

INGESTÃO HÍDRICA E AJUSTES CARDIOVASCULARES INDUZIDOS POR ALTERAÇÕES DO VOLUME CIRCULANTE DURANTE AS PRIMEIRAS FASES DO PERÍODO PÓS-NATAL

Nathalia Oda Amaral¹, Daniel Alves Rosa² e Gustavo Rodrigues Pedrino³

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Fisiológicas – Goiânia, GO, 74001-970, Brasil.

E-mail: nathalia.oda.a@gmail.com / gpedrino@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Pressão Arterial, Ingestão Hídrica, Desidratação, Ajustes Cardiovasculares.

1. INTRODUÇÃO

A manutenção da composição do meio interno é condição essencial para vida. O sistema nervoso central regula a composição do meio interno principalmente através do hipotálamo. Este por sua vez está envolvido intimamente com o controle neural de comportamentos: como o alimentar e ingestão hídrica que garantem a sobrevivência do indivíduo.

Em situações de privação hídrica, o organismo reage com uma série de respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais para ajustar a desidratação e conseqüente hipovolemia desencadeada pela diminuição da ingestão de água. Os ajustes comportamentais consistem na regulação da ingestão de água e sódio através de mudanças no apetite ao sódio e na sede. Estudos têm demonstrado que elevações mínimas da osmolaridade plasmática ou reduções do volume circulante são potentes estímulo para se desenvolver o comportamento de sede. Em mamíferos, um pequeno aumento de 1-2% da osmolaridade plasmática ou uma redução de 8-10% no volume do compartimento extracelular é suficiente para induzirem ajustes comportamentais (ingestão de água), cardiovasculares e renais (Antunes-Rodrigues et al., 2004; Fitzsimons, 1998). Em conjunto estes ajustes visam corrigir as alterações da composição e/ou volume do compartimento extracelular. Alterações ou a ineficiência desse

Texto revisado pelo orientador.

¹ Bolsista do CNPq (PIVIC/UFG), orientanda do Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino.

² Departamento de Ciências Fisiológicas/ICB/UFG, colaborador.

³ Departamento de Ciências Fisiológicas/ICB/UFG, orientador.

conjunto de ajustes podem acarretar patologias, como a hipertensão arterial que acomete grande parte da população mundial.

Atualmente, evidências experimentais sugerem que o desenvolvimento de doenças na fase adulta está relacionado com condições específicas ocorridas nos estágios iniciais da vida, incluindo a fase pré-natal. Bao et al. (1995) demonstram que o risco de se desenvolver hipertensão na fase adulta esta relacionada com os níveis de pressão arterial nas fases iniciais da vida. Outros estudos evidenciaram que mães que sofreram episódios de vômitos e desidratação durante os três primeiros meses da gravidez geravam filhos que na adolescência possuíam menor sensibilidade ao sódio e pressão sistólica aumentada (Málaga et al., 2005). Assim, estes trabalhos evidenciam que alterações na homeostase hidromineral ocorridas na fase pré-natal propicia modificações na sensibilidade ao sódio na fase adulta, que levaria o aparecimento de hipertensão arterial.

Em conjunto, estas evidências experimentais demonstraram que alterações do equilíbrio eletrolítico durante as fases uterinas acarretam em alterações comportamentais e cardiovasculares durante a vida adulta. No entanto, nenhum desses autores se preocupou em analisar quais alterações poderiam ocorrer em decorrência de modificações na composição ou volume do compartimento extracelular, causadas pela privação hídrica, nas fases iniciais de vida pós-uterina.

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo determinar se a privação hídrica crônica em ratos nas primeiras semanas de vida altera a ingestão induzida de água e sódio em ratos adultos.

3. METODOLOGIA

3.1. Modelo animal utilizado

Foram utilizados ratos jovens da linhagem Wistar, com 21 dias de idade, fornecidos pelo Biotério da Universidade Federal de Goiás. Os animais foram individualizados em gaiolas e mantidos com ração *ad libitum*. Cabe ressaltar que todos os protocolos utilizados neste projeto foram previamente submetidos à aprovação do comitê de ética da UFG (processo número: 051/2010).

