v.) para quantificar, respectivamente, os efeitos simpático e parassimpático. Atropina e propranolol foram usados, respectivamente, para bloquear as influências parassimpáticas e simpáticas sobre a FC. Após um registro basal de 5 minutos, atropina foi injetada pela via venosa e a FC registrada por 15 minutos para o

cálculo do efeito parassimpático. Após os 15 minutos, propranolol foi injetado e a FC foi registrada por mais 15 minutos, para determinação da FIMC. Esta sequência de bloqueio autonômico foi realizada em cerca de metade dos animais de cada grupo experimental. A administração em sequência reversa, ou seja, propranolol seguida de atropina foi realizada na outra metade dos animais de cada grupo com o objetivo de se calcular, à semelhança da sequência anterior, o efeito simpático sobre a FC e a FIMC. Uma vez calculada a FIMC, pode-se adicionalmente calcular o ISV cardíaco tônico, que nada mais é do que a razão entre a FC basal dividida pela FIMC (GOLDBERGER, 1997). Um $ISV > 1$ significa um predomínio do tônus simpático sobre o parassimpático, e um $ISV < 1$ reflete um tônus vagal preponderante sobre o simpático. A efetividade do bloqueio simpático e parassimpático foi avaliada pela ausência de bradicardia reflexa após a elevação da PA pela injeção de fenilefrina e pela ausência de taquicardia reflexa após a queda da PA pela injeção de NPS, respectivamente, ambas administradas ao final do protocolo de bloqueio autonômico farmacológico.

3.6 Análise Estatística

Todos os parâmetros foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média ($\pm$ epm). Os diversos parâmetros medidos foram avaliados pelo teste “t” de student para medidas independentes ou pelo teste de Mann-Whitney, de acordo com presença ou não de normalidade de distribuição e/ou homogeneidade da variância, respectivamente, tanto no grupo controle quanto no grupo obeso. Para comparação de parâmetros coletados antes e após bloqueio farmacológico dentro de um mesmo grupo foi utilizado o teste “t” de student pareado. Curvas de ganho de peso foram comparados entre os dois

grupos por meio de ANOVA de dois fatores corrigido para medidas repetidas, seguido do teste de comparações múltiplas de Tukey.

As diferenças entre as comparações efetuadas foram consideradas estatisticamente significantes quando as probabilidades de ocorrências de erros tipo I mostraram-se menores que 5% ($P < 0,05$). Todos os testes estatísticos foram realizados empregando-se o software Sigmaplot 2.0 (Jandel Scientific Corp., San Rafael, CA, USA).

4. Resultados

Todos os animais dos grupos experimentais tiveram um acompanhamento de seus pesos corporais entre a 8ª e 16ª semana após o nascimento. A figura 1 mostra os valores dos pesos corporais destes animais, onde pode ser verificado que, em ambos os grupos, controle e obeso, ocorreram aumentos significativos do peso corporal a partir da 8ª semana até a 14ª semana do protocolo de pesagem ($p<0,001$). Observa-se também que, a cada semana, o aumento de peso foi significativo em relação à semana anterior ($p<0,001$) em cada grupo respectivamente. A figura 1 ainda nos demonstra que na 8ª semana, os animais do grupo controle possuem um peso corporal significativamente maior em relação ao grupo obeso ($p<0,001$), e esse aumento continua significativo até a 14ª semana, o que não foi observado na 15ª e 16ª semana.

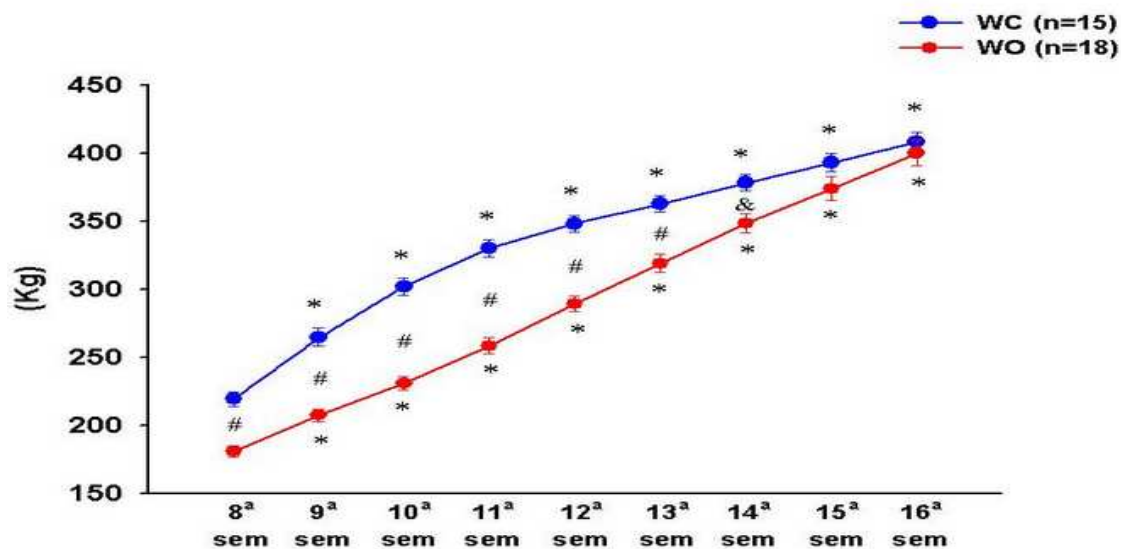


Figura 1: Valores médios ($\pm$ epm) do peso corporal dos animais do grupo WC e WO. (* $p<0,001$ vs 5ª sem; # $p<0,001$ vs WO; & $p=0,004$ vs WO).

Os valores basais médios ($\pm$ erro padrão) obtidos da frequência cardíaca (FC) de repouso dos animais controle e obesos estão demonstrados na figura 2. Pode-se observar que não ocorreram diferenças significativas entre os mesmos, o que também foi evidenciado em relação ao comportamento dos parâmetros da PAS, PAD e PAM (figura 3).

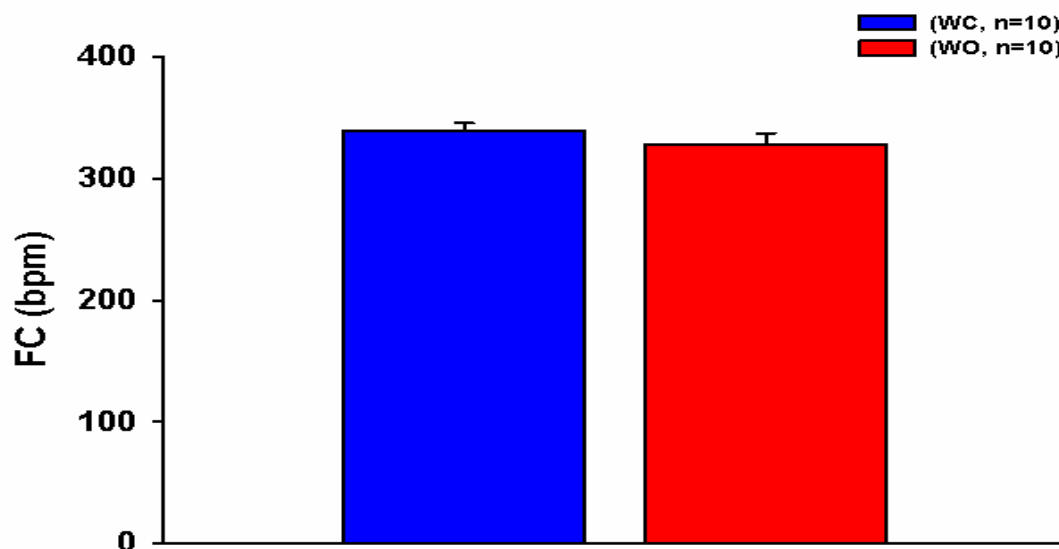


Figura 2: valores médios ($\pm$ epm) da frequência cardíaca basal dos animais do grupo WC e WO.

