

-Biologia Cardiovascular

16.001

CARDIOPROTEÇÃO REMOTA MEDIADA POR CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO: ANÁLISE DA TRANSFERÊNCIA DO EFLUENTE CORONARIANO EM RATOS ANTES E DEPOIS DO INFARTO. Serejo, F. C.; Nascimento, P. L. G.; Nascimento, J. H. M.; Campos de Carvalho, A. C. Biofísica, UFRJ

Objetivo:

Avaliar se a transferência do efluente coronariano (EC) pré-condicionado após a isquemia (pós-condicionamento) promoveria o mesmo efeito cardioprotetor do pré-condicionamento isquêmico (PI) avaliado através da área de infarto e recuperação de força.

Métodos e Resultados:

Corações isolados de ratos Wistar machos foram perfundidos segundo a técnica de Langendorff modificada. Os grupos experimentais foram: doador de EC controle (DC); receptor de EC do grupo DC (RC); submetido ao PI (DPré-C); receptor de EC pré-condicionado antes da isquemia (RPré-C) e receptor de EC pós-isquemia (Pós-C). Todos os grupos foram submetidos a uma isquemia global de 30 min seguida de 60 min de reperfusão. A área de infarto foi quantificada por planimetria ao final da reperfusão. As pressões sistólica (PS) e diastólica (PD) foram registradas através de um balão de látex inserido no ventrículo esquerdo. A pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (PDVE = PS - PD) foi expressa como porcentagem do valor pré-isquêmico. Nossos resultados mostram que a área de infarto nos grupos DC ($39,15 \pm 1,75\%$; $n=5$); RC ($37,11 \pm 1,59\%$; $n=5$) e Pós-C ($36,32 \pm 2,99\%$; $n=4$) não apresentaram diferença significativa entre si, contudo houve diferença significativa entre os grupos DPré-C ($12,64 \pm 2,23\%$; $P < 0,001$ vs DC e RC; $n=5$) e RPré-C ($14,15 \pm 1,06\%$; $P < 0,001$ vs DC e RC; $n=5$). Quanto à recuperação de força contrátil ao final da reperfusão, o pós-condicionamento ($10,30 \pm 2,03\%$) não apresentou diferença significativa quanto ao controle ($16,15 \pm 4,96\%$). Contudo, o grupo pré-condicionado ($56,12 \pm 8,24\%$; $P < 0,001$) apresentou diferença significativa quanto ao controle.

Conclusões:

Os resultados obtidos indicam que o efluente coronariano pré-condicionado não exerce efeito significativo na área de infarto e no período de recuperação do pós-condicionamento.

16.002

EFEITO DO ÓLEO DE PEIXE NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL INDUZIDA PELA RESTRIÇÃO PROTÉICA INTRA-UTERINA. Pereira, M. C. P. C.; Oliveira, D. A.; Águila, M. B.; Mandarim-de-Lacerda, C. A. Anatomia Humana UERJ

Objetivo:

Avaliar os efeitos do óleo de peixe no tratamento da hipertensão arterial em ratos que sofreram restrição protéica intra-uterina.

Métodos e Resultados:

Foram utilizadas fêmeas Wistar, com idade não superior a 9 meses, não primíparas, divididas em dois grupos: controle (C) e com restrição protéica (R). O grupo C recebeu dieta padrão para ratos, com 22% de proteínas (Nuvilab®) e o grupo R recebeu dieta experimental AIN-93 com 9% de proteínas, ambas isocalóricas. Este esquema de alimentação foi feito durante a gestação. Ao nascimento, o número da ninhada foi fixado em seis animais (3 machos e 3 fêmeas) por mãe. As mães do grupo R, após o nascimento dos filhotes, receberam dieta padrão para ratos. A massa corporal (MaC) e o comprimento rostro-anal (CRA) dos filhotes foram aferidos ao nascimento e ao desmame. A partir dos 3 meses, a prole (machos e fêmeas) foram divididos em 4 grupos: MCPX, FCPX, MRPX e FRPX (óleo de peixe na dose 1,5 ml/kg/dia + 1UI de vitamina E/ml por gavagem) e MC, FC, MR e FR (placebo), durante 3 meses. Foram aferidos semanalmente MC, CRA e pressão arterial (PA). As diferenças nos parâmetros biométricos foram testadas por análise de variância e teste de comparações múltiplas de Neuman-Keuls. Os animais que sofreram restrição protéica intra-uterina (tanto machos como fêmeas) apresentaram MC e CRA significativamente menor quando comparada aos seus respectivos controles ($p < 0,05$). Ao final do experimento o grupo MR apresentou maior MaC (477 ± 24) do que o grupo MC (436 ± 43), porém sem apresentar diferença significativa. Os machos que receberam óleo de peixe apresentaram menor MaC quando

comparado com os respectivos grupos controle, MRPX: 441±18, MR: 477±24 e MCPX: 396±30, MC: 436±43. Este fato não ocorreu com as fêmeas. Quanto a PA, as fêmeas e machos que sofreram restrição protéica apresentaram PA superior do que seus respectivos grupos controle, FR: 136±3, FC: 110±1 (P<0,001) e MR: 133±5, MC: 110±0 (p<0,001). Quanto aos grupos que receberam óleo de peixe, a PA diminuiu significativamente. Os valores foram: FRPX: 121±1, FR: 136±3 (p<0,001) e MRPX: 124±1, MR: 133±5 (p<0,001).

Conclusões:

O óleo de peixe foi eficaz na redução da MC e da PA no modelo de hipertensão arterial induzida por restrição protéica intra-uterina.

16.003

AVALIAÇÃO DAS PRESSÕES INTRACARDÍACAS EM RATOS SUBMETIDOS AO AUMENTO DA RESISTÊNCIA AO FLUXO AÉREO TRAQUEAL. Waichert Junior, E.; Mauad, H. Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

Avaliar as alterações de pressão nas câmaras cardíacas de ratos submetidos ao aumento da resistência ao fluxo aéreo traqueal (RFAT).

Métodos e Resultados:

Foram utilizados os seguintes grupos de ratos *Wistar* (240-260g): Controle (CON, n=10), Sham (n=10), Sham+Jaqueta (Sham+JQ, n=10) e RFAT+Jaqueta (RFAT+JQ, n=10). O aumento da RFAT foi feito através do implante de um tubo de polietileno (PE-90, C=8 mm) na traquéia do animal sob anestesia (hidrato de cloral 10%, IP) e atropinizados (2 mg/kg, IP). A restrição da caixa torácica foi feita através de uma jaqueta de borracha (C=140 mm x L=50 mm) ajustada ao tórax do animal. Após 7 dias foi feita a cateterização (PE-50) da veia jugular direita e artéria carótida direita para permitir o acesso ao átrio direito (AD), ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE). Os registros foram feitos em um computador acoplado a um sistema PowerLab para aquisição de dados. Observamos que o grupo RFAT+JQ apresentou um aumento significativo da pressão sistólica no AD quando comparado com os demais grupos CON, Sham, Sham+JQ (10,3±0,4**; 4,8±0,2; 4,8±0,3 e 4,74±0,15 mmHg, respectivamente. **p<0,01). No VD também foi observado um aumento significativo da pressão sistólica no grupo RFAT+JQ em relação aos grupos CON, Sham, Sham+JQ, (48,5±0,6**; 24,6±0,7; 24,8±0,5 e 24,93±0,57 mmHg, respectivamente. **p<0,01). Não foram observadas alterações significativas de pressão sistólica do VE entre os grupos estudados. Em relação ao peso das câmaras, observamos um aumento significativo dos pesos seco e úmido do VD no grupo RFAT+JQ em relação aos demais grupos, sendo que o mesmo não foi observado no VE.

Conclusões:

Estes resultados mostram que o método de aumento da resistência ao fluxo aéreo traqueal promove aumentos das pressões nas câmaras cardíacas direitas, tal como se observa no quadro de *Cor pulmonale*, sem promover alterações significativas na pressão do VE.

16.004

INFLUENCE OF THE INHIBITION OF METALLOPROTEINASES WITH DOXYCYCLINE ON THE PRESSURE EFFECTS OF NICOTINE IN RATS. ¹Ferreira, A. L. B. J.; ¹Martinez, M. L. L. **; ¹Palei, A. C. T.; ²Gerlach, R. F.; ¹Tanus-Santos, J. E. ¹Farmacologia FMRP-USP ²Morfologia, Estomatologia e Fisiologia FORP-USP

Introduction:

Nicotine plays a role in the cardiovascular alterations found in the cardiopulmonary system of smokers, and may activate and increase the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in the cardiovascular system. Specifically, it has been shown that MMP-2 regulates the vascular reactivity, at least in part, by releasing endothelin 1-32, a vasoconstrictor similar to endothelin-1. In this study we examined whether MMPs inhibition with doxycycline (a non-specific MMPs inhibitor) affects the hemodynamic responses to nicotine.

Métodos e Resultados:

Wistar rats were anesthetized with urethane (4g/kg, i.p.) and the trachea was cannulated. Their lungs were mechanically ventilated, and the right carotid artery and left femoral vein were

cannulated for the measurement of mean arterial blood pressure (MAP) and drug administration, respectively. Mean arterial pressure (MAP) was monitored throughout the experiments, which started after 10 min of stabilization. Doxycycline (30mg/kg) or saline was injected intravenously 15 minutes before the injection of nicotine (2 Mol/kg) or saline intravenously (N=6-10/group). MAP increased by 42 ± 18 mmHg after injection of nicotine in rats pre-treated with saline. A trend towards lower increases in MAP were observed when rats were pretreated with doxycycline (28 ± 16 mmHg; $P=0.08$).

Conclusões:

Our preliminary results suggest that non-specific MMPs inhibition with doxycycline may attenuate the increase in MAP induced by acute administration of nicotine in rats and suggests that MMPs have a role in the hemodynamic changes associated with nicotine administration.

16.005

PAPEL DOS QUIMIORRECEPTORES PERIFÉRICOS (QP) EM RATOS SUBMETIDOS AO AUMENTO DA RESISTÊNCIA AO FLUXO AÉREO TRAQUEAL (RFAT). Waichert Junior, E. Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

Avaliar o papel dos QP em ratos submetidos ao aumento da RFAT.

Métodos e Resultados:

Foram utilizados ratos *Wistar* (240-260g) divididos em 2 grupos: ratos submetidos ao aumento da RFAT com QP intactos (RFAT-CON, n=10) e removidos (RFAT-RQP, N=10). O aumento da RFAT foi feito através do implante de tubo de polietileno (PE-90, C=8mm) na traquéia sob anestesia (hidrato de cloral 10%, IP) e atropinizados (2 mg/kg IP). Ainda sob anestesia, foi feita a remoção dos QP através da ligadura da artéria do corpúsculo carotídeo e a cateterização da veia e artéria femoral para permitir os registros cardiovasculares e análises gasométricas. Os registros respiratórios foram feitos pelo método da pletismografia de corpo inteiro. Foi feita a restrição da caixa torácica com uma jaqueta de borracha (C=140mm x L=50mm) ajustada ao tórax do animal. Foram considerados apenas os animais que não responderam ao cianeto de potássio. Em relação a pCO_2 , os animais RFAT-RQP tiveram um aumento significativo (** $p<0,01$) em relação aos animais RFAT-CON ($54,3\pm 1,9^{**}$ vs $42,6\pm 0,5$ mmHg, respectivamente). Observamos um aumento significativo na concentração de hidrogênio no grupo RFAT-RQP em relação ao grupo RFAT-CON ($50\pm 0,6^{**}$ vs $42\pm 0,5$, respectivamente). Em relação ao pO_2 , o grupo RFAT-RQP apresentou uma diminuição significativa em relação ao grupo RFAT-CON ($72,5\pm 0,7^{**}$ vs $87,5\pm 1,4$, respectivamente). Quanto aos parâmetros respiratórios, os animais RFAT-RQP apresentaram um valor de frequência respiratória significativamente menor que os animais RFAT-CON ($112\pm 0,9^{**}$ vs $181\pm 2,7$, respectivamente). A ventilação pulmonar apresentou-se significativamente reduzida no grupo RFAT-RQP em relação ao grupo RFAT-CON ($780\pm 46^{**}$ vs 1355 ± 83 , respectivamente).

Conclusões:

Os QP desempenham um importante papel na regulação dos parâmetros gasométricos e ventilatórios neste modelo experimental. Quando os QP são retirados, o animal não conseguiu sobreviver mais que 2 dias.

16.006

PAPEL DO ESTROGÊNIO COMO PROTETOR CONTRA O DANO OXIDATIVO CARDÍACO EM RATAS COM HIPERHOMOCISTEINEMIA. ¹Caron, R.; ¹Barp, J. ^{**}; ²Monteiro, S. C. ^{**}; ²Matté, C. ^{**}; ¹Fernandes, T.; ²Wyse, A T. S.; ¹Belló-Klein, A. ¹Fisiologia Cardiovascular UFRGS; ²Bioquímica ICBS-UFRGS

Objetivo:

Concentrações elevadas de homocisteína estão associadas com aumento do risco de doença cardiovascular, por levar a dano celular pela formação de espécies ativas de oxigênio (EAO), que podem ser geradas diretamente pelo processo de auto-oxidação da homocisteína. As EAO geradas durante a oxidação da homocisteína podem ser iniciadoras de lipoperoxidação, podendo produzir lesão oxidativa. Considerando que o estrogênio já está descrito amplamente como um antioxidante não enzimático, envolvido na proteção cardiovascular e visto que este possui influência no metabolismo da homocisteína, o presente trabalho buscou avaliar a influência dos

estrogênios na lipoperoxidação (LPO) e na atividade das enzimas antioxidantes em coração de ratas com hiperhomocisteinemia.

Métodos e Resultados:

Foram utilizadas ratas Wistar, divididas em 6 grupos (n=9): naive salina (NS), naive homocisteína (NH), sham salina (SS), sham homocisteína (SH), ovariectomizada salina (OS) e ovariectomizada homocisteína (OH). Foi induzida a ovariectomia e, após 7 dias, foi administrada homocisteína (0,6 □ mol/g peso) de 8 em 8 horas por 72 horas. Os grupos OS, SS e NS receberam solução salina nas mesmas condições. Nos grupos SS e SH foram efetuadas cirurgias de simulação e os grupos NS e NH não foram manipulados. No 10° dia, os corações foram retirados e homogeneizados para medidas de LPO por Quimiluminescência (QL) e atividade das enzimas antioxidantes catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione S-transferase (GST). Para a análise estatística dos dados foi utilizada análise de variância (ANOVA) complementada com o teste de Student-Newman-Keuls. As diferenças foram consideradas significativas para um p<0,05.

A LPO apresentou-se aumentada no grupo OH em relação aos grupos OS (70%), NH (40%) e SH (48%), sendo que os demais grupos estudados não apresentaram diferenças significativas entre si. A atividade da GST diminuiu no grupo OH em relação a OS (74%), NH (60%) e SH (74%). Da mesma forma, a atividade da GPx diminuiu no grupo OH em relação a OS (35%), sem apresentar diferenças em relação a NH e SH. As atividades da SOD e CAT não apresentaram diferenças significativas entre os grupos estudados.

Conclusões:

O estresse oxidativo cardíaco aumentou em função da administração de homocisteína no grupo sem a presença de estrogênio, sendo que este efeito não foi observado nos grupos com níveis estrogênicos fisiológicos. Observamos, nesses mesmos animais, uma diminuição na atividade de duas importantes enzimas antioxidantes, a GST e a GPx, o que pode estar contribuindo para o dano oxidativo observado. Acredita-se que estes resultados sejam devidos à proteção antioxidante oferecida pelo estrogênio.

16.007

INSULINA ASSOCIADA A UM INIBIDOR DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (SRA) MELHORA A FUNÇÃO CARDÍACA APÓS LESÃO DE ISQUEMIA-REPERFUSÃO Oliveira, U. O. Departamento de Fisiologia UFRGS

Objetivo:

Efeitos benéficos da insulina na cardioproteção à lesão isquemia-reperfusão no modelo de coração isolado já foram descritos; não há relatos quanto aos efeitos da insulina quando associada à inibição do SRA.

Avaliar a recuperação da função cardíaca em coração isolado submetido à lesão isquemia-reperfusão com o uso de insulina associada a um inibidor do SRA.

Métodos e Resultados:

Ratos machos Wistar (n=24, 250-300g) foram sacrificados (deslocamento cervical), o coração rapidamente retirado e perfundido pela técnica de Langendorff a 10 ml/min com solução de Krebs-Henseleit (SKH) durante 30 min (estabilização). Induziu-se isquemia global (30 min), seguida de reperfusão (30 min), configurando-se os grupos de acordo com a solução de reperfusão: SKH (grupo CT), SKH+insulina 0.3 mU/ml (grupo I), SKH+angiotensina I (AI) 400 nM (grupo A), SKH+insulina+angiotensina I (grupo IA), SKH+ AI+captopril 400 □ M (grupo AC) e SKH+insulina+captopril+AI (grupo IAC). Durante a reperfusão, a pressão de perfusão (PP) média foi maior (p<0,05) no grupo A vs CT (121±3 vs 89±3 mmHg), semelhante entre os grupos AC (93±3 mmHg) e CT (89±3 mmHg), e menor no grupo IAC (77±3) vs AC e CT. A pressão ventricular (PV) diastólica foi maior no grupo A (44±2 mmHg) e menor no grupo I (27±2 mmHg) vs grupo CT (32±2 mmHg), e os demais grupos não diferiram do CT. A PV sistólica não diferiu entre os grupos. O grupo A apresentou uma melhor recuperação da FC durante a reperfusão vs CT (212±6 vs 189±5 bpm).

Conclusões:

Esses dados preliminares indicam que a insulina associada a um inibidor do SRA, apesar de não determinar alterações na PV diastólica após isquemia-reperfusão, melhora a PP média, o que favoreceria o suprimento energético aos miócitos e poderia se refletir em cardioproteção.

16.008

ALTERAÇÃO EM PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS EM MODELO DE CAMUNDONGO COM HIPOTIREOIDISMO CARDÍACO SELETIVO PODE ESTAR RELACIONADO COM ALTERAÇÕES NA EXPRESSÃO DA CONEXINA43 (CX43). Almeida, N. A. S.; Cordeiro, A. J.; Campos de Carvalho, A. C.; Pazos-Moura, C. C.; ¹ Biofísica ICB-UFRJ

Objetivo:

Camundongos que superexpressam apenas no coração a isoforma α do receptor para hormônio tireoideano mutado, denominados KS, são utilizados como modelo de hipotireodismo cardíaco seletivo. Este trabalho propõe uma análise do nível de expressão da Cx43, principal proteína formadora de junção comunicante expressa no coração e uma possível correlação com o aumento dos intervalos observados no ECG desses animais.

Métodos e Resultados:

Foram realizados ECG em camundongos Wt e KS eutireoideos e hipotireoideos (hipotireoidismo induzido por Metimazol 0,1%, 3 semanas). Os animais KS eutireoideos (n=5) apresentaram aumento significativo de 23% na duração da onda P, 148% na duração da onda T, e de 23 e 148% na duração dos intervalos PR e QT, respectivamente em relação aos Wt eutireoideos (n=10). Onda P: Wt $10,45 \pm 0,48$ KS $17,62 \pm 0,26$, intervalo PR: $26,72 \pm 1,44$ KS $32,94 \pm 1,31$, complexo QRS: Wt $10,10 \pm 0,44$ KS $11,46 \pm 0,47$, intervalo QT: Wt $17,60 \pm 1,14$ KS $30,07 \pm 3,63$ e onda T: Wt $7,50 \pm 0,80$ KS $18,61 \pm 3,38$ (valores expressos em ms, média \pm desvio-padrão, $p < 0,5$). Os animais KS hipotireoideos (n=4) quando comparados aos KS eutireoideos apresentaram um aumento de 25% na duração da onda P ($22,14 \pm 0,26$ vs $17,62 \pm 0,26$). A análise da expressão da Cx43 foi realizada através de RT-PCR semi-quantitativo no átrio dos camundongos Wt e KS eutireoideos e os resultados indicaram diminuição significativa de 15% na expressão da Cx43 no átrio dos animais KS (Wt:1 vs KS:0,85).

Conclusões:

O aumento da duração da onda P e do intervalo PR dos animais KS pode estar relacionado com a diminuição da expressão da Cx43 no átrio desses animais.

16.009

INFLUÊNCIA DA IDADE NO EFEITO CARDIOTÓXICO DA BUPIVACAÍNA. Kiuchi, M. G.; Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G. Farmacologia Básica e Clínica UFRJ

Objetivo:

Estudos sugerem que neonatos e crianças são menos suscetíveis a ação cardiotoxica da bupivacaína (J Pediatric 122:S14, 1993). Porém, outros estudos revelam que a cardiotoxicidade à bupivacaína é maior em neonatos do que em adultos (Anesthesiology 101:937, 2004). Assim, este estudo compara a influência da idade na ação cardiodepressora da bupivacaína racêmica (RS(\square)) e da levógira (S(-)) em ratos.

Métodos e Resultados:

Músculos papilares de ratos Wistar machos, com 2, 4, 8 e 16 semanas (s) de idade foram dissecados e posicionados em cubas verticais, contendo 10 ml de solução de Tyrode (pH= $7,4 \pm 0,2$), oxigenada (95% O₂/5% CO₂) à $37 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Os abalos musculares foram induzidos eletricamente à frequência de 1Hz e armazenados em computador para análise. A amplitude dos abalos foram quantificados no controle e na presença de concentrações de RS(\pm) ou S(-) (1-100 μM) adicionadas à solução.

Os abalos do músculo papilar foram reduzidos em função da concentração de RS(\pm). Este efeito foi mais significativo nos animais de 8 e 16s em comparação aos de 2s em todas as concentrações ($P < 0,05$, N= 8). Maior depressão foi vista com animais de 4s em comparação ao de 2s somente em concentrações $>50 \mu\text{M}$ ($P < 0,05$, N= 8). A depressão do papilar em resposta a RS(\pm) foi menor em animais de 4s do que nos de 16s, até a concentração de $25 \mu\text{M}$ ($P < 0,05$). Ao contrário do que foi visto com a RS(\pm), a S(-) aumentou a contratilidade em animais de 2s na faixa de 1-10 μM ($P < 0,05$, N= 12). A depressão em animais de 2s na presença de S(-) somente foi significativa em concentrações $>50 \mu\text{M}$ ($P < 0,05$, N= 12). Nas demais faixas etárias a S(-) deprimiu o papilar em função da concentração e o efeito bifásico não foi mais observado.

Conclusões:

O presente estudo conclui que o efeito cardiodepressor da RS(±) e da S(-) bupivacaína é menor em ratos jovens com idade <4 semanas. Conclui também, que o efeito cardiodepressor da S(-) é menor do que o da RS(±) evidenciada, principalmente, em animais jovens.

16.010

MATRIX METALLOPROTEINASE EXPRESSION IN RATS TREATED CHRONICALLY WITH N^ω-NITRO-L-ARGININE METHYL ESTER. ¹Medeiros, M. V.; ²Camargo, S. R.**; ²Menossi, M.; ¹Hyslop, S. ¹Farmacologia UNICAMP; ²Centro Biologia Molecular e Engenharia Genética UNICAMP

Objetivo:

Matrix metalloproteinases (MMPs) are proteolytic enzymes involved in extracellular matrix turnover. MMP expression can be modulated by nitric oxide (NO). In this work, we examined the expression of MMP-2, -9, -8, and -13 and the inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in cardiac and renal tissue of rats treated with the NO synthase inhibitor N^ω-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME).

Métodos e Resultados:

Male Wistar rats (>150 g) received L-NAME (20 mg/rat/day) in the drinking water for 2, 4 and 8 weeks and changes in blood pressure were measured by an indirect tail-cuff method. After treatment, the heart and kidneys were removed and total RNA was extracted with Trizol. After electrophoresis in agarose gels, northern blotting was done using ³²P-labeled probes and the band intensities were determined densitometrically.

Heart and kidney expressed all of the genes investigated. Some genes (MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2) showed more than one hybridizing band indicating more than one transcript in control and L-NAME-treated rats. Cardiac tissue expressed mainly MMP-2 whereas renal tissue expressed mainly MMP-9. The expression of these two genes was unaltered by L-NAME. MMP-13 expression in both tissues was slightly greater than for MMP-8; the former showed equal levels in both tissues, whereas the latter was more expressed in kidney. L-NAME increased the expression of MMP-8 (3.47-fold) and MMP-13 (2.46-fold) in heart in the second week and in kidney, MMP-8 expression was increased 9.61-fold and MMP-13 was increased 6.17-fold, in the fourth week. TIMP-2 expression was greater in heart than in kidney while that of TIMP-1 did not differ between heart and kidney. L-NAME did not alter the expression of these inhibitors.

Conclusões:

Treatment with L-NAME did not markedly affect the expression of MMP and TIMP in rat cardiac and renal tissue. Hence, the chronic inhibition of NO biosynthesis may not affect the expression of these proteins in this model.

16.011

REATIVIDADE VASCULAR À FENILEFRINA (FE) EM DIFERENTES SEGMENTOS DA ARTÉRIA CAUDAL DE RATOS. Souza, F. M.**; Vassallo, D. V. Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

As técnicas para estudo dos vasos de resistência são de alta complexidade devido ao tamanho do vaso e do alto custo dos equipamentos. Neste estudo foi realizada análise dos diferentes segmentos da artéria caudal *visando saber se estes poderiam ser considerados vasos de resistência.

Métodos e Resultados:

Foram utilizados ratos Wistar, 12 semanas (N= 5 a 7/grupo), anestesiados com pentobarbital sódico (65mg/Kg,*ip*) e heparinizados (500UI,*ip*). Foram divididos em 3 grupos conforme o local da canulação: Grupo 1/3 Base, 1/3 Meio e 1/3 Ponta e a reatividade vascular à FE (0,001–300µg/*in bolus*) foi avaliada. Foram realizados protocolos experimentais utilizando-se indometacina-INDO (10µM), L-NAME-LN (10⁻⁴M) e o tetraetilamônio-TEA (20mM). A infusão com indometacina não produziu variação nos parâmetros de sensibilidade (pD2) e resposta máxima (Rmax) em todos os grupos. O LN alterou a pD2 e a Rmax no grupo 1/3 Base, não provocando alterações nos grupos restantes. A infusão com TEA não produziu nenhuma variação nos parâmetros pD2 e Rmax nos animais do grupo 1/3 Base, já nos grupos 1/3 Meio e 1/3 Ponta houve redução da Rmax.

	Rmax	pD2

1/3 Base s/ INDO	329±27	2±0,1
1/3 Base c/ INDO	311±39	2±0,1
1/3 Meio s/ INDO	362±28	3±0,1
1/3 Meio c/ INDO	399±41	3±0,08
1/3 Ponta s/ INDO	316±18	2±0,09
1/3 Ponta c/ INDO	336±35	2±0,1
1/3 Base s/LN	375±29	2±0,2
1/3 Base c/LN	482±49*	3±0,1*
1/3 Meio s/LN	369±18	2±0,08
1/3 Meio c/LN	377±40	2±0,1
1/3 Ponta s/LN	399±48	3±0,07
1/3 Ponta c/LN	428±45	3±0,1

1/3 Base c/ TEA	297±28	2±0,2
1/3 Meio s/TEA	313±25	3±0,09
1/3 Meio c/TEA	266±25*	3±0,09
1/3 Ponta s/ TEA	385±29	2±0,1
1/3 Ponta c/ TEA	311±32*	2±0,09

Conclusões:

O presente estudo propõe que o 1/3 proximal da cauda, possui propriedades de vasos de condutância (dependência de NO), enquanto que os terços médio e distal não possuem propriedades de vasos de condutância (independem de NO) e começam a mostrar características de vasos de resistência.

16.012

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE CHUMBO (PB) NA REATIVIDADE VASCULAR DA ARTÉRIA CAUDAL DE RÁTOS. Silveira, E. A.; Souza, L. P.*; Souza, F. M.**; Vassallo, D. V.; Padilha, A. S.** Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

Pouco se conhece dos efeitos do chumbo sobre o músculo liso vascular. Objetivamos investigar o efeito da administração aguda de 30, 70 e 100 µM de Pb na reatividade vascular da artéria caudal de ratos.

Métodos e Resultados:

Foram utilizados ratos Wistar, machos, com peso médio de 300g, anestesiados com pentobarbital sódico (65 mg/ Kg, *ip*) e heparinizados (500 UI, *ip*); a artéria caudal foi dissecada e canulada para infusão de drogas e medidas de pressão de perfusão média (PPM). O endotélio foi testado antes e após a aplicação de Pb através da administração *in bolus* de acetilcolina (ACh, 5 µM/ 100 µl) em artérias pré-contraídas com fenilefrina (FE, 10⁻⁷M) e o □PPM foi avaliado após infusão por 20 min de cada concentração de Pb. A reatividade vascular ao KCl (2M) e à FE também foi avaliada antes e após a administração do Pb. A infusão com Pb não alterou a integridade endotelial (ACh antes: 43±7 vs. Após: 40±9 %) bem como não alterou o □PPM nas doses de 30 (111±8 mmHg, n=10) e 70 µM (128±11 mmHg, n=10) quando comparados ao controle (119±8 mmHg, n=10). No entanto a infusão com Pb na concentração de 100 µM produziu um aumento na PPM (139±10 mmHg, n=10; p<0,05). A reatividade vascular ao KCl aumentou após administração de Pb (Δ Antes: 52±9 vs.

Após: 112 ± 30 ; $p < 0,05$) bem como a reatividade vascular à FE (\square Antes: 161 ± 29 vs. Após: 223 ± 29 ; $p < 0,05$).

Conclusões:

A infusão aguda de $100 \mu\text{M}$ de Pb aumenta a PPM na artéria caudal de ratos sugerindo que o Pb induz vasoconstrição. O aumento da reatividade vascular à FE e ao KCl após administração de Pb sugere, ainda, que o Pb atua aumentando a reatividade vascular.

16.013

SUSTAINED MEMBRANE DEPOLARIZATION IN RAT MESENTERIC SMOOTH MUSCLE CELL SUBMITTED TO VASCULAR REMODELING: ROLE OF POTASSIUM CHANNELS. ¹Alves, A. R. A.; ³Arantes, R. M. E.; ²Santos, R. A. S.; ²Lopes, M. J.; ⁴Cruz, J. S.; ¹Fisiologia UFAL / Fisiologia e Biofísica, UFMG; ²Fisiologia e Biofísica UFMG; ³Patologia Geral ICB-UFMG; ⁴Bioquímica e Imunologia UFMG

Objetivo:

Flow-related remodeling of resistance-sized arteries is important for maintaining an adequate tissue perfusion. The cellular mechanisms producing the remodeling remain unclear. The purpose of this study was to obtain information related to potassium channel function in vascular remodeling associated with chronic changes in mesenteric arteries.

Métodos e Resultados:

Male Wistar rats (155 ± 10 g) were anesthetized with ketamine and xylazine (130 mg/kg and 0.3 mg/kg IP, respectively). Vascular remodeling was induced by blood flow-modifying surgery. High Flow (HF) group of animals alternating 3rd, 5th e 7th first-order mesenteric arteries (MA) were ligated to shunt blood flow through the 4th and 6th intermittent patent arteries. Surgical procedures were similar in Sham animals without artery occlusion. After 15 days, a segment of MA from HF and Sham were isolated and pinned to the Sylgard[®] base of a recording chamber. Preparations were continuously superfused with physiological saline at 35°C and bubbled with O₂ 95% and CO₂ 5%. Resting membrane potential (E_m) of SMCs were recorded using microelectrodes filled with 3 M KCl ($30\text{-}50 \text{ M}\Lambda$) in the presence of L-NNA (100 μM) and indomethacin (10 μM). For isolation of rat mesenteric SMCs, the HF and Sham arteries were removed after 15 days of surgery and were enzymatically dispersed. To record potassium channel currents (I_K) in SMCs we used whole-cell patch-clamp configuration (25°C). Experiments were performed using standard pulse protocols. The basal E_m of SMCs from Sham and HF mesenteric arteries was -51.3 ± 1.2 mV ($n=3$) and -38.6 ± 0.9 mV ($n=3$), respectively. The inhibitory effects of glibenclamide (10 μM), a K_{ATP} channel blocker, was seen only in SMCs from HF segments (-31 ± 1 mV, $n=3$) vs. Sham (-51 ± 0.57 mV, $n=3$). Blockade of K_v and maxi-K channels with 4-aminopyridine (5mM) and tetraethylammonium (1mM) depolarized the SMCs by ≈ 10 mV in Sham and HF mesenteric segments. In myocytes from HF arteries the current density was inhibited by 37% at +30mV compared with Sham.

Conclusões: These results demonstrate that reduced function of both I_{Kv} and K_{ATP} channels may play a critical role to sustained membrane depolarization in a vascular remodeling induced by chronic elevated hemodynamic stress.

16.014

CARACTERIZAÇÃO DE UMA ECTO-NUCLEOTÍDEO PIROFOSFATASE/ FOSFODIESTERASE (E-NPP) EM PLAQUETAS DE RATOS. ¹Fürstenau, C. R.; ¹Trentin, D. S.; ²Barreto-Chaves, M. L.; ¹Sarkis, J. J. F.; ¹Bioquímica ICBS-UFRGS; ²Anatomia ICB III-USP

Objetivo:

Os nucleotídeos extracelulares da adenina (ATP e ADP) e outras purinas medeiam vários eventos em diferentes tecidos. No sistema vascular, o ADP induz a agregação plaquetária e o ATP é um inibidor competitivo desta agregação. O objetivo deste estudo é caracterizar cineticamente uma atividade E-NPP na superfície de plaquetas intactas de ratos como parte de um múltiplo sistema de hidrólise extracelular de nucleotídeos.

Métodos e Resultados:

Plaquetas intactas de ratos *Wistar* machos adultos foram obtidas conforme descrito anteriormente (Blood, 64:896, 1984). Os ensaios foram realizados em 0.2 mL de um meio de reação contendo Tris HCl, NaCl, KCl, glicose e CaCl₂, pH 8.9. A reação foi iniciada com *p*-nitrofenil-5'-timidina-

monofosfato (5'-TMP) - um substrato artificial marcador para esta atividade enzimática. Após 80 minutos de incubação a 37°C, a reação foi parada com a adição NaOH 0.2 N. Os resultados mostram uma atividade enzimática que exhibe as principais propriedades bioquímicas já descritas para as E-NPPs: a dependência de pH alcalino (pH 8.9); a necessidade de cátions divalentes; e a inibição completa por quelantes de íons metálicos (EDTA 0.1 mM). Além disso, os valores de K_m e V_{max} para a hidrólise de 5'TMP foram 106 ± 17.83 μ M e 3.44 ± 0.18 nmol *p*-nitrofenol/min/mg (média \pm DP, n=5), respectivamente.

Conclusões:

Em plaquetas, a ecto-apirase e a ecto-5'-nucleotidase já estão descritas (Mol Cel Biochem, 129:47, 1993). Neste estudo, caracterizamos uma E-NPP na superfície plaquetária como sendo parte de um múltiplo sistema para a degradação extracelular de nucleotídeos. Estes dados são relevantes, já que estas enzimas podem atuar em condições fisiológicas diferentes e podem ser reguladas de formas distintas. Além disso, a presença de uma E-NPP representa uma nova abordagem sobre a sinalização purinérgica em plaquetas, podendo ampliar as possibilidades de terapias anti-plaquetárias.

16.015

CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO NA CARDIOMIOPATIA INDUZIDA POR HIPERATIVIDADE SIMPÁTICA. ¹Bacurau, A. V. N.; ¹Ferreira, J. C. B. ^{**}; ²Moriscot, A.; ²Miyabara, E. H. ^{**}; ²Costa Rosa, L. F. B. P.; ³Chiavegatto, S.; ¹Brum, P. C.; ¹EEF-USP ²ICB-USP; ³InCor

Objetivo:

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de alta incidência e mau prognóstico, caracterizada por fadiga, dispnéia e grande limitação aos esforços físicos. Essas alterações não estão apenas limitadas ao comprometimento cardíaco, mas em parte, são decorrentes também de alterações morfo-funcionais da musculatura esquelética. O objetivo deste estudo foi avaliar o fenótipo muscular esquelético de camundongos nocaute para os receptores α_2A/α_2C adrenérgicos (KO) que apresentam cardiomiopatia induzida por hiperatividade simpática e 50% de mortalidade aos seis meses de idade.

Métodos e Resultados:

Foram utilizados 56 camundongos machos da linhagem C57BL/6J aos 3 meses de idade, sendo 33 controles (CO) e 23 KO. Para avaliação da tolerância à realização de esforço físico foi realizado teste progressivo em esteira rolante (velocidade inicial de 6 m/min com incrementos de 3 m/min a cada 3 min até a exaustão). A fração de encurtamento (FS) foi avaliada por ecocardiografia, e a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) foram analisadas por plestimografia de cauda. Para a avaliação da atividade locomotora espontânea, utilizamos o teste de campo aberto (5 min). Para determinação do tipo de fibra muscular foi usada a técnica de histoquímica para miosina ATPase. A cinética da fosfofrutoquinase (PFK) foi avaliada por método colorimétrico. Aos 3 meses de idade, onde a cardiomiopatia está em fase inicial, observou-se taquicardia basal (643 ± 9 vs 555 ± 1 bpm, $p < 0,001$) e redução de 4,22% ($p < 0,05$) da FS nos KO vs CO. A atividade locomotora espontânea estava reduzida nos KO (200 ± 10 vs 148 ± 13 quadrantes, $p < 0,05$) porém, a capacidade máxima de realização de esforço não estava alterada. Da mesma forma, não observou-se alteração da atividade máxima da enzima PFK e da distribuição e área de secção transversa das fibras do músculo sóleo dos camundongos KO em relação aos CO nessa mesma faixa etária.

Conclusões:

Embora aos 3 meses de idade já se observe taquicardia e diminuição da FS nos camundongos KO, não observamos alterações morfo-funcionais significantes na musculatura esquelética. Provavelmente isso ocorra devido a fase inicial da cardiomiopatia nesses animais.

16.016

VASCULAR RELAXATION INDUCED BY ISOPRENALINE AND TERBUTALINE: CONTRIBUTION OF THE ENDOTHELIAL CELLS IN NORMOTENSIVE (2K) AND RENAL HYPERTENSIVE (2K-1C) RAT AORTA. ¹Neto, M. A. F.; ²Bendhack, L. M.; ¹Farmacologia FMRP-USP; ²Física e Química FCFRP-USP

Objective: We evaluated the contribution of the endothelial cells to the relaxation to isoprenaline and terbutalina in 2K and 2K-1C rat aortas.