3.2. Protocolo de privação hídrica

Os ratos do grupo experimental foram submetidos a um **período de tratamento** que teve duração de 60 dias, tendo início no 21º dia de vida do animal, que é o dia de desmame, e

término no 81º dia (figura 1). Nesse período os ratos do grupo experimental foram submetidos a um período de privação hídrica, sendo ofertada água da seguinte forma: um dia sem e um dia com livre acesso. Os animais do grupo controle tiveram livre acesso à água de torneira durante todo o período de tratamento. Após esse período, tanto o grupo controle quanto o grupo experimental foram submetidos a um **período de recuperação**, com livre acesso a água, que teve duração de 14 dias, tendo início no 81º dia e término no 96º (figura 1). Tanto o grupo experimental quanto o grupo controle tiveram livre acesso a ração durante todo o período de tratamento e recuperação.



Figura 1: Esquema da duração dos períodos de tratamento e recuperação dos animais do grupo controle e experimental.

3.3. Análise da ingestão de água e sódio em ratos adultos

Após o período de recuperação, os animais dos diferentes grupos foram ambientados em gaiolas metabólicas onde duas buretas, uma contendo água e outra contendo salina hipertônica (NaCl 0,3 M), foram ofertadas aos ratos. Após 24 horas de ambientação, os animais foram submetidos a administrações subcutânea de furosemida (diurético/ natriurético que reduz a reabsorção renal de sódio e água, atuando no ramo ascendente espesso da alça de Henle; 10 mg · Kg⁻¹ da massa corpórea) e privados de comida, tendo acesso apenas a bureta com água. Após 24 horas da administração, foi ofertado novamente aos animais duas buretas, uma contendo água e a outra contendo solução salina hipertônica (NaCl 0,3 M), para avaliação cumulativa da ingestão de água e sódio por um período de 2 horas em intervalos de 30 minutos.

3.4. Análise Estatística

As ingestões diárias de água e ração foram expressas como média ± EPM (erro padrão da média) e analisadas através teste t não pareado, assumiu-se significância quando $p < 0,05$. As variações da ingestão induzida de água e sódio foram expressas como média ± EPM e analisados através de análise de variância de duas vias para medidas repetidas, seguido pelo teste Bonferroni, nos casos em que o f atingiu o valor crítico assumindo-se $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Análise da ingestão diária de água dos animais do grupo controle e experimental durante o período de tratamento e recuperação.

As médias \pm EPM da ingestão de água dos animais do grupo experimental e controle durante o período de tratamento e recuperação foram expressas nos gráficos da figura 2. Evidenciamos que durante o tratamento os animais do grupo controle ingerem um maior volume de água ($28,6 \pm 1,1$ ml; n=14) comparado com o grupo experimental ($23,3 \pm 3,0$ ml; n=10; $p < 0,05$). Em contrapartida, durante o período de recuperação, nota-se ingestão de água foi semelhante nos animais do grupo experimental ($35,5 \pm 1,7$ ml; n=10) e do grupo controle ($36,3 \pm 2,2$ ml; n=14).

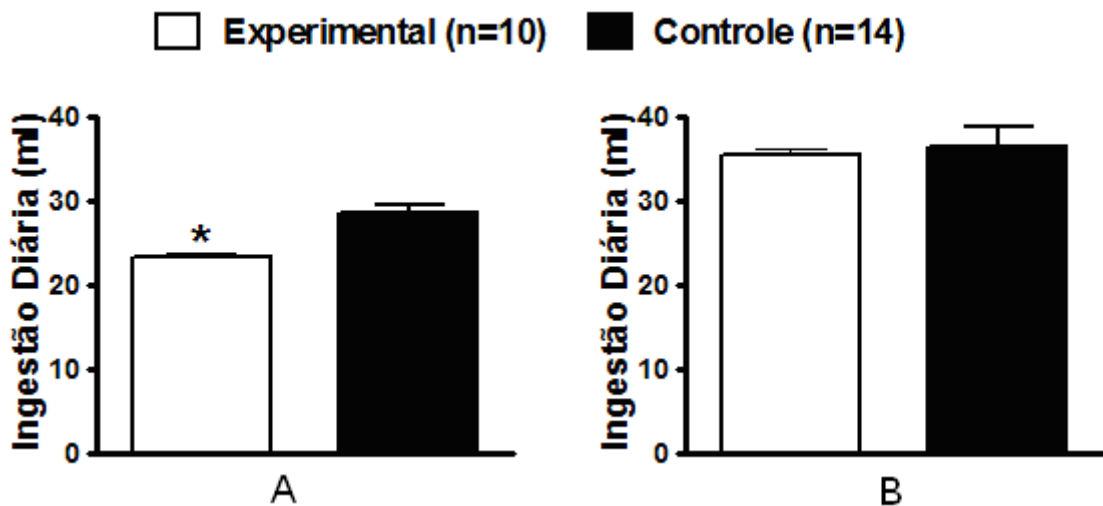


Figura 2: Médias \pm EPM da ingestão diária de água dos animais do grupo experimental (n=10) e grupo controle (n=14), durante o período de tratamento (A) e recuperação (B). *diferente do grupo controle, $p < 0,05$.

