



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E BIOFÍSICA

ESTUDO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL DE REPOUSO E APÓS BLOQUEIO FARMACOLÓGICO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO EM RATOS JOVENS E VELHOS

Este exemplar corresponde à redação final
da tese da autoria pelo (s) candidato (a)
Lilian Pinto da Silva
e aprovada pela Comissão Julgadora
Roseli
30/06/99

Autor: **Lilian Pinto da Silva**
Orientador: **Prof. Dr. Lourenço Gallo Jr.**
Co-Orientadora: **Profa. Dra. Roseli Golfetti**

Tese apresentada ao Instituto de Biologia da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do Título de Mestre Ciências
Biológicas, área de Fisiologia.

Junho 1999

9916262



| | |
|--------------|-----------|
| UNIDADE | BC |
| N.º CHAMADA: | |
| Ex. | |
| N.º | 38545 |
| DATA | 22/9/99 |
| PREÇO | R\$ 11,00 |
| DATA | 27/08/99 |
| N.º CPD | |

CM-00125662-7

**FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA - UNICAMP**

Silva, Lilian Pinto da

Si38e

Estudo da frequência cardíaca e pressão arterial de repouso e após bloqueio farmacológico do sistema nervoso autônomo em ratos jovens e velhos/Lilian Pinto da Silva. -- CampinaSP: [s.n.], 1999.

158f.:ilus.

Orientador: Lourenço Gallo Jr.

Co-Orientadora: Roseli Golfetti

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Biologia.

1. Rato como animal de laboratório. 2. Sistema cardiovascular.
3. Sistema Nervoso autônomo. I. Gallo Jr., Lourenço. Universidade
Estadual de Campinas. Instituto de Biologia. III. Título.

Local e data: Campinas, 30 de junho de 1999.

Banca Examinadora:

Titulares

Prof. Dr. Lourenço Gallo Jr. (orientador)

Prof. Dr. Kleber Franchini

Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei

[Handwritten signatures]

[Handwritten signature]

Suplente:

Prof. Euclides Custódio Lima-Filho

RESUMO

Neste trabalho o comportamento das variáveis, frequência cardíaca e pressão arterial de repouso foram estudadas antes, e após bloqueio farmacológico em ratos Wistar jovens (n = 12) e velhos (n = 6). Os animais foram submetidos a cateterização da artéria carótida e veia jugular, e a implantação de eletrodos em posição subcutânea. A frequência cardíaca foi obtida a partir do registro eletrocardiográfico e a pressão arterial medida diretamente por meio de cânula conectada a um transdutor de pressão. As atividades simpática e vagal foram avaliadas por bloqueio farmacológico do SNA, empregando-se doses fracionadas de atropina e propranolol, por via endovenosa. A frequência cardíaca controle foi medida antes dos procedimentos de administração das drogas, e a frequência cardíaca intrínseca medida após o duplo bloqueio farmacológico. Os resultados mostraram que: a frequência cardíaca controle e a intrínseca dos ratos velhos comparadas às dos jovens apresentaram valores mais baixos; em relação ao efeito simpático, efeito vagal, tônus simpático e tônus vagal não foram identificadas diferenças entre os animais jovens e velhos; a pressão arterial sistólica e a média dos ratos velhos apresentaram valores mais baixos do que a dos jovens, entretanto em relação a pressão arterial diastólica não foi identificada diferença. Assim, a diminuição da frequência cardíaca controle e da frequência cardíaca intrínseca observada nos ratos velhos em relação aos jovens com a abordagem experimental empregada, sugere que essa alteração não é dependente dos mecanismos de controle autonômico.

ABSTRACT

In this study the behavior of the variables, heart rate and arterial pressure, at the rest were studied before and after pharmacological blockade in young ($n = 12$) and old ($n = 6$) Wistar rats. The animals were submitted to surgery. Two catheters were implanted into carotida artery and jugular vein and electrodes were implanted subcutaneously. The heart rate was obtained from ECG and direct measure of arterial pressure was obtained from pressure transducer. The vagal and sympathetic activities were assessed from pharmacological blockade of the autonomic nervous system, with fractionated doses of atropine and propranolol, endovenously. The control heart rate was measured before procedures of drugs administration and intrinsic heart rate measured after pharmacological blockade. The results showed that: control and intrinsic heart rate of old rats were lower than that observed in young rats; there were no differences between old and young rats as regards vagal and sympathetic effects, vagal and sympathetic tonus; the systolic and mean arterial pressure of old rats were lower than that observed in young rats, however, there were no differences between old and young rats as regards diastolic arterial pressure. Then, the reduction of control and intrinsic heart rate observed in old rats regarding young rats with the experimental approach employed, suggests that this alteration are no dependent on mechanisms of autonomic control.

DEDICO

*Aqueles que me deram a vida, e muitas oportunidades de “crescer e ser feliz”,
com simplicidade e mansidão, Mara e Laurinho.*

*Ao meu namorado Fernando, que sempre está ao meu lado com muita
paciência, vontade de ajudar e amor.*

*Aos meus irmãos Daniel e Maria Clara, que por amá-los tanto, mesmo estando
distantes, são sinônimo de muita alegria e amor à vida.*

Ao meu sobrinho Davi, que me ensinou a “encarar a vida de frente”.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À profa. Dra. Roseli Golfetti

Seu incentivo, ajuda e paciência foram fundamentais para a elaboração desta dissertação. Muito obrigada pela amizade, pela confiança, e pelo aprendizado adquirido com você durante o desenvolvimento desta pesquisa no Laboratório de Fisiologia do Exercício.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à todos, que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo, em particular:

Ao prof. Dr. Lourenço Gallo Júnior, pelos conhecimentos transmitidos, pela confiança, e pela oportunidade de concretizar o ideal de apresentar essa dissertação de mestrado.

Ao prof. Dr. Luiz Eduardo Barreto Martins, pelo carinho, pela amizade, pelos ensinamentos, e pelo “socorro” nos apuros experimentais.

Ao prof. Dr. Euclides Cústódio Lima Filho, pelo carinho e paciência, e por “me colocar sempre para trabalhar”; sem a sua colaboração imprescindível tudo ficaria muito mais difícil.

Ao prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei, meu professor da graduação, que sempre admirei e respeitei e, cujo apoio e incentivo são muito importantes na minha carreira acadêmica.

Ao prof. Dr. Eduardo Moacir Krieger, Luciana Kalil, Mara e Edson Moreira pelo aprendizado da técnica experimental.

Aos professores do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da UNICAMP, pelos conhecimentos transmitidos.

Aos professores do Departamento de Fisioterapia da Faculdade de Medicina da UFJF, meus companheiros de trabalho, pela compreensão, apoio e incentivo.

À todos os *funcionários da Faculdade de Educação Física* da UNICAMP, que de várias formas participaram e viabilizaram a concretização deste trabalho.

À Alexandra, Sônia e Ivo, secretários do *Departamento de Fisiologia*, e à todas as *funcionárias da Secretaria de Pós-graduação do Instituto de Biologia* da UNICAMP, que auxiliaram na apresentação deste trabalho.

À *Dulce*, bibliotecária da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, pela ajuda na organização e redação das referências bibliográficas.

À *D. Lair*, por infinitas vezes fazer mais do que ajudar. Graças ao seu companheirismo, atenção e carinho materno “eu estou na linha”.

Aos amigos e muito mais do que companheiros de trabalho: *Beatriz, Érica, Fabiana, Giovana, Iraídes, Marília, Marilita, Mário, Marques, Neto, Olival, Roberto, Patrícia, Vera, Verinha*, que sempre me incentivaram, me fizeram sorrir nos momentos difíceis e me auxiliaram muito nos momentos de dúvida.

Aos *amigos do Laboratório de Biomecânica* da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, por tornarem o nosso trabalho no Laboratório de Fisiologia do Exercício muito mais divertido e prazeroso.

Aos *amigos do Departamento de Fisiologia e Biofísica* do Instituto de Biologia da UNICAMP, que embora nem sempre estivemos próximos, me auxiliaram todas as vezes em que precisei.

Ao *Fernando*, pelo amor, carinho, atenção, paciência e "ajuda matemática".

À minha *vó Guiomar* e toda a minha família, por serem para mim exemplo de luta e união.

Às amigas, *Adriane e Iraídes*, que sempre estiveram comigo, tanto nas vitórias quanto nas derrotas da vida de mestranda.

Às amigas *Carmelina e Luciana*, que o tempo todo me fazem acreditar que as coisas vão dar certo.

À *D. Zoráide* e *Sr. Carlos* pela atenção, carinho e colaboração na ilustração do arranjo experimental.

Ao CNPq e FAEP pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| RESUMO | i |
| ABSTRACT | ii |
| AGRADECIMENTOS | iii |
| SUMÁRIO | viii |
| LISTA DE QUADROS | x |
| LISTA DE FIGURAS | x |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| O sistema nervoso autônomo | 2 |
| Atuação do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular | 3 |
| O envelhecimento | 7 |
| 2. OBJETIVOS | 15 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS | 16 |
| 3.1. Animais experimentais | 16 |
| 3.2. Grupos experimentais | 16 |
| 3.3. Arranjo experimental para obtenção das medidas de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) | 17 |
| 3.3.1. Confecção de eletrodos e catéteres | 17 |
| 3.3.2. Técnicas cirúrgicas | 19 |
| <u>Cateterização venosa e arterial</u> | 19 |
| <u>Implantação dos eletrodos</u> | 21 |
| 3.4. Protocolo experimental | 22 |
| <u>1º dia</u> | 22 |
| <u>2º dia</u> | 24 |
| <u>3º dia</u> | 24 |
| 3.5. Sistemas de registro das variáveis cardiovasculares | 26 |
| 3.6. Análise estatística | 30 |

| | |
|---|-----|
| 4. RESULTADOS | 31 |
| 4.1. Características biométricas dos animais estudados | 31 |
| 4.2. Variáveis cardiovasculares | 34 |
| Frequência cardíaca (FC) | 34 |
| Pressão arterial (PA) | 60 |
| <u>Pressão arterial sistólica (PAS)</u> | 61 |
| <u>Pressão arterial diastólica (PAD)</u> | 74 |
| <u>Pressão arterial média (PAM)</u> | 86 |
| 5. DISCUSSÃO | 99 |
| Considerações sobre o protocolo experimental | 99 |
| Características biométricas da amostra | 101 |
| Frequência cardíaca | 102 |
| Pressão arterial | 106 |
| <u>Pressão arterial sistólica (PAS)</u> | 106 |
| <u>Pressão arterial diastólica (PAD)</u> | 109 |
| <u>Pressão arterial média (PAM)</u> | 111 |
| 6. CONCLUSÕES | 114 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 115 |
| ANEXO I | 125 |
| ANEXO II | 129 |
| ANEXO III | 135 |
| ANEXO IV | 139 |
| ANEXO V | 153 |

LISTA DE QUADROS

| | | |
|-----|---|----|
| 3.1 | Distribuição dos animais dos grupos jovem e velho no protocolo experimental..... | 26 |
| 4.1 | Valores do comportamento da FC (bpm), expressos em mediana, durante os experimentos no 1° e 3° dia do protocolo experimental dos grupos jovem e velho | 39 |
| 4.2 | Valores do comportamento da PAS (mmHg), expressos em mediana, durante os experimentos no 1° e 3° dia do protocolo experimental dos grupos jovem e velho | 66 |
| 4.3 | Valores do comportamento da PAD (mmHg), expressos em mediana, durante os experimentos no 1° e 3° dia do protocolo experimental dos grupos jovem e velho | 79 |
| 4.4 | Valores do comportamento da PAM (mmHg), expressos em mediana, durante os experimentos no 1° e 3° dia do protocolo experimental dos grupos jovem e velho | 91 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Representação esquemática da neurotransmissão nos nervos periféricos | 4 |
| 3.1 | Curvas de sobrevivência de ratos machos e fêmeas da linhagem Wistar Hannover (BUREK, HOLLANDER, 1980) | 17 |
| 3.2 | Catéteres venoso e arterial; eletrodos da região dorsal e ventral | 18 |
| 3.3 | Pinos de conexão dos eletrodos | 19 |
| 3.4 | Terminação em anéis dos eletrodos | 19 |
| 3.5 | Extremidade proximal do catéter | 19 |
| 3.6 | Procedimentos para o estudo dos efeitos do aumento de volume (2° dia) e bloqueio completo da atuação do sistema nervoso autônomo sobre as variáveis estudadas (1° e 3° dia) | 25 |
| 3.7 | Registro ECG, FC instantânea, pressão arterial pulsátil (PAS/PAD) e pressão arterial média (PAM) | 28 |
| 3.8 | Esquema ilustrativo da instrumentação para registro das variáveis cardiovasculares | 29 |
| 4.1 | Valores de peso corporal do grupo jovem durante o protocolo experimental | 32 |
| 4.2 | Valores de peso corporal do grupo velho durante o protocolo experimental | 32 |
| 4.3 | Valores de peso corporal dos grupos jovem e velho inicial, 1°, 2°, 3° dia do protocolo experimental | 33 |
| 4.4 | Valores da frequência cardíaca de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1° dia do protocolo experimental (A + P) | 35 |
| 4.5 | Valores da frequência cardíaca de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3° dia do protocolo experimental (P + A) | 35 |
| 4.6 | Valores da frequência cardíaca de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1° dia do protocolo experimental (P + A) | 36 |
| 4.7 | Valores da frequência cardíaca de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3° dia do protocolo experimental (A + P) | 36 |
| 4.8 | Valores da frequência cardíaca de 6 animais do grupo jovem e 2 animais do grupo velho durante o experimento no 1° dia do protocolo experimental (A + P) | 37 |

| | | |
|------|---|----|
| 4.9 | Valores da frequência cardíaca de 6 animais do grupo jovem e 2 animais do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (P + A) | 37 |
| 4.10 | Valores da frequência cardíaca de 6 animais do grupo jovem e 4 animais do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (P + A) | 38 |
| 4.11 | Valores da frequência cardíaca de 6 animais do grupo jovem e 4 animais do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (A + P) | 38 |
| 4.12 | Variação dos valores de frequência cardíaca, expressos em porcentagem, obtidos no 3º minuto após a administração de cada uma das 5 doses de atropina no grupo jovem | 42 |
| 4.13 | Variação dos valores de frequência cardíaca, expressos em porcentagem, obtidos no 5º minuto após administração de cada uma das 5 doses de propranolol no grupo jovem | 43 |
| 4.14 | Variação dos valores de frequência cardíaca, expressos em porcentagens, obtidos no 3º minuto após administração de cada uma das 5 doses de atropina no grupo velho | 44 |
| 4.15 | Variação dos valores de frequência cardíaca, expressos em porcentagem, obtidos no 5º minuto após administração de cada uma das 5 doses de propranolol no grupo velho | 45 |
| 4.16 | Valores de frequência cardíaca <i>controle</i> (FCc) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B)..... | 47 |
| 4.17 | Valores de frequência cardíaca <i>antes do duplo bloqueio</i> (FCadb) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 48 |
| 4.18 | Valores de frequência cardíaca <i>5 minutos após duplo bloqueio</i> (FCdb (5')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 48 |
| 4.19 | Valores de frequência cardíaca <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (FCdb (15')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 49 |
| 4.20 | Valores de frequência cardíaca <i>controle</i> (FCc) e frequência cardíaca <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (FCdb (15')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 50 |
| 4.21 | Valores de frequência cardíaca <i>controle</i> (FCc) dos grupos jovem e velho | 51 |
| 4.22 | Valores de frequência cardíaca <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> dos grupos jovem e velho | 51 |
| 4.23 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático (A) e vagal (B) no grupo jovem | 54 |
| 4.24 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático (A) e vagal (B) no grupo velho | 54 |
| 4.25 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático (A) e vagal (B) no grupo jovem | 55 |
| 4.26 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático (A) e vagal (B) no grupo velho | 55 |
| 4.27 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático e vagal no grupo jovem ... | 56 |
| 4.28 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático e vagal no grupo velho | 56 |
| 4.29 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático e vagal no grupo jovem ... | 57 |
| 4.30 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático e vagal no grupo velho | 57 |
| 4.31 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático nos grupos jovem e velho | 58 |
| 4.32 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito vagal nos grupos jovem e velho | 59 |
| 4.33 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático nos grupos jovem e velho | 59 |
| 4.34 | Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus vagal nos grupos jovem e velho | 60 |
| 4.35 | Valores da pressão arterial sistólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (A + P) | 62 |

| | | |
|------|---|----|
| 4.36 | Valores da pressão arterial sistólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (P + A) | 62 |
| 4.37 | Valores da pressão arterial sistólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (P + A) | 63 |
| 4.38 | Valores da pressão arterial sistólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (A + P) | 63 |
| 4.39 | Valores da pressão arterial sistólica de 6 animais do grupo jovem e 2 animais do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (A + P) | 64 |
| 4.40 | Valores da pressão arterial sistólica de 6 animais do grupo jovem e 2 animais do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (P + A) | 64 |
| 4.41 | Valores da pressão arterial sistólica de 6 animais do grupo jovem e 4 animais do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (P + A) | 65 |
| 4.42 | Valores da pressão arterial sistólica de 6 animais do grupo jovem e 4 animais do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (A + P) | 65 |
| 4.43 | Valores de pressão arterial sistólica <i>controle</i> (PASc) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B)..... | 68 |
| 4.44 | Valores de pressão arterial sistólica <i>antes do duplo bloqueio</i> (PASadb) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 69 |
| 4.45 | Valores de pressão arterial sistólica <i>5 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (5')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 69 |
| 4.46 | Valores de pressão arterial sistólica <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 70 |
| 4.47 | Valores de pressão arterial sistólica <i>controle</i> (PASc) e pressão arterial sistólica <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo jovem | 71 |
| 4.48 | Valores de pressão arterial sistólica <i>controle</i> (PASc) e pressão arterial sistólica <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo velho | 71 |
| 4.49 | Valores de pressão arterial sistólica <i>controle</i> (PASc) dos grupos jovem e velho | 72 |
| 4.50 | Valores de pressão arterial sistólica <i>15 minutos após o duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) dos grupos jovem e velho | 73 |
| 4.51 | Valores da pressão arterial diastólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (A + P) | 75 |
| 4.52 | Valores da pressão arterial diastólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (P + A) | 75 |
| 4.53 | Valores da pressão arterial diastólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (P + A) | 76 |
| 4.54 | Valores da pressão arterial diastólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (A + P) | 76 |
| 4.55 | Valores da pressão arterial diastólica de 6 animais do grupo jovem e 2 animais do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (A + P) | 77 |
| 4.56 | Valores da pressão arterial diastólica de 6 animais do grupo jovem e 2 animais do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (P + A) | 77 |

| | | |
|------|---|----|
| 4.57 | Valores da pressão arterial diastólica de 6 animais do grupo jovem e 4 animais do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (P + A) | 78 |
| 4.58 | Valores da pressão arterial diastólica de 6 animais do grupo jovem e 4 animais do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (A + P) | 78 |
| 4.59 | Valores de pressão arterial diastólica <i>controle</i> (PASc) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B)..... | 81 |
| 4.60 | Valores de pressão arterial diastólica <i>antes do duplo bloqueio</i> (PASadb) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 81 |
| 4.61 | Valores de pressão arterial diastólica <i>5 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (5')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 82 |
| 4.62 | Valores de pressão arterial diastólica <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 82 |
| 4.63 | Valores de pressão arterial diastólica <i>controle</i> (PASc) e pressão arterial sistólica <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo jovem | 83 |
| 4.64 | Valores de pressão arterial diastólica <i>controle</i> (PASc) e pressão arterial sistólica <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo velho | 84 |
| 4.65 | Valores de pressão arterial diastólica <i>controle</i> (PASc) dos grupos jovem e velho | 85 |
| 4.66 | Valores de pressão arterial diastólica <i>15 minutos após o duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) dos grupos jovem e velho | 85 |
| 4.67 | Valores da pressão arterial média de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (A + P) | 87 |
| 4.68 | Valores da pressão arterial média de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (P + A) | 87 |
| 4.69 | Valores da pressão arterial média de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (P + A) | 88 |
| 4.70 | Valores da pressão arterial média de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (A + P) | 88 |
| 4.71 | Valores da pressão arterial média de 6 animais do grupo jovem e 2 animais do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (A + P) | 89 |
| 4.72 | Valores da pressão arterial média de 6 animais do grupo jovem e 2 animais do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (P + A) | 89 |
| 4.73 | Valores da pressão arterial média de 6 animais do grupo jovem e 4 animais do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental (P + A) | 90 |
| 4.74 | Valores da pressão arterial média de 6 animais do grupo jovem e 4 animais do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental (A + P) | 90 |
| 4.75 | Valores de pressão arterial média <i>controle</i> (PASc) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B)..... | 93 |
| 4.76 | Valores de pressão arterial média <i>antes do duplo bloqueio</i> (PASadb) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 94 |
| 4.77 | Valores de pressão arterial média <i>5 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (5')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 94 |

| | | |
|------|--|----|
| 4.78 | Valores de pressão arterial média <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo jovem (A) e do grupo velho (B) | 95 |
| 4.79 | Valores de pressão arterial média <i>controle</i> (PASc) e pressão arterial sistólica <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo jovem | 96 |
| 4.80 | Valores de pressão arterial média <i>controle</i> (PASc) e pressão arterial sistólica <i>15 minutos após duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) do grupo velho | 96 |
| 4.81 | Valores de pressão arterial média <i>controle</i> (PASc) dos grupos jovem e velho | 97 |
| 4.82 | Valores de pressão arterial média <i>15 minutos após o duplo bloqueio</i> (PASdb (15')) dos grupos jovem e velho | 98 |

1. INTRODUÇÃO

O aumento da idade da população, o estilo de vida atual, as doenças do sistema cardiovascular associadas ao envelhecimento, incluindo coronariopatia, insuficiência cardíaca e hipertensão, em humanos, têm estimulado a investigação de populações senescentes (DOCHERTY, 1990; FOLKOW, SVANBORG, 1993; LAKATTA, 1993).

A condição ideal para o estudo do comportamento do sistema cardiovascular, no processo de envelhecimento em humanos, seria a realização de estudos longitudinais, com um controle dos hábitos de vida e acompanhamento médico para obtenção de resultados que indicassem as alterações do organismo decorrentes do envelhecimento fisiológico. Porém é difícil, tendo-se em vista o tempo de duração da vida, como também limitações quanto à procedimentos invasivos e ainda, pelo fato de que as diferenças observadas podem estar associadas ao estilo de vida individual e às patologias.

Assim, o estudo das mudanças fisiológicas do sistema cardiovascular, decorrentes do aumento da idade no homem, torna-se limitado devido a questões éticas, relacionadas às técnicas experimentais, e problemas de ordem econômica (WEINDRUCH, 1995).

Neste contexto é que, o modelo experimental mais utilizado, até o presente, em pesquisas sobre o envelhecimento do sistema cardiovascular tem sido o rato (LAKATTA, 1993; FOLKOW, SVANBORG, 1993). Este modelo experimental é bastante favorável, considerando-se que ratos apresentam tempo de sobrevida máxima de 48 meses, as questões éticas envolvidas nos procedimentos experimentais invasivos não impõem limites tão restritos quanto à outros animais, como o cão, coelho e gato e, as condições ambientais e de vida, como ingestão de alimentos e água, são controladas (BUREK, HOLLANDER, 1980; WEINDRUCH, 1995).

Além disso, GILL et. al. (1989) e FOLKOW, SVANBORG (1993) relatam que ratos raramente desenvolvem aterosclerose. Os ratos da linhagem Fischer 344 não são susceptíveis ao desenvolvimento de aterosclerose (TANABE, BUÑAG, 1989) e hipertensão (McLEAN, GOLDBERG, ROBERTS, 1983) ao longo do seu período de vida.

A eficiência do sistema cardiovascular é controlada pela interação de diversas variáveis, altamente interdependentes, que por meio do sistema nervoso autônomo, regulam as variáveis cardiovasculares de frequência cardíaca, pré-carga, pós-carga, fluxo coronariano e propriedades contráteis intrínsecas do miocárdio, e o estado contrátil da vasculatura (XIAO, LAKATTA, 1992; LAKATTA, 1993).

As alterações da função cardiovascular podem ser causadas por mudanças nos mecanismos intrínsecos dessas variáveis cardiovasculares e ou na modulação exercida pelo sistema nervoso autônomo sobre elas (LAKATTA, 1987). De acordo com DOCHERTY (1990), o comportamento do sistema cardiovascular no envelhecimento pode estar associado a um conjunto de alterações no controle autonômico, entre outras modificações.

Porém, o conhecimento destes mecanismos está longe de permitir informações conclusivas a respeito da fisiologia do sistema cardiovascular no envelhecimento.

O sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (S.N.A.), também chamado de visceral ou neurovegetativo, é constituído por duas subdivisões que são as alças simpática e parassimpática ou vagal, cujo papel principal é assegurar a homeostasia, ou seja, manter as condições de equilíbrio dinâmico do meio interno (GREEN,1990; LEFKOWITZ, HOFFMAN, TAYLOR, 1996; DOCHERTY, 1996).

As condições homeostáticas do meio interno são mantidas por meio de receptores sensoriais periféricos, cujas fibras aferentes transmitem as informações ao sistema nervoso central, onde estas são processadas e as respostas apropriadas retransmitidas aos sítios efetores, via fibras eferentes autonômicas, que desencadeiam os ajustes fisiológicos (GREEN, 1990).

Os sinais periféricos alcançam o sistema nervoso central através de vias ascendentes espinobulbar. O hipotálamo e o núcleo do trato solitário são considerados os principais locais de integração das funções do S.N.A., pois sua estimulação ativa vias bulbo-

espinhais e produção hormonal que conduzem respostas autonômicas (LEFKOWITZ, HOFFMAN, TAYLOR, 1996).

Do ponto de vista anatômico, as eferências autonômicas dividem-se em fibras eferentes simpáticas, que deixam o sistema nervoso central na porção toracolombar da medula e, as fibras eferentes vagais, que deixam o sistema nervoso central nas porções cranial e sacral. As fibras autonômicas pré-ganglionares simpáticas, as pré e pós-ganglionares vagais tem como neurotransmissor a acetilcolina. A noradrenalina é o neurotransmissor das fibras pós-ganglionares simpáticas, embora seja conhecida a existência de fibras pós-ganglionares que liberam acetilcolina como neurotransmissor, de acordo com a figura 1.1 (GREEN,1990).

A ação autonômica simpática e vagal é mediada no órgão efector via, respectivamente, receptores colinérgicos do tipo muscarínico (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 e M_5) e, receptores adrenérgicos do tipo β , de subtipos β_1 , β_2 , β_3 e β_4 ? e, do tipo α , de subtipos α_1 e α_2 (GREEN,1990; LEFKOWITZ, HOFFMAN, TAYLOR, 1996; KAUMANN, MOLENAAR, 1997; MOLENAAR, SARSERO, KAUMANN, 1997).

Atuação do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular

O sistema cardiovascular é inervado por ambas as alças autonômicas, e apesar da ação antagônica entre ambas, o grau de atividade dos órgãos e tecidos num dado momento, representa a integração de influências dos dois componentes (LEFKOWITZ, HOFFMAN, TAYLOR, 1996).

No coração de várias espécies animais, a modulação simpática ocorre por meio de receptores β -adrenérgicos (β_1 , β_2 , β_4 ?), cuja ativação induz aumento da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, promovendo efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos (LEFKOWITZ, HOFFMAN, TAYLOR, 1996; KAUMANN, MOLENAAR, 1997; SANTOS, 1998).

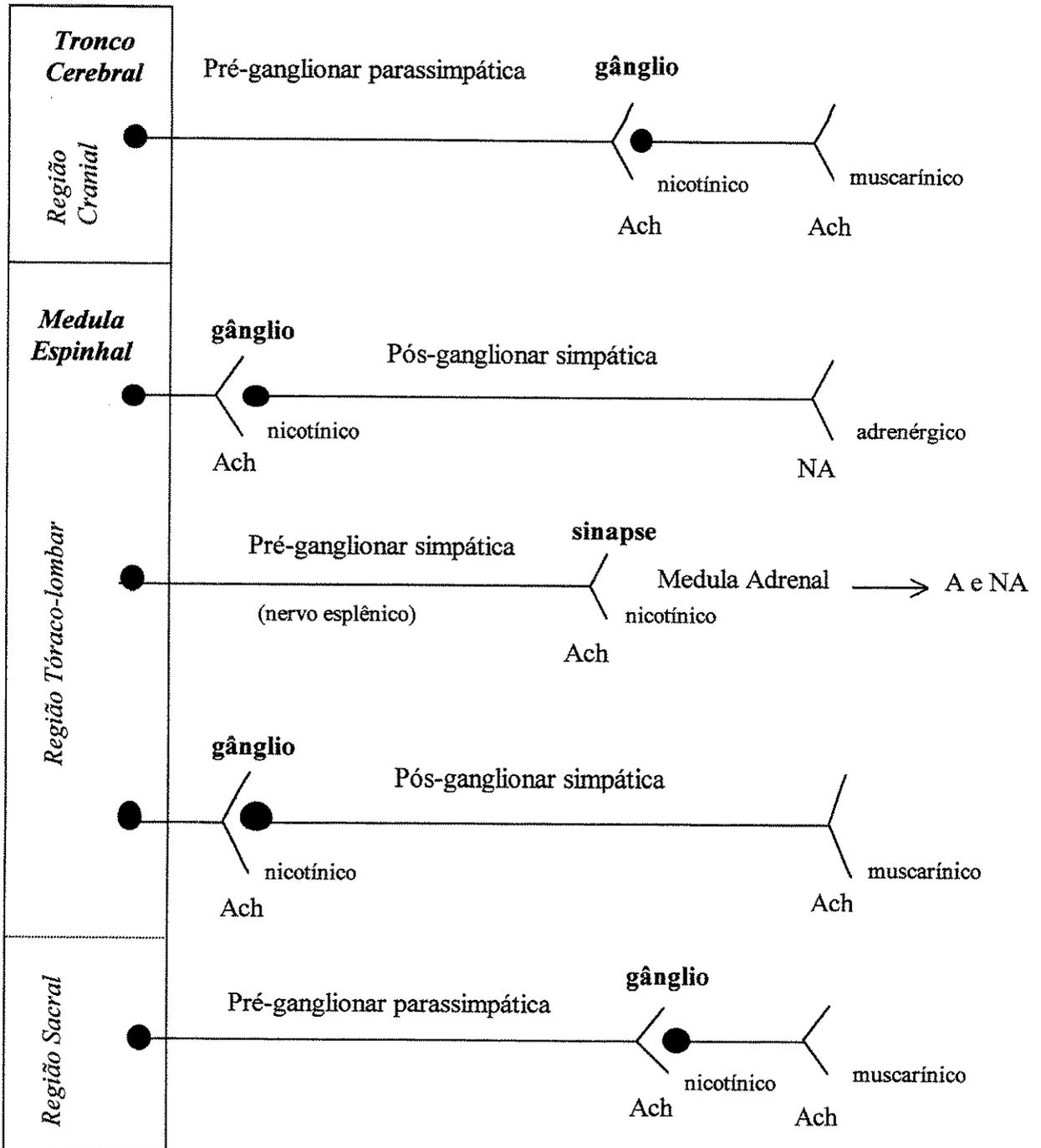


Figura 1.1 – Representação esquemática da neurotransmissão nos nervos periféricos; Ach = acetilcolina; NA= noradrenalina; A = adrenalina; nicotínico = receptor colinérgico do tipo nicotínico; muscarínico = receptor colinérgico do tipo muscarínico; adrenérgico = receptor adrenérgico.

A modulação vagal ocorre por meio dos receptores muscarínicos do subtipo M_2 , cuja ativação induz diminuição da frequência cardíaca, resultando em efeitos cronotrópicos negativos sobre o coração (LEFKOWITZ, HOFFMAN, TAYLOR, 1996; POLLER et. al., 1997).

A frequência cardíaca é resultante da contribuição simpática e vagal sobre o coração e, do ritmo intrínseco de despolarização das células marcapasso cardíacas do nodo sinusal (MACHADO, BRODY, 1989; LAKATTA, 1995).

Embora a ação das alças simpática e vagal apresentem ação antagônica sobre o coração, sua atuação ocorre de forma integrada, sob controle dos centros autonômicos. Como exemplo, sua ativação conjunta é capaz de aumentar o rendimento cardíaco sem causar danos ao coração, considerando-se que a alça simpática exerce uma forte ativação inotrópica, enquanto a alça vagal previne a taquicardia e conseqüente prejuízo do enchimento cardíaco, mantendo o volume sistólico efetivo (KOLLAI, KOIZUMI, 1979; LEVY, 1990).

Além disso, ROSENBLUETH, SIMEONE (1934) já haviam observado que a estimulação vagal, na presença de um nível constante de atividade simpática, produzia maior redução na frequência cardíaca que na ausência de atuação simpática. Isso mostra que, desde muito, há indicações da existência de interações recíprocas entre as duas alças do sistema nervoso autônomo, além de seus efeitos antagônicos diretos sobre o nodo sinusal.

Enquanto ambas as alças do sistema nervoso autônomo modulam a frequência cardíaca, a vasculatura é modulada predominantemente pela alça simpática, cuja contribuição para o controle do tônus vascular depende do receptor que é ativado (β_1 , β_2 , α_1 e α_2). A ocupação de receptores adrenérgicos dos subtipos β_1 e β_2 no músculo liso vascular promove dilatação, enquanto a ocupação de receptores adrenérgicos dos subtipos α_1 e α_2 promove constrição (TSUJIMOTO, LEE, HOFFMAN, 1986; MAZZEO, 1991; GOLDSTEIN, 1995b).

O controle da resistência vascular periférica é primariamente, mas não exclusivamente, devido ao controle simpático, que por sua vez tem influência direta sobre a pressão arterial, juntamente com a regulação local da resistência vascular (LANG, NOLL, LÜSCHER, 1995; DOCHERTY, 1996; RUSCHITZKA, NOLL, LÜSCHER, 1997).

A função cardiovascular é regulada pela interação de vários fatores que incluem a frequência cardíaca, a carga sobre o miocárdio na fase de excitação que antecede a contração (pré-carga), a carga sobre o miocárdio durante a contração (pós-carga), as propriedades contráteis intrínsecas do miocárdio e o fluxo coronariano. Cada um destes fatores, que são altamente interdependentes, é influenciado pela atuação do S.N.A. e formam a base de muitos reflexos cardiovasculares (LAKATTA, 1987; LAKATTA, 1993; XIAO, LAKATTA, 1992).

O mais conhecido reflexo cardiovascular autônômico a curto prazo é o barorreflexo arterial, mediado por mecanorreceptores localizados no seio carotídeo e no arco da aorta. Sua ativação resulta em uma estabilização eficiente e pronta da pressão arterial, em resposta às alterações batimento a batimento cardíaco (DOCHERTY, 1990; KRIEGER, MICHELINI, 1992; VASQUEZ et. al., 1997).

O aumento da pressão arterial estimula os barorreceptores aórticos e carotídeos provocando alteração do balanço autônômico, com redução reflexa da descarga simpática sobre o sistema cardiovascular e, acréscimo da descarga vagal sobre o coração, que se expressa pela diminuição da frequência cardíaca, da força de contração miocárdica e do tônus vasoconstritor. Por outro lado, a queda da pressão arterial desencadeia a redução da descarga vagal e acréscimo da descarga simpática, provocando a resposta reflexa inversa (SMITH, KAMPINE, 1990; KRIEGER, MICHELINI, 1992; GOLDSTEIN, 1995a).

A atuação conjunta dos barorreceptores aórticos e carotídeos parece ser dependente da espécie, pois existem evidências de um predomínio da ação dos barorreceptores aórticos sobre os carotídeos na regulação da frequência cardíaca e da pressão arterial em ratos (KRIEGER, VASQUEZ, TRINDADE Jr, 1980).

Outros mecanismos de controle são os quimiorreflexo, cujos receptores localizados no seio carotídeo e no arco da aorta são sensíveis à alterações químicas sanguíneas (PO_2 , PCO_2 , pH), e reflexos cardiopulmonares, cujos receptores localizados em diferentes estruturas da região cardiopulmonar são sensíveis à mudanças na pressão de enchimento cardíaco (VASQUEZ, 1994; VASQUEZ et. al., 1997).

Embora os mecanismos ainda não estejam esclarecidos, há indicações de que interações entre as aferências que conduzem informações da periferia para o sistema nervoso central, a partir dos barorreceptores, quimiorreceptores e receptores cardiopulmonares, cujo processamento ocorre no núcleo do trato solitário, regulam a atividade dos neurônios autonômicos pré-ganglionares. Esses três reflexos se constituem em vias paralelas que garantem a homeostasia do sistema cardiovascular (VASQUEZ et. al., 1997).

A modulação autonômica sobre o sistema cardiovascular apresenta modificações que dependem das diferentes condições fisiológicas do organismo, como exercício (CHRISTENSEN, GALBO, 1983; GREEN, 1990), estresse (STAUSS et. al., 1997) e envelhecimento (PFEIFER et. al., 1983; BARBOSA, BARBOSA Fº, SÁ, 1996), e condições patológicas, como insuficiência cardíaca (BARBOSA, BARBOSA Fº, SÁ, 1996), hipertensão arterial (VASQUEZ et. al., 1997) e doenças da artéria coronária (SMITH, KAMPINE, 1990).

O envelhecimento

TUMER, SCARPACE, LOWENTHAL (1992) relatam que as mudanças fisiológicas decorrente do envelhecimento de humanos compreendem desde alterações na composição corporal, que incluem aumento da gordura corporal e diminuição da massa magra, até alterações na função cardiovascular.

Neste contexto, estudos têm revelado que ratos velhos de diferentes linhagens, como Fischer 344 machos (LARTAUD et. al., 1993; HANDA, DUCKLES, 1987) e fêmeas (TUMA et. al., 1985), Wistar Kyoto machos (LANG, NOLL, LÜSCHER, 1995) e Wistar machos (WERNER et. al., 1995; VARGAS et. al., 1997), apresentam um aumento de peso corporal significativo em relação aos jovens.

No sistema cardiovascular, a frequência cardíaca intrínseca, responsável pelo ritmo do coração na ausência de modulação autonômica, diminui linearmente com o aumento da idade, de acordo com estudo realizado por KUGA, YAMAGUCHI, SUGISHITA (1993) numa amostra de indivíduos com idade entre 14 e 75 anos.

SHIRAIISHI et. al. (1992), em seus estudos com biópsias em corações de pacientes de 8 a 89 anos sem história de arritmias, verificaram que até a idade adulta não há diminuição no volume das células do nodo sinusal. Porém, acima dos 50 anos de idade há uma atrofia das células nodais com conseqüente redução no tamanho do nodo e infiltração de tecido gorduroso.

Estudos comparativos entre jovens e velhos, têm demonstrado uma atenuação na engrenagem central e reflexa das alças simpática e vagal do S.N.A. sobre o coração, nas situações de estresse em humanos (WEI et. al., 1983) e em ratos (BUWALDA, KOOLHAAS, BOHUS, 1992) e, na estimulação do nervo vago e injeção de acetilcolina em ratos anestesiados (FERRARI et. al., 1991).

O barorreflexo pode ser avaliado, entre outras formas, quanto ao reflexo de bradicardia promovido por agentes farmacológicos vasoconstritores, como a fenilefrina, que elevam a pressão arterial, ou quanto ao reflexo de taquicardia promovido por agentes farmacológicos vasodilatadores, como o nitroprussiato de sódio, que a deprimem (AGUIAR, 1989).

De acordo com a afirmação acima, POLLER et. al. (1997) testaram o reflexo de bradicardia com o uso de fenilefrina em humanos, e verificaram que as respostas reflexas da frequência cardíaca causadas pela ativação dos barorreceptores apresentam-se atenuadas em idosos comparadas à adultos jovens.

Experimentos que testaram a resposta da frequência cardíaca à ativação dos barorreceptores com uso de nitroprussiato (DOCHERTY, FITZGERALD, O'MALLEY, 1986) e, fenilefrina e nitroprussiato (TANABE, BUÑAG, 1989; BARRINGER, BUÑAG, 1991; WERNER et. al., 1995) em ratos, também averiguaram redução da resposta reflexa dos animais velhos em relação aos jovens. HAJDUCZOK et. al. (1991), confirmaram esses achados em seus experimentos com cães jovens e velhos.

STAUSS et. al. (1997) analisaram a sensibilidade barorreflexa de ratos Fischer 344 com idades de 12 e 24 meses, sem intervenções farmacológicas, e puderam verificar, também, um prejuízo nas respostas reflexas da frequência cardíaca.

O prejuízo na sensibilidade barorreflexa, provavelmente, envolve não apenas os barorreceptores, mas também a atividade neuronal aferente, os mecanismos integrativos centrais e a atividade neuronal eferente (DOCHERTY, FITZGERALD, O'MALLEY, 1986; TANABE, BUÑAG, 1989).

De acordo com os estudos de WEI et. al. (1983) a idade avançada está associada, também, a uma diminuição na variação da frequência cardíaca basal em humanos. Sendo que, WERNER et. al. (1995) observaram o mesmo em ratos Wistar, sugerindo uma redução da atuação vagal relacionada ao aumento da idade.

SOLTANPOUR, SANTER (1997), por meio de estudos morfométricos e histoquímicos, não encontraram alterações funcionais relacionadas ao aumento da idade no núcleo motor dorsal do vago, núcleo ambíguo e núcleo do trato solitário, localizados na região bulbar do sistema nervoso central, sugerindo que a alça vagal é preservada em ratos Wistar.

Assim sendo, a redução das repostas cardiovasculares mediadas pelo nervo vago, relatada por PFEIFER et. al. (1983), KUGA, YAMAGUCHI, SUGISHITA (1993) e BARBOSA, BARBOSA Fº, SÁ (1996) em humanos e por BUWALDA, KOOLHAAS, BOHUS (1992) em ratos, provavelmente, não tem origem central.

Com relação a frequência cardíaca de repouso, existem vários trabalhos que evidenciam a ausência de mudanças resultantes do aumento da idade, como os de WEI et. al. (1983), KUGA, YAMAGUCHI, SUGISHITA (1993), ESLER et. al. (1995b) e WHITE, LEENEN (1997) em humanos, o de DOCHERTY, FITZGERALD, O'MALLEY (1986) em ratos Sprague-Dawley, o de FRANCHINI et. al. (1996) em ratos Wistar, os de STAUSS et. al. (1996) e STAUSS et. al. (1997) em ratos Fischer 344 acordados e, o de MORRIS, PAVIA (1997) em ratos Sprague-Dawley anestesiados.

Entretanto, outros estudos realizados com ratos Sprague-Dawley e Wistar, anestesiados, tem demonstrado uma diminuição da FC de repouso (DOCHERTY, HYLAND, 1986; HACHINSKI et. al., 1992).

Do ponto de vista histológico, um estudo com átrios direitos de ratas jovens e velhas, mostrou que não há perda significativa entre o número de axônios noradrenérgicos e o

número de axônios total e, no número de vesículas sinápticas contendo noradrenalina. Porém, a porcentagem de degeneração dos axônios noradrenérgicos é maior em ratas velhas, e esta se manifesta tanto em axônios noradrenérgicos quanto colinérgicos (McLEAN, GOLDBERG, ROBERTS, 1983).

Experimentos comparando ratos jovens e velhos *in vivo* realizados por FERRARI et. al. (1991), revelaram um aumento na resposta cronotrópica negativa, decorrente de estimulação elétrica vagal e injeção de acetilcolina, nos animais velhos.

Porém, POLLER et. al. (1997) mostraram que a atividade dos receptores muscarínicos no coração de humanos, avaliada por meio de curva dose-resposta a atropina e pirenzepina, diminui com o avanço da idade, ocasionando uma redução na responsividade vagal.

A resposta cronotrópica positiva para a estimulação β -adrenérgica com curva dose-resposta a noradrenalina e ao isoproterenol diminui com o aumento da idade em músculo trabecular da parede ventricular posterior de ratos Wistar (LAKATTA et. al., 1975). Por outro lado, a resposta cronotrópica negativa, obtida por meio de curva dose-resposta ao agonista muscarínico carbacol mostra-se inalterada em átrios direitos isolados de ratos velhos (ELFELLAH, JOHNS, SHEPHERD, 1986).

A resposta inotrópica positiva, analisada no trabalho de LAKATTA et. al. (1975) e a resposta inotrópica negativa do átrio esquerdo, decorrente da ação do agonista muscarínico carbacol, analisada no trabalho de ELFELLAH, JOHNS, SHEPHERD (1986), mostram-se reduzidas nos ratos Wistar e Fischer 344 estudados. Entretanto não foi encontrada uma diminuição na resposta inotrópica negativa, em decorrência da ação do agonista muscarínico nifedipina, nem diminuição na população de receptores muscarínicos nos átrios esquerdos de ratos velhos (ELFELLAH, JOHNS, SHEPHERD, 1986).

Em humanos, tem sido observada uma redução na responsividade β -adrenérgica cardíaca relacionada a idade, em resposta ao agonista β -adrenérgico isoproterenol (KLEIN et. al., 1986; WHITE, LEENEN, 1994) e ao antagonista β -adrenérgico propranolol (VESTAL,

WOOD, SHAND, 1979). Enquanto POLDERMANS et. al. (1995) não encontraram essa redução, em resposta ao agonista β_1 -adrenérgico dobutamina.

Um estudo de XIAO et. al. (1998) mostrou redução da resposta inotrópica positiva, desencadeada pela estimulação dos receptores β -adrenérgicos em miócitos ventriculares de ratos velhos, quando comparados com ratos jovens. Esse achado foi relacionado à uma redução na densidade de receptores, tanto β_1 quanto β_2 e, à modificações das interações pós-receptor, ou seja, nos mecanismos de sinalização intracelular que estão envolvidos na modulação simpática cardíaca.

Porém, de acordo com outros estudos (SCARPACE, 1986; ROTH et. al., 1998), não foi verificada uma diminuição no número de receptores β -adrenérgicos no músculo cardíaco de ratos Fischer 344. Assim, a diminuição da resposta adrenérgica foi atribuída à alterações nos mecanismos de sinalização intracelular. XIAO, LAKATTA (1992) afirmam que estudos em animais intactos, em células e tecidos cardiovasculares e, em organelas de células do coração de diferentes animais, indicam que as alterações hemodinâmicas associadas a idade, em parte, são atribuídas a uma diminuição na responsividade a estimulação adrenérgica, decorrente de mudanças bioquímicas e moleculares no receptor e nos eventos pós-receptor.

Similarmente, GOLFETTI (1996) verificou, por meio de curva dose- resposta a noradrenalina, uma diminuição na responsividade β -adrenérgica em átrios esquerdos de ratos Wistar velhos.

O volume sistólico mostra-se preservado em humanos com idades avançadas, vencendo o aumento da rigidez da vasculatura que promove uma elevação da pós-carga (LAKATTA, 1993). Além disso, TUMA et. al. (1985) não verificaram mudanças no volume sistólico de ratas Fischer 344 conscientes e anestesiadas, ao comparar animais com 12 e 24 meses de idade. Logo, estudos em humanos e em animais têm confirmado a preservação do volume sistólico com o aumento da idade, pelo menos em repouso (DOCHERTY, 1990)

Com relação a pressão arterial, em humanos é bem documentada a relação entre idade senil e aumento da pressão arterial sistólica, na ausência de alterações da pressão diastólica, cujo mecanismo parece envolver, dentre os mecanismos potenciais, a perda de

elasticidade dos vasos (WEI et. al. 1983; LAKATTA, 1987; SHANNON, CARLEY, BENSON, 1987).

Entretanto, estudos em animais verificaram manutenção das respostas pressóricas, sistólica e diastólica, entre ratos Wistar jovens e velhos (LANG, NOLL, LÜSCHER, 1995; WERNER et. al., 1995). Do mesmo modo, estudos com ratos Sprague-Dawley não apontaram diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica dos velhos em comparação aos jovens, sugerindo que a complacência arterial não está comprometida em ratos velhos (DOCHERTY, HYLAND, 1986; DOCHERTY, FITZGERALD, O'MALLEY, 1986).

Em seus estudos comparativos entre jovens e velhos, McCARTY (1985) e STAUSS et. al. (1996) verificaram manutenção da pressão arterial média em ratos Fischer 344 e, HACHINSKI et. al. (1992), WERNER et. al. (1995), FRANCHINI et. al. (1996) e VARGAS et. al. (1997) em ratos Wistar. Sendo o mesmo encontrado por MORRIS, PAVIA (1997) em ratos Sprague-Dawley.

LARTAUD et. al. (1993), em um estudo com ratos Wistar distribuídos em três grupos, com idades de 2, 14 e 23 meses, verificaram que a pressão arterial média permanece estável durante toda a fase de maturação e na idade senil.

O envelhecimento pode alterar a regulação neuro-humoral do músculo liso vascular, contribuindo para uma perda na adaptação cardiovascular em resposta à distúrbios circulatórios (HANDA, DUCKLES, 1987).

Um estudo realizado por MIYASHIRO, POPPA, BERK (1997), mostrou que ratos Fischer 344 adultos apresentam uma redução da capacidade de remodelamento vascular, induzido por alterações crônicas do fluxo sanguíneo na artéria carótida, em comparação aos jovens. Tal alteração foi atribuída à mudanças estruturais que ocorrem na idade adulta, sem mudanças no tônus vascular, haja visto que a vasodilatação máxima com nitroglicerina não afetou as mudanças que ocorreram na dimensão dos vasos em decorrência das alterações crônicas do fluxo.

WHITE, LEENEN (1994) estudaram a complacência arterial, calculada a partir da pressão de pulso e do volume sistólico obtido por ecocardiografia, em 14 indivíduos jovens,

com idade entre 24 e 40 meses, e 15 indivíduos idosos, com idade entre 50 e 73 anos. Eles verificaram que os jovens apresentaram complacência arterial mais alta em comparação aos velhos.

Estudos que avaliaram a dilatação mediada pelo agonista β -adrenérgico isoproterenol em artéria pulmonar e aorta (DUCKLES, HURLBERT, 1986) e artéria mesentérica (TSUJIMOTO, LEE, HOFFMAN, 1986) de ratos, revelaram um prejuízo desta resposta, decorrente do aumento da idade.