Methods and Results: The increase of the cytosolic Ca^{2+} concentration ($[Ca^{2+}]_c$) in endothelial cells can activate nitric oxide (NO) production. We measured the $[Ca^{2+}]_c$ in presence of the β -adrenoceptor agonists using the fluorescent probe Fura-2/AM excited at 340 and 380 nm, recorded at 510 nm emission (expressed by the fluorescence of the ratio $\Delta 340/380$ nm). $[Ca^{2+}]_c$ was similarly increased by isoprenaline in 2K (0.123 ± 0.013 , $n=3$) and in 2K-1C (0.126 ± 0.016 , $n=3$) endothelial cells. Terbutaline-induced increase was higher in 2K (0.129 ± 0.021 , $n=3$) than in 2K-1C (0.110 ± 0.018 , $n=3$). Aorta rings were contracted with phenylephrine (CE_{50}) and cumulative concentration-response curves to β -adrenergic agonists (0,1 nmol/L to 10 μ mol/L) were constructed. In intact-endothelium and in denuded aortas, the maximum relaxation (E_{max}) to isoprenaline was similar in 2K ($91.1 \pm 2.4\%$, $n=6$; $84.9 \pm 5.1\%$, $n=6$) and 2K-1C ($86.3 \pm 2.9\%$, $n=6$; $90.7 \pm 3.3\%$, $n=6$), respectively. However, the potency (pEC_{50}) was higher in 2K than in 2K-1C aortas (7.42 ± 0.19 ; 7.05 ± 0.18) and (7.09 ± 0.03 ; 6.40 ± 0.05) with and without endothelium, respectively. In intact-endothelium the relaxation to isoprenaline was potentiated in both 2K and 2K-1C aortas. The E_{max} to terbutaline was higher in 2K-1C ($65.6 \pm 2.0\%$, $n=6$) than in 2K ($44.5 \pm 1.3\%$, $n=6$) intact-endothelium aortas, but it was similar in denuded aortas: 2K ($33.6 \pm 1.7\%$, $n=6$) and in 2K-1C ($28.3 \pm 2.8\%$, $n=6$). The potency was higher in 2K (6.77 ± 0.13 ; 6.25 ± 0.05) than in 2K-1C aortas (6.06 ± 0.05 , 5.77 ± 0.07) with and without endothelium, respectively.

Conclusion: Our results indicate that the endothelial cells contribute to isoprenaline and terbutalina - induced vascular relaxation in 2K and 2K-1C rat aorta.

16.017

EFEITO *IN VITRO* DA ANGIOTENSINA II SOBRE A HIDRÓLISE EXTRACELULAR DOS NUCLEOTÍDEOS ATP, ADP E AMP POR PLAQUETAS DE RATOS. ¹Trentin, D. S.; ¹Furstenau, C. R. *; ²Barreto-Chaves, M. L.; ¹Sarkis, J. J. F. ¹Bioquímica ICBS-UFRGS; ²Anatomia ICB III-USP

Objetivo:

A angiotensina II (ANG II) é um peptídeo vasoconstritor que, fisiologicamente, induz a ativação plaquetária e promove sua agregação, podendo participar do processo trombótico, já que as plaquetas expressam o receptor AT1 de ANG II em sua superfície. Considerando que o ADP atua sobre as plaquetas regulando sua agregação e modificando sua forma, e que o ATP, inibe competitivamente esta agregação induzida por ADP, o objetivo deste estudo foi verificar o possível efeito modulatório deste hormônio sobre as enzimas de degradação extracelular de nucleotídeos.

Métodos e Resultados:

Foram coletadas plaquetas de ratos machos Wistar adultos, pesando cerca de 250g. As hidrólises de ATP, ADP e AMP foram determinadas em 0,2 mL de um meio de reação contendo TRIS-HCl, pH 7.5, NaCl, KCl, glicose, $CaCl_2$ ou $MgCl_2$ e 0.5 mM de ATP, ADP ou AMP como substratos. ANG II, em diferentes concentrações (1.0, 5.0, 10 e 50 nM), foi adicionada ao meio e a concentração de proteína utilizada foi de 20 μ g/tubo. A incubação foi realizada a 37°C por 60 minutos. A quantidade de Pi liberado foi medida por método colorimétrico. Os resultados obtidos demonstram que a ANG II nas concentrações de 5.0 e 10 nM ativou a hidrólise de ADP em plaquetas de ratos em 19,08% e 23,15%, respectivamente. Por outro lado, nenhum efeito foi observado quando a ANG II foi adicionada aos meios contendo ATP e AMP.

Conclusões:

Tendo em vista que a ANG II possui propriedades vasoconstritoras e que o ADP é indutor de agregação plaquetária, os resultados deste trabalho apontam para uma resposta protetora da ANG II, uma vez que este hormônio promove ativação no processo de hidrólise do ADP por plaquetas e não aumenta a degradação de AMP até adenosina, um nucleosídeo vasodilador. Assim, a ANG II asseguraria um estado de equilíbrio e homeostasia, tanto por impedir a oclusão por agregação plaquetária, como também a dilatação vascular excessiva.

16.018

MATRIX METALLOPROTEINASE-2 (MMP-2) CONTRIBUTES TO THE VASCULAR DYSFUNCTION OF RENOVASCULAR HYPERTENSION. ¹Figueiredo-Lopes, L.; ¹Martinez M. L.

L.**; ¹Souza-Tarla, C. D.**; ²Gerlach, R. F.; ¹Tanus-Santos, J. E.; ¹Farmacologia FMRP-USP; ²Morfologia, Estomatologia e Fisiologia FORP-USP

Objetivo:

Recent studies have shown that MMP-2 regulates vascular tonus, at least in part, through the release of vasoconstrictors or decrease of vasodilators. In this study, we examined the role of MMP-2 in renovascular hypertension-induced vascular dysfunction.

Métodos e Resultados:

Male Wistar rats (200-250 g) were used in this study. Renovascular hypertension (RH group) was produced by placing a silver clip (0.2 mm ID) on the left artery under anesthesia. Normotensive (Sham group) rats were submitted to laparotomy only. N=6/group. Systolic arterial pressure (SAP) was measured by tail cuff method. Rats were considered hypertensive when SAP was higher than 160 mmHg. Vascular reactivity was examined in isolated aortic rings. Endothelium-dependent relaxation to acetylcholine (Ach) in the presence or absence of doxycycline (an inhibitor of MMPs) was studied. Gelatin zymography from aorta were performed. Samples were subjected to electrophoresis on 12% SDS-PAGE co-polymerized with gelatin (0.1%). Gels were washed Triton X-100 and incubated at 37°C for 16 h in Tris-CaCl buffer, and stained with Coomassie Brilliant Blue. Enzyme activity was assayed by densitometry.

SAP was 131 ± 3 mmHg in Sham group and 225 ± 3 mmHg in RH group (P<0.0001). Emax (maximum relaxation) induced by Ach was 99 ± 1% in Sham group, and 38 ± 1% in RH group (P<0.0001). Incubation with doxycycline significantly increased Emax in RH group (from 38 ± 1% to 44 ± 1%, P<0.0001). Higher MMP-2 activities were seen in aortas from RH rats compared with Sham group (2.5 ± 0.2 arbitrary units (AU) vs. 1.7 ± 0.2 AU, respectively; P=0.006).

Conclusões:

The findings that MMP-2 increased in aortas from RH rats, and that doxycycline partially restored the vascular function in RH rats suggest that MMP-2 plays a significant role in renovascular hypertension-induced vascular dysfunction.

16.019

NICOTINE ACUTELY INCREASES PLASMA MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP)-9 ACTIVITY. ¹Palei, A. C. T.; ² Gerlach, R. F.; ¹Tanus-Santos, J. E.; ¹Farmacologia FMRP-USP; ²Morfologia, Estomatologia e Fisiologia FORP-USP

Objetivo:

Matrix metalloproteinases (MMPs) break down the extracellular matrix and may affect the cardiopulmonary system. Nicotine is a major component of smoke and is involved in the alterations of the cardiopulmonary system in smokers. We examined whether nicotine acutely increases MMP-2 and MMP-9 activities in the plasma.

Methods: Blood samples were drawn into citrate tubes after drawing from eight healthy volunteers. Aliquots of whole blood samples were incubated at room temperature for 30 min with nicotine 0 nM (vehicle), 50 nM, or 150 nM. After incubation, blood samples were centrifuged (1000 g for 15 min) and gelatin zymography of MMP-2 and MMP-9 from plasma samples were performed under non-reducing conditions on 7% polyacrylamide co-polymerized with gelatin 1%, as the substrate. Gels were washed Triton X-100, incubated at 37°C for 16 h in Tris-CaCl₂ buffer and stained with Coomassie Brilliant Blue. Enzyme activity was assayed by densitometry. All results for each subject were normalized by the results obtained after incubation with vehicle. **Results:** While nicotine 50 nM did not significantly change MMP-9 activity, nicotine 150 nM increased total MMP-9 activity in plasma by 166 ± 86% (N=8; P<0.05). However, no significant changes were seen in plasma MMP-2 activity (86 ± 14% and 100 ± 19% after incubation with 50 nM and 150 nM, respectively).

Conclusões:

Our results show that 150 nM nicotine, which is approximately the plasma concentration of nicotine achieved after smoking 3 cigarettes, significantly increased MMP-9 activity, thus suggesting a possible mechanism by which nicotine may cause injury to the cardiopulmonary system in smokers.

16.020

EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBIO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO DO MÚSCULO CARDÍACO EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS. ¹ Schenkel, P.; Rossetto, E.; Bertagnolli, M.; Belló-Klein, A. Fisiologia UFRGS

Objetivo:

Avaliar o efeito do treinamento aeróbio crônico, de moderada intensidade, sobre a pressão arterial e o estresse oxidativo do músculo cardíaco em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Métodos e Resultados:

Ratos SHR e seus controles Wistar-Kyoto, divididos em três grupos: Wistar-Kyoto sedentário (WKY, n=8), SHR sedentário (SHR-S, n=8) e SHR treinado (SHR-T, n=9) foram submetidos a um protocolo de treinamento aeróbio 1h por dia, 5 vezes por semana, durante 10 semanas. Antes do início do protocolo de exercício, foi confirmada a hipertensão nos SHR, a partir da medida da pletismografia na artéria caudal. Ao término do treinamento, os animais tiveram a artéria femoral direita canulada para medida da pressão arterial e frequência cardíaca, utilizando o sistema de aquisição CODAS. Os animais foram mortos por deslocamento cervical e o coração foi rapidamente extraído para análise da lipoperoxidação (QL) e atividade enzimática antioxidante. Os animais SHR-T apresentaram atenuação (10%) da PAS em relação aos SHR-S. Os níveis de nitritos e nitratos cardíacos mostraram-se significativamente reduzidos (32%) nos SHR-S em relação aos WKY, sendo esses restabelecidos no grupo SHR-T. A QL não mostrou-se significativamente aumentada nos SHR-S em relação aos WKY, apesar da redução da SOD (20%) observada naqueles animais. O treinamento físico (SHR-T) restabeleceu a atividade da SOD e reduziu (32%) a QL em relação aos SHR-S. A atividade das enzimas CAT e GPx não mostrou-se alterada nos diferentes grupos.

Conclusões:

Os dados obtidos apontam que, possivelmente, o exercício físico age regulando o sistema de defesa antioxidante e atenuando a pressão arterial em ratos SHR. Atribui-se esses efeitos a regulação do metabolismo do NO e aumento da atividade da enzima antioxidante SOD observados nos animais submetidos ao protocolo de treinamento.

16.021

EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO NAS PROPRIEDADES DE TRANSDUÇÃO DINÂMICA DO NERVO VAGO CARDÍACO EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS. Barbosa Neto, O.; Silva, V. J. D. Ciências Biológicas FMTM

Objetivo:

No presente estudo avaliamos os efeitos do treinamento físico por natação sobre as propriedades de transdução dinâmica do nervo vago cardíaco em ratos espontaneamente hipertensos por meio de estimulação elétrica dinâmica e análise função de transferência entre o estímulo elétrico vagal e a resposta de frequência cardíaca (FC).

Métodos e Resultados:

Dezesseis animais SHR machos com cerca de 45-50 semanas de idade foram separados em dois grupos: grupo treinado (n=7), submetido a um protocolo de treinamento físico por natação durante nove semanas e grupo sedentário (n=9), controle não treinado. Ao final do período de treinamento, após anestesia, os animais sofreram cirurgia de canulação de artéria e veia femorais para registro direto de pressão arterial (PA) e administração de drogas, respectivamente. Vinte e quatro horas depois, medidas diretas da PA foram realizadas por um período basal de 30 minutos seguidas pelo duplo bloqueio farmacológico seqüencial do sistema nervoso autônomo cardíaco pela atropina (4mg/Kg, i.v.) e propranolol (5mg/Kg, i.v.), a fim de se estimar o tônus vagal e simpático cardíaco, bem como a frequência intrínseca de marcapasso cardíaca (FIMP). No dia seguinte, após re-anestesia, canulação da artéria carótida direita e isolamento do nervo vago cardíaco direito, o protocolo de estimulação dinâmica do nervo vago na faixa de frequência de 0,1-2,0Hz foi realizado e analisado por meio de análise função de transferência, a qual permite estimar a coerência, desvio de fase e magnitude da função de transferência. Os valores basais de PA sistólica (PAS) e FC foram de 180±14 mmHg e 337±6 bpm (versus 222±7 mmHg e 408±10 bpm no grupo sedentário, respectivamente, p<0,01). A menor FC observada no grupo treinado foi associada a uma significativa redução no tônus simpático cardíaco (+107±15 bpm versus +147±2 bpm no grupo sedentário, p<0,05) sem modificação no tônus vagal e na FIMP. A resposta da FC frente a

estimulação elétrica dinâmica do nervo vago, avaliada pelas magnitudes da função de transferência nas faixas de baixa (0,2-0,8 Hz) e alta frequência (1,0-2,0 Hz) não foram diferentes daquelas observadas em animais sedentários ($1,8 \pm 0,5$ ms/Hz e $1,3 \pm 0,2$ ms/Hz versus $1,8 \pm 0,7$ ms/Hz e $1,1 \pm 0,4$ ms/Hz, respectivamente, $p=ns$). A coerência e o desvio de fase também não diferiram entre os grupos.

Conclusões:

Estes dados indicam que a redução da PA e bradicardia observadas após treinamento físico por natação em SHR estão associadas a uma queda do tônus simpático cardíaco mais do que a uma alteração na função vagal cardíaca. Tais alterações podem estar implicadas no efeito anti-hipertensivo e cardio-protetor do treinamento físico na hipertensão arterial sistêmica.

16.022

EFEITO DO SULFATO DE COBRE SOBRE A FUNÇÃO CARDÍACA *IN VIVO* DE TILAPIAS TAILANDESAS *OREOCHROMIS NILOTICUS NILOTICUS*. Waldemarin, K. C. A.; Monteiro, D. A. **; Rantin, F. T.; Kalinin, A. L. Departamento de Ciências Fisiológicas UFSCar

Objetivo:

O sulfato de cobre (Cu_2SO_4) é um fungicida/algicida inorgânico mundialmente usado para o controle de algas em lagos, reservatórios e tanques de piscicultura. Alguns trabalhos apontam uma grande toxicidade do Cu_2SO_4 para peixes, incluindo colapso cardiovascular. O presente trabalho analisou a frequência cardíaca (f_H) e o ECG (intervalo RR e duração do potencial de ação ventricular - V_{APD}) de peixes controle (G1) e tratados com Cu_2SO_4 (G2).

Métodos e Resultados:

Exemplares adultos de tilápia ($Wt = 391,1 \pm 44,1$ g) foram mantidos em laboratório por um período de 90 dias após o qual, o tratamento com Cu_2SO_4 (1ppm por 96 horas) foi iniciado. Subseqüentemente, os grupos G1 ($n = 8$) e G2 ($n = 8$) sofreram cirurgia para implante de eletrodos para análise dos parâmetros cardíacos. Após 24 horas, os ECGs foram obtidos na derivação DI da eletrocardiografia padrão, durante 120 min. A análise de variância (ANOVA) complementada pelo teste de Tukey-Kramer foi utilizada para verificar diferenças significativas entre os diferentes tratamentos ($p < 0,05$). Os resultados são mostrados na tabela abaixo:

Tempo

Tempo (min)	f_H (bpm)		Intervalo RR (ms)		V_{APD} (ms)	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2
30	$22,7 \pm 1,7$	$44,9 \pm 3,4$	$2657,0 \pm 125,1$	$1397,7 \pm 111,0$	$1146,0 \pm 19,2$	$772,7 \pm 73,7$
60	$22,3 \pm 1,6$	$44,3 \pm 3,4$	$2661,7 \pm 206,2$	$1398,7 \pm 104,9$	$1157,3 \pm 22,4$	$746,3 \pm 66,6$
90	$21,3 \pm 1,9$	$44,2 \pm 2,8$	$2797,0 \pm 136,0$	$1462,3 \pm 137,3$	$1150,7 \pm 31,7$	$749,0 \pm 72,0$
120	$21,9 \pm 1,7$	$43,1 \pm 4,0$	$2797,7 \pm 157,6$	$1535,4 \pm 184,6$	$1162,7 \pm 43,3$	$735,3 \pm 68,7$

Conclusões:

O Cu_2SO_4 teve efeito cronotrópico positivo, provavelmente devido à liberação de catecolaminas. O encurtamento de V_{APD} sugere aumento na velocidade de difusão iônica e, conseqüentemente, no potencial de ação cardíaco. Porém, a redução do intervalo RR em G2 pode ser indicativa de cardiopatia.

16.023

ATIVIDADE DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA CARDIOMIOPATIA INDUZIDA POR HIPERATIVIDADE SIMPÁTICA. ¹Ferreira, J. C. B.; ¹Bacurau, A. V. N. *; ¹Oliveira, E. M.; ²Krieger, J. E.; ¹Brum, P. C. ¹Biodinâmica do Movimento Humano USP; ²Genética e Cardiologia Molecular InCor-HC-FMUSP

Objetivo:

Verificar o comportamento dos componentes do sistema renina-angiotensina (SRA) na cardiomiopatia induzida por hiperatividade simpática em camundongos nocaute para os receptores α_{2A}/α_{2C} -adrenérgicos (KO) ao longo dos 3, 5 e 7 meses de idade. Esses camundongos apresentam cardiomiopatia induzida por hiperatividade simpática com disfunção ventricular e intolerância a realização de esforço.

Métodos e Resultados:

Foram utilizados 42 camundongos C57/BL6 (WT) e 53 camundongos KO. As variáveis analisadas ao longo dos 3, 5 e 7 meses de idade foram: 1) distância percorrida em um teste progressivo máximo até exaustão em esteira rolante (TPM); 2) pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) avaliados por pletismografia de cauda; 3) frações de encurtamento (FS) e ejeção (EF) avaliadas pelo ecocardiograma e 4) atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) no coração (local), soro (circulante) e pulmão por método fluorimétrico.

Aos 3 meses, quando a cardiomiopatia ainda está em um estágio inicial, observou-se aumento significativo da atividade da ECA local (13 ± 1 vs. 24 ± 3 uF/min/mg/ul) e taquicardia basal nos KO, porém não verificou-se diferenças significantes na PA, FS, EF, tolerância ao esforço e atividade da ECA circulante, rim e pulmão entre WT e KO. Já aos 5 e 7 meses, onde a cardiomiopatia é moderada e severa, respectivamente, não observou-se diferença significativa na ECA local, mas um aumento significativo tanto na ECA circulante ($44 \pm 2,5$ vs. $54 \pm 3,8$ uF/min/ul) quanto pulmonar, o que sugere um aumento na ECA sistêmica. Além disso, os KO nessa faixa etária apresentam intolerância ao esforço, taquicardia basal e disfunção sistólica.

Conclusões:

Os resultados sugerem que nesse modelo genético de cardiomiopatia induzida por hiperatividade simpática há uma hiperativação em paralelo do SRA, representado pelo aumento da ECA local aos 3 meses e sistêmica aos 5 e 7 meses de idade. Os mecanismos envolvidos na regulação diferenciada da atividade da ECA local e sistêmica com a progressão da doença estão sendo investigados.

16.024

EFEITO DA MICROINJEÇÃO DE HISTAMINA NA AMÍGDALA MEDIAL SOBRE O CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL EM RATOS. ¹Quagliotto, E. ^{**}; ¹Neckel, H. ^{**}; ²Herter, M. ^{*}; ²Schuch, L. ^{*}; ²Rasia Filho, A. A.; ²Dal Lago, P. ¹Neurociências UFRGS; ²Ciências Fisiológicas FFFCMPA

Objetivo:

A amígdala modula comportamentos e promove ajustes da função cardiovascular e a histamina parece estar envolvida com tais atividades. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da microinjeção de histamina no núcleo medial pósterodorsal (MePD) sobre o controle cardiovascular de ratos.

Métodos e Resultados:

Machos Wistar foram anestesiados e submetidos à cirurgia estereotáxica para implantação de cânula unilateral (à direita) na MePD. No quinto dia pós-cirúrgico, os animais foram anestesiados e submetidos à colocação de cateter de polietileno no interior da artéria aorta abdominal e da veia cava inferior. Um dia após a canulação dos vasos, os animais foram microinjetados com solução salina (0,3µl, n=5) ou histamina (100nM / 0,3 µl, n=7) na MePD. Sinais de pressão arterial (PA) foram gravados por 3 minutos em período basal controle e, a seguir, foram microinjetadas as substâncias e testadas as variáveis de interesse. Os reflexos pressores foram testados pela injeção de fenilefrina e nitroprussiato de sódio e os quimiorreceptores, pelo cianeto de potássio, todos em diferentes doses crescentes. Os resultados foram comparados pelo teste de Mann-Whitney e pelo teste "t" de Student, conforme a distribuição dos dados, com $\alpha=5\%$. Os resultados iniciais indicam que: (1) os valores de frequência cardíaca são menores após a histamina (média \pm DP; pré-injeção= $376,1 \pm 39$ vs pós-injeção= $359,3 \pm 32,8$ bpm; $p=0,05$); enquanto os valores de PA não apresentaram diferenças estatisticamente significantes; (2) a sensibilidade dos pressorreceptores analisada pela curva pressórica mostrou uma tendência de ser maior nos animais microinjetados com histamina quando comparados com o grupo salina ($-5,47 \pm 2,5$ vs $-3,5 \pm 1,16$ bpm/mmHg; $p=0,10$); e, (3) as respostas cardiovasculares durante o quimiorreflexo não foram diferentes entre os grupos estudados.

Conclusões:

Os presentes dados sugerem que a microinjeção de histamina na MePD é capaz de modular a frequência cardíaca em repouso e a sensibilidade pressorreceptora.

16.025

COMPLEXO NITROSILO DE RUTÊNIO COMO AGENTE DOADOR DE ÓXIDO NÍTRICO. ESTUDO DO RELAXAMENTO VASCULAR VIA GMPC E ATIVAÇÃO DOS CANAIS PARA K^+ .

¹Molin, J. C.*; ²Sauaia, M. G.**; ¹Silva, R. S.; ¹Bendhack, L. M. ¹Física e Química, FCFRP-USP; ²Química FFCLRP-USP

Objetivo:

Avaliar o efeito relaxante do complexo e o mecanismo pelo qual esse relaxamento ocorre

Métodos e Resultados:

Curvas concentração-efeito para o composto *cis*-[Ru(bpy)₂(pz)(NO)](PF₆)₃ (Esquema 1) (100nM a 70uM) foram feitas sobre a pré-contracção com fenilefrina (100nM) ou KCl (60mM) em aortas de ratos sem endotélio, na presença ou ausência do bloqueador não-seletivo de canais para K⁺ tetraetilamônio (TEA 1mM), inibidor da guanilato-ciclase ODQ (1uM) ou seqüestradores de NO oxihemoglobina (HBO₂) (10uM) e hidroxocobalamina (100uM). Todos os experimentos foram realizados em ambiente escuro. Foram analisados os valores de relaxamento máximo (Emax) e a potência do complexo pelo valor de log da concentração que promoveu 50% do Emax (pD₂). Resultados: O composto relaxou totalmente a resposta contrátil induzida com fenilefrina (Emax: 100,8 ± 0,8% e pD₂: 5,06 ± 0,08, n=9) e a contracção induzida com KCl foi parcialmente reduzida (Emax.: 28,6 ± 5,9% e pD₂: 4,62 ± 0,06, n=5). O TEA reduziu o Emax: 51,9 ± 12,3%, n=7 (p<0,01) e a HBO₂ reduziu o pD₂: 5,44 ± 0,24, n=7 (p<0,01). O ODQ reduziu tanto Emax (85,54 ± 2,56%, p<0,01, n=5) como pD₂ (4,66 ± 0,16, p<0,01). A hidroxocobalamina praticamente aboliu a resposta relaxante do composto, porém inibiu parcialmente o efeito relaxante do doador de NO, nitroprussiato de sódio: Emax (76,7 ± 6,8%, n=4) e pD₂ (6,62 ± 0,05).

Conclusões:

Os nossos resultados demonstram que o complexo promove relaxamento via guanilato-ciclase e ativação de canais para K⁺ e que a liberação de NO ocorre no meio intracelular e é sensível à hidroxocobalamina.

16.026

EFEITO VASODILATADOR DA RILMENIDINA EM LEITO ARTERIAL MESENTÉRICO DE RATOS.

Silva, M. M.*; ² Rangel, B. M.*; Costa, C. A.*; Brandão, R.*; Carvalho, L. C. R. M.; Tano, T.; Resende, A. C.; Soares de Moura, R. Farmacologia e Psicobiologia, UERJ

Objetivo:

A rilmenidina é um anti-hipertensivo de ação central largamente utilizado no tratamento da hipertensão essencial. Não existem evidências de um efeito vasodilatador periférico da rilmenidina que poderia contribuir para sua ação anti-hipertensiva. Portanto, nosso estudo tem o objetivo de avaliar um possível efeito vasodilatador da rilmenidina em leito arterial mesentérico de rato (LAM). Além disso, avaliamos a contribuição do óxido nítrico (NO), prostaglandinas e do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) para esta resposta.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos (250-350 g) foram sacrificados em câmara de CO₂, e o LAM foi isolado e perfundido segundo McGregor (J. Physiol., 177, 21: 1965). A resposta vascular induzida pela rilmenidina foi avaliada na preparação pré-contráida com norepinefrina (6-30 µM), na ausência ou presença de inibidores específicos. A rilmenidina (10-300 nmol) induziu um efeito vasodilatador dose-dependente que foi significativamente (p<0,05) reduzido pela remoção do endotélio com ácido deoxicólico (2.5 mM). O efeito vasodilatador da rilmenidina (300 nmol) ainda foi reduzido (p<0,05) pelo tratamento do LAM com L-NAME (0,3 mM, 68±6 vs 45±7%), L-NAME + K⁺ elevado (45 mM, 48 ± 3 vs 14 ± 4%) e ioimbina (3µM, 51.2 ± 7 vs 35.7 ± 4%). Entretanto, a indometacina (3 µM), a glibenclamida (1µM) e 4-aminopiridina (1 mM) não modificaram a resposta vasodilatadora da rilmenidina.

Conclusões:

Os resultados demonstram que a rilmenidina induz um efeito vasodilatador dependente de endotélio e mediado por receptores α₂-adrenérgicos. Esta resposta envolve provavelmente a liberação de NO e EDHF e é independente da liberação de prostaglandinas ou da ativação de canais de K⁺ dependentes de voltagem e ATP.

16.027

MECHANISMS INVOLVED IN VASODILATOR ACTION OF DIOCLEIN IN BASILAR ARTERIES OF RAT. Schettino, M. A.; Lemos, V. S.; Cortes, S. F. Fisiologia e Farmacologia, ICB-UFMG

Objetivo:

The aim of the present work was to evaluate the vasodilator effect of the flavanone dioclein and the mechanism of action involved in rat basilar arteries.

Métodos e Resultados:

Male Wistar rats (300-400g) were sacrificed by decapitation, and the basilar artery was excised. 1.5-2.0 mm arterial rings were mounted in a wire myograph filled with Krebs-Henseleit solution, maintained at 37°C and under a resting tension of 0.2 g.

The dioclein showed a biphasic concentration-dependent vasodilator effect in arterial rings containing a functional endothelium (n=5), with IC₅₀ values of 15.0 ± 6.2 nM and 14.5 ± 2.1 μM for the high and low affinity sites, respectively. In endothelium-denuded arteries (n=5) the effect of dioclein was shifted to the right, without modification of its maximal effect. Arteries pre-contracted with high KCl concentration (80mM, n=5) the curves to dioclein were significantly shifted to the right. L-NAME (100 μM, n=6) did not modify the effect of dioclein. However, indomethacine (10 μM, n=5) induced a significant inhibition on dioclein vasorelaxant effect. Antagonists of muscarinic and B₂ receptors, atropine (1μM, n=5) and Hoe-140 (1μM, n=4), did not modify the effect of dioclein. Interestingly, naloxone (10μM, n=5) and bicuculine (10μM, n=5), respective antagonists of opioid and GABA_A receptors, inhibited the effect of dioclein only in the presence of a functional endothelium.

Conclusões:

Dioclein induces a biphasic concentration-dependent vasodilator effect in basilar rings of rat. The high affinity site activated by dioclein seems to be dependent of a functional endothelium and on the activation of opioid and GABA-A receptors, but independent on the formation of NO. The low affinity site seems to be activated by a non-selective effect of dioclein in the vascular smooth muscle.

16.028

COMPARATIVE STUDY OF SILDENAFIL ANALOGUES IN THE RABBIT ISOLATED AORTA. ¹Flores, H. A.; ¹Priviero, F. B. M.*; ¹Teixeira, C. E.; ¹Antunes, E.; ²de Nucci, G.; ¹Farmacologia UNICAMP; ²Farmacologia USP

Objetivo:

Sildenafil (SILD), which is a cGMP-specific PDE5 inhibitor, is used for the treatment of erectile dysfunction. Inhibition of PDE5 also relaxes vascular tissues. We developed 3 new analogue molecules of SILD (SILD-6, SILD-7 and SILD-8) in order to investigate others PDE5 inhibitors that could be more selective, potent and with less side effects than SILD. This work aimed to compare the relaxing effects of SILD- and SILD-6, 7 and 8 in rabbit aorta (RbA).

Métodos e Resultados:

Thoracic RbA was isolated and cut in rings. Aortic rings (AR) were mounted in organ baths filled with Krebs Solution. Tension was recorded using a isometric transducer connected to a PowerLab. Concentration-response curves (CRC) to SILD, SILD-6, SILD-7 and SILD-8 (1 nM to 10 μM) were constructed in endothelium intact (E+) and endothelium-denuded aortic rings (E-). SILD-6, SILD-7 and SILD-8 caused a concentration-dependent relaxation in AR. In the E+, the potencies (pEC₅₀) for SILD-6 (6.94 ± 0.09), SILD-7 (6.97 ± 0.06) and SILD-8 (7.03 ± 0.08) were similar to the pEC₅₀ for SILD (7.25 ± 0.07). Endothelium denudation caused a rightward shift in the CRC for SILD-6, SILD-7 and SILD-8 (pEC₅₀: 6.55 ± 0.08; 6.46 ± 0.14; 6.57 ± 0.08, respectively) which was similar to the displacement for SILD (pEC₅₀: 6.41 ± 0.12). In the E+, the maximal responses (E_{MAX}) for SILD-6 (71 ± 2%), SILD-7 (74 ± 3%) and SILD-8 (71 ± 4%) were similar to E_{MAX} for SILD (76 ± 8%). In the E-, the E_{MAX} were similarly diminished for SILD (35 ± 2%), SILD-6 (51 ± 7%), SILD-7 (45 ± 5) and SILD-8 (51 ± 5%).

Conclusões:

In the RbA, sildenafil analogues (SILD-6, SILD-7 and SILD-8) evoked relaxations by a mechanism partially endothelium-dependent which was not distinct from SILD.

16.029

HIPERTROFIA CARDÍACA INDUZIDA PELO TREINAMENTO RESISTIDO: PAPEL DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA. ¹Barauna, V. G.; ¹Oliveira, A. P.*; ¹Duarte, J. F.*; ¹Mattos, K. C.; ²Rosa, K. T.*; ¹Irigoyen, M. C.; ¹Oliveira, E. M.; ¹Educação Física USP ²InCor-HCFMUSP

Objetivo:

Avaliar a participação do Sistema Renina Angiotensina (SRA) sobre a Hipertrofia Cardíaca de ratos submetidos ao treinamento resistido.

Métodos e Resultados:

44 Ratos Wistar foram divididos em 6 grupos: Controle (CO, n=10); Treinado (TR, n=10); Controle e Treinado tratado com Losartan (LOS; 20mg/Kg/d, n=6); e Controle e Treinado tratado com Sal para inibir o SRA circulante (SAL; 1% água, n=6). Protocolo de Treinamento Resistido: 4 séries de 12 repetições, 5x/sem/8sem, com 65-75% de 1 Repetição Máxima (1RM). Ao término do protocolo, foi realizado o exame ecodopplercardiográfico (ECO) para obtenção da hipertrofia cardíaca (HC) corrigida pelo Peso Corporal (PC), aferida pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC). Os animais foram sacrificados e a HC também foi determinada pela razão entre o peso do VE e PC.

Não houve diferença no PC, FC ou PA entre os grupos. Os grupos que treinaram, iniciaram o protocolo com 1RM de aproximadamente 3xPC e terminaram com 5,5xPC. A HC obtida pelo ECO mostrou aumento na massa do VE de 12% entre o grupo CO x TR, 11% entre CO x CO+SAL e de 22% entre CO x TR+SAL. Não houve diferença entre os grupos CO, CO+LOS e TR+LOS (CO, $1,64 \pm 0,08$; CO+SAL, $1,82 \pm 0,19$; CO+LOS, $1,67 \pm 0,24$; TR, $1,84 \pm 0,17$; TR+SAL, $2,01 \pm 0,16$; TR+LOS, $1,66 \pm 0,15$ g/Kg). Resultados semelhantes foram observados pelo peso úmido do VE/PC exceto pelo fato de não haver diferença entre os grupos CO x CO+SAL (CO, $1,98 \pm 0,09$; CO+SAL, $2,03 \pm 0,08$; CO+LOS, $2,00 \pm 0,09$; TR, $2,15 \pm 0,09$; TR+SAL, $2,20 \pm 0,07$; TR+LOS, $2,00 \pm 0,05$ mg/g). As medidas do ECO mostram que a hipertrofia do grupo TR foi proporcional entre as paredes do VE e a cavidade ventricular, enquanto que nos grupos CO+SAL e TR+SAL houve um aumento muito maior na espessura das paredes do VE do que dilatação da cavidade, sendo classificada então como hipertrofia concêntrica.

Conclusões:

Os resultados mostram que o SRA participa da HC induzida pelo treinamento resistido. Uma vez que o estiramento mecânico dos miócitos ativa os receptores AT1, existe a possibilidade de que este seja o mecanismo que está sendo envolvido nesse tipo de hipertrofia, e não uma ação direta da angiotensina II nos receptores AT1.

16.030

EFEITO DO AGONISTA NÃO-PEPTÍDICO DO RECEPTOR MAS DA ANGIOTENSINA-(1-7), AVE 0991, EM CORAÇÕES ISOLADOS DE RATOS. ¹Araújo, A. A. A.*; ¹Jacoby, B. A.*; ²Santos, R. A. S.; ²Almeida, A. P.; ²Castro, C. H.**; ¹Ferreira, A. J.; ¹Morfologia UFMG; ²Fisiologia e Biofísica UFMG

Objetivo:

O composto AVE 0991 é um ligante sintético específico para o receptor Mas da Ang-(1-7), cujas ações são semelhantes às do fragmento biologicamente ativo do sistema renina angiotensina, Ang-(1-7). O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos cardíacos do AVE 0991, uma vez que a Ang-(1-7) apresenta ações cardioprotetoras.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos pesando 250 a 300 gramas foram tratados com AVE 0991 (1 mg/kg) ou veículo (0,15 ml de água/100 g) por gavagem durante 7 (n=3). Para a análise da função cardíaca os corações foram perfundidos pela técnica de Langendorff ao término do tratamento. Após 30 minutos de estabilização, a pressão de perfusão, a tensão sistólica e diastólica, a dT/dt positiva e negativa e a frequência cardíaca foram registrados por um período adicional de 30 minutos. Aos 7 dias de tratamento, a AVE 0991 produziu vasodilatação coronariana, representada por queda de 27 % na pressão de perfusão, acompanhada por uma melhor performance cardíaca, traduzida pelo aumento da tensão sistólica (33 %) e da dT/dt positiva e negativa (37 %), sem alterações significativas na tensão diastólica e na frequência cardíaca.

Conclusões:

Estes resultados sugerem que o agonista não peptídico do receptor Mas da Ang-(1-7), AVE 0991, possui ação vasodilatadora em corações isolados de ratos, além de melhorar a performance cardíaca.

16.031

PARTICIPAÇÃO DA VIA NO-GMP_c E DO EDHF NO EFEITO VASODILATADOR DA CLONIDINA EM LEITO ARTERIAL MESENTÉRICO DE RATO. ¹Pimentel, A. M. L.^{**}; Costa, C. A.^{*}; Brandão, R.^{*}; Silva, M. M.^{*}; Rangel, B. M.^{*}; Carvalho, L. C. R. M.; Tano, T.; Soares de Moura, R.; Resende, A. C. Farmacologia e Psicobiologia UERJ

Objetivo:

O efeito vasodilatador da clonidina é parcialmente reduzido, mas não completamente abolido pelo tratamento com L-NAME em leito arterial mesentérico de rato (LAM) (Figuroa et al, Br. J. Pharmacol, 134:957, 2001), sugerindo que outro(s) mecanismo(s) possam participar deste efeito. Portanto, no presente estudo, avaliamos a participação das prostaglandinas e do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) na vasodilatação induzida pela clonidina, assim como a participação de diferentes subtipos de canais de potássio.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos (250-350 g) foram sacrificados em câmara de CO₂ para o isolamento do LAM. A preparação foi perfundida segundo McGregor (J. Physiol., 177,21: 1965) e contraída com norepinefrina (6-30 µM). A clonidina (10–300 pmol) produziu um efeito vasodilatador dose-dependente que foi significativamente (P<0.05) reduzido pelo antagonista α₂-adrenérgico, ioimbina (3 µM; 44±4 vs 23±2%) e pela remoção do endotélio com ácido deoxicólico (2.5 mM). O efeito vasodilatador da clonidina (300 pmol) também foi reduzido (P<0.05) pelo L-NAME (0.3 µM, 49±4 vs 30±5%) e ODQ (10 µM, 61±2 vs 21±5%). A combinação de L-NAME com K⁺ elevado inibiu completamente a resposta (52±6 vs 1±1%). O tratamento do LAM com caribdotoxina (0.01 µM) + apamina (0.01 µM) reduziu significativamente (P<0.05) a resposta vasodilatadora (68±3 vs 25±7%) da clonidina. Entretanto, a indometacina (3 µM), glibenclamida (1 µM) e 4-aminopiridina (1 mM) não modificaram a resposta.