4.2. Análise da ingestão diária de ração dos animais do grupo controle e experimental durante o período de tratamento e recuperação.

As médias da ingestão diária de ração dos animais do grupo controle e experimental durante o período de tratamento e recuperação foram expressas nos gráficos da figura 4. Como podemos observar os animais do grupo controle tiveram um maior consumo de ração ($19,6 \pm 0,8$ g; n=14) durante o período de tratamento comparado com o grupo experimental ($17,4 \pm 1,1$ g; n=10; $p < 0,05$). Entretanto, nota-se que durante o período de recuperação o consumo de comida foi semelhante entre o grupo experimental ($24,3 \pm 0,7$ g; n=10) e o grupo controle ($23,1 \pm 0,8$ g; n=14).

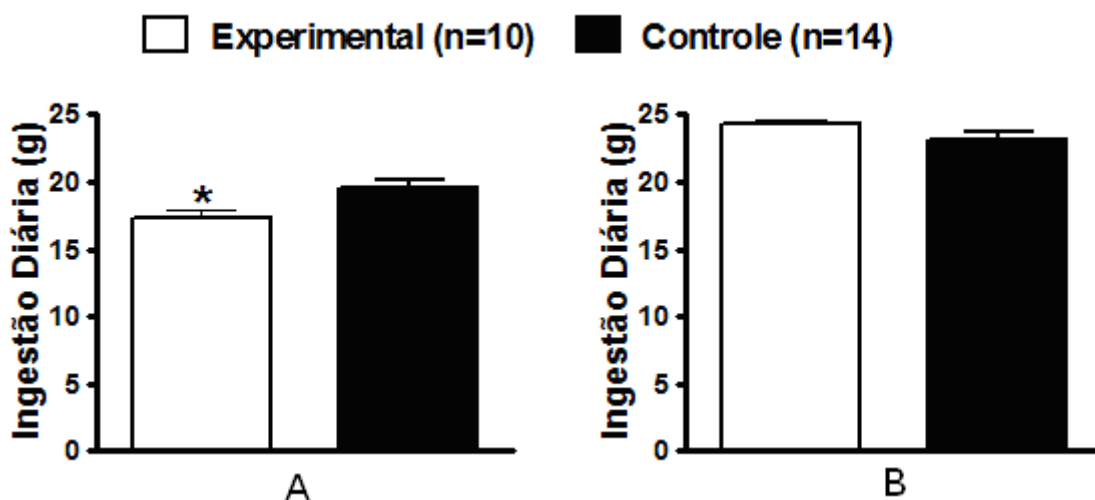


Figura 4: Médias + EPM da ingestão diária de ração dos animais do grupo experimental (n=10) e grupo controle (n=14), durante o período de tratamento (A) e recuperação (B). *diferente do grupo controle, $p < 0,05$.

4.3. Análise do peso dos animais do grupo controle e experimental durante o período de tratamento e recuperação.

Não houve diferença significativa de peso entre os grupos tanto no período de tratamento (grupo experimental $176,1 \pm 9,3$ g vs. grupo controle $184,7 \pm 10,1$ g) quanto no período de recuperação (grupo experimental $291,3 \pm 3,8$ g vs. grupo controle $303,4 \pm 2$ g).

4.4. Ingestão induzida de água e sódio nos grupos controle e experimental.

As médias \pm EPM da ingestão de água e sódio induzida pela depleção de sódio do grupo controle e experimental estão expressos no gráfico da figura 5. Como podemos verificar não houve uma diferença significativa de ingestão de água entre o grupo controle ($7,0 \pm 1,3$ ml; n=12) e o grupo experimental ($6,3 \pm 1,3$ ml; n=8). Verificamos que para ingestão de sódio o mesmo padrão acontece, pois também não houve diferença significativa entre os grupos (controle; $12,5 \pm 1,2$ ml; n=12; experimental; $13,0 \pm 1,4$ ml; n=8; $p < 0,05$).