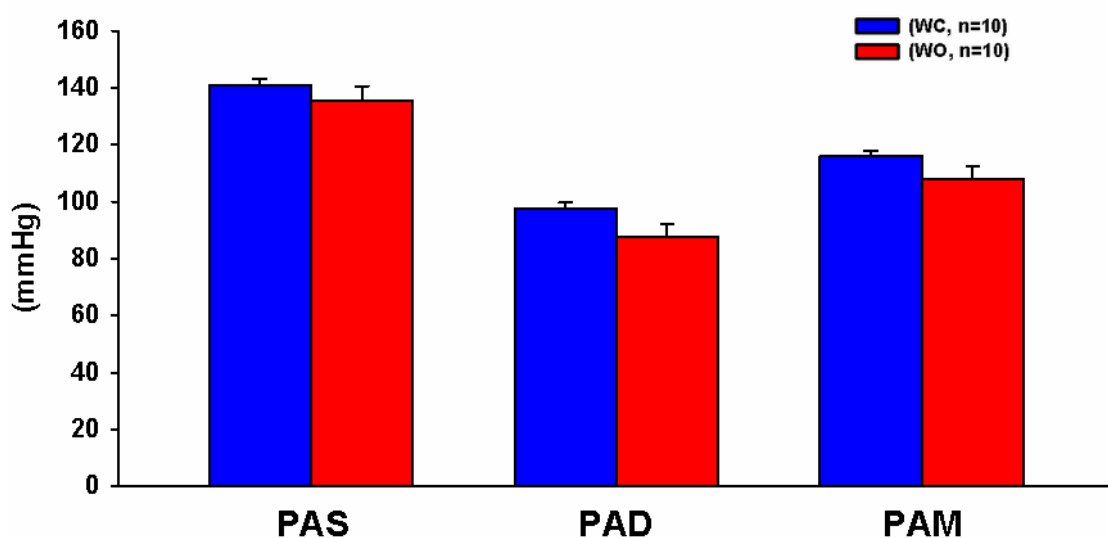


Figura 3: Valores médios ($\pm$ epm) da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) em condições basais dos animais do grupo WC e WO.

A análise da VFC pode ser observada para os grupos de ratos controles e obesos na tabela 1. Nesta tabela podemos verificar que não houve diferenças significativas do IP entre ambos os grupos. O que também pode ser evidenciado para os valores de variância e dos componentes de LF e LF(nu) dos animais controles e obesos. Os componentes HF e HF(nu) não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre ambos os grupos de animais experimentais, o que também ocorreu na relação LF/HF.

Tabela 1 - Valores médios ($\pm$ epm) do componente espectral de LF e HF e da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em ratos WC e WO.

	WC (n=09)	WO (n=10)
IP (ms)	177,2 $\pm$ 3,1	184,3 $\pm$ 5,8
Variância (ms ²)	29,5 $\pm$ 12,5	24,9 $\pm$ 6,3
LF (ms ²)	1,4 $\pm$ 0,7	0,9 $\pm$ 0,3
LF, nu (%)	9,6 $\pm$ 3,1	7,1 $\pm$ 0,6
HF (ms ²)	15,4 $\pm$ 9,4	9,4 $\pm$ 2,4
HF, nu (%)	88,1 $\pm$ 3,0	91,6 $\pm$ 0,8
Relação LF/HF	0,16 $\pm$ 0,07	0,11 $\pm$ 0,01

IP = intervalo de pulso; LF = banda de baixa frequência, LF (nu) = banda de baixa frequência normalizada; HF = banda de alta frequência e HF (nu) = banda de alta frequência normalizada.

Por outro lado, os valores médios dos componentes espectrais da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) estão representadas na tabela 2. Percebe-se que nos componentes espectrais da banda de LF, os animais WO apresentaram valores significativamente maiores ($6,73 \pm 0,78$ mmHg) em relação aos animais WC ($4,37 \pm 0,54$; $p=0,022$). Entretanto, o componente HF não foi diferente entre os grupos.

Tabela 2 - Valores médios ($\pm$ epm) do componente espectral de LF e HF e da variabilidade da pressão arterial sistólica (VPAS) em ratos WC e WO.

	WC (n=09)	WO (n=10)
Variância (mmHg)	$13,8 \pm 1,4$	$14,7 \pm 1,4$
LF (mmHg)	$4,3 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,7^*$
HF (mmHg)	$2,1 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,1$

IP = intervalo de pulso; LF = banda de baixa frequência, LF (nu) = banda de baixa frequência normalizada; HF = banda de alta frequência e HF (nu) = banda de alta frequência normalizada. (* $p=0,022$; $^{\hat{v}}$ $p<0,001$; $^{\#}$ $p=0,001$ e $^{\epsilon}$ $p=0,002$ vs. WC).

Ao analisarmos os componentes espectrais da variabilidade da pressão arterial diastólica (VPAD) dos animais dos grupos controle e obeso (tabela 3), verificamos que os valores de variância não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, o que também ocorreu com o parâmetro de HF. Todavia, no componente espectral da banda de LF, os animais WO tiveram valores significativamente maiores ($5,22 \pm 0,52$ mmHg) quando comparados aos animais WC ($3,72 \pm 0,48$ mmHg; $p < 0,05$).

Tabela 3 - Valores médios ($\pm$ epm) do componente espectral de LF e HF e da variabilidade da pressão arterial diastólica (VPAD) em ratos WC e WO.

	WC (n=09)	WO (n=10)
Variância (mmHg)	$10,3 \pm 1,3$	$11,8 \pm 1,1$
LF (mmHg)	$3,7 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,5^*$
HF (mmHg)	$1,6 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,1$

IP = intervalo de pulso; LF = banda de baixa frequência, LF (nu) = banda de baixa frequência normalizada; HF = banda de alta frequência e HF (nu) = banda de alta frequência normalizada. (* $p < 0,05$ vs. WC).

As análises das sensibilidades barorreflexas para as respostas de bradicardia e taquicardia reflexas dos animais controles e dos animais obesos estão representadas na figura 4. Apesar da redução na taquicardia reflexa nos animais obesos, observa-se que

não houve uma diferença estatisticamente significativa, se comparada com os animais do grupo controle ($p=0,098$). Todavia, ao analisarmos a resposta reflexa bradicárdica, os animais Wistars controles apresentaram valores significativamente maiores que os animais do grupo Wistar obeso ($-2,56 \pm 0,23$ versus $-1,60 \pm 0,12$ bpm/mmHg; $p<0,01$), respectivamente.

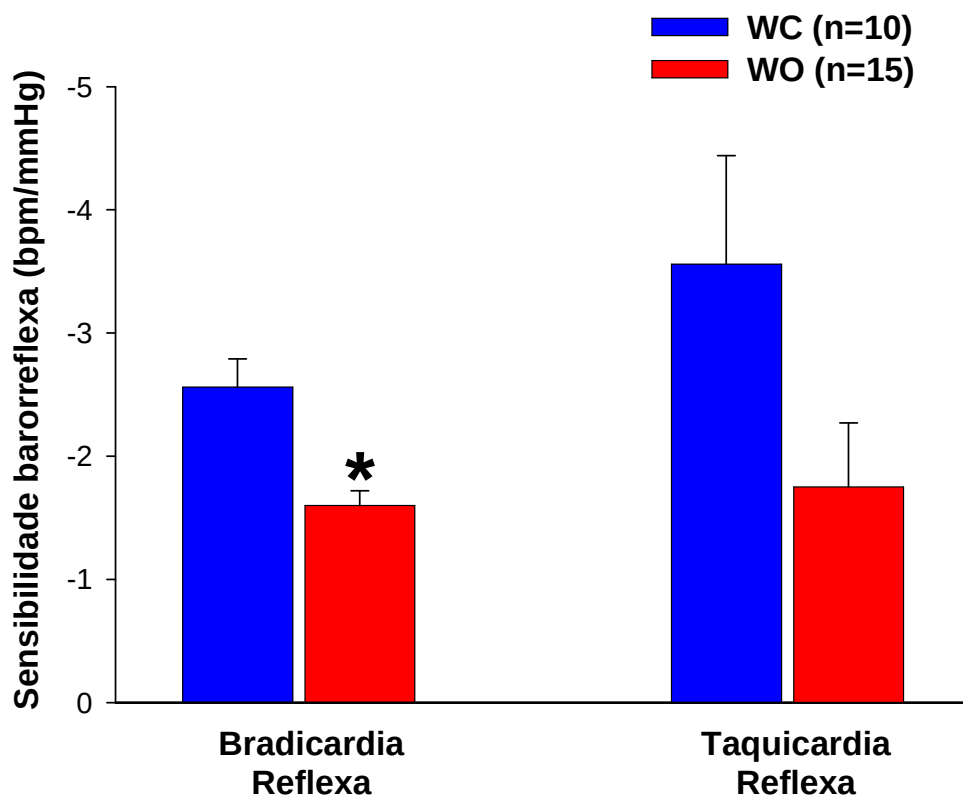


Figura 4: Valores médios ($\pm$ epm) dos índices de sensibilidade barorreflexa para as respostas de bradicardia e taquicardia reflexas nos animais dos grupos Wistar controle (WC) e obeso (WO). (* $p<0,01$ versus grupo WC).