Conclusões:

Os resultados demonstram que a clonidina induz um efeito vasodilatador mediado por receptor α₂-adrenérgico e dependente do endotélio, envolvendo provavelmente a liberação de NO-GMPC e EDHF. Este efeito é dependente da ativação de canais de K⁺ dependentes de Ca⁺⁺ e independente de prostaglandinas ou da ativação de canais de K⁺ dependentes de voltagem e ATP.

16.032

EFEITOS TEMPORAIS DA INFUSÃO AGUDA DE CHUMBO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE RATOS. Dal Gobbo, R. R.^{*}; Padilha, A. S.; Vassallo, D. V.; Stefanon, I. Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

Investigar os efeitos temporais da infusão aguda de acetato de chumbo (Pb⁺) sobre a pressão arterial e frequência cardíaca (FC) de ratos.

Métodos e Resultados:

Ratos, com 3 meses de idade e peso 270-290g, foram anestesiados com uretana (1,2 g/Kg), canuladas a artéria carótida e veia jugular (PE 50), para medidas de pressão sistólica (PS), diastólica (PD) e FC; e infusão de salina (CT, N=7) ou acetato de Pb⁺ (Pb⁺, N=5, 10µg/Kg), respectivamente. Após 20 min de estabilização, acetato de Pb⁺ foi infundido e a PS, PD e FC foram avaliadas aos 1, 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60,75, 90, 105 e 120 min. As medidas de PS, PD e FC anteriores ao Pb⁺ foram normalizadas como 0 e variações subseqüentes como delta das alterações promovidas pelo Pb⁺ ou salina. ANOVA 1 via; *+p<0,05. A tabela representa as médias±EPM dos deltas de variação temporal (min) da PS e PD (mmHg) e FC (bpm) de ratos CT ou Pb⁺.

	PS CT	PS Pb ⁺	PD CT	PD Pb ⁺	FC CT	FC Pb ⁺
1	1±1,6	-8,6±6,2	-0,8±0,7	-10,6±6,6	0±0	-18,8±11,9
2	0,3±1,2	-4,4±4,9	0,3±2,3	-5,4±4,9	0±0	-16,4±10,1

5	-0,9±1,9	-5,0±5,6	-0,3±1,8	-4,6±5,8	0±0	-16,6±12,2
10	1,4±2,8	-3,4±7,3	-0,8±2,9	-6,2±9,3	0±0	-32,6±13,9
15	-1,9±2,8	-0,6±6,1	-3,1±1,4	-0,6±6,2	0±0	-1,8±16,6
30	6,9±3,1	14,8±4,8	2,6±3,5	9,8±6,9	-3,3±16,0	26,6±18,0
45	1,7±3,3	16,4±7,8*	-0,4±2,9	14,2±5,6	11,7±14,3	44,2±18,7
60	1,3±2,9	16,2±5,9*	0,4±2,7	17,4±5,8	10,6±14,4	44,2±18,6
75	2,1±3,8	18,2±4,3*	-1,4±4,2	21,0±5,3+	0,1±5,1	52,0±22,8
90	1,8±5,3	17,2±4,9*	1,1±5,3	22,4±7,6*+	-0,8±7,8	41,2±17,3
105	-0,3±4,7	22,8±4,5*+	-1,3±5,2	23,2±7,5*+	3,4±11,9	34,2±27,3
120	0,1±4,5	15,8±2,6*	0,3 ±5,4	18,2±6,7	2,0±12,1	34,2±27,3

Após 45', o Pb⁺ elevou a PS (vs 1'). Em 105', o Pb⁺ aumentou a PS quando comparado ao CT (vs CT). 90 e 105' após infusão de Pb⁺, a PD elevou (vs 1') e 75, 90 e 105', a PD no grupo Pb⁺ foi maior do que no grupo CT (vs CT).

Conclusões:

A infusão de acetato de Pb⁺, na dose usada, é capaz de produzir elevações da PS e PD tempo-dependentes em ratos anestesiados.

16.033

DIFERENÇA NO DESENVOLVIMENTO DE INSUFICIÊNCIA VENTRICULAR DIREITA EM RATOS MACHOS E FÊMEAS PELA ADMINISTRAÇÃO DE MONOCROTALINA. Rodrigues, F. P. ^{**}; Serejo, F. C.; Nascimento, J. H. M. ¹Biofísica IBCCF-UFRJ

Objetivo:

O modelo de hipertensão arterial pulmonar (HAP) induzida pela administração de monocrotalina vêm sendo extensivamente estudado e caracterizado desde a sua descrição na segunda metade da década de 1960 (Lab Invest. 16: 875, 1967) Atualmente é utilizado para investigação de drogas com ação antiinflamatória e vasodilatadora. Os trabalhos realizados com este modelo, entretanto, utilizaram somente um dos gêneros em suas investigações.

Nosso objetivo foi avaliar se há diferença entre os gêneros no desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita conseqüente ao aumento da pós-carga do ventrículo direito (VD) induzida pela administração de monocrotalina, em ratos.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos (M) e fêmeas (F) com 6 semanas de idade foram tratados com uma injeção única de monocrotalina na dose de 50mg/kg via intraperitoneal. Passadas três semanas da administração da droga os animais foram avaliados por ecocardiograma, teste de esforço cardiopulmonar e pesagem do coração e pulmões, além de analisada a taxa de sobrevivência.

O exame ecocardiográfico revelou maior espessura de parede do VD nas fêmeas (F :0,0113 ± 0,0006 N=5 vs M: 0,0079 ± 0,0007 N=8 mm/g, P<0.001) corrigida pelo peso corporal. Não observamos diferença no peso do VD entre fêmeas e machos (F: 0.0017 ± 0.0001 N=9 vs M: 0.0019 ± 0.0003 N=4), nem no peso dos pulmões (F: 0.0277 ± 0.0022 N=9 vs M: 0.0189 ± 0.0068 N=4), ambos corrigidos pelo peso corporal. Os machos apresentaram maior consumo máximo de oxigênio (VO₂max) que as fêmeas pelo teste cardiopulmonar (M: 43.31 ± 5.86 N=6 vs F: 23.99 ± 4.11 N=5 ml/kg/min, P<0.05). Por fim, observamos menor porcentagem de sobrevivência nas fêmeas que nos machos (P< 0,05).

Conclusões:

Dado o menor VO₂max e a maior mortalidade concluímos que as fêmeas foram mais susceptíveis ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita induzida pela administração de monocrotalina.

16.034

EVIDENCE FOR A FUNCTIONAL INTERACTION OF THE ANGIOTENSIN-(1-7) RECEPTOR MAS WITH AT₁ AND AT₂ RECEPTORS IN THE MOUSE HEART. ¹Castro, C. H.; ¹Santos, R. A. S.; ²Ferreira, A. J.; ²Almeida, A. P. ¹Fisiologia e Biofísica UFMG; ²Morfologia UFMG

Objetivo:

The aim of this study was to evaluate the effects of Angiotensin(Ang)-(1-7) in isolated mouse hearts.

Métodos e Resultados:

The isolated hearts of male C57BL/6J mice were perfused with Krebs-Ringer solution (KRS) by the Langendorff method. After a basal period, the hearts were perfused for a period of 20 min with KRS or KRS containing Ang-(1-7) (0.22 pM -2.2 nM), A-779 (115 nM), losartan (Los, 2.2 µM) or PD 123319 (PD, 130 nM). In order to evaluate the involvement of Ang receptors, cyclooxygenase products, and NO in the Ang-(1-7) effects, the hearts were perfused for a period of 20-30 min with KRS containing either A-779, Los, PD, A-779+Los, A-779+PD, Los+PD, A-779+Los+PD, indomethacin (Indo, 1 µM), Indo+Los, or L-NAME (10 µM)+Los followed by an additional period of infusion with Ang-(1-7) combined with the same antagonists. The highest dose of Ang-(1-7) produced a significant increase in the perfusion pressure while the smaller dose did not change the perfusion pressure. The selective Ang-(1-7) receptor Mas antagonist A-779, the AT₁ receptor antagonist Los, and Indo completely blocked this Ang-(1-7) effect. Strikingly, in presence of Los the smaller dose of Ang-(1-7) induced a significant decrease in perfusion pressure which was blocked by A-779, Indo and L-NAME. In contrast, in presence of the AT₂ receptor antagonist PD, Ang-(1-7) produced a significant increase in the perfusion pressure. The vasoconstriction observed in presence of PD was not modified by addition of A-779. On the other hand, Los reduced but did not abolish this effect.

Conclusões:

Our results suggest that Ang-(1-7) produces complex vascular effects in isolated perfused mouse hearts involving interaction of its receptor with AT₁ and AT₂-related mechanisms, leading to release of prostaglandins and NO.

16.035

EFEITO TEMPORAL DO TRATAMENTO CRÔNICO COM OUABAÍNA NA ATIVIDADE DA ATPASE MIOSÍNICA EM RATOS. ¹Moreira, C. M.; ²Padilha, A. S.*; ²Meira, E. F.*; ²Vestena, L.; ²Vassallo, D. V. ¹LAC-HU-UFES; ²Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

A administração crônica de ouabaína (Oua) em ratos eleva a pressão arterial, tem efeito inotrópico positivo e aumenta a atividade da ATPase miosínica após 45 dias. Entretanto, alterações temporais de fatores que afetam a contratilidade cardíaca ainda não foram investigados neste modelo de hipertensão. Assim objetivamos determinar qual o tempo de tratamento crônico com ouabaína necessário para promover alterações na atividade da ATPase miosínica em ventrículo esquerdo de ratos.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar foram tratados com Oua (25 µg/Kg/dia, s.c) por 3, 7, 15 e 30 dias. A pressão arterial foi avaliada para determinar o começo da hipertensão. Foi usado o VE para extração da fração

miosínica (Bremel & Weber, B.B.Acta., 1975; 376: 366-374). A Ca^{2+} -ATPase miosínica foi medida em um tampão contendo (mM): 50 HEPES, pH 7.0, 600 KCl, 5 CaCl_2 , 1 ATP e 3-5 μg proteína. O Pi hidrolisado foi determinado pelo método de Chan et al. (Anal Biochem., 1896; 157: 375-380) e a atividade específica foi expressa em nmol Pi/min/mg de proteína, que foi determinada pelo método de Bradford. Os dados foram expressos como médias \pm EPM, n = 6 e as comparações feitas por ANOVA (uma via, e $P < 0.05$). Os resultados mostram que a pressão arterial sistólica e diastólica não diferiram dos controles (C) aos 3 e 7 dias, aumentando aos 15 e 30 dias (C: $105 \pm 2,76$; $70,8 \pm 2,86$ mmHg, Oua 15 dias: $123 \pm 3,32$; $91,7 \pm 3,45$ mmHg e Oua 30 dias: $124 \pm 3,47$; $88 \pm 3,83$ mmHg, respectivamente) e a atividade da ATPase miosínica (C: $505 \pm 10,4$; Oua 15 dias: $702 \pm 16,2$ e Oua 30 dias: $640 \pm 15,61$ nmol Pi/min/mg) aumenta somente após 15 dias de tratamento, sem diferenças aos 3 e 7 dias.

Conclusões:

Os resultados sugerem que a alteração na atividade da ATPase miosínica é detectada somente após o começo da hipertensão.

16.036

ESTRATÉGIA DE INTERNALIZAÇÃO DE PEPTÍDEOS PARA INIBIR PROLIFERAÇÃO CELULAR VASCULAR UTILIZANDO PROTEÍNAS DE FUSÃO COM EPITOPO TAT. ¹Neukamm, B. ²Pacheco, F. P.; ¹Miyakawa, A. A.; ¹Krieger, J. E. ¹InCor-HC-FMUSP; ²Cardiovascular InCor-HC-FMUSP

Objetivo:

A p27 é uma proteína nuclear que se liga ao complexo ciclina E/cdk2 e ciclina A/cdk2, e inibe a progressão do ciclo celular. A TAT é um peptídeo de penetração celular derivado do vírus HIV que permite passagem de proteínas acopladas a ela através da membrana plasmática, atingindo o interior da célula. Desenvolvimento da metodologia de proteína de fusão TAT-p27 para inibir a proliferação celular.

Métodos e Resultados:

A expressão das TAT-proteínas de fusão foi realizada em bactéria *E. coli* BL21(DE3), e a purificação feita através de cromatografia de afinidade. Inicialmente a TAT-GFP foi utilizada para avaliar e caracterizar a funcionalidade do fragmento TAT. A proteína de fusão foi visualizada no interior das células endoteliais de aorta de coelho (REC) e musculares lisas de veia safena humana (SVSMC), quando tratadas com TAT-GFP (100 – 500 nM). Além disto, em experimento “in vivo”, a TAT-GFP foi eficiente em penetrar e permanecer na parede da artéria carótida de coelho por 3 dias quando introduzida através da utilização de catéter com microporos. A atividade biológica da TAT-p27 na proliferação celular foi analisada através da incorporação de [³H] timidina no DNA de células REC. A TAT-p27 utilizada 3 dias após a purificação inibiu a proliferação celular de maneira dose dependente (TAT-p27 em nM – 0: $100 \pm 6,71$ %, 100: $88,21 \pm 4,45$ %, 200: $81,32 \pm 6,98$ %, 500: $71,92 \pm 4,17$ % , N = 3, $p < 0,05$). A atividade biológica da TAT-p27 foi verificada após diferentes dias de produção e purificação. O tratamento de células REC com 500 nM de TAT-p27 mostrou que a proteína é estável por até 23 dias (2 dias: $71,92 \pm 8,25$ %, 9 dias: $65,83 \pm 13,54$ %, 16 dias: $75,77 \pm 8,44$ %, 23 dias: $75,79 \pm 5,40$ % – n = 3, $p < 0,05$).

Conclusões:

O fragmento TAT mostrou-se eficiente em penetrar a membrana celular e em incorporar proteínas de interesse no interior das células. A TAT-p27 inibe a proliferação celular em ensaios “in vitro”, é estável por até 23 dias e tem potencial para ser empregada em abordagens terapêuticas “in vivo”.

16.037

PARTICIPAÇÃO DE RECEPTORES AT1 E AT2 NO EFEITO CONTRÁTIL DE ANGIOTENSINA II EM VÊNULAS DE RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS. Loiola, R. A.; Fernandes, L.; Tostes, R. C.; Nigro, D.; Fortes, Z. B.; Carvalho, M. H. C. Farmacologia ICB I-USP

Objetivo:

O compartimento venoso contém 70% do volume sanguíneo total, portanto, alterações do tônus venular podem ter consequências diretas sobre o débito cardíaco e a pressão arterial. A Angiotensina II (Ang II) é um potente vasoconstritor endógeno, entretanto seus efeitos no leito venoso não são conhecidos. Este trabalho teve como objetivo investigar a ação vascular de Ang II

em preparações isoladas de leito venular mesentérico de ratos normotensos (Wistar) e espontaneamente hipertensos (SHR).

Métodos e Resultados:

Foram utilizados ratos Wistar e SHR, machos, adultos (14-16 semanas). Preparações isoladas de leito venular mesentérico (n=6-8 para cada grupo) foram perfundidas com solução de Krebs-Henseleit (2mL/min). Após 60 minutos de estabilização, as respostas vasculares frente à aplicação *in bolus* de Ang II [0.1 nmol] foram determinadas em função de alterações na pressão de perfusão (mmHg). As preparações foram pré-incubadas (30 minutos) com losartan ou PD 123,319 [0.1µmol/L], antagonistas de receptores AT₁ e AT₂, respectivamente, ou L-NAME [10µmol/L], inibidor da síntese de NO.

Ang II induziu consistente vasoconstrição em ratos Wistar (10,6 ± 1,1 mmHg) e SHR (10,6 ± 1,3 mmHg). Este efeito foi abolido por losartan em ambos os grupos (0,9 ± 0,3 mmHg* para Wistar e 0,8 ± 0,2 mmHg* para SHR). A aplicação de PD 123,319 reduziu o efeito contrátil de Ang II em ratos Wistar (5,8 ± 0,9 mmHg*), mas não em SHR (8,7 ± 1,1 mmHg). A pré-incubação com L-NAME aumentou significativamente a resposta à Ang II em ratos Wistar (16,5 ± 1,8 mmHg*) mas não promoveu efeito em SHR (11,0 ± 0,6 mmHg). (*P<.05)

Conclusões:

Em vênulas de Wistar e SHR, a Ang II induz constrição mediada por ativação de receptores AT₁. Em ratos Wistar, mas não em SHR, este efeito depende parcialmente da ativação de receptores AT₂ e é negativamente modulada pelo óxido nítrico. Esses resultados evidenciam diferenças na modulação do efeito contrátil de Ang II em vênulas de normotensos e hipertensos, e podem ter relevância no controle do tônus venoso, filtração capilar e débito cardíaco.

16.038

EFEITOS DA HIPÓXIA INTERMITENTE E PRIVAÇÃO DE SONO NOS FATORES BIOQUÍMICOS DE RISCO CARDIOVASCULAR EM RATOS. ¹Perry, J. C.; ²D'Almeida, V.; ²Souza, F. G. *; ¹Tufik, S. ¹Psicobiologia UNIFESP; ²Pediatria UNIFESP

Objetivo:

A Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) é caracterizada pela obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono, acarretando em episódios de hipóxia e fragmentação do sono. Alguns autores sugerem que tanto a hipóxia como fragmentação do sono estão envolvidas nas doenças cardiovasculares associadas à SAHOS. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos da hipóxia intermitente (HI) e privação de sono (PS) no sistema cardiovascular por meio da análise de fatores bioquímicos de risco.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos de 3 meses de idade (n=40) foram distribuídos em 4 grupos: CONTROLE, HI, PS e HI+PS. Os animais foram expostos à HI (ciclos de 2 min de 10% e 20.8 % de O₂) das 7:00 às 19:00 h durante 4 dias. Os ratos foram submetidos à PS pelo método da plataforma única que consiste em colocar os animais em um tanque (23 x 23 x 29 cm) com água sobre uma plataforma circular durante 96 h. Os resultados mostram que os ratos do grupo PS (42,2±8,4 e 8,4±1,57) e HI+PS (42±10,5 e 8,4±2,11) apresentaram redução estatisticamente significativa na concentração de triglicérides e VLDL em comparação aos ratos dos grupos CONTROLE (83,7±28,7 e 16,4±5,8) e HI (83,7±27,8 e 16,8± 5,5) ANOVA/Tukey (F(3,36)=12,3 e F(3,36)=12,4; p<0,001). Em relação aos níveis de homocisteína os animais do grupo HI+PS (4,59±1,06) apresentaram redução neste parametro em comparação aos animais do grupo CONTROLE (6,35±0,76) e HI (5,94±1,55) ANOVA/Tukey (F(3,36)=5,01; p<0,01). Entretanto, foi observado nos ratos do grupo PS (63,4±7,8; 40,9±5,1 e 14,1±5,5) aumento estatisticamente significativo dos níveis do colesterol total, HDL e LDL em comparação ao grupo HI (52,1±6,4; 34,6±4,1 e 6,6± 2,4) ANOVA/Tukey (F(3,36)=3,45; F(3,36)=3,93 e F(3,27)=3,68; p<0,05). Além disto, não foi observado diferença estatística entre os grupos na concentração da vitamina B12 ANOVA(F(3,36)=0,65; p=0,58).

Conclusões:

Os dados mostram que ratos expostos a HI não apresentaram alterações em nenhum dos parâmetros avaliados. Por outro lado, a PS durante 96 h modifica os fatores bioquímicos analisados associados ao risco cardiovascular.

16.039

LERCANIDIPINE (LER) RESTORES VASCULAR REACTIVITY IN RENOVASCULAR HYPERTENSION IN RATS. Souza-Tarla, C. D.; Martinez, M. L. L.^{**}; Bendhack, L. M.; Tanus-Santos, J. E. Farmacologia FMRP-USP

Objetivo:

We investigated whether pretreatment with LER for six weeks affects the vascular reactivity to acetylcholine (Ach) in 2-kidney 1-clip hypertensive rats (2K-1C).

Métodos e Resultados:

Male Wistar rats (200-250 g) were used in this study. Renovascular hypertension was produced by placing a silver clip (0.2 mm ID) on the left artery under anesthesia (2K-1C). Normotensive (2K) rats were submitted to laparotomy only. Their systolic blood pressure (SBP) was measure by tail cuff method. Rats were considered to be hypertensive when SBP was higher than 160 mmHg. LER (2,5 mg/kg/day) was added daily to drinking water, starting 3 weeks after induction of hypertension. The animals of this study were divided into four groups as follows: (a) untreated sham (S); (b) lercanidipine-treated sham (SL); (c) untreated hypertensive (H); (d) lercanidipine-treated hypertensive (HL), n=10/group. Experiments of vascular reactivity was performed with isolated aortic rings to test endothelium-dependent relaxation to Ach.

SBP at the end of period study were: 130 ± 2 mmHg; 127 ± 2 mmHg; 224 ± 3 mmHg; 183 ± 2 mmHg, respectively in S, SL, H and HL groups. LER significantly attenuated the renovascular hypertension ($P < 0.0001$ for H vs. HL group). Emax (maximum relaxation induced by Ach) at the end of period study were: $99 \pm 0.5\%$; $98 \pm 0.5\%$; $35 \pm 2\%$; $94 \pm 1\%$, respectively in S, SL, H and HL groups. LER significantly restores the vascular reactivity to Ach ($P < 0.0001$ for H vs. HL group).

Conclusões:

The results show that LER attenuated the renovascular hypertension and restored the vascular reactivity to Ach in HL group. Therefore LER may restores vascular reactivity in renovascular hypertension in rats.

16.040

STUDY OF THE CARDIOTOXIC ACTIVITY OF BOTHROPS JARARACUSSU VENOM ON DIFFERENT BULLFROG HEART ASSAYS AND THE ANTAGONISM BY SURAMIN. ¹Sifuentes, D. N.; ¹Schwartz, C. A.; ¹Sebben, A.; ²Melo, P. A.; ¹Schwartz, E. N. F. ¹Fisiologia IB-UnB; ²Farmacologia Básica e Clínica ICB-UFRJ

Objetivo:

It has been previously shown that *Bothrops jararacussu* venom can damage skeletal muscle from mammals and amphibians (Melo et al., 1988; Arruda et al., 2002) and this myotoxic effect is inhibited by suramin. We investigated the occurrence of cardiotoxic activity of this viperid snake venom in different assays, and inhibition by suramin.

Métodos e Resultados:

The cardiotoxicity was evaluated on *Rana catesbeiana* heart by *in situ*, isolated heart and isolated ventriculum slices assays. In the first, the injection of *B. jararacussu* crude venom (0,5 to 6 mg in 200 μ L Ringer solution) into the posterior cava vein resulted in a progressive negative inotropic and chronotropic activities leading to an irreversible heart failure after 6 to 120 min (dose dependant). The preincubation of the crude venom with suramin (1:1, w:w, in saline, 15 min, 37°C) reduced the effects of the venom inhibiting the complete heart stoppage. On the isolated frog ventriculum slices, the addition of crude venom (10 μ g/mL to 300 μ g/mL) to the bath solution promoted a 38-90% reduction on contractile force. This effect was also inhibited by preincubation of the venom with suramin (same conditions as above). On the whole isolated heart, the addition of the crude venom (200 μ g and 1mg in 1mL) caused a reduction on the contractile force (approximately 80%).

Conclusões:

These data show the cardiotoxicity of *B. jararacussu* venom in different preparations and the ability of suramin of inhibiting the cardiotoxic activity of such venom.

16.041

EVALUATION OF THE CELLULAR PROLIFERATION IN CULTURE OF SKELETAL MYOBLASTS (SM), MESENCHYMAL STEM CELLS (MSC) AND OF BOTH IN CO-CULTURE FOR THE CELL

HEART THERAPY. Carvalho, K. A. T.; Rebelatto, C. L. K.; Senegaglia, A. C.; Hansen, P.; Francisco, J. C.; Olandoski, M.; Souza, L. C. G.; Brofman, P. R. S. ICBS-PUC-PR

Objetivo: Statistical analysis of the cellular proliferation in 14 days of skeletal myoblasts (SM) culture, mesenchymal stem cells (MSC) culture and of both in co-culture (CO).

Métodos e Resultados:

44 cultures were done, being that 22 co-culture and 10 MSC; 12 SM. The MSC had been identified by antibodies anti-vimentin and SM for fast myosin. The counting of cells was in chamber of Neubauer to determine the proliferation index (PI). The statistics was carried through by tests non-parametrics of Wilcoxon and Kruskal-Wallis.

The averages of the concentrations of each group after 14 days of culture were: CO: $3,6 \times 10^7 \pm 6,7 \times 10^7$ (**p=0,0011**), MSC: $3,1 \times 10^7 \pm 1,7 \times 10^7$ (**p=0,0051**), SM: $1,0 \times 10^8 \pm 1,6 \times 10^8$ (**p=0,0022**). The Proliferation Index (PI) when the groups had been compared two by two and after 14 days was of: CO $1,0425 \pm 1,9098$ versus MSC: $0,08914 \pm 0,49349$ ($p = 0,1082$), CO $1,0425 \pm 1,9098$ versus SM: $2,9711 \pm 4,5833$ (**p=0,0231**) and MSC: $0,08914 \pm 0,49349$ versus SM: $2,9711 \pm 4,5833$ ($p=0,3912$).

Conclusões:

It has significant difference between the initial concentration and the final concentration after 14 days in the three groups and had greater PI in SM, when compared with the CO, even so the behavior of these cultures of SM has been more heterogeneous PI when compared with CO and MSC.

16.042

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS VASORELAXANTES DA FRAÇÃO AQUOSA DO EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE *CECROPIA PELTATA* (EMBAÚBA) EM ANÉIS ISOLADOS DE AORTA DE RATOS SHR. ¹Cunha, M. R. H. ^{**}; ¹Mugrabi, D. F. ^{*}; ²Couto, G. K. ^{**}; ²Davel, A. P. C. ^{**}; ¹Mauad, H.; ¹Vassallo, D. V.; ¹Cabral, A. M.; ¹Ciências Fisiológicas UFES; ²Biofísica e Fisiologia ICB-USP

Objetivo:

Avaliar os efeitos vasorelaxantes induzidos pelo extrato etanólico de Embaúba (EMB) em ratos SHR e Wistar Kyoto (WKY).

Métodos e Resultados:

Foram utilizados ratos SHR (234±4g) e WKY (267±5g). As respostas vasorelaxantes do extrato de EMB foram avaliadas em anéis isolados de aorta pré-contraídos com Fenilefrina (FEN, 1 µM) com e sem endotélio. Observamos que doses cumulativas de EMB (5,15, 30 e 60 µg/ml) promoveram respostas vasorelaxantes dose-dependentes em preparações com endotélio (-30±4; -72±3; -95±1; -99±1%, respectivamente) nos SHR e (-20±4; -34±3; -43±3; -45±4%, respectivamente) nos WKY, as quais foram abolidas após a retirada mecânica do endotélio. Grupos distintos de animais foram tratados cronicamente (7 dias) com extrato de EMB (200 mg/Kg/dia, gavagem), divididos em 4 grupos: WKY-água (n=6); WKY-EMB (n=10), SHR-água (n=7) e SHR-EMB (n=8). Os valores basais de PAM foram 108±6, 104±6, 151±5 e 113±6 mmHg, respectivamente. Preparações de anéis isolados de aorta foram estimuladas por doses crescentes de FEN (10^{-10} a 10^{-3} M) para avaliação da reatividade vascular (RV) e do efeito vasorelaxante a Acetilcolina (ACh, 10^{-11} a 10^{-4} M). A RV dos animais SHR-água estava significativamente aumentada em relação aos WKY-água (142% vs 50%, respectivamente). O tratamento com extrato EMB promoveu redução significativa na RV dos SHR-EMB em relação ao grupo SHR-água (95% vs 142%, respectivamente). Não houve diferença significativa nos animais WKY-EMB em relação ao WKY-água (47% vs 50%, respectivamente), assim como nas respostas vasorelaxantes induzidas pelas doses crescentes de ACh nos grupos estudados.

Conclusões:

Estes resultados sugerem que a ação vasorelaxante do extrato de EMB é dependente do endotélio. Além disso, o tratamento crônico com EMB reduz significativamente a reatividade a FEN do músculo liso vascular.

16.043

EFEITO DO VINHO TINTO SOBRE A FUNÇÃO ENDOTELIAL DE RATOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. ¹Pereira, R. B.; ²Pimentel, E. B.**; ²Marinho, B. B. S.*; ²Vassallo, D. V.; ²Stefanon, I.; ²Mill, J. G.; ¹ICBS-UFES; ²Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

Investigar se o consumo de vinho tinto restaura a vasodilatação dependente do endotélio na insuficiência cardíaca experimental.

Métodos e Resultados:

Nos experimentos foram utilizados ratos Wistar, seis semanas após indução do infarto do miocárdio (oclusão da artéria coronária interventricular), ou após cirurgia fictícia (sham). A insuficiência cardíaca (IC) foi determinada pela pressão diastólica final do ventrículo esquerdo superior a 15 mmHg. Os animais foram divididos em 04 grupos: sham, sham-vinho, IC e IC-vinho. O vinho (10 ml/kg/dia - cabernet franc) foi administrado por gavagem diária, enquanto os grupos controles receberam volume equivalente de água, também por gavagem, com início no dia do infarto. Para o estudo *in vitro* do leito arterial caudal realizou-se perfusão com Krebs-Henseleit, gaseificado com 5% CO₂ e 95% O₂, a 36 °C e a função vascular foi avaliada pela variação da pressão de perfusão média (MPP, mmHg) durante curvas dose-resposta a acetilcolina (ACh 10⁻¹⁰ – 10⁻³ mM). Para avaliar a integridade do músculo liso vascular foram realizadas curvas dose-resposta ao nitroprussiato de sódio (SNP 10⁻⁹ – 10⁻² mM). A área de infarto foi similar entre os grupos IC (34+/-2%, n=6) e IC-vinho (30+/-2%, n=6). O grupo IC apresentou prejuízo da vasodilatação dependente do endotélio quando comparado ao sham (IC: 32 +/- 1.2; sham: 69 +/- 3.3%, n=6). O consumo de vinho exacerbou o prejuízo do relaxamento mediado pelo endotélio no grupo IC (42+/-2%). Ainda, o vinho prejudicou a função endotelial no grupo sham-vinho (50+/-1.6%, n=6; fig1). O relaxamento independente do endotélio não foi modificado pelo consumo de vinho (P>0.05).

Conclusões:

O consumo de vinho tinto não restaurou a resposta vasodilatadora mediada pelo endotélio na insuficiência cardíaca. Pelo contrário, o vinho tinto aumentou o prejuízo do relaxamento mediado pelo endotélio na IC e prejudicou o relaxamento no grupo controle (sham-vinho).

16.044

NFKB E A ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA I (ECA) EM CÉLULAS ENDOTELIAIS SUBMETIDAS AO "SHEAR STRESS". Campos, L. C. G.; Miyakawa, A. A.; Borin, T. F.**; Krieger, J. E. InCor-HC-FMUSP

Objetivo:

"Shear stress" (SS) é uma força física resultante do atrito entre o sangue e a parede do vaso. Em nosso laboratório, foi demonstrado que o SS diminui a atividade e a expressão da ECA após 18 horas de estímulo e que as seqüências regulatória BARBIE e GAGA-Box são necessárias para esta resposta. O NFκB é ativado pelo SS e participa na regulação de diversos genes modulados pelo SS. Avaliar o perfil de ativação do NFκB e da regulação da ECA pelo SS.

Métodos e Resultados:

Células endoteliais de aorta de coelho (REC) foram transfectadas com promotor da ECA de rato ou sequencia responsiva ao NFκB controlando o gene repórter da luciferase (WLuc e NFκB-Luc, respectivamente). As células foram submetidas ao SS de 15dinas/cm², utilizando sistema "cone plate", durante 10 e 30 min, 1, 2, 3 e 18 horas (n=8). A atividade da ECA foi analisada por fluorimetria e a atividade da luciferase por quimioluminescência. A ECA mostrou uma resposta bifásica quando submetida ao SS com aumento da atividade de 168% após 30 min e diminuição de 23% após 18 horas de estímulo (0:100±8,7%, 10min:120,4±22,4%, 30min:268,4±5,2%, 1h:107,3±24,6%, 2h:88,7±16,1%, 3h:122,2±12,1%, 18h:76,8±7,1%). A atividade do promotor da ECA apresentou o perfil semelhante de resposta do gene endógeno, porém não foi observado o aumento inicial após 30 min de SS. (WLuc -0:100±11,7%, 10min:101,6±20,5%, 30min:114,6±14,6%, 1h:108,4±11,9%, 2h:107,6±14,1%, 3h:99,4±16,1%, 18h:60,3±6,2%). Interessantemente, a ativação do NFκB também apresentou perfil semelhante a atividade de promotor com diminuição de 44% após 18 hs de SS (NFκB-Luc - 0:100±6,2%, 10min:67,5±25,5%, 30min:132,8±52,4%, 1h:81,5±19,7%, 2h:65,6±25,3%, 3h:63±20,2%, 18h:56±32,2%). Estes dados

estão de acordo com a análises de retardo de migração do DNA em gel de acrilamida onde a ligação do heterodímero p50-p65 do NFκB está aumentada em 30min e diminuída em 18h de SS.

Conclusões:

Os resultados mostram que tanto a ECA como o NFκB apresentam resposta bifásica em células endoteliais estimuladas pelo SS faltando demonstrar a relação de causalidade entre os dois eventos.

16.045

MELATONINA PREVINE ARRITMIA CARDÍACA INDUZIDA POR ISOPROTERENOL. Areas, M. A.; Delattre, E. Fisiologia e Biofísica IB-UNICAMP

Objetivo:

Melatonina (MLT) participa da regulação da atividade cardíaca. Pacientes portadores de doença coronariana isquêmica, com risco de morte súbita, apresentam menor produção de MLT. Visamos avaliar o efeito da administração aguda de MLT na arritmia cardíaca induzida por isoproterenol.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos foram distribuídos em três grupos: controle (C), isoproterenol (ISO) e isoproterenol+melatonina (ISO+MLT). ISO foi administrado subcutaneamente (150 mg/Kg) e MLT (10 mg/Kg), intraperitonealmente. Solução salina e fármacos foram administrados entre 14 e 15 horas. MLT foi injetada 30 min antes do ISO. A seguir, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/Kg) para realização do eletrocardiograma (ECG).

Parâmetros do ECG dos grupos C, ISO e ISO+MLT

Grupos	FC (bpm)	PR (ms)	R (mv)	T (mv)	QT (ms)	QTc (ms)	ST (ms)
C	319,0 ±5,8	52,3 ±2,4	19,8 ±1,3	0,19 ±0,01	38,1 ±2,1	81,8 ±4,4	1,32 ±0,04
ISO	388,0 ¹ ±6,2	82,9 ¹ ±5,9	23,4 ±2,2	0,06 ¹ ±0,14	40,7 ±3,6	97,1 ¹ ±5,9	-0,87 ¹ ±0,23
ISO+MLT	357,0 ^{2,3} ±8,4	77,4 ² ±5,6	22,3 ±2,3	0,16 ³ ±0,17	39,9 ±4,4	82,7 ³ ±9,0	-0,06 ²³ ±0,28

Resultados expressos como média ± erro padrão; FC (frequência cardíaca); bpm (batimentos por minuto), ms (milissegundos), mV (milivolts); p < 0,05: C x ISO (¹), C x ISO+MLT (²); ISO x ISO+MLT (³); n = 7.

Conclusões:

Melatonina preveniu as alterações eletrocardiográficas induzidas pelo isoproterenol, tais como o aumento da FC e aquelas compatíveis com o quadro de isquemia cardíaca (inversão da onda T e depressão ou elevação de ST). Além disso, MLT diminuiu tanto o prolongamento do intervalo PR (dromotropismo positivo), quanto do intervalo QTc. Portanto, MLT exerceu efeitos cardioprotetores, atenuando os parâmetros eletrocardiográficos indicativos de isquemia cardíaca e do risco de morte súbita.

16.046

CHANGES IN SKIN TEMPERATURE REVEALED BY INFRARED THERMOGRAPHY DURING AND AFTER CONDITIONED FEAR TO CONTEXT IN THE RAT. Vianna, D. M. L.; Carrive, P. Anatomia University of New South Wales

Objetivo:

Conditioned fear evokes cardiovascular changes that prepare the animal for a quick fight or flight response. Alerting environmental stimuli can also cause profound reductions in the tail's cutaneous blood flow (CBF)¹. This study investigates the effect of fear on CBF over the entire visible surface of the rat.

Métodos e Resultados:

Rats were first implanted with radio-telemetric probes for recording of blood pressure (BP), heart rate (HR) and body temperature (BT). The animals were then fear conditioned to a context and finally tested by re-exposure to that context, while CBF was indirectly measured through changes in surface temperature with a digital infrared thermographic camera. Fear conditioned animals showed increases in freezing behaviour, blood pressure (+26 mmHg), HR (+80 bpm), BT (+1.43°C) and surface temperature of the back, head and eyes (about +1.2°C), but a marked fall in tail and paws temperature (-5 and -7°C, respectively, down to room temperature). Sham conditioned animals showed a similar, but smaller and shorter-lived response. Interestingly, the tail was also the only region that increased its temperature beyond baseline levels (+3°C) after the rats were returned to their home boxes.