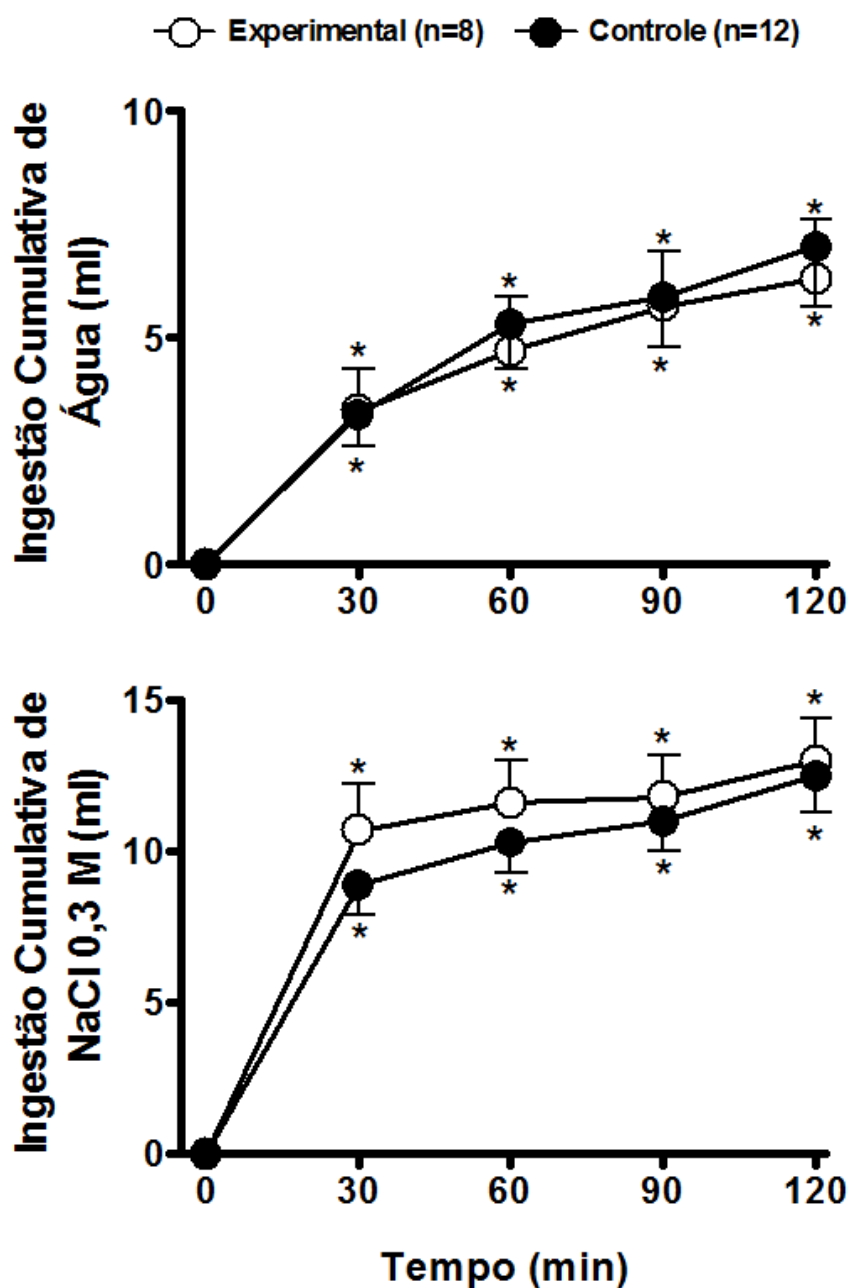


Figura 5: Média \pm EPM da ingestão cumulativa de água (ml) e da ingestão cumulativa de sódio 0,3M (ml), em resposta a administração subcutânea de furosemida ($10 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$), em ratos controle e submetidos a privação hídrica durante as primeiras fases pós-natais (experimental). * diferente do tempo 0; $p < 0,05$.

5. DISCUSSÃO

Em conjunto os resultados obtidos demonstram que, como esperado, durante o tratamento os animais do grupo controle ingerem um maior volume de água e uma maior

quantidade de ração comparado com o grupo experimental. No entanto, durante a recuperação, nota-se que tanto os animais do grupo experimental quanto do grupo controle ingerem volumes de água e quantidades de ração semelhantes. Ademais, não foram evidenciadas diferenças significativas na ingestão induzida de água e sódio entre os grupos.