Embora DUCKLES, HURLBERT (1986) demonstraram um declínio na responsividade β -adrenérgica do músculo liso arterial de ratos, seu estudo não revelou alterações na responsividade β -adrenérgica do músculo liso de veia jugular, avaliado em ratos com idade entre 1 a 27 meses, sugerindo que artérias e veias mostram diferentes padrões de mudança em relação a idade.

DOCHERTY (1994) verificou que a vasoconstrição, promovida por ativação de α -adrenoreceptores em resposta a noradrenalina, está prejudicada em indivíduos com idade avançada. Do mesmo modo, HANDA, DUCKLES (1987) verificaram que a vasoconstrição, promovida pela administração de três agonistas α -adrenérgicos distintos e pela estimulação elétrica do nervo simpático lombar e, avaliada pela medida da pressão de perfusão nos membros inferiores, está diminuída na vasculatura de ratos com 24 meses de idade.

Distintamente, foi relatado por LAKATTA (1987) que a modulação α -adrenérgica do tônus venoso não é prejudicada com o envelhecimento, em humanos.

McCARTY (1985) mostrou que os níveis plasmáticos basais de catecolaminas são similares em ratos Fischer 344 jovens e velhos. Porém, existe informação na literatura demonstrando um aumento na concentração de adrenalina e noradrenalina circulantes no plasma de ratos velhos comparados aos jovens em repouso (HACHINSKI et. al. 1992) e, de indivíduos idosos comparados aos jovens em repouso (ZIEGLER, LAKE, KOPIN, 1976; ESLER et. al., 1995a; POLLER et. al., 1997).

Embora, de acordo com DOCHERTY (1990), não seja evidente que esse aumento na concentração de catecolaminas plasmáticas, decorrente do envelhecimento, exerça

influência sobre o sistema cardiovascular, SCARPACE (1986) e XIAO, LAKATTA, (1992) tem sugerido que este fato contribui para a dessensibilização β -adrenérgica que acompanha o envelhecimento.

Este aumento pode ser devido a uma diminuição na velocidade de remoção das catecolaminas da corrente sangüínea por recaptção (DOCHERTY, HYLAND, 1986; BORTON, DOCHERTY, 1989; ESLER et. al. 1995a; ESLER et. al. 1995c; WHITE, LEENEN, 1997).

Por outro lado, evidências têm apontado para uma diminuição na concentração de catecolaminas no miocárdio de ratos velhos, sugerindo um prejuízo nas terminações simpáticas (LAKATTA et. al., 1975; McLEAN, GOLDBERG, ROBERTS, 1983).

Como visto nesta revisão de literatura, a maioria dos estudos sobre o comportamento do sistema cardiovascular no envelhecimento aborda alterações relacionadas aos neurotransmissores e receptores do sistema cardiovascular.

Com base no exposto, esse trabalho pretende avaliar a contribuição do comportamento das variáveis cardiovasculares de frequência cardíaca e pressão arterial, bem como a modulação autonômica sobre o nodo sinusal, na fisiologia cardiovascular de ratos jovens e velhos, na busca de informações que possam fornecer esclarecimentos acerca do comportamento do sistema cardiovascular durante o processo de envelhecimento fisiológico.

2. OBJETIVOS

- * Estudar o comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial de ratos jovens e velhos.

- * Estudar a contribuição simpática e vagal sobre o nodo sinusal de ratos jovens e velhos.

- * Comparar o comportamento da frequência cardíaca, a contribuição simpática e vagal sobre o nodo sinusal e o comportamento da pressão arterial entre ratos jovens e velhos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais experimentais

Neste estudo foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar Hannover, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas, envelhecidos até a realização do estudo, no Biotério Setorial da Faculdade de Educação Física e/ou no Biotério do Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da UNICAMP. A amostra de animais adultos jovens, assim como os animais que foram separados para envelhecer no Biotério do Instituto de Biologia, permaneceram no Biotério Setorial da Faculdade de Educação Física, por um intervalo mínimo de uma semana antes da realização dos experimentos. Os animais foram alojados em gaiolas plásticas coletivas (50 x 36 x 16 cm), permanecendo seis animais jovens e três animais velhos por gaiola, e estes, se necessário, isolados. Eles foram alimentados com ração comercial Labina C (Purina) e água, ambos oferecidos "ad libitum". A temperatura ambiental média foi mantida em $24.7^{\circ}\text{C} \pm 3.2^{\circ}\text{C}$, a umidade relativa do ar variou entre 40% a 60% e ciclo claro/escuro de 12 horas com o início do ciclo claro às 7:00 horas.

3.2. Grupos experimentais

Para realização deste estudo os animais foram divididos em dois grupos:

Grupo jovem - composto de 12 animais adultos jovens com idade entre 2 e 3 meses, cujo peso variou entre 195 e 315g.

Grupo velho - composto de 6 animais velhos com idade entre 30 e 32 meses, cujo peso variou entre 430 e 580g.

A idade dos animais que constituíram o grupo velho, assegura que estes sejam considerados velhos, pois de acordo com as curvas de sobrevivência de ratos da linhagem Wistar Hannover a essa idade a sobrevivência é relativamente baixa, como mostra a figura 3.1.

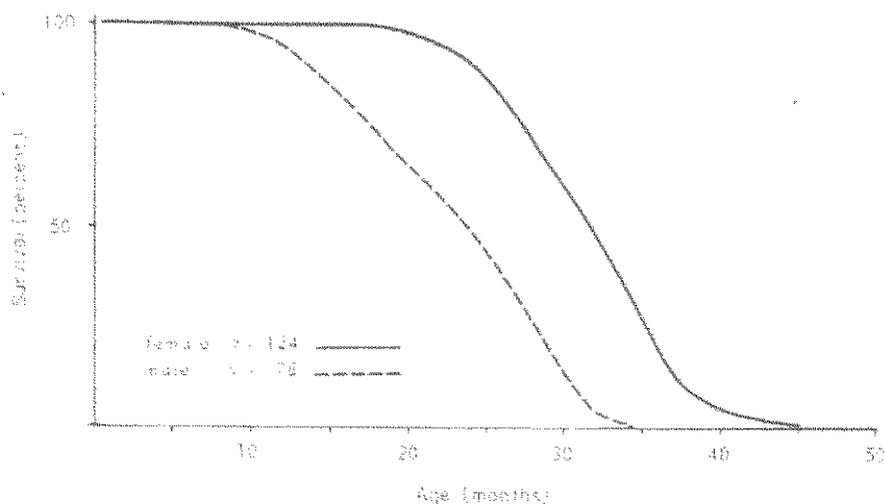


Figura. 3.1 - Curvas de sobrevivência de ratos machos e fêmeas da linhagem Wistar Hannover (BUREK, HOLLANDER, 1980).

3.3. Arranjo experimental para obtenção das medidas de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA)

As medidas de FC e PA foram obtidas por meio de três eletrodos colocados em posição subcutânea e de um catéter inserido na artéria carótida esquerda, respectivamente. Para administração das drogas a veia jugular esquerda também foi cateterizada.

3.3.1. Confeção de eletrodos e catéteres

O comprimento dos eletrodos variou entre 6 e 9 cm, de acordo com a idade do animal, considerando-se que os ratos velhos apresentaram maior superfície corporal que os ratos jovens, e também de acordo com o local de implantação, pois os eletrodos da região ventral foram mais curtos em relação aos eletrodos da região dorsal, como ilustrado na figura 3.2.

Para confecção dos eletrodos foram utilizados fios de aço inoxidável (diâmetro de 0.2 mm), da Kanthal; tubo termorretrátil (diâmetro de 1.59 mm); pinos condutores; tubo de polietileno PE 50; fio de solda; ácido fosfórico 10% e soldador. Inicialmente, seccionou-se um segmento de 20 cm de fio de aço que foi soldado ao pino conector, utilizando-se uma gota de

ácido fosfórico para garantir a fixação. Após resfriamento, o segmento de fio de aço foi introduzido em um segmento de tubo de polietileno para o isolamento, que variava em comprimento de acordo com o tamanho do animal. A fim de garantir a fixação entre o tubo de polietileno e o pino condutor, foi empregado 1 cm de tubo termorretrátil, que foi aquecido para recobrir a junção de ambos, como mostra a figura 3.3. Na extremidade oposta ao pino, o fio de aço restante foi moldado para dar origem a dois anéis, como mostra a figura 3.4. A terminação em anéis do eletrodo foi utilizada como ponto de fixação no tecido muscular subcutâneo do animal.

Os catéteres venoso e arterial foram confeccionados, utilizando-se tubo de polietileno PE 50 (diâmetro interno de 0.580 mm e diâmetro externo de 0.965 mm), da Clay Adams. O tubo de polietileno foi primeiramente seccionado em tamanhos de 8 cm e 10 cm, para cateterização de animais jovens e velhos, respectivamente. Para orientação no processo de cateterização arterial e venosa, um fio de algodão 4-0, da Shanon, foi amarrado à 3 cm da extremidade proximal dos catéteres, para os grupos jovem e velho, como mostrado nas figuras 3.2 e 3.5.

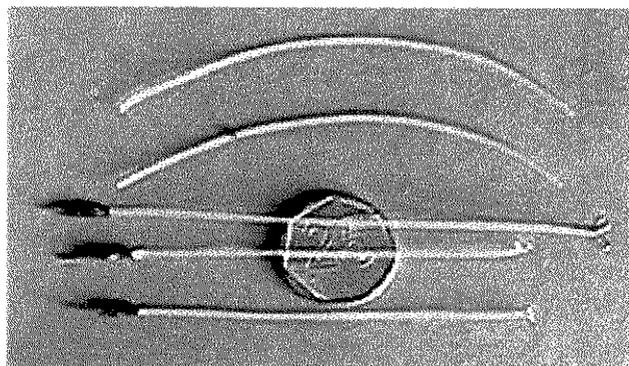


Figura 3.2 – Catéteres venoso e arterial; eletrodos da região dorsal e ventral.

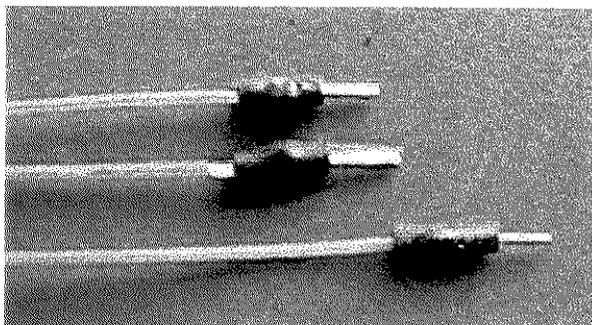


Figura 3.3 – Pinos de conexão dos eletrodos.

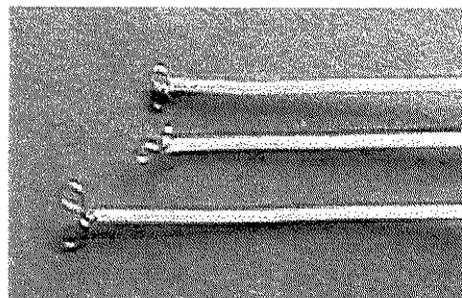


Figura 3.4 – Terminação em anéis dos eletrodos.



Figura 3.5 – Extremidade proximal do catéter.

3.3.2. Técnicas cirúrgicas

Inicialmente, o animal foi anestesiado por exposição ao éter sulfúrico, da Chemco Ind. e Com. Ltda. e, posteriormente, submetido à tricotomia das regiões dorso-cervical, dorso-torácica, dorso-lombar, ventro-cervical e ventro-torácica em uma sala anexa à sala de cirurgia.

Devido a maior complexidade dos procedimentos cirúrgicos de cateterização e em relação à fixação dorsal dos eletrodos, a cateterização foi realizada antes da implantação destes.

Cateterização venosa e arterial

Os catéteres venoso e arterial foram preenchidos com salina NaCl 0.9% e, tiveram suas extremidades distais ocluídas por um pino.

O animal permaneceu posicionado sobre uma placa cirúrgica (22 x 29 cm), em decúbito dorsal, com as quatro patas imobilizadas e abduzidas, durante todo o procedimento cirúrgico para a cateterização. As presas superiores foram fixadas à uma haste da placa,

mantendo o pescoço hiperestendido, com o objetivo de facilitar a visualização e manipulação para a cateterização venosa e arterial.

A pele tricotomizada permitiu que a veia jugular fosse visualizada e neste local realizou-se uma incisão, ou seja, aproximadamente na região superior à junção da clavícula com o osso esterno. Para alcançar a veia, o tecido subcutâneo foi afastado e, após sua localização, procedeu-se o isolamento; para tal foram traspassados dois fios de algodão sob o vaso, sendo que um deles obstruiu o fluxo venoso cranial. Através de incisão oblíqua e parcial da veia, o catéter foi introduzido por 3 cm em direção caudal e, por meio do outro fio de algodão foi, frouxamente, amarrado ao vaso.

Com a finalidade de testar o fluxo através do catéter, o pino oclisor da extremidade distal do mesmo foi removido e foram injetados pequenos volumes de salina NaCl 0.9%, e o fluxo observado. A extremidade distal do catéter foi ocluída novamente e procedeu-se a amarração definitiva deste à veia. Após estes procedimentos, os dois fios de algodão foram unidos para garantir a fixação do catéter junto ao vaso.

A seguir, iniciou-se a cateterização da artéria carótida, mantendo-se extrema cautela para preservação da integridade do nervo vago, durante todo o procedimento cirúrgico.

Dois afastadores foram posicionados nas laterais da incisão do tecido cutâneo para que a artéria fosse melhor visualizada. Para o isolamento foram traspassados dois fios de algodão sob o vaso, um em posição cranial, onde o fluxo sangüíneo foi interrompido e o outro, em posição caudal, foi tracionado a fim de promover a elevação da artéria e a interrupção temporária do fluxo de sangue. Através de incisão oblíqua e parcial do vaso, o catéter foi introduzido por 3 cm; o fluxo sangüíneo, na porção cateterizada da artéria, foi obstruído utilizando-se uma pinça oclusora de vasos; e o catéter amarrado à artéria em posição caudal, por meio do fio de algodão.

Com a finalidade de testar o fluxo, através do catéter arterial, o pino oclisor foi removido da extremidade distal, permitindo leve escoamento do sangue. O fluxo sangüíneo do catéter foi rapidamente ocluído, e a seguir, preenchido com salina NaCl 0.9%, fechado com o pino oclisor e, então, amarrado definitivamente à artéria. Posteriormente, os dois fios de algodão foram unidos para garantir a fixação do catéter.

Alterando-se a posição do animal para decúbito ventral, foi realizada uma incisão, na região dorso-cervical medial, para exteriorização das extremidades distais dos catéteres, por meio de um trocáter. As incisões ventral e dorsal foram suturadas e os catéteres fixados à pele.

Implantação dos eletrodos

Após a colocação dos catéteres foram realizadas duas incisões, ambas na região ventro-torácica, posicionadas a direita e a esquerda em relação ao coração, aproximadamente entre a 7ª e 8ª costelas e, uma terceira na região dorso-lombar medial, para a implantação de três eletrodos. O tecido adiposo foi afastado ao ponto em que o tecido muscular se tornasse aparente, e neste foram fixadas as extremidades em anéis dos eletrodos, utilizando-se fio cardiovascular (5-0), da Ethicon, de modo que se obtivesse o registro eletrocardiográfico na Derivada I (DI).

Realizou-se ainda, uma incisão na região dorso-cervical medial, próximo aos catéteres, a partir da qual foi introduzido um trocáter para transportar a extremidade distal dos eletrodos das regiões ventro-torácica direita e esquerda, bem como da região dorso-lombar medial, para exteriorização na região dorso-cervical medial.

Com a finalidade de testar o posicionamento dos eletrodos, a terminação em pinos condutores foi conectada à extremidade de um cabo, e este a um amplificador de E.C.G., do registrador de variáveis biológicas, para obtenção do registro eletrocardiográfico. Após este procedimento, as extremidades em pino dos eletrodos foram recobertas por um segmento de tubo termorretrátil (diâmetro de 4.76 mm). A seguir, este foi suturado à pele e aquecido para fixação, de modo que o neutro permanecesse entre os pinos positivo e negativo.

Durante toda a cirurgia, o animal foi mantido anestesiado por exposição ao éter. Ao final dos procedimentos cirúrgicos foi realizada antibioticoterapia, por aplicação via intraperitoneal de 20mg/kg de peso do antibiótico Keflin Neutro, da Eli Lilly do Brasil Ltda. Os animais permaneceram alojados em gaiolas individuais para recuperação durante um período de 24 horas.

3.4. Protocolo experimental

Numa etapa preliminar ao estabelecimento do protocolo experimental foram realizados experimentos pilotos, para verificação do efeito da sobrecarga de volume sobre a FC e PA. Estes experimentos foram conduzidos em 3 animais jovens e se constituíram de uma curva de salina NaCl 0.9% de 6 doses cumulativas, com um intervalo de 3 minutos entre as injeções e 6 doses cumulativas, com um intervalo de 5 minutos entre as injeções, sendo que foi administrado um volume de 0.1ml a cada dose.

Para o estudo do controle autonômico simpático e vagal sobre a FC e PA foram realizados bloqueios seletivos, seqüenciais e alternados das alças simpática e vagal do sistema nervoso autônomo (S.N.A.). Para o bloqueio do sistema nervoso simpático foi empregado o bloqueador β -adrenérgico propranolol (DL - propranolol hydrochloride, P.M. 295.8) e, para o bloqueio do sistema nervoso vagal foi empregado o bloqueador de receptor muscarínico atropina (atropine methyl bromide, P.M. 384.3), ambos da Sigma Chemical Co.

No 1º e 3º dia do protocolo experimental, foram realizadas as curvas com seqüência alternada de administração das drogas, com a finalidade de verificar se a ordem das seqüências, de algum modo, afetava os resultados. No 2º dia do protocolo experimental foi realizada a curva com solução salina NaCl 0.9%, com o objetivo de propiciar uma metabolização desejável das drogas pelo organismo e o acompanhamento dos valores de PA.

Em cada dia do protocolo experimental, antes do início do experimento, era realizada a medida do peso corporal dos animais.

O protocolo completo foi estabelecido para ocorrer em três dias consecutivos de experimentos.

1º. dia

Após 24 horas da cirurgia, o animal era mantido, livremente, na gaiola individual, e os procedimentos para realização das curvas de administração de drogas e registro eram iniciados.

Para o registro da PA, o catéter arterial foi conectado ao transdutor de pressão, por meio de uma extensão de tubo de polietileno PE 50, preenchida com 0.1 salina NaCl

0.9%; enquanto o catéter venoso foi conectado a uma seringa de vidro (insulina, 1 ml) contendo salina e utilizando-se também uma extensão de tubo de polietileno preenchida com 0.1 ml de salina NaCl 0.9%.

Para o registro da FC, os eletrodos foram conectados a um cabo, e este ao amplificador de E.C.G. do registrador de variáveis biológicas.

O animal permanecia nessa condição por um período de pelo menos uma hora, para adaptação ao aparato experimental e estabilização da resposta da FC instantânea, em valores semelhantes aos descritos na literatura (BAKER, 1979).

A este tempo, procedeu-se o preparo das soluções de atropina à concentração final de 3 mg/kg de peso, tanto para o grupo jovem quanto para o grupo velho; e propranolol à concentração final de 4 mg/kg de peso para o grupo jovem e 8 mg/kg de peso para o grupo velho (NEGRÃO et. al., 1992; KALIL, 1997).

As soluções foram distribuídas em 5 doses de mesma concentração e igual volume, sendo 0.1 ml o volume de cada dose de atropina para ambos os grupos jovem e velho e, 0.1 e 0.2 ml o volume de cada dose de propranolol para os grupos jovem e velho, respectivamente. A atropina foi administrada com intervalo de 3 minutos entre cada dose e o propranolol com intervalo de 5 minutos entre cada dose, com um volume final de 1.3 ml de drogas para o grupo jovem e 2.1 ml de drogas para o velho, considerando-se que o intervalo de tempo, entre as administrações, foi estipulado por meio de experimentos piloto, onde verificou-se qual o intervalo de tempo necessário, após cada dose de atropina ou propranolol, para a estabilização dos valores de FC tomados como referência.

Imediatamente, após o período de estabilização, a FC e a PA foram registradas e, a seguir, aplicou-se duas doses intravenosas (i.v.), de 0.1 ml de salina NaCl 0.9%, com intervalos de 5 minutos, sendo que entre estas foi realizado novo registro. Para a consecução do controle, foram consideradas as quatro medidas obtidas (controle₁), de acordo com a figura 3.6.

Após a obtenção das medidas nas condições de controle, foi iniciada a administração i.v. de 5 doses cumulativas da primeira droga, para alcançar o primeiro bloqueio. Finalizada esta etapa do experimento, a extensão de tubo de polietileno, conectada

ao catéter venoso, foi lavada com injeção de 0.05ml de salina NaCl 0.9%, antes do início da administração da droga seguinte. Após o bloqueio farmacológico de uma das alças do S.N.A., efetuou-se a outra administração i.v. de 5 doses cumulativas da segunda droga, para o segundo bloqueio, ou seja, da outra alça.

A fim de remover a influência autonômica sobre o coração, foram administradas doses suplementares de atropina e propranolol, com a metade da concentração final de cada droga, na mesma seqüência em que foram administradas durante a curva. Essas doses conduziram ao duplo bloqueio farmacológico.

2º. dia

Passadas 24 horas do primeiro estudo, realizou-se experimento seguindo os mesmos procedimentos do 1º dia, entretanto com a administração de salina NaCl 0.9%.

Foram administradas 6 doses cumulativas, i.v., de mesma concentração e volume de salina, com intervalos de 3 minutos entre cada dose (Salina a), seguidas de outras 6 doses cumulativas, com intervalos de 5 minutos entre estas (Salina b). Foram administradas um total de 12 doses, ou seja, 2 doses a mais em comparação ao experimento com drogas, para observação do comportamento da PA com o aumento de volume. Para finalizar o experimento, foi injetada salina NaCl 0.9% com volume idêntico ao aplicado no duplo bloqueio (salina final), como mostra a figura 3.6.

3º. dia

Vinte e quatro horas após, foi realizado experimento, seguindo os mesmos procedimentos do 1º. dia, porém com alternância na ordem de administração das drogas, a fim de se conseguir um novo bloqueio completo da atuação do S.N.A. sobre o coração, como mostra a figura 3.6.

Os animais foram distribuídos no protocolo experimental conforme está mostrado no quadro 3.1.

| Protocolo Experimental Amostras | 1º. Dia | 2º. Dia | 3º. Dia |
|------------------------------------|--|---------|--|
| <i>Ratos Jovens</i> | | | |
| 6 | atropina (3mg/kg) + propranolol (4mg/kg) | salina | Propranolol (4mg/kg) + atropina (3mg/kg) |
| 6 | propranolol (4mg/kg) + atropina (3mg/kg) | salina | Atropina (3mg/kg) + propranolol (4mg/kg) |
| <i>Ratos Velhos</i> | | | |
| 2 | atropina (3mg/kg) + propranolol (8mg/kg) | salina | Propranolol (8mg/kg) + atropina (3mg/kg) |
| 4 | propranolol (8mg/kg) + atropina (3mg/kg) | salina | Atropina (3mg/kg) + propranolol (8mg/kg) |

Quadro 3.1 - Distribuição dos animais dos grupos jovem e velho no protocolo experimental.

3.5. Sistemas de registro das variáveis cardiovasculares

Por meio do registro eletrocardiográfico, da frequência cardíaca instantânea, da pressão arterial pulsátil e da pressão arterial média, como os observados na figura 3.7, foram calculados as variáveis biológicas: frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM). O registro da FC instantânea foi utilizado como fonte de informação sobre a estabilidade dos valores de frequência cardíaca.

Os registros das variáveis foram realizados, descontinuamente, durante o tempo necessário para que o animal se adaptasse ao aparato experimental; no decorrer do experimento os registros foram contínuos.

Para as medidas da FC e PA o registro foi adquirido a uma velocidade de 50 mm/s após cada intervalo entre as doses, sendo que nos intervalos era mantida uma velocidade de 5 mm/s.

O sinal eletrocardiográfico foi obtido a partir do sinal captado pelos eletrodos e, destes, conduzido por um cabo de aproximadamente 400 cm de comprimento (confeccionado no Centro de Engenharia Biomédica da Faculdade de Engenharia Elétrica da UNICAMP), sendo uma de suas extremidades ligada aos pinos de conexão dos eletrodos e a outra ao amplificador de E.C.G. Modelo 13-4615-64A, Gould Inc., instalado num registrador de variáveis biológicas Modelo RS3400, Gould Inc, com registro no 1º canal. O sinal de saída do amplificador de E.C.G. foi conduzido, por um cabo, a um amplificador de E.C.G. com freqüencímetro Modelo 13-4615-66, Gould Inc para o registro da FC instantânea no 2º canal.

A medida direta da PA foi obtida por meio de um transdutor de pressão Modelo P23XL, Viggo-Spectramed, conectado a uma coluna de mercúrio, para os procedimentos de calibração. Através de uma torneira de três vias, foi estabelecida a comunicação do transdutor com a coluna de mercúrio, com uma seringa contendo salina NaCl 0,9%, que foi empregada para retirar bolhas do sistema, antes da conexão do animal, e com a extensão em tubo de polietileno PE 50 do catéter arterial. O cabo do transdutor foi conectado a um amplificador para transdutor Modelo 13-4615-50, Gould Inc., que amplificou o sinal de pressão arterial pulsátil para o registro no 3º canal. O sinal de saída do amplificador para transdutor foi conduzido por um cabo a um amplificador universal Modelo 13-4615-58, Gould Inc., para registro da PAM no 4º canal, conforme mostra a figura 3.8.

Os valores, considerados para a pressão arterial sistólica (PAS) e para a diastólica (PAD), foram obtidos da média dos ciclos consecutivos, contidos em dois segundos do registro da pressão arterial pulsátil; e o valor considerado para a pressão arterial média (PAM) foi aquele observado no registro da mesma em dois segundos, como mostra a figura 3.7.

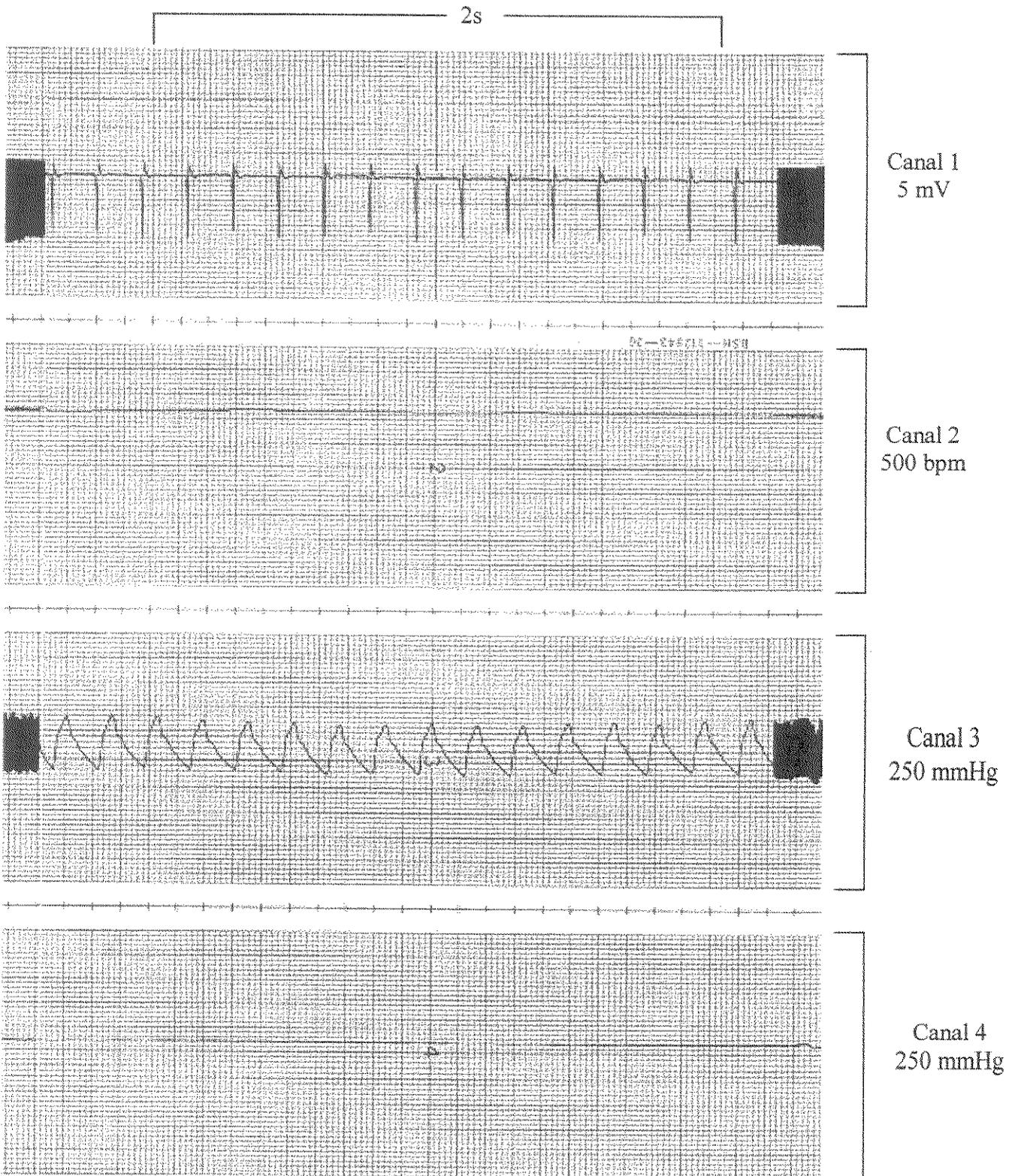


Figura 3.7 - Registro ECG, FC instantânea, pressão arterial pulsátil (PAS/PAD) e pressão arterial média (PAM).

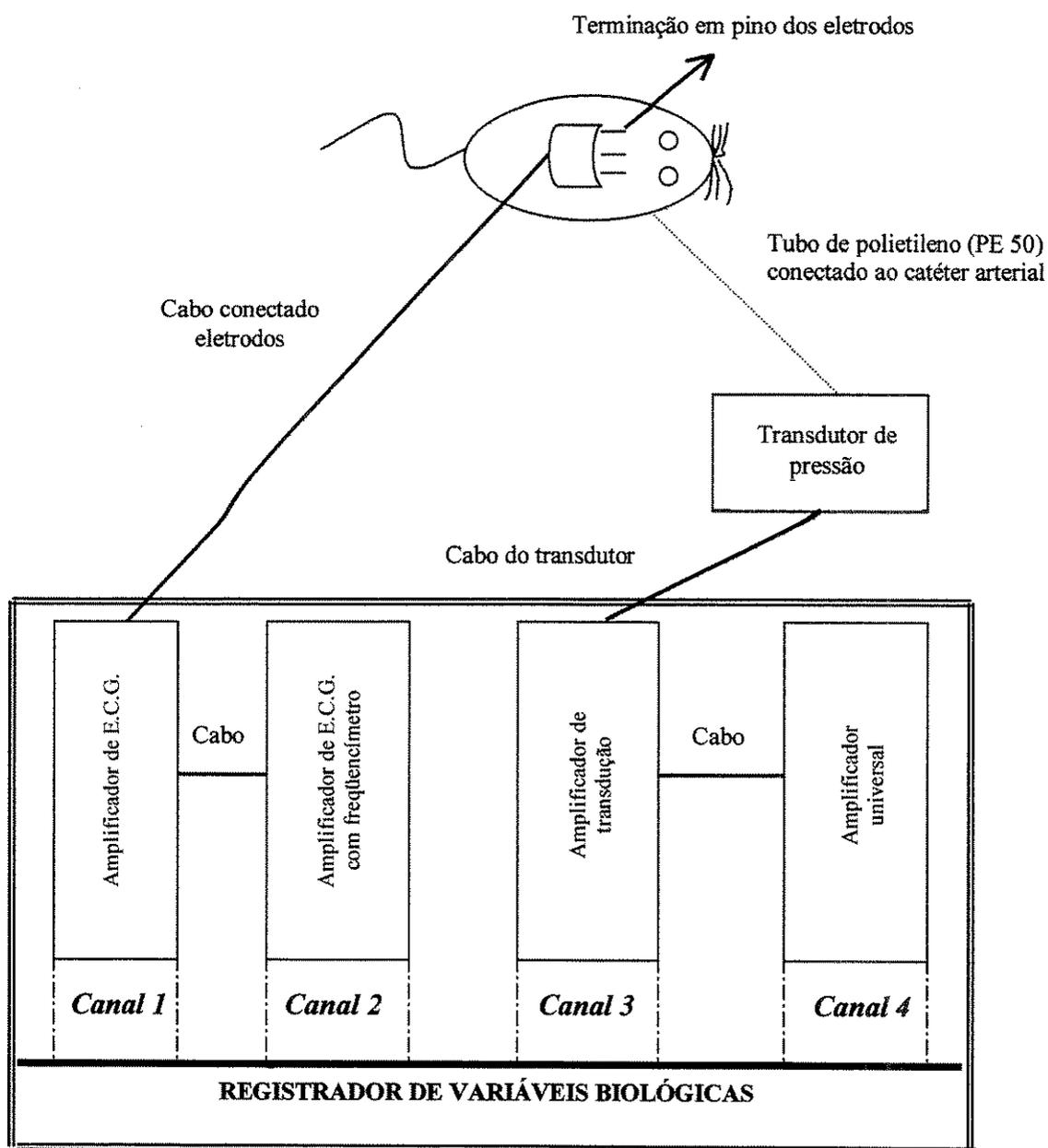


Figura 3.8 - Esquema ilustrativo da instrumentação para registro das variáveis cardiovasculares.

3.6. Análise Estatística

Preliminarmente, foram realizados os procedimentos para análise descritiva dos dados. O comportamento das variáveis FC e PA foram verificados pela construção de gráficos em séries de tempo dos grupos jovem e velho. Os valores de FC e PA foram sumarizados e apresentados em "box-plots", com intervalo de confiança da mediana estipulado em 95% para ambos os grupos jovem e velho. Para a comparação dos conjuntos de dados, representados por "box-plots", foi levada em consideração a posição relativa das distribuições dos valores e a sobreposição entre os intervalos de confiança da mediana, para todas as variáveis cardiovasculares analisadas.

4. RESULTADOS

4.1. Características biométricas dos animais estudados

Durante o período de realização do protocolo experimental, pode-se observar perda de peso corporal nos grupos jovem e velho, como mostram as figuras 4.1 e 4.2, respectivamente.

A análise estatística, com base na sobreposição dos intervalos de confiança da mediana estipulados em 95%, revela que no 2º dia do protocolo experimental houve uma diminuição significativa ($p > 0.05$) no peso dos animais jovens e velhos em relação ao peso inicial, que se estendeu ao 3º dia do protocolo em ambos os grupos.

A figura 4.3 apresenta os valores dos pesos corporais dos grupos jovem e velho antes da cirurgia (painel A), no 1º dia do protocolo experimental (painel B), no 2º dia do protocolo experimental (painel C) e no 3º dia do protocolo experimental (painel D). Pode-se verificar que em todas as fases do protocolo experimental os valores do peso corporal foram significativamente menores ($p > 0.05$) para os animais do grupo jovem em comparação aos do grupo velho.

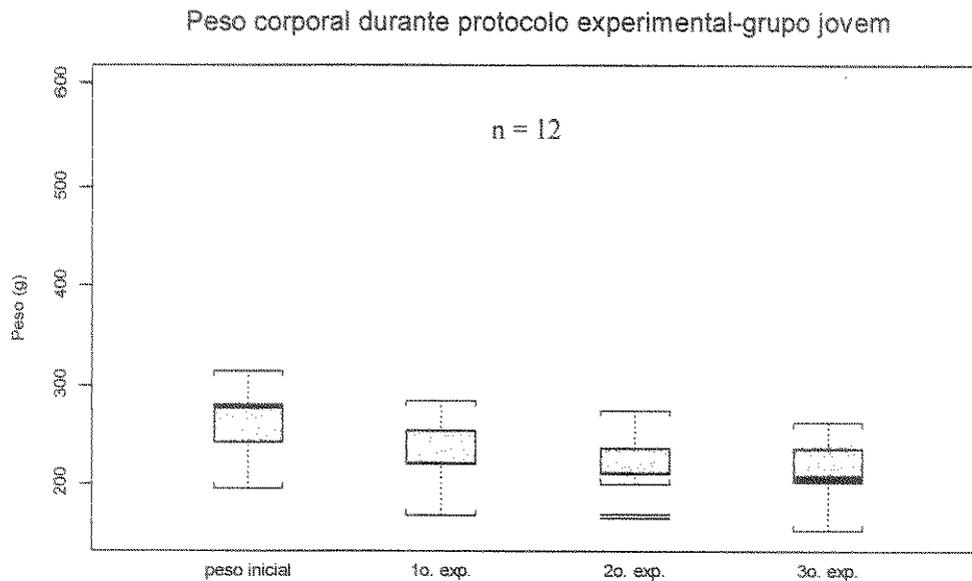


Figura 4.1 - Valores de peso corporal do grupo jovem durante o protocolo experimental; peso inicial = antes da cirurgia; 1º exp. = 1º dia do protocolo experimental; 2º exp. = 2º dia do protocolo experimental; 3º exp. = 3º dia do protocolo experimental.

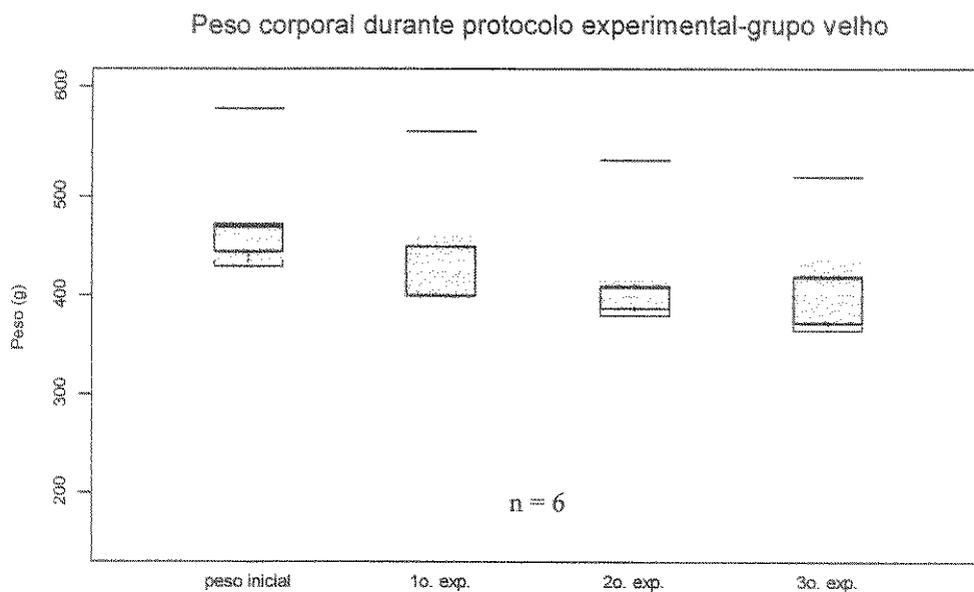


Figura 4.2 - Valores de peso corporal do grupo velho durante o protocolo experimental; peso inicial = antes da cirurgia; 1º exp. = 1º dia do protocolo experimental; 2º exp. = 2º dia do protocolo experimental; 3º exp. = 3º dia do protocolo experimental.

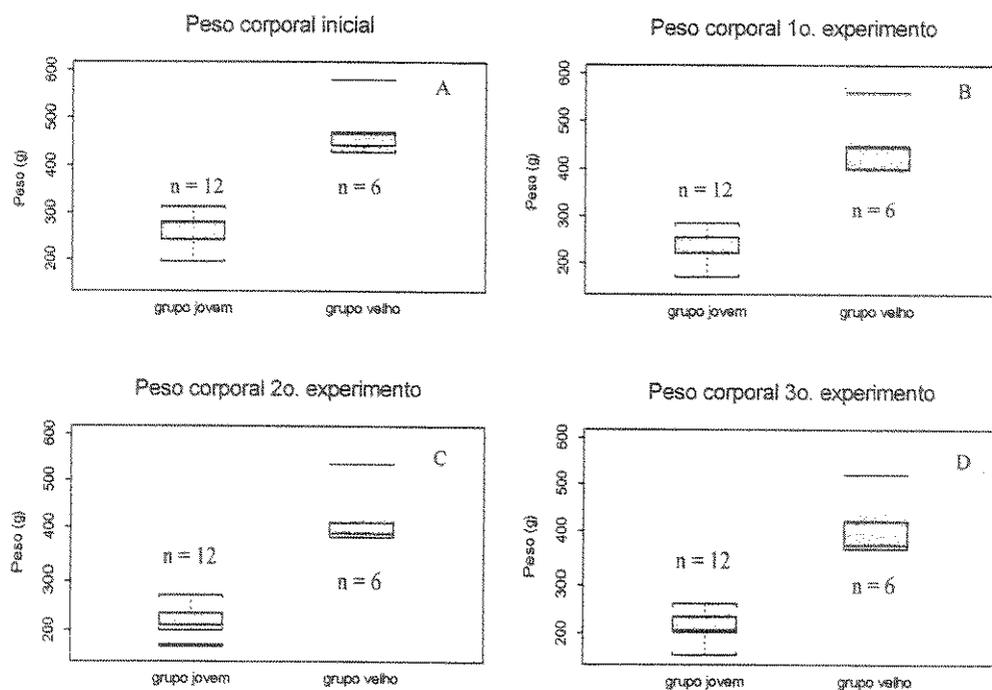


Figura 4.3 - Valores de peso corporal dos rupos jovem e velho inicial (painel A), 1^o (painel B), 2^o (painel C), 3^o (painel D) dia do protocolo experimental.

4.2. Variáveis Cardiovasculares

Após um período de adaptação ao ambiente experimental, os animais, de ambos os grupos, foram submetidos aos procedimentos para o bloqueio da atuação das alças simpática e vagal do sistema nervoso autônomo, de acordo com o protocolo experimental esquematizado na figura 3.6.

O valor de *controle* foi obtido pelo cálculo da média de 4 medidas realizadas antes do início da administração da primeira droga, para FC, PAS, PAD e PAM. Os valores obtidos antes do duplo bloqueio, ou seja, após as administrações das duas seqüências de drogas, foi denominada FC, PAS, PAD e PAM *antes do duplo bloqueio*. As medidas alcançadas após a realização do duplo bloqueio foram denominadas FC, PAD, PAS e PAM *5 minutos após duplo bloqueio*, e FC, PAS, PAD e PAM *15 minutos após duplo bloqueio*, de acordo com a figura 3.6.

Freqüência cardíaca (FC)

As figuras 4.4 a 4.7 exemplificam o comportamento da freqüência cardíaca de um animal jovem e um velho nas duas diferentes seqüências experimentais, destacando os instantes de aplicação das drogas.

As figuras 4.8 a 4.11 ilustram o comportamento da freqüência cardíaca dos grupos jovem e velho durante a realização dos experimentos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, de acordo a seqüência de administração das drogas, representados em gráficos com séries temporais individuais.

Os valores individuais de FC foram registrados nos instantes prévios à administração de cada dose, em cada uma das seqüências de drogas (figura 3.6). Os valores numéricos da FC foram medidos a partir dos registros, de acordo com os procedimentos descritos no capítulo de material e métodos.

As medianas para cada dose, nas duas diferentes seqüências experimentais, foram calculadas para ambos os grupos jovem e velho e, estão apresentadas no quadro 4.1.

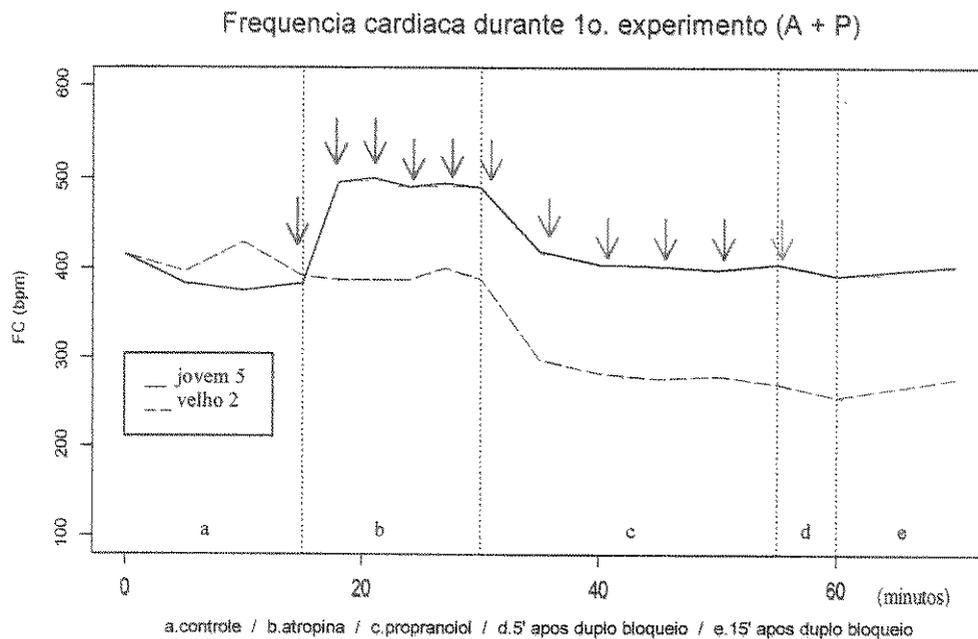


Figura 4.4 - Valores da frequência cardíaca de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; setas vermelhas = doses de atropina; setas azuis = doses de propranolol; seta verde = duplo bloqueio.

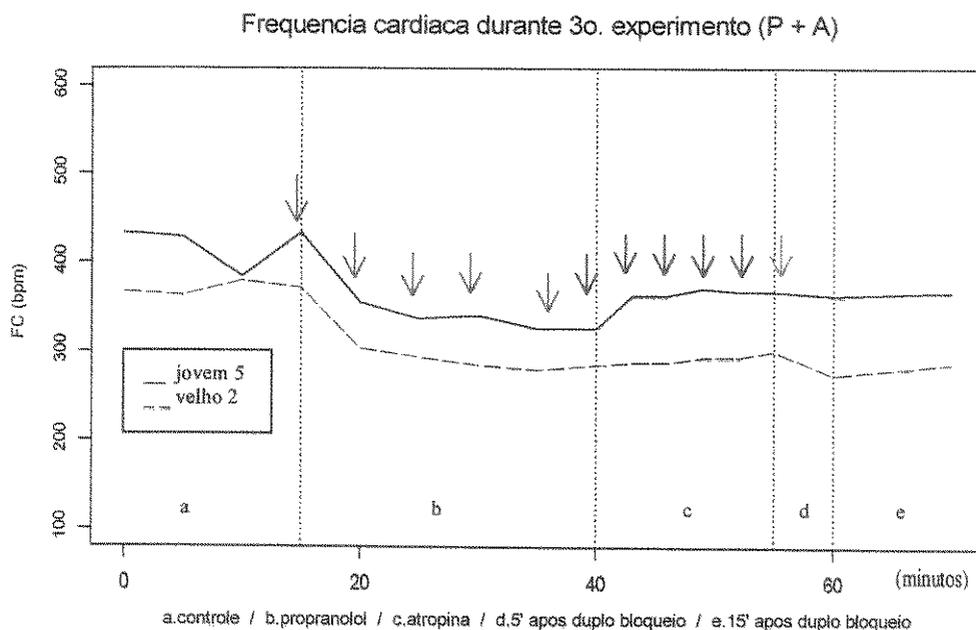


Figura 4.5 - Valores da frequência cardíaca de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina; setas azuis = doses de propranolol; setas vermelhas = doses de atropina; seta verde = duplo bloqueio.

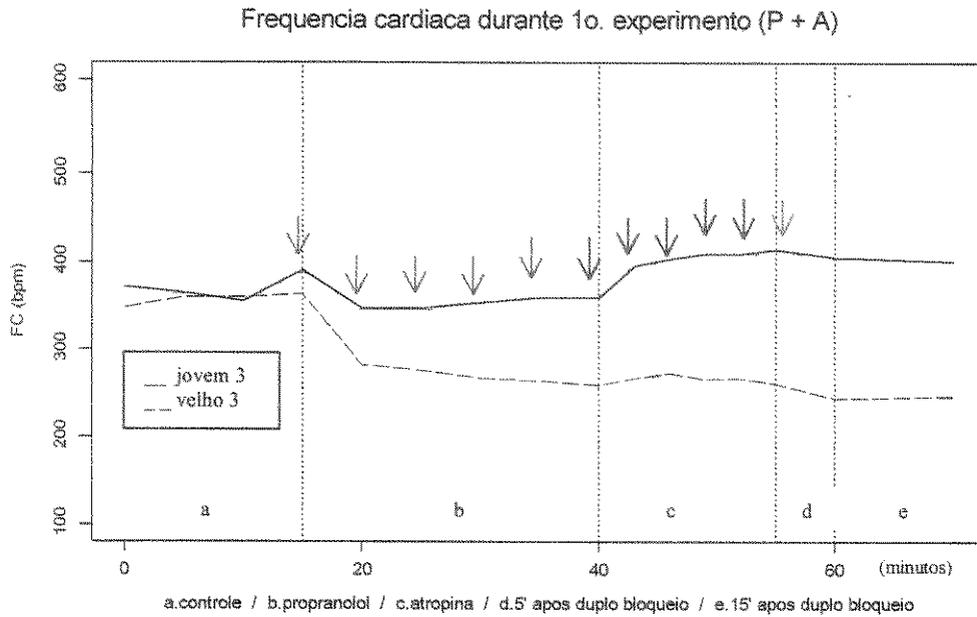


Figura 4.6 - Valores da frequência cardíaca de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina; setas azuis = doses de propranolol; setas vermelhas = doses de atropina; seta verde = duplo bloqueio.