Conclusões:

These results demonstrate that fear evokes a profound reduction in CBF that is restricted to the tail and paws. Since these areas are the most exposed parts of the body, this may be a protective mechanism in anticipation of injuries in a possible fight or flight. The results also show that the tail is the main region for dissipating excess heat accumulated during fear and arousal. ¹Garcia JN, Petersen NP, Nalivaiko E, Blessing WW (2001) Tail artery blood flow measured by chronically implanted Doppler ultrasonic probes in unrestrained conscious rats. *J Neurosci Methods* 104: 209-213.

16.047

EXERCISE TRAINING PROTECTS THE RENAL CIRCULATION AGAINST HIGH GLUCOSE CHALLENGE. ¹de Moraes, R.; ¹Gioseffi, G.*; ²Gomes, M. B.; ⁴Nóbrega, A. C. L.; ¹Tibiriçá, E.; ¹Fisiologia e Farmacodinâmica FIOCRUZ; ²Ciências Médicas, UERJ; ³Fisiologia e Farmacologia UFF

Objetivo:

It has been shown previously that high glucose causes direct and acute endothelial dysfunction in non-diabetic isolated rabbit kidney. This study assessed whether exercise training is able to maintain normal renal vascular endothelial function despite high glucose exposure.

Métodos e Resultados:

Animals were pen confined (SED) or treadmill trained over a 12-week period (ExT). Kidneys isolated from SED and ExT rabbits were continuously perfused *ex vivo* during 3 hours with Krebs-Henseleit solutions containing normal (5.5 mM) or high (15 mM) concentrations of D-glucose. In the SED 5.5 group, ACh induced dose-related vasodilator responses, reaching the maximum of $41 \pm 2\%$ ($n = 10$; $P < 0.05$). In the kidneys perfused with high concentrations of glucose (SED 15), endothelium-dependent vasodilation was significantly blunted. Maximal relaxation in the presence of 15 mM glucose was of $19 \pm 2\%$, which was significantly different from the SED 5.5 group ($41 \pm 2\%$, $n = 10$, $P < 0.01$). In the ExT 5.5 group, ACh-induced vasodilation was significantly enhanced when compared to the SED 5.5 group, reaching the maximum of $(52 \pm 2\%, n = 10, P < 0.05)$. Moreover, the exposure of the renal circulation of ExT animals to high glucose did not change endothelium-dependent vasodilation induced by ACh ($46 \pm 3\%, n = 6$), when compared to the ExT 5.5 group. Finally, exercise training prevented the deleterious effects of high glucose on endothelium-dependent renal vasodilation (SED 15: $19 \pm 2\%$ vs. ExT 15: $46 \pm 3\%$; $P < 0.05$).

Conclusões:

It is concluded that exercise training protects the rabbit renal circulation against endothelial dysfunction elicited by acute exposure to moderately elevated glucose levels, corresponding to the postprandial glycemia of diabetes type 2 patients under treatment. The enhanced renal vasodilator reserve elicited by exercise training turns out to be a response that protects the kidney from the deleterious effects of glycemic peaks.

16.048

ESTUDO DOS EFEITOS AGUDOS DO EXTRATO BRUTO DE *OTTONIA ANISUM* SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR DE RATOS. ¹Souza, P.; ²Ponciano, F.; ²Conceição, F.*; ³Santos, M. H.; ²Soncini, R.; ²Singi, G. ¹Fisiologia EFOA; ²Ciências Biológicas EFOA; ³Farmácia, EFOA

Objetivo:

Verificar se o extrato bruto de *O. anisum*, considerada "planta anestésica", apresenta efeito depressor sobre o sistema cardiovascular assim como demonstrado para os anestésicos locais sintéticos.

Métodos e Resultados:

Usou-se 3,5 g de raízes trituradas de *O. anisum* para se obter o extrato bruto com clorofórmio (50 mL). O extrato bruto (73 mg) foi dissolvido (50 mL de solvente) e foram preparadas as doses: I) 1 mL de solução de extrato : 5 mL de água destilada; II) 1 mL de solução de extrato : 3 mL de água destilada e III) 1 mL de solução de extrato : 0,6 mL de água destilada). As doses foram injetadas endovenosamente em ratos anestesiados (n = 07) sendo registrados a pressão arterial média (PAM, mmHg; sistema Biopac), o eletrocardiograma (DII) e a frequência cardíaca (HR, bpm; ECG 4 - FUNBEC). A dose I diminuiu a PAM de $120,9 \pm 2,14$ para $80,13 \pm 13,3$ mmHg ($P < 0,05$) aos 60 segundos. A dose II promoveu efeitos semelhantes aos da dose I. A dose III reduziu a PAM de $109 \pm 6,09$ para $64,6 \pm 8,85$ mmHg aos 60 segundos ($P < 0,05$) e aumentou para $160,7 \pm 9,79$ mmHg aos 240 segundos ($P < 0,05$). Os registros eletrocardiográficos mostraram que a dose I provocou bloqueio AV do 3º grau e taquicardia ventricular paroxística até aos 60 ± 15 segundos. O padrão eletrocardiográfico foi retomado aos 120 ± 40 segundos, bem como a HR ($300 \pm 14,65$ bpm). A dose II promoveu bloqueio AV do 3º grau e taquicardia ventricular paroxística até aos 170 ± 44 segundos. O padrão eletrocardiográfico foi retomado aos 265 ± 38 segundos, bem como a HR ($317 \pm 23,43$) bpm. A dose III causou bloqueio AV do 3º grau e taquicardia ventricular paroxística até aos 375 ± 100 segundos, não retomando aos valores iniciais.

Conclusões:

As doses injetadas agudamente do extrato bruto de *Ottonia anisum* obtido com clorofórmio causaram profundas alterações da PAM e dos registros eletrocardiográficos, sendo esses efeitos considerados tóxicos para o sistema cardiovascular de ratos.

16.049

VITAMIN K₁ (PHYLLOQUINONE) INDUCES VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION. ¹Tirapelli, C. R.; ¹de Andrade, C. R. *; ²Lieberman M. **; ²Laurindo, F. R. M.; ²Souza, H. P.; ³Oliveira, A. M.; ¹Farmacologia FMRP-USP; ²Investigação Médica USP; ³Física e Química FCFRP-USP

Objetivo:

Investigate the mechanisms underlying the effects of phylloquinone (Vitamin K₁; VK₁) on rat carotid arteries (Wistar rats weighing 200g).

Métodos e Resultados:

Vascular reactivity experiments, showed that phenylephrine-induced contraction of endothelium intact rings ($0.29 \pm 0.02g$, n=8), but not denuded, was enhanced in the presence of VK₁ at 5 μ M ($0.39 \pm 0.03g$, n=5) and 50 μ M ($0.43 \pm 0.02g$, n=6). Similarly, phenylephrine-induced contraction enhanced in the presence of L-NAME ($0.49 \pm 0.03g$; n=11). The combination of L-NAME and VK₁ did not produce any further additional effect ($0.46 \pm 0.03g$; n=11). Pre-incubation of intact-rings with VK₁ reduced both, acetylcholine (control: 105.95 ± 3.42 ; n=5; VK₁: 69.10 ± 15.30 ; n=5) and bradykinin-induced relaxation (control: $55.68 \pm 4.51\%$; n=6; VK₁: $37.45 \pm 4.27\%$; n=5). Conversely, VK₁ did not alter the relaxation induced by sodium nitroprusside, a nitric oxide (NO) donor. VK₁ induced an enhancement in tension on carotid rings submaximally pre-contracted with phenylephrine. VK₁-induced contraction was completely abolished after endothelial removal or incubation of intact rings with L-NAME and L-NNA. On the other hand, indomethacin, ODQ, oxyhemoglobin, 7-nitroindazole or 1400W did not affect VK₁-induced contraction. Moreover, VK₁ reduced L-arginine-induced relaxation of endothelium-intact rat carotid. Generation of superoxide anion, measured by lucigenin, showed that VK₁ induced an increase in the level of superoxide anions in endothelium intact but not denuded rings. Furthermore, measurement of nitrite generation, as an estimative of NO production, showed that VK₁ strongly inhibited the generation of nitrite. ANOVA or student's t test were used for statistical comparison.

Conclusões:

VK₁ disrupts de vasomotor function of rat carotid. VK₁-induced oxidative stress through production of superoxide anion may be interfering with the NO pathway by inhibiting eNOS activity.

16.050

METFORMIN PREVENTS ENDOTHELIAL DYSFUNCTION INDUCED BY HIGH GLUCOSE CHALLENGE IN RABBIT ISOLATED PERFUSED KIDNEYS. ¹Gomes, M. B.; ² Cailleaux, S.; ³Tibiriçá, E.; ¹Ciências Médicas UERJ; ²Farmácia e Farmacologia FIOCRUZ; ³Fisiologia e Farmacodinâmica FIOCRUZ

Objetivo:

High glucose concentration is involved in the development of diabetic associated vascular complications. We have previously reported that acute high glucose challenge, corresponding to post-prandial glycemia levels observed in patients with type 2 diabetes, induces endothelial dysfunction of the renal circulation of non-diabetic rabbits. Here we investigated the renal protective effects of metformin, an orally administered drug commonly used to treat patients with type 2 diabetes.

Métodos e Resultados:

Isolated perfused kidneys from non-diabetic rabbits were acutely exposed (3 h) to normal (5.5 mM - control group) or high (15 mM) D-glucose concentrations in the presence or absence of a continuous infusion of metformin (100 μ M). Renal vascular reactivity was evaluated with endothelium-dependent (acetylcholine, ACh) and independent (sodium nitroprusside, SNP) vasodilating agents. ACh-induced maximal renal vasodilation was reduced by high glucose infusion (15 mM) in comparison to control group (respectively $25 \pm 3\%$ and $41 \pm 3\%$; $P < 0.01$), being restored to $43 \pm 1.5\%$ by a simultaneous three-hour infusion of metformin ($P > 0.05$). The use of a continuous infusion of N ω -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME, 100 μ M) did not affect the protective effect of metformin in the renal circulation ($39 \pm 4\%$; $P > 0.05$). On the other hand, SNP-induced renal vasodilation was not modified by simultaneous infusion of high glucose and/or metformin. In separate experiments, direct renal vascular effects of increasing doses of metformin (0.1 - 10 mmol) were observed with a maximum vasodilation of $30 \pm 3\%$.

Conclusões:

Metformin is able to protect the renal circulation of non-diabetic rabbits against endothelial dysfunction induced by acute high glucose challenge, most likely through metabolic pathways independent of nitric oxide synthase activity.

16.051

EFFECT OF PHYSICAL EXERCISE AND HYPERLIPIDIC DIET IN THE RAT AORTA SENSITIVITY TO NORADRENALINE AND ACETILCHOLINE. Estrela, H. F. G.; Moreira, M. F. ^{**}; Spadari Bratfisch, R. C.; ⁴ Grassi-Kassisse, D. M. Fisiologia e Biofísica IB-UNICAMP

Objetivo:

To analyse the vascular reactivity in aortic rings from sedentary or trained rats fed or not with a high fat-CHO diet.

Métodos e Resultados:

Male six week-old Wistar rats were maintained at $22 \pm 2^\circ\text{C}$ on a 12h light-dark cycle (lights on at 6:30 a.m). The rats were treated, during four weeks as it follows: NS, sedentary rats fed with a standard lab chow; HS, sedentary rats fed with a high fat-CHO diet (15% cocoa butter; 1.25% cholesterol; and 0.5% cholic acid) (Atherosclerosis 68:231-240,1987); NT, rats swan during 50 min/day, 5 days/week fed with a standard lab chow and HT, rats were fed with a high fat-CHO diet and submitted to the same swimming program. After four weeks, the rats were 16 h fasted, anesthetized (tiopental sodium, 60mg/Kg, i.p) and the blood was collected by cardiac puncture. The thorax was opened and the descending aorta was excised. Two transverse rings from the artery were cut and mounted at optimal length in an organ chamber for isometric recording of the developed tension. In one ring the endothelium was mechanically removed (E^-). Concentration-response curves (CRC) to noradrenaline (NA) and acetylcholine (ACh) were obtained in at least 6 aortic rings for each group. The values are the mean \pm S.E.M. *indicates difference statistically significant ($p < 0.05$ ANOVA plus Tukey test).

The CRC to NA in aortic rings were not significant different among groups with or without endothelium ($p > 0.05$; ANOVA plus Tukey test); the NA pD_2 values in NS groups were, 7.46 ± 0.12 (E^+) and 7.66 ± 0.20 (E^-). The ACh pD_2 values were 6.93 ± 0.05 (NS); 6.88 ± 0.10 (HS); $7.35 \pm 0.08^*$ (NT) and 7.06 ± 0.07 (HT) in aortic rings with endothelium (E^+).

Conclusões:

The diet had no effect on the sensitivity of sedentary rat's aorta to NA or Ach (NSxHS). Aortic rings from normocholesterolemic trained rats were supersensitive to the Ach relaxing effect (NTxNS), but this effect was not observed in hypercholesterolemic rats.

16.052

INHIBITION OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME OR BLOCKADE OF ANGIOTENSIN AT1 RECEPTORS PREVENTS THE HEPATIC ALTERATIONS CAUSED BY CHRONIC TREATMENT WITH NW-NITRO-L-ARGININE METHYL ESTER IN RATS. ¹Badin Tarsitano, C. A.; ²Paffaro Jr., V. A. ^{**}; ²Cruz-Höfling, M. A.; ¹Hyslop, S. ¹Farmacologia UNICAMP; ²Histologia e Embriologia, UNICAMP

Objetivo:

Chronic treatment with Nw-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), a nitric oxide synthase inhibitor, produces morphological alterations in liver. In this work, we examined the ability of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (enalapril) and an angiotensin AT1 receptor antagonist (losartan) to prevent the L-NAME-induced hepatic changes.

Métodos e Resultados:

Male Wistar rats received L-NAME (20 mg/rat/day) alone or concomitantly with enalapril (25 mg/kg/day) or losartan (30 mg/kg/day) in the drinking water for 2, 4 and 8 weeks; control rats received only water. The livers were removed and processed for analysis by light microscopy. Treatment with L-NAME elevated the blood pressure ($p < 0.05$), and increased the vessel wall thickness and glycogen content (Table; blood pressure not shown). These increases were completely prevented by enalapril or losartan. L-NAME did not affect the tissue total cholesterol, HDL, LDL and triglyceride levels (not shown).

Conclusões:

The hepatic alterations caused by treatment with L-NAME were prevented by enalapril and losartan, indicating that the renin-angiotensin system has an important role in these changes.

16.053

ALTERAÇÃO DO PADRÃO CARDIOFISIOLÓGICO DE CAMUNDONGOS "KNOCKOUT" PARA O RECEPTOR B1 PARA BRADICININA. ¹Lauton-Santos, S.; ¹Cruz, J. C.; ¹Meneses, M. G. M.; ¹Araújo, I. C.; ²Pesquero, J. L.; ³Almeida, A. P. ¹Bioquímica e Imunologia, ICB-UFMG; ²Fisiologia e Biofísica UMC; ³Biofísica e Fisiologia UFMG

Objetivo:

Os receptores B1 para bradicinina tem sua expressão induzida por citocinas e fatores de crescimento ou ainda pela injúria vascular. Uma disfunção no sistema caliceína-cininas que altere a dinâmica cardiovascular talvez possa levar à patogênese de uma das síndromes que mais afeta a população dos países industrializados, a insuficiência cardíaca. É pouco investigado o envolvimento dos receptores B1 no comportamento fisiológico do miocárdio o que deixa incerto a importância destes receptores no controle de sua atividade. O objetivo deste trabalho é caracterizar os parâmetros fisiológicos do coração isolado de camundongos "knockout" para o receptor B1 de bradicinina.

Métodos e Resultados:

O trabalho foi realizado utilizando-se animais C57/Bl6J, machos, com peso de $25 \pm 1,9$ g. Através da técnica de Langendorff com sistema de fluxo constante de perfusão, avaliamos a tensão sistólica e diastólica, frequência cardíaca, pressão de perfusão do coração de animais B1R^{-/-} e de animais selvagens B1R^{+/+}. Detectamos alterações no padrão registrado de pressão de perfusão em coração isolado de camundongos B1R^{-/-} ($185,7 \pm 17,8$ mmHg, n=5) em comparação aos do tipo selvagem ($114,2 \pm 26,7$ mmHg, n=9). Observamos ainda, diminuição significativa da tensão sistólica do coração de animais B1R^{-/-} ($1,54 \pm 0,07$ g) quando comparados ao controle ($2,33 \pm 0,19$ g).

Conclusões:

Foram encontradas diferenças na tensão sistólica e pressão de perfusão do coração isolado. Essa diferença pode estar relacionada a uma disfunção na produção de óxido nítrico pelo endotélio das artérias coronarianas, deste modo, aumentando a pressão do perfusado, e modulando as correntes de cálcio.

16.054

MECANISMOS DE RELAXAMENTO VASCULAR INDUZIDOS PELO 17 β -ESTRADIOL NO LEITO CORONARIANO DE RATOS SHR. Santos, R. L.; Marin, E. B.*; Moyses, M. R. Ciências Fisiológicas, UFES

Objetivo:

O efeito vasodilatador do 17 β -estradiol no leito coronariano de ratos normotensos está bem estabelecido (Santos et al., 2004). Contudo, em ratos hipertensos esse efeito ainda não foi elucidado. Em função disto, nosso objetivo foi estudar os mecanismos de relaxamento do 17 β -estradiol no leito vascular coronariano de ratos SHR.

Métodos e Resultados:

Utilizamos ratos SHR, de ambos os sexos [fêmeas (N=15) e machos (N=10)]. A artéria femoral foi cateterizada e no dia do experimento a Pressão Arterial Média (PAM) foi mensurada. Após anestesia e heparinização, os animais foram sacrificados, o coração foi isolado e perfundido, segundo a técnica de Langendorff modificada. Após determinação da pressão de perfusão coronariana (PPC) basal, foi administrada dose única de 17 β -estradiol (10 μ M) *in bolus*. A seguir, o endotélio foi removido com Ácido Deoxycólico (0,25 μ M) e foi repetida a dose de estrogênio. Os valores de PAM observados em fêmeas foram de 141 \pm 4 mmHg e em machos foram de 151 \pm 4 mmHg. A PPC basal foi maior em fêmeas (125 \pm 3 mmHg) do que em machos (107 \pm 4 mmHg). Não houve diferença entre os grupos na vasodilatação induzida pelo 17 β -estradiol antes da remoção endotelial [fêmeas (-19 \pm 2%) vs machos (-15 \pm 4%)]. Após a remoção do endotélio observamos uma redução significativa na resposta vasodilatadora ao 17 β -estradiol em fêmeas (-10 \pm 2%), mas não em machos (-14 \pm 3%).

Conclusões:

A vasodilatação induzida pelo 17 β -estradiol é parcialmente dependente do endotélio em fêmeas SHR, mas não em machos, onde o hormônio parece exercer seu efeito vasodilatador exclusivamente via músculo liso vascular.

16.055

EFFECT OF BAY 41-2272 IN THE PULMONARY HYPERTENSION INDUCED BY HEPARIN-PROTAMINE COMPLEX IN ANAESTHETIZED DOGS. ¹Freitas, C. F.; ²de Nucci, G.; ³Antunes, E.; ¹Medicina Veterinária PUC-MG / Farmacologia UNICAMP; ²Farmacologia Básica e Clínica ICB-USP; ³Farmacologia UNICAMP

Objetivo:

The *in vivo* heparin-protamine interaction leads to marked cardiovascular disturbances in humans, including pulmonary hypertension (PH). We have studied the effects of BAY 41-2272, an activator of NO-independent site of soluble guanylate cyclase, in the PH induced by heparin-protamine interaction in anesthetized dogs.

Métodos e Resultados:

Ten male mongrel (8-15 Kg) and 6 male Beagle dogs (8-12 kg) were anaesthetized with pentobarbital sodium (30 mg/kg, *i.v.*), and supplemented with fentanyl (10 μ g/kg/h) and diazepam (700 μ g/kg/h). The animals were injected with heparin (500 IU/kg, *i.v.*, bolus) followed 3 min later by protamine (10 mg/kg, bolus, *i.v.*). The following parameters were evaluated: blood pressure (BP), heart rate (HR), PH, cardiac index (CI), index of systemic and pulmonar vascular resistance (ISVR), (IPVR).

The heparin-protamine complex caused a marked PH, which elevated from 9.8 \pm 2.3 to 31.2 \pm 4.6 mmHg at 2 min after protamine injection ($P < 0.01$). This was accompanied by a BP decrease (from 94 \pm 10 to 60 \pm 15 mmHg), and increases in both HR (106 \pm 9 to 160 \pm 2 beats/min) and IPVR (246 \pm 55 to 1588 \pm 448 D.s/cm⁵/m²). Bay 41-2272 (10 μ g/kg/min, *i.v.*) markedly prevented PH and the increased IPVR, without significantly affecting BP and HR.

Conclusões:

Our results suggest prolonged stimulation of sGC in a NO-independent manner by BAY-412272 counteracts the vasoconstrictor mechanisms at the pulmonary bed that triggers the PH. BAY-412272 may constitute a promising drug for treatment of PH.

16.056

ACUMULAÇÃO CITOSÓLICA DE Ca^{2+} EM MIÓCITOS VENTRICULARES ESTIMULADOS COM CAMPOS ELÉTRICOS DE ALTA INTENSIDADE (HEF). Oliveira, P. X.; Bassani, R. A.; Bassani, J. W. M. Engenharia Biomédica FEEC-UNICAMP

Objetivo:

Durante desfibrilação e cardioversão, miócitos cardíacos são expostos a HEF, que pode causar disfunção contrátil e até morte celular. Neste trabalho, analisamos a resposta contrátil e a concentração citosólica de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) durante a aplicação de HEF subletal (40-80 V/cm).

Métodos e Resultados:

Células foram estimuladas a 0,5 Hz com pulsos de tensão 1,1x limiar. Um único estímulo HEF foi aplicado em substituição a um pulso estimulatório, após o qual a estimulação regular foi retomada. HEF causou contratura devida a um aumento mantido de $[Ca^{2+}]_i$ (para $>0,5 \mu M$), ao qual se superpuseram oscilações que desapareceram após 20-60 s, quando as células recuperaram a capacidade de gerar transientes de Ca^{2+} em resposta à estimulação. Não houve resposta quando HEF foi aplicado na ausência de Ca^{2+} extracelular, mas o aumento de $[Ca^{2+}]_i$ e as oscilações se desenvolveram após retorno de Ca^{2+} ao meio. Esta resposta não foi abolida por thapsigargin (para inibição do retículo sarcoplasmático, RS), por verapamil, ou por remoção do Na^+ extracelular durante aplicação do HEF. Após bloqueio do RS, o aumento de $[Ca^{2+}]_i$ foi mais acentuado e as oscilações foram amortecidas.

Conclusões:

a) a disfunção contrátil aguda evocada por HEF parece requerer influxo de Ca^{2+} ; b) este influxo não é mediado por canais de Ca^{2+} do tipo L, ou pela troca Na^+/Ca^{2+} após acúmulo de Na^+ durante a aplicação de HEF; c) o RS parece amortecer parcialmente o acúmulo de Ca^{2+} , mas também originar eventos de liberação espontânea de Ca^{2+} , que podem favorecer o aparecimento de arritmias após a exposição a HEF.

16.057

AValiação DO PERFIL DE RELAXAMENTO MUSCULAR DE NOVOS DERIVADOS METILENODIOXIFENILSULFONAMÍDICOS FUNCIONALIZADOS ¹Frederico, P. M.; ¹Silva, A. G.; ²Lima, L. M.; ²Fraga, C. A. M.; ²Barreiro, E. J.; ³Sudo, R. T.; ³Zapata-Sudo, G. ¹Farmacologia Básica e Clínica ICB-UFRJ; ²Farmácia UFRJ

Objetivo:

Este trabalho visa o estudo do perfil de relaxamento muscular de novos derivados metilenodioxifenil-sulfonamídicos funcionalizados análogos ao protótipo LASSBio-448, caracterizado como um inibidor seletivo da isoforma 4 da enzima fosfodiesterase. Os derivados LASSBio-959, LASSBio-960, LASSBio-961, LASSBio-962, LASSBio-964, LASSBio-965, foram planejados através de modificações moleculares na estrutura do protótipo visando relacionar a variação de suas propriedades estereo-eletrônicas com sua ação de relaxamento da musculatura lisa vascular e traqueal.

Métodos e Resultados:

Anéis de aorta ou de traquéia de ratos Wistar machos (240-280g) foram preparados para registro de tensão isométrica. A tensão gerada foi digitalizada (Digidata 1322A) e armazenada em computador. Após a estabilização da preparação, a integridade do endotélio vascular foi determinada com relaxamento superior a 80% após exposição da acetilcolina (10 μM) em aorta pré-contráida com fenilefrina (10 μM). Concentrações crescentes das novas moléculas foram adicionadas no platô da contratura induzida pela fenilefrina na aorta ou pela acetilcolina na traquéia. Relaxamento da musculatura lisa foi normalizado para a resposta contrátil máxima da aorta ou da traquéia.

Todos os derivados testados promoveram relaxamento vascular de forma concentração-dependente. LASSBio-965 foi o mais potente vasodilatador seguido de LASSBio-961 > 959 > 448 > 964 > 960. LASSBio-965 (100 μM) inibiu completamente a contratura induzida pela fenilefrina. A concentração inibitória média (CI_{50}) de LASSBio-965 foi de $2,7 \pm 1,1 \mu M$, 35 vezes menor que a CI_{50} do derivado menos potente, LASSBio-960 ($97,7 \pm 22,7 \mu M$). LASSBio-965 foi pouco potente em promover relaxamento muscular na traquéia com CI_{50} de $352,9 \pm 29,5 \mu M$ (n=6). Na traquéia o derivado mais potente foi LASSBio-961 com CI_{50} de $66,3 \pm 9,2$ (n=5).

Conclusões:

Dentre os novos derivados testados: 1. LASSBio-965 foi o mais potente vasodilatador; 2. LASSBio-961 promoveu relaxamento da aorta e da traquéia; 3. LASSBio-960 só teve efeito vasodilatador indicando seletividade para o músculo liso vascular.

16.058

A DIETA À BASE DE PROTEÍNA DE SOJA MELHORA DISFUNÇÃO VENTRICULAR PÓS-INFARTO. Gonçalves, L.; Hagen, M. E. K.^{**}; Belló-Klein, A.; Fernandes, T. R. G.; Schenkel, P.^{**}; Paludo, A. C. C.^{*}; Lehenbauer, A. R.^{*}; Caron, R.^{*} Fisiologia UFRGS

Objetivo:

Evidências científicas, estudos epidemiológicos e experimentais, vêm demonstrando os benefícios de uma dieta rica em proteína de soja, principalmente no controle de doenças crônicas como câncer, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. O objetivo deste estudo foi avaliar a área de infarto, a congestão pulmonar e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) em animais infartados e submetidos à dieta com soja e em seus controles.

Métodos e Resultados:

Foram utilizados ratos Wistar machos, mantidos em gaiolas metabólicas, recebendo água e dieta com soja ou caseína ad libitum, a partir do 21º dia até 12 semanas de vida, sendo as cirurgias de infarto ou fictícia efetuadas na 8ª semana. Foram estabelecidos 4 grupos: Controle: cirurgia fictícia de infarto, alimentados com caseína; Soja: cirurgia fictícia, alimentados com soja; Infarto: infartados, alimentados com caseína; Soja+Infarto: infartados, alimentados com soja. Ao final do tratamento, os ratos foram anestesiados com xilazina e quetamina, o ventrículo esquerdo foi cateterizado e a PDFVE foi determinada. Após o sacrifício por deslocamento cervical, o coração e o pulmão foram coletados para análise das medidas morfométricas e bioquímicas. Observou-se um índice de mortalidade 19% inferior nos ratos tratados com soja em relação aos tratados com caseína. A congestão pulmonar nos ratos infartados tratados com soja foi significativamente menor do que nos ratos tratados com caseína. A PDFVE foi significativamente menor ($p < 0,01$) nos ratos infartados tratados com soja quando comparados com o grupo controle.

Conclusões:

Os dados demonstram uma melhora da função ventricular dos ratos tratados com soja, principalmente naqueles que apresentam áreas de infarto superior a 25%. A partir destes resultados, pode-se sugerir que o tratamento dietético com proteína de soja protege o músculo cardíaco dos efeitos da isquemia.

16.059

PURIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO PARCIAL DE TONINA SÍMILE A PARTIR DE PLACENTA DE HUMANO. ¹Lima, M. P.^{**}; ¹Camargos, L. A. A. V.; ²Pesquero, J. L.; ¹ICB-UFMG; ²CIIB-UMC

Objetivo:

No trato reprodutivo feminino o sistema renina-angiotensina (SRA) pode atuar na regulação de aspectos funcionais, inclusive em situações de anormalidades evidenciadas durante a gestação. Todos os componentes do SRA foram identificados em placenta de humano. A tonina é uma serinoproteinase capaz de hidrolisar o angiotensinogênio ou a angiotensina I e liberar o peptídeo vasoativo angiotensina II (Ang II). Este trabalho tem como objetivo isolar e caracterizar enzima com atividade tonina de tecido placentário de humano.

Métodos e Resultados:

Placentas de mulheres híidas (n = 6) obtidas após consentimento formal da paciente eram lavadas com solução fisiológica para retirada do excesso de sangue e homogeneizadas em sacarose 0,25 M pH 7,0, contendo coquetel de inibidores. O homogenato bruto era tratado com sulfato de amônio a 25, 50 e 80% para precipitação das proteínas. Cada precipitado era ressuspenso em água, dialisado e a atividade liberadora de Ang II rastreada utilizando-se angiotensinogênio humano purificado. A Ang II liberada durante incubação era determinada através de radioimunoensaio. Duas frações ativas foram purificadas utilizando-se de cromatografias em Superdex HR-200 e Q-Sepharose, ambas inibidas por PMSF 10 mM. Estas atividades não foram inibidas por pepstatina A 10 µM ou aprotinina 1 mM. A presença de atividade angiotensinásica e atividade liberadora de angiotensina I não foi detectada nas frações ativas. A

massa molecular estimada para as frações ativas está em torno de 52 kDa e a sequência N-terminal EVQLVESGGGL.

Conclusões:

Nossos resultados sugerem a existência de duas isoformas apresentando atividade tonina em placenta de humano.

16.060

ATORVASTATIN REDUCES PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION INDUCED BY ACUTE PULMONARY EMBOLISM (APE) IN RATS. Semprini, M. C.; Souza-Costa, D. C.^{**}; Tanus-Santos, J. E. Farmacologia FMRP-USP

Objetivo:

APE is a common and highly lethal medical emergency resulting from increased pulmonary arterial pressure. Atorvastatin increases endothelial nitric oxide synthase expression in the cardiovascular system, thus increasing nitric oxide (NO) production, which is a powerful endogenous vasodilator. We hypothesized that chronic treatment with atorvastatin would attenuate APE-induced pulmonary hypertension.

Métodos e Resultados:

Wistar rats (150 g in the treatment start) were treated with atorvastatin 30mg/kg/day (or water) by gastric gavage for two weeks. After 14 days of treatment, the animals were studied in an isolated lung perfusion set up. APE was induced in perfused lungs through the injection of a solution of microspheres of povidextrane (9.0 mg/kg; Sephadex) into the pulmonary artery. Mean pulmonary arterial pressure (MPAP) was measured in four experimental groups: 1) Control group: n=4, rats treated with water that were not embolized; 2) Emb group: n=10; rats treated with water that were embolized; 3) Atorv group; n= 4, rats treated with atorvastatin that were not embolized; 4) Atorv+Emb group; n= 10, rats treated with atorvastatin that were embolized. The data were analyzed by two-way ANOVA. A probability value <0.05 was considered statistically significant.

While baseline MPAP was similar in the four experimental groups and no increases in MPAP was observed in Control group and in Atorv Group, lower increases in MPAP were seen in Atorv+Emb group compared with Emb group (26.9 ± 1.6 mmHg in Atorv+Emb group versus 30 ± 1.8 mmHg in Emb group; $P < 0.05$).

Conclusões:

Our results show that Atorvastatin attenuated APE-induced pulmonary hypertension.

16.061

CONSTRUCTION OF EXPRESSION VECTORS FOR EOSINOPHIL GRANULE PROTEINS EXPRESSION AND THEIR APPLICATION IN THE STUDY OF PLATELET INHIBITORY EFFECT. Maziero, A. M.; Donato, J. L.; de Nucci, G. Farmacologia UNICAMP

Objetivo:

Some authors have observed that eosinophilia can be associated with reduction of platelet aggregation. Our previous results showed that rat eosinophil extract dose dependently inhibited platelet aggregation. Mass spectrometric analysis using Q-TOF showed the presence of proteins with a molecular weight ranging from 12 to 20 kDa. Many of these polypeptide chains were identified as the specific eosinophil granule proteins, MBP, EPO, EDN and ECP. Our objectives were to clone the cDNA for all four proteins to express them in both prokaryotic and eukaryotic cells.

Métodos e Resultados:

cDNAs were obtained by RT-PCR. Messenger RNAs were obtained from HL60 clone 15 cells induced by 0.5 mM butyric acid during 7 days. Primers for the PCR reaction were constructed containing BamHI and XbaI restriction sites at the 5' and 3' edges, respectively. cDNA for MBP contained 670bp and was inserted in the pCDNA3.1+ expression vector. Protein expression has been performed after transient transfection using the U937 cells cultured in RPMI-1640. Due to high homology, EDN and ECP were cloned using the same primers. cDNA for both EDN and ECP contained 487bp and were inserted in the same expression vector. EPO is a longer protein and its cDNA will be obtained using long PCR reactions. For insertion in the prokaryotic expression vector pET28a, primers for all cDNAs were constructed containing BamHI and EcoRI restriction sites at

the 5' and 3' edges respectively. Prokaryotic expression has been performed using TOP10 *E. coli* strain.

Conclusões:

This fast and simple method of cDNA cloning showed to be efficient for the short eosinophil proteins. Our next step is to identify the active protein and to obtain the truncated or point mutated polypeptide chains to characterize the platelet inhibitory domain.

16.062

INFLUENCE OF RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM (RAS) IN THE THYROID HORMONE-INDUCED CARDIAC HYPERTROPHY. STUDY USING PRIMARY CULTURES OF NEONATAL CARDIOMYOCYTES. ¹Diniz, G. P.; ²Carneiro-Ramos, M. S.; ¹Barreto-Chaves, M. L. M. ¹Anatomia USP; ²Biologia Celular USP

Objetivo:

We have previously demonstrated *in vivo* the participation of RAS in the thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy. However, the contribution of local RAS for this effect has not been evidenced yet. Then, the objective of present study was to investigate the role of local RAS to the development of cardiac hypertrophy induced by T3, using primary cultures of cardiomyocytes.

Métodos e Resultados:

Cultures were prepared from neonatal ventricles of Sprague Dawley rats by collagenase/pancreatin method. Myocytes were segregated using Percoll density gradient and cultured in DMEM containing serum, which was changed to serum-free medium after 24 hours. Cells were treated with T3 (10nM), T3 plus Losartan (0.3µM) and/or T3 plus Enalapril (1µM) for 24h. Total RNA was isolated by Trizol, and cDNA was obtained. The Atrial Natriuretic Factor (ANF) and Alpha-Smooth Muscle Actin (Alpha-SM Actin) mRNAs were employed like cardiac hypertrophy markers, using specific primers to PCR. The results were expressed as mean ± SD and *P*<0.05 (n=3). T3 promoted a significant cardiac hypertrophy, expressed in % by increased ANF and alpha-sm actin mRNA levels. The cardiac hypertrophy was prevented partially by administration of losartan or by enalapril.

	ANF expression (%)	alpha-sm actin (%)
Control	100	100
10nM	316,5±31,3***	485,7±65,1**
10nM + Los	163,2±25,4###	336,1±48,5***##
10nM + Ena	237,7±59,3#	203,7±67,5*###

* vs control *p*<0.05

vs 10nM *p*<0.05

** vs control *p*<0.01

vs 10nM *p*<0.01

*** vs control *p*<0.001

vs 10nM *p*<0.001

Conclusões:

These results indicate that the local (cardiac) RAS has an important role in the development of thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy.

16.063

EFFECT OF BAY 41-2272 IN THE PULMONARY HYPERTENSION INDUCED BY HYPOXIA IN ANAESTHETIZED BEAGLES. ¹Freitas, C. F.; ²de Nucci, G.; ³Antunes, E.; ¹Medicina Veterinária PUC-MG / Farmacologia UNICAMP; ²Farmacologia USP ³Farmacologia UNICAMP

Objetivo:

BAY 41-2272 has been reported as a novel NO-independent activator of the soluble guanylate cyclase. BAY 41-2272 relaxes aortic rings *in vitro* and reduces mean arterial blood pressure in normal and hypertensive rats. In this study, we investigated whether BAY 41-2272 counteracts the pulmonary hypertension (PH) induced by hypoxia in anaesthetized dogs.

Métodos e Resultados:

12 male Beagles dogs (8-14 kg) were anaesthetized with pentobarbital sodium (30 mg/kg, i.v), and supplemented with fentanyl (10 µg/kg/h) and diazepam (700 µg/kg/h). In the hypoxia group, dogs were submitted to a 12% FiO₂. The following parameters were evaluated: blood pressure (BP), heart rate (HR), PH, cardiac index (CI), index of systemic and pulmonar vascular resistance (ISVR), (IPVR). Hypoxia caused a marked PH (at 5 min: from 7.7±1.8 to 21.8±3.3 mmHg; P<0.01). This was accompanied by increases in CI (from 3.3±0.4 to 4.7±0.5 mmHg) and IPVR (125±12 to 250±32 D.s/cm⁵/m²). BAY 41-2272 (10 µg/kg/min, i.v.) prevented PH and the increases in IPVR and IC.

Conclusões: Our results suggest prolonged stimulation of sGC in a NO-independent manner by BAY-412272 counteracts the vasoconstrictor mechanisms triggered by hypoxia at the pulmonary bed.

16.064

ANGIOTENSIN I METABOLISM: DIFFERENCES BETWEEN THE RAT MESENTERIC BED AND CARDIAC PERFUSATES ¹Sivieri Jr., D. O.; ¹Bispo-da-Silva, L. B. ^{**}; ²Oliveira, E. B.; ¹Salgado, M. C. O. ¹Farmacologia FMRP-USP ²Bioquímica e Imunologia FMRP-USP

Objetivo:

The vascular perfusates may accumulate proteolytic activities involved in vasoactive peptides metabolism. In the present study we characterized the proteases involved in angiotensin I (Ang I) metabolism in mesenteric bed (MP) and cardiac perfusates (CP).