Em relação ao controle autonômico tônico, avaliado pelo bloqueio farmacológico com atropina e propranolol, a tabela 4 mostra os valores basais da FC antes do duplo bloqueio autonômico e os valores da FIMC, após o duplo bloqueio autonômico. Também podem ser evidenciados os valores dos efeitos vagal e simpático. Além disso, foi estimado o ISV, dado pela razão entre a FC basal e a FIMC, o qual permite uma avaliação do balanço tônico simpático e vagal cardíaco. Pode se notar que não ocorreram diferenças estatisticamente significantes em todos os parâmetros quando comparados entre os animais obesos e o grupo controle.

Tabela 4 - Valores médios ($\pm$ epm) da frequência cardíaca basal, após atropina e após propranolol administrados em duas seqüências alternadas nos dois grupos experimentais.

	WC	WO	P
Bloqueio Autonômico			
Atropina – Propranolol	(n=05)	(n=08)	
FC basal	339,9 $\pm$ 13,2	317,7 $\pm$ 6,1	0,111
FC após atropina	431,2 $\pm$ 14,8	416,7 $\pm$ 14,5	0,522
Efeito Vagal	91,3 $\pm$ 7,4	99,0 $\pm$ 18,7	0,759
Bloqueio Autonômico			
Propranolol – Atropina	(n = 07)	(n = 09)	
FC basal	344,1 $\pm$ 6,1	326,9 $\pm$ 5,4	0,052
FC após propranolol	305,2 $\pm$ 8,3	305,5 $\pm$ 5,3	0,972
Efeito Simpático	-38,9 $\pm$ 8,7	-21,4 $\pm$ 5,0	0,086
FIMC	370,2 $\pm$ 5,5	366,6 $\pm$ 8,1	0,828
ISV	0,93 $\pm$ 0,02	0,88 $\pm$ 0,02	0,153

WC = wistar controle; WO = wistar obeso; FC = frequência cardíaca; FIMC = frequência intrínseca de marcapasso cardíaco; ISV = índice simpático vagal.

A figura 5 demonstra os valores médios do peso cardíaco dos animais experimentais. Nesta figura pode-se evidenciar que os animais do grupo WO possuem um peso cardíaco absoluto significativamente menor ($1,20 \pm 0,03\text{g}$) quando comparados aos animais do grupo WC ($1,32 \pm 0,03\text{g}$; $p=0,001$). Após realizar a correção do peso cardíaco em relação ao peso corporal, também foi observado um menor peso cardíaco relativo dos animais obesos ($2,70 \pm 0,30\text{mg/g}$) em relação aos animais do grupo controle ($3,01 \pm 0,07\text{mg/g}$; $p=0,014$, figura 5B).

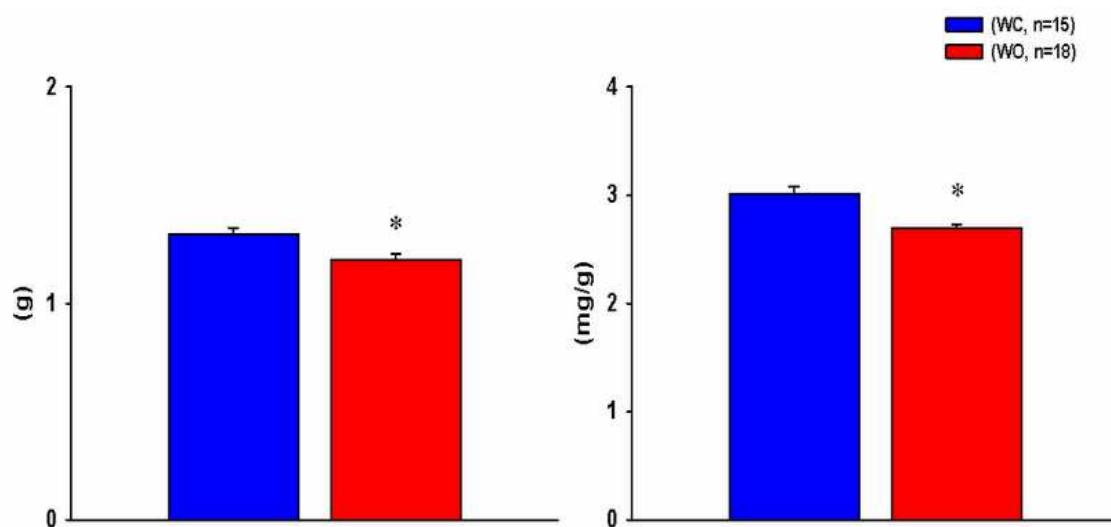


Figura 5A: Peso Cardíaco Absoluto; Figura 5B: Peso Cardíaco Relativo dos animais do grupo WC e WO. (* $p < 0,005$ vs WC)

Ao analisar o peso do fígado de ambos os grupos, pode-se observar na figura 6 que os animais obesos apresentaram um valor significativo menor ($14,39 \pm 0,6$ g) quando comparado com os animais não obesos ($17,02 \pm 0,4$ g; $p=0,005$). Esta diferença não foi modificada pela correção do peso corporal (Figura 6B).

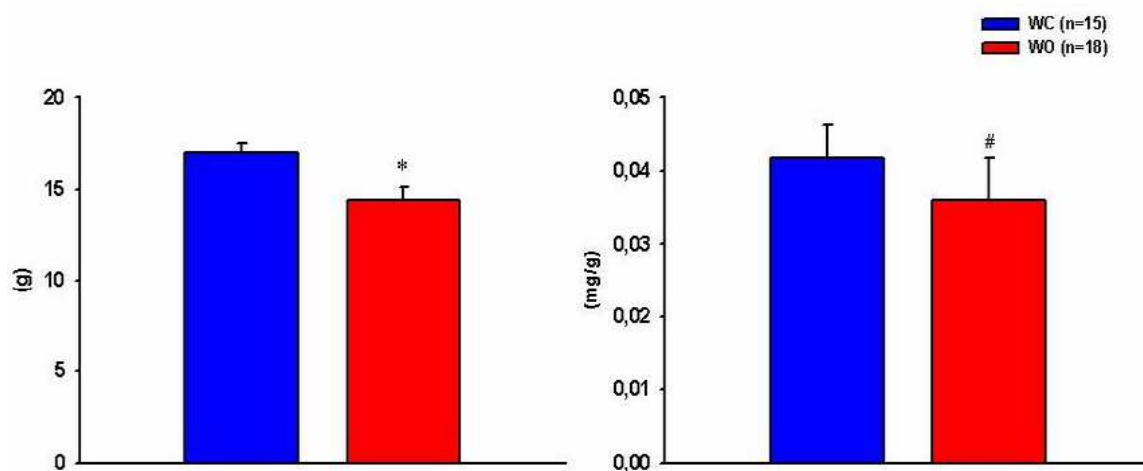


Figura 6A: Peso Fígado; Figura 6B: Peso Fígado Relativo dos animais do grupo WC e WO. (* $p=0,005$ e $p=0,004$ vs WC).

Todavia, ao avaliar o peso de tecido adiposo dos animais WC e WO demonstrado na figura 7, verifica-se que o grupo obeso apresenta um valor de peso absoluto de gordura peri renal significativamente maior ($10,94 \pm 0,5$ g) do que o grupo controle ($4,03 \pm 0,4$ g; $p<0,001$, figura 7A), o que também pode ser observado em relação peso absoluto da gordura peri epididimal, onde os animais WO apresentaram valores

significativamente maiores ($8,33 \pm 0,2$ g) quando comparados as animais WC ($5,03 \pm 0,5$; $p < 0,001$, figura 7B). Ao realizarmos o cálculo do peso relativo tecido adiposo dos animais (peso gordura total/peso corporal) dos grupos WC e WO, evidenciou-se também uma quantidade significativamente maior na gordura peri-renal (figura 7C) e peri-epididimal (figura 7D) nos animais obesos quando comparados aos animais controles ($p < 0,001$).