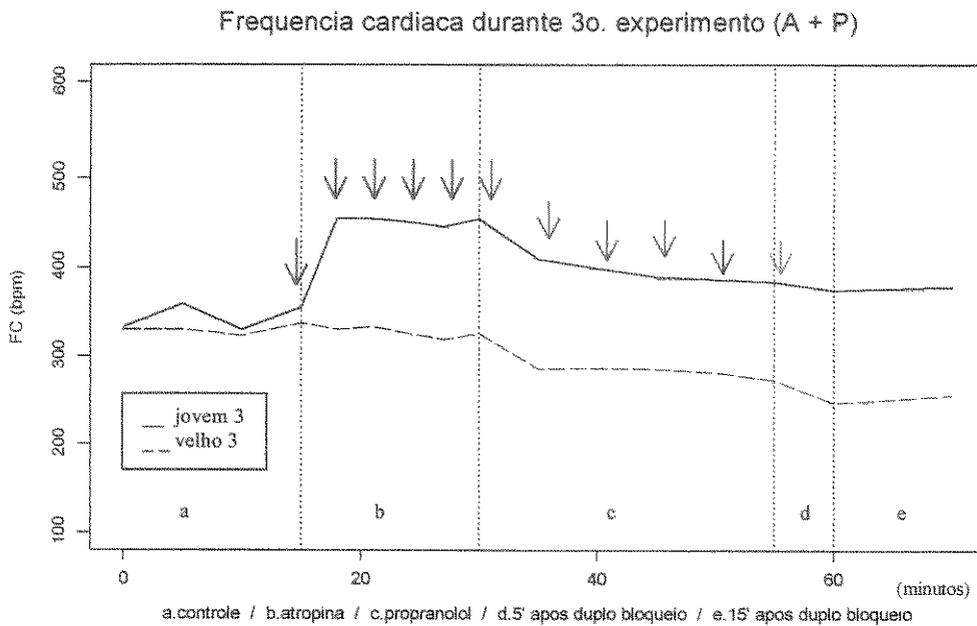


Figura 4.7 - Valores da frequência cardíaca de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; setas vermelhas = doses de atropina; setas azuis = doses de propranolol; seta verde = duplo bloqueio.

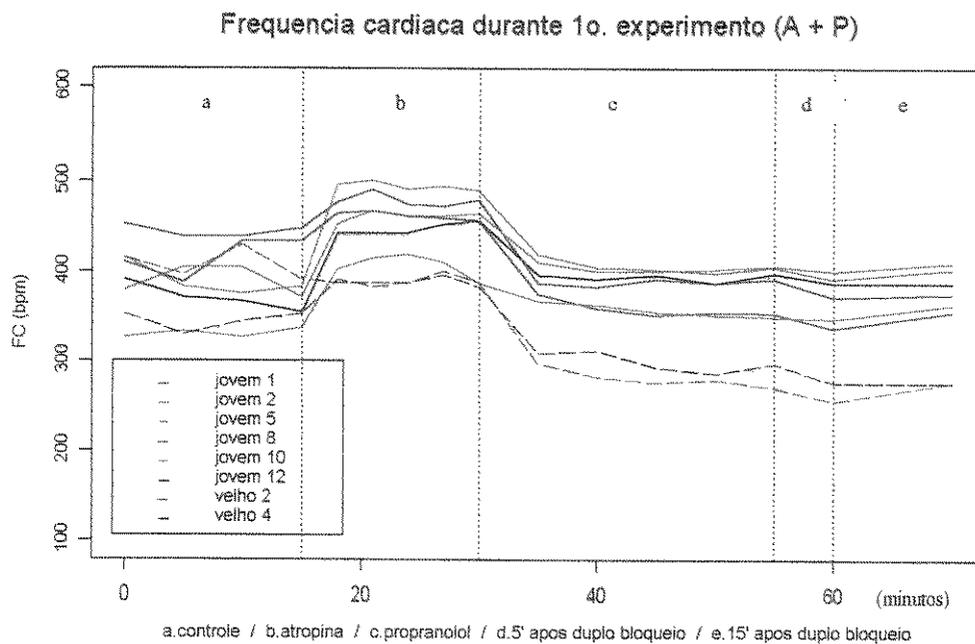


Figura 4.8 - Valores da frequência cardíaca de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 2 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol.

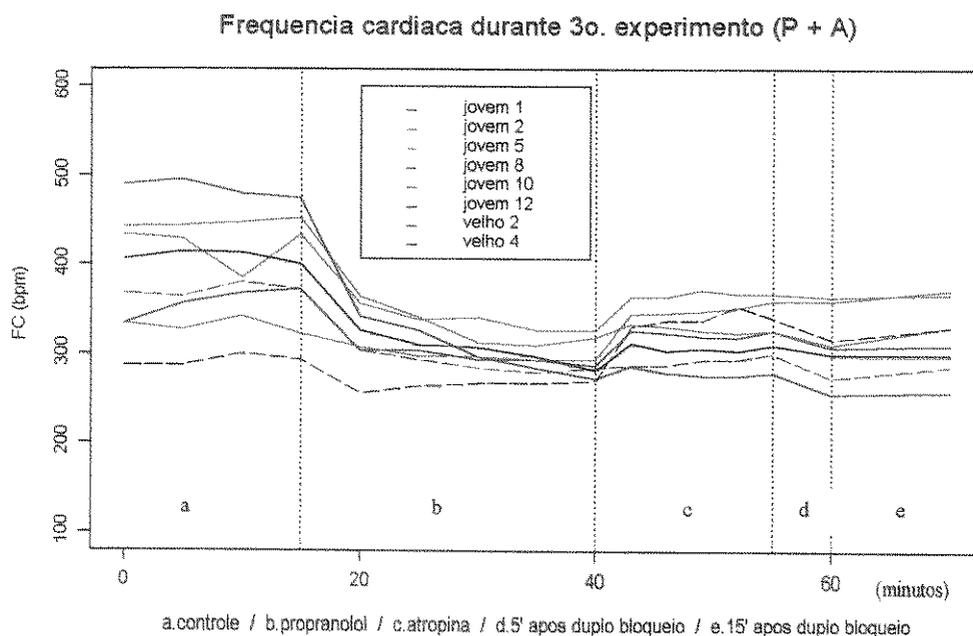


Figura 4.9 - Valores da frequência cardíaca de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 2 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina.

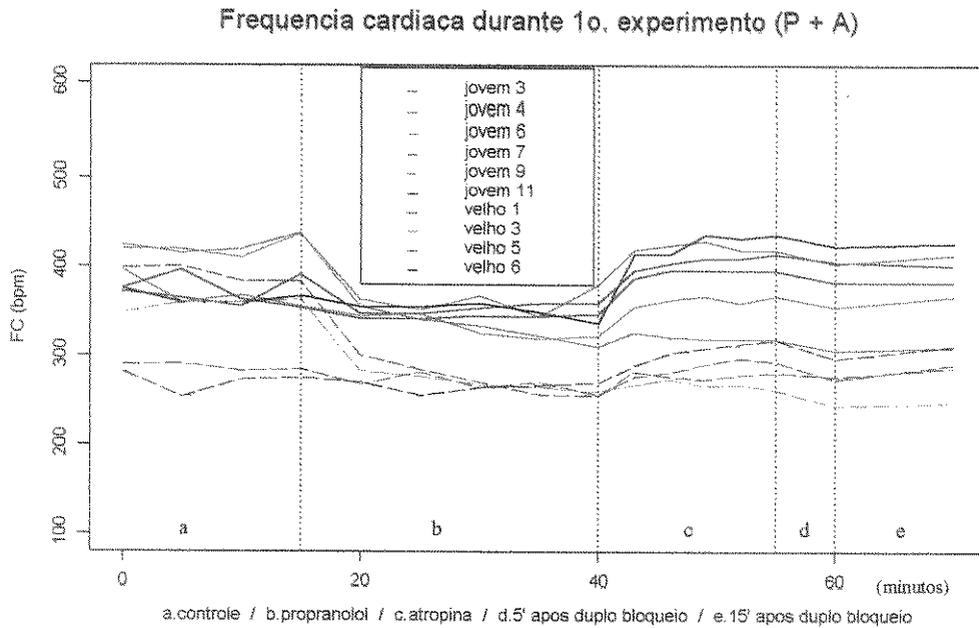


Figura 4.10 - Valores da frequência cardíaca de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 4 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina.

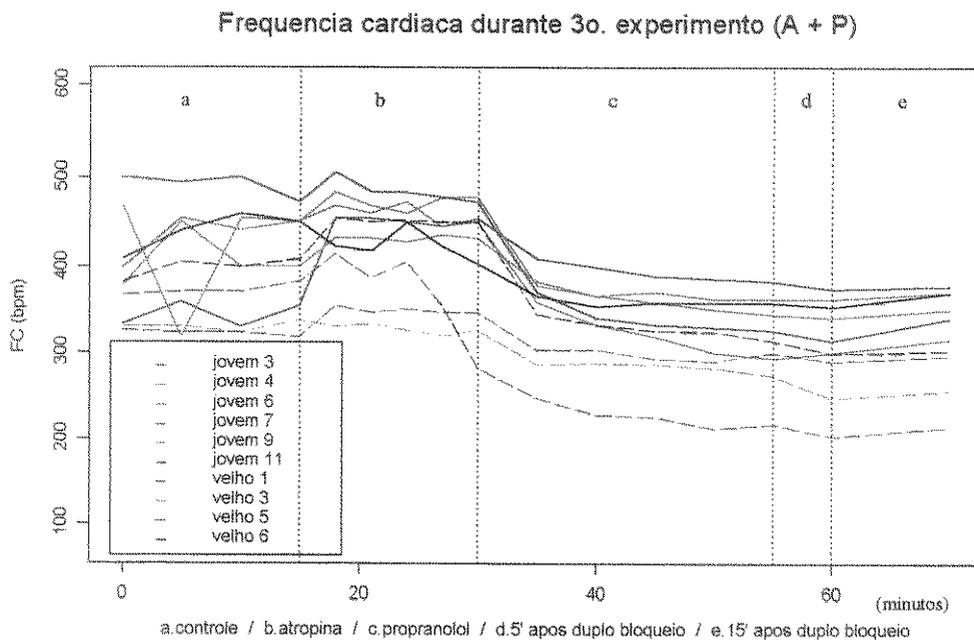


Figura 4.11 - Valores da frequência cardíaca de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 4 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol.

Valores da FC, em mediana, durante os experimentos nas duas diferentes seqüências experimentais, nos grupos jovem e velho

| 1º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|----------|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-------|--------|-----|
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Atropina | | | | | Propranolol | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 400 | 385 | 389 | 337 | 458 | 467 | 461 | 460 | 460 | 391 | 387 | 393 | 387 | 394 | 379 | 381 |
| Velho | 2 | 384 | 363 | 387 | 372 | 389 | 385 | 387 | 398 | 385 | 303 | 297 | 284 | 282 | 283 | 265 | 276 |
| 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Propranolol | | | | | Atropina | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 419 | 421 | 398 | 416 | 333 | 318 | 302 | 295 | 290 | 329 | 326 | 322 | 320 | 326 | 308 | 320 |
| Velho | 2 | 327 | 325 | 339 | 332 | 279 | 278 | 275 | 273 | 277 | 308 | 312 | 315 | 323 | 320 | 294 | 308 |
| 1º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Propranolol | | | | | Atropina | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 385 | 380 | 365 | 379 | 351 | 347 | 349 | 344 | 342 | 391 | 400 | 403 | 403 | 405 | 393 | 392 |
| Velho | 4 | 318 | 324 | 320 | 323 | 276 | 278 | 265 | 265 | 257 | 279 | 278 | 281 | 287 | 287 | 274 | 288 |
| 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Atropina | | | | | Propranolol | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 404 | 447 | 449 | 452 | 462 | 458 | 456 | 447 | 454 | 375 | 361 | 359 | 355 | 352 | 348 | 361 |
| Velho | 4 | 348 | 350 | 347 | 360 | 385 | 367 | 378 | 351 | 336 | 294 | 295 | 289 | 286 | 286 | 268 | 276 |

Quadro 4.1 – Valores do comportamento da FC (bpm), expressos em mediana, durante os experimentos no 1º e 3º dia do protocolo experimental dos grupos jovem e velho; db 5' = 5 minutos após duplo bloqueio; db 15' = 15 minutos após duplo bloqueio.

Pode-se observar, a partir dos gráficos da frequência cardíaca em série de tempo dos grupo jovem e velho, que as alterações nos valores de FC foram mais evidentes, em resposta a administração da primeira dose de cada droga quando comparada as doses subsequentes.

Nota-se também uma resposta menos evidente da FC aos efeitos da atropina, nos animais do grupo velho em relação àquela apresentada pelo grupo jovem, independente da seqüência de administração das drogas e confirmada nos próximos gráficos.

Para a análise da influência relativa de cada dose, nas duas seqüências de administração das drogas, sobre a FC no 1º e no 3º dia do protocolo experimental, foram definidos que:

Para a 1ª seqüência de administração das drogas, o efeito de 100% foi determinado pela diferença entre o valor da FC imediatamente anterior a administração da 2ª seqüência de drogas e o da FC *controle*.

Para a 2ª seqüência de administração das drogas, o efeito de 100% foi determinado pela diferença entre o valor da FC imediatamente anterior a administração do *duplo bloqueio* e o da FC imediatamente anterior a administração da 2ª seqüência de drogas.

O efeito de cada dose foi calculado pela diferença entre o valor da FC imediatamente anterior a administração de uma dose e o valor da FC na dose precedente, expresso em percentual e, de acordo com a fórmula abaixo:

$$100 \times \left| \frac{FC_{\kappa} - FC_{\kappa-1}}{FC_c - FC_5} \right|, \text{ tal que } \kappa = 1, 2, 3, 4, 5 \text{ doses}$$

Os efeitos de cada dose de atropina sobre a variação da FC foram analisados nas duas seqüências experimentais, para os grupos jovem (n = 12) e velho (n = 6). As curvas de atropina do 1º e do 3º dia do protocolo experimental estão representadas, respectivamente, nos painéis A, C e B, D da figura 4.12, para o grupo jovem e, da figura 4.14 para o grupo velho.

Os efeitos de cada dose de propranolol sobre a variação da FC foram analisados nas duas seqüências experimentais. As curvas de propranolol do 1º e do 3º dia do protocolo

experimental estão representadas, respectivamente, nos painéis A, C e B, D da figura 4.13, para o grupo jovem e, da figura 4.15, para o grupo velho.

As figuras 4.12 e 4.13 demonstram que a variação, em percentual, da FC do grupo jovem é significativamente mais acentuada ($p > 0.05$) por efeito da 1ª dose.

Entretanto, ao contrário do encontrado para o grupo jovem, pode-se observar, na figura 4.14, que não houve diferença significativa ($p > 0.05$) entre os valores percentuais da FC para os efeitos da atropina, no grupo velho. Sendo assim, não há indicações de uma maior porcentagem de variação da FC, em resposta à atropina, após a administração de uma determinada dose. Similarmente ao observado nos gráficos em série de tempo, há uma menor variação da FC, em resposta à atropina, no grupo velho que no grupo jovem.

Porém, os valores percentuais da FC para os efeitos do propranolol no grupo velho, indicam variação da FC significativamente maior ($p > 0.05$) em resposta à droga, após a injeção da 1ª dose, de acordo com a figura 4.15. Esta observação é semelhante àquela do grupo jovem, embora não seja evidente nos 4 experimentos ilustrados.

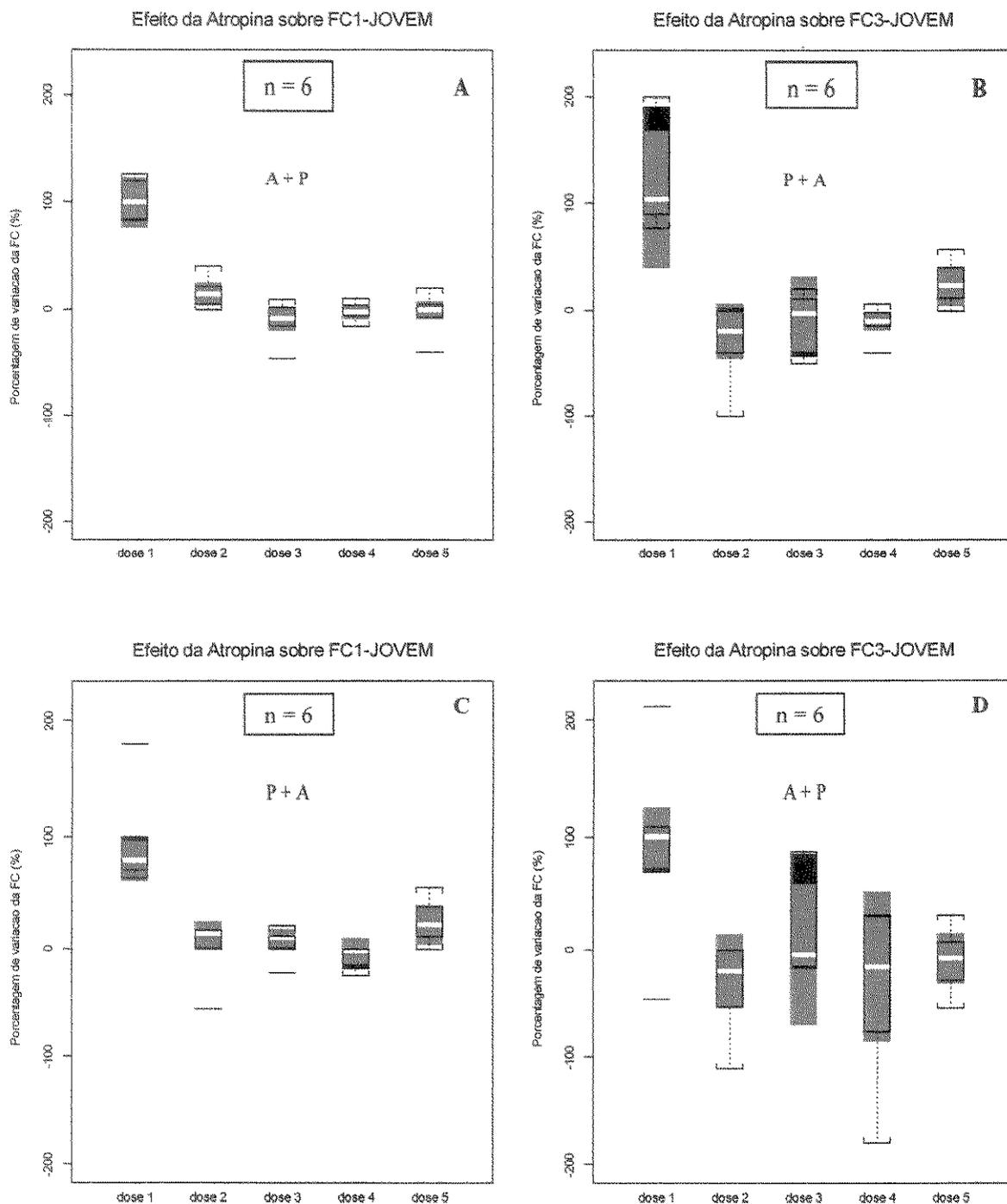


Figura 4.12 - Variação dos valores de frequência cardíaca, expressos em porcentagem, obtidos no 3º minuto após a administração de cada uma das 5 doses de atropina no grupo jovem; FC1 = 1º. dia do protocolo experimental (painel A e C); FC3 = 3º. dia do protocolo experimental (painel B e D); A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

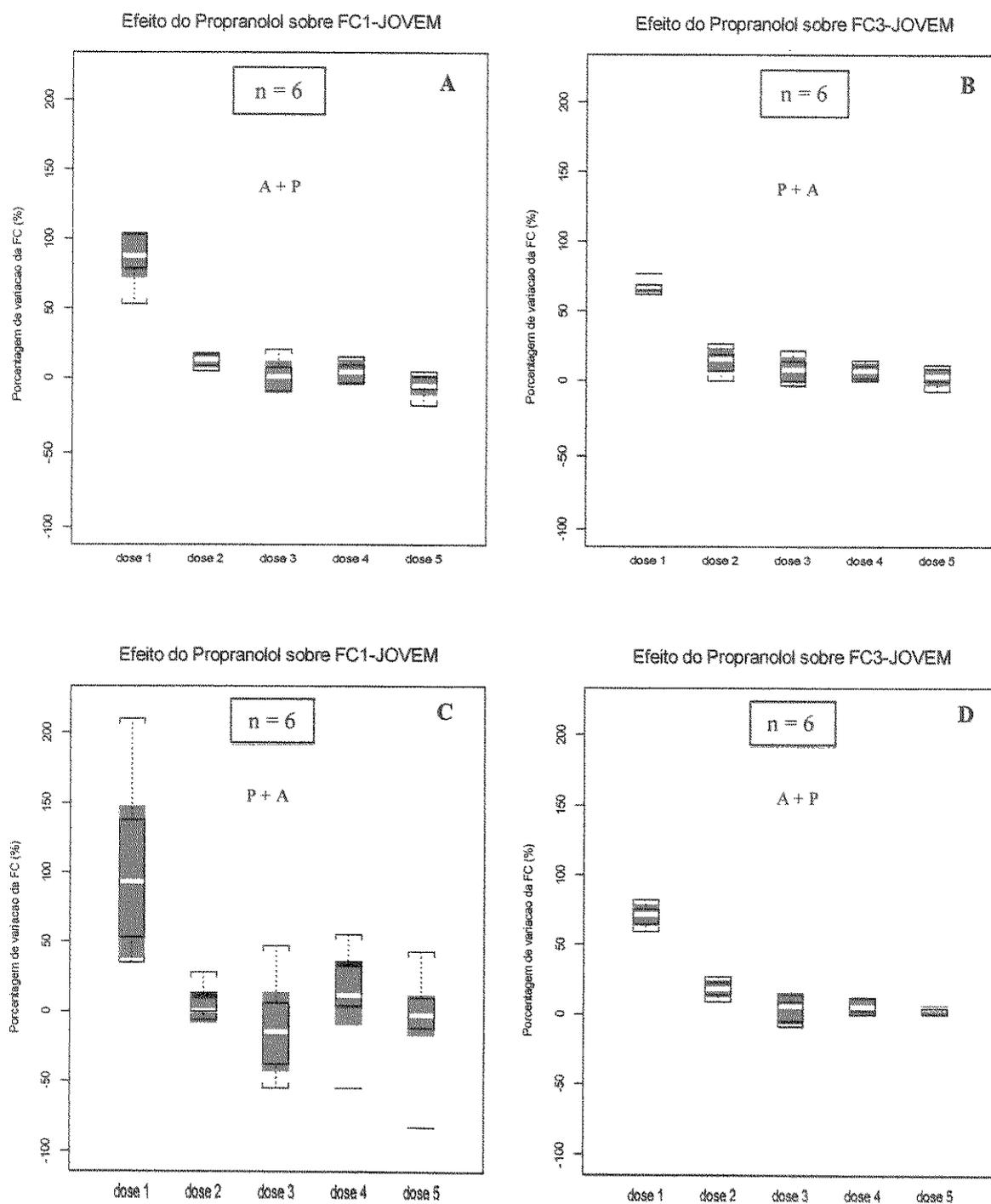


Figura 4.13 - Variação dos valores de frequência cardíaca, expressos em porcentagem, obtidos no 5º minuto após administração de cada uma das 5 doses de propranolol no grupo jovem; FC1 = 1º. dia do protocolo experimental (painel A e C); FC3 = 3º. dia do protocolo experimental (painel B e D); A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

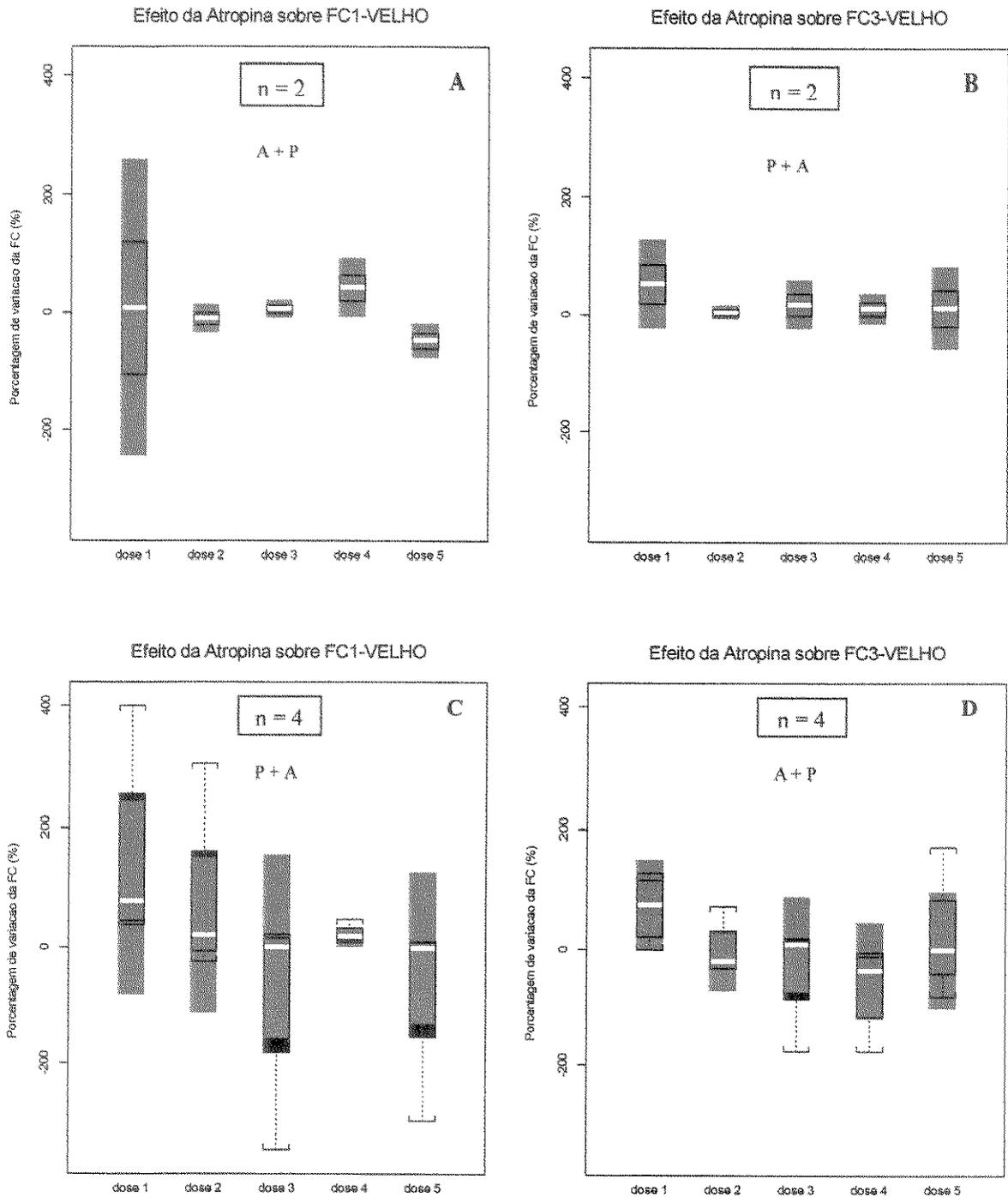


Figura 4.14 - Variação dos valores de frequência cardíaca, expressos em porcentagens, obtidos no 3^o minuto após administração de cada uma das 5 doses de atropina no grupo velho; FC1 = 1^o. dia do protocolo experimental (painel A e C); FC3 = 3^o. dia do protocolo experimental (painel B e D); A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

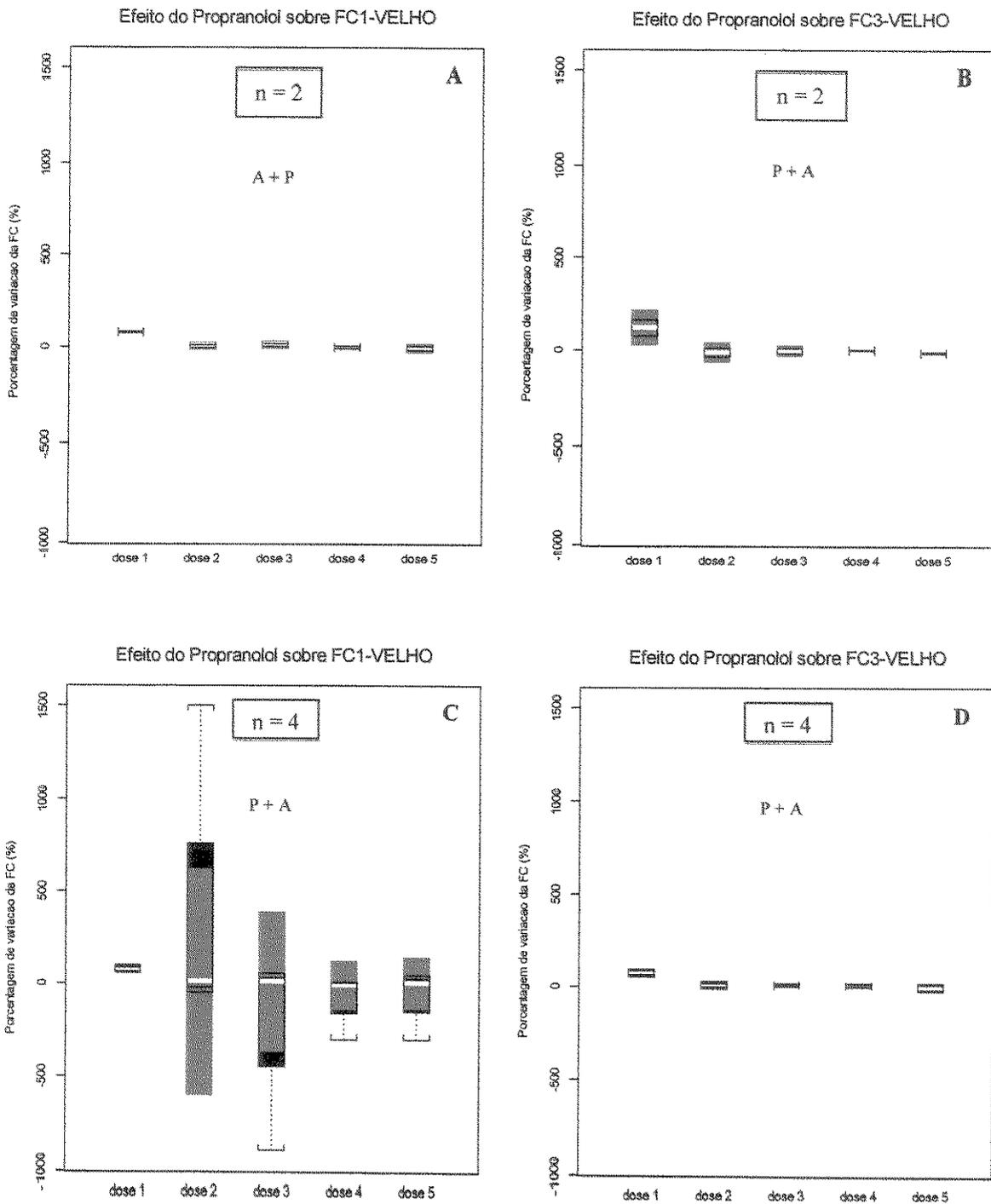


Figura 4.15 - Variação dos valores de frequência cardíaca, expressos em porcentagem, obtidos no 5º minuto após administração de cada uma das 5 doses de propranolol no grupo velho; FC1 = 1º. dia do protocolo experimental (painel A e C); FC3 = 3º. dia do protocolo experimental (painel B e D); A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

Quando comparou-se as distribuições dos valores de FC *controle* do 1º dia do protocolo experimental (FC_{c1}) entre si, ou seja, entre os animais que foram, posteriormente, submetidos à cada uma das diferentes seqüências de administração de drogas, não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0.05$), em ambos os grupos jovem e velho. Do mesmo modo, não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0.05$) entre as distribuições dos valores de FC *controle* do 3º dia do protocolo experimental (FC_{c3}), ou seja, entre os animais que haviam sido submetidos a uma das duas diferentes seqüências de administração das drogas no 1º dia, em ambos os grupos jovem e velho, como mostrado no anexo II.

Quando foram realizadas as mesmas comparações para as distribuições dos valores de FC *antes* (FC_{adb}), 5 minutos (FC_{db 5'}) e 15 minutos (FC_{db 15'}) após o duplo bloqueio observou-se resultados similares aos da FC *controle*, nos grupos jovem e velho, como mostrado no anexo II.

Sendo assim, os dados foram agrupados por dia de experimento, independente da ordem de administração de drogas para a promoção do bloqueio do S.N.A.

Além disso, as distribuições dos valores de FC *controle* obtidos no 1º e 3º dia de experimento, para ambos os grupos jovem e velho, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$), como mostra a figura 4.16. A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de FC_{c1} e FC_{c3} do grupo jovem e do grupo velho foram agrupados.

Por outro lado, no grupo jovem as distribuições dos valores de FC *antes do duplo bloqueio* e 5 minutos após o duplo bloqueio, obtidos no 1º e 3º dia de experimento, apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$), que indicam valores mais baixos no 3º dia do protocolo experimental em comparação ao 1º, de acordo com as figuras 4.17 (painel A) e 4.18 (painel A).

Entretanto, pode-se observar que no grupo velho as distribuições dos valores de FC *antes do duplo bloqueio* e dos obtidos 5 minutos após o duplo bloqueio não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$) entre o 1º e o 3º dia do protocolo experimental, como mostram as figuras 4.17 (painel B) e 4.18 (painel B).

Os valores de FC 15 minutos após duplo bloqueio no 1º e no 3º dia de experimento não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$) baseadas na sobreposição dos intervalos de confiança da mediana. No entanto, essa sobreposição é de no máximo 25% e, verifica-se que a FC está diminuída em seus valores mínimos, máximos e medianos no 3º em relação ao 1º dia, como mostra a figura 4.19 (painel A). Assim sendo, nas comparações posteriores optou-se pelo não agrupamento dos valores de FC_{db1} (15') e FC_{db3} (15') do grupo jovem.

No grupo velho, as distribuições dos valores de FC 15 minutos após duplo bloqueio, no 1º e 3º dia de experimento, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$), como mostrado na figura 4.19 (painel B). A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de FC_{db1} (15') e FC_{db3} (15') do grupo velho foram agrupados.

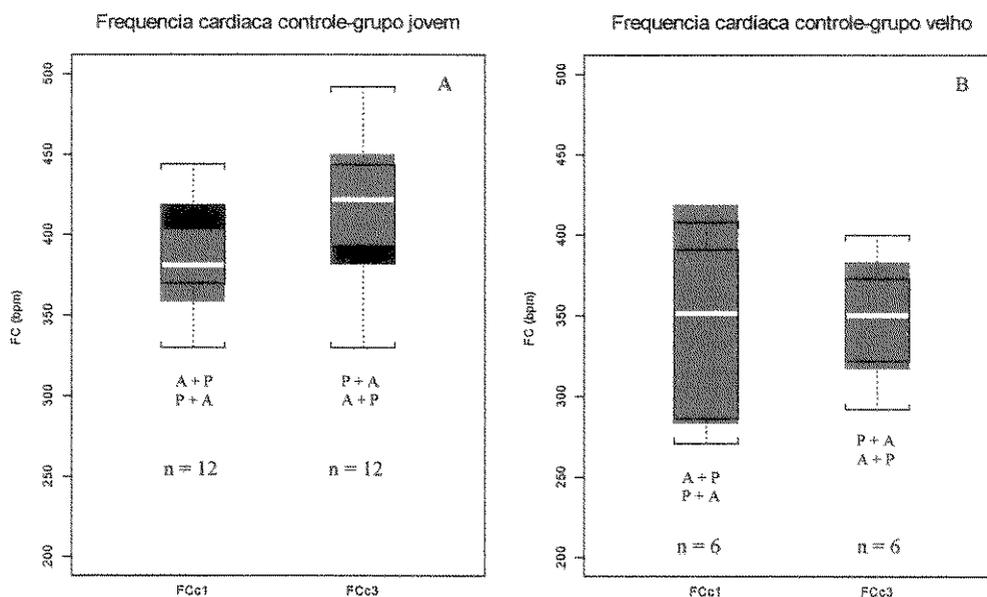


Figura 4.16 - Valores de frequência cardíaca *controle* (FCc) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); FCc1 = 1º dia do protocolo experimental; FCc3 = 3º dia do protocolo experimental.

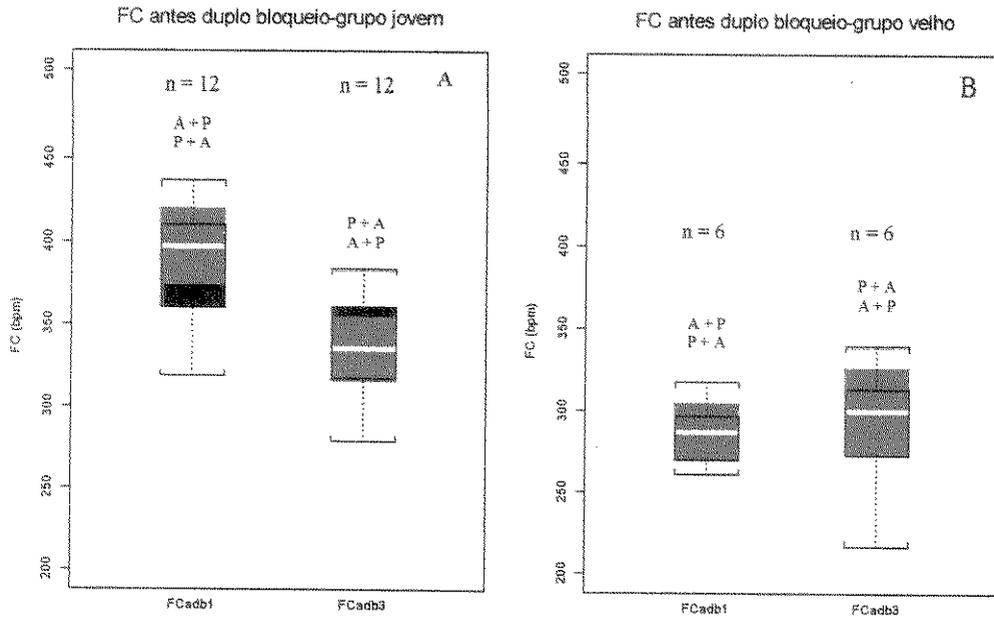


Figura 4.17 - Valores de frequência cardíaca *antes do duplo bloqueio* (FCadb) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); FCadb1 = 1^o dia do protocolo experimental; FCadb3 = 3^o dia do protocolo experimental.

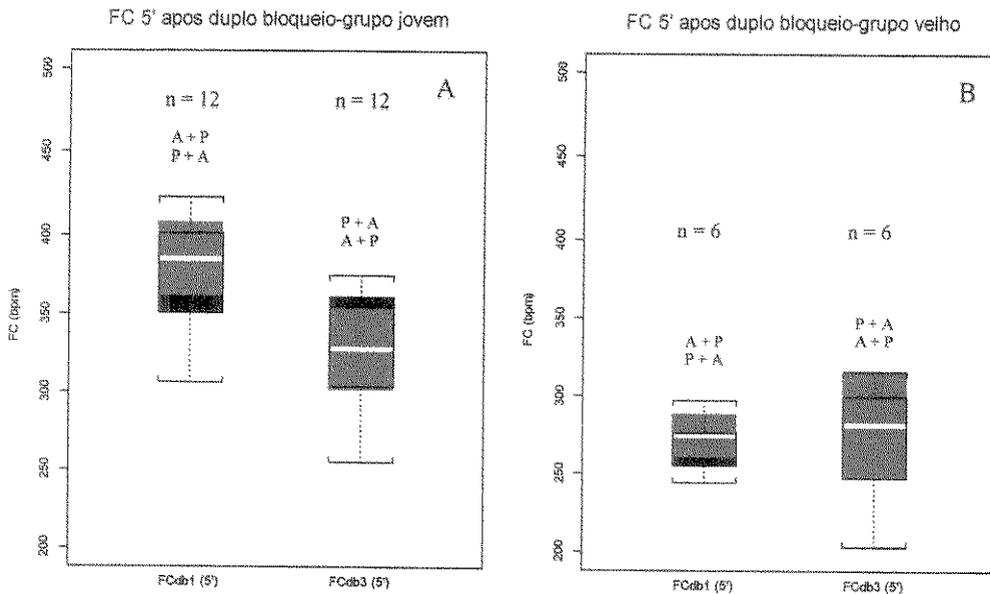


Figura 4.18 - Valores de frequência cardíaca *5 minutos após duplo bloqueio* (FCdb (5')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); FCdb1 = 1^o dia do protocolo experimental; FCdb3 = 3^o dia do protocolo experimental.

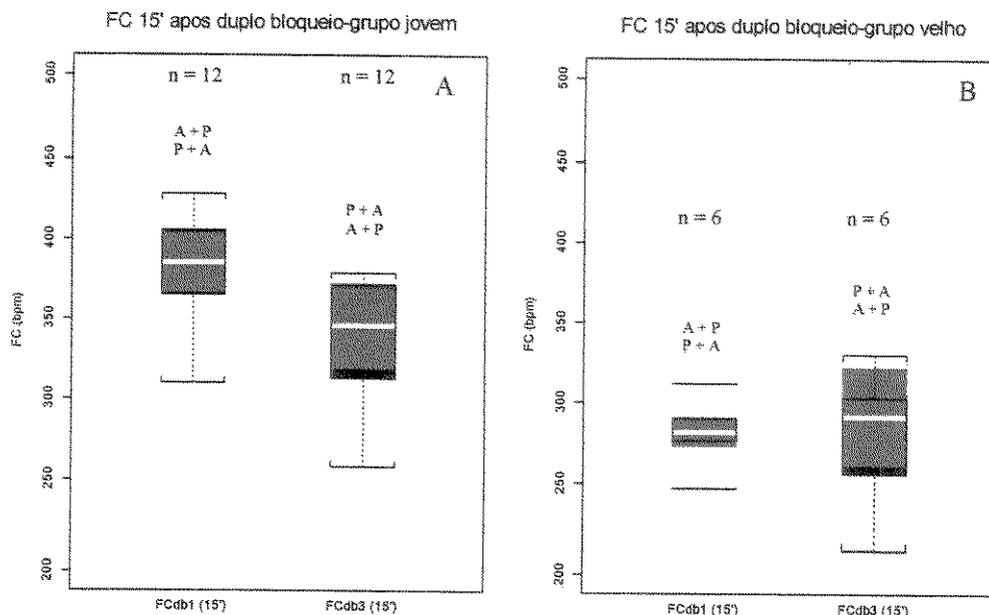


Figura 4.19 - Valores de frequência cardíaca 15 minutos após duplo bloqueio (FCdb (15')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); FCdb1 = 1º dia do protocolo experimental; FCdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

Na comparação entre as distribuições dos valores de FC controle ($FC_{c1} + FC_{c3}$) e dos valores de FC 15 minutos após o duplo bloqueio no 1º dia do protocolo experimental, do grupo jovem, não foi verificada diferença significativa ($p > 0.05$). Porém, quando a comparação análoga é realizada para o 3º dia do protocolo experimental verifica-se diferença significativa ($p > 0.05$), como mostra a figura 4.20 (painel A). Apesar disso, tanto no 1º quanto no 3º dia foi observada diminuição dos valores de FC nos animais jovens após a retirada autonômica.

Na comparação entre as distribuições dos valores de FC controle ($FC_{c1} + FC_{c3}$) e dos valores obtidos 15 minutos após o duplo bloqueio ($FC_{db1} + FC_{db3}$ 15') do grupo velho, verifica-se que houve diferenças significativas ($p > 0.05$). Os valores de FC 15 minutos após o duplo bloqueio são mais baixos do que os valores de FC controle, como mostra a figura 4.20 (painel B).

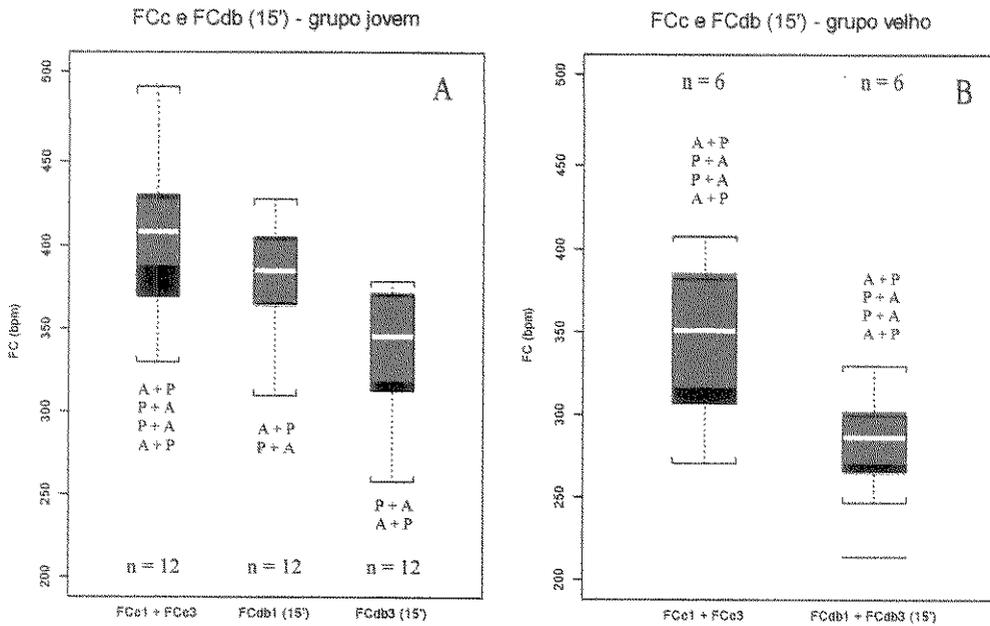


Figura 4.20 - Valores de frequência cardíaca *controle* (FCc) e frequência cardíaca *15 minutos após duplo bloqueio* (FCdb (15')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); FCc1 e FCdb1 = 1º dia do protocolo experimental; FCc3 e FCdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

A comparação das distribuições dos valores de FC *controle*, entre os grupos jovem e velho, mostra diferenças significativas ($p > 0.05$), com valores mais baixos para os animais do grupo velho, como mostrado na figura 4.21

A figura 4.22 mostra que a comparação das distribuições dos valores de FC obtidos *15 minutos após o duplo bloqueio*, entre os grupos jovem e velho, apresenta diferenças significativas ($p > 0.05$), com valores mais baixos para os animais do grupo velho.

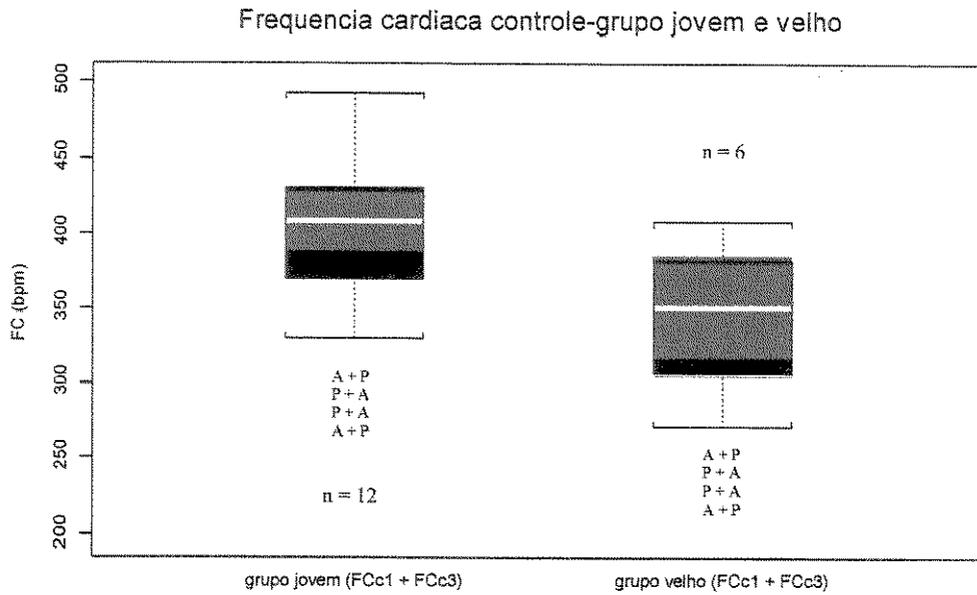


Figura 4.21 - Valores de frequência cardíaca *controle* (FCc) dos grupos jovem e velho; FCc1 = 1º dia do protocolo experimental; FCc3 = 3º dia do protocolo experimental.

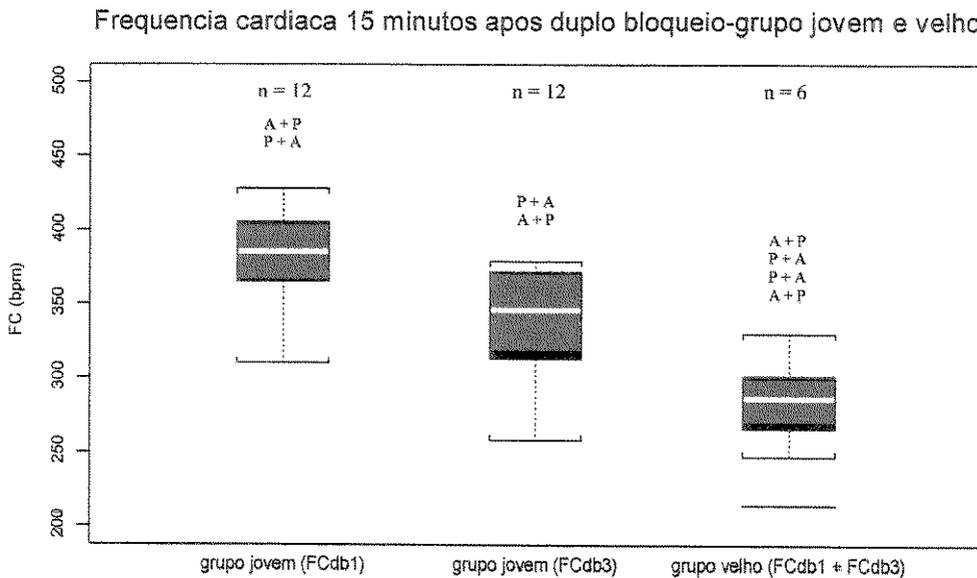


Figura 4.22 - Valores de frequência cardíaca *15 minutos após duplo bloqueio* dos grupos jovem e velho; FCdb1 = 1º dia do protocolo experimental; FCdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

Os valores numéricos da FC empregados para construção dos “box-plots” dos grupos jovem e velho, para todas as etapas do protocolo experimental, estão sumarizados no anexo II.