Métodos e Resultados:

The mesentery and heart were isolated from male Wistar rats (n=4) and reperfused with Krebs solution (mesentery: 10 mL; heart: 100 mL) for 2 hours. Hearts were mounted in a modified Langendorff apparatus. The perfusates were concentrated (mesenteric perfusate: 10-fold; cardiac perfusate: 250-fold) and incubated (10µL) with Ang I (30 nmol). The reactions were carried out in the absence or presence of protease inhibitors (captopril, phosphoramidon, MGTA: 10 µM; chymostatin or CH5450: 100µM). The fragments generated (nmol) were analyzed by HPLC.

The main products from Ang I (mesenteric vs. cardiac perfusate) were: Ang1-9 (6.36±1.29 vs. 0.98±0.59), Ang II (2.55±0.66 vs. 2.25±0.31) and Ang1-7 (1.23±0.65 vs. 0.98±0.33). Ang II formation in CP was decreased by captopril and abolished by captopril-chymostatin association. On the contrary, Ang II production in MP was decreased by chymostatin or CH5450 but not by captopril. None of the inhibitors altered Ang1-9 formation in both perfusates. However, Ang1-7 formation was decreased by chymostatin or CH5450 in MP but not in CP.

Conclusões:

Mesenteric perfusate proteolytic activity is higher than that observed in cardiac perfusate. Carboxypeptidases insensible to MGTA contribute to Ang I metabolism in both perfusates. Moreover, Ang II formation pathways in CP and MP were different; while in the former angiotensin converting-enzyme appears to be the major protease involved, in the latter chymostatin and CH5450-sensitive activity is implicated in Ang II formation.

16.065

DIFFERENCES IN BRADYKININ METABOLISM IN THE RAT MESENTERIC BED AND CARDIAC PERFUSATES. ¹Sivieri-Jr, D. O.; ¹Bispo-da-Silva, L.B. ^{**}; ²Oliveira, E. B.; ¹Salgado, M. C. O.; ¹Farmacologia FMRP-USP ²Bioquímica e Imunologia, FMRP-USP

Objetivo:

The perfusate of vascular beds posses many soluble proteases which are involved in vasoactive peptides metabolism. In the present study we characterized the peptidases involved in bradykinin (BK) metabolism in mesenteric bed and cardiac perfusates.

Métodos e Resultados:

The mesentery and heart were isolated from male Wistar rats (n=4) and reperfused with Krebs solution (mesentery: 10 mL; heart: 100 mL) for 2 hours. Hearts were mounted in a modified Langendorff apparatus. The perfusates were concentrated (mesenteric perfusate: 10-fold; cardiac perfusate: 250-fold) and incubated (10 µL) with BK (30 nmol). The perfusate proteolytic activity was investigated by determining the HPLC profiles of the BK fragments generated (nmol) in the absence or presence of 10 µM of protease inhibitors: captopril, phosphoramidon or MGTA.

The main products from BK with cardiac perfusate were BK1-5 (11.6±4.4), BK1-7 (2.3±0.5) and BK1-8 (1.7±0.5) while the major fragment generated with mesenteric perfusate was BK1-8 (12.7±2.5). MGTA inhibited the BK1-8 production in both perfusates and captopril inhibited the BK1-7 formation in cardiac perfusate. None of the inhibitors used altered BK1-5 production.

Conclusões:

Mesenteric perfusate proteolytic activity is higher than that observed in cardiac perfusate. Angiotensin-converting enzyme activity was detectable only in cardiac perfusate. Carboxypeptidase B-like activity is present in both perfusates and represents the major BK-metabolizing pathway in mesenteric perfusate. A phosphoramidon-insensitive endopeptidase-like activity appears to be the most important activity involved in BK degradation in heart perfusates obtained from normal rats. These findings indicate that BK processing in perfusates may be performed by different enzymes, besides those that are associated with cell membranes, in different vascular beds.

16.066

THE EARLY PHASE OF PRESSURE-OVERLOAD CARDIAC HYPERTROPHY IS ASSOCIATED WITH AN INCREASED BREAKDOWN OF BRADYKININ IN THE RAT CARDIAC PERFUSATE.

¹Bispo-da-Silva, L. B.; ¹Sivieri Jr., D. O. ^{**}; ²Oliveira, E. B.; ¹Salgado, M. C. O. ¹Farmacologia FMRP-USP ²Bioquímica e Imunologia FMRP-USP

Objetivo:

Different peptidases can be secreted into the perfusate of vascular beds. In the present study we evaluated bradykinin (BK) degradation in cardiac perfusate (CP) during the early phase of cardiac hypertrophy.

Métodos e Resultados:

Male Wistar rats (n=4–12) were submitted to suprarenal aorta coarctation (CO) or to sham surgery (S). The experiments were carried out 1 day post-operation. Carotid mean arterial pressure was measured in anesthetized rats. The hearts were isolated and mounted in a modified Langendorff apparatus and Krebs solution (100 mL) was recirculated for 2 hours. The whole perfusate solution was concentrated (250-fold) and incubated (10 µL) with BK (30 nmol) for 6 hours in the absence or presence of 10 µM of protease inhibitors: captopril, phosphoramidon or MGTA. The products of the reactions (nmol) were analyzed by HPLC.

CO induced an increase in both arterial pressure (131±40 vs. 118±40, mmHg) and heart weight-to-body weight ratio (0.81±0.02 vs. 0.76±0.01, mg/g). The major products of the reactions of CP with BK were BK1-8, BK1-7 and BK1-5. BK1-7 formation in CP from CO animals was greater than that observed in CP from sham operated animals (2.4±0.30 vs. 1.6±0.30); captopril decreased the formation of this fragment in both groups while phosphoramidon affected only CO group. No difference was observed between groups in BK1-8 and BK1-5 production; its formation was decreased by MGTA and captopril, respectively, in both groups.

Conclusões:

Cardiac perfusate has a marginal proteolytic activity toward BK; although a carboxypeptidase B-like activity is involved, angiotensin converting-enzyme is the major BK metabolizing-enzyme. The increase in BK breakdown observed in the early phase of cardiac hypertrophy seems to be related to phosphoramidon-sensitive peptidases. It was not clarified if the proteolytic activities present in the cardiac perfusate came from interstitium and/or vascular bed.

16.067

THE NO DONOR *TRANS*-[RUCL([15]ANEN₄)NO]²⁺ INDUCES RAT AORTA RELAXATION AND CYTOPLASMIC CALCIUM DECREASE UNDER PHOTO-INDUCTION. Ferezin, C. Z.; Oliveira, F. S.^{*,†}; Lunardi, C. N.; Tedesco, A. C.; Silva, R. S.; Bendhack, L. M. Física e Química FCFRP-USP.

Objetivo:

Evaluate the effect of NO donor *trans*-[RuCl([15]aneN₄)NO]²⁺ on the relaxation and on the cytoplasmic calcium in the rat aorta and aorta smooth muscle cells.

Métodos e Resultados:

The relaxation induced by the complex under photo-induction was measured using a Laser system Nd-YAG at $\lambda=355\text{nm}$ in denuded aorta rings from Wistar rats (180-200g). Initially, the endogenous photoactivable NO stores were depleted by laser pulses. The stimulations necessary to complete depletion of these stores varied from 5 to 16 repetitions of 40 sec. After the first irradiation, the mean relaxation was $39.6\pm 8.9\%$ (n=7). After contraction induced by prostaglandin F_{2 α} (10 $\mu\text{mol/L}$), the NO donor (100 $\mu\text{mol/L}$) was added and the aorta was photo-induced by laser light until reach the maximum relaxation ($99.1\pm 2.1\%$, n=6). Time-course for the complex to induce the maximum relaxation was 50 sec. In order to verify if this relaxation was really due to NO release, the same protocol was repeated in the presence of the NO scavenger oxyhemoglobin (HbO₂ 10 $\mu\text{mol/L}$) that abolished the relaxation. Laser scanning confocal microscopy of fluo-3AM loaded single cells isolated and cultured from rat aorta was used to measure the cytoplasmic calcium in presence of 100 $\mu\text{mol/L}$ phenylephrine (100%) and 4 min after the addition of the NO donor (100 $\mu\text{mol/L}$) ($86\pm 5\%$, n=3) or sodium nitroprusside (SNP, 100 $\mu\text{mol/L}$) ($84\pm 11\%$, n=3).

Conclusões:

These results demonstrate that rat aorta smooth muscle cells have large endogenous photoactivable NO stores, which can be depleted by photo-induction. The NO donor induces reproducible relaxation of high magnitude that is due to NO release and to cytoplasmic calcium decrease.

16.068

ANGIOTENSIN TYPE 2 RECEPTOR (AT2) EXPRESSION IN THYROID HORMONE-INDUCED HYPERTROPHY IN PRIMARY CULTURED OF CARDIAC MYOCYTES. ¹Ramos, M. S. C.; ²Diniz, G. P.[†]; ²Barreto-Chaves, M. L. ¹Biologia Celular e do Desenvolvimento USP; ²Anatomia ICB III-USP

Objetivo:

Renin-Angiotensin System (RAS) has been associated with cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone. However, few is known regarding the regulation of Angiotensin receptors in cardiac cells after hyperthyroidism condition.

Métodos e Resultados:

Newborn rat ventricular cardiomyocytes were obtained from 1 to 2 day old Wistar rats. After successive digestion of tissue, cardiomyocytes were separated using a Percoll gradient and pooled in DMEM enriched with Newborn Calf and Horse Serum. 24 hours before the treatment, cells were maintained in serum free media. Cells were treated with crescent doses of T3 (1nM - 1 μM) during 24 hours. After that, total RNA was obtained from cardiomyocytes and the ANF and AT2 gene expression were evaluated using semiquantitative RT-PCR. The ANF has been used for literature as a reliable cardiac hypertrophy marker. After treatment, cardiomyocytes presented a significant increase on ANF expression (up to 76%) showing the hypertrophic state of these cells. However, the AT2 expression was significantly decreased after treatment with T3, characterizing a dose-response relation, which showed the lowest expression level with 0.1 μM of T3 (21.43%).

Conclusões:

The effect of Thyroid hormone on decreasing AT2 receptors levels on cardiac myocytes suggests an important role of hormone on local/cardiac RAS regulation.

16.069

CYTOSOLIC CALCIUM CONCENTRATION IS REDUCED BY THE NITRIC OXIDE DONORS IN VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS. Lunardi, C. N.; Cacciari, A. L.[†]; Silva, R. S.; Bendhack, L. M. Física e Química - FCFRP, USP

Objetivo:

Investigate the effect of the nitric oxide (NO) donors, *cis*-[Ru(Cl)(bpy)₂(NO)](PF₆)₂ and sodium nitroprusside (SNP) on the cytosolic concentration of Ca²⁺ ([Ca²⁺]_c) in vascular smooth muscle cells (VSMC).

Métodos e Resultados:

VSMC were isolated from rat aorta, plated on glass coverslips and kept in a humidified 37°C incubator gassed with 5% CO₂ (6 days). To assess cytosolic calcium intensity, VSMC were loaded with Fluo-3 AM (10 μmol/L). After 60 min, the cells were imaged in Hanks buffer (pH 7.4) by a confocal scanning laser microscope (Leica TCS SP2). Fluo-3 AM was excited with the 488-nm line of an argon ion laser and emission of fluorescence was measured at 510 nm. Ca²⁺ transients were derived from changes in fluorescence intensities (F) from basal fluorescence (F₀). Results were expressed as decrease of fluorescence intensity (% IF). F₀ was determined after the addition of phenylephrine (0.1 μmol/L). The NO donors *cis*-[Ru(Cl)(bpy)₂(NO)](PF₆)₂ (100 μmol/L) or SNP (100 μmol/L) were added to the cells chamber and the %IF was measured after 4 minutes (n=4). The IF was measured after pre-incubation for 30 min with the guanylyl cyclase inhibitor (1H-[1,2,4]oxadiazole[4,3- a]quinoxalin-1-one) (10 μmol/L ODQ) or K⁺ channel blocker tetraethylammonium (1mmol/L TEA). The mean basal values of [Ca²⁺]_c after phenylephrine stimulation were 94.6±8.3% and the NO donor *cis*-[Ru(Cl)(bpy)₂(NO)](PF₆)₂ reduced the value of IF to 60.0±10.0% (n=4). In presence of ODQ the value of IF was 81.0±5.0%, n=4), in presence of TEA it was 79.0±6.43% (n=4) and in presence of combination of ODQ and TEA the IF was 81.4±4.7%, (n=4). SNP reduced IF to 81.4±4.7% (n=4), ODQ to 94.0±3.6% (n=4), TEA to 88.0±2.1% (n=4) and ODQ plus TEA to 92.0±2.8% (n=4).

Conclusões:

Both NO donors reduced the [Ca²⁺]_c and the guanylyl cyclase and K⁺ channels sensitive to TEA are involved on the mechanisms of [Ca²⁺]_c reduction in VSMC

16.070

ANÁLISE ELETROFORÉTICA DAS PROTEASES RENAIIS DEPENDENTES DE CÁLCIO, QUE HIDROLISAM O SUBSTRATO DO PROTEOSSOMO, N-CBZ-LEU-LEU-GLU-2-NA – APLICAÇÃO DO MÉTODO EM ESTUDOS ENVOLVENDO ANIMAIS COM HIPERTEOFIA MIOCÁRDICA INDUZIDA PELO ISOPROTERENOL. Lopes, W. B.*; Rocha, D. S.; Ribeiro, F. A.; Cicilini, M. A. Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

O presente trabalho investiga a contribuição das enzimas proteolíticas dependentes de cálcio, na hidrólise do substrato, o peptídeo N-CBZ-Leu-Leu-Glu-2-NA, a atividade glutamil endopeptidase (Glu-EP) separadas por eletroforese em gel de poliácridamida (PAGE).

Métodos e Resultados:

O rim de camundongos machos Swiss Webster foram homogeneizados e; em seguida, centrifugados para obter a fração solúvel. Cinquenta μg de proteína dessa fração foram submetidas a uma PAGE a 10% (gel de separação) e 4% (gel de empilhamento). Em seguida, as proteínas foram eluídas do gel e adicionadas ao meio de reação contendo tampão e substrato, em presença de 5 mM CaCl₂ ou 2 mM de EGTA. A atividade dependente de cálcio foi obtida pela diferença entre as atividades total (CaCl₂) e a atividade independente de cálcio (EGTA). Os resultados mostraram que a atividade dependente de cálcio representa apenas 31% da atividade total e foi separada pela eletroforese em 4 bandas de atividade. Enumeradas em ordem crescente de velocidade de migração, as bandas 1 (3% da atividade total) e 2 (14%) não são inibidas por E-64 (que inibiu parcialmente a calpaína I, banda 3). A banda 4 de atividade também é uma das mais ativas (11% da atividade total) e, também não é inibida por E-64. Essas 4 atividades foram completamente separadas pela eletroforese.

Conclusões:

A utilização da PAGE para separar as endopeptidases presentes em extratos de tecidos possibilita quantificar e caracterizar várias atividades e; principalmente, avaliar o efeito de tratamentos (ex. isoproterenol) sobre cada uma das atividades, o que não é possível quando a atividade é medida diretamente na fração solúvel.

16.071

EFEITO DA ATIVIDADE BETA-ADRENÉRGICA SOBRE AS ENZIMAS GLUTAMIL ENDOPEPTIDASE TIPO-PROTEOSSOMO. Pinto da Silva, E. ¹; Rocha, D. S.; Ribeiro, F. A.; Cicilini, M. A. Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

A principal enzima, em mamífero, que exhibe atividade glutamil endopeptidase (Glu-EP) é o Proteossomo, um complexo multienzimático envolvido na regulação do conteúdo protéico e da função de células, em geral. O aumento na atividade beta-adrenérgica com isoproterenol tem sido relacionada a uma inibição na atividade proteossômica, que pode ser revertida pelo propranolol (Nature, 279; 1358, 1998). Este estudo visa testar a hipótese de que a atividade beta-adrenérgica tem um papel na regulação da atividade Glu-EP do proteossomo e de outras hidrolases tipo Proteossomo.

Métodos e Resultados:

Camundongos machos Swiss Webster, adultos foram tratados com isoproterenol (iso, 15 mg/kg, 7 dias, N=6), propranolol (pro, 12 mg/kg, 4 dias) ou atenolol (ate, 2,5 mg/kg, 4 dias), que receberam, a partir do 4º dia, pro (iso-pro, N=8) ou ate (iso-ate, N=7). A fração rica em citosol (S) celular foi preparada a partir dos homogeneizados do rim e da câmara ventricular esquerda (VE) e sua atividade endopeptidásica foi medida em presença de 1mM de EGTA e 0,2 mM E-64 e 0,4 mM de substrato (N-CBZ-Leu-Leu-Glu-2NA). Uma alíquota da fração S foi aplicada em gel de poli-acrilamida a 10% e um gel foi corado com Coomassie blue; enquanto o outro foi utilizado para ensaiar a atividade Glu-EP. Os dados obtidos para a fração S mostraram que o iso reduziu para $66 \pm 7,2$ ($p < 0,01$ versus o grupo controle não tratado, média \pm EPM, sendo a média expressa como % da atividade controle remanescente, N=10) a atividade renal. Ambos, pro (grupo iso-pro) e ate (grupo iso-ate) reverteram o efeito do iso, sobre essa atividade. No coração, o iso não produziu efeito aparente, no grupo iso-pro, a atividade foi aumentada 34% ($134 \pm 9,5$, $p < 0,05$ vs controle). A análise eletroforética das atividades mostrou 3 bandas de atividade, bem separadas. A banda 1, que migra menos, foi identificada como proteossomo e a intensidade de sua coloração foi reduzida no grupo iso. A banda 2 também foi reduzida pelo iso. A principal diferença entre o rim e o VE diz respeito às proporções das atividades, com 32%:36%:32 (VE) e 46%:14:39% (rim).

Conclusões:

Este estudo apóia a hipótese de que a atividade beta-adrenérgica regula não somente a atividade proteossômica, mas também, pelo menos uma outra atividade tipo proteossomo, que predomina no VE, mas que contribui com apenas 14 % da atividade Glu-EP renal.

16.072

RELAXATION INDUCED BY $[Ru(TERPY)(bdq)NO^+]^{3+}$ (TERPY) IN RAT AORTA. ¹Bonaventura, D.; ²Oliveira, F. S. ^{**}; ²Silva, R. S.; ²Bendhack, L. M. ¹Farmacologia FMRP-USP ²Física e Química FCFRP-USP

Objetivo:

To investigate the effect of $[Ru(TERPY)(bdq)NO^+]^{3+}$ in inducing aorta relaxation, and the cellular mechanisms involved in this relaxation.

Métodos e Resultados:

In denuded aortic rings, contractile responses were induced by norepinephrine (NE 0.1 μ mol/L), phenylephrine (Phe 0.1 μ mol/L) or $PGF_{2\alpha}$ (3 μ mol/L). When they reached the plateau, cumulative concentrations of TERPY (1 nmol/L to 300 μ mol/L) were added to the bath. Similar protocols were performed for TERPY after incubation with the guanylyl-cyclase inhibitor (10 μ mol/L ODQ), non-selective K^+ channel blocker (1 mmol/L TEA), the combination of ODQ and TEA, or NO scavenger (10 μ mol/L HbO₂), prior to the addition of Phe. The relaxation induced by TERPY was concentration-dependent in denuded aortas (maximum effect (E_{max}): $99.8 \pm 1.7\%$ and pD₂: 5.71 ± 0.07 , n=8). The incubation with ODQ reduced pD₂ (4.45 ± 0.13 n=5) and E_{max} for TERPY ($64.9 \pm 9.8\%$). On the other hand, only pD₂ was reduced by TEA (from 5.71 ± 0.07 to 5.06 ± 0.064 , n=5). The combination of ODQ and TEA completely abolished the relaxation. However, HbO₂ did not alter the relaxation induced by TERPY. TERPY induced complete relaxation in 900 sec that was longer than with sodium nitroprusside (195 sec).

Conclusões:

Our results demonstrate that TERPY releases NO inside the smooth muscle cells since it was not inhibited with HbO₂, and K⁺ channel and guanylyl cyclase are involved in the rat aorta relaxation stimulated with TERPY.

16.073

EFEITO DO BLOQUEADOR AT1 DA ANGIOTENSINA II NA ESTRUTURA DA PAREDE DA AORTA E DA ARTÉRIA MESENTÉRICA SUPERIOR EM RATOS DEFICIENTES EM OXIDO NÍTRICO. Mendonça, L. S.; Santos, C. F.*; Mandarim-de-Lacerda, C. A. Anatomia UERJ

Objetivo:

Estudar os efeitos do tratamento com Losartan em diferentes doses sobre a pressão arterial (PA) e as alterações quantitativas da estrutura das artérias aorta e mesentérica superior no modelo de hipertensão arterial induzido por L-NAME

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos com 15 semanas de idade foram divididos em 5 grupos e tratados por 9 semanas: Controle, L-NAME(20mg/kg/dia), e L-NAME+Losartan em diferentes doses (5, 20 e 40mg/kg/dia: LOS 5, LOS 20 e LOS 40). Aorta e artéria mesentérica superior foram analisadas por microscopia de luz e estereologia. RESULTADOS: Os animais apresentaram pressão arterial inicial de 115±8mmHg (média±DP). O grupo Controle manteve pressão arterial constante ao longo do experimento. No grupo L-NAME, a pressão arterial aumentou progressivamente atingindo 185±4mmHg. A pressão arterial dos grupos LN+Los5, LN+Los20 e LN+Los40 foi equivalente a -6%, -24% e -22%, respectivamente que o grupo L-NAME. Somente os grupos LN+Los20 e LN+Los40 atingiram níveis de PA semelhantes ao grupo Controle. Na aorta, a densidade de perfis de células musculares lisas e de superfície das lamelas elásticas diminuíram nos grupos L-NAME, LN+LOS 5 e 20 e não houve diferença nesses índices entre os grupos Controle e LN+Los40. A relação túnica média/lume da artéria mesentérica superior aumentou no grupo L-NAME. O grupo LN+Los40 apresentou a relação túnica média/lume igual ao grupo controle.

Conclusões:

A hipertensão arterial induzida por L-NAME causou alterações adversas na morfologia das artérias aorta e mesentérica superior em ratos e o tratamento com bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (Losartan), na dose de 40mg/kg, foi capaz de melhorar a estrutura vascular dos animais estudados.

16.074

ESTUDO DA HIDRÓLISE DE NUCLEOTÍDEOS (ATP, ADP E AMP) POR SINAPTOSSOMA CARDÍACO DE RATOS ADULTOS. Rücker, B.; Chiarelli, R. A.*; Sarkis, J. J. F. Bioquímica ICBS-UFRGS

Objetivo:

Nos últimos anos tem sido demonstrado o efeito de purinas no sistema cardiovascular (Thromb Vasc Biol, 22:364, 2002). A primeira sugestão de que as purinas poderiam ter um papel cardioprotetor surgiu da demonstração de que a adenosina media a vasodilatação durante a hipóxia para aumentar o fluxo sanguíneo e manter a oxigenação cardíaca. A adenosina é um potente vasodilatador coronariano, podendo causar taquicardia e outros efeitos já descritos. O ATP, no coração, geralmente está envolvido com efeitos ionotrópicos positivos, podendo induzir várias formas de arritmia, além de hipertrofia e apoptose (Physiol Rev 81:767, 2001). O objetivo deste trabalho é caracterizar cineticamente a(s) enzima(s) envolvidas na hidrólise de ATP, ADP e AMP em sinaptossomas de tecido cardíaco de ratos machos adultos.

Métodos e Resultados:

A fração sinaptossomal cardíaca foi preparada (Life Sciences, 48:1317, 1991), utilizando ratos Wistar machos adultos. A reação foi iniciada com ATP ou ADP e após 10 minutos de incubação a 37°C, a reação foi parada com a adição NaOH 0.2 N. A hidrólise dos nucleotídeos foi determinada por dosagem do fosfato inorgânico liberado (método do Verde Malaquita). Os resultados obtidos de apenas dois ensaios demonstram que há uma hidrólise de ATP e ADP (atividade enzimática para ATP: 579 e 526 nmol Pi/min/mg prot e ADP: 230 e 202 nmol Pi/min/mg prot).

Conclusões:

Considerando que nosso grupo já caracterizou atividades NTPDases e 5'-nucleotidase em sinaptossomas preparados de Sistema Nervoso Central de ratos e em sinaptossomas de Sistema Nervoso Periférico de peixe elétrico (Mol Cel Biochem, 129: 47, 1993; . Brain Res Bull 26: 871, 1991), pretendemos agora de uma maneira mais detalhada, avançar com estudos em fração sinaptossomal cardíaca de ratos (terminais sinápticos nervosos do coração). E, já que milhares de pessoas anualmente são vítimas de doenças cardiovasculares, torna-se interessante identificar um possível papel destas enzimas e dos nucleotídeos da adenina nestes processos, já que estas enzimas podem atuar em condições fisiológicas diferentes e podem ser reguladas de formas distintas.

16.075

EFEITO DA HIPEROSMOLARIDADE SOBRE O RELAXAMENTO E TRANSIENTES DE Ca^{2+} EM MIÓCITOS VENTRICULARES DE RATO. ¹Ricardo, R. A.**; ²Bassani, R. A.; ¹Bassani, J. W. M. ¹Engenharia Biomédica FEEC-UNICAMP; ² CEB-UNICAMP

Objetivo:

Soluções hiperosmóticas de NaCl têm se mostrado efetivas como tratamento único para a condição de choque hemorrágico, mas o conhecimento do efeito da hiperosmolaridade sobre o coração é ainda limitado. Neste trabalho, investigamos o transporte de Ca^{2+} via troca Na^+-Ca^{2+} (NCX) em miócitos cardíacos submetidos a soluções hiperosmóticas.

Métodos e Resultados:

O encurtamento celular e a concentração citosólica de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$; medida com indo-1) foram registrados em miócitos ventriculares de ratos adultos estimulados a 0,5 Hz, antes e depois do incremento da osmolaridade extracelular em 85 mOsm/l pela adição de sacarose ou NaCl à solução de perfusão. A extrusão de Ca^{2+} via NCX foi avaliada pelo curso temporal do transiente de $[Ca^{2+}]_i$ evocado por 10mM de cafeína. Simulação computacional (LabHeart v. 4.9.5) de transientes de Ca^{2+} e curva corrente-tensão da NCX foram usados para auxiliar o entendimento dos resultados. Ambos os solutos prolongaram o relaxamento das contrações evocadas por estimulação elétrica (sacarose: 250 % e NaCl: 210 %; $p < 0,01$), mas não alteraram o curso temporal dos transientes de $[Ca^{2+}]_i$. A queda de $[Ca^{2+}]_i$ de transientes induzidos por cafeína foi prolongada (sacarose: 80 % e NaCl: 80 %; $p < 0,01$) com ambos os solutos. Os resultados são compatíveis com redução do transporte de Ca^{2+} pela NCX na condição hiperosmótica, resultado que é apoiado pela simulação computacional do transporte de Ca^{2+} via NCX a partir da premissa de aumento da concentração intracelular de Na^+ causada pela hiperosmolaridade.

Conclusões:

A hiperosmolaridade *per se* prolonga o relaxamento, sem afetar $[Ca^{2+}]_i$, possivelmente por aumento da viscosidade intracelular. A queda mais lenta de $[Ca^{2+}]_i$ durante o transiente induzido por cafeína é compatível com redução da extrusão de Ca^{2+} via NCX na condição de hiperosmolaridade.

16.076

INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE A RESPOSTA VASCULAR DA ANGIOTENSINA II. Ognibene, D. T.*; Soares de Moura, R.; Carvalho L. C. R. M.; Tano, T.; Resende, A. C. Farmacologia e Psicobiologia UERJ

Objetivo:

Estudos de nosso laboratório demonstram que a $[Ileu^5]$ -Ang II (Ang II) induz um efeito vasodilatador em leito arterial mesentérico (LAM) de ratos (Soares de Moura et al., Br. J. Pharmacol, 141:860, 2004). O objetivo do presente estudo é avaliar o impacto da idade e a participação dos receptores AT_1 e AT_2 na resposta vascular da Ang II em ratos normotensos jovens (NJ) e idosos (NI)

Métodos e Resultados:

O LAM de ratos Wistar machos NJ (150g) e NI (400g) foi perfundido segundo McGregor (J. Physiol., 177:21,1965) e o efeito da Ang II (0,1-300 nmol) foi estudado na preparação pré-contráida com norepinefrina (30 μ M) na ausência ou presença de inibidores. Em ratos NJ, a Ang II produziu vasoconstrição (0,3 nmol - 14 ± 2 mm Hg) e vasodilatação (300 nmol - $68,8 \pm 4\%$). Já em LAM de ratos NI verificou-se apenas uma resposta vasodilatadora reduzida comparada a de ratos NJ (300 nmol; $27,5 \pm 3$ vs $68,8 \pm 4\%$, $P < 0,05$). Em LAM de ratos NJ, o antagonista do receptor AT_1 , Losartan (30 μ M) bloqueou a resposta vasoconstrictora (0,3 nmol; 14 ± 2 vs 0 mm Hg), mas não modificou a

vasodilatação (300 nmol; 70 ± 4 vs $69,7 \pm 4\%$) induzida pela Ang II. Já no grupo de ratos NI, a resposta vasodilatadora foi significativamente ($p < 0.05$) aumentada (300 nmol; $33,2 \pm 3$ vs $41,7 \pm 3\%$). O tratamento de LAM com o antagonista do receptor AT_2 , PD 123319 (1 μ M) não alterou a resposta vasoconstrictora (0,3 nmol; 8 ± 5 vs 2 ± 1) e vasodilatadora da Ang II (300 nmol; $66,1 \pm 6$ vs $59,1 \pm 2,9\%$) em ratos NJ, ou a vasodilatação (300 nmol; $26,7 \pm 2,9$ vs $25,2 \pm 4,8\%$) em ratos NI.

Conclusões:

A Ang II produz vasoconstrição em doses baixas, apenas em LAM de ratos NJ, um efeito que é mediado pelo receptor AT_1 . A vasodilatação induzida pela Ang II é maior em LAM de ratos NJ e não parece envolver a ativação de receptores AT_2 em ambos os grupos.

16.077

EVOLUÇÃO ALOMÉTRICA DO CORAÇÃO EM RATOS DESNUTRIDOS DURANTE A LACTAÇÃO. ¹Toscano, A. E.; ¹Leite, R. M. P. ^{**}; ¹Emerenciano, L. ^{*}; ¹Lima-Dornelas, E. S. O. ^{*}; ¹Diniz Barros, J. ^{*}; ¹Perazzo-Leite, M. ^{*}; ¹Ferreira, L. M. P.; ²Moraes, S. R. A.; ¹Manhães-de-Castro, R. ¹Nutrição UFPE; ²Anatomia UFPE

Objetivo:

Comparar o peso do coração e o coeficiente da relação peso do coração/peso corporal (PCa/PC) em ratos desnutridos ou não durante a amamentação.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos neonatos foram divididos em dois grupos: 1) Grupo Desnutrido (GD; n=23), ratos que tiveram suas mães submetidas à dieta com 7,8% de proteína e 2) Grupo Nutrido (GN; n=17) que receberam a dieta controle com 23% de proteína durante a amamentação. Após o desmame, todos os animais receberam dieta controle e água *ad libitum*. Aos 30 e 71 dias de vida, os animais foram pesados e sacrificados para coleta do coração. Comparados (teste "t" Student) aos do Grupo Nutrido (GN), os animais do Grupo Desnutrido (GD) apresentaram uma redução no peso corporal ($p < 0,05$) aos 30 dias (GD=55,21g \pm 2, n=12 e GN= 97,44g \pm 5,46, n=8) e aos 71 dias (GD=226,73g \pm 10,21, n=11 e GN= 294,11g \pm 5,85, n=9) e do peso do coração ($p < 0,05$) aos 30 dias (GD=0,34g \pm 0,02, n=12 e GN= 0,47g \pm 0,01, n=9) e aos 71 dias (GD=0,95g \pm 0,06 e GN= 1,31g \pm 0,07) e um aumento na relação PCa/PC ($p < 0,05$) aos 30 dias (GD=0,006 \pm 0,0002, n=11 e GN= 0,005 \pm 0,0003, n=9).

Conclusões:

Os animais desnutridos durante o período de aleitamento têm corações menos pesados aos 30 e 71 dias de vida e maior coeficiente PCa/PC aos 30 dias de vida que os animais não desnutridos. Estes achados indicam uma possível preservação do miocárdio em relação à intensidade do emagrecimento corporal numa fase precoce da vida.

16.078

AÇÕES DA DIETA HIPERSÓDICA EM CORAÇÕES ISOLADOS: EFEITOS DA ANGIOTENSINA I, ISOPROTERENOL E CÁLCIO. Borgo, A. S. ^{*}; Lizardo, J. H. F.; Vassallo, D. V. Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

A excessiva ingestão de sal está relacionada com maior incidência de hipertensão e eventos cardiovasculares, sendo necessário a compreensão dos mecanismos envolvidos no uso abusivo de sal. Objetivamos assim, investigar os efeitos da angiotensina I (ANG), isoproterenol (ISO) e cálcio (Ca^{+2}) em corações isolados de ratos submetidos a dieta hipersódica.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar (N=21; 250-300g) tiveram os corações retirados, perfundidos com fluxo constante (10ml/min) de solução Tyrode's, gaseificada com O_2/CO_2 , pH ajustado a 7,4 e temperatura mantida a 38°C. Os animais foram alocados em 2 grupos: controle (Ct, N=10) e tratados com sal (S, N=11) durante 30 dias com salina 1,8%. Pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD), pressão de perfusão coronariana (PC) e frequência cardíaca (FC) foram registradas em resposta a doses crescentes de ANG (0,02; 0,2; 2,0; 20,0 μ g/0,1 ml), ISO (-10; -9,5; -9,0; -8,5; -8,0 log mol/l) e Ca^{+2} (0,62; 1,25; 2,0 mmol/l). Em cada concentração de Ca^{+2} a PD foi fixada em 5, 10, 15, 20, 25, 30 mmHg. Os resultados são expressos em médias \pm EPM. ANG causou aumento da PS ($P < 0,05$) em todas as doses Ct vs. S e da PC (Ct- 78 ± 6 mmHg vs S- 92 ± 5 mmHg, $P < 0,05$) na dose 0,02 μ g/0,1 ml. No

grupo S comparado ao Ct houve aumento ($P<0,05$) da PS, na concentração $10^{-9,5}$ M de ISO (Ct- 72 ± 6 mmHg vs S 85 ± 5 mmHg) e da PC em todas as concentrações de ISO. Em Ca^{+2} $0,62$ PS e PC elevaram-se ($P<0,05$) em todas as PDs, maior em S do que em Ct. Em Ca^{+2} $1,25$ e 2 mmol/l a PS não aumentou ($P>0,05$) em relação ao Ct. Da mesma forma em Ca^{+2} 2 mmol/l a PC não se elevou mas em Ca^{+2} $1,25$ mmol/l a PC elevou-se ($P<0,05$) na PD5, PD10, PD15, PD20 Ct ($89\pm 0,7; 97\pm 0,8; 108\pm 8; 117\pm 9$, vs S $102\pm 5; 109\pm 6; 117\pm 5; 126\pm 6$, respectivamente). FC não foi diferente entre os grupos.

Conclusões:

Os resultados sugerem que nos corações de ratos com dieta hipersódica há aumento da contratilidade e aumento local da atividade da enzima conversora de angiotensina.

16.079

RIGHT ATRIA SUBSENSITIVITY TO NORADRENALINE INDUCED BY HIGH FAT DIET IS PREVENTED BY EXERCISE. Moreira, M. F. ^{**}; Estrela, H. F. G.; Spadari-Bratfisch, R. C.; Grassi-Kassisse, D. M. Fisiologia e Biofísica IB-UNICAMP

Objetivo:

To verify the sensitivity to noradrenaline (NA) and isoprenaline (ISO) in right atria isolated from hyperlipidemic rats submitted or not to physical exercise.

Métodos e Resultados:

Male six week-old Wistar rats were maintained at $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ on a 12h light-dark cycle (lights on at 6:30 a.m). The rats were treated, during four weeks as it follows: NS, sedentary rats fed with a standard laboratory chow; HS, sedentary rats fed with a high fat-CHO diet (15% cocoa butter, 1.25% cholesterol and 0.5% cholic acid) (Atherosclerosis 68:231-240,1987); NT, rats swam during 50 min/day, 5 days/week and were fed with a standard laboratory chow; HT, rats were fed with a high fat-CHO diet and submitted to the same swimming program. After four weeks, the rats were 16 h fasted, anesthetized (tiopental sodium, 60mg/Kg, i.p) and the blood was collected by cardiac puncture. The thorax was opened, the right atria was removed, isolated and suspended in a 20 ml organ bath containing Krebs-Hanseleit buffer. Cumulative-concentration-response curves to NA and ISO were obtained, in, at least, 6 atria/group and the pD_2 values were determined.

The NA pD_2 values were: 7.44 ± 0.09 (NS); $6.65\pm 0.17^*$ (HS); $6.52\pm 0.25^*$ (NT), $7.15\pm 0.04^{**\#}$ (HT) and ISO pD_2 values were: 8.37 ± 0.12 (NS); 8.52 ± 0.10 (HS); $8.94\pm 0.09^*$ (NT), 8.55 ± 0.08 (HT). Significant differences ($p<0.05$ ANOVA plus Tukey test) were indicated as follows: *compared to the NS group, **compared to the NT group, #compared to the HS group.

Conclusões:

Right atria from hyperlipidemic rats were subsensitive to NA, but not to ISO. The training program prevented this effect from high fat diet.

16.080

SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE GENES CANDIDATOS QUE POSSAM INTERFERIR NO PROCESSO INICIAL DE DEGENERAÇÃO DE VEIA SAFENA HUMANA ARTERIALIZADA: GENE DA INTERLEUCINA-1 BETA (IL-1B). Borin, T. F.; Miyakawa, A. A.; Dallan, L. A.; Campos, L. C. G. ^{**}; Ctenas, B. B.; Oliveira, S. A.; Krieger, J. E. InCor-HCFMUSP

Objetivo:

A veia safena é amplamente utilizada na revascularização do miocárdio mas cerca de 50% dos implantes ocluem após 10 anos. A adaptação da veia safena a mudanças hemodinâmicas súbitas parece ser importante nas fases iniciais deste processo e por isso estabelecemos uma estratégia para selecionar e caracterizar genes diferentemente expressos em resposta a arterialização controlada de segmentos de veia safena humana.