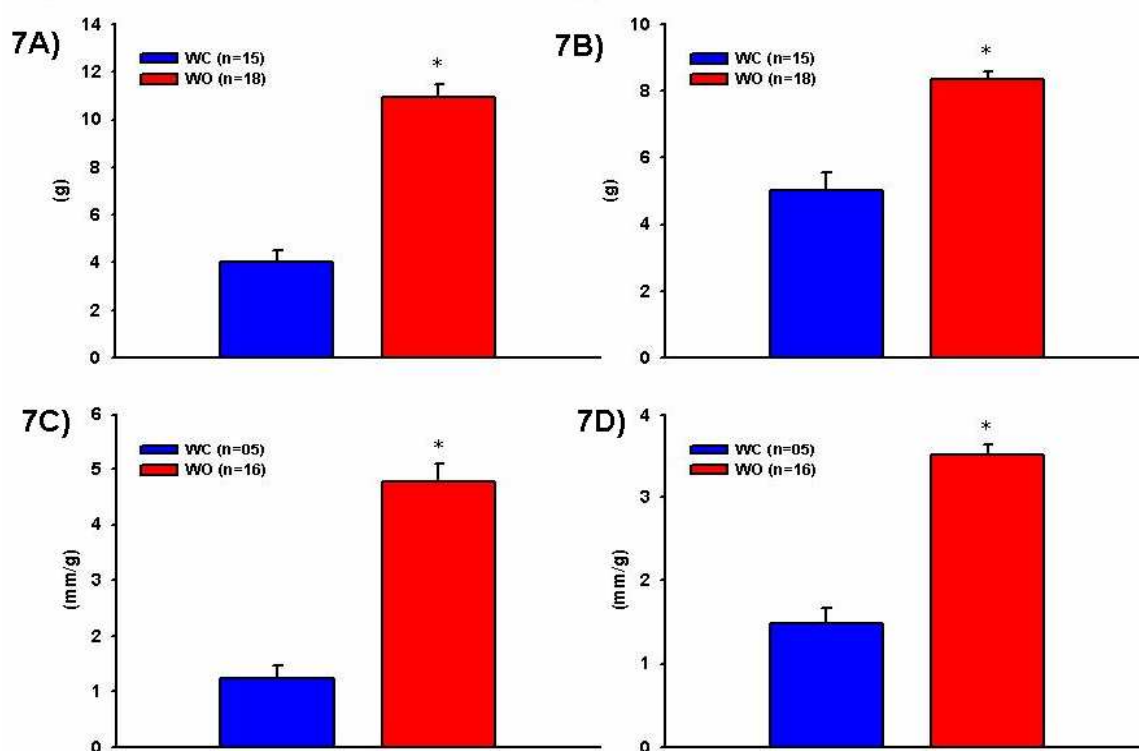


Figura 7A: Peso Gordura Peri Renal; **Figura 7B:** Peso Gordura Peri Epididimal; **Figura 7C:** Peso relativo Gordura Peri Renal; **Figura 7D:** Peso relativo Gordura Peri Epididimal dos animais do grupo WC e WO. (* $p < 0,001$ vs WC).

Ao analisar o comprimento da tíbia de ambos os grupos, pode-se observar na figura 8 que os animais obesos apresentaram um valor significativamente menor ($2,38 \pm 0,05$ mm) quando comparado com os animais controles ($2,82 \pm 0,18$ mm, $p=0,002$).

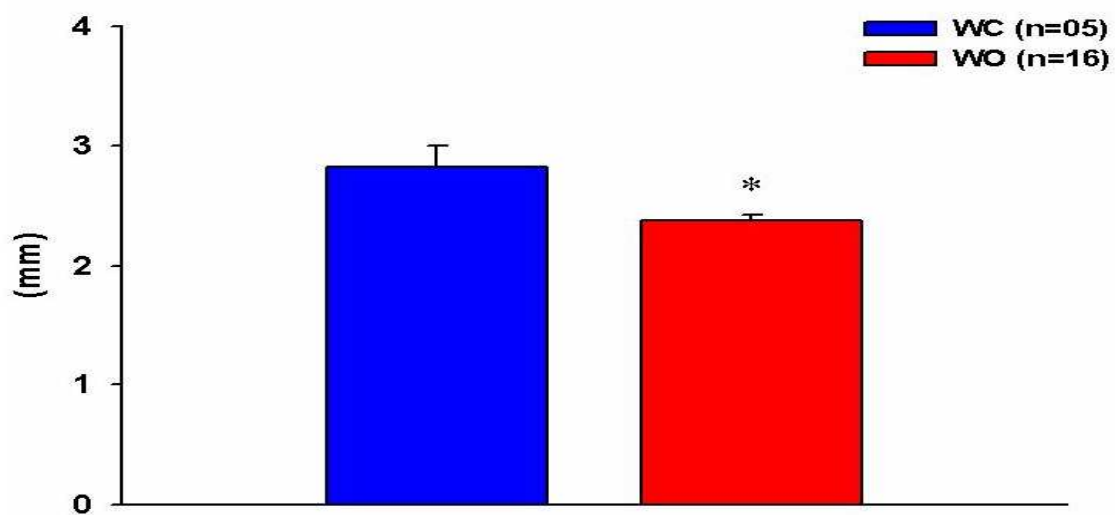


Figura 8: Comprimento das tíbias dos animais do grupo WC e WO. ($p=0,002$ vs WC).

5. *Discussão*

A obesidade representa um dos principais fatores de risco cardiovascular, com alarmante progressão na sua prevalência. Além de ser considerada um fator de risco independente (HUBERT et al., 1983), traz consigo freqüentes associações que incrementam sobremaneira este risco, entre elas a síndrome metabólica, a hipertensão arterial sistêmica e a apnéia obstrutiva do sono, aumentando ainda mais a probabilidade de se instalarem alterações cardíacas estruturais e funcionais que podem levar à insuficiência cardíaca, doença coronariana e morte súbita (ZHANG e REISIN, 2000; WOLK et al., 2003). Além do mais, a obesidade associada a essas comorbidades pode prejudicar a homeostase e acarretar lesões em órgãos alvos, tais como os rins (HAYDEN et al., 2005), cérebro, retina, vasos sanguíneos (FRANCESCO et al., 2009), fígado (ADINOLF et al., 2001), pâncreas (CHIASSON et al., 2004), coração (VERGNAUD, 2008) e sistema imunológico (OUCHI et al., 2003).

Em consequência de uma sobrecarga hemodinâmica é muito comum o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca (SWYNGHEDAUW et al., 1999). Segundo Hunter e Chien (1999), a hipertrofia cardíaca pode ocorrer como uma resposta adaptativa fisiológica, como por exemplo, no exercício físico, ou patológica, em decorrência de doenças valvares, hipertensão ou obesidade. Além disso, a hiperatividade simpática e a depressão do barorreflexo vagal, causadas pela obesidade e hipertensão arterial, levam o indivíduo a desenvolver arritmias severas (GAMI et al., 2007) e provocam aumento de mortalidade cardíaca (SUMERAY et al., 1988).

Reduções na variabilidade cardiovascular e no barorreflexo cardíaco tanto em humanos obesos quanto em animais experimentais, podem levar a uma deficiência no processo regulador da pressão sanguínea, alterações elétricas do miocárdio e aumento do risco de mortalidade por doenças cardiovasculares (TIMMERS et al., 2003;

JORDAN et al., 1997; KETCH et al., 2002; LA ROVERE et al., 1998; MORTANA et al., 1997).

Diferentes mecanismos multifatoriais são arrolados na fisiopatologia cardiovascular associada à obesidade, destacando-se alterações hemodinâmicas, resistência à insulina, mecanismos renais, ativação do sistema nervoso simpático, participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e leptina (OIGMAN, 2000). No estudo de Framingham, 70% dos casos de hipertensão em homens e 61% nas mulheres puderam ser diretamente atribuídos ao excesso de adiposidade (HUBERT et al., 1983).