Para o estudo quantitativo dos efeitos da modulação autonômica, exercida pelas alças simpática e vagal, sobre a FC, foi considerado como efeito simpático a diferença entre os valores de FC *controle* e os valores de FC obtidos após as 5 doses de propranolol; e como efeito vagal a diferença entre os valores de FC obtidos após as 5 doses de atropina e os valores *controle* (KALIL, 1997; NEGRÃO et. al., 1992).

Foi considerado como tônus simpático a diferença entre os valores de FC obtidos após as 5 doses de atropina e aqueles obtidos *15 minutos após o duplo bloqueio*; e como tônus vagal a diferença entre os valores de FC obtidos *15 minutos após o duplo bloqueio* e os valores de FC obtidos após as 5 doses de propranolol (KALIL, 1997).

O efeito simpático e o tônus vagal foram calculados a partir dos resultados obtidos dos experimentos cuja seqüência de administração das drogas foram de propranolol + atropina; e para os cálculos do efeito vagal e tônus simpático foram empregados os experimentos com a seqüência inversa, ou seja, administração de atropina + propranolol:

$$\text{Efeito simpático} = |\text{FC}_{\text{controle}} \text{ 1º e 3º experimento (P + A)} - \text{FC}_{\text{após propranolol}} \text{ 1º e 3º experimento (P + A)}|$$

$$\text{Efeito vagal} = |\text{FC}_{\text{após atropina}} \text{ 1º e 3º experimento (A + P)} - \text{FC}_{\text{controle}} \text{ 1º e 3º experimento (A + P)}|$$

$$\text{Tônus simpático} = |\text{FC}_{\text{após atropina}} \text{ 1º e 3º experimento (A + P)} - \text{FC}_{\text{15' após duplo bloqueio}} \text{ 1º e 3º experimento (A + P)}|$$

$$\text{Tônus vagal} = |\text{FC}_{\text{15' após duplo bloqueio}} \text{ 1º e 3º experimento (P + A)} - \text{FC}_{\text{após propranolol}} \text{ 1º e 3º experimento (P + A)}|$$

A comparação intra grupo mostra um efeito simpático significativamente mais evidente ($p > 0.05$) sobre a FC dos animais do grupo jovem, no 3º comparado ao 1º dia do protocolo experimental; porém, não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0.05$) para o efeito simpático entre o 1º e o 3º dia do protocolo experimental no grupo velho, como mostrado nas figuras 4.23 (painel A) e 4.24 (painel A), respectivamente. Sendo assim, nas

comparações posteriores, os valores de FC do efeito simpático do grupo velho foram agrupados (1° exp. + 3° exp.).

Como verifica-se nas figuras 4.23 (painel B) e 4.24 (painel B), a comparação intra grupo do efeito vagal sobre a FC não mostra diferenças significativas ($p > 0.05$), entre o 1° e o 3° dia do protocolo experimental, tanto para o grupo jovem quanto para o grupo velho. A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de FC do efeito vagal no 1° e 3° dia de experimento do grupo jovem e do grupo velho, foram agrupados (1° exp. + 3° exp.).

O tônus simpático e vagal em ambos os grupos jovem e velho, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$), entre o 1° e o 3° dia do protocolo experimental, como mostram as figuras 4.25 e 4.26. A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de FC do tônus simpático e do tônus vagal, obtidos no 1° e 3° dia de experimento, do grupo jovem e do grupo velho, foram agrupados (1° exp. + 3° exp.).

No grupo jovem, pode-se observar que houve predominância significativa ($p > 0.05$) do efeito simpático no 3° dia do protocolo experimental em relação ao vagal, entretanto, no 1° dia, o efeito simpático não difere significativamente do vagal ($p > 0.05$), de acordo com a figura 4.27.

Não foram observadas diferenças significativas ($p > 0.05$) entre os efeitos simpático e vagal sobre a FC, no grupo velho, como mostra a figura 4.28.

Ambos os grupos jovem e velho apresentaram tônus simpático significativamente elevado em relação ao tônus vagal ($p > 0.05$), como mostram as figuras 4.29 e 4.30.

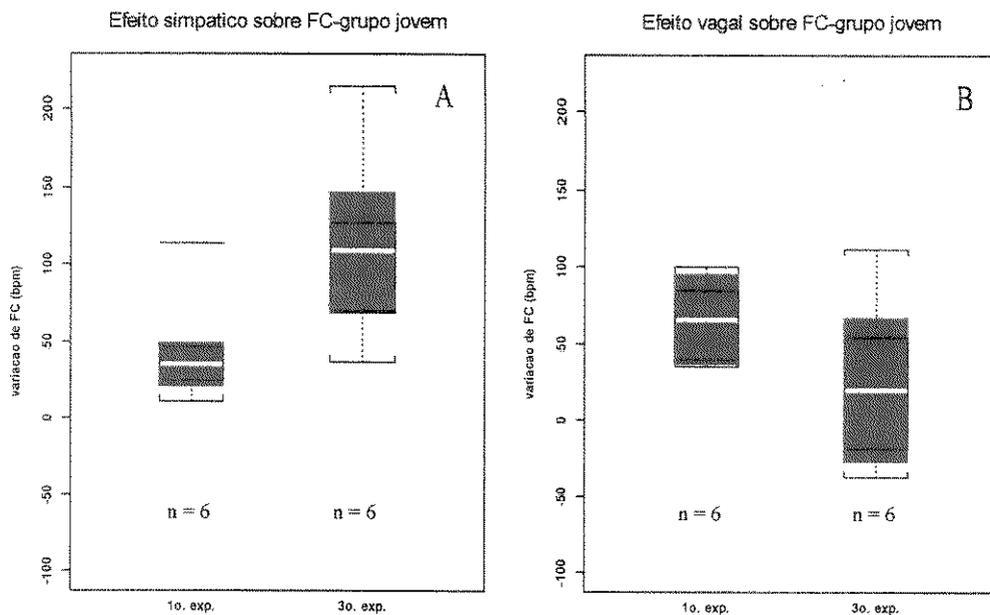


Figura 4.23 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático (painel A) e vagal (painel B) no grupo jovem; 1° exp. = 1° dia do protocolo experimental; 3° exp. = 3° dia do protocolo experimental.

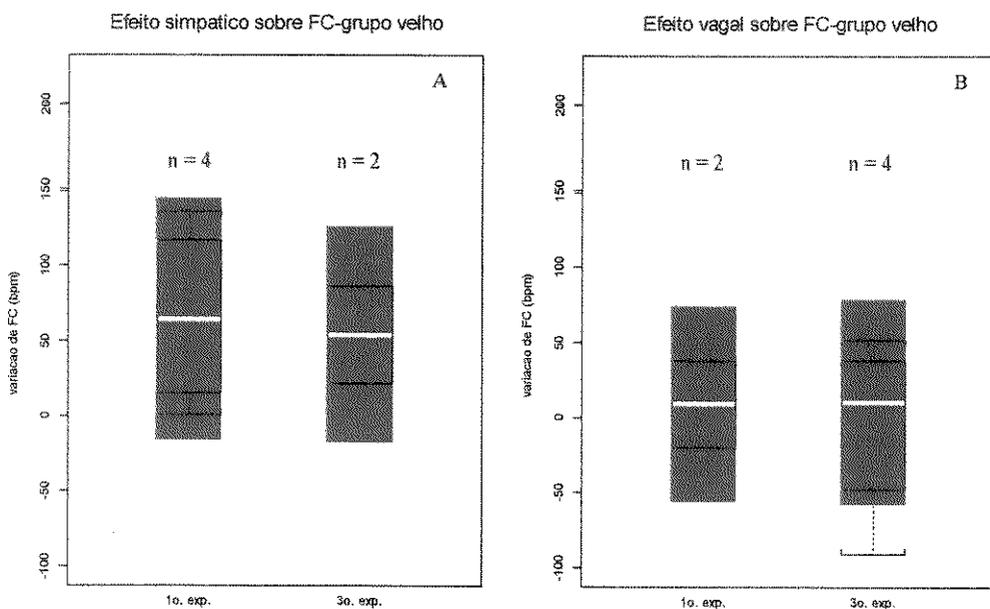


Figura 4.24 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático (painel A) e vagal (painel B) no grupo velho; 1° exp. = 1° dia do protocolo experimental; 3° exp. = 3° dia do protocolo experimental.

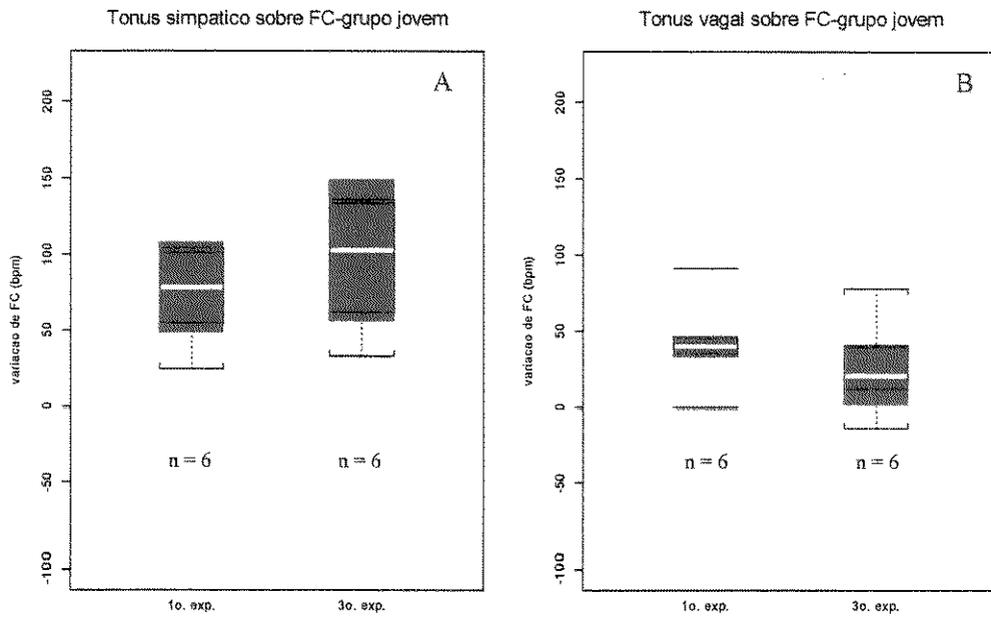


Figura 4.25 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático (painel A) e vagal (painel B) no grupo jovem; 1° exp. = 1° dia do protocolo experimental; 3° exp. = 3° dia do protocolo experimental.

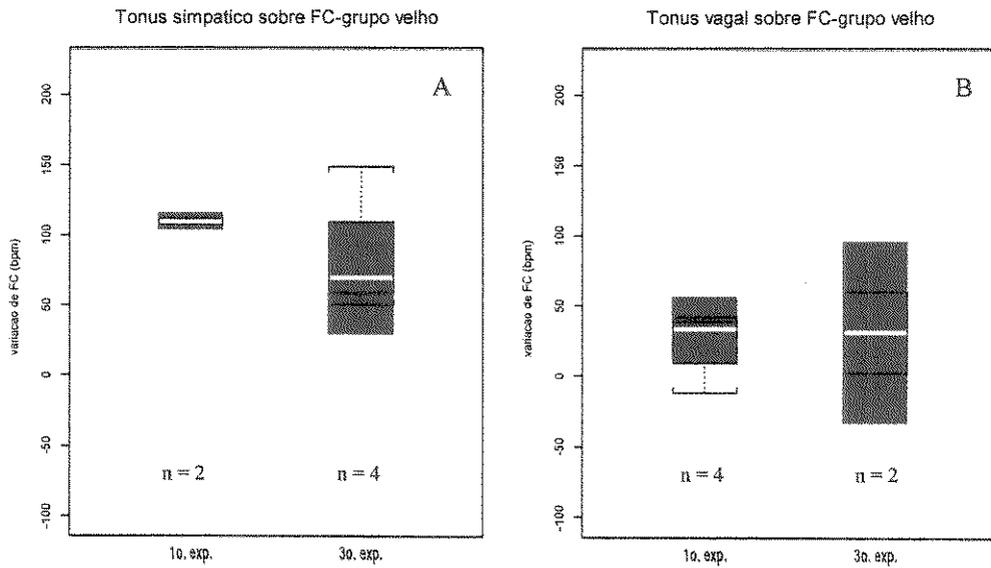


Figura 4.26 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático (painel A) e vagal (painel B) no grupo velho; 1° exp. = 1° dia do protocolo experimental; 3° exp. = 3° dia do protocolo experimental.

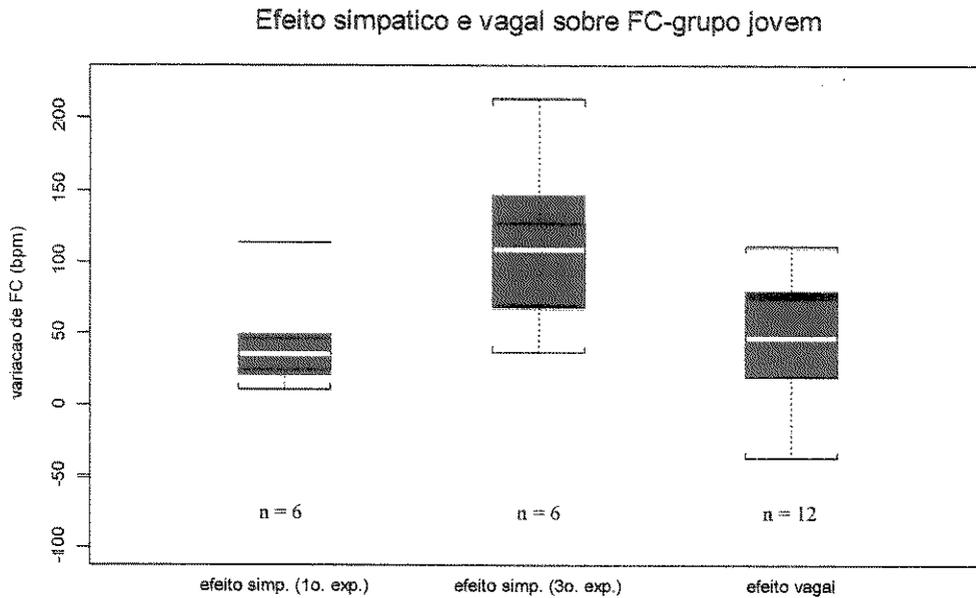


Figura 4.27 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático e vagal no grupo jovem; efeito simp. = efeito simpático; 1° exp. = 1° dia do protocolo experimental; 3° exp. = 3° dia do protocolo experimental.

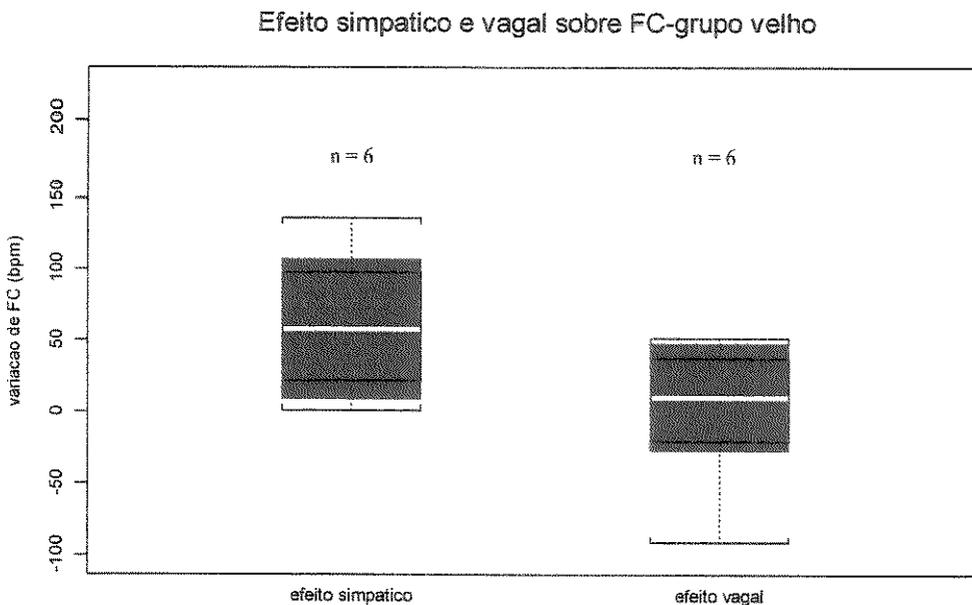


Figura 4.28 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático e vagal no grupo velho.

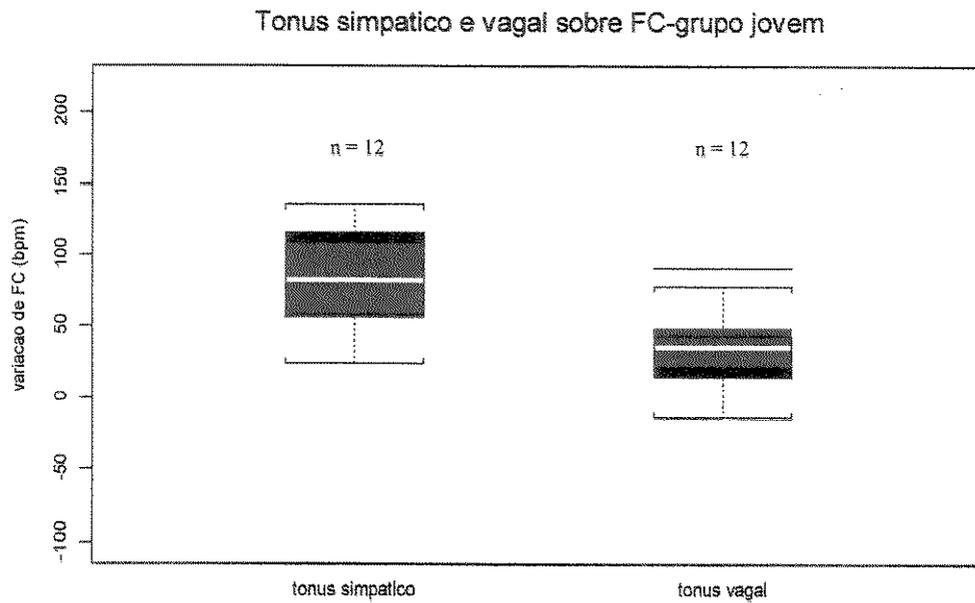


Figura 4.29 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático e vagal no grupo jovem.

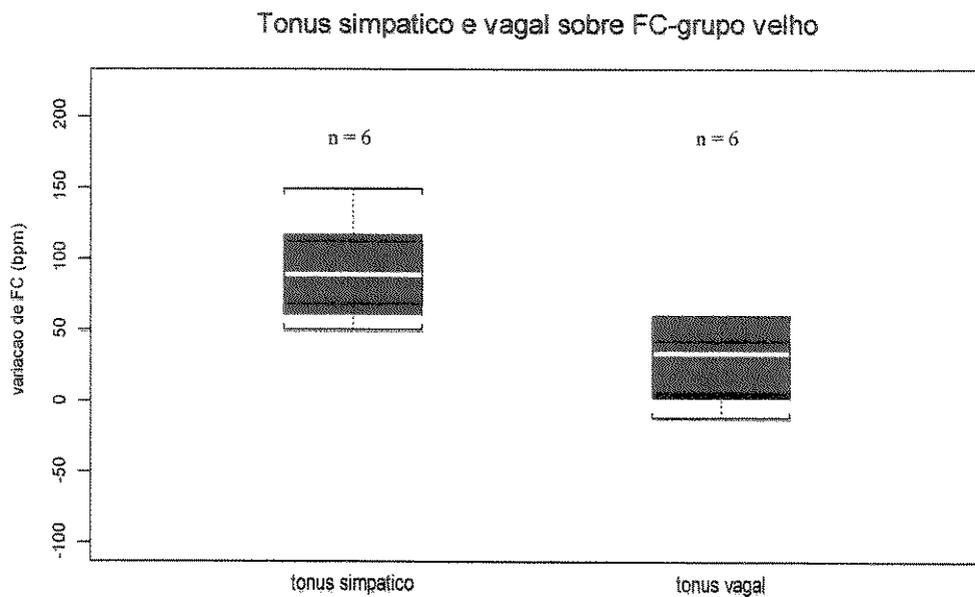


Figura 4.30 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático e vagal no grupo velho.

Comparando-se as distribuições dos valores de FC correspondentes aos efeitos simpático (figura 4.31) e vagal (figura 4.32) entre os grupos jovem e velho, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0.05$).

Nas figuras 4.33 e 4.34 pode-se visualizar que, também, não houve diferenças significativas ($p > 0.05$) do tônus simpático e vagal entre os grupos jovem e velho.

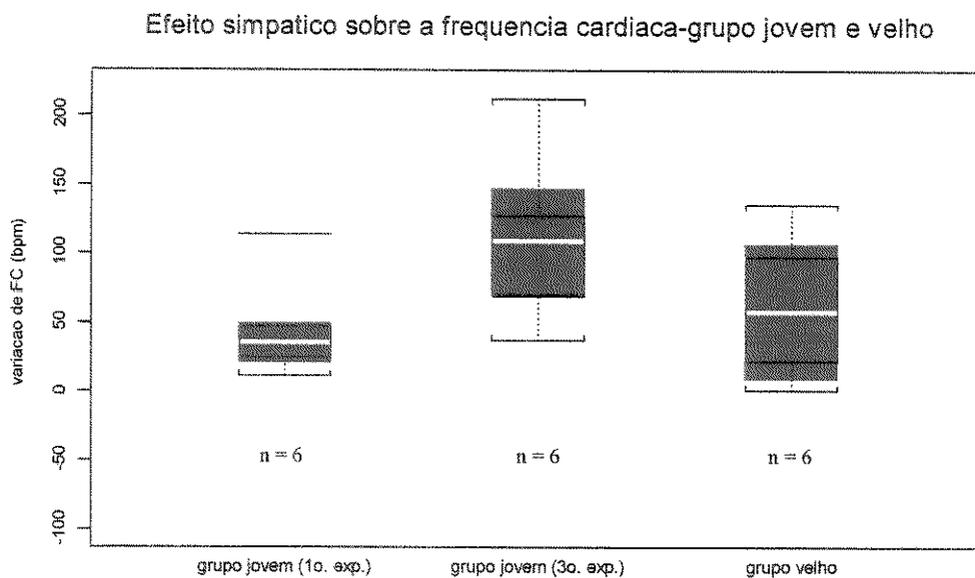


Figura 4.31 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito simpático nos grupos jovem e velho; 1º exp. = 1º dia do protocolo experimental; 3º exp. = 3º dia do protocolo experimental.

Efeito vagal sobre a frequência cardíaca-grupo jovem e velho

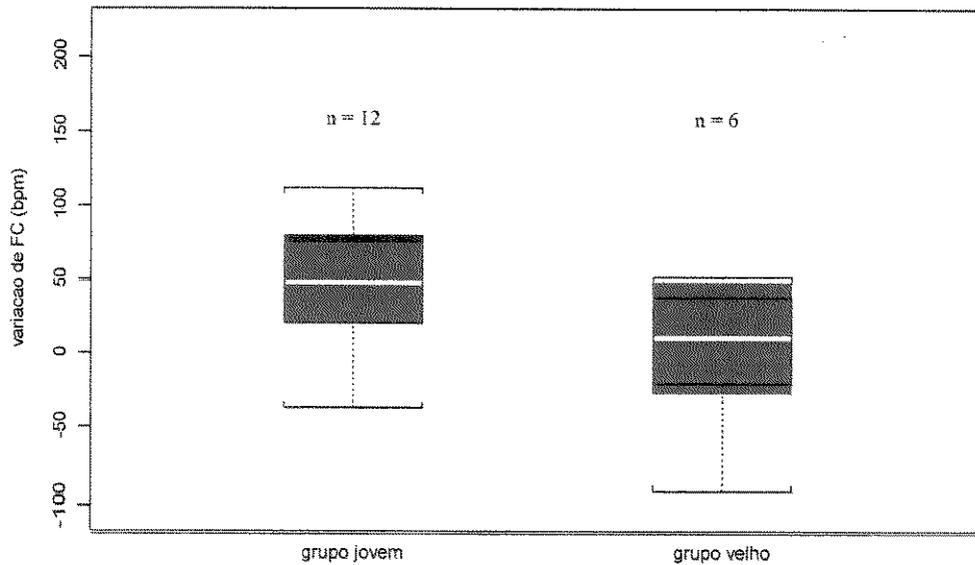


Figura 4.32 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao efeito vagal nos grupos jovem e velho.

Tonus simpatico sobre a frequência cardíaca-grupo jovem e velho

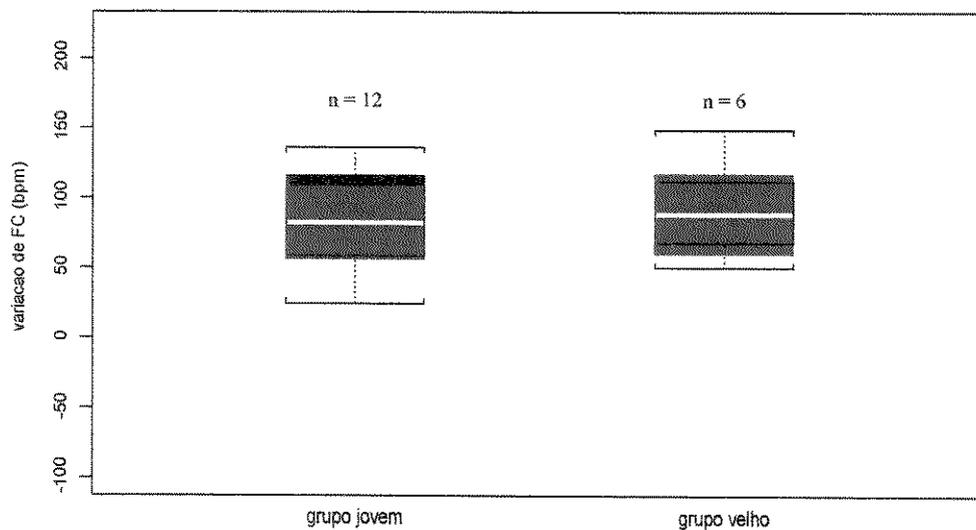


Figura 4.33 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus simpático nos grupos jovem e velho.

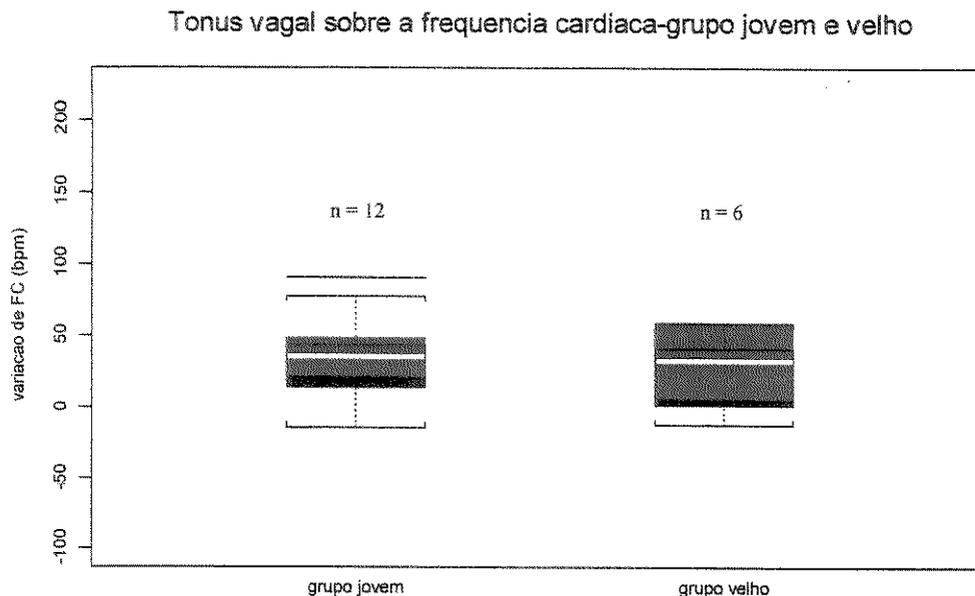


Figura 4.34 – Variação da frequência cardíaca correspondente ao tônus vagal nos grupos jovem e velho.

Pressão arterial (PA)

Antes da implementação do protocolo experimental, foram realizados experimentos pilotos para verificação do efeito da sobrecarga de volume sobre a pressão arterial, com administrações cumulativas de 0.1ml de salina NaCl 0.9%, seguindo-se os procedimentos descritos para o 2º dia do protocolo experimental (figura 3.6), exceto as duas administrações de salina no período controle. Para este estudo piloto foram empregados 3 animais adultos jovens, com 4 meses de idade e peso, em mediana, de 315g.

A análise estatística, com base na sobreposição dos intervalos de confiança da mediana estipulados em 95%, mostrou que a sobrecarga de volume, decorrente das doses cumulativas de salina NaCl 0.9%, não influenciou, de forma significativa, os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média. Os resultados encontram-se no anexo III.

De acordo com o protocolo experimental, no 2º dia foram realizados experimentos com administração de doses de salina NaCl 0.9%, de volumes idênticos aos empregados nos bloqueios, em ambos os grupos jovem e velho.

Os resultados desses experimentos, realizados no 2º dia do protocolo experimental, asseguraram que a sobrecarga de volume, gerada por injeções de salina NaCl 0.9%, não alterou a pressão arterial sistólica, diastólica e média, como mostram as figuras do anexo V.

Pressão arterial sistólica (PAS)

As figuras 4.35 a 4.38 exemplificam, respectivamente, o comportamento da pressão arterial sistólica de um animal jovem e um velho nas duas diferentes seqüências experimentais, destacando os instantes de aplicação das drogas.

O comportamento da pressão arterial sistólica dos grupos jovem e velho durante a realização dos experimentos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, de acordo a seqüência de administração das drogas, representados em gráficos com séries temporais individuais, está ilustrado nas figuras 4.39 a 4.42.

Os valores individuais de PAS foram registrados nos instantes prévios à administração de cada dose, em cada uma das seqüências de drogas (figura 3.6). Os valores numéricos da PAS foram medidos a partir dos registros, de acordo com os procedimentos descritos no capítulo de material e métodos.

As medianas para cada dose, nas duas diferentes seqüências experimentais, foram calculadas para ambos os grupos jovem e velho e, estão apresentadas no quadro 4.2.

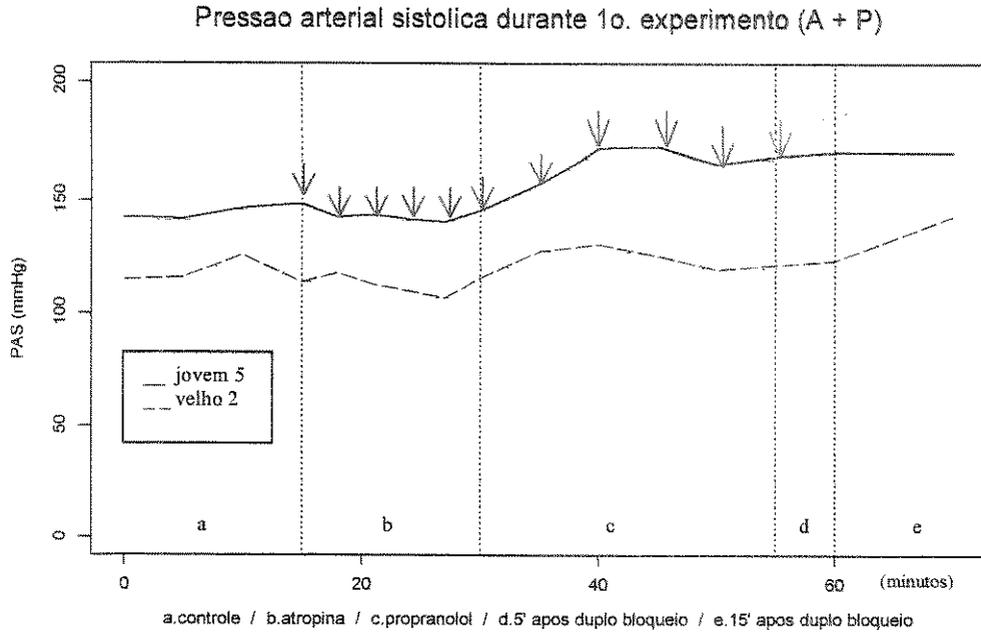


Figura 4.35 - Valores da pressão arterial sistólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; seta verde = duplo bloqueio.

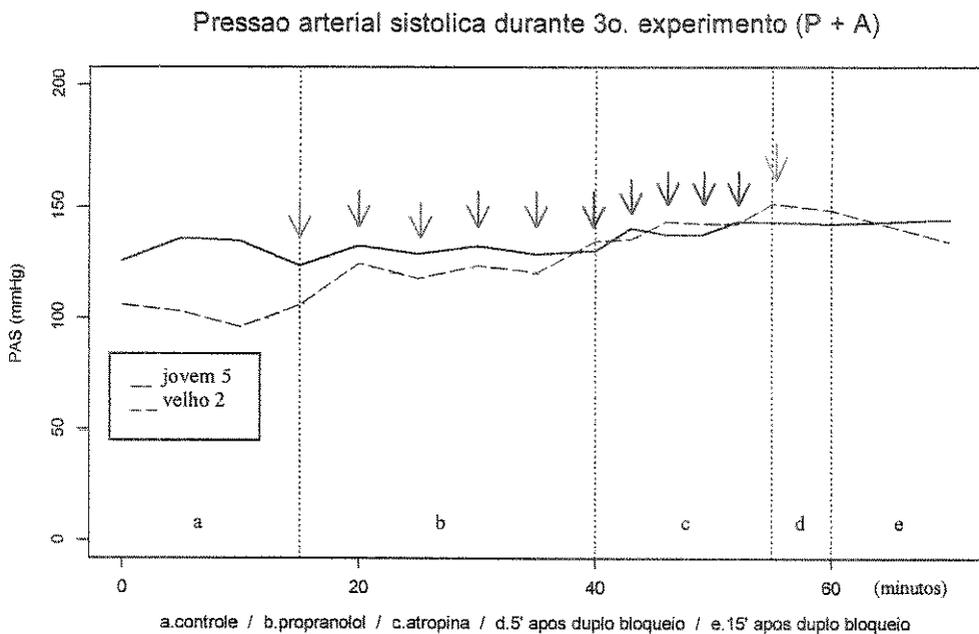


Figura 4.36 - Valores da pressão arterial sistólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; seta verde = duplo bloqueio.

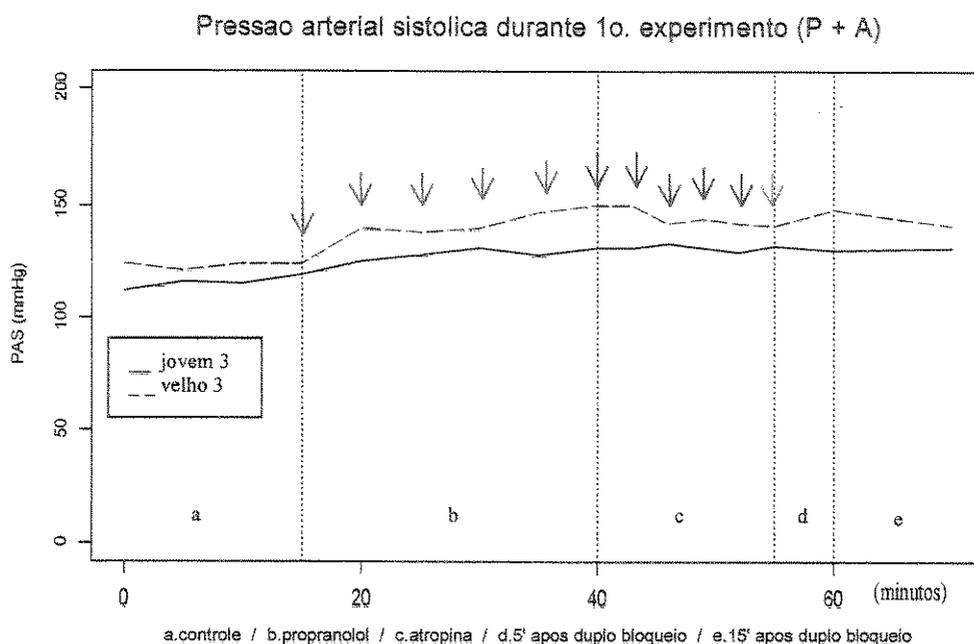


Figura 4.37 - Valores da pressão arterial sistólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; seta verde = duplo bloqueio.

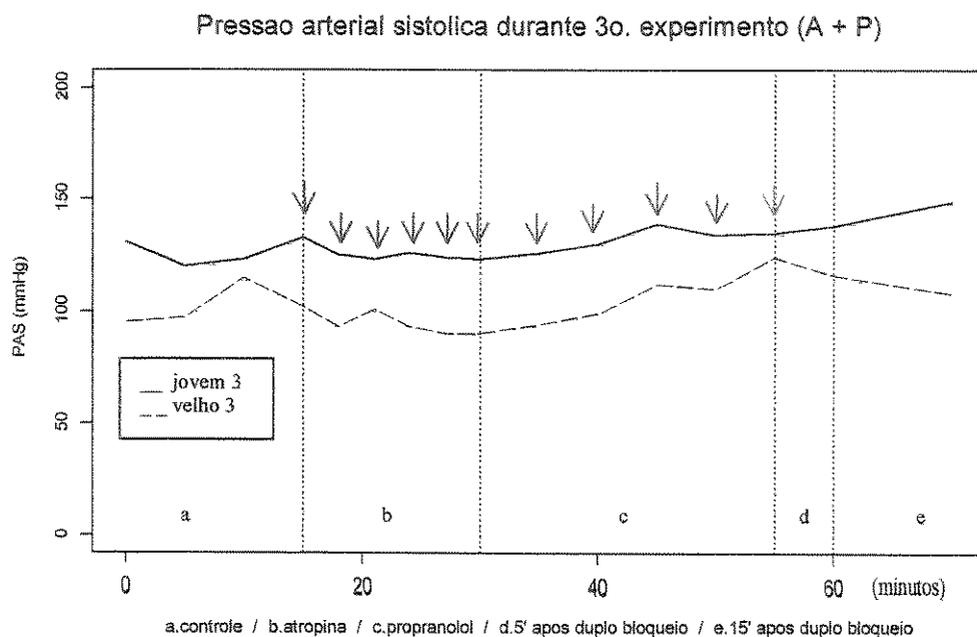


Figura 4.38 - Valores da pressão arterial sistólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; seta verde = duplo bloqueio.

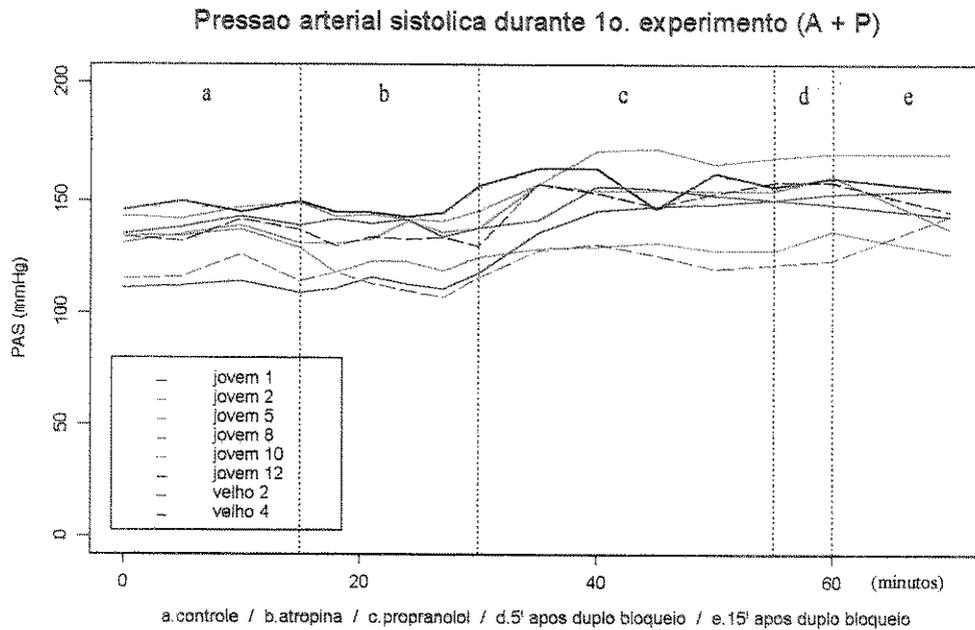


Figura 4.39 - Valores da pressão arterial sistólica de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 2 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol.

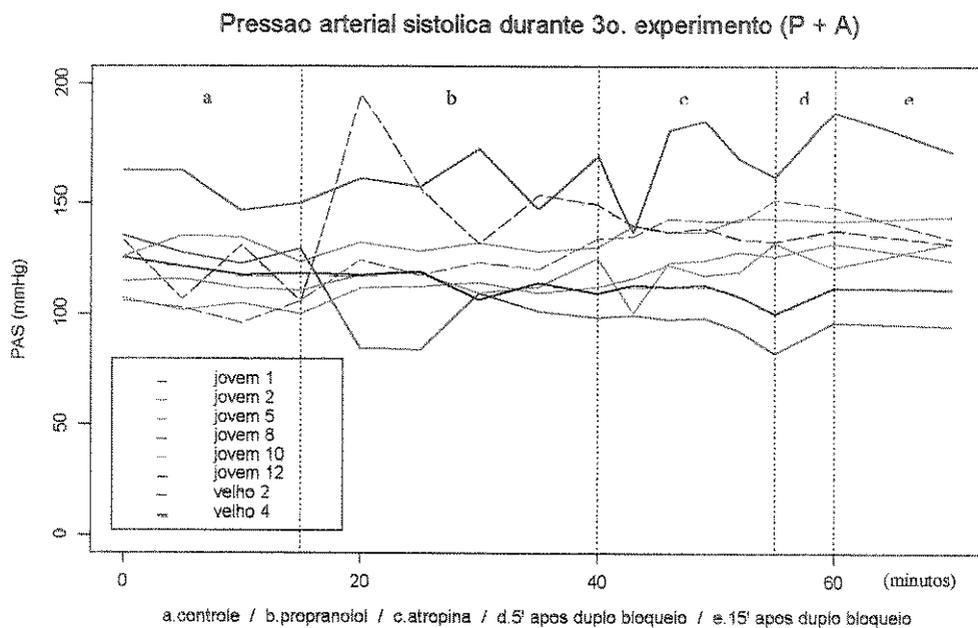


Figura 4.40 - Valores da pressão arterial sistólica de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 2 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina.

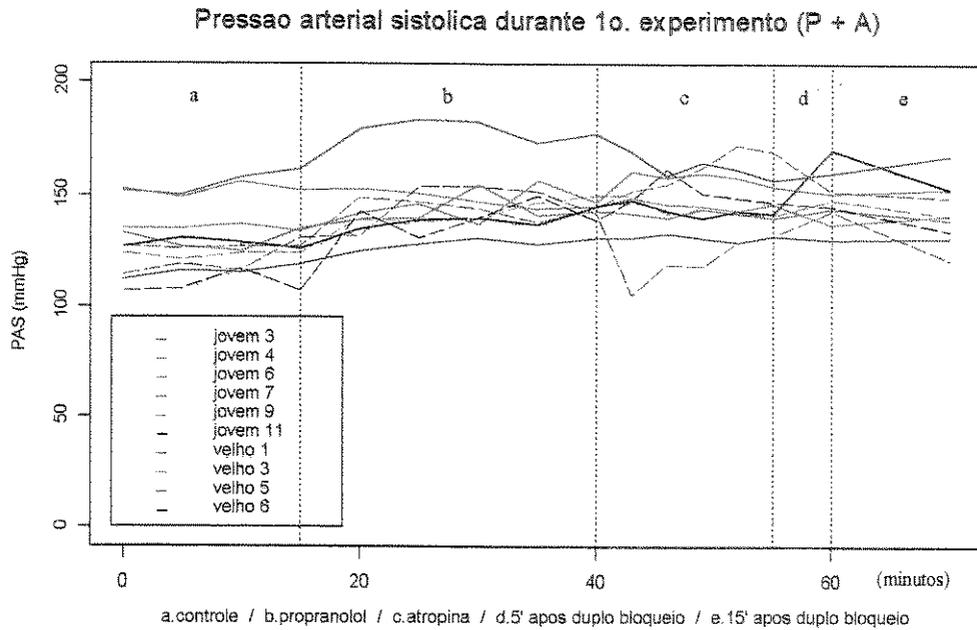


Figura 4.41 - Valores da pressão arterial sistólica de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 4 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina.

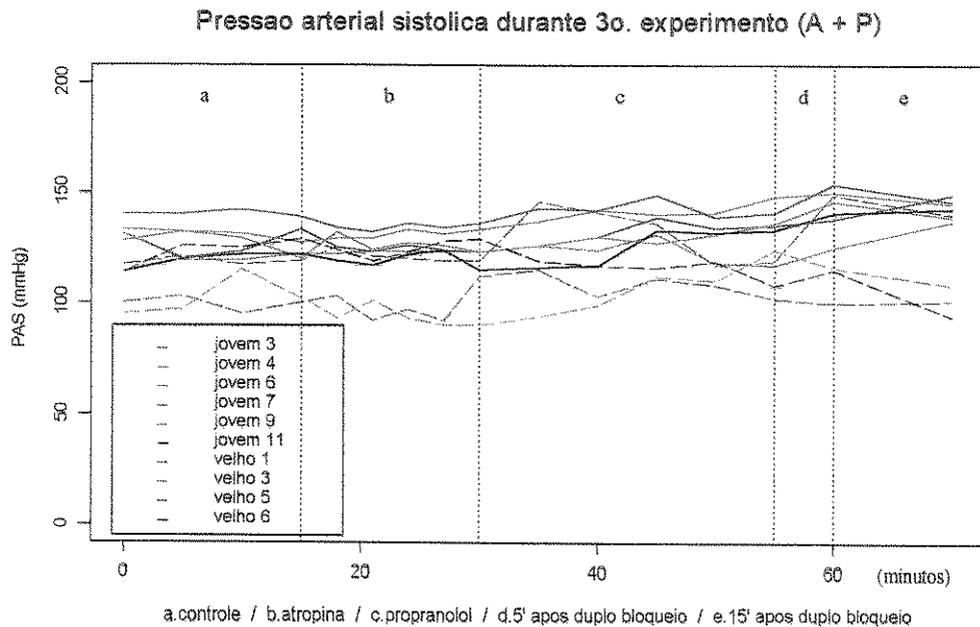


Figura 4.42 - Valores da pressão arterial sistólica de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 4 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol.

Valores da PAS, em mediana, durante os experimentos nas duas diferentes seqüências experimentais, nos grupos jovem e velho

| 1º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|----------|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-------|--------|-----|
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Atropina | | | | | Propranolol | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 134 | 136 | 141 | 135 | 136 | 136 | 141 | 135 | 138 | 150 | 156 | 151 | 154 | 153 | 157 | 150 |
| Velho | 2 | 124 | 124 | 134 | 125 | 124 | 123 | 121 | 120 | 123 | 143 | 142 | 137 | 137 | 140 | 141 | 145 |
| 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Propranolol | | | | | Atropina | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 126 | 125 | 120 | 121 | 118 | 119 | 112 | 114 | 119 | 115 | 123 | 121 | 124 | 130 | 127 | 129 |
| Velho | 2 | 120 | 105 | 114 | 106 | 160 | 137 | 128 | 137 | 142 | 138 | 141 | 141 | 139 | 143 | 144 | 134 |
| 1º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Propranolol | | | | | Atropina | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 134 | 133 | 133 | 134 | 140 | 143 | 143 | 142 | 145 | 148 | 144 | 144 | 143 | 144 | 147 | 147 |
| Velho | 4 | 119 | 120 | 120 | 125 | 141 | 142 | 142 | 148 | 143 | 149 | 148 | 147 | 145 | 144 | 146 | 137 |
| 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Atropina | | | | | Propranolol | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 131 | 126 | 126 | 124 | 127 | 123 | 126 | 125 | 123 | 126 | 130 | 136 | 133 | 135 | 143 | 144 |
| Velho | 4 | 107 | 112 | 116 | 110 | 113 | 110 | 108 | 105 | 115 | 117 | 110 | 114 | 113 | 113 | 115 | 104 |

Quadro 4.2 – Valores do comportamento da PAS (mmHg), expressos em mediana, durante os experimentos no 1º e 3º dia do protocolo experimental dos grupos jovem e velho; db 5' = 5 minutos após duplo bloqueio; db 15' = 15 minutos após duplo bloqueio.

Comparando-se as distribuições dos valores da PAS entre os bloqueios autonômicos sequenciais e inversos, tanto do 1º, como do 3º dia do protocolo experimental, observa-se que jovens apresentaram semelhanças nas condições *controle* (PAS_{c1} e PAS_{c3}), *antes do duplo bloqueio* (PAS_{adb1} e PAS_{adb3}), *5 minutos após o duplo bloqueio* (PAS_{db1} (5') e PAS_{db3} (5')), e *15 minutos após o duplo bloqueio* (PAS_{db1} (15') e PAS_{db3} (15')); e os velhos apresentaram semelhanças nas condições *controle*, *antes do duplo bloqueio*, e *5 minutos após o duplo bloqueio*. Por outro lado, as distribuições dos valores de PAS *15 minutos após o duplo bloqueio* no 3º dia do protocolo experimental, no grupo velho, apresentaram diferenças entre as duas seqüências de administração de drogas, como mostrado no anexo IV.