Métodos e Resultados:

Veia safena humana foi cultivada em sistema "ex vivo" que simula condição hemodinâmica arterial (pressão: 80mmHg e fluxo: 50mL/min) e venosa (fluxo: 5mL/min) por 24 horas. A análise do perfil de expressão gênica por "cDNA microarray" foi utilizada para seleção de genes candidatos, confirmados por RT-PCR em tempo real, para serem caracterizados. A IL-1 β preencheu estes critérios e quando submetida a arterialização aumentou significativamente sua expressão gênica comparada ao regime venoso ($1,95\pm 0,3$ vs. $1,0\pm 0,2$; N=16, $p=0,04$). Análise imunohistoquímica

mostrou uma tendência de aumento de marcação da IL-1 β nos segmentos venosos cultivados em regime arterial comparados aqueles em regime venoso (2,1 \pm 0,4 vs. 1,1 \pm 0,3; N=9, p=0,09). O aumento de expressão da IL-1 β na veia safena arterializada acompanhou-se de aumento de eventos apoptóticos determinados pelo ensaio de TUNEL. Consistente com estes achados, o tratamento de cultura primária de células musculares lisas de veia safena humana com IL-1 β mostrou diminuição da incorporação de [H^3] timidina (IL-1 β em ng/mL – 0: 100 \pm 4,5%, 0,1: 111,9 \pm 0,71%, 1: 83,8 \pm 4,6%, 10: 69 \pm 3,7%, 100: 67,6 \pm 10%; N=5, p<0,05).

Conclusões:

A expressão de IL-1 β aumenta em veia safena humana submetida a arterialização e tem potencial de inibir a proliferação de células de músculo liso em cultura. Estas observações sugerem o envolvimento da IL-1 β em processos iniciais de degeneração de enxertos venosos submetidos a arterialização através da indução de apoptose e perda de densidade celular.

16.081

SILENCIAMENTO DO GENE DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA POR MEIO DE INTERFERÊNCIA DE RNA REDUZ PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS. ¹Rocha, A. M.; ¹Machado, M. P. R. ^{**}; ²Campos-Pereira, T. ^{**}; ¹Romão, T. M.; ²Ribeiro, P. A. ^{**}; ²Paschoal, V. ^{**}; ³Maia, I. G.; ⁴Franchini, K. G.; ²Cendes, I. L.; ¹Silva, V. J. ¹Ciências Biológicas FMTM; ²Genética, UNICAMP; ³Genética UNESP-Botucatu; ⁴Clínica Médica UNICAMP

Objetivo:

No presente estudo avaliamos o efeito de uma pequena molécula de RNA interferente com seqüência específica para silenciar a expressão do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Métodos e Resultados:

Para tal, 18 animais SHR machos com 16 semanas de idade foram submetidos sob anestesia à canulação de artéria e veia femorais para registro crônico da pressão arterial (PA) e administração de drogas, respectivamente. Após o registro basal da PA média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em sistema computadorizado, 09 animais receberam por via endovenosa RNA interferente para o gene da ECA (grupo RNAi-ECA, dose de 200mg/Kg) e os outros 09 animais receberam RNA interferente para um gene não expresso em mamíferos (RNA para o gene da proteína fluorescente verde – eGFP, dose de 200mg/Kg) os quais constituíram o grupo controle. A seguir, registros contínuos de PA direta por 30 minutos foram efetuados a cada 12 horas pelos próximos 04 dias em ambiente quieto e controlado. Ao final do quarto dia, após o último registro da PA e quantificação da resposta pressora à angiotensina I (100 ng/Kg, i.v., bolus), todos os animais foram sacrificados e pulmões e rins foram extraídos e submetidos à análise de Western-Blot para verificar o grau de expressão da ECA tecidual. Os valores basais de PAM e FC prévios ao tratamento não diferiram entre os grupos (182 \pm 3 mmHg e 366 \pm 10 bpm no grupo RNAi-ECA e 172 \pm 4 mmHg e 356 \pm 16 bpm no grupo controle, respectivamente, p=ns). Após o tratamento, os valores de PAM permaneceram semelhantes nos dois grupos até a metade do segundo dia de registro, após o que iniciaram queda progressiva nos animais RNAi-ECA, atingindo os valores mais baixos no quarto dia de seguimento (136 \pm 8 mmHg versus 167 \pm 4 mmHg no grupo controle, p<0,02). Os valores de FC, bem como as respostas pressoras à angiotensina I, não diferiram entre os grupos. A análise de Western-Blot revelou um redução de 52,9% na expressão da ECA nos rins dos animais tratados em comparação aos animais controles sem modificação significativa no nível de expressão da ECA pulmonar.

Conclusões:

Esses dados sugerem que um pequeno RNA interferente específico para o gene da ECA, administrado intravenosamente, pode atuar *in vivo* silenciando de forma tecido-seletiva a expressão da ECA, com grande repercussão sobre a pressão arterial sistêmica, apontando a interferência de RNA como uma eventual e promissora estratégia terapêutica no tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

16.082

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA REDUZ PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E MELHORA A FUNÇÃO ENDOTELIAL EM RATOS ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS. ¹Machado, M. P. R.;

¹Rocha, A. M.^{**}; ²Romão, T. M.^{*}; ³Voltarelli, J. C.; ¹Silva, V. J. ¹Ciências Biológicas, FMTM; ²Ciências Básicas FMTM; ³Clínica Médica FMRP-USP

Objetivo:

Neste presente estudo avaliamos o efeito de células tronco/progenitoras derivadas da medula óssea nos níveis de pressão arterial (PA) e na disfunção endotelial em ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

Métodos e Resultados:

As células tronco/progenitoras de medula óssea foram extraídas da tíbia e fêmur de doadores SHR singenéticos machos com 16 semanas de idade e injetadas endovenosamente (5×10^7 células/rato) em cinco receptoras SHR de mesma idade (grupo TMO). Outras cinco receptoras SHR, também com 16 semanas de idade, receberam veículo (grupo controle). Medidas indiretas da PA por meio de oclusão da artéria caudal, foram obtidas uma semana antes e três semanas depois do transplante de medula óssea (TMO). No final, após canulação prévia (24h), todos os animais tiveram suas PA registradas por uma hora. Logo em seguida, após anestesia e implantação de uma sonda de medida de fluxo ao redor da artéria renal esquerda, PA e fluxo da artéria renal foram medidos em condições basais e após estímulo endovenoso com acetilcolina (Ach, 0.01-1 μ g/kg) e nitroprussiato de sódio (1-10 μ g/kg). Após os sacrifícios dos animais, PCR foi realizada em diversos tecidos no intuito de identificar a presença do marcador SRY do cromossomo Y oriundo dos doadores machos. No grupo TMO, a PA foi reduzida após o terceiro dia permanecendo baixa durante vinte dias. Ao final deste período a pressão arterial média (PAM) direta foi de 125 ± 8 mmHg ao contrário do grupo controle que foi de 170 ± 7 mmHg ($p < 0.005$). Além disso, a resposta vasodilatadora a acetilcolina foi melhorada no grupo TMO ($59,0 \pm 3,1\%$ versus $43,9 \pm 9,4\%$ do grupo controle, $p < 0.05$).

Conclusões:

Esses dados sugerem que células de medula óssea são aptas a reduzir a PA e a melhorar a disfunção endotelial associada à hipertensão arterial sistêmica.

16.083

EFEITO DA HIPERTENSÃO SOBRE A CICATRIZAÇÃO ALVEOLAR EM RATOS. Sicchieri, L. G.^{*}; Munhoz, F. C.^{*}; Antoniali, C. Ciências Básicas UNESP-Araçatuba

Objetivo:

A hipertensão essencial é um diagnóstico freqüente na população e a terapia anti-hipertensiva com β -bloqueadores têm sido amplamente empregada na prática clínica. Poucos estudos avaliaram o efeito da hipertensão e do atenolol sobre a saúde oral. Neste estudo foi avaliada a cicatrização alveolar ao 7º dia após a extração do incisivo superior em ratos SHR não tratados (SHR) e tratados (SHRt) com atenolol (100mg/Kg, v.o). Os resultados obtidos foram comparados com respectivos controles normotensos Wistar (W, Wt).

Métodos e Resultados:

A pressão arterial dos animais foi determinada por pletismografia de cauda. Utilizando planimetria de pontos, foram quantificadas as densidades volumétricas (DV) de remanescentes de coágulo, tecido conjuntivo (TC), trabeculado ósseo (O) e vasos sanguíneos (VS) neoformados nos cortes histológicos dos alvéolos dos ratos. As DV foram expressas em porcentagem de número de pontos contados sobre as estruturas pesquisadas em relação ao número de pontos totais contados sobre o terço médio do alvéolo. Os resultados (média \pm EPM) foram comparados entre os grupos (Anova e Newmam-Keuls test, $p < 0,05$).

Grupos (n=5)	PA (mmHg)	DV-Coágulo	DV-TC	DV- O	DV-VS
W	111 ± 4	$33,9 \pm 3,7$	$54,4 \pm 3,9$	$11,7 \pm 1,1 \uparrow\uparrow$	$3,4 \pm 0,3$

SHR	175 ± 1 ^a	57,2 ± 5,6 #	38,1 ± 4,8 £	4,7 ± 1,1	1,4 ± 0,2 ¥
Wt	101 ± 3	35,2 ± 8,8	59,7 ± 8,1	4,5 ± 0,4	2,9 ± 0,3
SHRt	124 ± 2 ^b	67,5 ± 6,1 *	27,5 ± 5,6 ^c	4,6 ± 0,7	1,4 ± 0,2 ^d

Comparando os valores da coluna: ^a p< 0,05 entre SHR e outros grupos, ^b p<0,05 entre SHRt e outros grupos, # p<0,01 entre SHR x W, Wt, * p<0,01entre SHRt x W, Wt, £ p<0,05 entre SHR x W e Wt, ^c p<0,01 entre SHRt x W, Wt, ¶ p<0,01 entre W e outros grupos, ¥ p<0,01 entre SHR e W, Wt, ^d p<0,01 entre SHRt e W, Wt.

Conclusões:

A hipertensão atrasa o reparo alveolar devido à reduzida resposta angiogênica local. O atenolol reduz a pressão arterial de SHR, porém não altera a quantidade aumentada de coágulo, e as reduzidas quantidades de TC, O e VS observadas em SHR. O atenolol reduz a neoformação óssea, porém este efeito não pôde ser detectado em SHR.

16.084

EFEITO DA HIPERTENSÃO SOBRE A SALIVA E A MINERALIZAÇÃO DE DENTES DE FILHOTES DE RATAS SHR. ¹Elias, G. P.; ¹Santos, O. A. M.; ¹Sasaki, K. T.; ²Delbem, A. C. B.; ¹Antoniali, C.; ¹Ciências Básicas UNESP-Araçatuba; ²Odontologia Social e Clínica Infantil UNESP-Araçatuba

Objetivo:

A hipertensão arterial em gestantes compromete a saúde materna ao evoluir para pré-eclâmpsia e promove isquemia e retardo do crescimento fetal. Muitas patologias têm sido diagnosticadas em filhos de mães hipertensas, no entanto alterações na saúde bucal não foram avaliadas. O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade das glândulas salivares (GS) e a mineralização dental (MD) em filhotes de ratas espontaneamente hipertensas (SHR).

Métodos e Resultados:

A concentração de proteínas [P] e atividade da amilase foram quantificadas pelos métodos de Lowry e cinético a 405nm, respectivamente, na saliva coletada a partir do fluxo induzido (pilocarpina, 5mg/Kg,ip) em filhotes de SHR (fSHR,n=53) e Wistar (fW, n=38) com 30 dias de vida. A MD foi analisada pela medida da microdureza do esmalte e dentina de incisivos inferiores utilizando microdurômetro específico. Os resultados obtidos foram comparados entre os grupos (ANOVA e teste t não pareado, p<0,05) e expressos como a média ± EPM dos valores obtidos. O fluxo salivar (0,028 ± 0,002 mL/min/100g) e a [P] na saliva (2,17 ± 0,08 mg/mL) de fSHR foram menores do que de fW (0,036 ± 0,001 mL/min/100g e 2,85 ± 0,14mg/mL, respectivamente), porém nenhuma alteração da atividade da amilase foi observada (fSHR: 94,8 ± 10,80 U/mg, fW: 74,7 ± 7,63 U/mg). A microdureza do esmalte (256,4 ± 2,39 KHN) e da dentina (60,63 ± 0,70 KHN)

estavam bastante reduzidas em dentes de fSHR quando comparadas aos de fW (esmalte: $320,4 \pm 4,45$ e dentina: $63,98 \pm 0,90$ KHN).

Conclusões:

fSHR apresentam redução da atividade de GS e da MD. Os mecanismos envolvidos não foram ainda estudados. Nossos resultados indicam que fSHR teriam maior propensão em desenvolver patologias que desfavorecem a saúde bucal. Se confirmados em humanos, estes resultados sugerem que crianças filhas de mães hipertensas seriam mais susceptíveis a patologias bucais como processos cariogênicos.

16.085

INTERAÇÃO DE ANGIOTENSINA II E SEUS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES SOBRE A SECREÇÃO DE MASTÓCITOS DE CORAÇÃO DE COBAIA. Oliveira, D. M. C.; Gomes, J. C. Farmacologia UNESP-Botucatu

Objetivo:

Tem sido demonstrado que a formação de angiotensina II (angio II) pode ocorrer independentemente da ação da enzima conversora de angiotensina (ECA). Mastócitos de diferentes espécies animais e tecidos incluindo, o tecido cardíaco, contêm quimase em seus grânulos, protease capaz de produzir angio II. Estabelece-se, portanto, uma relação entre a secreção de mastócitos e síntese de angio II, tornando possível a existência de interferência na secreção de mastócitos por ação da angio II. O objetivo deste estudo foi verificar se angio II e seus antagonistas podem interferir com a secreção de mastócitos de coração de cobaia.

Métodos e Resultados:

Suspensão celular contendo mastócitos foi obtida pela digestão do tecido com collagenase tipo IA. Estas células foram pré-incubadas com a angio II (10^{-7} a 10^{-2} M) e seus antagonistas do tipo AT2 PD 123,319 (PD) (10^{-10} a 10^{-5} M) e do tipo AT1 Olmesartan medoxemil (Olm) (10^{-8} a 10^{-4} M) e Losartan (Los) (10^{-8} a 10^{-4} M). A secreção de mastócitos foi induzida por ionóforo A23187 (ion) ($3\mu\text{M}$).

Não foi observado qualquer efeito direto da angio II e de seus antagonistas sobre a secreção espontânea de mastócitos (E), não havendo também interferência quando estimulada por ionóforo A23187.

% de liberação de histamina pela maior e menor concentração de cada substância (média \pm EPM) (n=6)

E	angio II	PD	Olm	Los	Ion	Ion + angio II	Ion + PD	Ion + Olm	Ion + Los
8,33	9,68	7,36	7,66	8,46	49,29	45,97	49,05	43,71	41,44
$\pm 1,60$	$\pm 1,12$	$\pm 0,93$	$\pm 2,51$	$\pm 2,00$	$\pm 3,54$	$\pm 3,63$	$\pm 3,54$	$\pm 3,07$	$\pm 4,23$
8,33	6,62	8,90	8,39	7,82	49,29	40,09	44,81	48,21	43,77
$\pm 1,60$	$\pm 0,76$	$\pm 1,12$	$\pm 1,54$	$\pm 1,80$	$\pm 3,54$	$\pm 5,12$	$\pm 2,83$	$\pm 1,13$	$\pm 3,81$

ANOVA: Tukey-Kramer $p > 0,05$

Conclusões:

Os resultados sugerem que a angio II não interfere com a secreção de mastócitos, mesmo podendo ser sintetizada por enzima típica destas células. Não foi observado nenhum efeito direto dos antagonistas de receptores de angio II.

16.086

ÓXIDO NÍTRICO E PROSTANÓIDES NA HIPOREATIVIDADE VASCULAR ASSOCIADA À GRAVIDEZ. Martinez, M. R.; Ballejo, G.; Salgado, M. C. O. Farmacologia FMRP-USP

Objetivo:

A gestação de ratas é caracterizada por hiporeatividade vascular a agentes constritores que tem sido atribuída a fatores endoteliais, como derivados da sintase de óxido nítrico (NOS) e ciclooxigenase (COX). Como a modulação endotelial da contratilidade do músculo liso envolve uma complexa interação entre os derivados de NOS e COX, investigamos a possível participação

destas duas vias na resposta constritora a fenilefrina (FE) em aortas obtidas de ratas ao término da gestação.

Métodos e Resultados:

Curvas concentração-resposta a FE foram obtidas em anéis de aorta de ratas grávidas (19-20° dia, G), ou não grávidas (NG), na fase estro do ciclo estral, na ausência ou presença do inibidor da COX diclofenaco de sódio (DF, 10 μ M) e/ou do inibidor da NOS N^G-nitro-L-arginina (L-NNA, 100 μ M). Aortas de G apresentaram hiporeatividade à FE em relação à NG [E_{max} (g): 0,80±0,06 vs. 1,25±0,05, *P*<0,001, n=6-7] que foi abolida pela remoção do endotélio [E_{max} (g):1,48±0,12 vs. 1,73±0,07 em NG, n=6-7]. A incubação com DF não alterou a reatividade à FE de G ou NG [E_{max} (g): 0,89±0,09 vs. 0,78±0,13 e 1,14±0,07 vs. 1,20±0,09, respectivamente, n=5-10]. L-NNA potencializou as respostas a FE nos dois grupos e aboliu as diferenças relacionadas à gestação [E_{max} (g):1,52±0,12 vs. 1,50±0,17 em NG, n=4-7]. No entanto, a adição de L-NNA em anéis pré-incubados com DF, embora tenha aumentado a reatividade da aorta de G e NG a FE, não foi eficaz em abolir a hiporeatividade associada à gestação como observado com seu uso isolado [E_{max} (g): 1,30±0,08 vs. 1,89±0,21, *P*<0,05, n=4-5].

Conclusões:

A menor responsividade a FE observada em aorta de G, embora dependa da síntese de NO, parece estar associada a mudanças na interação entre as vias de síntese de NO e prostanóides. Nossos resultados sugerem que a inibição da NOS favorece a produção de prostanóide vasodilatador em NG e constritor em G, de modo a igualar a resposta de ambos os grupos.

16.087

CONTROLE BARORREFLEXO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM RATOS TREINADOS E SUBMETIDOS À INIBIÇÃO CRÔNICA DA SÍNTESE DO ÓXIDO NÍTRICO. ¹Crestani, C. C.; ²Dias, D. P. M.*; ²Souza, H. C. D.; ¹Farmacologia FMRP-USP ²Ciências Fisiológicas CCB-UEL

Objetivo:

Avaliar as alterações no controle barorreflexo da frequência cardíaca (FC) após a inibição da óxido nítrico sintase (NOS) com N^G-nitro-L-arginina-metil-ester (L-NAME), tanto em ratos sedentários, como em ratos submetidos ao exercício aeróbio por meio da natação.

Métodos e Resultados:

A administração de L-NAME por 7 dias em animais sedentários (Grupo L-NAME) promoveu uma elevação da pressão arterial (PA) (162 ± 04 vs. 98 ± 03 mmHg) e FC (403 ± 15 vs. 346 ± 05 bpm) basais quando comparados com os animais controle (Grupo CONTROLE). A administração de múltiplas e aleatórias doses de fenilefrina e nitroprussiato de sódio (NPS) mostrou que a sensibilidade do barorreflexo estava diminuída no grupo L-NAME quando comparadas com o grupo CONTROLE, tanto para a bradicardia (-1,16 ± 0.05 vs. -1,61 ± 0.04 bpm/mmHg), quanto para a taquicardia reflexa (1,56 ± 0.04 vs. 2,91± 0.05 bpm/mmHg). O treinamento físico (Grupo TREINADO) com natação durante 12 semanas promoveu uma diminuição da FC basal (314 ± 06 vs. 346 ± 05 bpm), porém, sem alterar a PA basal (112 ± 02 vs. 98 ± 03 mmHg) quando comparados com o grupo CONTROLE. Quanto à sensibilidade do barorreflexo, mostrou-se aumentada no grupo TREINADO somente para as respostas taquicárdicas (3,77 ± 0.06 vs. 2,91 ± 0.05 bpm/mmHg). Os animais treinados e submetidos à administração de L-NAME na última semana (12^a) (Grupo TREINADO L-NAME) apresentaram a menor FC basal (290 ± 08 bpm) entre os grupos estudados, entretanto mostraram-se menos hipertensos que o grupo L-NAME (133 ± 04 vs. 164 ± 04 mmHg). Por sua vez, a avaliação da sensibilidade do barorreflexo nesse último grupo mostrou um aumento para as respostas taquicárdicas (2,08 ± 0.06 bpm/mmHg) e uma queda para as bradicárdicas (-0,70 ± 0.05 bpm/mmHg), quando comparadas com o grupo L-NAME.

Conclusões:

Esses resultados sugerem que a inibição crônica da síntese do óxido nítrico com L-NAME promove alterações autonômicas importantes no controle barorreflexo da FC, e que o exercício físico parece atuar em contraposição, prevenindo a elevação da FC basal, bem como, atenuando a implantação da hipertensão arterial nesse modelo.

16.088

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE CICLOSPORINA SOBRE AS ATIVIDADES NTPDASE E DE 5'NUCLEOTIDASE EM SORO DE RATOS. Böhmer, A. E.; Souza, C. G. **; Oses, J. P. **; Viola, G. G. **; Streit, M. *; Portela, L. V. C.; Souza, D. O. G. Bioquímica UFRGS

Objetivo:

Pacientes transplantados cardíacos fazem uso de imunossuppressores como a ciclosporina (CsA). Apesar de prevenir a rejeição do órgão transplantado, o uso terapêutico da CsA está associado ao aumento da incidência de complicações tromboembólicas e ateroscleróticas. Os nucleotídeos extracelulares ATP e ADP são promotores de vasoconstrição e agregação plaquetária, respectivamente. As atividades da NTPDase e de 5'-nucleotidase são responsáveis pela hidrólise desses nucleotídeos até adenosina, uma substância com propriedades cárdio-protetoras. O objetivo deste trabalho é investigar a atividade das NTPDase e 5'-nucleotidase e verificar o perfil lipídico em soro de ratos tratados com CsA.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar adultos machos foram divididos em três grupos: a) controle (veículo); b) 5mg CsA/dia e c) 15mg CsA/dia, tratados durante 8 semanas, por gavagem. As atividades da NTPDase e da 5'-nucleotidase bem como os parâmetros lipídicos foram determinados no soro dos animais. Com CsA 5 mg/dia (n= 10) a hidrólise de ATP e ADP diminuiu 27% e 36% respectivamente (p<0,01) e AMP diminuiu 34% (p<0,0005). Em animais tratados com CsA 15 mg/dia (n=8) a hidrólise de ATP diminuiu 37% (p<0,002), ADP 46% (p<0,003) e AMP 34% (p<0,001) quando comparados ao grupo controle. Os níveis de colesterol total e triglicerídeos estão significativamente aumentados em animais tratados com CsA (15 mg/dia) quando comparados ao controle (p<0,002), no entanto, os níveis de HDL não variaram significativamente.

Conclusões:

A inibição da hidrólise de ATP, ADP e AMP e a alteração do colesterol total e triglicerídeos podem estar, pelo menos em parte, relacionadas ao aumento de incidência de complicações tromboembólicas e ateroscleróticas em pacientes tratados com CsA.

16.089

ESTUDO DO REPARO ALVEOLAR EM SHR VELHOS. Munhoz, F. C. *; Sicchieri, L. G. *; Antoniali, C. Ciências Básicas UNESP-Araçatuba

Objetivo:

Os idosos representam uma população que cresce mundialmente, apresentando um grande desafio para os profissionais de saúde. A hipertensão é um diagnóstico freqüente em idosos. Nenhum estudo anterior avaliou os efeitos da hipertensão essencial e da idade na cicatrização de alvéolos dentais. O objetivo deste estudo foi avaliar o reparo alveolar ao 7º dia após a extração dental (incisivo superior) em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) velhos.

Métodos e Resultados:

Utilizando planimetria de pontos, este estudo quantificou em cortes histológicos, a densidade volumétrica (DA: porcentagem de número de pontos contados sobre as estruturas pesquisadas em relação ao número de pontos totais contados) de remanescentes de coágulo, tecido conjuntivo (TC), trabeculado ósseo (O) e vasos sangüíneos (VS) neoformados no terço médio de alvéolos de ratos Wistar e SHR jovens (Wj, SHRj, 2-6 meses) e Wistar e SHR velhos (Wv, SHRv, 14-20 meses). A pressão arterial foi determinada por pletismografia. Os resultados (média ± EPM) foram comparados entre os grupos (Anova e Newmam-Keuls test, p<0,05).

Grupos (n=5)	Peso (g)	PA (mmHg)	DA			
			Coágulo	TC	O	VS
Wj	384, 3 ± 25,1	111 ± 2	33,9 ± 3,68	54,4 ± 3,9	11,7 ± 1,1	3,4 ± 0,3 ¥

W v	477,3 ± 20,4	107 ± 3	44,2 ± 10,9	51 ± 10,6	4,9 ± 1	1,5 ± 0,2
SHRj	339,3 ± 9,9	156 ± 4	57,2 ± 5,6	38,1 ± 4,8	4,7 ± 1	1,4 ± 0,2
SHRv	325 ± 12,4 ^a	188 ± 6 [*]	80,7 ± 2,7 [#]	29,1 ± 12,5 [£]	1,7 ± 0,4 [¶]	0,8 ± 0,1

^a p < 0,05 entre SHRv e grupos, ^{*} p < 0,01 entre SHRv e grupos, [#] p < 0,05 entre SHRv e grupos, [£] p < 0,05 entre SHRv e grupos, [¶] p < 0,05 entre SHRv e grupos, [¥] p < 0,01 entre W j e grupos.

Conclusões:

Os resultados demonstraram que a hipertensão associada ao aumento da idade, atrasa o reparo alveolar uma vez que um maior quantidade de coágulo, reduzida quantidade de tecido conjuntivo e pouca formação óssea foram observadas em SHRv quando comparados a SHRj e ratos Wj e Wv. Este atraso poderia ser conseqüente de diferentes fatores entre eles, a resposta angiogênica local que é menor em ratos velhos e hipertensos.

16.090

NITRIC OXIDE-DEPENDENT VASORELAXATION INDUCED BY FLORANOL IN BASILAR ARTERIES OF RAT. Schettino, M. A.; Lemos, V. S.; Cortes, S. F. Fisiologia e Farmacologia UFMG

Objetivo:

The aim of the present work was to evaluate the vasodilator effect of the flavanone floranol and the mechanism of action involved in rat basilar arteries.

Métodos e Resultados:

Male Wistar rats (300-400g) were sacrificed by decapitation, and the basilar artery was excised. 1.5-2.0 mm arterial rings were mounted in a wire myograph filled with Krebs-Henseleit solution, maintained at 37°C and under a resting tension of 0.2 g.

Floranol showed a concentration-dependent vasorelaxant effect in basilar rings containing functional endothelium (n=5) with a IC₅₀ value of 1.7 ± 0.3 µM. In experiments with arteries without endothelium (n=5) this effect was abolished. When the arteries were pre-contracted with high KCL concentration (80mM, n=5) the concentration-response curve was strongly shifted to the right. The pre-incubation with L-NAME (100µM, n=7) abolished the vasodilator effect of floranol in basilar artery of rats. Indomethacine (10µM, n=5) did not change the effect of floranol. A muscarinic antagonist, atropine (10 µM, n=3) and a PI3-kinase inhibitor wortmannin (300 nM, n=3) did not alter the vasodilatation induced by floranol.

Conclusões:

Floranol induces a concentration-dependent vasodilator effect in basilar rings of rat, dependent on the presence of a functional endothelium and on release of nitric oxide by a mechanism independent on the activation of PI3-kinase.

16.091

EFEITO DA EXPANSÃO VOLÊMICA SOBRE O DÉBITO CARDÍACO DE RATOS DIABÉTICOS. Borges, G. R.; Salgado, H. C.; Fazan Junior, R. Fisiologia FMRP-USP

Objetivo:

Além da grande incidência de doença coronariana e neuropatia autonômica, o diabetes melito (DM) é um fator de risco para disfunção miocárdica. O objetivo do presente estudo foi determinar o débito cardíaco (DC) e sua resposta à expansão volêmica em ratos diabéticos acordados.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar (250-300g) tiveram DM induzido por estreptozotocina (50 mg/kg, iv, n=2). Ratos controle receberam veículo (n=4). Após sete dias os ratos foram implantados com uma sonda para medida de fluxo (Doppler) ao redor da aorta ascendente e, após outros 7 dias, receberam cânulas na artéria e veia femoral. No dia seguinte a pressão arterial (PA) e o DC foram continuamente registrados por um período basal (30 min), seguido de uma infusão de solução de Ficoll 4% (0,15 mL/min) por 30 min. Após o término da infusão, o registro se estendeu por mais 60 min. Comparando-se aos controles, os ratos diabéticos apresentaram-se hipotensos (74±9 vs 94±2 mmHg), bradicárdicos (310±23 vs 375±7 bpm), mas com débito cardíaco semelhante (94±9 vs 102±5 mL/min).

Ao final do período de infusão de ficoll, os ratos controle apresentaram um aumento da PAM (109±3 mmHg), da FC (410±13 bpm) e do DC (120±3 mL/min). Uma hora após o término da expansão da volemia, tanto a PAM, como a FC estavam semelhantes ao período basal (94±1 mmHg e 376±10 bpm). Entretanto, o DC dos ratos controles reduziu-se para valores inferiores aos encontrados no período pré infusão (87±3 mL/min). Os ratos diabéticos não sofreram qualquer alteração na PAM, FC e também no DC durante o período de expansão volêmica e sua recuperação.

Conclusões:

Conforme esperado, a expansão volêmica determinou importantes repercussões cardio-circulatórias nos ratos controle, entretanto, os ratos com DM não sofreram alterações dos parâmetros estudados, mostrando um importante comprometimento na sua capacidade de ajuste cardiovascular.

16.092

RELAXAMENTO INDUZIDO POR ISOPRENALINA EM AORTA DE RATOS SOFRE INTERFERÊNCIA DO AGONISTA CONTRÁTIL. ¹Rascado, R. R.; ²Bendhack, L. M.; ¹Farmacologia FMRP-USP ²Física e Química FCFRP-USP

Objetivo:

O relaxamento induzido pela isoprenalina em aorta de ratos pode sofrer interferência do agonista utilizado na pré-contracção. O nosso objetivo foi estudar o relaxamento induzido pela isoprenalina em aorta de ratos 2R e 2R-1C, pré-contráidas com os agonistas fenilefrina e prostaglandina (PG) F_{2α}.

Métodos e Resultados:

Ratos foram submetidos à cirurgia para implantação de um clipe de prata na artéria renal e foram considerados hipertensos (2R-1C) os animais com pressão sistólica maior que 160 mmHg. Ratos-Sham (2R) operados foram utilizados como controle. Foram retirados anéis de aorta, com endotélio, de 3-4 mm e colocados em cuba para órgãos isolados. Foram analisados os valores de efeito relaxante máximo (Emax) e pD₂ (-log EC₅₀) dos agentes relaxantes. O relaxamento induzido pela isoprenalina foi maior nas aortas de ratos 2R pré-contráidas com fenilefrina (0,1 mmol/L) (n=9, pD₂:7,3 ± 0,2 e Emax: 99,8 ± 1,4 %) do que quando contraídas com PGF_{2α} (3 mmol/L) (n=11, pD₂:6,9 ± 0,1 e Emax: 50,1 ± 9,2 %). Diante disso, estudamos o relaxamento da isoprenalina em aortas de ratos 2R-1C pré-contráidas com fenilefrina e PGF_{2α}. Nessas preparações, a isoprenalina teve menor potência (n=6, pD₂:6,7 ± 0,5) e Emax (67,2 ± 12,6 %) do que em aortas de 2R contraídas com fenilefrina. Em artérias pré-contráidas com PGF_{2α} não houve diferença na resposta induzida pela isoprenalina entre ratos 2R-1C (n=7, pD₂:6,7 ± 0,1 e Emax: 43,4 ± 7,2 %) e 2R (n=11, pD₂:6,9 ± 0,1 e Emax: 50,1 ± 9,2 %).

Conclusões:

Esses dados demonstram que o relaxamento estimulado com isoprenalina é maior em aortas pré-contráidas com fenilefrina do que com PGF_{2α} e que for maior em ratos 2R do que 2R-1C, somente quando o agente contrátil foi a fenilefrina.

16.093

EFEITO PROTETOR DO EXTRATO HIDRO-ALCOÓLICO DE CASCA DE UVA VINÍFERA (GSE) SOBRE OS EFEITOS DELETÉRIOS OBSERVADOS NA PRÉ-ECLÂMPSIA EM RATAS. ¹Maradei, M. F.; ²Resende, A. C.; ²Sanchez de Moura, A. S.; ¹Tano, T.; ¹Soares de Moura, R.; ¹Farmacologia e Psicobiologia, UERJ; ²Fisiologia IB-UERJ

Objetivo:

Pré-eclâmpsia, doença que cursa com hipertensão arterial, disfunção endotelial e resistência à insulina é responsável por grandes danos fetais e maternos. Como demonstramos que o GSE apresenta atividade anti-hipertensiva, vasodilatadora (endotélio-dependente) e antioxidante, resolvemos estudar uma possível ação protetora deste extrato na eclâmpsia experimental em ratas.

Métodos e Resultados: Ratas jovens e virgens (250 g) foram acasaladas e a partir do 13º dia de gravidez foram divididas em 4 grupos: Controle (água via oral (vo)); L-NAME (L-NAME; 60 mg/kg/dia vo); L-NAME +GSE (L-NAME + GSE 200 mg/kg/dia vo) e GSE (GSE 200 mg/kg/dia vo). No 20º dia foi medida a pressão arterial na cauda, e em seguida os animais foram anestesiados e submetidos a uma infusão venosa de glicose (20%) na dose de 12,4 x Peso(g)/250 mL/min, durante 60 min. Simultaneamente o sangue arterial foi colhido nos tempos (min) t_0 , t_{15} , t_{30} , t_{45} e t_{60} para dosagem de glicose (método enzimático-colorimétrico) e de insulina (radioimunoensaio). O número de fetos vivos também foi avaliado. As pressões arterial sistólica, média e diastólica (mm Hg), do grupo L-NAME (138,2±8, 102,2±6 e 84,7±8) foram maiores ($P<0,05$) em relação aos grupos controle (105,2±7, 76,6±6 e 62,7±6), GSE+L-NAME (93,8±7, 69,3±9 e 57,4±11) e GSE (88,2±5, 60,6±6 e 47,4±7). O número de fetos vivos no grupo L-NAME (4,8±1) foi menor ($P<0,05$) do que nos grupos Controle (9,0±2), L-NAME+GSE (8,0±1) e GSE (9,2±1). A insulinemia ($\mu\text{U/mL}$) do grupo L-NAME nos tempos t_{15} (58,3±8), t_{30} (44,4±5), t_{45} (36,9±6) e t_{60} (29,7±6) foi maior ($P<0,05$) do que no grupo L-NAME+GSE (t_{15} : 24,6±4; t_{30} : 20,2±3; t_{45} : 25,2±1; t_{60} : 17,7±2) e Controle (t_{15} : 29,6±2 e t_{30} : 31.9±3).

Conclusões:

Os resultados obtidos sugerem que o GSE não apresenta efeitos deletérios para o conceito e poderá ser útil na prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia.

16.095

ATIVIDADE DA ECTO-5'-NUCLEOTIDASE É AUMENTADA NO TRATAMENTO COM HORMÔNIOS TIREOIDEANOS E ESTRADIOL EM CÉLULA MUSCULAR LISA VASCULAR DE RATO. ¹Tamajusuku, A. S. K.; ¹Braganhol, E. **; ¹Wink, M. R.; ¹Sarkis, J. J. F.; ²Barreto-Chaves, M. L.; ¹Battastini, A. M. O. ¹Bioquímica ICBS-UFRGS; ²Anatomia ICB III-USP

Objetivo:

Nucleotídeos extracelulares (ATP, ADP, AMP) e seu derivado adenosina são conhecidos sinalizadores do sistema cardiovascular ao mediar vários processos fisiológicos entre eles o tônus vascular. Os níveis destas substâncias, localmente e na circulação sanguínea, são controlados pelas ecto-NTPDases em conjunto com a ecto-5'nucleotidase (5'-NT). Os hormônios triiodotironina (T_3) e estradiol (E2), cujas quantidades variam ao longo da vida, atuam ativamente no sistema vascular. Nosso objetivo foi investigar se a atividade destas enzimas pode ser influenciada pela ação desses hormônios, uma vez que seus substratos e produtos podem sinalizar processos de relaxamento/contração muscular.

Métodos e Resultados:

Células musculares lisas (CML) foram extraídas da artéria aorta de ratos Wistar adultos e cultivadas em meio de cultura DMEM. Após atingirem a confluência, as células foram tratadas com 50nM de T_3 ou T_4 ou 1 μM de 17 β -estradiol por 72 horas. As atividades enzimáticas foram medidas pela liberação de fosfato inorgânico enquanto que a expressão da 5'NT foi verificada pela técnica de RT-PCR. O tratamento com os hormônios tireoideos não alterou as atividades ATPásica e ADPásica, somente o estradiol foi capaz de aumentar a atividade ATPásica em 50% (controle: 50,02 \pm 36 nmol dePi/min/mg). Já a atividade da 5'NT (AMPásica) foi aumentada pelos três hormônios T_3 75%, T_4 101% e E2 105% em relação aos respectivos controles (102,69 \pm 70 nmolPi/min/mg). A análise do RT-PCR demonstrou que os tratamentos foram capazes de aumentar a quantidade de mRNA da 5'NT em torno de 4,5 e 9,2 vezes para os hormônios T_3 e E2, respectivamente.