5.1. Hemodinâmica basal

Ainda que as alterações acima descritas sejam frequentemente encontradas em seres humanos obesos ou mesmo em modelos animais de obesidade genética, o presente estudo, empregando o modelo de obesidade hipotalâmica induzida por glutamato monossódico não foi capaz de evidenciar qualquer modificação nos parâmetros hemodinâmicos basais de pressão arterial e frequência cardíaca nos animais obesos em comparação com seus respectivos controles pareados por gênero e idade. Estes dados não confirmam aqueles encontrados Voltera et al. (2008), os quais evidenciaram em ratos obesos por GMS um aumento na frequência cardíaca basal, bem como na pressão arterial sistêmica, decorrente de uma elevação na resistência periférica total, provavelmente associada a uma elevação na atividade simpática cardíaca e vasomotora. Uma possível explicação para os dados discordantes poderia estar nas diferentes idades em que os parâmetros hemodinâmicos foram avaliados: quatro meses no presente estudo e 06 meses no estudo por Voltera et al. (2008). É possível que as alterações hemodinâmicas exijam um tempo prolongado (mais de quatro meses) para serem

detectadas. Esta afirmação é corroborada pelas observações de Clough et al. (1986), que também não encontraram nenhuma alteração hemodinâmica basal em ratos obesos machos induzidos por GMS até 12 semanas após a indução da obesidade.

5.2. *Regulação autonômica cardiovascular*

Ainda que alterações autonômicas estejam presentes em seres humanos obesos e em animais experimentais com obesidade genética, como descrito na sessão inicial da discussão (TIMMERS et al., 2003; JORDAN et al., 1997; KETCH et al., 2002; LA ROVERE et al., 1998; MORTANA et al., 1997), não foram encontrados na literatura até a presente data qualquer estudo que tivesse como objetivo deliberado investigar a regulação autonômica em ratos obesos induzidos por GMS neonatal.

Ainda que não tenha sido encontrado qualquer alteração na modulação autonômica cardíaca, avaliada por meio de análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca, bem como no tônus autonômico cardíaco, avaliado por meio do bloqueio farmacológico com atropina e propranolol, o presente trabalho mostra pela primeira vez na literatura que os animais obesos por GMS apresentam uma redução significativa na sensibilidade barorreflexa cardíaca, principalmente para a resposta de bradicardia reflexa, a qual é quase que puramente mediada por meio do parassimpático vagal cardíaco (HEAD e McCARTY, 1987). O impacto desta alteração numa condição basal de repouso parece ser nulo, tendo em vista uma frequência cardíaca basal inalterada nos animais obesos em comparação com animais controles. Os mecanismos responsáveis por esta alteração não são conhecidos. Porém, pode ser especulado que as alterações neuro-endócrinas descritas neste modelo (KIZER et al., 1978; ZHANG et al., 1994) possam estar de alguma forma implicadas na gênese desta modificação. Ainda

que os mecanismos não sejam conhecidos, uma redução da sensibilidade barorreflexa poderia provocar um aumento do risco cardiovascular neste modelo, à semelhança do que tem sido descrito em outras condições cardiovasculares (LA ROVERE et al., 1998).

Por outro lado, em relação à variabilidade da pressão arterial sistêmica, foi observado um significativo aumento das oscilações LF da pressão arterial, as quais estão associadas a uma modulação simpática vasomotora (RUBINI et al., 2003), sugerindo que nos animais obesos por GMS neonatal, uma possível hipermodulação simpática vasomotora possa estar presente. Este achado é também inédito e sugestivo de um aumento na ação do simpático nos vasos periféricos, ainda que isto não tenha sido capaz de modificar os níveis pressóricos basais dos animais obesos. Este fato poderia já indicar uma alteração autonômica precoce nos vasos periféricos, que mais tarde poderia se manifestar em aumento da resistência periférica e elevação da pressão arterial sistêmica, como encontrado por Voltera et al., (2008) em animais de seis meses de obesidade. Ainda que estas observações sejam consistentes, achados bioquímicos em que o conteúdo de catecolaminas nos tecidos periféricos foram medidos parecem mostrar reduções nos níveis destas aminas em diferentes tecidos destes animais obesos (REHOREK et al., 1987; MORRISON et al., 2008), mostrando evidências contrárias a um aumento do simpático periférico neste modelo. Estudos adicionais são forçosamente necessários para o esclarecimento deste assunto.

Em adição ao papel do simpático na gênese do componente LF da variabilidade da pressão arterial sistêmica, tem sido demonstrado que estas oscilações podem ser atenuadas pelo óxido nítrico constitutivamente produzido pelo endotélio vascular (NAFZ et al., 1997; STAUSS e PERSSON, 2000). Assim, o aumento observado nos animais obesos por GMS no componente LF da variabilidade da pressão arterial poderia ser também atribuído a um déficit na produção constitutiva de óxido nítrico endotelial,

sugestivo de disfunção endotelial. Ainda que disfunção endotelial seja um achado frequente entre pacientes obesos e modelos animais genéticos de obesidade (MAZZONE, 2007), nenhum trabalho na literatura descreveu uma disfunção endotelial em ratos obesos induzidos por GMS. Estudos de reatividade vascular em leitos isolados fazem-se necessários para esclarecer melhor este ponto.

5.3. *Peso corporal, hepático e tecido adiposo*

O uso de GMS por 5 dias consecutivos no período neonatal ocasionou um aumento do peso corporal em nossos animais, que estão de acordo com resultados da literatura (YOSHIYUKI et al., 2009).

Estudos prévios evidenciam que a administração de GMS em ratos recém nascidos provoca uma destruição do núcleo arqueado e ventromedial na região do hipotálamo levando os ratos a desenvolver a obesidade, devido à falta de controle entre a absorção e dispêndio de energia. Esses achados são compatíveis com dados obtidos em nosso estudo. Todavia, os mecanismos pelos quais a lesão hipotalâmica leva a obesidade ainda não estão totalmente elucidados. Provavelmente não ocorrem devido ao aumento da ingestão de ração desses animais.

Segundo Tohru et. al. (2009), uma redução do número de células e necrose induzidas pelo GMS parecem ocorrer exclusivamente na área bilateral do núcleo arqueado e eminência mediana, pois não foram observadas lesões hipotalâmicas em outras regiões. No núcleo arqueado, uma diminuição do mRNA em torno de 60% é observada em comparação a animais controle (OLNEY et al., 1969). Leitner et. al. (2008), observaram lesões nos núcleos arqueado e paraventricular, divergindo com alguns estudos.

Nossos resultados demonstram significativos aumentos do peso corporal entre a 8ª e 13ª semana de vida em ambos os grupos de animais experimentais.

Apesar do elevado peso corporal observado nos animais controle em relação aos animais obesos, após a mensuração da adiposidade visceral, os animais obesos apresentaram maior adiposidade peri-renal e peri-epididimal quando comparados aos animais controle, achados estes que corroboram com dados da literatura (YONG et al., 1999, VOLTERA et al., 2007).

Os animais tratados com GMS desenvolveram uma síndrome caracterizada por perda neural, anormalidades comportamentais e neuroendócrinas, retardo do crescimento do esqueleto, hipofagia e obesidade (ZHANG et al., 1994). A obesidade desenvolve-se por um aumento do conteúdo corporal de gordura e é associada a hipofagia e diminuição de peso corporal, as quais constituem-se nas características particulares desta síndrome (SUN et al., 1991; ZHANG et al., 1994).

O aumento do conteúdo de gordura visceral no presente estudo pode ser atribuído a hipercorticosterolemia, hiperinsulinemia/resistência a insulina e hiperleptinemia, denominada obesidade neuroendócrina (KIZER et al., 1978).

No presente estudo, observamos uma redução do peso hepático nos animais obesos em relação aos animais não obesos. Uma possível hipótese do mecanismo envolvido nesse processo seria a deficiência do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1) que podem influenciar diretamente na redução do peso hepático. De fato, Yuko et. al. (2008), demonstraram efeitos deletérios hepáticos como displasia nodular, esteatose, inflamação lobular e fibrose em animais obesos.

5.4. *Peso cardíaco*

As alterações associadas diretamente com a obesidade, principalmente a resistência à leptina, redução do fator natriurético atrial, natriurese pressórica anormal e retenção de sódio, conduzem a aumento do volume intravascular e do débito cardíaco, com conseqüente hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo. Por outro lado, outras modificações como os estímulos ao sistema nervoso simpático e ao sistema renina-angiotensina, aumento da concentração intracelular do cálcio e a resistência à insulina, determinam aumento da resistência periférica e elevação da pressão arterial, causando hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Na freqüente situação do paciente hipertenso obeso, comumente estas alterações fisiopatológicas se mesclam e resultam adaptações cardíacas estruturais dimórficas, caracterizadas por hipertrofia ventricular esquerda excêntrica-concêntrica (MESSERLI et al., 1983).