Nas condições em que não foram identificadas diferenças entre as distribuições, os valores foram agrupados pelo dia de experimento, independente da seqüência de administração de drogas para a promoção do bloqueio do S.N.A., ou seja, os do 1º e os do 3º dia.

As distribuições dos valores de PAS *controle* obtidos no 1º e 3º dia de experimento, para ambos os grupos jovem e velho, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$), como mostra a figura 4.43. A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de PAS_{c1} e PAS_{c3} do grupo jovem e do grupo velho foram agrupados.

Por outro lado, no grupo jovem as distribuições dos valores de PAS *antes do duplo bloqueio*, obtidos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$) que indicam valores mais baixos no 3º dia em relação ao 1º; não sendo o mesmo encontrado no grupo velho, como mostra a figura 4.44.

A figura 4.45 mostra que em ambos os grupos jovem e velho, as distribuições dos valores de PAS *5 minutos após o duplo bloqueio*, obtidos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$).

Do mesmo modo, no grupo jovem, as distribuições dos valores de PAS *15 minutos após o duplo bloqueio*, obtidos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$), como mostrado na figura 4.46 (painel A). A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de PAS_{db1} (15') e PAS_{db3} (15') do grupo jovem foram agrupados.

Os valores de PAS 15 minutos após o duplo bloqueio, do grupo velho, obtidos no 1º dia foram agrupados e, sua distribuição comparada àquelas dos valores de PAS obtidos nas duas seqüências de administração de drogas do 3º dia do protocolo experimental. A distribuição dos valores de PAS da seqüência propranolol seguido de atropina no 3º dia foi semelhante à dos valores do 1º dia, entretanto houve diferença significativa ($p > 0.05$) quando se comparou a distribuição da seqüência inversa, ou seja, atropina seguida de propranolol, do 3º dia do protocolo experimental em relação a do 1º dia, de acordo com a figura 4.46 (painel B). Sendo assim, nas comparações posteriores, os valores de PAS_{db1} (15') e PAS_{db3} (15') do grupo velho não foram agrupados.

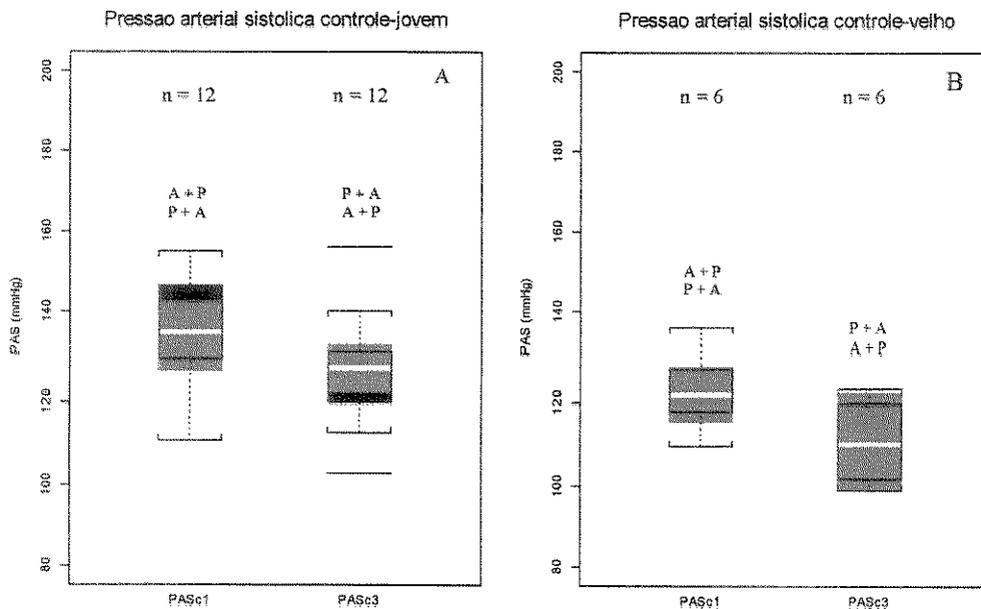


Figura 4.43 - Valores de pressão arterial sistólica *controle* (PASc) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PASc1 = 1º dia do protocolo experimental; PASc3 = 3º dia do protocolo experimental.

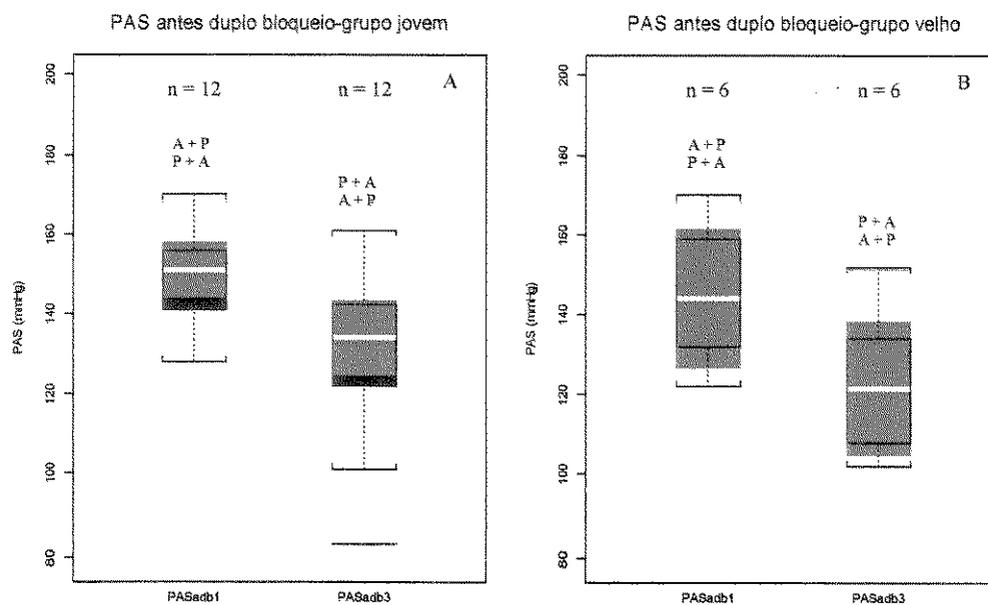


Figura 4.44 - Valores de pressão arterial sistólica *antes do duplo bloqueio* (PASadb) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PASadb1 = 1º dia do protocolo experimental; PASadb3 = 3º dia do protocolo experimental.

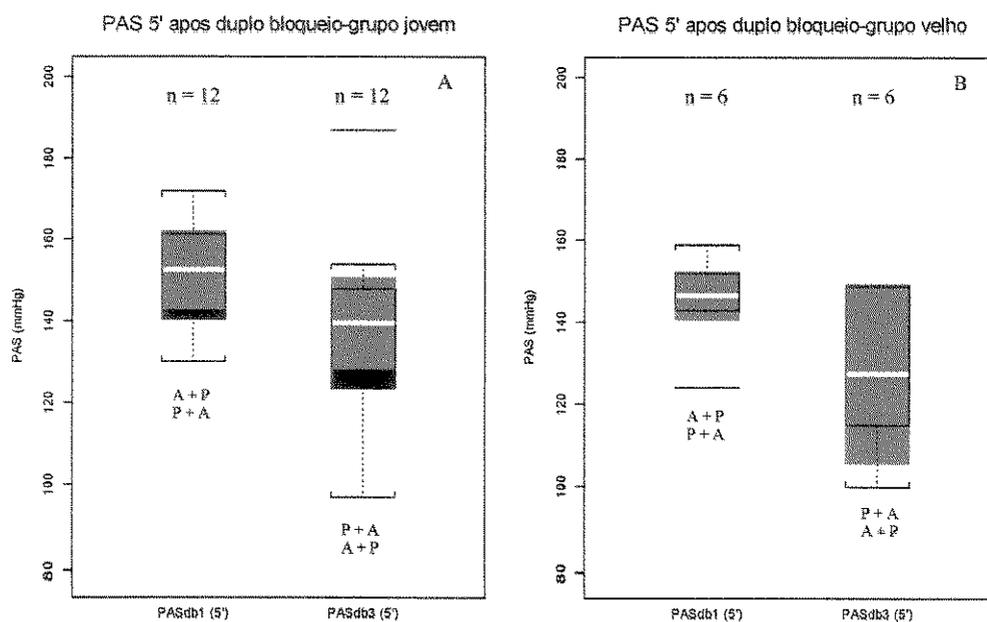


Figura 4.45 - Valores de pressão arterial sistólica *5 minutos após duplo bloqueio* (PASdb (5')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PASdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PASdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

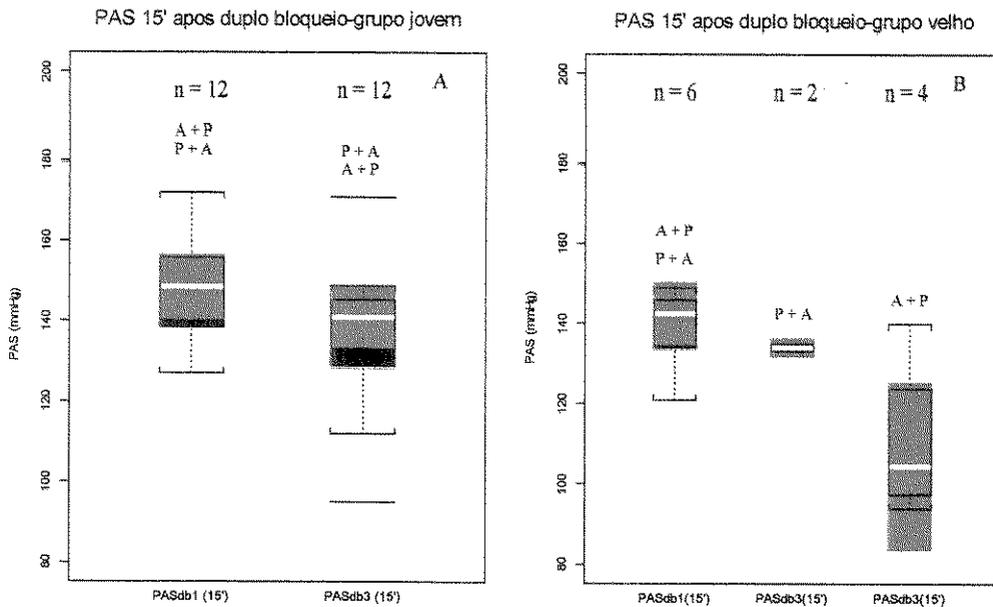


Figura 4.46 - Valores de pressão arterial sistólica 15 minutos após duplo bloqueio (PASdb (15')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PASdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PASdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

A comparação entre as distribuições dos valores de PAS controle (PAS_{c1} + PAS_{c3}) e dos valores 15 minutos após o duplo bloqueio controle (PAS_{db1} + PAS_{db3}), do grupo jovem, mostrou diferenças significativas ($p > 0.05$) que indicam aumento da PAS após o bloqueio autônomo em relação ao controle, de acordo com a figura 4.47

A comparação entre as distribuições dos valores de PAS controle e daqueles obtidos 15 minutos após o duplo bloqueio do grupo velho mostrou diferenças significativas ($p > 0.05$), indicando valores de PAS mais altos após a retirada autônoma, exceto para a distribuição dos valores de PAS obtidos 15 minutos após o duplo bloqueio no 3º dia do protocolo quando a seqüência para o bloqueio foi atropina seguida de propranolol, como mostra a figura 4.48.

A comparação das distribuições dos valores de PAS *controle*, entre os grupos jovem e velho, mostrou diferenças significativas ($p > 0.05$) que indicam valores mais baixos para os animais do grupo velho, de acordo com a figura 4.49.

Na comparação entre a distribuição dos valores de PAS *15 minutos após o duplo bloqueio* do grupo jovem com a dos valores do grupo velho no 1º dia do protocolo experimental não foi verificada diferença significativa ($p > 0.05$). Porém, quando a comparação análoga é realizada para o 3º dia do protocolo experimental no grupo velho verifica-se diferença significativa ($p > 0.05$) em relação ao grupo jovem, como mostra a figura 4.50.

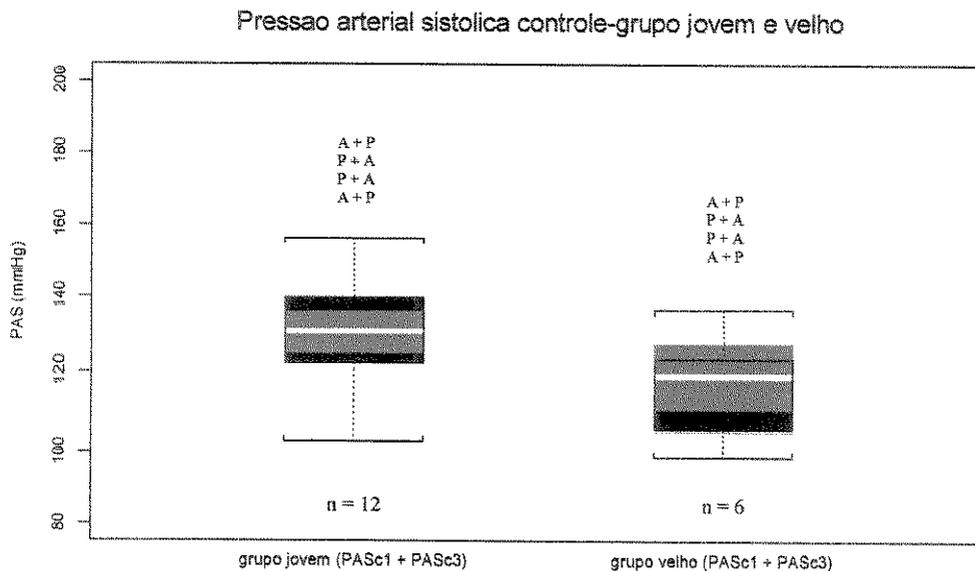


Figura 4.49 - Valores de pressão arterial sistólica *controle* (PASc) dos grupos jovem e velho; PASc1 e = 1º dia do protocolo experimental; PASc3 = 3º dia do protocolo experimental.

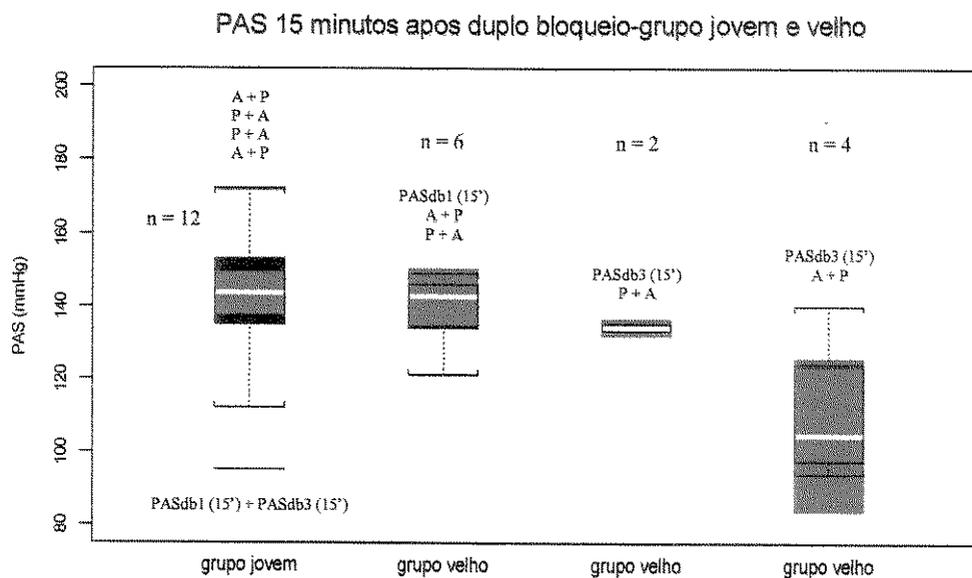


Figura 4.50 – Valores de pressão arterial sistólica 15 minutos após o duplo bloqueio (PASdb (15')) dos grupos jovem e velho; PASdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PASdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

Os valores numéricos da PAS empregados para a construção dos "box-plots", dos grupos jovem e velho, para todas as etapas do protocolo experimental estão sumarizados no anexo IV.

Pressão arterial diastólica (PAD)

As figuras 4.51 a 4.54 exemplificam, respectivamente, o comportamento da pressão arterial diastólica de um animal jovem e um velho nas duas diferentes seqüências experimentais, destacando os instantes de aplicação das drogas.

O comportamento da pressão arterial diastólica dos grupos jovem e velho durante a realização dos experimentos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, de acordo a seqüência de administração das drogas, representados em gráficos com séries temporais individuais, está ilustrado nas figuras 4.55 a 4.58.

Os valores individuais de PAD foram registrados nos instantes prévios à administração de cada dose, em cada uma das seqüências de drogas (figura 3.6). Os valores numéricos da PAD foram medidos a partir dos registros, de acordo com os procedimentos descritos no capítulo de material e métodos.

As medianas para cada dose, nas duas diferentes seqüências experimentais, foram calculadas para ambos os grupos jovem e velho e, estão apresentadas no quadro 4.3.

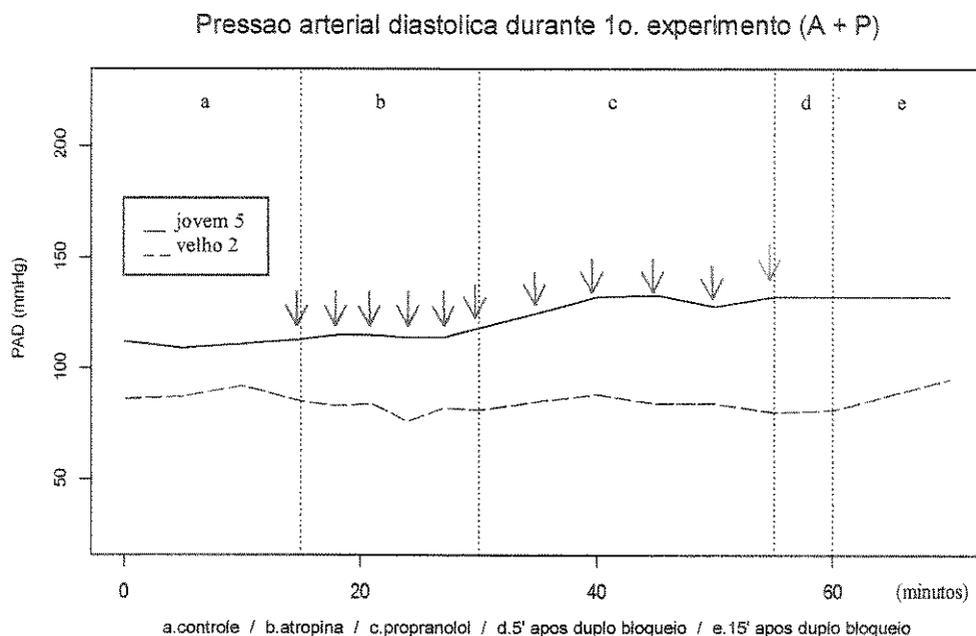


Figura 4.51 - Valores da pressão arterial diastólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; seta verde = duplo bloqueio.

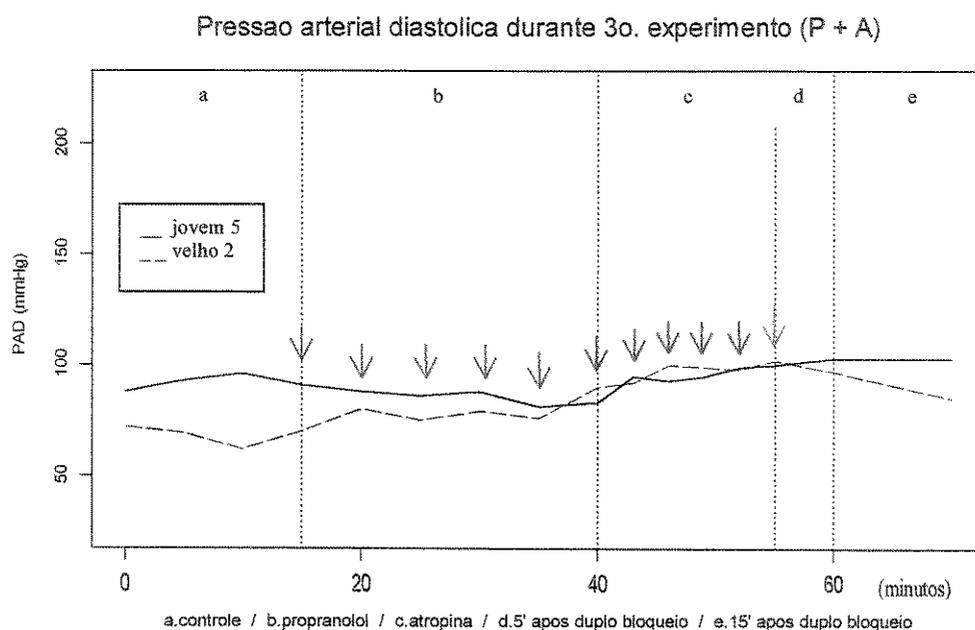


Figura 4.52 - Valores da pressão arterial diastólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; P+ A = administração de propranolol + atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; seta verde = duplo bloqueio.

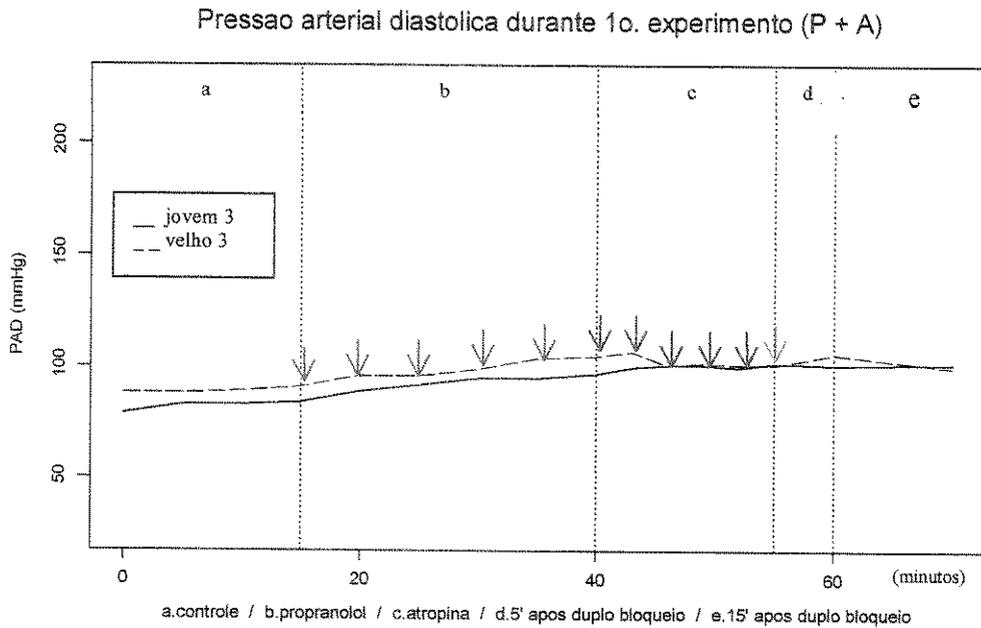


Figura 4.53 - Valores da pressão arterial diastólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; P+ A = administração de propranolol + atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; seta verde = duplo bloqueio.

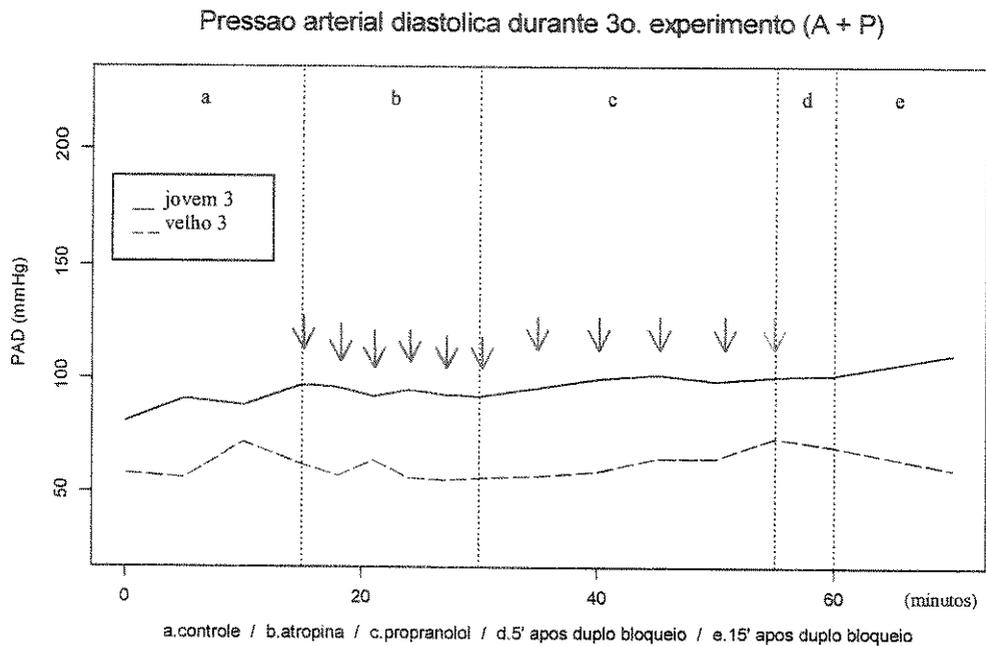


Figura 4.54 - Valores da pressão arterial diastólica de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; seta verde = duplo bloqueio.

Pressão arterial diastólica durante 1o. experimento (A + P)

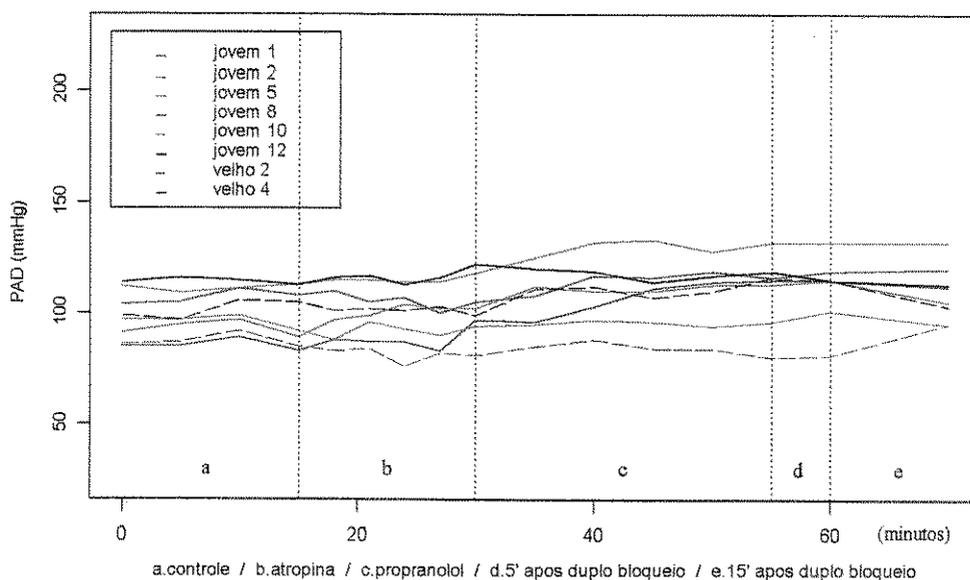


Figura 4.55 - Valores da pressão arterial diastólica de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 2 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol.

Pressão arterial diastólica durante 3o. experimento (P + A)

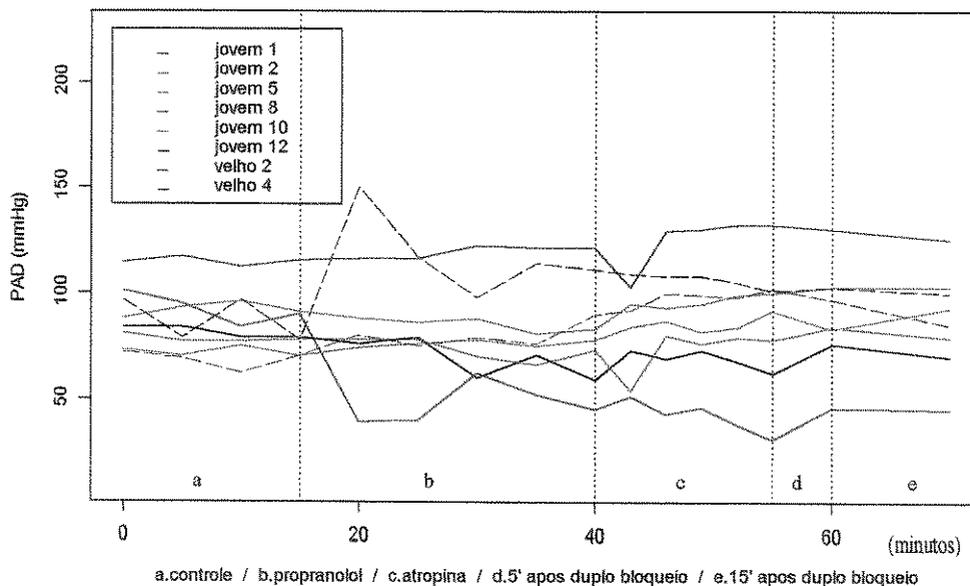


Figura 4.56 - Valores da pressão arterial diastólica de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 2 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina.

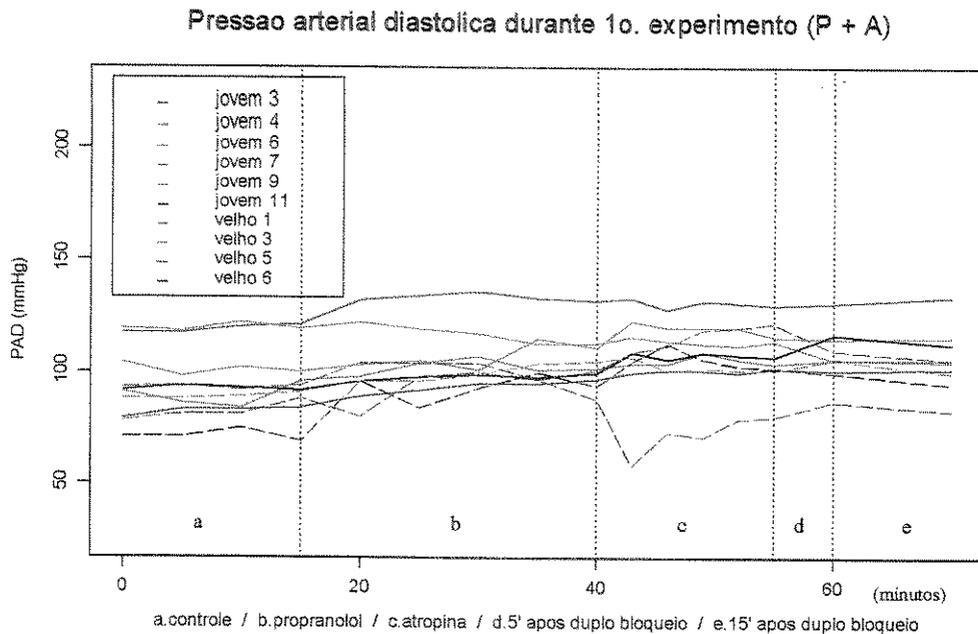


Figura 4.57 - Valores da pressão arterial diastólica de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 4 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina.

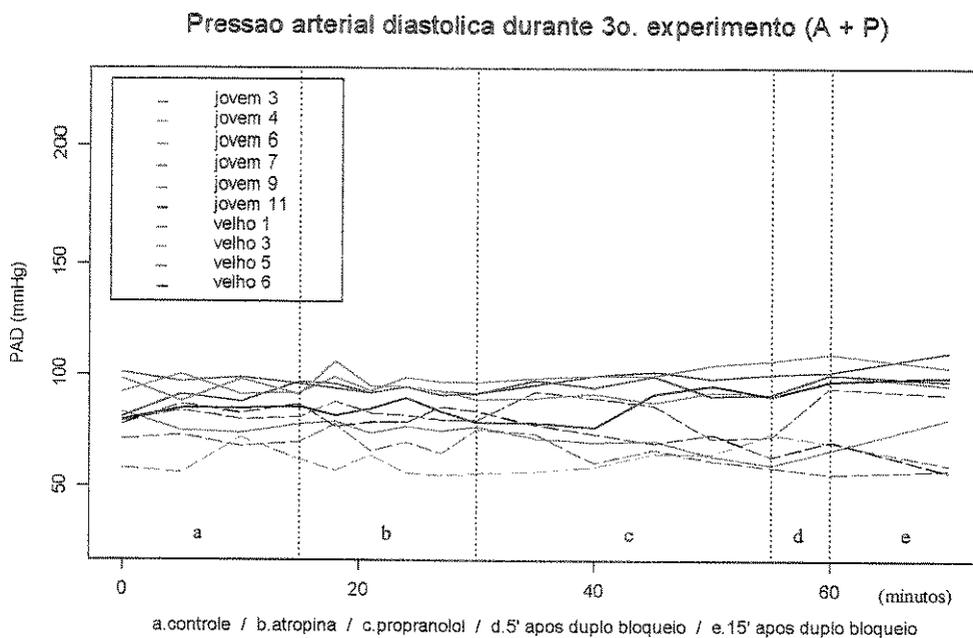


Figura 4.58 - Valores da pressão arterial diastólica de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 4 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol.

Valores da PAD, em mediana, durante os experimentos nas duas diferentes seqüências experimentais, nos grupos jovem e velho

| 1º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|----------|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-------|--------|-----|
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Atropina | | | | | Propranolol | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 100 | 101 | 105 | 100 | 103 | 102 | 105 | 101 | 103 | 110 | 113 | 112 | 115 | 115 | 115 | 112 |
| Velho | 2 | 92 | 92 | 99 | 95 | 92 | 93 | 88 | 92 | 90 | 98 | 100 | 95 | 97 | 98 | 98 | 99 |
| 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Propranolol | | | | | Atropina | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 86 | 88 | 81 | 84 | 77 | 78 | 74 | 73 | 75 | 78 | 83 | 79 | 81 | 85 | 83 | 86 |
| Velho | 2 | 84 | 74 | 79 | 74 | 115 | 96 | 88 | 95 | 100 | 100 | 104 | 103 | 101 | 101 | 100 | 92 |
| 1º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Propranolol | | | | | Atropina | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 98 | 96 | 97 | 98 | 100 | 104 | 104 | 107 | 106 | 112 | 110 | 111 | 110 | 110 | 110 | 109 |
| Velho | 4 | 83 | 84 | 85 | 89 | 96 | 97 | 99 | 98 | 97 | 106 | 106 | 104 | 102 | 101 | 103 | 97 |
| 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Atropina | | | | | Propranolol | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 87 | 89 | 89 | 91 | 95 | 92 | 95 | 92 | 90 | 93 | 93 | 96 | 94 | 92 | 101 | 99 |
| Velho | 4 | 74 | 78 | 76 | 75 | 77 | 72 | 74 | 72 | 78 | 76 | 67 | 68 | 68 | 68 | 70 | 59 |

Quadro 4.3 – Valores do comportamento da PAD (mmHg), expressos em mediana, durante os experimentos no 1º e 3º dia do protocolo experimental dos grupos jovem e velho; db 5' = 5 minutos após duplo bloqueio; db 15' = 15 minutos após duplo bloqueio.

Comparando-se as distribuições dos valores da PAD entre os bloqueios autonômicos sequenciais e inversos, tanto do 1º, como do 3º dia do protocolo experimental, observa-se que jovens apresentaram semelhanças nas condições *controle* (PAD_{c1} ; PAD_{c3}), *antes do duplo bloqueio* (PAD_{adb1} ; PAD_{adb3}), *5 minutos após o duplo bloqueio* (PAD_{ab1} (5');

PAD_{db3} (5')), e 15 minutos após o duplo bloqueio (PAD_{db1} (15'); PAD_{db3} (15')); e os velhos apresentaram semelhanças nas condições *controle*. Por outro lado, as distribuições dos valores de PAD *antes*, 5, e 15 minutos após o duplo bloqueio no 3º dia do protocolo experimental, no grupo velho, apresentaram diferenças entre as duas seqüências de administração de drogas, como mostrado no anexo IV.

Nas condições em que não foram identificadas diferenças entre as distribuições, os valores foram agrupados pelo dia de experimento, independente da seqüência de administração de drogas para a promoção do bloqueio do S.N.A., ou seja, os do 1º e os do 3º dia.

As distribuições dos valores de PAD *controle* obtidos no 1º e 3º dia de experimento, para ambos os grupos jovem e velho, não apresentaram diferenças significativa ($p > 0.05$), como mostra a figura 4.59. A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de PAD_{c1} e PAD_{c3} do grupo jovem e do grupo velho foram agrupados.

Entretanto, as distribuições dos valores de PAD *antes*, 5 e 15 minutos após o duplo bloqueio, do grupo jovem, apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$) na comparação entre o 1º e 3º dia de experimento, que indicam valores mais baixos no 3º dia em relação ao 1º, como mostrado no painel A das figuras 4.60 a 4.62. Sendo assim, nas comparações posteriores, os valores de PAD_{db1} (15') e PAD_{db3} (15') do grupo jovem não foram agrupados.

Os valores de PAD *antes*, 5 e 15 minutos após o duplo bloqueio, do grupo velho, obtidos no 1º dia foram agrupados e, suas distribuições comparadas àquelas dos valores de PAD obtidos nas duas seqüências de administração de drogas do 3º dia do protocolo experimental. As distribuições dos valores de PAD da seqüência propranolol seguido de atropina no 3º dia foram semelhantes às dos valores do 1º dia, entretanto, houve diferenças significativas ($p > 0.05$) quando se comparou a seqüência inversa, ou seja, atropina seguida de propranolol, do 3º dia do protocolo experimental em relação ao 1º dia, como mostrado no painel B das figuras 4.60 a 4.62. Sendo assim, nas comparações posteriores, os valores de PAD_{db1} (15') e PAD_{db3} (15') do grupo velho não foram agrupados.

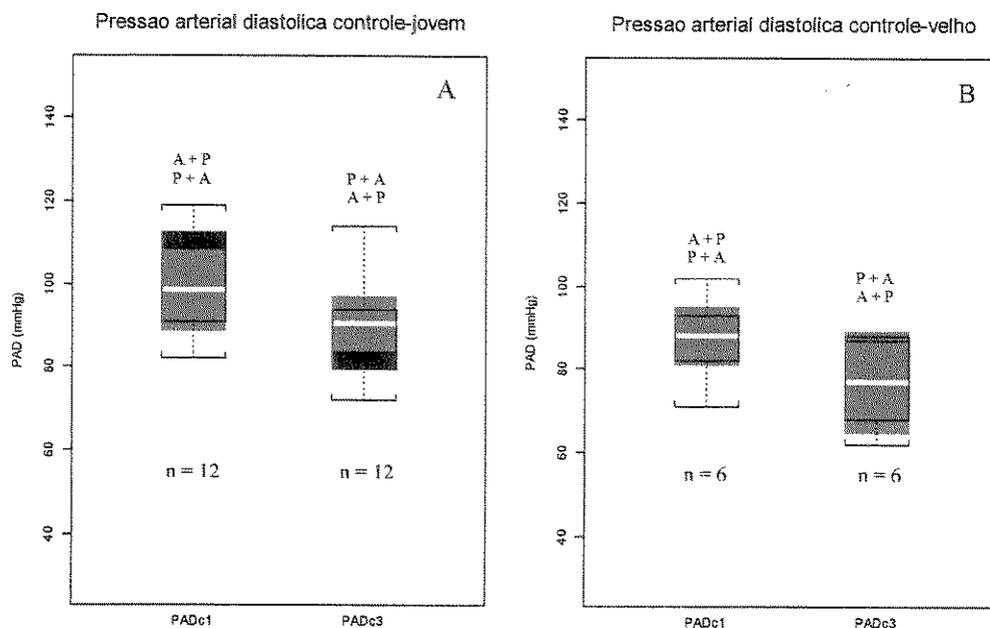


Figura 4.59 - Valores de pressão arterial diastólica *controle* (PADc) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PADc1 = 1º dia do protocolo experimental; PADc3 = 3º dia do protocolo experimental.

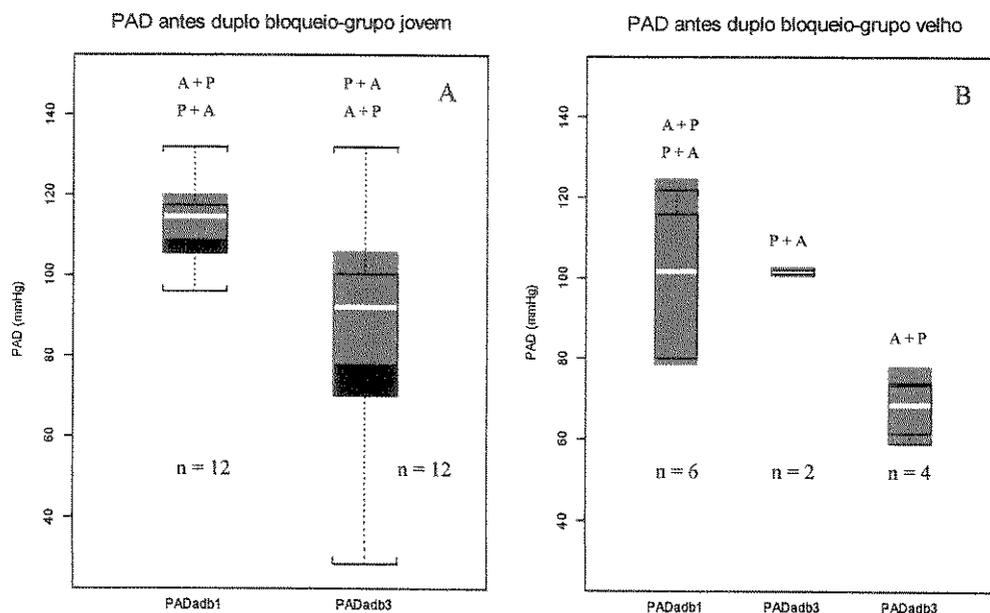


Figura 4.60 - Valores de pressão arterial diastólica *antes do duplo bloqueio* (PADadb) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PADadb1 = 1º dia do protocolo experimental; PADadb3 = 3º dia do protocolo experimental.

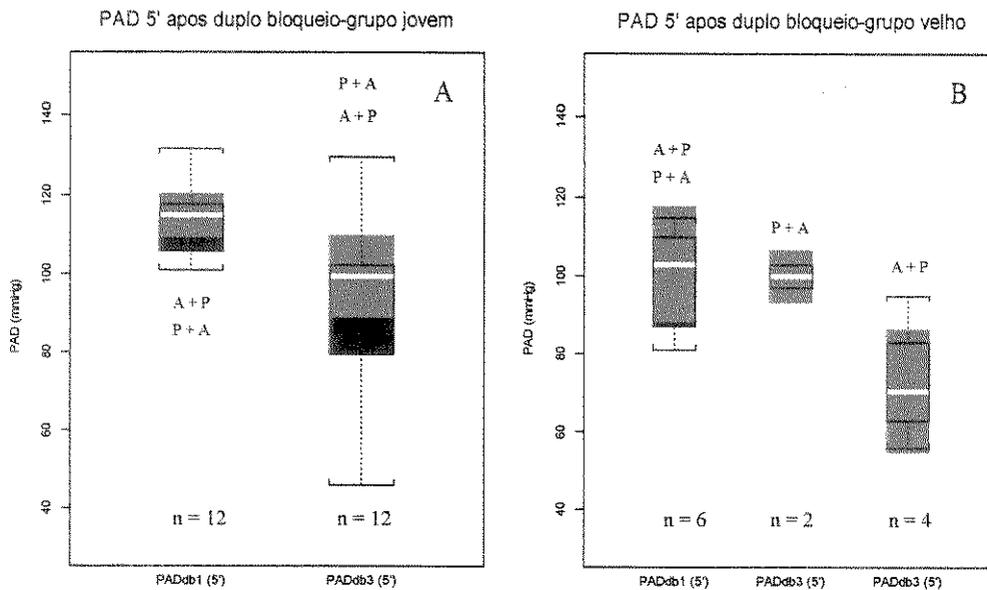


Figura 4.61 - Valores de pressão arterial diastólica 5 minutos após duplo bloqueio (PADdb (5')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PADdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PADdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

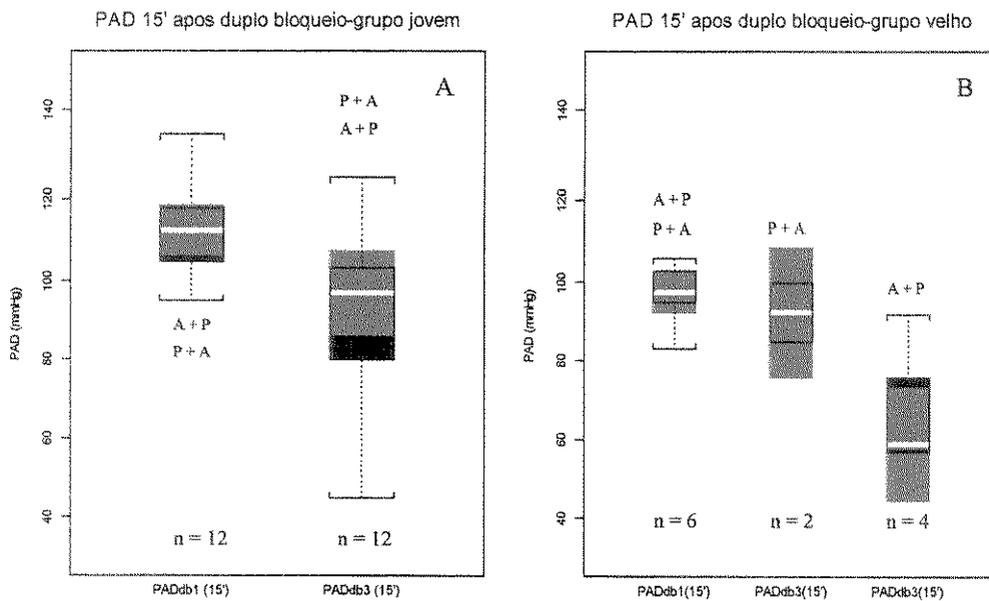


Figura 4.62 - Valores de pressão arterial diastólica 15 minutos após duplo bloqueio (PADdb (15')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PADdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PADdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

Na comparação entre as distribuições dos valores de PAD *controle* (PAD_{c1} + PAD_{c3}) e dos valores *15 minutos após o duplo bloqueio* no 1º dia do protocolo experimental, do grupo jovem, foi verificada diferença significativa ($p > 0.05$). Porém, quando a comparação análoga é realizada para o 3º dia do protocolo experimental não verifica-se diferença significativa ($p > 0.05$), como mostra a figura 4.63.

A comparação entre as distribuições dos valores de PAD *controle* e daqueles obtidos *15 minutos após o duplo bloqueio* do grupo velho mostrou diferenças significativas ($p > 0.05$), exceto para a distribuição dos valores de PAD obtidos *15 minutos após o duplo bloqueio* no 3º dia do protocolo quando a seqüência para o bloqueio foi propranolol seguido de atropina, como mostra a figura 4.64.

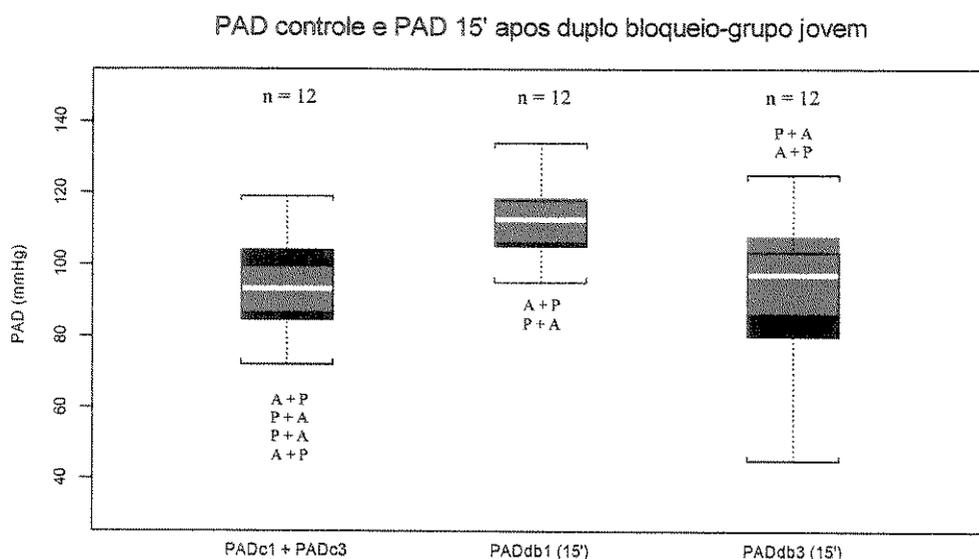


Figura 4.63 - Valores de pressão arterial diastólica *controle* (PAD_c) e pressão arterial diastólica *15 minutos após duplo bloqueio* (PAD_{db} (15')) do grupo jovem; PAD_{c1} e PAD_{db1} = 1º dia do protocolo experimental; PAD_{c3} e PAD_{db3} = 3º dia do protocolo experimental.