Conclusões:

O tratamento das culturas de CML com os hormônios T_3 , T_4 e estradiol resultou em um aumento da atividade da 5'NT que provavelmente envolve mecanismos de expressão gênica. Estes resultados também sugerem que pela hidrólise aumentada do AMP disponibilizem-se níveis maiores de

adenosina, com importante potencial vasodilatador local. O fato de o estradiol ter aumentado a hidrólise de ATP, mas não a de ADP, nos permite pensar que o ADP, agregador plaquetário bem estabelecido, possa estar aculmando extracelularmente, contribuindo para o desenvolvimento de problemas circulatórios.

16.096

EFEITO DA KETAMINA-XILAZINA (K-X) SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC), PRESSÃO ARTERIAL (PA) E TEMPERATURA RETAL (TR) EM RATAS. ¹Levy, R. F.; ²Picollo, C. T.; ¹Serra, A. J.; ²dos Santos, L.; ²Antonio, E. L.; ² Tucci, P. J. F.; ¹Cardiologia UNIFESP; ²Fisiologia Cardiovascular UNIFESP

Objetivo:

Avaliar o efeito da K-X sobre o comportamento da FC, PA e TR em ratas.

Métodos e Resultados:

Foram utilizadas oito ratas Wistar-EPM, de 180 a 220 g. Um cateter foi inserido na carótida esquerda para registro da PA e três eletrodos foram fixados no tecido subcutâneo para ECG, 24 h antes do experimento. A temperatura retal foi monitorada logo após anestesia. Após registro basal da FC (média ± epm: 413 ± 23 bpm), pressão arterial sistólica (PAS: 120 ± 5 mmHg) e diastólica (PAD: 100 ± 9 mmHg), estando o animal acordado, foi administrado K-X (50 e 10 mg/kg, i.p.). Avaliações foram repetidas 10; 20; 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210 e 240 min após anestésico. A temperatura retal foi monitorada em cinco ratas 10; 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210 e 240 min após K-X. Houve diminuição (ANOVA + Student-Newman-Keuls: p<0,05) da FC aos 20, 30, 60, 90 120 e 150 min (318±25; 301±23; 291±15; 296±7; 310±17, 317±22 bpm). A PAS (101±4; 93±4; 94±5; 87±2; 87±3; 91±5; 98±6; 96±6, 96±7 mmHg) e PAD (76±3; 68±4; 67±4; 63±3; 60±4; 63±5; 65±4; 69±5; 66±4, 68±4 mmHg) foram inferiores em todos os períodos. Houve queda significativa da temperatura com 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210, e 240 min (34±0,3; 33±0,3; 32±0,2; 32±0,1; 32±0,1; 32±0,1; 32±0,1, 33±0,4 °C) a partir do primeiro valor de 36°C aos 10 min da anestesia.

Conclusões:

A administração de K-X promove acentuada e prolongada bradicardia, hipotensão e queda da temperatura retal.

16.097

EXPRESSION OF VEGF-B AND FGF-B ON THYROID HORMONE-INDUCED MYOCARDIAL HYPERTROPHY. Ramos, L. A.; Diniz, G. P.; Barreto-Chaves, M. L. Anatomia - ICB III, USP

Objetivo:

The hypertrophy induced by thyroid hormone is well established, however the changes in the cardiac capillaries are still controversial. In our previous studies we found that the hypertrophy induced by thyroid hormone does not change the capillary density. The vascular endothelial growth factor- B (VEGF-B) and the fibroblast growth factor-B (FGF-B) are involved in many physiologic and pathologic angiogenic processes, but few is known about their involvement on hyperthyroidism.

Objectives:

The aim of this study was to evaluate the VEGF-B and FGF-B expression on myocardium in a model of cardiac hypertrophy induced by thyroxine (T4).

Métodos e Resultados:

Sprague-Dawley adult rats were treated with 0.100 mg/kg/day of T4, i.p. (T4-100). Body weight and hemodynamic parameters were obtained. After 7 days of treatment, the rats were decapitated; hearts were removed, weighted and processed to analyze the gene expression of VEGF-B and FGF-B by RT-PCR.

The increase on myocardial mass (33%) was accompanied by an increased VEGF-B expression (4.51 ± 1.02 vs. 0.27 ± 0.17, p< 0.05) and decreased FGF-B expression (0.60 ± 0.37 vs. 1.64 ± 0.40, p<0,05) on the T4-100 group when compared with control group.

In the hyperthyroidism there was a balance between the VEGF-B and FGF-B expression, both growth factors frequently involved on angiogenic processes. Perhaps these results might in part explain the absence of alteration on the capillary density in this model of hypertrophy, as have already been observed for us recently.

16.098

HIDRÓLISE DOS NUCLEOTÍDEOS ATP E ADP EM FRAÇÃO SOLÚVEL E FRAÇÃO MICROSSOMAL DE TECIDO CARDÍACO DE RATOS ADULTOS. ¹Cotomacci, G.; ²Sarkis, J. J. F.; ¹Barreto-Chaves, M. L. ¹Anatomia ICB III-USP; ²Bioquímica UFRGS

Objetivo:

Identificar as enzimas envolvidas na hidrólise de nucleotídeos ATP e ADP, em fração solúvel e fração microssomal, obtidas de um homogeneizado cardíaco de ratos adultos. Até o momento, foram realizadas curvas de tempo e de proteína para a fração solúvel.

Métodos e Resultados:

Foram utilizados ratos Wistar adultos, os quais foram decapitados e seus respectivos corações retirados. Os átrios foram desprezados e os ventrículos homogeneizados com um tampão à base de sacarose (0,25M) e Tris (10mM) e, posteriormente, centrifugados a 1000 x g por 10 min. O pellet foi descartado e o sobrenadante coletado, sendo então centrifugado a 105000 x g durante 1h. O sobrenadante representa a fração solúvel e o pellet, a fração microssomal. A hidrólise dos nucleotídeos, com conseqüente liberação de fosfato inorgânico foi determinada colorimetricamente (630nm). De acordo com as padronizações realizadas, foi obtida na curva de tempo uma atividade específica de 18,3 para ATP (tempo entre 4 e 12 min) e de 12,5 nmóis de Pi/min/mg de proteína para ADP (tempo entre 22 e 34 min), para a fração solúvel. Ainda nesta fração, com base nas curvas de proteína obtivemos resultados de 20,1 para ATP (proteína entre 80 e 120µg), com tempo estipulado de 10 min, e 11,9 nmóis de Pi/min/mg de proteína para ADP (proteína entre 90 e 120µg), com tempo de 30 min. Os resultados representam Média ± DP de três experimentos.

Conclusões: Com base na relação ATPase/ADPase, os valores variaram entre 1,46 e 1,7. Estes resultados, os quais deverão ser confirmados brevemente, sugerem que a enzima envolvida na hidrólise de ATP e ADP no tecido cardíaco é uma NTPDase do tipo 3, a qual tem sido descrita apresentando razão de hidrólise ATPase/ADPase entre 1 e 3.

16.099

MODULATION OF KININ RECEPTORS EXPRESSION BY AT1 RECEPTOR ACTIVATION IN HYPERTENSIVE RATS. ¹Fernandes, L.; ¹Ceravolo, G.; ¹Fortes, Z. B.; ¹Tostes, R. C.; ¹Nigro, D.; ²Mori, M.; ²Pesquero, J. B.; ¹Carvalho, M. H. C. ¹Farmacologia ICB I-USP; ²Biofísica UNIFESP

Objetivo:

Kinins participate in various physiological and pathological processes, including vasodilation, release of endothelium derived factors and inflammation. Their biological actions occur through activation of G-protein coupled receptors, named B1 (inducible) and B2 (constitutive).

To investigate the role of angiotensin II on the expression of kinin receptors in two models of experimental hypertension.

Métodos e Resultados:

Studies were performed in male adult 2 Kidneys-1 Clip (2K-1C) and Spontaneously Hypertensive Rats (SHR), compared to normotensive Wistar rats (n=7). Animals were treated with losartan (AT1 receptor antagonist; 15mg/kg/ 7 days). Blood pressure (BP) was measured by tail pletismography. Cardiac mRNA levels for B1 and B2 receptors were determined by Real Time PCR. B1 receptor localization was performed by immunohistochemistry. Hearts of 2K-1C rats (BP 195±7 mmHg) presented a 15-fold increase in B1 and a 4-fold increase in B2 mRNA levels in comparison to control (BP 122±3 mmHg). In contrast, no difference was observed on receptors expression of SHR (BP 184±4 mmHg) vs control (BP 118±2 mmHg). In 2K-1C rats, B1 receptor was localized in cardiomyocytes membrane and in the endothelium of cardiac microvessels. Losartan treatment reverted B1 protein expression and B1/B2 mRNA levels (*P<.05), despite reducing, but not normalizing BP (139±5 mmHg*).

Conclusões:

Our results provide strong evidence that, in a renin-dependent model of hypertension, angiotensin II modulates the expression of kinin receptors. This phenomenon might not be related to high blood pressure levels. These data reveal a novel site of interaction between kinins and angiotensin II.

16.100

O ESTUDO DA ATIVIDADE BAROREFLEXA EM CAMUNDONGOS KNOCKOUT PARA RECEPTORES DE LDL. ¹Campos, C.; ¹Bertagnolli, M. ^{**}; ²Rigatto, K. V.; ³Irigoyen, M. C. ¹Fisiologia UFRGS; ²Fisiologia FFFCMPA; ³Fisiologia Cardiovascular InCor

Objetivo:

Quantificar as alterações do controle reflexo da circulação e dos níveis de colesterol sanguíneo, na ausência de receptores de LDL.

Métodos e Resultados:

Foram utilizados camundongos machos C57BL/6 como controles (C, n=11) e knockout para receptores de LDL (LDLr^{-/-}, n=6), com 3 meses de idade. Sinais de Pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) foram processados num sistema de aquisição de dados (Codas 1KHz). A sensibilidade barorreflexa (SBR) foi avaliada com nitroprussiato de sódio (NP) e fenilefrina (FE) e os níveis de colesterol total dosados por método enzimático colorimétrico. A ausência de receptores para o LDL provocou um aumento significativo nos níveis de colesterol total no grupo knockout (LDLr^{-/-} = 179±35 mg/dL; C = 109±13 mg/dL) e da PA (140±3 mmHg) em relação aos controles (118±6 mmHg). Esse aumento foi acompanhado de uma redução na responsividade da PA em mmHg nos animais knockout tanto para a resposta hipotensora ao NP (C=-28±4; LDLr^{-/-}= -18±7), quanto para a resposta hipertensora à FE (C= 41±14, LDLr^{-/-}= 20±9). Tanto a resposta taquicárdica, em bpm/min, (C=-2±0,6; LDLr^{-/-}=-1,2±0,7), quanto bradicárdica (C=-4±1; LDLr^{-/-}=-2±0,7), após injeções de NP e FE respectivamente, foram significativamente (p<0,05) menores nos animais knockout.

Conclusões:

Os resultados mostram que a ausência de receptores para LDL provoca um aumento dos níveis de colesterol total e prejudica a função barorreflexa.

16.101

FUNÇÃO CARDÍACA *IN VITRO* DO TELEÓSTEO TROPICAL MATRINXÃ, *BRYCON CEPHALUS*, EXPOSTO AO INSETICIDA ORGANOFOSFORADO METIL PARATION. Olle, C. D.; Rantin, F. T.; Kalinin, A. L. Ciências Fisiológicas UFSCar

Objetivo:

Analisar a função cardíaca *in vitro* (força de contração - Fc, variação da tensão de repouso - Δ RT, tempo de contração - TPT e tempo para 50% de relaxamento - THR) de peixes controle e expostos cronicamente ao metil paration (MP).

Métodos e Resultados:

Tiras ventriculares de peixes controle (Ct; n = 10) e expostos a 2 ppm de MP (n = 10) durante 96h foram montadas para o registro da Fc, Δ RT, TPT e THR. Após estabilização a 12 bpm, o efeito de incrementos na frequência de estimulação foi estudado na ausência ou presença de 10 μ M de rianodina (Ry). Os aumentos graduais na frequência de estimulação causaram redução significativa da Fc em todos os grupos experimentais (89,0% em Ct, 73,1% em Ry, 94,6% em MP e 89,2% em MP + Ry, nas maiores frequências alcançadas) com concomitante elevação da RT (0,13 ± 0,03g em Ct, 0,05 ± 0,004g em Ry, 0,05 ± 0,004g em MP e 0,08 ± 0,003g em MP + Ry). Os parâmetros temporais também se reduziram gradativa e significativamente, TPT (65,4% em Ct, 45,8% em Ry, 64,4% em MP e 59,7% em MP+ Ry) e THR (73,4% em Ct, 46,6% em Ry, 80,5% em MP e 80,6% em MP+ Ry), sendo que o THR de Ct foi significativamente menor que dos demais grupos (38,1%), nas frequências iniciais. Os valores de Fc das preparações controle foram significativamente mais elevados que aqueles registrados nas outras condições experimentais.

Conclusões:

Os mecanismos de transporte de cálcio para a contração e o relaxamento cardíacos são significativamente prejudicados pela exposição ao MP, possivelmente devido à sua ação sobre as membranas. A redução da Fc pela Ry nas frequências utilizadas indica dependência dos estoques intracelulares de Ca²⁺. Os aumentos significativos de RT indicam relaxamento incompleto.

16.102

DESSEMELHANÇA ENTRE A CONTRATILIDADE DOS VENTRÍCULOS DIREITO E ESQUERDO APÓS INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM RATOS COM E SEM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.

Fernandes, A. A.; Siman, F. M.^{**}; Stefanon, I.; Vassallo, D. V.; Padilha, A. S.^{**} Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

O infarto agudo do miocárdio (IAM) pode induzir insuficiência cardíaca (IC) em ratos cursando com redução do desempenho ventricular. O objetivo deste trabalho foi avaliar a contratilidade dos ventrículos direito (VD) e esquerdo de ratos infartados com e sem sinais de IC na fase inicial do processo de remodelamento ventricular.

Métodos e Resultados: Ratos Wistar sofreram oclusão da artéria coronariana esquerda para indução do IAM ou cirurgia fictícia (SHAM, N=5). Após 1 semana os animais do grupo IAM foram divididos naqueles que apresentaram pressão diastólica final do VE (PDf) elevada (INF-IC, N=5; PDf=16,2±1,9 mmHg, P<0.01; área de infarto=30,8±0,9%) e normal (INF, N=5; PDf=6,3±1,1 mmHg; área de infarto=35,6±2,5%) comparada ao SHAM, PDf=6,8±0,6 mmHg. Tiras do VD e o papilar do VE foram dissecados e montados em preparação de tensão isométrica estimulados a 0,5 Hz e nutridos com solução de Krebs a 32° C. A contratilidade foi avaliada por meio da medida da força desenvolvida (F, g/g) produzida após perfusão com solução de [Ca²⁺]_e (0,62; até 3,75 mM) e Isoproterenol (10⁻⁷ a 10⁻² M). Os resultados demonstram que a contratilidade do VD estava diminuída no grupo INF porém normal no grupo INF-IC (Ca⁺⁺ 0,62 mM: SHAM= 0,13±0,01; INF=0,08±0,01*; INF-IC=0,15±0,03 g/g, *p<0.01, e Isoproterenol 10⁻²M: SHAM= 0,24±0,009; INF=0,16±0,01*; INF-IC=0,23±0,02 g/g, *p<0.01). Por outro lado, houve manutenção da contratilidade do papilar do VE nos grupos infartados.

Conclusões:

Uma semana após a oclusão da artéria coronariana esquerda a contratilidade do VD é menor nos animais infartados sem sinal de IC, porém está preservada no músculo papilar do VE. Já nos animais infartados com sinal de IC, a contratilidade encontra-se preservada em ambas as câmaras cardíacas.

16.103

ANGIOTENSIN II CONTRIBUTES TO ISOPROTERENOL-INDUCED CARDIOMYOCYTE HYPERTROPHY IN NORMOTENSIVE MICE. ¹Santos, C. M.; ¹Chapleau, M. W.; ²Michelini, L. C. ¹Fisiologia e Biofísica ICB I-USP; ¹Physiology and Biophysics University of Iowa; ²Fisiologia e Biofísica ICB I-USP

Objetivo:

The objective of this study was to test the hypothesis that angiotensin II (Ang II) contributes to left ventricular (LV) hypertrophy in mice chronically administered isoproterenol (ISO).

Métodos e Resultados:

Male C57BL/6J mice (20-25g) received tap water (VEH) with or without the AT₁ receptor blocker losartan (LOS, ~30 mg/kg/day) to drink. Three days later, the mice were injected with ISO (12 mg/kg/day, sc. for 7 days) or VEH (50 µl olive oil). On the 5th day of ISO treatment, mice were instrumented for direct measurement of arterial pressure (AP). After recording AP in the conscious state, the mice were euthanized with sodium pentobarbital (80 mg/kg, ip). Hearts were removed, weighed, and prepared for histological analysis. The width of cardiomyocytes was measured from 20 randomly selected fields from 6-8 transmural slices/heart using a computer-based morphometric system. LOS and ISO treatments did not significantly change AP. ISO increased cardiomyocyte size by 27% in VEH-treated mice (n=7, P<.05), but failed to change myocyte size in LOS-treated mice (+8%, n=6, NS). In contrast, ISO increased LV mass to a similar extent in LOS-treated (+23%, P<.05) and VEH-treated (+29%, P<.05) mice.

Conclusões:

We conclude that blockade of AT₁ receptors with LOS prevents ISO-induced cardiomyocyte hypertrophy in normotensive mice, implicating Ang II as a mediator of hypertrophy in this model. The dissociation between myocyte and LV hypertrophy with LOS treatment suggests additional changes in the composition of the heart in this model.

16.104

LECTINA DE SEMENTES DE *PISUM ARVENSE* RELAXA AORTA DE RATÓ ATRAVÉS DA PARTICIPAÇÃO DE SEU SÍTIO LECTÍNICO E DE CÁLCIO EXTRACELULAR. ¹Mota, R. L. M.^{**};

²Scarparo, H. C.; ¹Pinto, N. V.**; ¹Meireles, A. V. P.**; ³Cajazeiras, J. B.*; ³Cavada, B. S.; ¹Assreuy, A. M. S.; ¹Cridde, D. N. ¹Centro de Ciências Biomédicas UEC; ²Odontologia UFC; ³Bioquímica, UFC

Objetivo:

Lectinas de leguminosas modulam diversos processos fisiopatológicos como a produção de óxido nítrico (NO) pela lectina de sementes de *Pisum arvense* (PaL) (Cell immunol., 194: 98-102, 1999). Demonstramos *in vitro* o relaxamento de aortas de ratos com envolvimento de NO induzido por PaL (SBPC, 2005). Como a NO sintase endotelial pode ser ativada de forma dependente (acetilcolina) ou independente de cálcio (Ann Med., 27: 331-40, 1995), avaliou-se a participação do cálcio extracelular (Ca²⁺_e), de receptores muscarínicos e do sítio reconhecedor de carboidratos (sítio lectínico) no efeito relaxante da PaL.

Métodos e Resultados:

PaL (50 kDa) foi isolada e purificada por cromatografia de afinidade (Protein Peptide Lett., 10: 607-17, 2003). Anéis de aorta endotelizadas de ratos Wistar machos (150-250g) foram montados em solução de Tyrode (37°C, pH 7,4). Medidas de contratilidade foram obtidas por método convencional. A PaL foi adicionada ao tecido contraído por fenilefrina (PE, 0,1M) sozinha, associada a seus açúcares específicos (glicose, 3x10⁻⁵M; manose, 3x10⁻⁴M) e inespecífico (ácido N-acetil glicosamina, 3x10⁻⁵M), em solução insenta de cálcio ou na presença de atropina (10⁻⁶M). PaL na concentração sub-máxima de 78,5 µg/ml induziu relaxamento (57,49±5,04%; n=7) das contrações induzidas por PE (0,51±0,05g; n=7). O efeito relaxante da PaL foi prevenido na ausência de Ca²⁺_e (7,83±8,7%, n=5) e pela associação com seus açúcares específicos (Glic; 17,13±5,38% e Man; 25,6±4,35%; n=6), mas não pelo açúcar inespecífico (GlcNac; 61,31±3,35%; n=5) e em presença de atropina (47,98±6,0%, n=6).

Conclusões:

O efeito relaxante da PaL em aorta de ratos parece depender de seu sítio lectínico e de Ca²⁺_e. Entretanto, parece não haver envolvimento de receptores muscarínicos.

16.105

EFEITO DA TIBOLONA SOBRE PRESSÃO ARTERIAL E EXCREÇÃO DE SÓDIO EM RATAS COM HIPERTENSÃO RENOVASCULAR DOIS-RINS, UM-CLIFE. ¹Guidoni, C. M.; ²Saliba, R. A. D.**; ²Garcia Jr., R. P.**; ²Camizão, L. M.*; ²Moyses, M. R.; ²Bissoli, N. S.; ¹Hipertensão Experimental UFES; ²Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

Avaliamos o efeito crônico da Tibolona, um hormônio esteroide sintético semelhante ao estradiol, sobre parâmetros cardiovasculares e renais em fêmeas com menopausa cirúrgica com ou sem hipertensão renovascular dois rins, um clipe (2R-1C).

Métodos e Resultados:

Ratas Wistar, em gaiolas individuais e metabólicas com livre acesso à ingestão de água e ração. Estudamos 6 grupos: controle (C), Castrada Controle (CC), Castrada Tratada com Tibolona (CCT), Hipertensa Controle (HC), Castrada hipertensa Controle (CHC), Castrada Hipertensa mais Tibolona (CHT). Protocolo: 1º dia realizada a castração; 7º dia induzida a hipertensão 2R1C; 14º dia iniciado tratamento com Tibolona (3mg/Kg/dia); e no 28º dia realizada a cateterização da artéria femoral para registro de pressão arterial média (PAM). Do 14º ao 28º dia de protocolo foi coletado e quantificado a urina, e, posteriormente, feita a dosagem de sódio em fotômetro de chama.

Tabela dos valores de PAM e dosagem de sódio

Grupos (n = 8)	PAM (mmHg)	Excreção de Sódio (mEq/l)

C	105±2	0.6 ±0.02
CC	98±1	0.7 ±0.02 ⁺
CCT	103±3	0.7 ±0.03
HC	167±4 ^{**}	1.2 ±0.03 ^{**}
CHC	160±4 ^{**}	1.0 ±0.02 ^{**} &&
CHT	157±4 ^{**}	0.9 ±0.02 ^{**} &&

Os valores foram expressos como média±EPM. ^{**}p<0.01 comparados aos grupos C, CC e CCT. && p <0.01 comparados ao grupo HC. ⁺p<0,05 comparado ao C.

A castração não foi capaz de aumentar os níveis pressóricos, assim como nenhuma diferença foi observada com o tratamento com Tibolona em todos os grupos experimentais. No grupo normotenso, a castração aumenta a excreção de sódio. Os animais hipertensos apresentaram maior natriurese e, diferente dos normotensos, a castração reduziu essa natriurese. Esse efeito foi potencializado pela tibolona.

Conclusões:

O tratamento com a Tibolona não tem efeito deletério sobre a pressão arterial em ratas com hipertensão renovascular instalada. A castração modifica a excreção de sódio de forma contrária entre os grupos normotensos e hipertensos.

16.106

CELL TRANSPLANTATION AFTER THE COCULTURE OF SKELETAL MYOBLAST AND STEM CELLS IN THE REGENERATION OF THE MYOCARDIUM SCAR. Souza, L. C. G.; Carvalho, K. A. T.; Rebelatto, C. L. K.; Senegaglia, A. C.; Hansen, P.; Francisco, J. C.; Olandoski, M.; Brofman, P. R. S. ICBS-PUC-PR

Objetivo:

To evaluate the method of co-culture of skeletal muscle (SM) and mesenchymal stem cell (MSC) for cell therapy of the heart failure in Myocardial Chagas's disease (MCD) and myocardial post-infarction (MI).

Métodos e Resultados:

MI - 39 rats had finalized the at one month. 17 rats have received co-cultured cells therapy and 22 rats only medium, in the scar. **MCD** - 15 rats have finalized the study at one month. 07 rats have received autogenous co-culture cells therapy and 8 animals were followed the natural evolution. Total animals were submitted to ecocardiography analysis at baseline and onemonth. The measures of Left Ventricular Ejection Fraction, Left Ventricular End Systolic and Diastolic Volume were registered and analyses by ANOVA. The co-culture method of SM and MSC cells was made for 14 days (medium culture: DMEM, with 15% FCS and 1% Antibiotic, IGF-I and dexamethasone) Standard stained have been made in cells and tissue.

MI - LVEF in the animals that had received the co-cultured cells: $23,52 \pm 8,67$ to $31,45 \pm 8,87$ $p=0,006$ versus control group: $26,68 \pm 6,92$ to $22,32 \pm 6,94$ $p=0,004$ and MCD - LVEF in animals that had received the co-cultured cells: $31,10 \pm 5,78$ to $53,37 \pm 5,84$ $p<0,001$ versus control group: $36,21 \pm 3,70$ to $38,19 \pm 7,03$ $p=0,426$.

In both, experimental model diseases have showed in Wistar rats, those had received the co-cultured cells, the presence of myogenesis and angiogenesis.

Conclusões:

The results having validated the process of the SM and MSC co-culture for cell therapy in those diseases.

16.107

ACELERAÇÃO DO PROCESSO CICATRICIAL INDUZIDO POR UMA FRAÇÃO ANGIOGÊNICA PURIFICADA DO LÁTEX NATURAL DA SERINGUEIRA *HEVEA BRASILIENSIS*. ¹Sorgi-Mauricio, V. B.; ¹Mendonça, R. J.**; ¹Agostini, M. L. P.**; ¹Coutinho-Netto, J.; ²Lachat, J.; ²Thomazini, J. A. ¹Bioquímica e Imunologia FMRP-USP; ²Cirurgia e Anatomia FMRP-USP

Objetivo:

A cicatrização é caracterizada por uma seqüência de eventos moleculares que objetivam restaurar o tecido que sofreu injúria. O aumento da permeabilidade vascular e a angiogênese são eventos fundamentais para este processo. Trabalhos anteriores demonstraram que o látex natural da *Hevea brasiliensis* quando parcialmente purificado, apresenta uma fração com propriedades de aumento da permeabilidade vascular e angiogênese. O objetivo deste trabalho foi verificar se esta fração também acelera o reparo tecidual.

Métodos e Resultados:

O látex natural foi coletado de clones específicos de seringueiras e coagulado para obtenção do soro, e este submetido à cromatografia em coluna de DEAE-celulose. Foram obtidas 3 frações e a fração I (F1) foi ensaiada quanto à capacidade de acelerar o processo cicatricial no modelo experimental de úlcera dérmica, em orelhas de coelhos *Albino*, 2,5 Kg (J. Clin. Invest. 87: 694-703,

1991), formulada na concentração final de 0,01%, 0,1% e 1% em carboximetil-celulose 1,5%. Como controle utilizou-se a formulação carboximetil-celulose 1,5% contendo 0,01% de salina. Estas formulações foram aplicadas nas úlceras em dias alternados. As úlceras foram submetidas à aferição de área, nos dias 1, 3, 5, 7, 10 e 14, após o início do experimento. A captura, processamento e quantificação das imagens foram realizados com auxílio do software *Image J 1.28u*. Na concentração de 0,01% da fração I tivemos uma aceleração da cicatrização em relação ao controle nos dias 5 (F1: 16.720 mm² ± 3.350; salina: 23.85 mm² ± 4.350, p<0.05, n=8), 7 (F1: 10.740 mm² ± 2.510; salina: 23.06 mm² ± 3.460, p<0.05, n=8) e 10 (F1: 2.030 mm² ± 0.750; salina: 14.18 mm² ± 3.820, p<0.01, n=8). As concentrações de 0,1% e 1% apresentaram aceleração na cicatrização nos dias 7 (F1, 0,1%: 14.240 mm² ± 2.025; 1%: 12.720 mm² ± 3.270; salina: 23.06 mm² ± 3.460, p<0.05, n=8) e 10 (F1, 0,1%: 5.930 mm² ± 0.910; 1%: 3.830 mm² ± 1.430; salina: 14.18 mm² ± 3.820, p<0.01, n=8).

Conclusões:

A fração I, com atividade de aumento da permeabilidade vascular e angiogênese, acelerou a velocidade de cicatrização no modelo de úlcera dérmica experimental não contrátil, sendo mais eficaz na concentração de 0,01%.

16.108

AÇÕES CARDÍACAS E VASCULARES DE A-HIDROXICETAIS E A-HIDROXIACETOFENONAS, NOVOS DERIVADOS DA ISATINA. ¹Costa, D. G.; ¹Sudo, R. T.; ²Corrêa, M. B.; ²Pinto, A. C.; ¹Zapata-Sudo, G.; ¹Farmacologia Básica e Clínica ICB-UFRJ; ²Instituto Química UFRJ

Objetivo:

Os a-hidroxicetais e a-hidroxiacetofenonas são compostos derivados da isatina, que é substância endógena encontrada no coração. Este trabalho visa avaliar os efeitos destes derivados nos músculos cardíaco e liso vascular de ratos.

Métodos e Resultados:

Músculos papilares de ratos Wistar (200-250 g) foram dissecados e preparados para registro de tensão isométrica. Os abalos musculares foram obtidos com estimulação elétrica (50 V, 2ms de duração e 1,0 Hz) e o sinal digitalizado e armazenado em computador para posterior análise. Após a estabilização dos abalos, concentrações crescentes (5 a 1000 µM) de MB71, MB101, MB130 e MB157 foram adicionadas às preparações. Anéis de aorta torácica de ratos foram dissecados e preparados para registro de tensão isométrica. Após 2 h de estabilização, a aorta foi contraída com 10 µM de fenilefrina e exposta a concentrações crescentes dos derivados. A ação vascular das substâncias foi avaliada em aortas com ou sem endotélio vascular. As substâncias testadas reduziram significativamente a contratilidade do músculo cardíaco. Na presença de 500 µM de MB71, MB101, MB130 e MB157, a amplitude dos abalos musculares foi reduzida para 63,8 ± 9,8; 41,7 ± 6,4; 13,5 ± 3,9 e 37,2 ± 11,6% do controle (P<0,05). A concentração de MB130 e MB157 para reduzir 50% da tensão máxima (CI50) foi de 50,0 ± 16,8 e 368,3 ± 144,5 µM, respectivamente. Todos também promoveram vasodilatação. Na concentração de 200 µM, MB71, MB101, MB130 e MB157 reduziram a contração da fenilefrina para 59,5 ± 5,5; 35,4 ± 5,8; 24,9 ± 2,5 e 64,6 ± 5,8 % do controle (P<0,05). MB130 foi o vasodilatador mais potente com CI50 de 29,0 ± 9,7 µM. A remoção do endotélio aumentou a CI50 de todos.

Conclusões: Todos derivados promoveram depressão cardíaca e vasodilatação. O efeito vasodilatador foi dependente do endotélio íntegro indicando o provável envolvimento da via do óxido nítrico.

16.109

AValiação Cardiovascular do Tramadol e seus isômeros. ¹Raimundo, J. M.; ²Vieiralves, R. A. R. A.; ¹Antunes, F.; ¹Sudo, R. T.; ¹Zapata-Sudo, G. ¹Farmacologia Básica e Clínica ICB-UFRJ; ²Ciências Fisiológicas F. T. E. Souza Marques

Objetivo:

Tramadol é um analgésico opióide cujo efeito se deve a ação complementar dos enantiômeros R(+) e S(-)tramadol. Este trabalho investiga a estereoseletividade dos efeitos do tramadol na função cardíaca e em parâmetros hemodinâmicos.

Métodos e Resultados:

Músculos papilares de coração de ratos Wistar machos (220 - 270g) foram preparados para registro de tensão isométrica. Os abalos musculares foram obtidos por estimulação elétrica na ausência e presença de concentrações crescentes de tramadol ou isômeros (1 μ M a 1 mM). A análise do eletrocardiograma (ECG) foi realizada em coração isolado de rato Wistar montado em sistema de Langendorff. A frequência cardíaca (FC), intervalo PR, complexo QRS e intervalo QT foram determinados na presença de tramadol e isômeros (0,01 a 1 mM). Os parâmetros hemodinâmicos, após injeção venosa de tramadol ou isômeros (1 – 50 mg/Kg), foram avaliados através do registro do ECG com medida das pressões sistólica (PS) e diastólica (PD) em ratos normotensos.

RS(\square), R(+) e S(-)tramadol provocaram depressão da contratilidade cardíaca de forma concentração-dependente. Com 500 μ M, R(+) e S(-)tramadol reduziram significativamente a amplitude dos abalos musculares para $18,3 \pm 14,9$ (n=8) ($P < 0,05$) e $43,1 \pm 16,9\%$ do controle (n=6) ($P < 0,05$), respectivamente. RS(\pm)tramadol (100 μ M) reduziu a FC de $210 \pm 9,3$ para $167,5 \pm 11,9$ bpm ($P < 0,05$) e aumentou a duração do intervalo PR de $49,7 \pm 3,8$ para $58,7 \pm 4,7$ ms ($P < 0,05$) (n=8) em corações isolados. Resultados semelhantes foram observados no ECG quando na presença de R(+) e S(-)tramadol. Após injeção venosa em bolus de 5 mg/Kg de R(+)tramadol (n=6), PS e PD foram reduzidas de $108,3 \pm 8,5$ para $95,0 \pm 10,0$ mm Hg ($P < 0,05$) e de $78,5 \pm 5,5$ para $58,3 \pm 7,8$ mm Hg ($P < 0,05$). No entanto, apenas a PS foi alterada significativamente pela mesma dose de RS(\pm)tramadol (n=5).

Conclusões:

Altas concentrações de tramadol e seus isômeros provocam depressão e arritmias cardíacas.

16.110

BIODISTRIBUTION STUDY OF EVASIN-10C (ENDOGENOUS INHIBITORS OF VASOPEPTIDASE) LABELED 125I IN SWISS MICE. ¹Silva, C. A.; ²Portaro, F. C. V.; ²Fernandes, B. L.; ³Nascimento, N.; ²Camargo, A. C. M.; ¹Bioquímica, Instituto Butantan; ²Toxinologia Instituto Butantan; ³IPEN

Objetivo:

The Endogenous Inhibitors of Vasopeptidases (EVASINs), also known as Bradykinin Potentiating Peptides (BPPs), isolated and characterized from Bothrops jararaca snake venom, are the most potent natural inhibitors of the angiotensin-converting enzyme (ACE). The present study characterized the tissue distribution of 125I-labelled Evasin-10c (0.91mg/kg) or supplemented with enalapril (910 mg/kg) in mice.

Métodos e Resultados:

Groups (n=10) of Male Swiss mice were killed by cervical dislocation 0, 5, 15, 30, 45, 60, 120 and 180 min after injection i.v (0.91mg/kg). The radioactivity, expressed as percentage of the injected dose (%ID), was calculated for the blood, kidney, heart, stomach, muscle, lung, intestine, liver, brain and testis. The Evasin-10c/125I administrated i.v. in mice demonstrated that it was distributed among several organs. The renal absorption is significantly higher than in other organs ($p > 0,05$), and its excretion is preferentially done through the urinary system. The decomposition of the plasmatic curve in two exponential curves suggests a bicompartamental distribution model for Evasin-10c in mice after i.v. administration in a single dose. The biodistribution assays using the simultaneous administration of the Evasin-10c and Enalapril, showed that the distribution of Evasin-10c is essentially homologous in most of the organs, when the animals were treated with Evasin-10c only. However, the observed %ID was lower in these organs through all time points analyzed.

Conclusões:

These results suggest that the %ID of the Evasin-10c in animals simultaneously treat with Enalapril could be interacting with different molecules than ACE, for example.

16.111

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA LIDOCAÍNA ASSOCIADA A UM E A DOIS VASOCONSTRITORES SOBRE A FREQUÊNCIA E FORÇA DE CONTRAÇÃO DE CORAÇÕES ISOLADOS DE RATOS. ¹D'Andrea, E. D.; ¹Damasceno, D. D.; ¹Alexandre, G. M. B.; ⁴Singi, M. B.; ¹Singi, G.; ¹Ciências Biológicas EFOA; ²Ciências da Saúde UNIFENAS

Objetivo:

Comparar os efeitos da lidocaína e de suas associações com adrenalina e felipressina sobre a força de contração (F) e frequência cardíaca (FC) de ratos anestesiados. Verificar se a associação de dois vasoconstritores à lidocaína é eficaz para reverter os seus efeitos, tanto quanto a adrenalina.

Métodos e Resultados:

Rattus norvegicus albinus (n=7) (± 350 g) foram heparinizados, anestesiados com éter e exsanguinados pelos vasos do pescoço. Os corações foram retirados e perfundidos pelo método de Langendorff a uma pressão de 77 cm de água, usando-se solução de Locke como líquido nutridor, aquecida (37°C) e oxigenada. Foram registradas a força de contração (F), em gramas, com um transdutor isométrico (modelo 7004-UGO BASILE) acoplado a um fisiógrafo (UNIRECORD-Modelo 7050-UGO BASILE) e a frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto, com um eletrocardiógrafo (ECG-4 FUNBEC), sendo os eletrodos colocados no átrio direito e ápice do ventrículo esquerdo. Os registros foram analisados no controle (tempo 0), 15s, 30s, 60s, 120s e 240s, sendo avaliados estatisticamente pelo teste "t" pareado. As seguintes doses foram aplicadas: L (lidocaína 1450 μ g); LA (lidocaína 1450 μ g + adrenalina 725ng); LAF (lidocaína 1450 μ g + adrenalina 362,5ng + felipressina 19,575ng). L causou uma diminuição da F ($p < 0,05$), passando de $4,58 \pm 0,32$, no controle, para $2,38 \pm 0,38$ aos 15s. Tanto a LA como a LAF impediram este efeito sem provocar aumento significativo da F. L também causou diminuição da FC ($p < 0,05$) passando de 288 ± 7 , no controle, para 222 ± 15 aos 15s. A LA e LAF também impediram essa diminuição.

Conclusões:

A felipressina usada em associação à lidocaína+adrenalina reverteu os efeitos depressores da lidocaína sobre a F e a FC do coração de ratos, mesmo quando se utilizou metade da concentração da adrenalina.