Observou-se no nosso experimento que a indução de obesidade promoveu diminuição do peso cardíaco dos animais, fato este observado não somente nos valores absolutos deste parâmetro, mas também quando estes foram corrigidos para o peso corporal. Tais achados assemelham-se com dados obtidos em outros estudos. Voltera et. al. (2008) também encontraram menores valores tanto no peso absoluto do ventrículo esquerdo, bem como nos valores corrigidos pelo peso corporal e pelo comprimento da tíbia esquerda em ratos obesos tratados com GMS.

5.5. Comprimento da tíbia

Através de medidas do comprimento longitudinal da tíbia esquerda nos animais estudados, observou-se uma deficiência de crescimento ósseo nos animais obesos em comparação ao controle. Nossos resultados estão de acordo com estudos prévios. Teranishi et. al. (1998), demonstraram um menor tamanho do fêmur aliado a uma baixa

densidade mineral óssea e redução da diáfise e metáfise em decorrência a uma deficiência neuroendócrina induzida por GMS devido ao déficit de GH, IGF1 e hormônios tireoideanos.

O crescimento longitudinal do osso é o resultado do processo de ossificação endocondral, o qual é regulado por fatores de crescimento e hormônios, dentre eles o GH e IGF-1 (LOVERIDGE e FARQUHARSON, 1993). O GH, através da IGF1 é conhecido por estimular a formação do periósteo e o osso cortical (CHEN, 1997).

A administração neonatal de GMS provoca destruição de células neurais (SLAMA et al., 1996), incluindo a maioria dos neurônios produtores do hormônio liberador do GH (GHRH) (CORDER et al., 1990). Os danos aos neurônios do GHRH no núcleo arqueado levam ao desaparecimento da imunoreatividade do mesmo na eminência mediana, diminuindo assim a quantidade de GHRH chegando à hipófise pelos vasos porta hipofisários (KOVACS et al., 1995).

Em humanos a deficiência de GH está associada a baixa estatura e densidade mineral óssea (BARONCELLI et al., 2003).

Experimentos *in vivo* demonstram o importante papel do GH e do IGF-1 no crescimento longitudinal do esqueleto. A deficiência de GH também acarreta um aumento na adiposidade intra-abdominal e redução da massa magra, que favorece a baixa estatura. A aterosclerose, o aumento da lipoproteína de baixa intensidade circulante (LDL-c), a redução da lipoproteína de alta densidade circulante (HDL-c) e a resistência a insulina, levam ao aumento do risco de morte vascular, principalmente na presença de hipopituitarismo (MILLER et al., 2005).

Embora as explicações para essa observação não sejam claras, é possível que, pelo menos em parte, possam decorrer do aumento dos glicocorticóides que se observa

nessa situação. Assim, sabe-se que animais que recebem MSG desenvolvem quadro de hipercortisolismo, o que pode determinar alterações na utilização de substrato energético, dando preferência às proteínas.

Os glicocorticóides aumentam o catabolismo (HABER e WEINSEIN, 1992), o que pode diminuir a massa muscular periférica e também possivelmente a do músculo cardíaco. Além do mais, nesses animais, também há menor sensibilidade aos efeitos anabólicos da insulina (JAMES et al., 1985). Achados semelhantes aos nossos já foram relatados em outros estudos (HAMAOKA e KUSUNOKI, 1986; MACHADO et al., 1993), confirmando que o tratamento com MSG pode se acompanhar de redução da massa de ventrículo esquerdo.

Em resumo, os dados obtidos da presente investigação demonstram pela primeira vez que o modelo experimental do rato obesos induzido por glutamato monossódico apresenta alterações consideráveis no componente de baixa frequência (LF) da variabilidade da pressão arterial, bem como da sensibilidade barorreflexa cardíaca, indicativo de perda do controle barorreflexo da frequência cardíaca. Todos estes achados são similares aos encontrados em seres humanos portadores de obesidade moderada a grave, o que torna este modelo adequado para o estudo da fisiopatologia das alterações de variabilidade decorrentes da obesidade, bem como para a investigação de novas estratégias terapêuticas que visem minimizar o impacto do aumento da variabilidade LF da pressão arterial sobre alterações cardiovasculares associadas à doença.

6. Conclusões

O presente trabalho, ao avaliar a modulação autonômica cardiovascular em ratos obesos induzidos por glutamato monossódico, mostrou que a modulação de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistêmica encontra-se elevada, sugerindo um aumento na modulação simpática vasomotora periférica. Esta elevação mostrou-se associada a uma redução da sensibilidade barorreflexa vagal cardíaca, sugerindo um déficit no controle reflexo vagal cardíaco. Tais alterações, verificadas em animais obesos induzidos por glutamato monossódico, mostraram-se semelhantes às alterações encontradas em seres humanos com obesidade moderada a severa. Assim, pode-se concluir que o modelo de obesidade por glutamato monossódico no rato representa um modelo útil para a investigação das alterações autonômicas e suas repercussões sobre o sistema cardiovascular no contexto da obesidade.

.

7. Referências

ALMEIDA MB.; ARAÚJO CGS. **Efeitos do treinamento aeróbio sobre a frequência cardíaca.** *Rev Bras Med Esporte.* 2003; 9(2):104-2.

ANDERSEN, R.E.; CRESPO, C.J.; BARTLETT S.J.; CHESKIN, L.J.; PRATT, M. – **Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *JAMA.* 279 (1998) 938-42.

ANDERSEN RE. Obesity: etiology, assessment, treatment and prevention. EUA (2003).

ANDERSON EA, BALON TW, HOFFMAN RP, SINKEY CA, MARK AL. **Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans.** *Hypertension.* 1992; 19: 621-7.

ANDERSSON B, ELAM M, WALLIN BG, BJÖRNTORP P, ANDERSSON OK. **Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women.** *Hypertension.* 1991; 18: 783-9.

ARAÚJO, D; FRACETTO, L.F.; SILVA, J.A. **Leptina o hormônio da obesidade.** *Revista eletrônica do departamento de química da UFSC, ano 4.* Disponível em: <<http://quark.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/colaboracoes/leptina.html>>.

BALASUBRAMANIAM A. **Clinical potential of neuropeptide Y family of hormones.** *Am J Surg.* 2002; 183: 430-4.

BILCHICK KC, BERGER RD. **Heart rate variability.** *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17:691-4.

BOLEN, J.C.; RHODES, L.; POWELL-GRINER, E.E.; BLAND, S.D.; HOLTZMAN, D. - **State-specific prevalence of selected health behaviors, by race and ethnicity –**

Behavioral Risk Factor Surveillance System, 1997. MMWR CDC Surveill Summ 2000. 1-60.

BOULOUX P-M, GROSSMAN A, AL-DAMLUJI S, BAILEY T, BESSER M. **Enhancement of the sympathoadrenal response to the coldpressor test by naloxone in man.** Clin Sci. 1985; 69: 365-8.

BRAY GA, POPKIN BM. Dietary **fat intake does affect obesity!** Am J Clin Nutr 1998;68:1157-73.

CARROLL JF, HUNAG M, HESTER RL, COCKRELL K, MIZELLE HL. **Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits.** Hypertension. 1995; 26: 465-7

CHEN, H.; CHARLAT, O.; TARTAGLIA, L. A.; WOOLF, E. A.; WENG, X.; ELLIS, S. J. ; LAKEY, N. D.; CULPPER, J. ; MOORE, K. J. BREITBART, R. E. DUYK, G. M.; TEPPER, R.I.; MORGENSTERN, J. P. **Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice.** Cell. 1996;84: 491-95.

CONSIDINE, R. V.; SINHA, M. K.; HEILMAN, M. L.; KRIAVUCIUNAS, A. ; STEPHENS, T. W.; NYCE, M. R.; OHANNSEIAN, J. P.; MARCO, C. C.; MCKEE, L. J. ; BAUER, T.L.; CARO, J. F. **Serum immunoreactive-leptin concentrations in normalweight and obese humans.** N. Engl. J. Med. 1996;334(5): 292-95.

COLE, T.J.; BELLIZZI, M.C.; FLEGAL, K.M.; DIETZ, W.H. - **Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey.** BMJ. 320 (2000)1-6.

CRESPO, C.J.; SMIT, E.; TROIANO, R.P.; BARTLETT, S.J.; MACERA, C.A.; ANDERSEN, R.E. - **Television watching, energy intake, and obesity in US children: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** Arch Pediatr Adolesc Med. 155 (2001) 360-5.