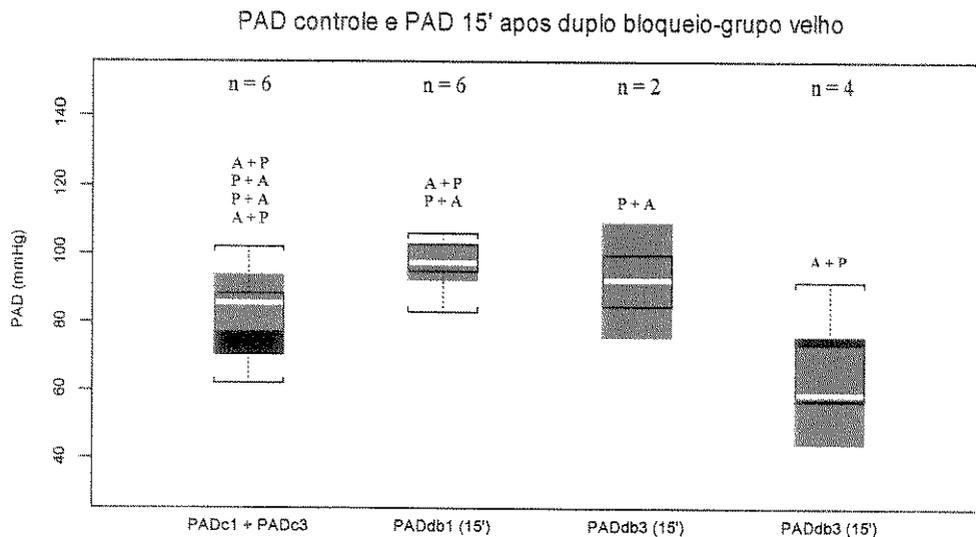


Figura 4.64 - Valores de pressão arterial diastólica *controle* (PADc) e pressão arterial diastólica *15 minutos após duplo bloqueio* (PADdb (15')) do grupo velho; PADc1 e PADdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PADc3 e PADdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

A comparação das distribuições dos valores de PAD *controle*, entre os grupos jovem e velho, não mostrou diferenças significativas ($p > 0.05$), de acordo com a figura 4.65.

As distribuições dos valores de PAD *15 minutos após o duplo bloqueio*, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$) entre os grupos jovem e velho. Porém, as distribuições dos valores de PAD *15 minutos após o duplo bloqueio*, do grupo jovem, obtidos no 1º dia de experimento e, do grupo velho, obtidos no 3º dia de experimento na seqüência de administração das drogas atropina seguida de propranolol, mostram, respectivamente, valores significativamente mais elevados e mais baixos ($p > 0.05$) em relação aos demais, de acordo com a figura 4.66.

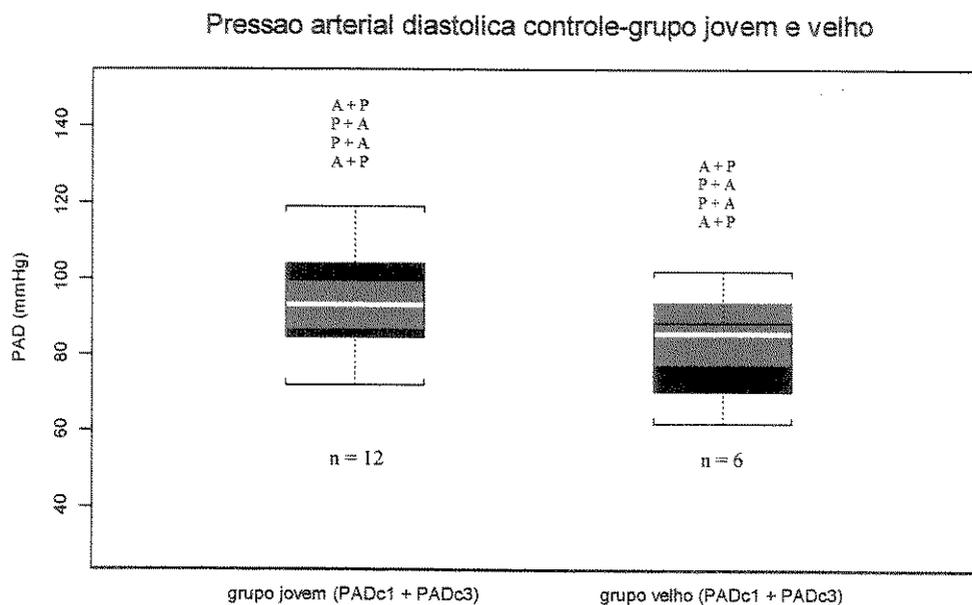


Figura 4.65 - Valores de pressão arterial diastólica *controle* (PADc) dos grupos jovem e velho; PADc1 = 1º dia do protocolo experimental; PADc3 = 3º dia do protocolo experimental.

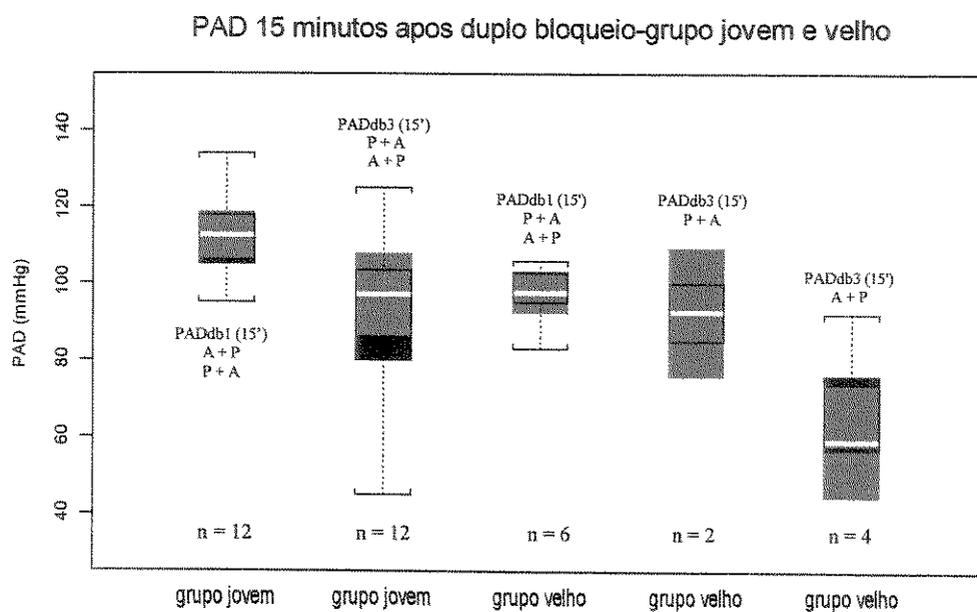


Figura 4.66 - Valores de pressão arterial diastólica 15 minutos após duplo bloqueio (PADdb (15')) dos grupos jovem e velho; PADdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PADdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

Os valores numéricos da PAD empregados para a construção dos "box-plots", dos grupos jovem e velho, para todas as etapas do protocolo experimental estão sumarizados no anexo IV.

Pressão arterial média (PAM)

As figuras 4.67 a 4.70 exemplificam o comportamento da pressão arterial média de um animal jovem e um velho nas diferentes seqüências experimentais, destacando os instantes de aplicação das drogas.

O comportamento da pressão arterial média dos grupos jovem e velho durante a realização dos experimentos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, de acordo a seqüência de administração das drogas, representados em gráficos com séries temporais individuais, está ilustrado nas figuras 4.71 a 4.74.

Os valores individuais de PAM foram registrados nos instantes prévios à administração de cada dose, em cada uma das seqüências de drogas (figura 3.6). Os valores numéricos da PAM foram medidos a partir dos registros, de acordo com os procedimentos descritos no capítulo de material e métodos.

As medianas para cada dose, nas duas diferentes seqüências experimentais, foram calculadas para ambos os grupos jovem e velho e, estão apresentadas no quadro 4.4.

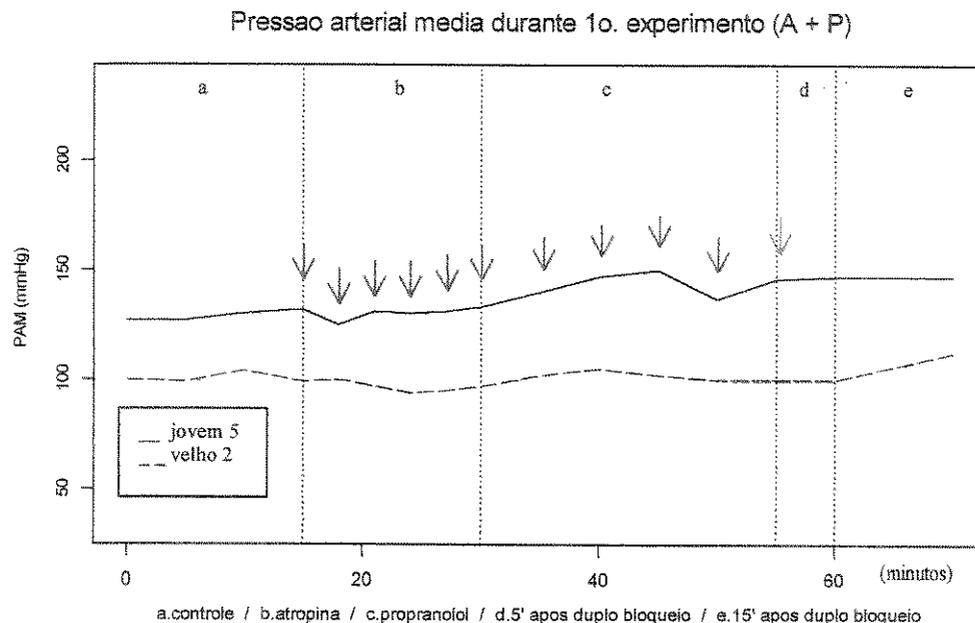


Figura 4.67 - Valores da pressão arterial média de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; seta verde = duplo bloqueio.

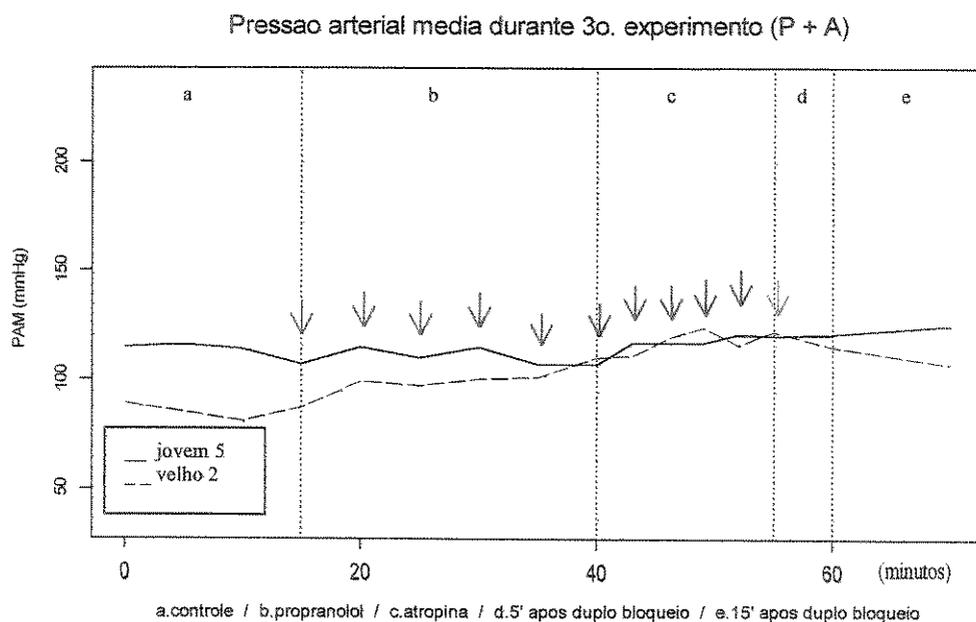


Figura 4.68 - Valores da pressão arterial média de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; seta verde = duplo bloqueio.

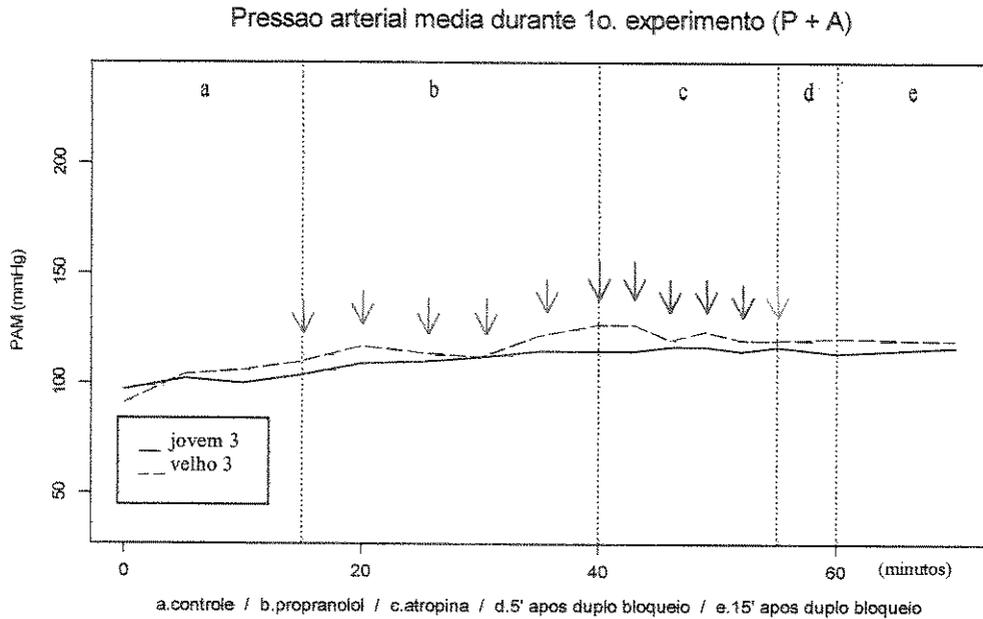


Figura 4.69 - Valores da pressão arterial média de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; seta verde = duplo bloqueio.

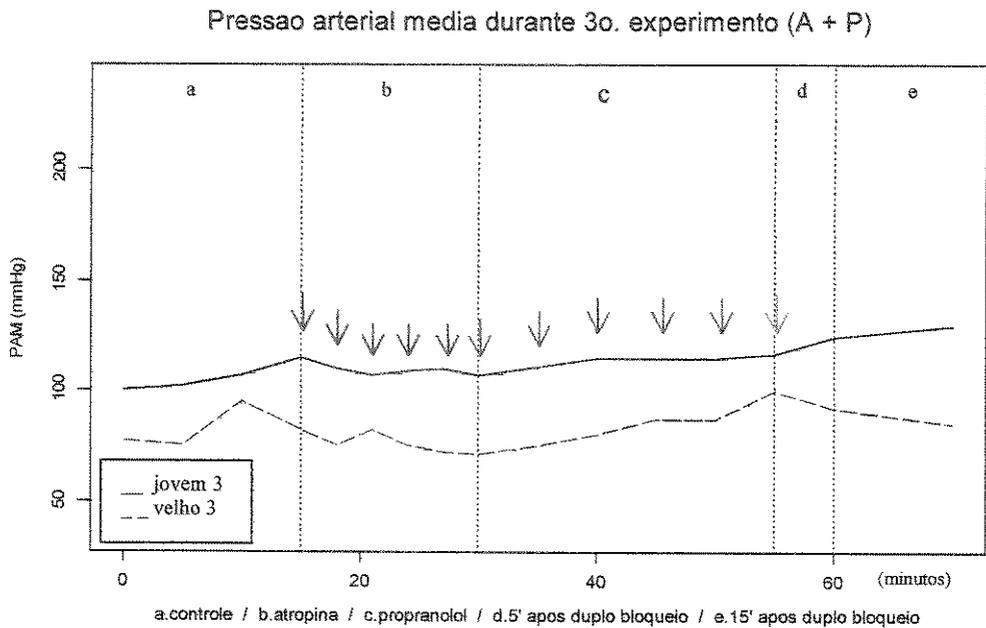


Figura 4.70 - Valores da pressão arterial média de 1 animal do grupo jovem e 1 animal do grupo velho durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; setas vermelhas = cada dose de atropina; setas azuis = cada dose de propranolol; seta verde = duplo bloqueio.

Pressão arterial média durante 1o. experimento (A + P)

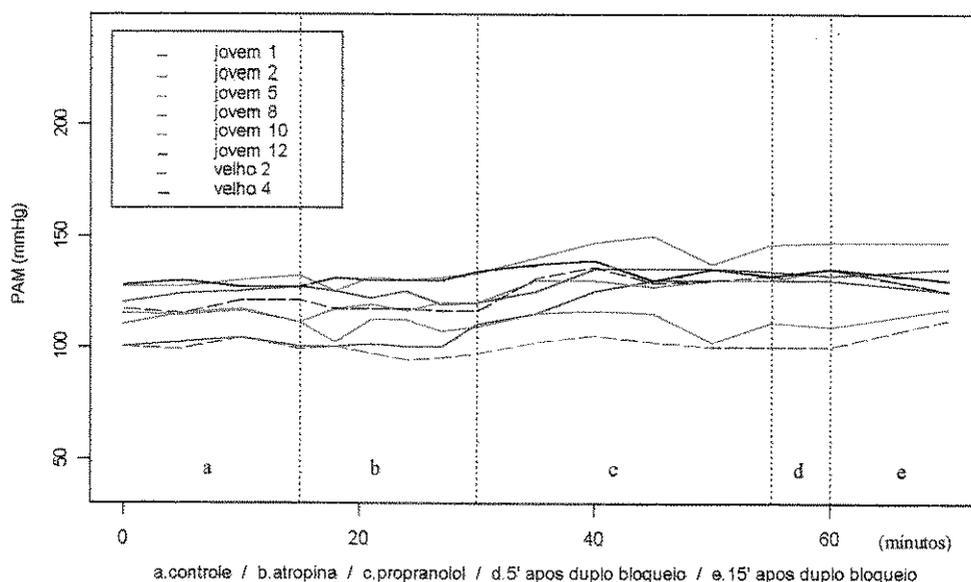


Figura 4.71 - Valores da pressão arterial média de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 2 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol.

Pressão arterial média durante 3o. experimento (P + A)

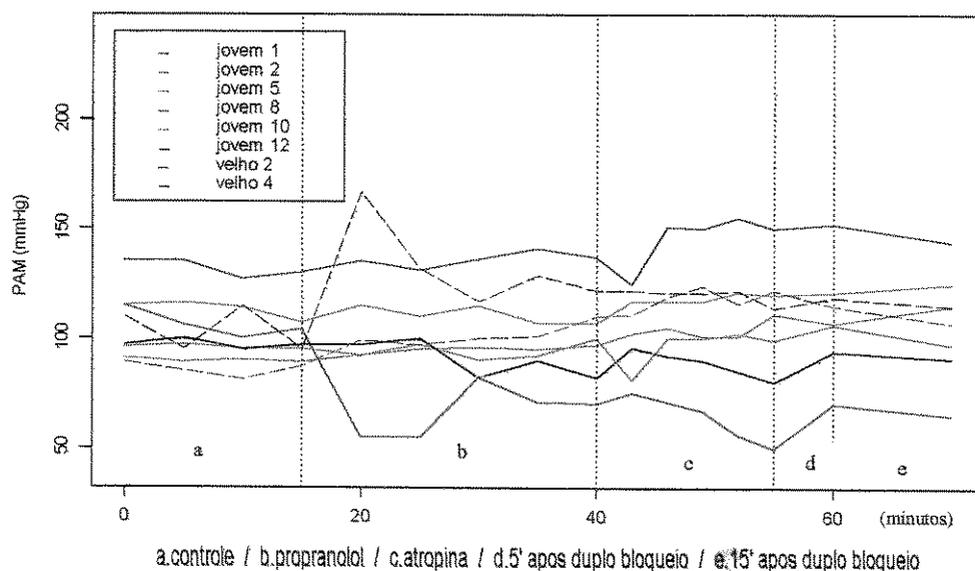


Figura 4.72 - Valores da pressão arterial média de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 2 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina.

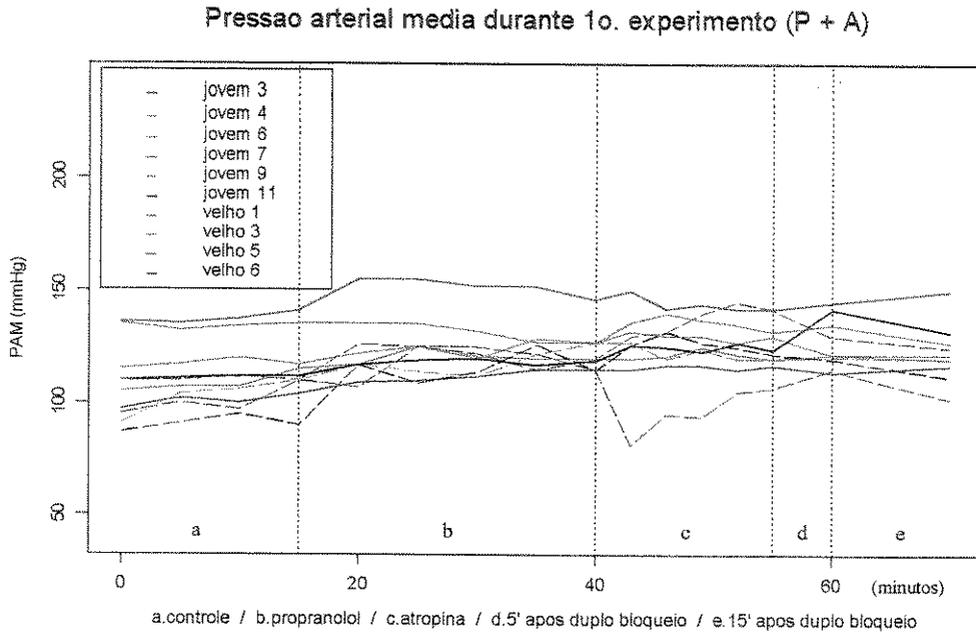


Figura 4.73 - Valores da pressão arterial média de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 4 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 1º dia do protocolo experimental; P + A = administração de propranolol + atropina.

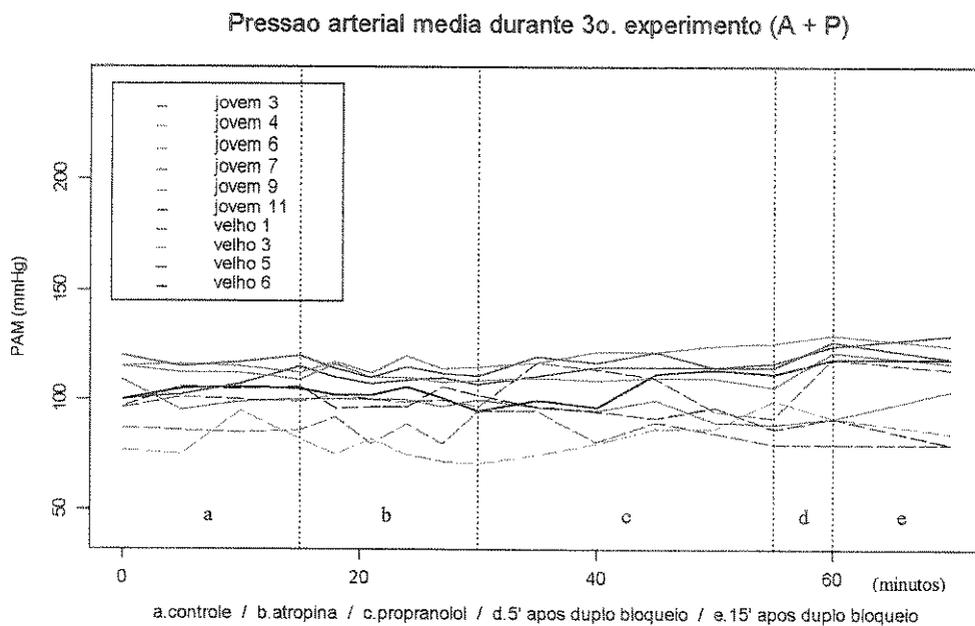


Figura 4.74 - Valores da pressão arterial média de 6 animais do grupo jovem (linha contínua) e 4 animais do grupo velho (linha tracejada) durante o experimento no 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol.

Valores da PAM, em mediana, durante os experimentos nas duas diferentes seqüências experimentais do protocolo experimental dos grupos jovem e velho

| 1° dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|----------|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-------|--------|-----|
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Atropina | | | | | Propranolol | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 117 | 119 | 121 | 119 | 121 | 120 | 120 | 119 | 120 | 127 | 132 | 130 | 132 | 131 | 133 | 127 |
| Velho | 2 | 108 | 107 | 112 | 110 | 108 | 107 | 105 | 105 | 106 | 116 | 120 | 115 | 115 | 116 | 117 | 118 |
| 3° dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Propranolol | | | | | Atropina | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 106 | 103 | 97 | 100 | 94 | 98 | 93 | 93 | 98 | 99 | 102 | 100 | 101 | 105 | 106 | 106 |
| Velho | 2 | 99 | 90 | 98 | 91 | 133 | 114 | 108 | 115 | 116 | 116 | 120 | 122 | 119 | 118 | 117 | 111 |
| 1° dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Propranolol | | | | | Atropina | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 112 | 114 | 116 | 116 | 119 | 125 | 120 | 123 | 123 | 129 | 127 | 127 | 127 | 127 | 128 | 124 |
| Velho | 4 | 93 | 102 | 101 | 110 | 117 | 119 | 118 | 122 | 117 | 126 | 126 | 125 | 122 | 121 | 120 | 116 |
| 3° dia do protocolo experimental | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase experimental / Grupos | N | Controle | | | | Atropina | | | | | Propranolol | | | | db 5' | db 15' | |
| Jovem | 6 | 112 | 108 | 109 | 110 | 112 | 108 | 109 | 109 | 108 | 110 | 112 | 113 | 114 | 113 | 123 | 119 |
| Velho | 4 | 91 | 93 | 97 | 92 | 94 | 89 | 93 | 90 | 96 | 96 | 88 | 91 | 91 | 89 | 92 | 82 |

Quadro 4.4 – Valores do comportamento da PAM (mmHg), expressos em mediana, durante os experimentos no 1° e 3° dia do protocolo experimental dos grupos jovem e velho; db 5' = 5 minutos após duplo bloqueio; db 15' = 15 minutos após duplo bloqueio.

Comparando-se as distribuições dos valores da PAM entre os bloqueios autonômicos sequenciais e inversos, tanto do 1º, como do 3º dia do protocolo experimental, observa-se que jovens apresentaram semelhanças nas condições *controle* (PAM_{c1}; PAM_{c3}), *antes do duplo bloqueio* (PAM_{adb1}; PAM_{adb3}), *5 minutos após o duplo bloqueio* (PAM_{db1} (5'); PAM_{db3} (5')), e *15 minutos após o duplo bloqueio* (PAM_{db1} (15'); PAM_{db3} (15')); e os velhos apresentaram semelhanças nas condições *controle*. Por outro lado, as distribuições dos valores de PAM *antes, 5, e 15 minutos após o duplo bloqueio* no 3º dia do protocolo experimental, no grupo velho, apresentaram diferenças entre as duas seqüências de administração de drogas, como mostrado no anexo IV.

Nas condições em que não foram identificadas diferenças entre as distribuições, os valores foram agrupados pelo dia de experimento, independente da seqüência de administração de drogas para a promoção do bloqueio do S.N.A., ou seja, os do 1º e os do 3º dia.

As distribuições dos valores de PAM *controle* obtidos no 1º e 3º dia de experimento, para ambos os grupos jovem e velho, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$), como mostra a figura 4.75. A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de PAM_{c1} e PAM_{c3} do grupo jovem e do grupo velho foram reunidos.

Por outro lado, no grupo jovem as distribuições dos valores de PAM *antes do duplo bloqueio*, obtidos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$) que indicam valores mais baixos no 3º dia em relação ao 1º, como mostra a figura 4.76 (painel A).

Entretanto, no grupo jovem, as distribuições dos valores de PAM *5 e 15 minutos após duplo bloqueio*, obtidos no 1º e 3º dia do protocolo experimental, não apresentaram diferenças significativas ($p > 0.05$), como mostrado no painel A das figuras 4.77 a 4.78. A partir disso, nas comparações posteriores, os valores de PAM_{db1} (15') e PAM_{db3} (15') do grupo jovem foram agrupados.

Os valores de PAM *antes, 5 e 15 minutos após o duplo bloqueio*, do grupo velho, obtidos no 1º dia foram agrupados e, suas distribuições comparadas àquelas dos valores de PAM obtidos nas duas seqüências de administração de drogas do 3º dia do

protocolo experimental. As distribuições dos valores de PAM da seqüência propranolol seguido de atropina no 3º dia foram semelhantes às dos valores do 1º dia, entretanto, houve diferenças significativas ($p > 0.05$) quando se comparou a seqüência inversa, ou seja, atropina seguida de propranolol, do 3º dia do protocolo experimental em relação ao 1º dia, como mostrado no painel B das figuras 4.76 a 4.78. Sendo assim, nas comparações posteriores, os valores de PAM_{db1} (15') e PAM_{db3} (15') do grupo velho não foram agrupados.

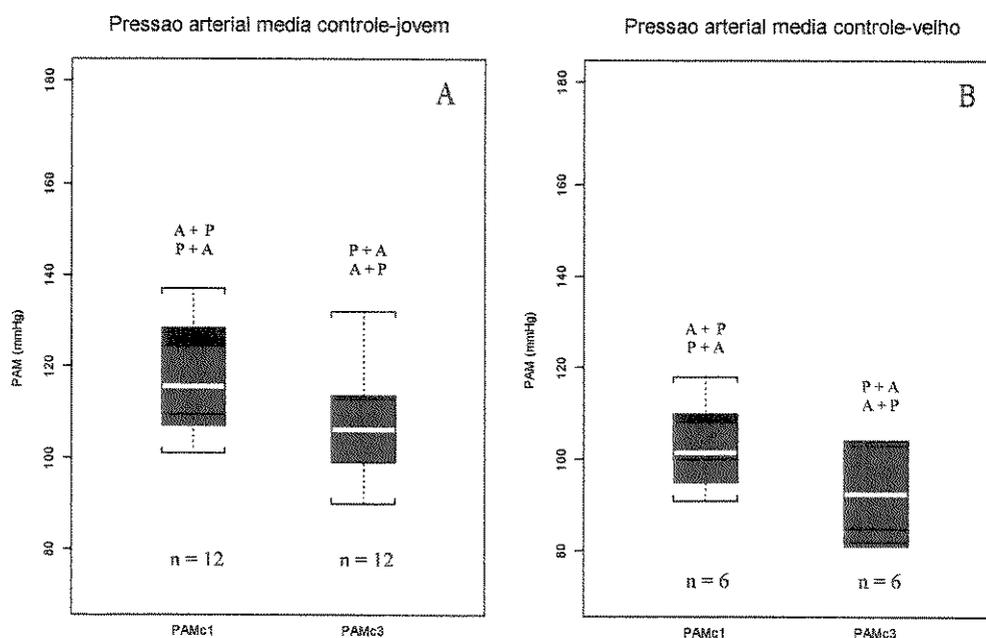


Figura 4.75 - Valores de pressão arterial média *controle* (PAMc) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PAMc1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMc3 = 3º dia do protocolo experimental.

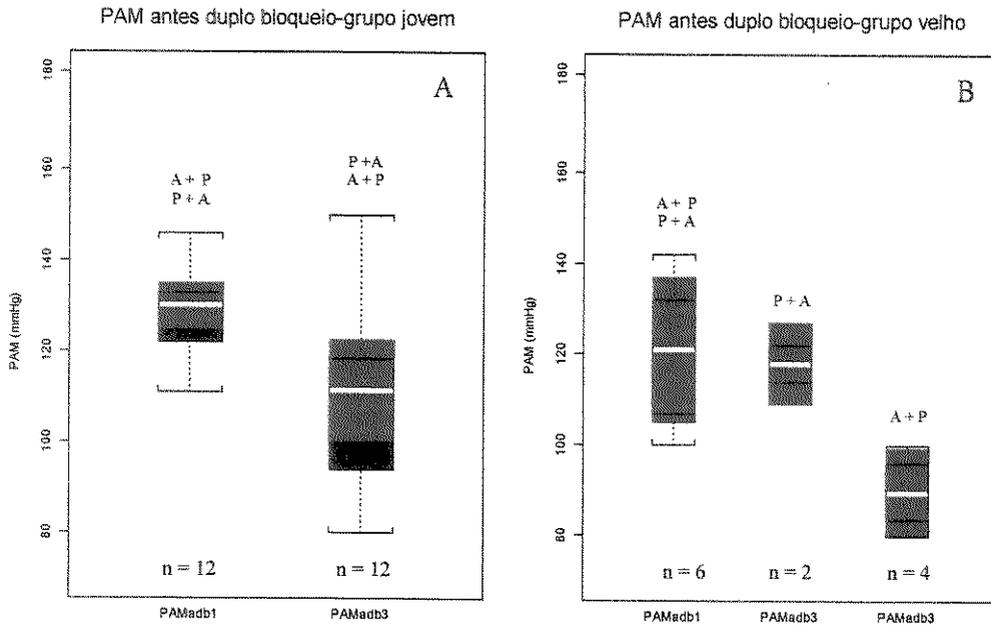


Figura 4.76 - Valores de pressão arterial média *antes do duplo bloqueio* (PAMadb) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PAMadb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMadb3 = 3º dia do protocolo experimental.

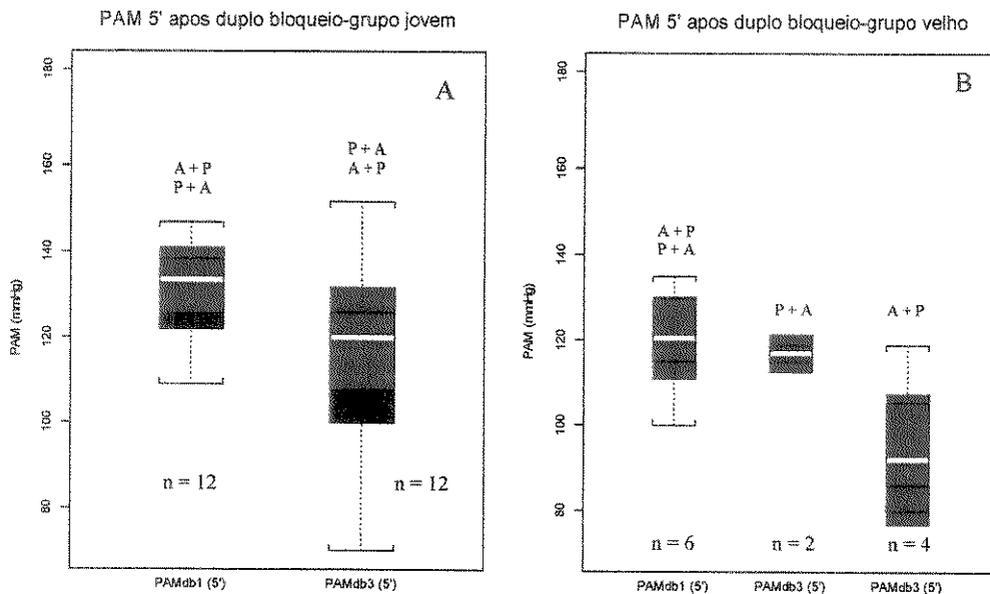


Figura 4.77 - Valores de pressão arterial média 5 minutos *após duplo bloqueio* (PAMdb (5')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PAMdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

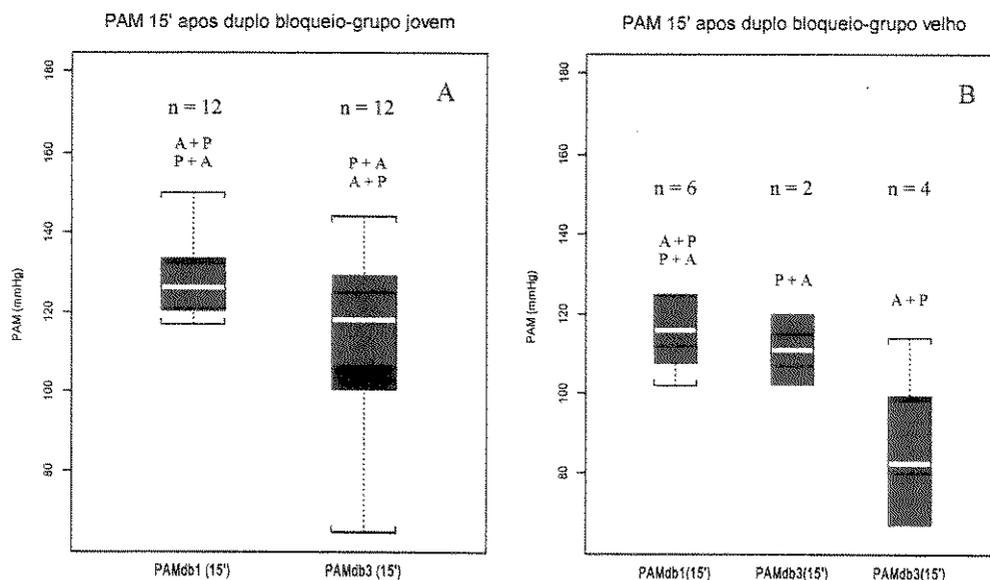


Figura 4.78 - Valores de pressão arterial média 15 minutos após duplo bloqueio (PAMdb (15')) do grupo jovem (painel A) e do grupo velho (painel B); PAMdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

A comparação entre as distribuições dos valores de PAM controle (PAM_{c1} + PAM_{c3}) e dos valores 15 minutos após o duplo bloqueio (PAM_{db1} + PAM_{db3}), do grupo jovem, mostrou diferenças significativas ($p > 0.05$) que indicam aumento da PAM após o bloqueio autonômico em relação ao controle, do grupo jovem, de acordo com a figura 4.79.

A comparação entre as distribuições dos valores de PAM controle e daqueles obtidos 15 minutos após o duplo bloqueio do grupo velho mostrou diferenças significativas ($p > 0.05$), indicando valores de PAM mais altos após a retirada autonômica, exceto para a distribuição dos valores de PAM obtidos 15 minutos após o duplo bloqueio no 3º dia do protocolo quando a seqüência para o bloqueio foi atropina seguida de propranolol, como mostra a figura 4.80.

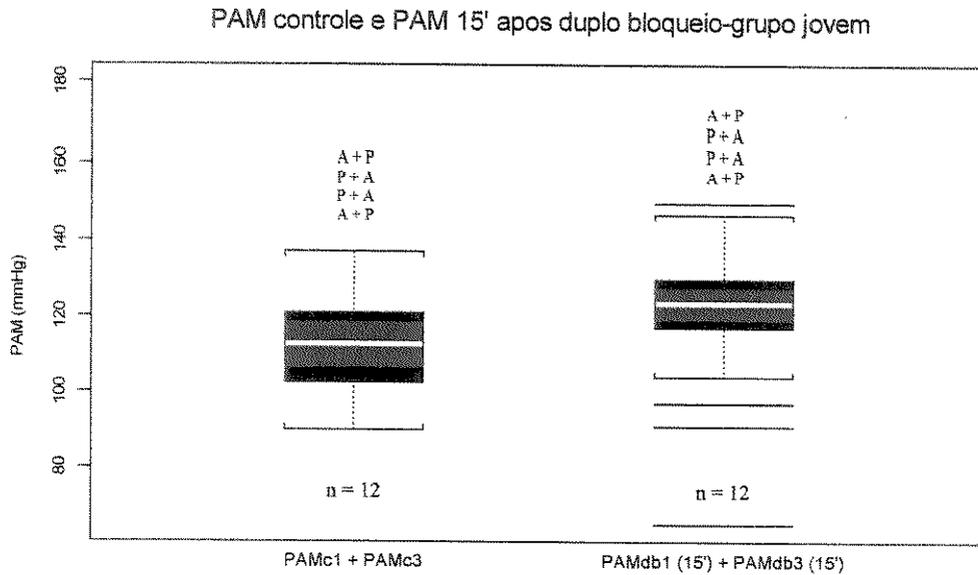


Figura 4.79 - Valores de pressão arterial média *controle* (PAMc) e pressão arterial média 15 minutos após duplo bloqueio (PAMdb (15')) do grupo jovem; PAMc1 e PAMdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMc3 e PAMdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

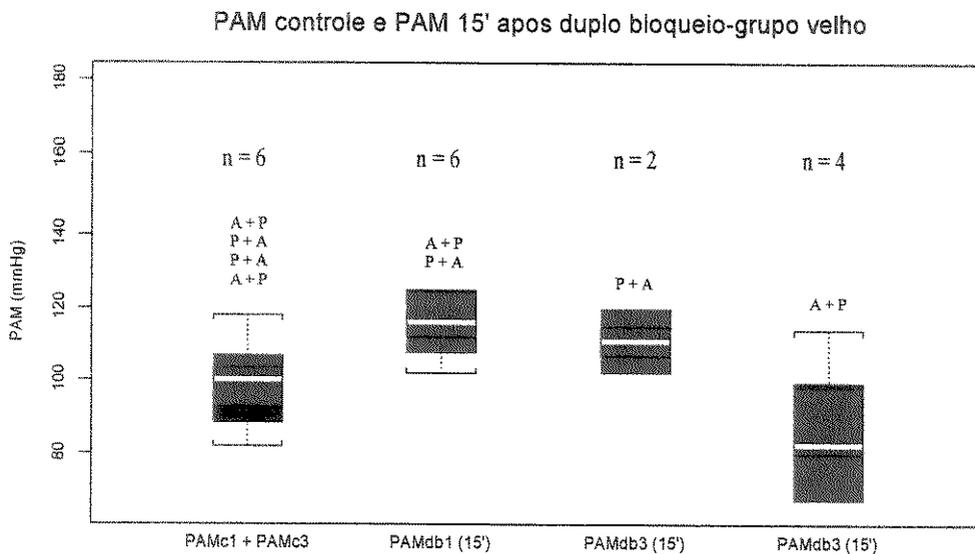


Figura 4.80 - Valores de pressão arterial média *controle* (PAMc) e pressão arterial média 15 minutos após duplo bloqueio (PAMdb (15')) do grupo velho; PAMc1 e PAMdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMc3 e PAMdb3 = 3º dia do protocolo experimental.

A comparação das distribuições dos valores de PAM *controle*, entre os grupos jovem e velho, mostrou diferenças significativas ($p > 0.05$) que indicam valores mais baixos para os animais do grupo velho, como mostra a figura 4.81.

As distribuições dos valores de PAM *15 minutos após o duplo bloqueio* não apresentam diferenças significativas ($p > 0.05$) entre os grupos jovem e velho (1º dia de experimento). Porém, a distribuição dos valores de PAM *15 minutos após o duplo bloqueio*, do grupo velho, obtidos no 3º dia de experimento na seqüência de administração das drogas atropina seguida de propranolol, mostra valores significativamente mais baixos ($p > 0.05$) em relação ao grupo jovem, como mostra a figura 4.82.

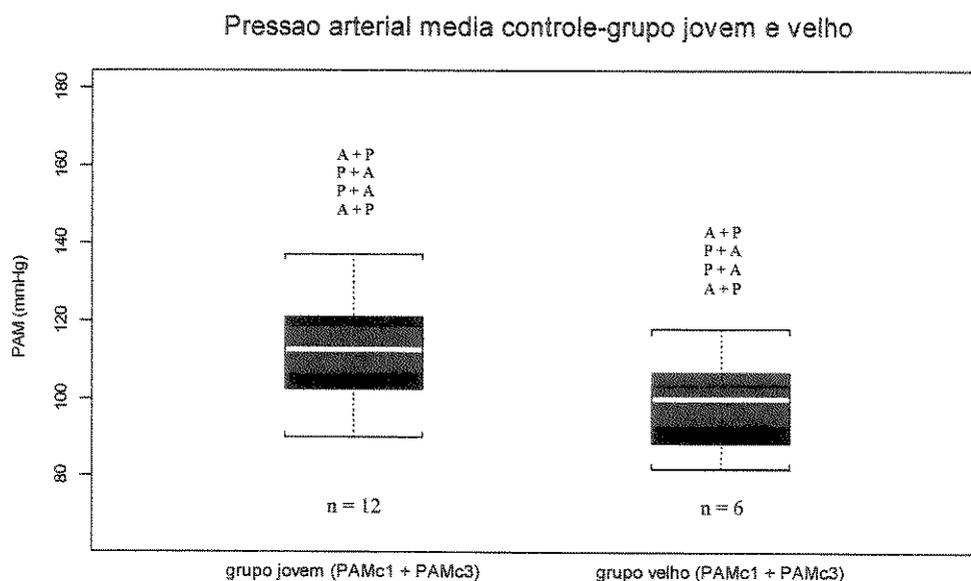


Figura 4.81 - Valores de pressão arterial média *controle* (PAMc) dos grupos jovem e velho; PAMc1 e = 1º dia do protocolo experimental; PAMc3 = 3º dia do protocolo experimental.

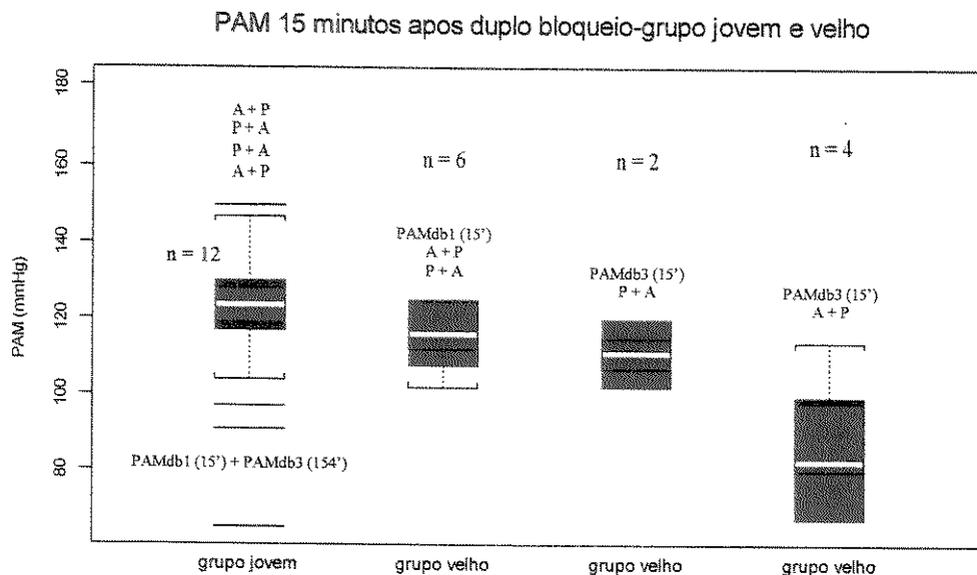


Figura 4.82 - Valores de pressão arterial média 15 minutos após duplo bloqueio (PAMdb (15')) dos grupos jovem e velho; PAMdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMdb3 = 3º dia do protocolo experimental..

Os valores numéricos da PAM empregados para a construção dos "box-plots", dos grupos jovem e velho, para todas as etapas do protocolo experimental estão sumarizados no anexo IV.

5. DISCUSSÃO

Considerações sobre o protocolo experimental

O protocolo empregado incluiu uma fase preliminar de experimentação com o objetivo de avaliar o efeito da sobrecarga de volume por salina NaCl 0.9% sobre as variáveis FC e a PA. Os resultados desses experimentos mostraram que o aumento do volume de 1.4 ml de salina NaCl 0.9% não alterava os valores de FC e PA. Desse modo, pode-se assegurar que a sobrecarga de volume ao sistema cardiovascular que seria promovida pelos bloqueios farmacológicos não alterava a homeostasia cardiovascular.

O protocolo experimental compreendeu 3 dias de experimentos, sendo que no 1º e 3º dia foram empregados os bloqueios farmacológicos com as seqüências alternadas, para os mesmos animais. Além disso, os animais foram distribuídos aleatoriamente a uma das duas seqüências de bloqueio no 1º dia do protocolo, com a finalidade de verificar se a ordem das seqüências realizadas no mesmo dia ou em dias intercalados, de algum modo, afetava os resultados. Essa aleatorização de seqüências no mesmo dia já havia sido realizada por AGUIAR (1989). Enquanto em outros estudos tem-se estabelecido apenas a alternância na seqüência de drogas em dias consecutivos de experimento (KALIL, 1997).

Para o estudo da modulação autonômica sobre a FC e PA, foram realizados bloqueios farmacológicos em animais acordados e em repouso. Este método clássico tem sido amplamente utilizado na avaliação da influência do S.N.A. sobre o nodo sinusal, possibilitando a quantificação das alterações da FC controle após o bloqueio de uma e/ou outra alça autonômica. Além do que, este método permite preservar as funções orgânicas dos animais para a realização de experimentos por dias consecutivos.

Assim, no dia anterior ao início do protocolo experimental foi realizada a cirurgia de cateterização venosa e arterial, e implantação dos eletrodos. O éter foi utilizado como anestésico, assim como nos trabalhos de BUWALDA, KOOLHAAS, BOHUS (1992), WERNER et. al. (1995) e KALIL (1997), para o controle do grau de letargia dos animais

durante todos os procedimentos cirúrgicos, bem como para prevenir a possível perda de animais velhos decorrente da utilização de anestésicos injetáveis.

Com a finalidade de minimizar os efeitos da cirurgia e da anestesia, os procedimentos de bloqueio farmacológico foram realizados 24 após a intervenção cirúrgica.

O bloqueio farmacológico do S.N.A. tem sido classicamente utilizado para quantificar as alterações da FC basal (AGUIAR, 1989). Sendo assim, para o bloqueio simpático foi empregado propranolol, como descrito tradicionalmente em outros trabalhos (CORRE, CHO, BARNARD, 1976; MACHADO, BRODY, 1989; BARRINGER, BUÑAG, 1991; NEGRÃO et. al., 1992; KUGA, YAMAGUCHI, SUGISHITA, 1993; KALIL, 1997). E para o bloqueio vagal foi empregado metil-atropina, como em outros estudos de modulação autonômica sobre a FC (CORRE, CHO, BARNARD, 1976; MACHADO, BRODY, 1989; BUWALDA, KOOLHAAS, BOHUS, 1992; NEGRÃO et. al. 1992; KALIL, 1997).

Embora o sulfato de atropina seja amplamente empregado, como pode ser observado na literatura (TIPTON, TAYLOR, 1965; AGUIAR, 1989; BARRINGER, BUÑAG, 1991; KUGA, YAMAGUCHI, SUGISHITA, 1993), no presente estudo optou-se pela metil-atropina, tendo-se em vista que a mesma não consegue atravessar a barreira imposta pelo tecido cerebral às substâncias que trafegam pela corrente sanguínea, protegendo o sistema nervoso central dos efeitos estimulantes do sulfato de atropina (CORRE, CHO, BARNARD, 1976).