Atualmente, estudos sugerem que o desenvolvimento de doenças na fase adulta está relacionado com condições específicas ocorridas nos estágios iniciais da vida, incluindo a fase pré-natal. Nicolaidis et al. (1990) demonstraram que os níveis de angiotensina II circulante nas ratas grávidas que foram submetidas à desidratação eram oito vezes maiores do que nas ratas controle, sugerindo que esse aumento de angiotensina II afetou a organização do substrato neural nos fetos. Outros estudos evidenciaram que mães que sofreram episódios de vômitos e desidratação durante os três primeiros meses da gravidez geravam filhos que na adolescência possuíam menor sensibilidade ao sódio e pressão sistólica aumentada (Málaga et al., 2005). Em conjunto estes trabalhos evidenciam que alterações na homeostase hidromineral ocorridas na fase pré-natal propicia alterações na sensibilidade ao sódio na fase adulta.

Na literatura existem diferentes protocolos experimentais que visam analisar o comportamento de ingestão de água e sódio. Os protocolos mais usados são a depleção de sódio e privação hídrica. Na privação hídrica o organismo sofre desidratação em dois níveis (extracelular e intracelular) induzindo um comportamento de ingestão de água proveniente de uma combinação de sinais de duas vias separadas, uma dependente de osmorreceptores (intracelular) e a outra da ANG II circulante (extracelular). Na depleção de sódio induzida por furosemida, protocolo utilizado no presente estudo, a desidratação ocorre a nível extracelular (Jalowiec, 1974; Wolf, et. al., 1974), ocasionando uma situação hipovolêmica, que resulta na ativação do sistema neuroendócrino com o objetivo de corrigir a hipotensão (Mckinley & Johnson, 2004).

Os resultados até aqui obtidos demonstram que as alterações na homeostase hidromineral no período pós-natal não parecem alterar de forma significativa o comportamento de apetite ao sódio e a sede induzidos por depleção de sódio. É possível que apenas o estímulo induzido pelo protocolo de depleção de sódio não tenha sido suficiente para gerar uma mudança no comportamento de ingestão de água e sódio nos ratos tratados. Em trabalhos posteriores buscaremos identificar se a privação hídrica nas primeiras fases pós-natais altera a ingestão de água e sódio induzidas por outros protocolos de ingestão. Em

conjunto buscaremos determinar se a privação hídrica nas fases pós-natais induziu alteração na função cardiovascular e renal.

6. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações na homeostase hidromineral no período pós-natal não parecem alterar de forma significativa o comportamento de apetite ao sódio e ingestão hídrica induzidos pela depleção de sódio. Os resultados apresentados não são definitivos, pois devido ao tempo de execução do projeto não foi possível a coleta e análise de dados sobre a função cardiovascular e renal dos animais submetidos à privação hídrica nas fases pós-natais. Estes dados serão importantes para verificarmos se desidratação induzida nas primeiras fases da vida pós-natal seria capaz de produzir alterações na pressão arterial, resultando em um quadro patológico de hipertensão arterial.

7. REFERÊNCIAS

- Antunes-Rodrigues, J., de Castro, M., Elias, L.L., Valenca, M.M., e McCann, S.M. (2004). Neuroendocrine control of body fluid metabolism. **Physiol Rev.** 84, 169-208.
- Bao, W., Threefoot, S.A., Srinivasan, S.R., Berenson, G.S. (1995). Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Am J Hypert.** 8, 657–665.
- Fitzsimons, J.T. (1998). Angiotensin, thirst, e sodium appetite. **Physiol Rev.** 78, 583-686.
- Jalowiec, J. (1974). Sodium appetite elicited by furosemide: effects of differential dietary maintenance. **Behav Biol.** 10, 313-327.
- Málaga, I., Arguelles, J., Diaz, J.J., Perillan, C., Vijande, M., Málaga, S. (2005). Maternal pregnancy vomiting and offspring salt taste sensitivity and blood pressure. **Pediatr Nephrol.** 20, 956-960.
- Mckinley, M.J., Johnson, A.K. (2004). The physiological regulation of thirst and fluid intake. **News Physiol Sci.** 19, 1-6.
- Nicolaidis, S., Galaverna, O., Metzler, C.H. (1990) Extracellular dehydration during pregnancy increases salt appetite of offspring. **Am J Physiol.** 258, R281–R283.
- Wolf, G., Mcgovern, J.F., Di Cara, L.V. (1974). Sodium appetite: some conceptual and methodologic aspects of a model drive system. **Behav Biol.** 10, 27–42.