VOLTERA AF, CESARETTI ML, GINOZA M, KOHLMANN O JR. **Effects of neuroendocrine obesity induction on systemic hemodynamics and left ventricular function of normotensive rats.** *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008, Feb;52(1):47-54.

MORRISON JF, SHEHAB S, SHEEN R, DHANASEKARAN S, SHAFFIULLAH M, MENSAH-BROWN E. **Sensory and autonomic nerve changes in the monosodium glutamate-treated rat: a model of type II diabetes.** *Exp Physiol.* 2008 Feb;93(2):213-22.

CLOUGH RW, ARAVICH PF, SLADEK CD. **Monosodium glutamate neurotoxicity: a sex-specific impairment of blood pressure but not vasopressin in developing rats.** *Brain Res Bull.* 1986 Jul;17(1):51-8.

DIETZ, W.H.; GORTMAKER, S.L. - **Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents.** *Pediatrics.* 75 (1985) 807-12.

DIETZ, WH. **Childhood weight affects adult morbidity and mortality.** *J Nutr* 1998;12:411S-4S.

DOLNIKOFF, M.S.; KATER, C.E.; EGAMI, M.; ANDRADE, I.S.; MARMO, M.R. **Neonatal treatment with monosodium glutamate increases plasma corticosterone in the rats.** *Neuroendocrinology*, v.48, p.645-649, 1988.

DONMA, M.M.; DONMA, O. **Low birth weight: a possible risk factor also for liver diseases in adult life?** *Med Hypotheses.* 61 (2003) 435-8.

DULLOO AG, JACQUET J. **Adaptive thermogenesis is important in the etiology of human obesity: the case for.** *Progr Obes Res.* 2003; 9:708 –12.

ESCRIVÃO M.A.M.S.; OLIVEIRA F.L.C.; TADDEI J.A.A.C.; LOPEZ F.A. **Obesidade exógena na infância e na adolescência.** Jornal de Pediatria 2000, v76(supl 3), S305-S310

FAITH, M.S.; PIETROBELLI, A.; NUNEZ, C.; HEO, M.; HEYMSFIELD, S.B.; ALLISON, D.B. - **Evidence for independent genetic influences on fat mass and body mass index in a pediatric twin sample.** Pediatrics. 104 (1999) 61-7.

FRONCHETTI L, NAKAMURA FY, AGUIAR CA, DE-OLIVEIRA FR. **Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo – aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca.** Rev Port Ciên Desp. 2006; 6(1):21-8.

GRASSI G, SERAVALLE G, CATTANEO BM, BOLLA GB, LANFRANCHI A, COLOMBO M, ET AL. **Sympathetic activation in obese normotensive subjects (part 1).** Hypertension 1995;25:560-3.

GRASSI G, SERAVALLE G, COLOMBO M, BOLLA G, CATTANEO BM, CAVAGNINI F, ET AL. **Body weight reduction, sympathetic nerve activity, and arterial baroreflex in obese normotensive humans.** Circulation. 1998; 97: 2037-42.

GRUPI CJ, MORAES R. **Variabilidade da frequência cardíaca, conceitos e utilidade clínica.** In: **Moffa PJ, Sanches PCR. (Coord.). Eletrocardiograma: normal e patológico.** São Paulo: Roca. 2001; 7ed:839-68.

GUTHRIE, H.A.; PICCIANO, M.F.; et al. - **Nutrition from childhood through adolescence.** Human Nutrition; Missouri: Mosby-Year Book. (1995).

HARVEY J, ASHFORD ML **Leptin in the CNS: much more than a satiety signal.** Neuropharmacology 44: 845–854, 2003.

HAUSBERG M, HOFFMAN RP, SOMERS VK, SINKEY CA, MARK AL, ANDERSON EA. **Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in health elderly versus young subjects.** Hypertension. 1997; 29: 700-5.

HAUTALA A. **Effect of physical exercise on autonomic regulation of heart rate.** [Academic Dissertation]. Finland: Faculty of Medicine, University Of Oulu, 2004.

HEITMANN BL. **Body fat distribution in the adult Danish population aged 35 – 65 years: An epidemiological study.** Internat J Obes. 1991; 58: 535-45.

HERNANDEZ, B.; GORTMAKER, S.L.; COLDITZ, G.A.; PETERSON, K.E.; LAIRD, N.M.; PARRA-CABRERA, S. - **Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico city.** Int J Obes Relat Metab Disord. 23 (1999) 845-54.

HOWORKA K, PUMPRLA J, HABER P, KOLLER-STRAMETZ J, MONDRZYK J, SCHABMANN A. **Effects of physical training on heart rater variability in diabetics patients with various degree of cardiovascular autonomic neuropathy.** Cardiovasc Res. 1997; 34:206-4.

HWANG I-S, HO H, HOFFMAN BB, REAVEN GM. **Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats.** Hypertension. 1987; 10: 512-16.

JACOBSON, K.C.; ROWE, D.C. - **Genetic and shared environmental influences on adolescent BMI: interactions with race and sex.** Behav Genet. 28 (1998) 265-78.

JAMERSON KA, JULIUS S, GUDBRANDSSON T, ANDERSSON O, BRANT DO. **Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm.** Hypertension. 1993; 21: 618-23.

JONES PP, SNITKER S, SKINNER JS, RAVUSSIN E. **Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: Effect of body fat distribution.** Am J Physiol. 1996; 270: E363–E366.

JOUVEN X, CHARLES MA, DESNOS M, DUCIMETIÈRE P. **Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population.** Circulation 2001 104: 756-61

KAIN, J.; UAUY, R.; VIO, F.; ALBALA, C. - **Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: comparison of three definitions.** Eur J Clin Nutr. 56 200-4, 2002

KANT, A.K. - **Consumption of energy-dense, nutrient-poor foods by adult Americans: nutritional and health implications. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** Am J Clin Nutr. 72 929-36, 2000

KOPLAN, J.P.; DIETZ, W.H. - **Caloric imbalance and public health policy.** Jama. 282, 1579-81, 1999

KUNYOSHI FH, TROMBETTA IC, BATALHA LT, RONDON MU, LATERZA MC, GOWDAK MM, ET AL. **Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity.** Obes Res 2003;11:1411-9.

LAEDERACH-HOFMANN K, MUSSGAY L, RUDEL H. **Autonomic cardiovascular regulation in obesity.** J Endocrinol. 2000; 164:59-6.

LANDSBERG L. **Obesity and the insulin resistance syndrome.** Hypertens Res 1996;19:S51-S5.

LIAO D, CARNETHON M, EVANS GW, CASCIO WE, HEISS G. **Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes.** Diabetes. 2002; 51:3524-1.

LISSENER, L.; HEITMANN, B.L. - **Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology.** Eur. J. Clin. Nutr. (1995).

MACMAHON SW, BLACKET RB, MACDONALD GJ, HALL W. **Obesity, alcohol consumption and blood pressure in Australian men and women.** The National Heart Foundation of Australia Risk Factor Prevalence Study. J Hypertens. 1984; 2: 85-91.

MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBRADI, F.; CERUTTI, S. **Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain.** *Circulation*, vol. 84 (2), p. 482-491, 1991.

MAZZONE T. **Adipose tissue and the vessel wall.** *Curr Drug Targets*. Nov;8(11):1190-5, 2007

MEINDERS, A. E.; TOORNVLIET, A. C.; PIJL, H. **Leptin.** *Netherlands Journal of Medicine* 1996; 49: 247-52.

MONROE MB, VAN PELT RE, SCHILLER BC, SEALS DR, JONES PP. **Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans.** *Internat J Obes*. 2000; 24: 1183-7.

MONTANO N. **Heart rate variability as a clinical tool.** *Ital Heart J* 2002;3:439-45.

MORRISON JF, SHEHAB S, SHEEN R, DHANASEKARAN S, SHAFFIULLAH M, MENSAH-BROWN E. **Sensory and autonomic nerve changes in the monosodium glutamate-treated rat: a model of type II diabetes.** *Exp Physiol*. 2008 Feb;93(2):213-22.

MUST A, JACQUES PF, DALLAL GE, BAJEMA CJ, DIETZ W. **Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A Follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935.** *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.

NAFZ B, WAGNER CD AND PERSSON PB. **Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat.** *Am J Physiol* 272: H632-H637,1997

NATIONAL TASK FORCE ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY. **Overweight, obesity, and health risk.** *Arch Intern Med*. 160 (2000) 898-904.