O bloqueio farmacológico de ambas as alças autonômicas foi realizado por meio de doses fracionadas de atropina e propranolol, administradas endovenosamente a intervalos de tempo pré programados. Esta técnica tem sido utilizada por AGUIAR (1989) em timbu e MACIEL (1987) em humanos, sendo distinta da técnica de administração de doses únicas empregada nos trabalhos de JOSE (1966) e MACIEL et. al. (1985) em humanos e, KRIEGER, VASQUEZ, TRINDADE Jr. (1980), NEGRÃO et. al. (1992) e KALIL (1997) em ratos. O bloqueio com doses fracionadas permite verificar o comportamento das variáveis cardiovasculares em resposta a cada dose.

Além disso, a administração das drogas por via endovenosa facilita o emprego de doses fracionadas para a promoção dos bloqueios e, elimina os efeitos da manipulação do animal pelo experimentador. Estudos com bloqueio farmacológico que utilizam a técnica de administração de doses únicas em ratos, tem injetado as drogas tanto por via endovenosa (BARRINGER, BUÑAG, 1991; KALIL, 1997), quanto por via intraperitoneal (TIPTON, TAYLOR, 1965; CORRE, CHO, BARNARD, 1976; KRIEGER, VASQUEZ, TRINDADE Jr., 1980).

Características biométricas da amostra

Considerando-se as curvas de sobrevivência de animais da linhagem estudada (BUREK, HOLLANDER, 1980), cuja taxa de sobrevivência aos 30 meses de idade é baixa, a idade dos animais que constituíram o grupo velho (mediana em 30 meses e meio) assegura que esta amostra é constituída de ratos velhos.

Pode-se constatar o grupo velho tem maior peso corporal em relação ao grupo jovem estudado. Este achado mostrou-se de acordo com outros estudos que também utilizaram ratos Wistar como amostra experimental (BUÑAG, TERAVAINEN, 1991; CHEVALIER et. al., 1991; WERNER et. al., 1995; VARGAS et. al., 1997).

Vários estudos tem relatado aumento da massa corporal, dentre estes o de TUMER, SCARPACE, LOWENTHAL (1992) evidenciou um aumento nos estoques de gordura corporal com o envelhecimento. McCARTER (1995) relata que a taxa metabólica diminui com a idade. Assim, vários fatores podem contribuir para o aumento do peso nos animais velhos.

Tanto os animais jovens quanto os velhos apresentaram perda significativa de peso corporal durante o período do protocolo experimental, que deve ser atribuído, principalmente, a fase de recuperação após a cirurgia, no qual a maioria dos animais recusava a alimentação.

Frequência cardíaca

Os valores de FC *controle* não foram diferentes no 1º e 3º dia do protocolo experimental tanto para jovens quanto para velhos, indicando que houve reprodutibilidade dos dados e, que as drogas administradas durante o 1º experimento não modificaram a resposta do 3º dia, ou seja, o intervalo de tempo (2º dia) entre os bloqueios farmacológicos sequenciais do S.N.A. foi adequado para a metabolização das drogas.

No grupo jovem foram observados valores de FC *antes e 5 minutos após o duplo bloqueio* mais baixos no 3º dia do protocolo experimental em comparação ao 1º. Os valores de FC *15 minutos após o duplo bloqueio (intrínseca)* tenderam a diminuir, embora não tenham atingido diferença estatisticamente significativa. Este comportamento da FC no 3º dia de experimento no grupo jovem pode ser, em parte, decorrente da variação da resposta nos jovens, do estresse causado pela intervenção cirúrgica e/ou pela manipulação nos dois primeiros dias do protocolo experimental.

Por outro lado, no grupo velho, os valores de FC *intrínseca* não foram diferentes no 1º e 3º dia de experimento, indicando uma menor variação da resposta, embora também os velhos também tenham sido submetidos ao estresse cirúrgico e a manipulação nos dois primeiros dias do protocolo experimental. Sendo que o mesmo foi observado por KALIL (1997), em seu estudo com ratos velhos.

A inversão na ordem de administração das drogas a diferentes animais, nos experimentos realizados no mesmo dia do protocolo experimental, não alterou os valores de FC *intrínseca* nos grupos jovem e velho.

Ambos os grupos jovem e velho mostraram valores de FC *intrínseca* mais baixos em relação aos valores de FC *controle*, embora no grupo jovem, a comparação entre a FC *controle* (1º e 3º dia) e a FC *intrínseca* obtida no 1º dia de experimento não tenha atingido diferença estatisticamente significativa. Apesar de não terem sido encontradas diferenças entre o efeito simpático e vagal, com a metodologia utilizada no presente estudo verificou-se uma maior atuação do tônus simpático em comparação ao vagal sobre o nodo sinusal, nos grupos

jovem e velho. As diferenças entre o efeito e o tônus podem ser atribuídas a complexidade nas interações das funções dos sistemas simpático e vagal sobre o coração.

BARRINGER, BUÑAG (1991) verificaram uma diminuição nos valores da FC controle após bloqueio farmacológico com atropina e propranolol, tanto em ratas de 4 meses quanto de 14 meses de idade

O grupo velho apresentou valores de FC *controle* mais baixos em comparação ao grupo jovem, que pode estar relacionado à uma diminuição da FC intrínseca e/ou a alterações na modulação autonômica sobre o nodo sinusal. A observação de que a FC controle está mais baixa nos animais velhos assente com algumas informações relatadas na literatura (BUÑAG, TERAVAINEN, 1991; FERRARI et. al., 1991*; TUMER, SCARPACE, LOWENTHAL, 1992; LARTAUD et. al. 1993), porém está em desacordo com outras, que não encontraram diferenças entre a FC basal de ratos jovens e velhos (FRANCHINI et. al., 1996; STAUSS et. al., 1996).

Além disso, os animais do grupo velho apresentaram valores de FC *intrínseca* mais baixos em relação aos animais do grupo jovem, que pode ser decorrente da diminuição da capacidade funcional e/ou alterações morfológicas das células do nodo sinusal com o aumento da idade. Deve ser considerado que o envelhecimento leva à atrofia das células do nodo sinusal, com conseqüente redução no tamanho do nodo (SHIRAIISHI et. al., 1992).

JOSE, STITT, COLLISON (1970), FOLKOW, SVANBORG (1993) e LAKATTA (1993) relatam que há uma diminuição da FC intrínseca com o aumento da idade em humanos. KUGA, YAMAGUCHI, SUGISHITA (1993) verificaram uma correlação inversa entre FC intrínseca e idade, mostrando que quanto maior a idade menor a FC intrínseca em humanos. Enquanto, experimentos com átrios direitos isolados de ratos tem mostrado uma redução da FC basal como conseqüência do processo de envelhecimento (ELFELLAH, JOHNS, SHEPHERD, 1986).

* as diferenças não foram estatisticamente significativas.

Quando se observa atentamente o comportamento da FC de cada rato, durante os experimentos ilustrados nos gráficos em série de tempo, verifica-se que os animais do grupo velho submetidos as seqüências com administração de propranolol + atropina no 1º experimento apresentaram valores de FC mais baixos do que os do grupo jovem durante todo o experimento. Essa separação entre o comportamento da FC durante a curva com jovens e velhos não pode ser evidenciada entre os animais que foram submetidos as seqüências com administração de atropina + propranolol no 1º experimento, provavelmente pelo número reduzido de animais velhos que participaram dessa seqüência experimental.

Observando-se ainda com atenção o comportamento da FC durante o experimentos, ilustrados nos gráficos em série de tempo, verifica-se que a resposta da FC à atropina apresenta um padrão bifásico, com um componente de aumento rápido e um lento, que está evidenciado, principalmente, no 1º experimento na seqüência propranolol + atropina no grupo jovem e velho.

MURTHY, HWANG (1986), baseados na hipótese de interação das alças simpática e vagal por meio da inibição pré-sináptica da liberação de noradrenalina pelo vago, descrita por LOFFELHOLZ et al. (1969) e WESTFALL et. al. (1974), definiram a existência um efeito muscarínico direto exercido sobre as células do nodo sinusal e um efeito muscarínico indireto exercido sobre a terminação simpática. Talvez, essas duas formas distintas de atuação da alça vagal sobre os receptores muscarínicos, que é dependente de sua localização, tenha contribuído para o aumento bifásico da FC, observado em resposta à atropina no 1º experimento com seqüência propranolol + atropina no grupo jovem

De acordo com o protocolo experimental do presente estudo, as concentrações finais de cada droga foram atingidas após 5 doses sequenciais. Os resultados mostraram que houve uma resposta da FC mais pronunciada à atropina e propranolol após a administração da primeira dose em relação as doses posteriores, no grupo jovem. O mesmo comportamento da FC foi observado após a administrações de propranolol para o grupo velho.

Talvez, as concentrações para o grupo jovem de atropina e propranolol e, para o grupo velho de propranolol, administradas na primeira dose tenham sido elevadas a ponto de

quase promover a saturação dos receptores muscarínicos e β -adrenérgicos cardíacos, respectivamente.

Em relação ao bloqueio β -adrenérgico VESTAL, WOOD, SHAND (1979) verificaram a partir de estudos com indivíduos de 21 a 73 anos, que há uma diminuição na responsividade do receptor β -adrenérgico tanto para o antagonista propranolol quanto para o agonista isoproterenol com o avanço da idade. No presente estudo, essa responsividade reduzida ao antagonista, provavelmente, foi compensada pela maior concentração desta droga, encontrada na literatura (KALIL, 1997) e empregada para o bloqueio β -adrenérgico cardíaco nos animais velhos.

Estudos têm relacionado o aumento da idade com elevação da atividade simpática, considerando-se as elevadas concentrações plasmáticas de catecolaminas verificadas por ESLER et. al. (1995a), ESLER et. al. (1995b) e POLLER et. al. (1997) e, a frequência mais alta de disparo dos nervos simpáticos em repouso verificada por NG et. al. (1993), que sugerem maiores concentrações sinápticas de noradrenalina em humanos. Porém esse aumento da atividade simpática, não necessariamente, resulta em respostas adrenérgicas mais eficientes, levando-se em conta, a perda de responsividade β -adrenérgica cardíaca que acompanha o envelhecimento, relatada na literatura em estudos com humanos (VESTAL, WOOD, SHAND, 1979; KLEIN et. al., 1986; WHITE, LEENEN, 1994) e com ratos (GOLFETTI, 1996; XIAO et. al., 1998).

No grupo velho não se observa nenhuma resposta marcante da FC aos efeitos da atropina. De acordo com BROWN, TAYLOR (1996), os efeitos da atropina são bem observados em adultos jovens saudáveis com um tônus vagal considerável. Em lactentes e idosos, mesmo doses elevadas de atropina podem não levar a um aumento da FC. Por outro lado, FERRARI et. al. (1991) demonstraram um aumento na resposta de bradicardia, induzida pela estimulação elétrica do vago e injeções de acetilcolina em ratos velhos.

Embora no 3º dia do protocolo experimental tenha sido observado um efeito simpático aumentado sobre a FC em relação ao 1º dia no grupo jovem, com a metodologia empregada não foram observadas alterações significativas dos efeitos simpático e vagal entre os

grupos jovem e velho. Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos jovem e velho em relação aos tônus simpático e vagal. Assim sendo, é provável que a atenuação da resposta de taquicardia induzida pela atropina observada no grupo velho, não esteja relacionada à uma possível diminuição do tônus vagal, de acordo com a metodologia empregada.

Considerando-se a diminuição da FC *controle* e *intrínseca* observada nos animais do grupo velho e a ausência de evidências que indiquem alterações na modulação autonômica, pode-se sugerir que a bradicardia dos animais velhos, possivelmente, não seja atribuída a um aumento do tônus vagal ou a uma diminuição do tônus simpático sobre o coração, mas sim a redução na FC *intrínseca*.

BUWALDA, KOOLHAAS, BOHUS (1992) analisaram as respostas cardíacas ao estresse por quebra do silêncio em ratos Wistar jovens(3-4 meses) e velhos (26 meses), com ênfase na modulação simpática e vagal sobre o coração, avaliada por meio de bloqueios farmacológicos. Eles observaram FC *controle* mais baixa nos velhos. Além disso, após ambos os bloqueios simpático e vagal a diferença observada entre a FC *controle* de jovens e velhos foi análoga a observada entre a FC *intrínseca*. Isso sugere que a FC *controle* mais baixa nos velhos possivelmente está relacionada a diminuição da FC *intrínseca*.

Pressão arterial

Os valores de PAD, PAS e PAM *controle* não foram diferentes no 1° e 3° dia do protocolo experimental tanto para jovens quanto para velhos, indicando que as drogas administradas durante o 1° dia de experimento não modificaram a resposta do 3° dia, ou seja, o intervalo de tempo (2° dia) entre os bloqueios farmacológicos sequenciais do S.N.A. foi adequado para a metabolização das drogas, e pode-se também verificar a reprodutibilidade dos dados.

Pressão arterial sistólica (PAS)

No grupo jovem foram observados valores de PAS *antes do duplo bloqueio* mais baixos no 3º dia do protocolo experimental em comparação ao 1º. Os valores de PAS *5 e 15 minutos após duplo bloqueio* tenderam a diminuir, embora não tenha atingido diferença estatisticamente significativa. Esse comportamento da PAS *antes e após o duplo bloqueio* no grupo jovem, possivelmente, é decorrente do fato de que, embora não tenha sido verificada diferença estatisticamente significativa, os valores de PAS *controle* mostraram-se mais baixos no 3º dia do protocolo do que no 1º.

Do mesmo modo, no grupo velho os valores de PAS *antes, 5 e 15 minutos após duplo bloqueio* tenderam a diminuir no 3º dia do protocolo experimental em comparação ao 1º, embora não tenha atingido diferença estatisticamente significativa. Esse comportamento da PAS *antes, 5 e 15 minutos após duplo bloqueio* no 1º e 3º dia no grupo velho reproduz o observado no grupo jovem. Porém, os valores PAS *15 minutos após o duplo bloqueio* no 3º dia de experimento com a seqüência atropina seguida de propranolol foram mais baixos em comparação a seqüência inversa de bloqueio e também em relação às duas seqüências do 1º dia do protocolo experimental.

Essa diferença, observada entre os valores de PAS *15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos nas diferentes seqüências de bloqueio no 3º dia de experimento no grupo velho, pode ser, pelo menos em parte, decorrente do estresse causado pelas intervenção cirúrgica e pela manipulação nos dois primeiros dias do protocolo experimental. TUMA et. al. (1985) estudaram o comportamento do fluxo sangüíneo regional em ratas Fischer 344 adultas (12 meses) e velhas (24 meses) acordadas e anestesiadas, e com um catéter inserido a partir da artéria carótida até o ventrículo esquerdo. Eles verificaram que ratas velhas apresentaram uma diminuição na capacidade de se adaptar ao estresse promovido pela anestesia e pelos procedimentos cirúrgicos.

Ambos os grupos jovem e velho mostraram valores de PAS *15 minutos após o duplo bloqueio* mais altos em relação aos valores de PAS *controle*. Porém, no grupo velho, os valores de PAS *15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos no 3º dia de experimento com a

seqüência atropina seguida de propranolol não diferem dos do *controle*. Talvez, esse comportamento seja decorrente da redução da reserva funcional dos animais velhos em relação aos jovens, como também de uma diminuição na capacidade de responder ao estresse causado pela intervenção cirúrgica. Além disso, deve-se considerar o tamanho reduzido da amostra de animais velhos, e ainda que esta foi distribuída em duas subamostras, de acordo com a seqüência de bloqueio.

Sem considerar os valores de PAS *15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos no 3º dia de experimento na seqüência atropina seguida de propranolol no grupo velho, pode-se verificar que ambos os grupos jovem e velho apresentaram aumento da PAS *controle* após a retirada da modulação autonômica sobre o coração.

O grupo velho apresentou valores de PAS *controle* mais baixos em comparação ao grupo jovem. Esse resultado talvez, pelo menos em parte, esteja relacionado ao estresse causado pelos procedimentos cirúrgicos e, à baixa predisposição para o desenvolvimento de aterosclerose com o aumento da idade em ratos, descrita na literatura (GILL et. al., 1989; TANABE, BUÑAG, 1989; FOLKOW, SVANBORG, 1993; LAKATTA, 1995). Além disso, a presença do catéter na carótida talvez possa, de algum modo, alterar a atividade dos barorreceptores carotídeos, embora seja conhecido que em ratos os receptores aórticos tenham um papel preponderante. TUMA et. al. (1985) também observou que a implantação de catéter no ventrículo esquerdo, via artéria carótida, causava uma redução de 9% nos valores da PAM controle em ratas de 24 meses comparados às de 12 meses.

DOCHERTY, FITZGERALD, O'MALLEY (1986) e WERNER et. al. (1995) não observaram diferenças entre os valores de PAS controle de ratos jovens (3-7 meses) e velhos (21-24 meses). Do mesmo modo, LANG, NOLL, LÜSCHER (1995) mensuraram a PAS em ratos por método indireto de medida da pressão na artéria caudal, e também não encontraram diferenças entre a PAS controle de animais velhos em comparação aos jovens.

Embora vários estudos mostrem um aumento da PAS relacionada ao processo de envelhecimento fisiológico (WEI et. al., 1983; LAKATTA, 1987; SHANON, CARLEY, BENSON, 1987), existem relatos na literatura indicando de que a PAS permanece inalterada

com o avanço da idade em indivíduos saudáveis (WHITE, LEENEN, 1994; ESLER et. al., 1995b; WHITE, LEENEN, 1997).

Sabe-se que seres humanos idosos apresentam maior propensão ao desenvolvimento de aterosclerose do que jovens e, contrariamente, tem sido relatado que ratos raramente desenvolvem aterosclerose com o aumento da idade. Esses fatos, possivelmente, contribuem para a não verificação de aumento da PAS em ratos velhos, sendo que em humanos o aumento da idade tem sido potencialmente considerado como um fator de risco para hipertensão e/ou aterosclerose (LAKATTA, 1993, LAKATTA, 1995).

A PAS 15 minutos após o duplo bloqueio do grupo jovem comparados aos do grupo velho obtidos no 1º experimento não apresentaram diferenças. Porém os valores de PAS 15 minutos após o duplo bloqueio do grupo velho obtidos no 3º experimento estão mais baixos em relação aos do grupo jovem, com diferenças estatisticamente significativas. Como já discutido anteriormente, esta diferença também pode estar relacionada ao estresse promovido pela intervenção cirúrgica. Por outro lado, DOCHERTY, HYLAND (1986) verificaram uma diminuição da PAD em ratos velhos (21-24 meses) comparados a jovens (5-7 meses) quando ambos estavam anestesiados com fentobarbital sódico ou haviam sido submetidos aos procedimentos para eliminação total do controle central da pressão arterial.

Pressão arterial diastólica (PAD)

No grupo jovem foram observados valores de PAD *antes, 5 e 15 minutos após duplo bloqueio* mais baixos no 3º dia do protocolo experimental em comparação ao 1º. Esse comportamento da PAD *antes e após o duplo bloqueio* no grupo jovem, possivelmente, é decorrente do fato de que, embora não tenha sido verificada diferença estatisticamente significativa, os valores de PAD *controle* mostraram-se mais baixos no 3º dia do protocolo do que no 1º.

No grupo velho, os valores de PAD *antes, 5 e 15 minutos após duplo bloqueio* não foram diferentes na comparação entre o 1º e o 3º dia de experimento na seqüência propranolol seguido de atropina. Porém, os valores PAD 15 minutos após o duplo bloqueio no

3º dia de experimento com a seqüência atropina seguida de propranolol foram mais baixos em comparação a seqüência inversa de bloqueio e ao 1º dia do protocolo experimental.

As diferenças observadas nos dados de PAD *antes, 5 e 15 minutos após o duplo bloqueio* dos grupos jovem e velho entre o 1º e 3º dia de experimento, podem estar relacionadas ao fato de que, embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas, os valores de PAD *controle* no 3º dia do protocolo mostravam-se mais baixos do que os do 1º dia, em ambos os grupos. Enquanto, a diferença observada entre os valores de PAD *antes, 5 e 15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos nas diferentes seqüências de bloqueio no 3º dia de experimento no grupo velho, pode ser, pelo menos em parte, decorrente do estresse causado pela intervenção cirúrgica e pela manipulação nos dois primeiros dias do protocolo experimental. Além disso, os valores de PAD *controle* mostraram-se mais baixos no 3º dia do protocolo em relação ao 1º, embora não tenham sido verificadas diferenças estatisticamente significativas.

No grupo jovem os valores de PAD *15 minutos após o duplo bloqueio* do 3º dia de experimento não foram diferentes em relação aos valores de PAD *controle* (1º e 3º dia). Porém, os valores de PAD *15 minutos após o duplo bloqueio* do 1º dia de experimento não foram mais altos em relação aos valores de PAD *controle* (1º e 3º dia). Sendo assim, o comportamento da PAD após o duplo bloqueio farmacológico mostrou variações entre dois dias de experimento, podendo ser esta resposta, pelo menos em parte, decorrente do estresse causado pela manipulação nos dois primeiros dias do protocolo experimental.

O grupo velho mostra valores de PAD *15 minutos após o duplo bloqueio* mais baixos em relação aos valores de PAD *controle*. Porém, no grupo velho, os valores de PAD *15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos no 3º dia de experimento com a seqüência atropina seguida de propranolol não diferem dos do *controle* (1º e 3º dia). Talvez, esse comportamento seja decorrente da redução da reserva funcional dos animais velhos em relação aos jovens, como também de uma diminuição na capacidade de responder ao estresse causado pela intervenção cirúrgica. Além disso, deve-se considerar o tamanho reduzido da amostra de

animais velhos, e ainda que esta foi distribuída em duas subamostras, de acordo com a seqüência de bloqueio.

Sem considerar os valores de PAD *15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos no 3º dia de experimento na seqüência atropina seguida de propranolol, pode-se verificar que o grupo velho apresenta aumento da PAD *controle* após a retirada da modulação autonômica sobre o coração.

A comparação dos valores de PAD *controle* entre os grupos jovem e velho não indicou diferenças entre os animais jovens e velhos estudados, concordando com os estudos de DOCHERTY, FITZGERALD, O'MALLEY (1986) e WERNER et. al. (1995).

Do mesmo modo, WEI et. al. (1983), WHITE, LEENEN (1994) ESLER et. al. (1995b) e WHITE, LEENEN (1997) não verificaram diferenças para os valores pressóricos diastólicos de indivíduos jovem e idosos.

Com relação a PAD *15 minutos após o duplo bloqueio*, quando os valores do grupo jovem obtidos no 1º dia de experimento foram comparados aos do grupo velho (1º e 3º dia) observou-se valores mais baixos para os animais velhos. Porém, quando os valores do grupo jovem obtidos no 3º dia de experimento foram comparados aos do grupo velho obtidos no 1º dia não observou-se diferença. Sendo que os valores de PAS *15 minutos após o duplo bloqueio* do grupo velho obtidos no 3º dia de experimento estão mais baixos em relação aos do grupo jovem. Como já discutido anteriormente, estas diferenças podem estar relacionada ao estresse promovido pela intervenção cirúrgica. Além disso, deve ser considerado a verificação feita por DOCHERTY, HYLAND (1986) de uma diminuição da PAD em ratos velhos comparados a jovens anestesiados ou que haviam sido submetidos aos procedimentos para eliminação total do controle central da pressão arterial.

Pressão arterial média (PAM)

No grupo jovem foram observados valores de PAM *antes do duplo bloqueio* mais baixos no 3º dia do protocolo experimental em comparação ao 1º. Os valores de PAM *5 e 15 minutos após duplo bloqueio* tenderam a diminuir, embora não tenham sido verificadas

diferenças estatisticamente significativas. Esse comportamento da PAM *antes e após o duplo bloqueio* no grupo jovem, possivelmente, é decorrente do fato de que os valores de PAM *controle* mostravam-se mais baixos no 3º dia do protocolo em relação ao 1º, embora não tenham sido verificadas diferenças estatisticamente significativas.

No grupo velho, os valores de PAM *antes, 5 e 15 minutos após duplo bloqueio* não foram diferentes na comparação entre o 1º e o 3º dia de experimento na seqüência propranolol seguido de atropina. Porém, os valores PAM *15 minutos após o duplo bloqueio* no 3º dia de experimento com a seqüência atropina seguida de propranolol foram mais baixos em comparação a seqüência inversa de bloqueio e ao 1º dia do protocolo experimental.

Essa diferença observada entre os valores de PAM *antes, 5 e 15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos nas diferentes seqüências de bloqueio no 3º dia de experimento no grupo velho, pode ser, pelo menos em parte, decorrente do estresse causado pela intervenção cirúrgica e pela manipulação nos dois primeiros dias do protocolo experimental. Além disso, os valores de PAM *controle* mostraram-se mais baixos no 3º dia de experimento em relação ao 1º, embora não tenham sido verificadas diferenças estatisticamente significativas.

Ambos os grupos jovem e velho mostraram valores de PAM *15 minutos após o duplo bloqueio* mais altos em relação aos valores de PAM *controle*. Porém, no grupo velho, os valores de PAM *15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos no 3º dia de experimento com a seqüência atropina seguida de propranolol não diferem dos do *controle* (1º e 3º dia). Talvez, esse comportamento seja decorrente da redução da reserva funcional dos animais velhos em relação aos jovens, como também de uma diminuição na capacidade de responder ao estresse causado pela intervenção cirúrgica. Além disso, deve-se considerar o tamanho reduzido da amostra de animais velhos, e ainda que esta foi distribuída em duas subamostras, de acordo com a seqüência de bloqueio.

Sem considerar os valores de PAM *15 minutos após o duplo bloqueio* obtidos no 3º dia de experimento na seqüência atropina seguida de propranolol no grupo velho, pode-se verificar que ambos os grupos jovem e velho apresentaram aumento da PAM *controle* após a retirada da modulação autonômica sobre o coração.

O grupo velho apresentou valores de PAM *controle* mais baixos em comparação ao grupo jovem. Esse resultado talvez, pelo menos em parte, esteja relacionado ao estresse causado pelos procedimentos cirúrgicos e, à baixa predisposição para o desenvolvimento de aterosclerose com o aumento da idade em ratos, descrita na literatura (GILL et. al., 1989; TANABE, BUÑAG, 1989; FOLKOW, SVANBORG, 1993), e como já discutido para a PAS. Além disso, TUMA et. al. (1985) verificaram que ratas velhas submetidas à introdução de um catéter dentro do ventrículo esquerdo apresentaram queda sustentada da PAM e diminuição na capacidade de se adaptar ao estresse causado por intervenções cirúrgicas.

Os achados do presente estudo corroboram com aqueles que encontraram valores mais baixos para a PAM *controle* de ratos velhos em comparação a de jovens (FERRARI et. al., 1991*; STAUSS et. al., 1997). Além disso, a diminuição da PAM nos ratos do grupo velho está de acordo com os resultados encontrados para a PAS.

Contudo, existem dados da literatura que verificaram uma elevação (BUÑAG, TERAVALINEN, 1991; HAJDUCZOK et. al., 1991) ou manutenção (McCARTY, 1985; LARTAUD et. al., 1993; WERNER et. al., 1995; FRANCHINI et. al., 1996; STAUSS et. al., 1996; VARGAS et. al., 1997) da PAM *controle*, em ratos.

Com relação a PAM *15 minutos após o duplo bloqueio* (1° e 3° dia), quando os valores do grupo jovem foram comparados aos do grupo velho obtidos no 1° experimento não observou-se diferença. Porém os valores de PAM *15 minutos após o duplo bloqueio* do grupo velho obtidos no 3° experimento estão mais baixos em relação aos do grupo jovem (1° e 3° dia). Como já discutido anteriormente, esta diferença também pode estar relacionada ao estresse promovido pela intervenção cirúrgica. Por outro lado, DOCHERTY, HYLAND (1986) verificaram uma diminuição da PAD em ratos velhos comparados a jovens anestesiados ou submetidos aos procedimentos para eliminação total do controle central da pressão arterial.

* as diferenças não foram estatisticamente significativas.

6. CONCLUSÕES

- * A variação mais pronunciada da frequência cardíaca, em resposta ao propranolol foi obtida na primeira dose, ou seja, 1/5 da concentração empregada para ratos jovens e velhos, neste estudo.
- * A variação mais pronunciada da frequência cardíaca, em resposta à atropina foi obtida na primeira dose, ou seja, 1/5 da concentração empregada para ratos jovens, neste estudo.
- * A frequência cardíaca de repouso é mais baixa nos ratos velhos em relação aos jovens.
- * A frequência cardíaca intrínseca é mais baixa nos ratos velhos em relação aos jovens.
- * Não há diferenças entre os animais jovens e velhos no que diz respeito ao efeito simpático e efeito vagal, com a metodologia empregada neste estudo.
- * Não há diferenças entre os animais jovens e velhos no que diz respeito ao tônus simpático e tônus vagal, com a metodologia empregada neste estudo.
- * A pressão arterial sistólica dos ratos velhos é mais baixa comparada a dos jovens em repouso.
- * A pressão arterial diastólica dos ratos velhos não apresenta alteração em relação a dos jovens em repouso.
- * A pressão arterial média dos ratos velhos é mais baixa comparada a dos jovens em repouso.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, F. B. *Estudo funcional do sistema nervoso autônomo no coração do timbu*. Recife, 1989. 77p. Dissertação (Mestrado em Fisiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco, 1989.
- BAKER, H. J. Selected normative data. In: BAKER, H. J., LINDSEY, J. R., WEISBROTH, S. H. (Eds.). *The laboratory rat*. San Diego : Academic, 1979. 2 v.
- BARBOSA, P. R., BARBOSA Fº, J., SÁ, C. A. M. Influência da idade, sexo e doença coronária sobre a modulação autonômica do coração. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 67, n. 5, p. 325-329, 1996.
- BARRINGER, D. L., BUÑAG, R. D. Autonomic regulation of reflex bradycardia in rats declines with age. *Exp. Gerontol.*, v. 26, p. 65-75, 1991.
- BORTON, M., DOCHERTY, J. R. The effects of aging on neuronal uptake of noradrenaline in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, v. 340, p. 139-143, 1989.
- BROWN, J. H., TAYLOR, P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: GOODMAN, L. S. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York : McGraw-Hill, 1996. 1905 p. Cap. 7. p.141-160.
- BUÑAG, R. D., TERAVAINEN, T. Waning cardiovascular responses to adrenergic drugs in conscious ageing rats. *Mech. Ageing Dev.*, v. 61, p. 313-326, 1991.
- BUREK, J. D., HOLLANDER, C. F. Experimental gerontology. In: BAKER, H. J., LINDSEY, J. R., WEISBROTH, S. H. (Eds.). *The laboratory rat*. San Diego : Academic, 1980. 2. v. p.149-159.
- BUWALDA, B., KOOLHAAS, J. M., BOHUS, B. Behavioral and cardiac responses to mild stress in young and aged rats: effects of amphetamine and vasopressin. *Physiol. Behav.*, v. 51, p. 211-216, 1992.
- CHEVALIER, B. et. al. Alterations in β adrenergic and muscarinic receptors in aged rat heart. Effects of chronic administration of propranolol and atropine. *Mech. Ageing Dev.*, v. 60, p. 215-224, 1991.

- CHRISTENSEN, N. J., GALBO, H. Sympathetic nervous activity during exercise. *Ann. Rev. Physiol.*, v. 45, p. 139-153, 1983.
- CORRE, K. A., CHO, H., BARNARD, J. Maximum exercise heart rate reduction with maturation in the rat. *J. Appl. Physiol.*, v. 40, n. 5, p. 741-744, 1976.
- DOCHERTY, J. R., FITZGERALD D., O'MALLEY, K. Age-related reduction of baroreflex tachycardia without loss of β - adrenoceptor-mediated tachycardia in sprague-dawley rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 8, p. 376-380, 1986.
- _____, HYLAND L. α -adrenoceptor responsiveness in the aged rat. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 126, p. 75-80, 1986.
- _____. Cardiovascular responses in ageing: a review. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 42, p. 103-125, 1990.
- _____. Aging and vasoconstrictor responses mediated by α_2 -adrenoceptors and 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Ann. New York Acad. Sci.*, v. 717, p. 283-292, 1994.
- _____. Effects of aging on prejunctional control of neurotransmission in the rat. *Ann. New York Acad. Sci.*, v. 786, p. 264-273, 1996.
- DUCKLES, S. P., HURLBERT, J. S. Effect of age on *beta* adrenergic relaxation of the rat jugular vein. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, v. 236, n. 1, p. 71-74, 1986.
- ELFELLAH M. S., JOHNS A., SHEPHERD, M. M. Effect of age on responsiveness of isolated rat atria to carbachol and on binding characteristics of atrial muscarinic receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v. 8, p. 873-877, 1986.
- ESLER, M. D. et al. Aging effects on human sympathetic neuronal function. *Am. J. Physiol.*, v. 268, p. R278-R285, 1995a.
- _____. et al. Effects of aging on the responsiveness of the human cardiac sympathetic nerves to stressors. *Circulation*, v. 91, p. 351-358, 1995b.
- _____. et. al. Effects of aging on epinephrine secretion and regional release of epinephrine from the human heart. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 80, p. 435-442, 1995c.

- FERRARI, A. U. et. al. Alterations in cardiac parasympathetic function in aged rats. *Am. J. Physiol.*, v. 260, p. H647-H649, 1991.
- FOLKOW, B., SVANBORG, A. Physiology of cardiovascular aging. *Physiol. Rev.*, v. 73, n. 4, p. 725-764, 1993.
- FRANCHINI, K. G. et. al. Alterations in the cardiovascular control by the chemoreflex and the baroreflex in old rats. *Am. J. Physiol.*, v. 270, p. R310-R313, 1996.
- GILL, T. J. et. al. The rat as an experimental animal. *Science*, v. 245, p. 269-276, 1989.
- GOLDSTEIN, D. S. The fact of organization. In: _____. *Stress, catecholamines and cardiovascular disease*. New York : Oxford University, 1995a. Cap. 2. p.56-102.
- _____. Peripheral catecholaminergic systems. In: _____. *Stress, catecholamines and cardiovascular disease*. New York : Oxford University, 1995b. Cap. 3. p.103-163.
- GOLFETTI, R. *Estudo da resposta contrátil do átrio esquerdo à estimulação adrenérgica em ratos adulto jovens e velhos submetidos à natação*. Campinas, 1996. 174p. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, 1996.
- GREEN, J. H. Physiology of the autonomic nervous system. In: _____. *The autonomic nervous system and exercise*. London : Chapman and Hall, 1990. Cap. 2. p. 32-55.
- HACHINSKI, V. C. et. al. Effect of age on autonomic and cardiac responses in a rat stroke model. *Arch. Neurol.*, v. 49, p. 690-696, 1992.
- HAJDUCZOK, G. et. al. Increase in sympathetic activity with age I. Role of impairment of arterial baroreflexes. *Am. J. Physiol.*, v. 260, p. H1113-H1120, 1991.
- HANDA, R. K., DUCKLES S. P. Age related changes in adrenergic vasoconstrictor responses of the rat hindlimb. *Am. J. Physiol.*, v. 253, p. H1566-H1572, 1987.
- JOSE A. D. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am. J. Cardiol.*, v. 18, p. 476-478, 1966.
- _____. STITT, F., COLLISON, D. The effects of exercise and changes in body temperature on the intrinsic heart rate in man. *Am. Heart. J.*, v. 79, p. 488-498, 1970.

- KALIL, L. M. P. *Treinamento físico e frequência cardíaca de repouso em ratos idosos: avaliação da frequência cardíaca intrínseca e da modulação autonômica*. São Paulo, 1997. 76p. Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Faculdade de Educação Física, Universidade de São Paulo, 1997.
- KAUMANN, A. J., MOLENAAR, P. Modulation of human cardiac function through 4 β -adrenoceptor populations. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, v. 355, p. 667-681, 1997.
- KLEIN, C. et. al. Beta-adrenergic receptors in the elderly are not less sensitive to timolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 40, p. 161-164, 1986.
- KOLLAI, M., KOIZUMI, K. Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart. *J. Auton. Nerv. Syst.*, v. 1, p. 33-52, 1979.
- KRIEGER, E. M., VAZQUEZ, E. C., TRINDADE Jr, S. Heart rate changes in neurogenic hypertension. *Adv. Physiol. Sci.*, v. 27., p. 11-19, 1980.
- KRIEGER, E. M., MICHELINI, L. C. Dados básicos sobre a manutenção da pressão arterial. *Rev. Soc. Cardiol. Esp.*, v. 2, n. 4, p. 9-17, 1992.
- KUGA, K., YAMAGUCHI, I., SUGISHITA, Y. Age-related changes of sinus node function and autonomic regulation in subjects without sinus node disease. *Jpn. Cir. J.*, v. 57, p. 760-768, 1993.
- LAKATTA, E. G. et. al. Diminished inotropic response of aged myocardium to catecholamines. *Cir. Res.*, v. 36, p. 262-269, 1975.
- _____. Catecholamines and cardiovascular function in aging. *End. Met. Clin.*, v. 16, n. 4, p. 877-891, 1987.
- _____. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol. Rev.*, v. 73, n. 2, p. 413-467, 1993.
- _____. Cardiovascular system. In: MASORO, E. J. (Ed.). *Handbook of physiology*. New York : Oxford University, 1995. 502 p. Cap. 17. p. 413-474.

- LANG, M. G., NOLL, G., LÜSCHER, T. F. Effect of aging and hypertension on contractility of resistance arteries: modulation by endothelial factors. *Am. J. Physiol.*, v. 269, p. H837-H844, 1995.
- LARTAUD, I. et. al. In vivo cerebrovascular reactivity in wistar and fischer 344 strains during aging. *Am. J. Physiol.*, v. 264, p. H851-H858, 1993.
- LEFKOWITZ, R. J., HOFFMAN, B. B., TAYLOR, P. Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: GOODMAN, L. S. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York : McGraw-Hill, 1996. 1905 p. Cap. 6. p.105-137.
- LEVY, M. N. Autonomic interactions in cardiac control. *Ann. New York Acad. Sci.*, v. 601, p. 209-221, 1990.
- LOFFELHOLZ, K., MUSCHOLL, E. A muscarinic inhibition of the noradrenaline release evoked by postganglionic sympathetic nerve stimulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, v. 256, p. 1-15, 1969.
- MACHADO, B. H., BRODY, M. J. Contribution of neurogenic mechanisms to control of intrinsic heart rate. *Am. J. Physiol.*, v. 256, p. R231-R235, 1989.
- MACIEL, B. C. et. al. Efficacy of pharmacological blockade of the cardiac parasympathetic system with atropine in normal men. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 18, p. 303-308, 1985.
- _____. et. al. Autonomic nervous control of the heart rate during isometric exercise in normal man. *Pflugers Arch.*, v. 408, p. 173-177, 1987.
- MAZZEO, R. S. Catecholamine responses to acute and chronic exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 23, n. 7, p. 839-845, 1991.
- McCARTER, J. M., Energy utilization. In: MASORO, E. J. (Ed.). *Handbook of physiology*. New York : Oxford University, 1995. 502 p. Cap. 6. p. 95-118.
- McCARTY, R. Sympathetic-adrenal medullary and cardiovascular responses to acute cold stress in adult and aged rats. *J. Autonom. Nerv. Syst.*, v. 12, p. 15-22, 1985.

- McLEAN, R. M., GOLDBERG, P. B., ROBERTS, J. An ultrastructural study of the effects of age on sympathetic innervation and atrial tissue in the rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, v. 5, p. 93-104, 1983.
- MIYASHIRO, J. K., POPPA, V., BERK, B. C. Flow-induced vascular remodeling in the rat carotid artery diminishes with age. *Cir. Res.*, v. 81, p. 311-319, 1997.
- MOLENAAR, P., SARSERO, D., KAUMANN, A. J. Proposal for the interaction of non-conventional partial agonists and catecholamines with the 'putative β_4 - adrenoceptor' in mammalian heart. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v. 24, p. 647-656, 1997.
- MORRIS, M. J., PAVIA, J. M. Lack of effect of age on the cardiovascular response to neuropeptide y injection in the rat nucleus tractus solitarius. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v. 24, p. 162-165, 1997.
- MURTHY, V. S., HWANG, T. Antiarrhythmic drugs and the modulation of autonomic control of heart rate in rabbits. *Federation Proc.*, v. 45, p. 2186-2190, 1986.
- NEGRÃO, C. E. et. al. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise-trained rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 25, p. 1045-1052, 1992.
- NG, A. V. et. al. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension*, v. 21, p. 498-503, 1993.
- PFEIFER, M. A. et. al. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. *Am. J. Med.*, v. 75, p. 249-258, 1983.
- POLDERMANS, D. et. al. Cardiac chronotropic responsiveness to beta-adrenoceptor stimulation is not reduced in the elderly. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 25, n. 5, p. 995-999, 1995.
- POLLER, U. et. al. Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v. 29, n. 1, p. 187-193, 1997.
- ROSENBLUETH, A., SIMEONE, F. A. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *Am. J. Physiol.*, v. 110, p. 42-55, 1934.

- ROTH, D. A. et. al. Alterations in myocardial signal transduction due to aging and chronic dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.*, v. 84, n. 1, p. 177-184, 1998.
- RUSCHITZKA F. T., NOLL, G., LÜSCHER, T. F. The endothelium in coronary artery disease. *Cardiology*, v. 88, suppl. 3, p. 3-19, 1997.
- SANTOS, I. N. *Caracterização da população de adrenoreceptores beta em átrios direitos de ratas controles ou submetidas a estresse*. Campinas, 1998. 103p. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, 1998.
- SCARPACE, P. J. Decreased β -adrenergic responsiveness during senescence. *Federation Proc.*, v. 45, p. 51-54, 1986.
- SHANNON, D. C., CARLEY, D. W., BENSON, H. Aging of modulation of heart rate. *Am. J. Physiol.*, v. 253, p. H874-H877, 1987.
- SHIRAISHI, I. et. al. Quantitative histological analysis of the human sinoatrial node during growth and aging. *Circulation*, v. 85, p. 2176-2184, 1992.
- SMITH, J. J., KAMPINE, J. P. Regulation of arterial blood pressure: In: _____ . *Circulatory physiology: the essentials*. 3rd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1990. 345 p. Cap. 10. p.161-180.
- SOLTANPOUR, N., SANTER, R. M. Vagal nuclei in the medulla oblongata: struture and activity are maintained in aged rats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, v. 67, p. 114-117, 1997.
- STAUSS, H. M. et. al. Aging is not accompained by sympathetic hyperresponsiveness to air-jet stress. *Am. J. Physiol.*, v. 271, p. H768-H775, 1996.
- _____ . et. al. Modulation of baroreflex sensitivity and spectral power of blood pressure by heat stress and aging. *Am. J. Physiol.*, v. 272, p. H776-H784, 1997.
- TANABE, S., BUÑAG, R. D. Age-related central and baroreceptor impairment in female Sprague-Dawley rats. *Am. Physiol. Soc.*, v. 256, p. H1399-H1406, 1989.
- TIPTON, C. M., TAYLOR, B. Influence of atropine on heart rate of rats. *Am. J. Physiol.*, v. 208, n. 3, p. 480-484, 1965.

ANEXO I

Numa etapa preliminar ao estabelecimento do protocolo experimental, foram realizados experimentos pilotos, conduzidos em 3 animais jovens, para verificação do efeito da sobrecarga de volume sobre a FC e PA.

A avaliação da sobrecarga de volume, decorrente das doses cumulativas 0.1 ml de salina NaCl 0.9%, não mostrou influência significativa sobre a FC da amostra, nas diferentes etapas do experimento, como mostra o gráfico I.1.

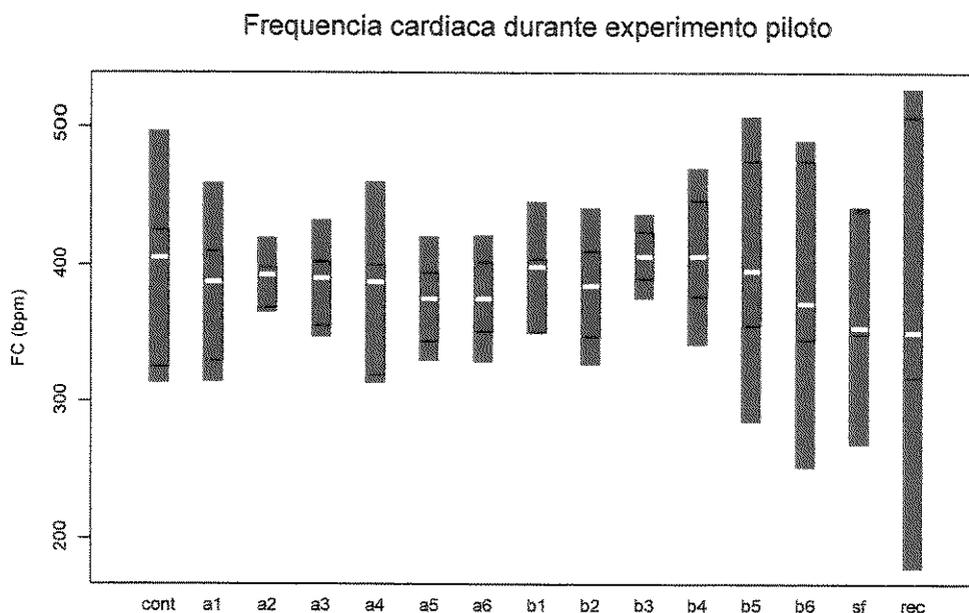


Figura I.1 - Valores de frequência cardíaca (FC) de 3 animais adulto jovens durante o experimento piloto com administração de NaCl 0.9%; cont = controle; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

ANEXO II

Os valores de FC, obtidos nos experimentos com a seqüência alternada de bloqueio autonômico, no mesmo dia do protocolo experimental, foram comparados a fim de se verificar se a ordem das seqüências, de algum modo, afetava os resultados em ambos os grupos jovem e velho.

As comparações entre as distribuições dos valores de FC *controle*, antes, 5 e 15 minutos após o duplo bloqueio nas duas seqüências de bloqueio autonômico, no mesmo dia do protocolo experimental, não apresentou diferenças, em ambos os grupos jovem e velho, como ilustrado neste anexo.