16.112

EFEITO ANTI-HIPERTENSIVO DO EXTRATO HIDRO-ALCOÓLICO DE CAROÇO DE AÇAÍ (EUTERPE OLERACEA MART.). ¹Rocha, A. P. M.*; ¹Carvalho L. C. R. M.; ²Sousa, P. J. D. C.; ¹Souza, M. A. V.; ¹Tano, T.; ¹Resende, A. C.; ¹Soares de Moura, R. ¹Farmacologia e Psicobiologia UERJ; ²Farmácia, UFPA

Objetivo:

Estudo preliminar da atividade farmacodinâmica do açaí demonstrou que o extrato hidro-alcoólico do caroço do açaí (EHACA) tem uma ação vasodilatadora. Portanto, neste estudo avaliamos a atividade anti-hipertensiva do EHACA em três modelos de hipertensão experimental: SHR, DOCA-SAL, e hipertensão renovascular (2R1C).

Métodos e Resultados:

Para este estudo registramos a pressão arterial (sistólica, diastólica e média) de ratos Wistar machos (250 a 300g), pela medida da pressão em cauda. Dois grupos de 8-10 ratos foram submetidos a uma nefrectomia unilateral e posteriormente tratados com DOCA (30mg/Kg/semana/sc) e solução salina (NaCl 0,9% e KCl 0,2%). O EHACA (100mg/kg/dia) foi administrado simultaneamente com o DOCA-SAL (grupo A) ou após a pressão ter atingido níveis elevados (grupo B). Para a obtenção de ratos com hipertensão renovascular foi colocado um clipe de prata na artéria renal esquerda em dois grupos de 10-15 ratos. Após a cirurgia, um grupo recebeu água e o outro foi tratado com EHACA (200mg/kg/dia). Os ratos SHR (n=8) foram tratados por 30 dias com EHACA (200mg/kg/dia). No modelo de hipertensão DOCA-SAL o EHACA preveniu o aumento da pressão arterial do grupo A. No entanto, no grupo B o EHACA não reduziu a pressão arterial, mas também não houve o aumento da mesma após o início do tratamento. Quando avaliamos o efeito anti-hipertensivo em ratos 2R1C verificamos que o EHACA reduziu significativamente a elevação da pressão arterial ($p < 0,05$). Nos ratos SHR o EHACA reduziu em cerca de 20% a pressão arterial.

Conclusões:

Podemos concluir que o EHACA possui uma atividade anti-hipertensiva em modelos animais apontando para uma possível utilização terapêutica do EHACA para pacientes com hipertensão arterial.

16.113

EFEITO VASODILATADOR DO EXTRATO HIDRO-ALCOÓLICO DE CAROÇO DO AÇAÍ (EUTERPE OLERACEA MART.) EM LEITO VASCULAR MESENTÉRICO DE RATO. ¹Rocha, A. P. M.*; ¹Carvalho L. C. R. M.; ²Sousa, P. J. C.; ¹Souza, M. A. V.; ¹Tano, T.; ¹Resende, A. C.; ¹Soares de Moura, R. ¹Farmacologia e Psicobiologia, UERJ; ²Farmácia UFPA

Objetivo:

Como o açaí é uma fruta rica em polifenóis, compostos que apresentam grande potencial farmacodinâmico, decidimos avaliar neste trabalho a resposta vasodilatadora de diferentes extratos hidro-alcoólicos de açaí, bem como os mecanismos farmacológicos implicados nesta resposta.

Métodos e Resultados:

Ratos Wistar machos (250-350 g) foram sacrificados em câmara de CO₂ para o isolamento do leito arterial mesentérico de rato (LAM). A preparação foi perfundida segundo McGregor (J. Physiol., 21:177,1965) e contraída com norepinefrina (30mM). O efeito vasodilatador de diferentes extratos hidro-alcoólicos (pasta comercial, fruto inteiro, casca e caroço) foi avaliado no LAM, isolado de ratos normotensos. Todos os extratos apresentaram efeitos vasodilatadores dose-dependente, sendo que o extrato hidro-alcoólico de caroço de açaí (EHACA) foi o que apresentou maior atividade (0,14µg). O efeito do EHACA foi significativamente relaxante (ID₅₀ = 1,21 reduzindo (p<0,05) pela remoção do endotélio com ácido deoxicólico (2,5M). O 2,6±efeito vasodilatador do EHACA (100µg) foi reduzido pelo L-NAME (0,3 mM; 94 1,9 vs±9,8) e pelo KCl (45mM;95,3±4,6 vs 54,7±8,8), pelo ODQ (10µM; 84,5±vs 42 5,8). No entanto, a resposta vasodilatadora do EHACA não foi reduzida±45,8 quando os receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos, histaminérgicos e da bradicina foram inibidos pelos seus respectivos inibidores: atropina (0,03M), ioimbina (3µM), HOE-140 (0,01µM) e pirilamida (1µM). Da mesma forma, o tratamento do LAM com indometacina (30µM), glibenclamida (10µM), TEA (1mM), 4-aminopiridina (1mM) não alterou a resposta.

Conclusões:

Os resultados demonstram que o efeito vasodilatador do EHACA é dependente do endotélio, envolvendo provavelmente a liberação de NO e EDHF, bem como uma possível ativação de canais de K⁺.

16.114

ESTUDO DOS EFEITOS AGUDOS DA APLICAÇÃO ENDOVENOSA DO COGUMELO-DO-SOL (*AGARICUS BLAZEI* MURILL) SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E A FREQUÊNCIA CARDÍACA DE RATOS ANESTESIADOS. ¹Singi, G.; ¹Damasceno, D. D.; ¹D'Andrea, E. D.*; ¹Alexandre, G. M. B.*; ²Singi, M. B.*; ³Alves, L. C.; ³Simões, T. I.*; ¹Ciências Biológicas EFOA; ²Ciências da Saúde UNIFENAS; ³Ciências Exatas EFOA

Objetivo:

Objetivo: Verificar os efeitos agudos da aplicação endovenosa do extrato aquoso do *A. blazei* sobre a pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) de ratos anestesiados.

Métodos e Resultados:

Métodos e Resultados: A partir do *A. blazei* seco e triturado foi obtido um extrato aquoso bruto. As doses aplicadas foram preparadas com soro fisiológico, filtradas e seus pHs ajustados para 7,4. Foram injetadas doses de 0,5, 1 e 2mg, em volumes de 0,2mL, de forma randomizada. *Rattus norvegicus albinus* machos(n=5)(±400g), em jejum, foram anestesiados com tiopental sódico(30mg/kg, intraperitoneal), traqueostomizados e canulados pela veia jugular e pela artéria carótida. O registro da PAM foi obtido por um transdutor TSD 104A, acoplado a um sistema Biopac MP100 e a um computador. A FC foi medida por um eletrocardiograma ECG-4(Funbec). Os resultados, expressos em valores médios da PAM e EPM foram analisados estatisticamente pelos testes Tukey e "t", pareado, nos tempos 0 (controle), 15, 30, 45, 60, 120 e 240s, sendo considerados significativos valores para p<0,05. A dose de 0,5mg não apresentou queda da PAM. A dose de 1mg apresentou efeito hipotensor (p<0,01), passando de 128±2mmHg, no controle, para 110±2mmHg aos 15s. A dose de 2mg apresentou também efeito hipotensor (p<0,001) passando de 121±3mmHg, no controle, para 90±5mmHg aos 15s, mostrando efeito dose-dependente. As doses de 1mg e 2mg causaram diminuição de 20% da FC aos 15s, sendo que com a dose de 2mg esta diminuição permanecia até 60s.

Conclusões:

O extrato aquoso do A. blazei mostrou ser benéfico não apenas sobre o sistema imunológico, como vem sendo estudado, mas também sobre o sistema cardiovascular.

16.115

ESTUDOS DOS EFEITOS AGUDOS DAS FRAÇÕES BUTANÓLICA DE ALHO (*ALLIUM SATIVUM*), CAPIM-LIMÃO (*CYMBOPOGON CITRATUS*) E DE SUAS ASSOCIAÇÕES SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA DE RATOS ANESTESIADOS. Alexandre, G. M. B.; Damasceno, D. D.; D'Andrea, E. D.¹; Singi, G. Ciências Biológicas, EFOA

Objetivo:

Objetivo: Comparar os efeitos da fração butanólica (FB) do alho com a do capim-limão para verificar a mais potente em alterar a pressão arterial média (PAM) de ratos anestesiados e se a associação das duas frações incrementa o efeito separado.

Métodos e Resultados:

As FB do alho e do capim-limão foram obtidas dos extratos hidroalcoólicos pelo processo de partição líquido-líquido usando-se como solvente o butanol. Todas as frações foram concentradas e liofilizadas. Foram preparadas, com soro fisiológico, soluções na concentração de 5mg, para aplicação endovenosa e randomizadas do alho, capim-limão e associação em um mesmo modelo experimental. Antes das aplicações, as soluções eram filtradas e seus pHs ajustados para 7,4. *Rattus norvegicus albinus* machos(±400g)(n=5), em jejum, foram anestesiados com tiopental sódico(30mg/kg, intraperitoneal), traqueostomizados e canulados pela jugular e carótida. O registro da PAM foi obtido nos tempos 0(controle), 15, 30, 60, 120, 240 e 360s, expressos em mmHg, por meio de um transdutor TSD 104A acoplado a um sistema Biopac MP100 e a um computador. Os resultados foram analisados pelo teste "t", pareado, significativo para p<0,05. A FB do capim-limão provocou uma diminuição da PAM (p<0,05) passando de 130±3 no controle para 84±3 aos 15s. A FB do alho diminuiu a PAM de 115±6, no controle, para 78±6 aos 15s (p<0,05). A associação das FB diminuiu a PAM de 106±7 no controle para 67±3 aos 15s (p<0,05). Os efeitos da FB do alho, do capim-limão e da associação não foram diferentes.

Conclusões:

Conclusões: As FB do alho e do capim-limão foram equipotentes em produzir diminuição da PAM de ratos anestesiados. A associação das FB das duas plantas não incrementou as respostas separadas.

16.116

ESTUDOS DOS EFEITOS AGUDOS DAS FRAÇÕES HEXÂNICA, BUTANÓLICA, ACETATO DE ETILA E AQUOSA DE *ALLIUM SATIVUM* SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE RATOS ANESTESIADOS. D'Andrea, E. D.; Damasceno, D. D.; Alexandre, G. M. B.¹; Singi, G. Ciências Biológicas EFOA

Objetivo:

Objetivo: Comparar os efeitos do extrato hidroalcoólico (EH) do alho e de suas frações sobre a pressão arterial média (PAM) de ratos anestesiados para verificação das mais potentes e posterior identificação do seu princípio ativo.

Métodos e Resultados:

Métodos e Resultados: O EH sofreu uma partição líquido-líquido pelos solventes hexano, acetato de etila e butanol, obtendo-se as frações respectivas e restando, ao final, a fração aquosa. O EH e suas frações foram concentrados num rotavapor e liofilizados. As doses aplicadas foram preparadas com soro fisiológico, filtradas e seus pHs ajustados para 7,4. Doses de 1mg foram injetadas separadamente em dois grupos distintos: 1º-grupo com EH, frações hexânica e butanólica (n=5) e 2º grupo com EH, frações acetato de etila e aquosa (n=5), em volumes de 0,2mL. *Rattus norvegicus albinus* machos(±400g), em jejum, foram anestesiados com pentobarbital sódico(30mg/kg, intraperitoneal), traqueostomizados e canulados pela veia jugular e pela artéria carótida. O registro da PAM foi obtido nos tempos 0(controle), 15, 30, 60, 120 e 240s, por meio de um transdutor TSD 104A acoplado a um sistema Biopac MP100 e a um computador. Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste "t", pareado, significativo para p<0,05. O EH e todas as suas frações promoveram efeito hipotensor aos 15 segundos, porém as frações hexânica e

butanólica foram as mais potentes, diminuindo a PAM de 127 ± 2 e 118 ± 4 , respectivamente, no controle, para 100 ± 3 e 94 ± 2 ($p < 0,001$), aos 15 segundos.

Conclusões:

Conclusões: Todas as soluções do alho injetadas apresentaram efeito hipotensor, sendo as frações hexânica e butanólica as que devem ser utilizadas para posterior identificação do princípio ativo por terem sido mais potentes.

16.117

ESTUDOS DOS EFEITOS AGUDOS DAS FRAÇÕES HEXÂNICA, BUTANÓLICA, ACETATO DE ETILA E AQUOSA DE CAPIM-LIMÃO (CYMBOPOGON CITRATUS) SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE RATOS ANESTESIADOS. Singi, G.; D'Andrea, E. D.; Damasceno, D. D.; Alexandre, G. M. B. Ciências Biológicas, EFOA

Objetivo:

Comparar os efeitos do extrato hidroalcoólico do capim-limão e de suas frações sobre a pressão arterial de ratos anestesiados para verificação das mais potentes para posterior identificação do seu princípio ativo

Métodos e Resultados:

O EH sofreu uma partição líquido-líquido pelos solventes hexano, acetato de etila e butanol, obtendo-se as frações respectivas e restando, ao final, a fração aquosa. O EH e suas frações foram concentrados num rotavapor e liofilizados. As doses foram preparadas com soro fisiológico, filtradas e seus pHs ajustados para 7,4. Doses de 1mg foram injetadas separadamente em dois grupos distintos: 1º-grupo com EH, frações hexânica e acetato de etila (n=5) e 2º- grupo com EH, frações butanólica e aquosa (n=5), em volumes de 0,2mL. Rattus norvegicus albinus machos ($\pm 400g$), em jejum, foram anestesiados com pentobarbital sódico (30mg/kg, intraperitoneal), traqueostomizados e canulados pela jugular e carótida. O registro da PAM foi obtido nos tempos 0 (controle), 15, 30, 45, 60, 120 e 240s, por meio de um transdutor TSD 104A acoplado a um sistema Biopac MP100 e a um computador. Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste "t", pareado, significante para $p < 0,05$. O EH e todas as suas frações promoveram efeito hipotensor aos 15s, porém as frações butanólica e hexânica foram as mais potentes, diminuindo a PAM de 129 ± 2 e 133 ± 4 , respectivamente, no controle, para 106 ± 2 e 111 ± 3 ($p < 0,001$), aos 15 segundos.

Conclusões:

Todas as soluções do capim-limão injetadas apresentaram efeito hipotensor, sendo as frações butanólica e hexânica as que devem ser utilizadas para a pesquisa do princípio ativo por terem sido mais potentes.

16.118

EXERCÍCIO ANAERÓBIO AGUDO AUMENTA UTILIZAÇÃO DE GLICOGÊNIO ARMAZENADO NO CORAÇÃO DE RATOS DIABÉTICOS POR ALOXANA. da Silva Costa, E. C.; Moraes, C.; ¹Fisiologia e Biofísica IB-UNICAMP; ²Fisiologia UNIFAE

Objetivo:

Em ratos diabéticos, o treinamento físico anaeróbio diminui a glicemia e aumenta o armazenamento de glicogênio no fígado e sóleo. Entretanto, diabéticos possuem aumento da utilização do glicogênio armazenado no coração sob condições isquêmicas. Estudamos os efeitos do exercício anaeróbio agudo sobre as reservas de glicogênio em ratos diabéticos por aloxana.

Métodos e Resultados:

Ratos diabéticos por aloxana (40 mg/kg/pc) e não diabéticos (controle) foram submetidos à uma sessão aguda de natação, com sobrecarga de 10% do peso corporal, com duração de 40 minutos. Cada série de exercício teve a duração de 90 segundos com intervalos de 3 min. Ratos em repouso foram utilizados para comparar os efeitos do exercício. Após anestesia (pentobarbital, 40 mg/kg/pc, i.p), amostras de sangue e do ventrículo foram coletadas para medir glicemia (mg/dL) e o glicogênio (mg/100 mg). O diabetes causou aumento da glicemia (de $99,5 \pm 2,84$ para $506,83 \pm 40,2$ mg/dl, $p < 0,001$) e do glicogênio armazenado no ventrículo (de $0,19 \pm 0,03$ para $0,86 \pm 0,06$ mg/100 mg, $p < 0,001$) em ratos. Após exercício agudo houve diminuição de 25% da glicemia inicial

em ratos diabéticos. Entretanto, houve depleção de 66 % do glicogênio armazenado no ventrículo de ratos diabéticos, enquanto no grupo controle esta diminuição foi de apenas 15%.

Conclusões:

Nossos resultados sugerem que o exercício anaeróbio agudo pode aumentar o risco de morte súbita em diabéticos por diminuição de aporte energético.

16.119

HIGH METFORMIN DOSES MAY INDUCE HEART HIPERTROPHY AND APOPTOSIS OF CARDIAC CELLS. Gonçalves, A. A.; da Silva Costa, E. C.; Reis, N. S.; Areas, M. A.; Fisiologia e Biofísica IB-UNICAMP

Objetivo:

Drugs could alter morphological characteristics on heart. So, we studied the effects of metformin, an anti-hyperglycemic drug that activates AMP-K, which may be associated to hypertrophy of cardiac cells.

Métodos e Resultados:

Male rats, made diabetic by alloxan were treated during 4 weeks with metformin (DM) (3,5; 30 and 74 mg/g/bw). Non-diabetic rats (C) without treatment served as control. Under anaesthesia, hearts were removed and fixed in phormoldheyde in PBS buffer. Ventricle sections were made after paraffin embedding and stained with hematoxilin eosin (HE). Ventricle glycogen assay was performed using acid Schiff acid process. The number of nuclei was counted and its area was measured (mm²). Glycogen granules were detected by colored cytoplasm into violet. Diabetic rat hearts showed an increase on the quantity of nuclei (21.33 ± 1.17 vs 36.6 ± 5 ; $p < 0.05$) and a reduction of its area (0.16 ± 0.02 vs 0.08 ± 0.01 ; $p < 0.05$) in comparison to control group. In parallel, there was an increase of glycogen on cardiac muscle of the diabetic groups. Low doses of metformin (DM 3.5) reduced the amount of nuclei (36.6 ± 5 vs 22.8 ± 2 ; $p < 0.05$) and increased theirs size (0.08 ± 0.01 vs 0.17 ± 0.01). The glycogen concentration of this group decreased. The group treated by high doses, (30 e 74 mg/g/bw of metformin), amount of nuclei (34.16 ± 1.85 and 47.29 ± 2.92 , respectively), and their area increased (0.86 ± 0.05 and 0.5 ± 0.06 , respectively), differing from the control and non-treated diabetic groups. In parallel it increased the glycogen on cardiac muscle.

Conclusões:

High metformin doses increase the amount of nuclei, as well, its size. However, it causes hypertrophy due to an increased cellular activity that causes important injuries to cardiac structure and function. So, the increased glycogen content on ventricle was associated to the severity and the duration of diabetes. It turns heart more susceptible to the ischemia effects.

16.120

INFLUÊNCIA DA SALINIDADE NA FREQUÊNCIA CARDÍACA DO CAMARÃO *PALAEMONETES ARGENTINUS* (DECAPODA, PALAEMONIDAE). Medeiros, E. S.; Colares, E. P.; Neves, C. A. Ciências Fisiológicas FURG

Objetivo:

O camarão *Palaemonetes argentinus* encontrado no estuário da Lagoa dos Patos (RS) enfrenta constantemente variações de salinidade, por exemplo, em períodos de seca como aqueles acarretados por fenômenos climáticos como o El Niño, que provocam o desaparecimento desta espécie seja por mortalidade ou migração. A literatura relata que esta espécie começa a apresentar mortalidade em salinidade igual ou superior à 20 ppmil. Este trabalho pretende determinar os efeitos do choque hipo e hiperosmótico na frequência cardíaca (FC) e na mortalidade de *P. argentinus*.

Métodos e Resultados:

Camarões adultos foram coletados e aclimatados por 15 dias (salinidade 10 ppmil, 20°C, fotoperíodo 12claro:12escuro, alimentação com ração comercial). A FC (batimentos por minuto, bpm) foi determinada por videomicroscopia após 2 minutos de exposição às salinidades testes: 2 (choque hiposmótico, n=13) e 25 (choque hiperosmótico, n=15) e 10 ppmil (controle n=15). *Palaemonetes argentinus* em salinidade 10 apresentaram FC (média \pm desvio padrão) de 251 ± 26 bpm, enquanto que aqueles expostos a 2 e 25 ppmil apresentaram, respectivamente, 251 ± 20

bpm e 258 ± 10 . Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os três grupos. Houve 7,7% de mortalidade após 24h de exposição a salinidade 2 e 6,7% de mortalidade após 48h de exposição em 25 ppmil, não havendo mortalidade na salinidade controle.

Conclusões:

Apesar da ausência de efeito da salinidade na FC, não é possível afirmar que outros parâmetros como volume sistólico (VS) e débito cardíaco (DC) não tenham sido alterados, visto que estes parâmetros são regulados e podem ser modificados de modo independente. Os valores de FC podem ter sido influenciados pelo estresse de manipulação, uma vez que não foi permitido ao camarões adaptarem-se a câmara experimental antes observação, o que pode mascarar possíveis efeitos da exposição às salinidades testes. Trabalhos futuros deverão determinar os efeitos da salinidade na FC, VS, DC de *P. argentinus* em diferentes tempos de exposição.

16.121

LERCANIDIPINE (LER) IMPROVES THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIABETIC RATS. Uzuelli, J. A.; Martinez, M. L. L.**; Souza-Tarla, C.**; Bendhack, L. M.; Tanus-Santos, J. E. Farmacologia FMRP-USP

Objetivo:

We investigated whether pretreatment with LER for six weeks affects the vascular reactivity to Acetylcholine (Ach) in Diabetic rats.

Métodos e Resultados:

Methods: Male Wistar rats (180-200 g) were used in this study. Insulin-dependent diabetes was induced where indicated by a single i.v. injection of alloxan (40 mg/kg) dissolved in 0.1 N citrate buffer (pH 4.5). Control animals were injected vehicle only. Their systolic blood pressure (SBP) was measure by tail cuff method. Rats were considered to be hypertensive when SBP was higher than 160 mm Hg.

LER (2,5 mg/kg/day) was added daily to drinking water, starting 3 weeks after induction of hypertension.

The animals of this study were divided into four groups as follows: (a) untreated control (non-diabetic; C); (b) lercanidipine-treated control (CL); (c) untreated diabetic (D); (d) lercanidipine-treated diabetic (DL), n=6/group.

SBP at the end of period study were: 132 ± 3 mmHg; 128 ± 3 mmHg; 200 ± 2 mmHg; 163 ± 2 mmHg, respectively in C, CL, D and DL groups. LER significantly attenuated the SBP ($P < 0.0001$ for D vs. DL group). Emax (maximum relaxation induced by Ach) at the end of period study were: $98 \pm 1\%$; $98 \pm 0.5\%$; $40 \pm 2\%$; $93 \pm 2\%$, respectively in C, CL, D and DL groups. LER significantly restores the vascular reactivity to Ach ($P < 0.0001$ for H vs. HL group).

Conclusões:

The results show that LER attenuated the SBP and restored the vascular reactivity to Ach in DL group. Therefore LER may improves de endothelial dysfunction in diabetic rats.

16.122

MEASUREMENT OF MICROVASCULAR AND INTERSTITIAL PO₂ BY PHOSPHORESCENCE QUENCHING BEFORE AND AFTER CONTRACTION OF THE HAMSTER RETRACTOR MUSCLE. ¹Carvalho, H.; ²Lowman, J.; ²Pittman, R.; ¹Medicina UNIGRANRIO; ³Physiology Virginia Commonwealth University

Objetivo:

The response of microvascular and interstitial PO₂ to muscle contraction was evaluated using the phosphorescence quenching method.

Métodos e Resultados:

The retractor muscles in 20 hamsters (95 ± 14 g), anesthetized with α -chloralose, were prepared for intravital microscopy. The muscle was covered with Saran film to minimize contact with ambient air. The phosphor Pd-porphyrin was injected intravenously for microvascular assessment of PO₂. Some of the albumin-bound probe leaked into the interstitium, allowing measurements of PO₂ also to be made there. A 10 mm x 10 mm square window was used to limit the size of the excitation region. PO₂ was measured inside pre-capillary arterioles (diameter = 16.7 ± 5.1 μ m), post-capillary venules (diameter = 24.0 ± 7.8 μ m) and the interstitium midway between these microvessels.

Arteriolar dilation (increase by 20%) and hyperemia resulted from 1 min of electrical stimulation of the muscle (amplitude = 4V; frequency = 1, 2 and 4 Hz, applied in random order at different sites). Arteriolar and venular PO₂ significantly increased from 25.5 to 29.9 mmHg and from 22.0 to 26.9 mmHg, respectively. Interstitial PO₂ was between the arteriolar and venular values and increased from 23.1 to 27.5 mmHg.

Conclusões:

Our data confirm the longitudinal gradient in PO₂ from arterioles to venules and the increase in PO₂ during post-contraction hyperemia.

16.123

NOVOS CARBAMATOS PROMOVEM RELAXAMENTO DE MÚSCULO LISO VASCULAR.

¹Maroñas, P. A.; ²Faria, J. R. C.; ¹Sudo, R. T.; ³Corrêa, M. B.; ³Garden, S. J.; ³Pinto, A. C.; ¹Zapata-Sudo, G.; ¹Farmacologia Básica e Clínica ICB-UFRJ; ²Ciências Fisiológicas F. T. E. Souza Marques; ³Química UFRJ

Objetivo:

Com o objetivo de se desenvolver compostos com atividade no sistema cardiovascular, foram sintetizados novos carbamatos resultantes da N-carbamoilação seguida da introdução de diferentes substituintes na estrutura da isatina. Este trabalho descreve os efeitos de 7 carbamatos das classes dos cetilizados N-carbamoiados (MB68, MB79, MB75, MB83) e isatilidênicos N-carbamoiados (MB29, MB76, MB104) na contração induzida pela fenilefrina no músculo liso vascular.

Métodos e Resultados:

Anéis de artéria aorta torácica de ratos Wistar machos (200-250 g) foram montados em cubas experimentais contendo solução nutritiva oxigenada e preparados para registro de tensão isométrica. Após período de estabilização (2 h), concentrações crescentes (5-1000 µM) dos carbamatos foram adicionadas às preparações. A ação vascular das substâncias foi avaliada em aortas com ou sem endotélio vascular íntegro. MB68, MB76 e MB29 foram os mais potentes em relaxar a musculatura lisa vascular em aorta com endotélio preservado. A concentração inibitória média foi 5,6 ± 0,1 e 48,4 ± 3,4 µM para MB68 e MB76, respectivamente. O efeito vasodilatador máximo (100%) foi obtido com 100 µM de MB68 e 500 µM de MB76. A eficácia destes carbamatos foi maior com MB68 seguida do MB76 > MB29. A redução da contração induzida pela fenilefrina foi de 100%, 78,2 ± 3,9% e 4,6 ± 5,8% para 100 µM de MB68, MB76 e MB29, respectivamente. A remoção mecânica do endotélio vascular inibiu totalmente a resposta vasodilatadora dos carbamatos.

Conclusões:

A modificação da estrutura da isatina proporcionou a formação de novos carbamatos com potente efeito de vasodilatação. O relaxamento do músculo liso vascular foi dependente da presença de endotélio funcional.

16.124

O EFEITO DA PRIVAÇÃO DE SONO NO PERFIL LIPÍDICO DE RATAS. ¹Antunes, I. B.; ²Andersen, M. L.; ²Papale, L. A.; ²Tufik, S. ¹Ginecologia UNIFESP; ²Psicobiologia UNIFESP

Objetivo:

Estudar os efeitos da privação de sono (PS) no perfil lipídico de ratas com ciclo estral regular.

Métodos e Resultados:

Após a avaliação basal de 88 fêmeas por 14 dias, estas foram distribuídas em dois grupos: controle ou PS. Cada grupo apresentava 11 ratas em cada fase do ciclo estral (proestro, estro, metaestro e diestro). O esfregaço vaginal foi realizado diariamente durante os quatro dias de PS ou período equivalente no grupo controle. Após esse período, as ratas foram sacrificadas para coleta de sangue e posterior dosagem de marcadores cardiovasculares (triglicérides, colesterol total e frações). Os resultados foram analisados pelo teste t student (média±DP).

Os resultados indicam que as ratas que estavam em proestro (50,1±13,5; p<0,01), estro (47,5±8,8; p<0,001) e diestro (46,5±8,5; p<0,02) após 96h de PS apresentaram uma redução dos valores de triglicérides quando comparadas ao respectivo grupo controle (71,6±14,7; 71,1±12,5; 56,4±8,5) . Os níveis de triglicérides de ratas em metaestro após 96h de PS permaneceram estatisticamente

iguais aos do respectivo grupo controle. Os valores de HDL e LDL não apresentaram diferenças entre os grupos. No entanto, houve uma redução dos valores de colesterol total de ratas em estro ($47,7 \pm 8,6$; $p < 0,02$) após 96h de PS quando comparados ao respectivo grupo controle ($56,1 \pm 5,8$). Os demais grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação aos valores de colesterol total.

Conclusões:

As mulheres durante a vida reprodutiva apresentam riscos reduzidos de doenças cardiovasculares comparados aos homens. A variação hormonal feminina associada a PS mostrou contribuir para a redução dos níveis de triglicérides em ratas. Portanto, nesse caso, o efeito de proteção observado após PS nas ratas que apresentam ciclo hormonal regular pode contribuir para o entendimento da ação dos hormônios sexuais femininos nos marcadores cardiovasculares.

16.125

O PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO MIOCÁRDIO É INFLUENCIADO PELA FONTE DOS LIPÍDIOS DA DIETA. Fiamoncini, J.; Deschamps, F. C.; Bioquímica UNIVALI

Objetivo:

Muitos estudos têm relatado os efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados (PUFAS) na fisiopatologia do sistema cardiovascular. Neste estudo avaliou-se a composição dos ácidos graxos (AG) no miocárdio de ratos Wistar machos em função da ingestão de dietas contendo diferentes teores de óleo de sardinha e banha de suínos.

Métodos e Resultados:

Durante 13 semanas os animais foram tratados com dieta controle (normolipídica), duas dietas onde a ração controle foi acrescida de óleo de sardinha (4 e 10%) e mais duas com banha suína acrescida nas mesmas proporções. A partir da 14ª semana até o final do experimento (17ª semana) todos os grupos passaram a receber a dieta controle. Na 13ª e 17ª semanas coletou-se o coração de metade dos animais. Os lipídios totais do miocárdio e das rações foram extraídos e seu perfil em AG determinado por cromatografia gasosa. Os principais AG detectados no miocárdio foram o palmítico, esteárico, oleico, linoleico, araquidônico e docosahexaenóico (DHA) (ver figura 1). Observou-se diminuição da concentração de ácido araquidônico nos grupos que tiveram as dietas hiperlipídicas substituídas pela controle após a 14ª semana (figura 1). Este resultado chamou atenção já que o ácido linoleico, que é precursor do araquidônico esteve presente em maior proporção na dieta controle. Isto sugere um efeito induzido pela dieta hiperlipídica, onde o ácido araquidônico pode ter participado como mediador. Além disso, a concentração de DHA no miocárdio diminuiu na segunda coleta (figura 1), estando fortemente relacionada com a concentração deste na dieta (dados não apresentados).

Conclusões:

Estes resultados podem auxiliar na elucidação dos mecanismos de ação dos PUFA como protetores do sistema cardiovascular. Além disso, podemos afirmar que o perfil lipídico da dieta afetou a composição em AG do miocárdio, e isto deve estar relacionado com a reconhecida influência dos hábitos alimentares no sistema cardiovascular.

16.126

PARTICIPAÇÃO DAS ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E DA VIA PI3-QUINASE/AKT NO EFEITO RELAXANTE DE UM EXTRATO DE CASCAS DE UVAS VITIS LABRUSCA EM CORONÁRIA DE PORCO. ¹Madeira, S. V. F.; ²Chataigneau, M.; ²Chataigneau, T.; ¹Soares de Moura, R.; ²Schini-Kerth, V. B.; ¹Farmacologia e Psicobiologia, UERJ; ²Farmácia ULP

Objetivo:

O extrato de cascas de uvas *Vitis labrusca* (GSE) possui potente efeito relaxante, em vasos de resistência, mediado pelo óxido nítrico (NO) e fator hiperpolarizante (EDHF). Nosso trabalho, tem como objetivo examinar se há participação das espécies reativas de oxigênio e da via PI3-quinase/Akt no efeito relaxante do GSE.

Métodos e Resultados:

Anéis da artéria coronária de porco foram montados em câmaras orgânicas contendo Krebs para medida da variação da tensão isométrica. O nível de fosforilação da Akt e da NO sintase endotelial (eNOS) foi avaliado por Western blot em cultura de células endoteliais da coronária de

porco. O GSE (1-300ug/ml) produziu relaxamento dependente da concentração (IC50=48,5ug/ml; n=7) que foi reduzido significativamente ($P<0,05$) pelo N ω -nitro-L-arginina (L-NA; 100umol/L; IC50=116,3ug/ml; n=6) e abolido pela combinação de L-NA com caribdotoxina mais apamina (100nmol/L; n=5), MnTMPyP (100umol/L; n=6) e PEG-catalase (500U/ml; n=6). O efeito relaxante do GSE permaneceu inalterado após tratamento com SOD ou catalase nativa. Os inibidores da Src quinase (PP2; 30 uM) e da via PI3-quinase/Akt (wortmannin; 30uM) aboliram a resposta vasodilatadora do GSE, enquanto que inibidores da p38 MAPK (SB203580), da ERK1/2 (PD98059) e da JUNK (L-JNKI) não modificaram a resposta, n=6 para cada grupo. A fosforilação produzida pelo GSE (300ug/ml) na Akt (4,2 unidades relativa; n=6) e na eNOS (3,5 unidades relativa; n=6) em cultura de células endoteliais, máxima no tempo de 10 minutos, foi abolida pelos inibidores da MnTMPyP, PEG-catalase, wortmannin, LY294002 (inibidor da via PI3/quinase) e PP2.

Conclusões:

Nossos resultados indicam que o relaxamento mediado pelo NO, produzido pelo GSE, é mediado pelas espécies reativas de oxigênio, as quais ativam a eNOS pela via PI3-quinase/Akt com participação da Src quinase.

16.127

SAMPLE ENTROPY IN THE ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR DYNAMICS AND ITS CORRELATION TO AGING AND CONGESTIVE HEART FAILURE. ¹Takahashi, D. Y.; ²Baccala, L. A.; ¹Sameshima, K.; ¹Radiologia FMUSP; ²Escola Politécnica USP

Objetivo:

New tools derived from nonlinear dynamic systems revealed that the higher homeostatic capability is correlated with cardiovascular system state being able to generate more erratic heart beating rhythm, i.e. with higher complexity when at rest. Thus one may conjecture that a cardiovascular system with higher complexity is able to adapt more easily to a larger dynamic range allowing better homeostatic control. In this work the usefulness of a simple statistics for measuring complexity in temporal patterns known as sample entropy is shown by analyzing its relationship to aging process and congestive heart failure diagnosis.

Métodos e Resultados:

Sample entropy of the difference of RR interbeat interval data from 20 control subjects and 29 patients with congestive heart failure diagnosis (NYHA class 1 to 4) were calculated. Data were obtained from free electronic access PhysioBank archive (<http://physionet.incor.usp.br/physiobank>). Correlation analysis of sample entropy values and age revealed a significant negative correlation, $r=-0.584$ ($p<0.001$). A logistic regression fitting was carried out to test for spurious correlation. The fitted model attained a sensitivity of 93% specificity of 80% in the prediction of diagnosis. Both, sample entropy and age coefficients, were found significant in the model ($p<0.05$), negatively correlated with disease diagnosis.

Conclusões:

Our results show that sample entropy declines with age and is significantly diminished in patients with congestive heart failure. Because sample entropy is easily computed from data collected from ubiquitous digital biomedical monitoring systems, its utility could be tested in a wide range of clinical protocols.

16.128

UTILIZAÇÃO DA TERAPIA ULTRA-SÔNICA DE BAIXA INTENSIDADE NA REDUÇÃO DA LIPODISTROFIA GINÓIDE – UMA TERAPIA SEGURA OU UM RISCO CARDIOVASCULAR TRANSITÓRIO? Cirqueira, J. P.; Gonçalves, W. L. S.^{**}; Soares, L. S.^{**}; Abreu, G. R.; ⁵ Moyses, M. R. Ciências Fisiológicas UFES

Objetivo:

A difusão do ultra-som como método terapêutico (TUS) corroborou o perfil de segurança observado na prática médica; porém, nem sempre baseado em estudos sistemáticos, sugerindo medidas de cautela e otimização da técnica em sua utilização. O objetivo deste estudo foi verificar o risco cardiovascular, através do perfil lipídico e glicêmico, pressão arterial média (PAM) e reatividade coronariana de ratas férteis submetidas à (TUS) de baixa intensidade (3MHz), no tratamento da lipodistrofia ginóide (celulite).

Métodos e Resultados:

Utilizamos ratas Wistar (300g), separadas em 2 grupos (n=5): controle e TUS; sob anestesia foram submetidas a TUS em modo pulsado, com $P=1,0W/cm^2$ e $F=16$ Hz, na região inguinal direita em $A^2=3cm^2$, durante 3 min por 10 dias, com intervalo de 2 dias para cada 5 sessões. Ao final do tratamento, a PAM foi mensurada, as ratas foram anestesiadas, o sangue foi coletado para dosagem do perfil lipídico e glicêmico. A seguir, o coração foi isolado e perfundido com solução Krebs modificada (Técnica de g). Verificamos μ Langendorff) e realizada curva dose-resposta de adenosina (4-64 aumento ($P<0,01$) da PAM no grupo TUS (115 ± 1) vs (104 ± 2) mmHg no grupo controle. A pressão de perfusão coronariana basal reduziu ($P<0,01$) de 96 ± 2 mmHg no grupo controle para 76 ± 1 mmHg no grupo TUS. O perfil lipídico mostrou diferenças significativas no LDL ($10\pm 0,5$ vs 13 ± 1 mg/dL), HDL (61 ± 1 vs $56\pm 0,5$ mg/dL), triglicérides ($28\pm 1,5$ vs 93 ± 5 mg/dL), glicemia em jejum (101 ± 1 vs $142\pm 6,5$ mg/dL) nos grupos controle e TUS, respectivamente. Na reatividade coronariana, houve uma atenuação significativa à resposta vasodilatadora a adenosina em todas as doses.

Conclusões:

A TUS altera os parâmetros hemodinâmicos e os níveis de lipídios e glicose séricos durante e imediatamente após o uso em ratas, além de ocasionar redução na vasodilatação induzida por adenosina. Portanto, a TUS implica em risco cardiovascular transitório.