ONIS, M.; HABITCH, J.P. - **Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee.** Am J Clin Nutr. 64 (1996) 650-8.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global.** Relatório da Consultadoria da OMS, Genebra, (2004).

PAGANI M, MALLIANI A. **Power spectral analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt.** Circulation 1994; 90:1826-1831.

PAOLISSO G, MANZELLA D, ROSARIA MR, RAGNO E, BARBIERI M, VARRICCHIO G, ET AL. **Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects.** Am J Clin Nutr. 2000; 72: 723-30.

PAQUALI R, CANTOBELLI S, CASIMIRRI F, BOROLUZZI L, BOSCHI S, CAPELLI M, ET AL. **The role of opioid peptides in the development of hyperinsulinemia in obese women with abdominal fat distribution.** Metabolism. 1992; 41: 763-7.

PARATI, G.; MANCIA, G.; DI RIENZO, M.; CASTIGLIONI, P. **Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation.** Journal Applied of Physiology, vol. 101 n. 2, p. 676-681, 2006.

PARSONS, T.J.; POWER, C.; LOGAN, S.; SUMMERBELL, C.D. – **Childhood predictors of adult obesity: a systematic review.** Int J Obes Relat Metab Disord. 23 (1999) 1-107.

PETERSON HU, ROTHSCID M, WEINBERG CR, FELL RD, MCLEISH KR, PFEIFER M. **Body fat and the activity of the autonomic nervous system.** N Eng J Med 1988;318:1077-83

PI-SUNYER, F.X. - **Obesity: criteria and classification.** Proc Nutr Soc. 59 (2000) 505-9

PICCIRILLO G, VETTA F, FIGOGNARI FL, RONZONI S, LAMA J, CACCIAFESTA M, ET AL. **Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness.** Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20:825-9.

PRENTICE AM, BLACK AE, COWARD WA & COLE TJ 1996 **Energy expenditure in overweight and obese adults in affluent societies: an analysis of 319 doubly-labelled water measurements.** European Journal of Clinical Nutrition 50 93–97.

.RAMIREZ-GONZALEZ MD, TCHAKAROV L, GARCIA RM, KUNOS G. **BENDORPHIN acting on the brainstem is involved in the antihypertensive action of clonidine and a-methyldopa in rats.** Circ Res. 1983; 53: 150-7.

REHOREK A, KERECSÉN L, MÜLLER F. **Measurement of tissue catecholamines of obese rats by liquid chromatography and electrochemical detection.** Biomed Biochim Acta. 1987;46(11):823-7

REIS AF, BASTOS BG, MESQUITA ROMEO LJM, NÓBREGA CL. **Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgicas após infarto agudo do miocárdio.** Arq Bras Cardiol. 1998; 70(3):193-9.

RIBEIRO MM, TROMBETTA IC, BATALHA LT, RONDON MU, FORJAZ CL, BARRETTO AC, ET AL. **Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women.** Braz J Med Biol Res 2001;34:475-8.

RIEBE, D.; GREENE, G.W.; RUGGIERO, L.; et al. - **Evaluation of a Healthy-lifestyle approach to weight management.** American Health Foundation and Elsevier Science. (2002) 45-53.

ROCCHINI AP, MAO HZ, BABU K, MARKER P, ROCCHINI AJ. **Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs.** Hypertension. 1999; 33 [part 2]: 548-53.

ROTHWELL NJ. **Central regulation of thermogenesis.** Crit Ver Neurobiol. 1994; 8: 1-10.

RUBINI R, PORTA A, BASELLI G, CERUTTI S AND PARO M. 1. **Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats.** *J Auton Nerv Syst* 45: 181-190,1993.

SÁNCHEZ, M. B. **Genes y obesidad** . An. Esp. Pediatr. 1997; 46: 1-2.

SÁNCHEZ, J.C. **Papel Fisiológico de la Leptina.** Colomb Med 2005; 36:50-59.

SAYERS, B.M. **Analysis of heart rate variabilities.** Ergonomics, vol. 16 n. 1, p. 17-32, 1973.

SCHERRER U, RANDIN D, TAPPY L, VOLLENWEIDER P, JÉQUIER E, NICOD P. **Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects.** Circulation 1994;89:2634-40.

SCHROEDER EB, CHAMBLES LE, PRINEAS RJ, EVANS GW, ROSAMOND GW, HEISS G. **Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability.** Diabetes Care, 2005; 28(3):668-4.

SINGH JP, LARSON MG, TSUJI H, EVANS JC, O'DONNELL CJ, LEVY D. **Reduced heart rate variability and new-onset hypertension.** Hypertension. 1998; 38:293-7.

SINGH, J.P.; LARSON, M.G.; O'DONNELL, C.J.; TSUJI, H.; EVANS, J.C.; LEVY, D. **Heritability of heart rate – The Framingham heart study.** Circulation, 1999 (99):2251-2254.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; ALBUQUERQUE, A.K.A.C.; ANTÔNIO, V.E.; GOMES, A.P.; QUINTAS, L.E.M.; **O sistema nervoso autônomo**. Revista Brasileira de Clínica Terapêutica, 2004 (30): 206-212.

SNITKER S, MACDONALD I, RAVUSSIN E, ASTRUP A. **The sympathetic nervous system and obesity**: Role in a etiology and treatment. Obesity Rev. 2000; 1: 5-15.

SORENSEN, T.I.; HOLST, C.; STUNKARD, A.J. - **Childhood body mass index-genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study**. Int J Obes Relat Metab Disord. 16 (1992) 705-14.

SOUZA, F.; MARCHESINI, J.B.; CAMPOS, A.C.L.; MALAFAIA, O.; MONTEIRO, O.G.; RIBEIRO, F.B.; ALVES, H.F.P et al. **Efeito da vagotomia troncular em ratos injetados na fase neonatal com glutamato de sódio: estudo biométrico**. Acta Cirúrgica Brasileira, v.16, 2001.

SOWER JR, NYBY M, STERN N, BECK F, BARON S, CATANIA R, ET AL. **Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese**. Hypertension. 1982; 4: 686-91.

STAUSS HM, PERSSON PB. **Role of Nitric Oxide in Buffering Short-Term Blood Pressure Fluctuations**. News Physiol Sci. 2000 Oct;15:229-233.

STEINBECK, K.S. **The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion**. The International Association for the Study of Obesity. 2 (2001) 117-30.

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;93:1043-65, 1996

TAYLOR, A.A. **Autonomic control of cardiovascular function: clinical evaluation in health and disease.** Journal of clinical pharmacologic, (34):363-374, 1994

TROIANO, R.P.; FLEGAL, K.M. - **Overweight children and adolescents: description, epidemiology, and demographics.** Pediatrics. 101;497-504, 1998

TUCK ML. **Obesity, the sympathetic nervous system, and essential hypertension.** Hypertension;19(Suppl 1):67-77, 1992

VOLTERA AF, CESARETTI ML, GINOZA M, KOHLMANN O JR. **Effects of neuroendocrine obesity induction on systemic hemodynamics and left ventricular function of normotensive rats.** Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008, Feb;52(1):47-54.

WARDEN, N. S . & WANDER, C.H. Pediatric obesity: **An overview of etiology and treatment.** Pediatric Clinics of North America;44 (2): 339-61, 1997

WHITAKER, R.C.; WRIGHT, J.A.; PEPE, M.S.; SEIDEL, K.D.; DIETZ, W.H. – **Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity.** N Engl J Med. 333; 869-73, 1997

WHITE, B. D. & MARTIN, R.J . **Evidence for a central mechanism of obesity in the Zucker Rat: Role of neuropeptide Y and Leptin.** Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1997;214: 222-32.

WOLLENWEIDER P, Tappy L, Randin D, Schneiter P, Jéquier E, Nicod P, et al. **Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans.** J Clin Invest. 1993; 92: 147-54.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry.** Geneva: WHO; 1995.

YAMAMOTO Y, HUGHSON RL, PETERSON JC. **Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis.** J Appl Physiol.; 71(3):1136-2, 1991

ZAHORSKA-MARKIEWICZ B, KUAGOWSA E, KUCIO C, KLIN M. **Heart rate variability in obesity.** Int J Obes Relat Metab Disord ; 17:21-3, 1993

ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE L, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.** Nature; 372: 425-432, 1994

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](#)