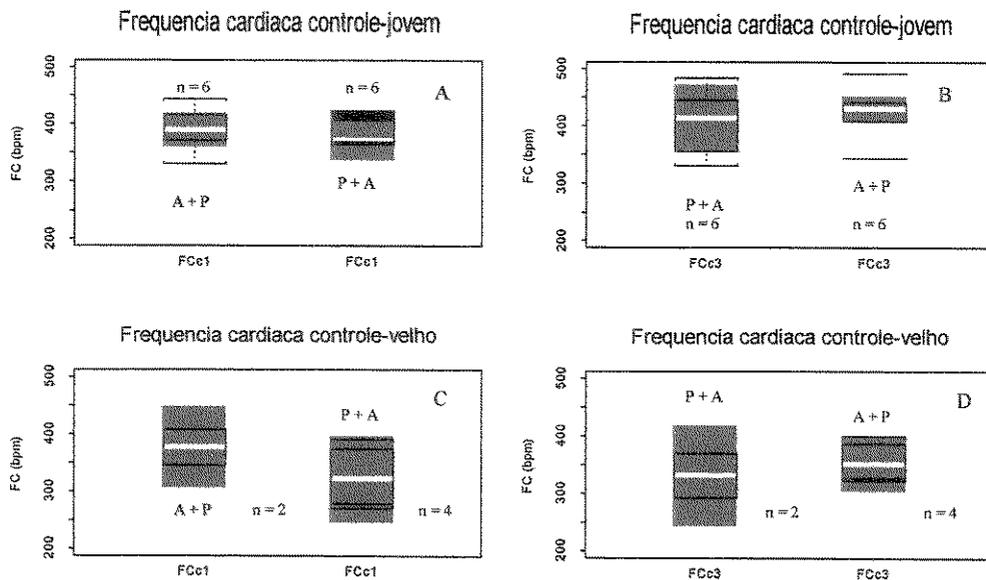


Figura II.1 - Valores de frequência cardíaca *controle* (FCc) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); FCc1 = 1º dia do protocolo experimental; FCc3 = 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

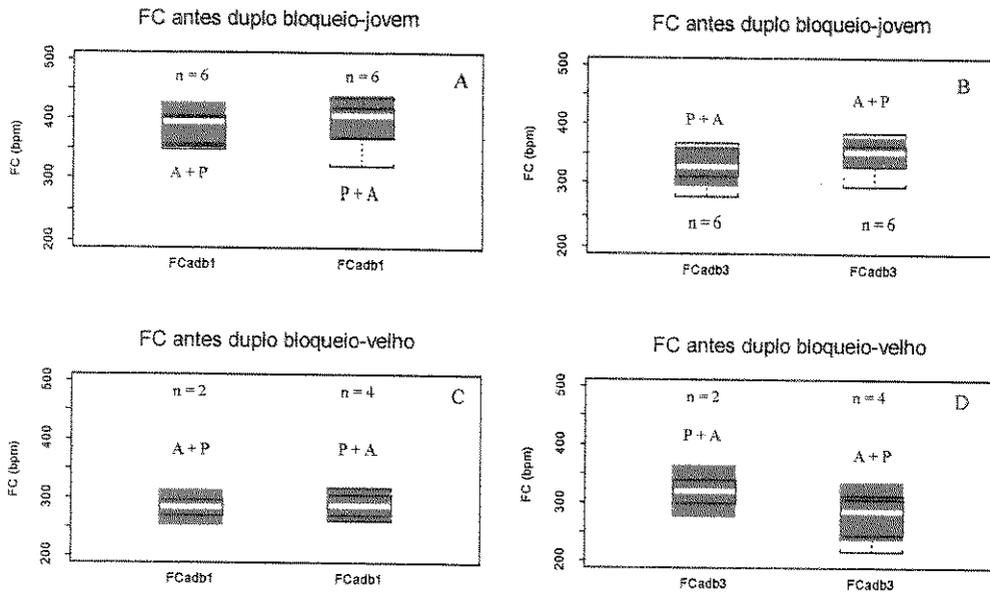


Figura II.2 – Valores de frequência cardíaca *antes do duplo bloqueio* (FCadb) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); FCadb1 = 1º dia do protocolo experimental; FCadb3 = 3º dia do protocolo experimental; ; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

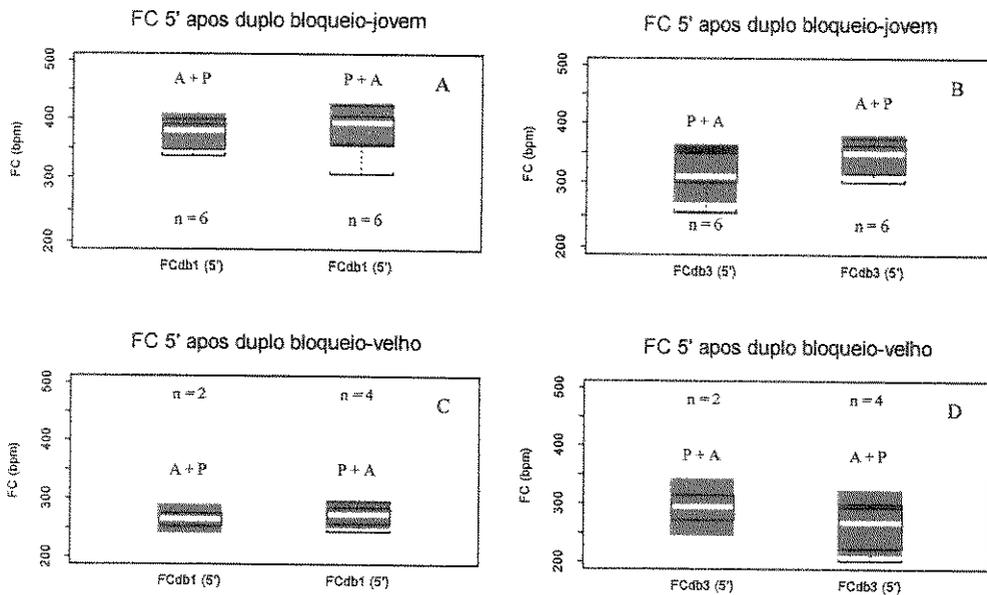


Figura II.3 - Valores de frequência cardíaca *5 minutos após duplo bloqueio* (FCdb (5')) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); FCdb1 = 1º dia do protocolo experimental; FCdb3 = 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

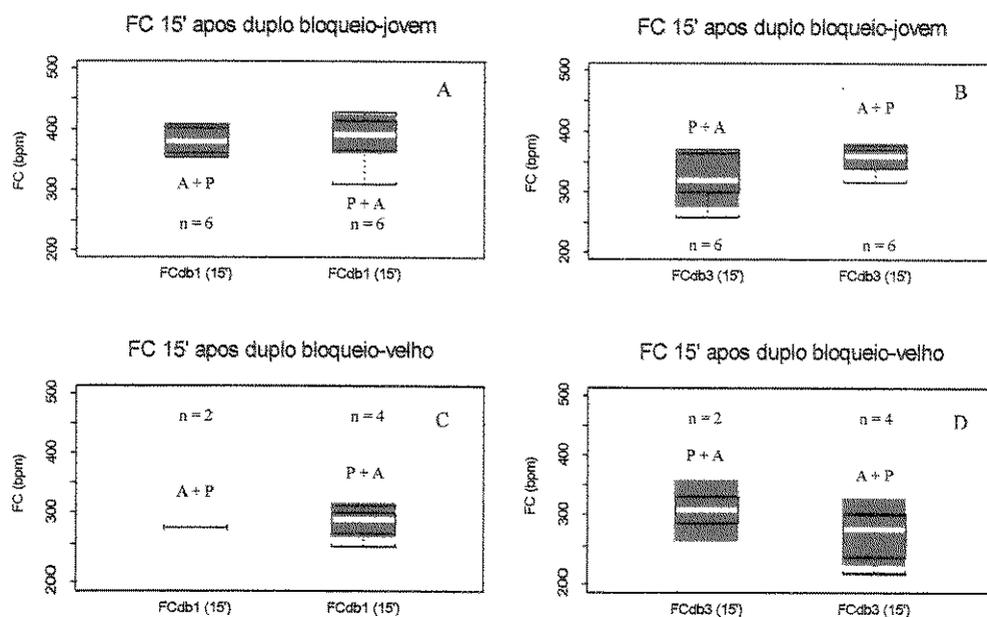


Figura II.4 - Valores de frequência cardíaca 15 minutos após duplo bloqueio (FCdb (15')) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); FCdb1 = 1º dia do protocolo experimental; FCdb3= 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

Os valores numéricos da FC, empregados para a construção dos "box-plots" apresentados no capítulo de resultados, dos grupos jovem e velho, para todas as etapas do protocolo experimental, considerando-se os dias de experimento, separadamente e agrupados, encontram-se no quadro II.1.

| GRUPO JOVEM | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------------|------------|---------|------------|-----------------|---------------------------------------|------------|---------|------------|--------|
| N = 12 | 1º dia do protocolo experimental | | | | | 3º dia do protocolo experimental | | | | |
| FC (bpm) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo |
| FCc | 330 | 369.8 | 380.5 | 417.2 | 444 | 330 | 395 | 421.5 | 442.2 | 492 |
| FCadb | 319 | 363.5 | 397 | 408.2 | 437 | 279 | 322 | 335.5 | 360 | 384 |
| FCdb (5') | 306 | 353 | 385 | 401 | 424 | 255 | 305.2 | 327.5 | 360 | 375 |
| FCdb (15') | 310 | 366 | 385 | 402 | 428 | 258 | 314.5 | 345.5 | 371 | 379 |
| GRUPO VELHO | | | | | | | | | | |
| N = 6 | 1º dia do protocolo experimental | | | | | 3º dia do protocolo experimental | | | | |
| FC (bpm) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo |
| FCc | 271 | 300.8 | 351 | 382.5 | 408 | 292 | 324 | 350 | 372.2 | 400 |
| FCadb | 261 | 272.8 | 287 | 296 | 318 | 217 | 279.8 | 300 | 310.5 | 340 |
| FCdb (5') | 244 | 259.5 | 274.5 | 276 | 297 | 203 | 253 | 281.5 | 297.5 | 316 |
| FCdb (15') | 247 | 276 | 281.5 | 289.2 | 312 | 214 | 263.5 | 291.5 | 301.5 | 330 |
| GRUPO JOVEM N = 12 | | | | | GRUPO VELHO N=6 | | | | | |
| | 1º + 3º dia do protocolo experimental | | | | | 1º + 3º dia do protocolo experimental | | | | |
| FC (bpm) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo |
| FCc | 330 | 369.8 | 408 | 427.2 | 492 | 271 | 314.5 | 351 | 377.5 | 408 |
| FCdb (15') | # | # | # | # | # | 214 | 271 | 286.5 | 298.5 | 330 |

Quadro II.1 – Valores de FC sumarizados nas diferentes fases do experimento em que foram empregados na construção dos "box-plots" para os grupos jovem e velho; FCc = *controle*; FCadb = *antes do duplo bloqueio*; FCdb (5') = *5 minutos após duplo bloqueio*; FCdb (15') = *15 minutos após duplo bloqueio*; # = os dias do protocolo experimental não foram agrupados.

ANEXO III

Numa etapa preliminar ao estabelecimento do protocolo experimental, foram realizados experimentos pilotos, conduzidos em 3 animais jovens, para verificação do efeito da sobrecarga de volume sobre a FC e PA.

A avaliação da sobrecarga de volume, decorrente das doses cumulativas 0.1 ml de salina NaCl 0.9%, não mostrou influência significativa sobre a PA da amostra, nas diferentes etapas do experimento, como ilustrado neste anexo.

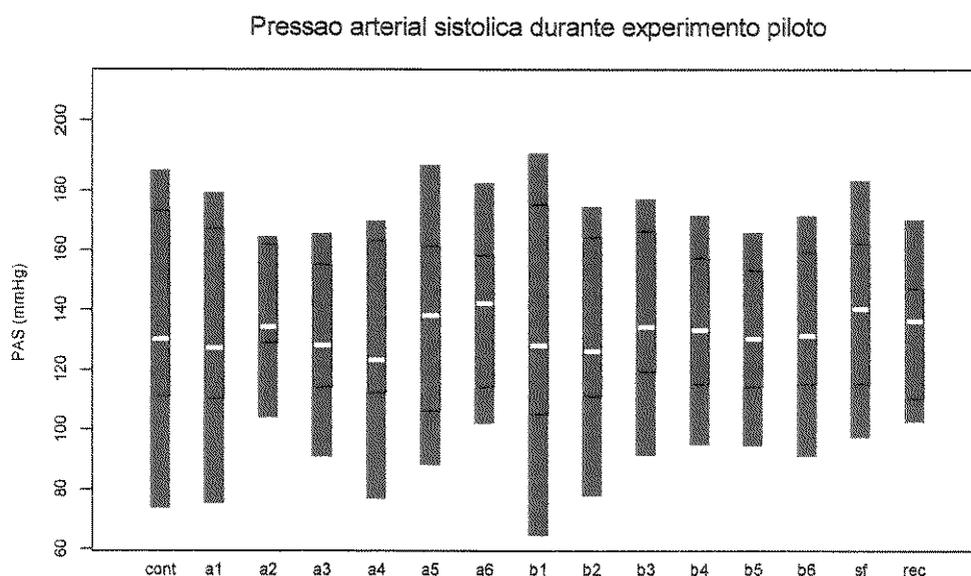


Figura II.1 - Valores da pressão arterial sistólica (PAS) de 3 animais adulto jovens durante o experimento piloto com administração de NaCl 0.9%; cont = controle; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

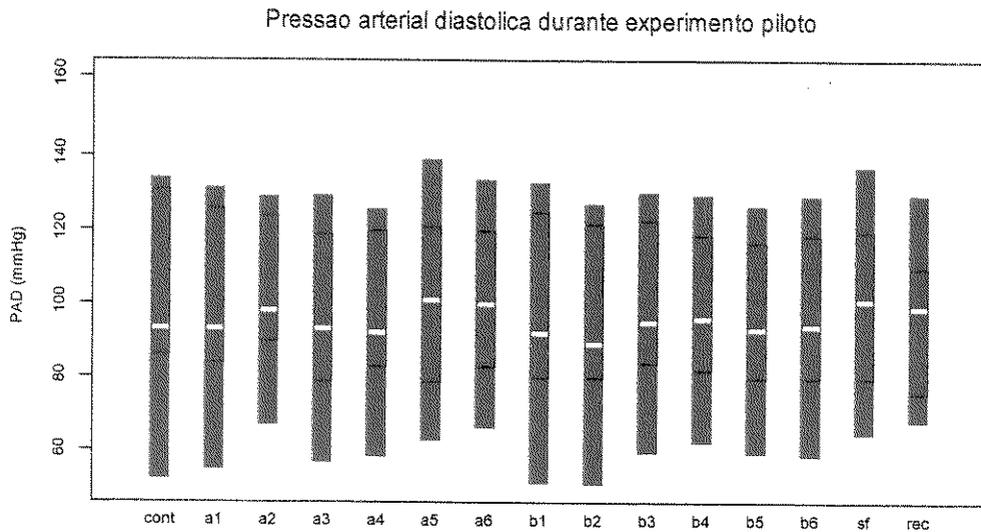


Figura III.2 - Valores de pressão arterial diastólica (PAD) de 3 animais adulto jovens durante o experimento piloto com administração de NaCl 0.9%; cont = controle; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

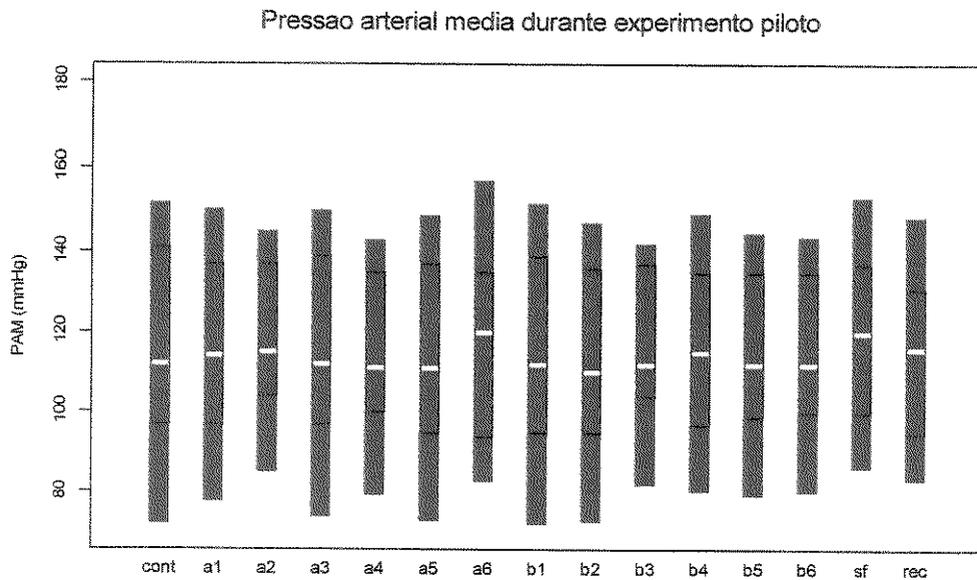


Figura III.3 - Valores de pressão arterial média (PAM) de 3 animais adulto jovens durante o experimento piloto com administração de NaCl 0.9%; cont = controle; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

ANEXO IV

As distribuições dos valores de PAS, obtidos nos experimentos com a seqüência alternada de bloqueio autonômico, no mesmo dia do protocolo experimental, foram comparadas a fim de se verificar se a ordem das seqüências, de algum modo, afetava os resultados em ambos os grupos jovem e velho.

Nas comparações entre as distribuições dos valores de PAS nas duas seqüências de bloqueio autonômico, no mesmo dia do protocolo experimental, observa-se que o grupo jovem apresentou semelhanças nas condições *controle*, *antes*, *5 e 15 minutos após o duplo bloqueio*; e o grupo velho apresentou semelhanças nas condições *controle*. Por outro lado, as distribuições dos valores de PAS *antes*, *5 minutos* e *15 minutos após o duplo bloqueio*, no grupo velho, apresentaram diferenças entre as duas seqüências de administração de drogas, como mostrado neste anexo.

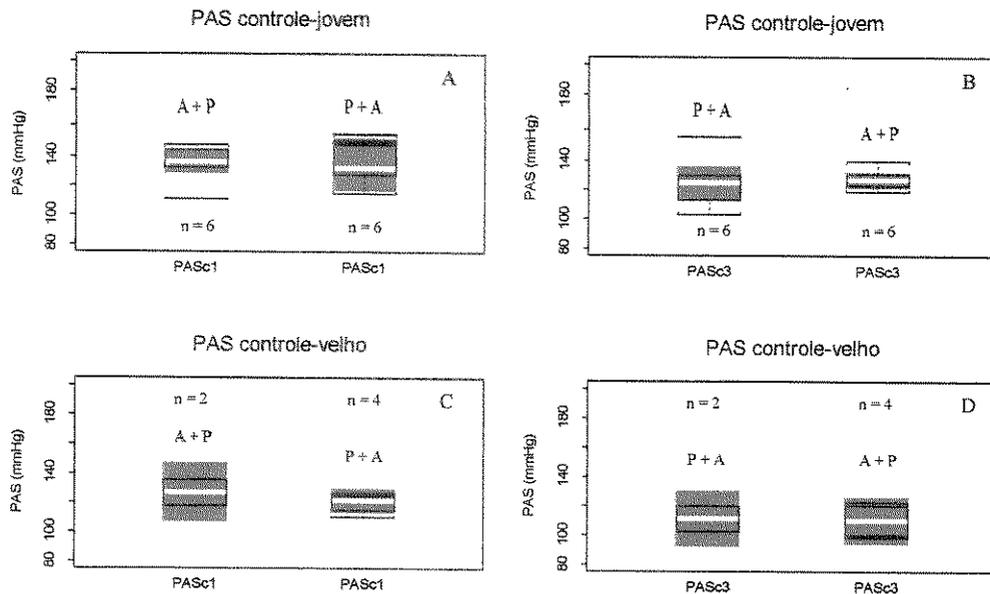


Figura IV.1 - Valores de pressão arterial sistólica *controle* (PASc) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PASc1 = 1º dia do protocolo experimental; PASc3 = 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

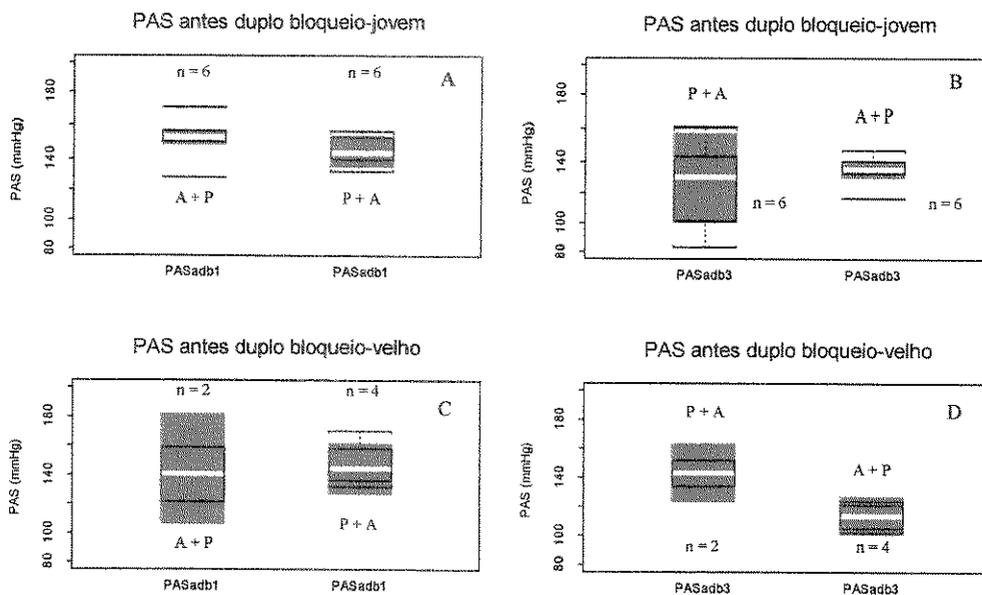


Figura IV.2 - Valores de pressão arterial sistólica *antes do duplo bloqueio* (PASadb) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PASadb1 = 1º dia do protocolo experimental; PASadb3 = 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

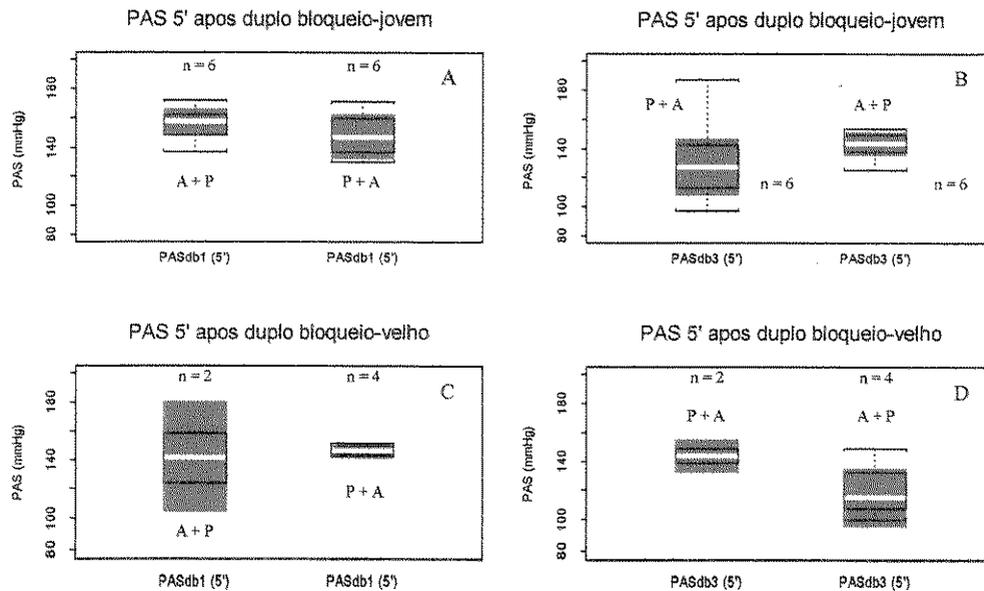


Figura IV.3 - Valores de pressão arterial sistólica 5 minutos após duplo bloqueio (PASdb (5')) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PASdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PASdb3= 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

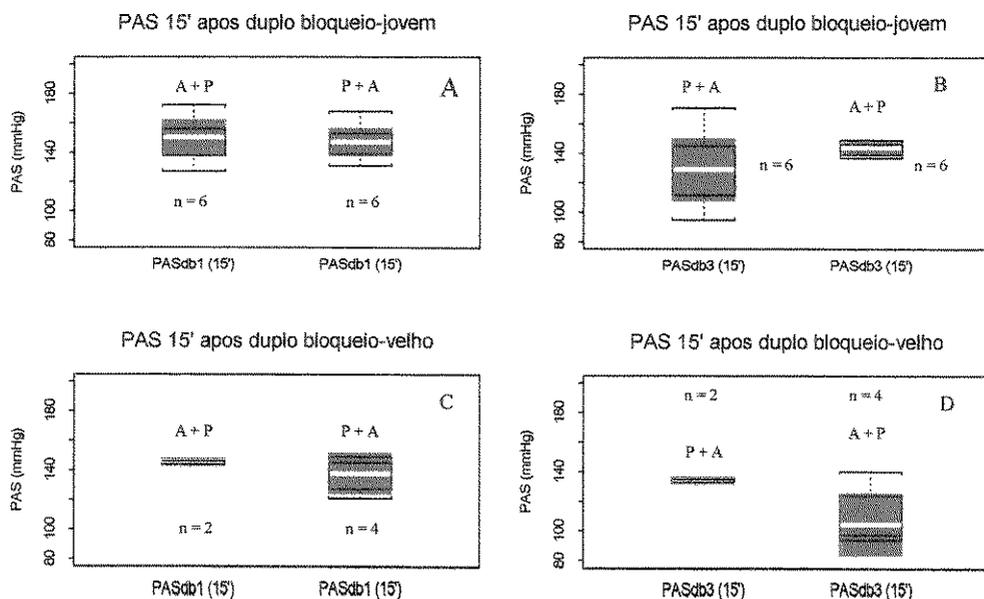


Figura IV.4 - Valores de pressão arterial sistólica 15 minutos após duplo bloqueio (PASdb (15')) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PASdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PASdb3= 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

Os valores numéricos da PAS, empregados para a construção dos "box-plots" apresentados no capítulo de resultados, dos grupos jovem e velho, para todas as etapas do protocolo experimental, considerando-se os dias de experimento, separadamente e agrupados, encontram-se no quadro IV.1.

| GRUPO JOVEM | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------------|------------|---------|------------|--------|---------------------------------------|------------|---------|------------|--------|------------------------|-------|-------|-------|------|
| N = 12 | 1º dia do protocolo experimental | | | | | 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAS (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PASc | 111 | 129.5 | 134.5 | 145.8 | 155 | 103 | 120.5 | 127 | 130.2 | 156 | | | | | |
| PASadb | 128 | 141.5 | 151 | 155.5 | 170 | 83 | 124.5 | 134 | 141.8 | 161 | | | | | |
| PASdb 5' | 130 | 142.2 | 152.5 | 161.2 | 172 | 97 | 124.2 | 139.5 | 147 | 187 | | | | | |
| PASdb 15' | 127 | 138.8 | 148.5 | 156 | 172 | 95 | 131 | 141 | 145.2 | 171 | | | | | |
| GRUPOVELHO | | | | | | | | | | | | | | | |
| N = 6 | 1º dia do protocolo experimental | | | | | 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAS (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PASc | 110 | 118.5 | 121.5 | 126 | 136 | 99 | 102.5 | 110.5 | 119.5 | 123 | | | | | |
| PASadb | 122 | 134.2 | 144 | 156 | 170 | 102 | 110.8 | 121.5 | 131.5 | 152 | | | | | |
| PASdb 5' | 124 | 143.5 | 146.5 | 151 | 159 | 100 | 115.2 | 127.5 | 146.5 | 149 | | | | | |
| | | | | | | Propranolol + Atropina | | | | | Atropina + Propranolol | | | | |
| | | | | | | min. | 1ºqt. | med. | 3ºqt. | máx. | min. | 1ºqt. | med. | 3ºqt. | máx. |
| PASdb 15' | 121 | 135.8 | 142.5 | 145.5 | 149 | 133 | 133.5 | 134 | 134.5 | 135 | 94 | 99.2 | 104.5 | 116 | 140 |
| GRUPO JOVEM N = 12 | | | | | | GRUPO VELHO N=6 | | | | | | | | | |
| | 1º + 3º dia do protocolo experimental | | | | | 1º + 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAS (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PASc | 103 | 122.5 | 130 | 139.2 | 156 | 99 | 108.2 | 119 | 123 | 136 | | | | | |
| PASdb 15' | 95 | 136 | 143.5 | 153 | 172 | # | # | # | # | # | | | | | |

Quadro IV.1 – Valores de PAS sumarizados nas diferentes fases do experimento em que foram empregados na construção dos "box-plots" para os grupos jovem e velho; PASc = controle; PASadb = antes do duplo bloqueio; PASdb (5') = 5 minutos após duplo bloqueio; PASdb (15') = 15 minutos após duplo bloqueio; # = os dias do protocolo experimental não foram agrupados.

As distribuições dos valores de PAD, obtidos nos experimentos com a seqüência alternada de bloqueio autonômico, no mesmo dia do protocolo experimental, foram comparadas a fim de se verificar se a ordem das seqüências, de algum modo, afetava os resultados em ambos os grupos jovem e velho.

Nas comparações entre as distribuições dos valores de PAD nas duas seqüências de bloqueio autonômico, no mesmo dia do protocolo experimental, observa-se que o grupo jovem apresentou semelhanças nas condições *controle*, *antes*, *5 e 15 minutos após o duplo bloqueio*; e o grupo velho apresentou semelhanças nas condições *controle*. Por outro lado, as distribuições dos valores de PAD *antes*, *5 minutos e 15 minutos após o duplo bloqueio*, no grupo velho, apresentaram diferenças entre as duas seqüências de administração de drogas, como mostrado neste anexo.

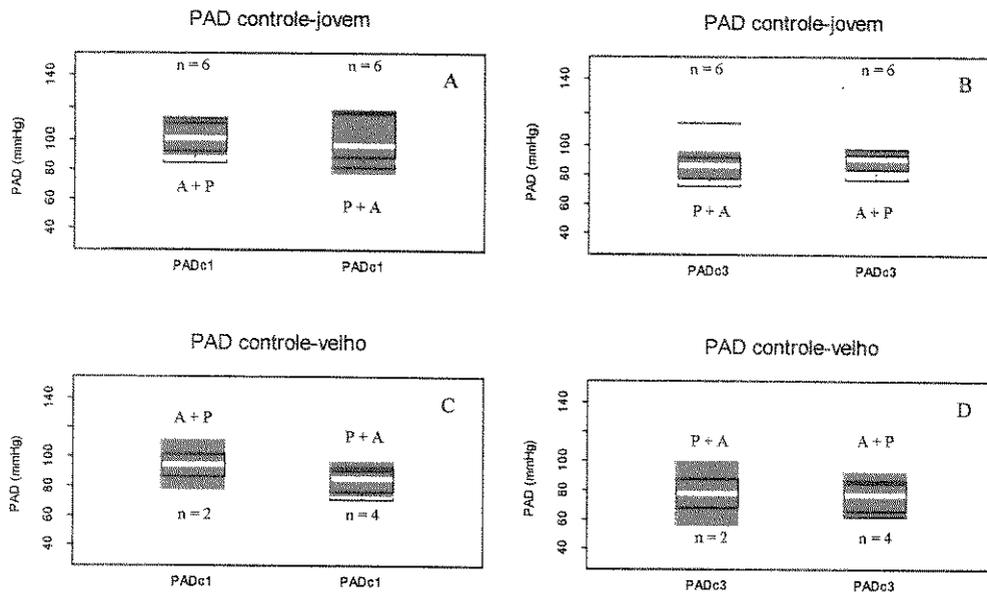


Figura IV.5 - Valores de pressão arterial diastólica *controle* (PADc) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PADc1 = 1º dia do protocolo experimental; PADc3= 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

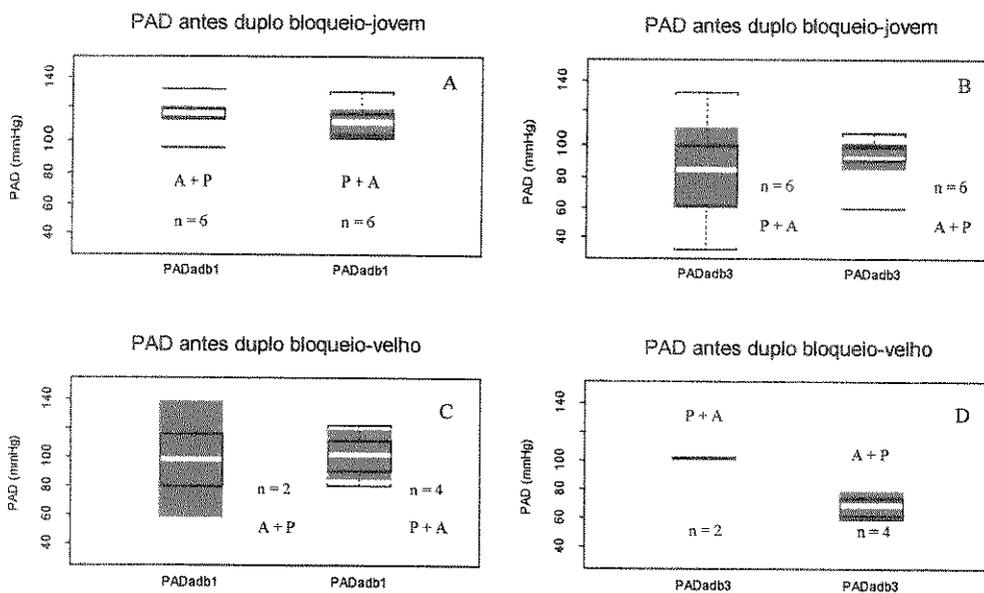


Figura IV.6 - Valores de pressão arterial diastólica *antes do duplo bloqueio* (PADadb) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PADadb1 = 1º dia do protocolo experimental; PADadb3= 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

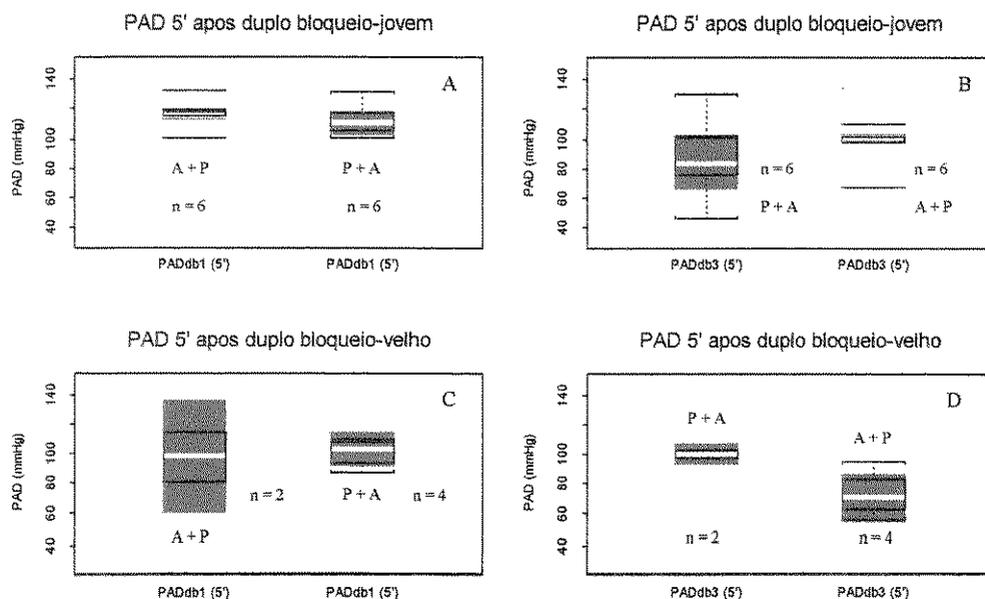


Figura IV.7 - Valores de pressão arterial diastólica 5 minutos após duplo bloqueio (PADdb (5')) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PADdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PADdb3= 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

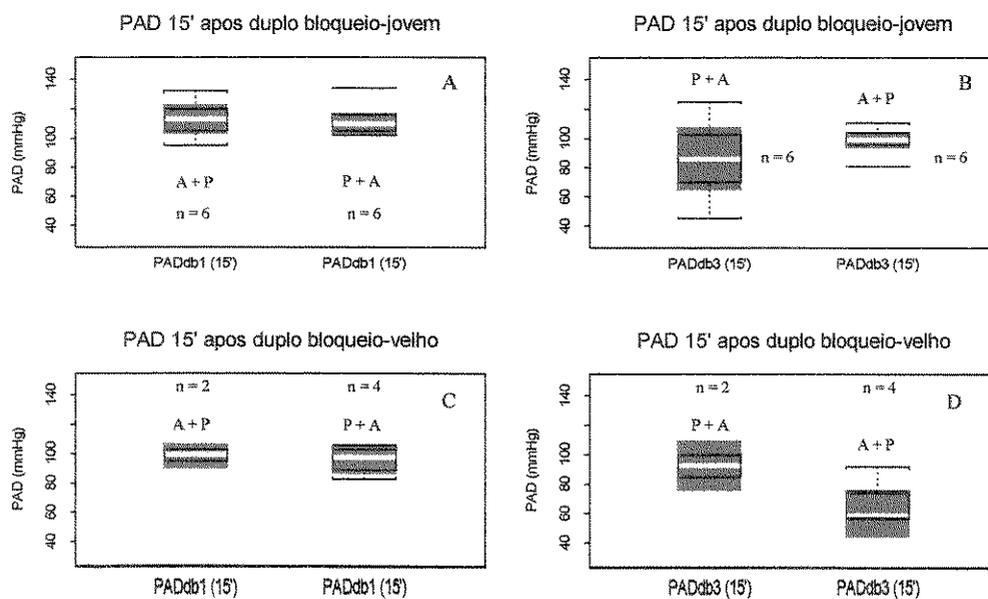


Figura IV.8 - Valores de pressão arterial diastólica 15 minutos após duplo bloqueio (PADdb (15')) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PADdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PADdb3= 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

Os valores numéricos da PAD, empregados para a construção dos "box-plots" apresentados no capítulo de resultados, dos grupos jovem e velho, para todas as etapas do protocolo experimental, considerando-se os dias de experimento, separadamente e agrupados, encontram-se no quadro IV.2.

| GRUPO JOVEM | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------------|------------|---------|------------|--------|---------------------------------------|------------|---------|------------|--------|------------------------|-------|------|-------|------|
| N = 12 | 1º dia do protocolo experimental | | | | | 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAD (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PADc | 82 | 92 | 98.5 | 111.8 | 119 | 72 | 80.2 | 90.5 | 94 | 114 | | | | | |
| PADadb | 96 | 106.2 | 114.5 | 116.8 | 132 | 31 | 74 | 92 | 100.2 | 132 | | | | | |
| PADdb 5' | 101 | 106 | 115 | 117.5 | 132 | 46 | 81.2 | 99.5 | 102.2 | 130 | | | | | |
| PADdb 15' | 95 | 105 | 112.5 | 117 | 134 | 45 | 80.5 | 97 | 103.2 | 125 | | | | | |
| GRUPOVELHO | | | | | | | | | | | | | | | |
| N = 6 | 1º dia do protocolo experimental | | | | | 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAD (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PADc | 71 | 83.2 | 88 | 92 | 102 | 62 | 68.5 | 77 | 86.2 | 88 | | | | | |
| | | | | | | Propranolol + Atropina | | | | | Atropina + Propranolol | | | | |
| | | | | | | mín. | 1ºqt. | med. | 3ºqt. | máx. | mín. | 1ºqt. | med. | 3ºqt. | máx. |
| PADadb | 80 | 85.2 | 101.5 | 112.5 | 122 | 101 | 101.2 | 101.5 | 101.8 | 102 | 59 | 62.7 | 68.5 | 73.2 | 74 |
| PADdb 5' | 81 | 90.2 | 103 | 109 | 115 | 97 | 98.5 | 100 | 101.5 | 103 | 56 | 66.5 | 70.5 | 77 | 95 |
| PADdb 15' | 83 | 95 | 97.5 | 102.2 | 106 | 85 | 88.7 | 92.5 | 96.2 | 100 | 57 | 57.5 | 59 | 68 | 92 |
| GRUPO JOVEM N = 12 | | | | | | GRUPO VELHO N=6 | | | | | | | | | |
| | 1º + 3º dia do protocolo experimental | | | | | 1º + 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAD (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PADc | 72 | 84.7 | 93 | 102.5 | 119 | 62 | 70.7 | 85.5 | 88.5 | 102 | | | | | |
| PADdb 15' | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | | | | | |

Quadro IV.2 – Valores de PAD sumarizados nas diferentes fases do experimento em que foram empregados na construção dos "box-plots" para os grupos jovem e velho; PADc = controle; PADadb = antes do duplo bloqueio; PADdb (5') = 5 minutos após duplo bloqueio; PADdb (15') = 15 minutos após duplo bloqueio; # = os dias do protocolo experimental não foram agrupados.

As distribuições dos valores de PAM, obtidos nos experimentos com a seqüência alternada de bloqueio autonômico, no mesmo dia do protocolo experimental, foram comparados a fim de se verificar se a ordem das seqüências, de algum modo, afetava os resultados em ambos os grupos jovem e velho.

Nas comparações entre as distribuições dos valores de PAM nas duas seqüências de bloqueio autonômico, no mesmo dia do protocolo experimental, observa-se que o grupo jovem apresentou semelhanças nas condições *controle*, *antes*, *5 e 15 minutos após o duplo bloqueio*; e o grupo velho apresentou semelhanças nas condições *controle*. Por outro lado, as distribuições dos valores de PAM *antes*, *5 e 15 minutos após o duplo bloqueio*, no grupo velho, apresentaram diferenças entre as duas seqüências de administração de drogas, como mostrado neste anexo.

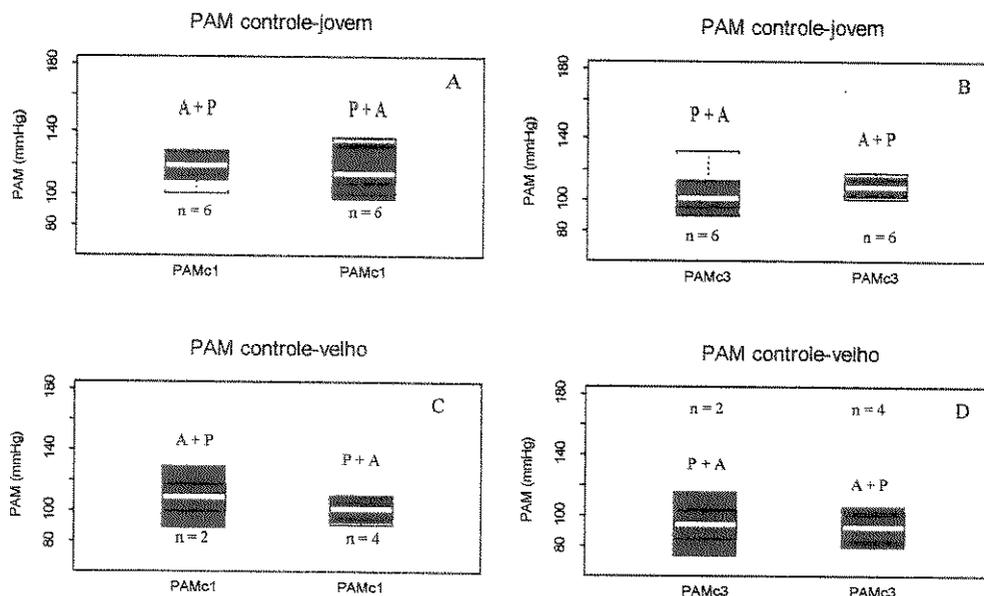


Figura IV.9 - Valores de pressão arterial média *controle* (PAMc) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PAMc1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMc3 = 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

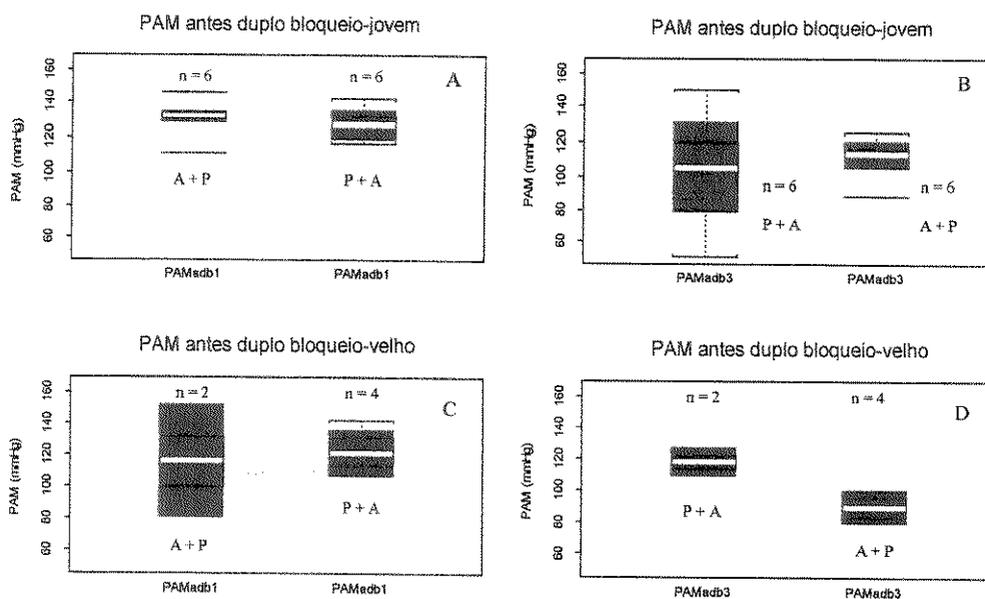


Figura IV.10 - Valores de pressão arterial média *antes do duplo bloqueio* (PAMadb) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PAMadb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMadb3 = 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

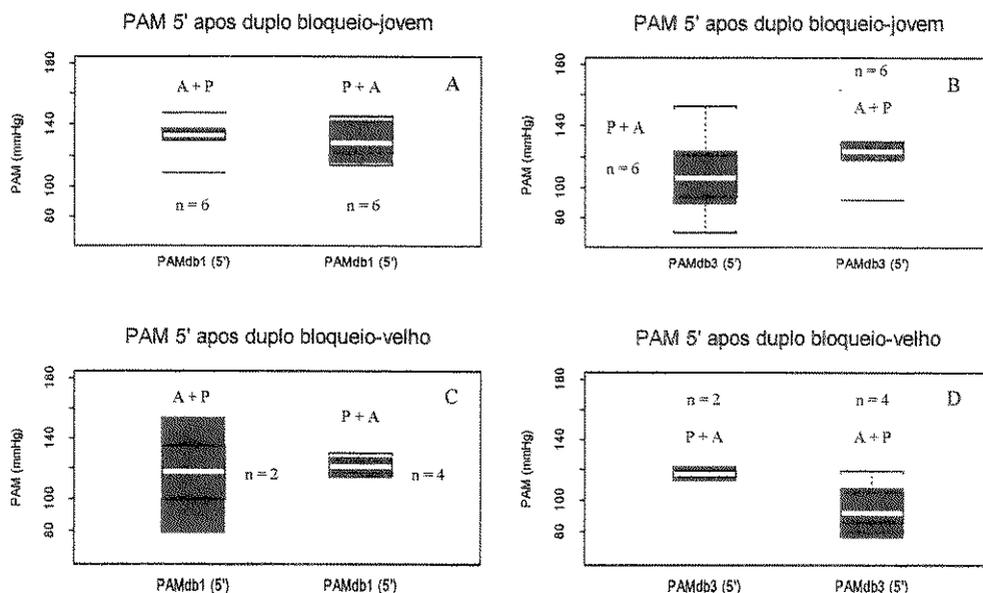


Figura IV.11 - Valores de pressão arterial média 5 minutos após duplo bloqueio (PAMdb (5')) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PAMdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMdb3 = 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

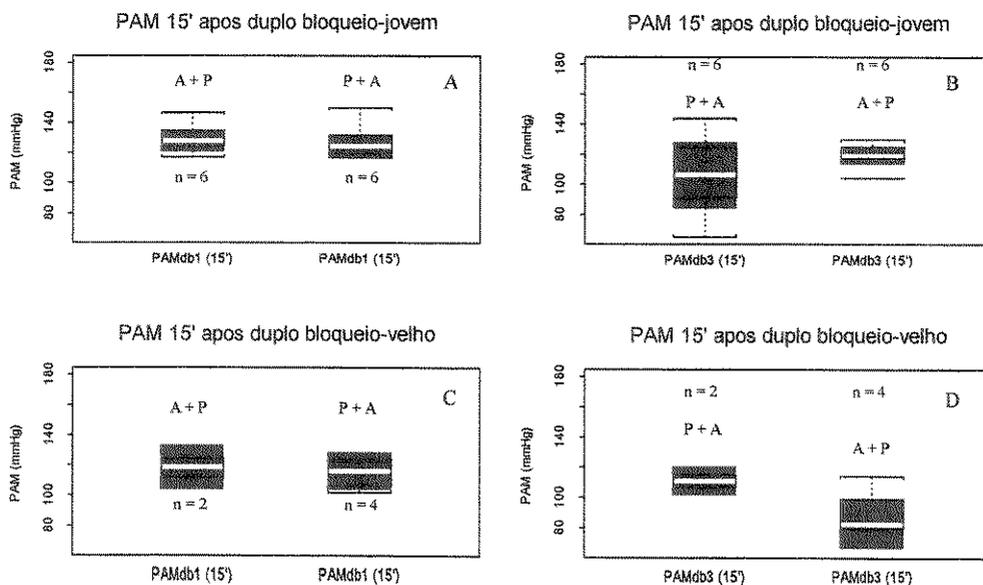


Figura IV.12 - Valores de pressão arterial média 15 minutos após duplo bloqueio (PAMdb (15')) do grupo jovem (A e B) e do grupo velho (C e D); PAMdb1 = 1º dia do protocolo experimental; PAMdb3 = 3º dia do protocolo experimental; A + P = administração de atropina + propranolol; P + A = administração de propranolol + atropina.

Os valores numéricos da PAM, empregados para a construção dos "box-plots" apresentados no capítulo de resultados, dos grupos jovem e velho, para todas as etapas do protocolo experimental, considerando-se os dias de experimento, separadamente e agrupados, encontram-se no quadro IV.3.

| GRUPO JOVEM | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---------------------------------------|------------|---------|------------|--------|---------------------------------------|------------|---------|------------|--------|------------------------|-------|------|-------|------|
| N = 12 | 1º dia do protocolo experimental | | | | | 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAM (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PAMc | 101 | 110.2 | 115.5 | 128.2 | 137 | 90 | 100 | 106 | 113.2 | 132 | | | | | |
| PAMadb | 111 | 123 | 130 | 132.5 | 146 | 50 | 96.5 | 111.5 | 117.8 | 150 | | | | | |
| PAMdb 5' | 109 | 122 | 133.5 | 136.8 | 147 | 70 | 103 | 120 | 125.5 | 152 | | | | | |
| PAMdb 15' | 117 | 121.5 | 126 | 132.8 | 150 | 65 | 102.2 | 118 | 125 | 144 | | | | | |
| GRUPOVELHO | | | | | | | | | | | | | | | |
| N = 6 | 1º dia do protocolo experimental | | | | | 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAM (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PAMc | 91 | 100 | 101.5 | 108.2 | 118 | 82 | 85.2 | 92.5 | 102 | 104 | | | | | |
| | | | | | | Propranolol + Atropina | | | | | Atropina + Propranolol | | | | |
| | | | | | | mín. | 1ºqt. | med. | 3ºqt. | máx. | mín. | 1ºqt. | med. | 3ºqt. | máx. |
| PAMadb | 100 | 110.2 | 121 | 129.5 | 142 | 114 | 116 | 118 | 120 | 122 | 80 | 85.2 | 89.7 | 94 | 100 |
| PAMdb 5' | 100 | 116.2 | 120.5 | 127.8 | 135 | 115 | 116 | 117 | 118 | 119 | 80 | 89 | 92 | 98.7 | 119 |
| PAMdb 15' | 102 | 112 | 116 | 123.8 | 125 | 107 | 109 | 111 | 113 | 115 | 80 | 80 | 82.5 | 92.2 | 114 |
| GRUPO JOVEM N = 12 | | | | | | GRUPO VELHO N=6 | | | | | | | | | |
| | 1º + 3º dia do protocolo experimental | | | | | 1º + 3º dia do protocolo experimental | | | | | | | | | |
| PAM (mmHg) | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | mínimo | 1º quartil | mediana | 3º quartil | máximo | | | | | |
| PAMc | 90 | 103.2 | 112.5 | 119.5 | 137 | 82 | 89.7 | 100 | 103.2 | 118 | | | | | |
| PAMdb 15' | # | # | # | # | # | # | # | # | # | # | | | | | |

Quadro IV.3 – Valores de PAM sumarizados nas diferentes fases do experimento em que foram empregados na construção dos "box-plots" para os grupos jovem e velho; PAMc = controle; PAMadb = antes do duplo bloqueio; PAMdb (5') = 5 minutos após duplo bloqueio; PAMdb (15') = 15 minutos após duplo bloqueio; # = os dias do protocolo experimental não foram agrupados.

ANEXO V

No 2º dia do protocolo experimental foi realizada curva com administração de salina NaCl 0.9% com o objetivo de acompanhar os valores de PA do animais jovens e velhos.

A avaliação da sobrecarga de volume, decorrente das doses cumulativas de salina NaCl 0.9%, não mostrou influência significativa sobre a pressão arterial sistólica, diastólica e média durante o experimento, nos grupos jovem e velho, como mostrado pelos os gráficos deste anexo.

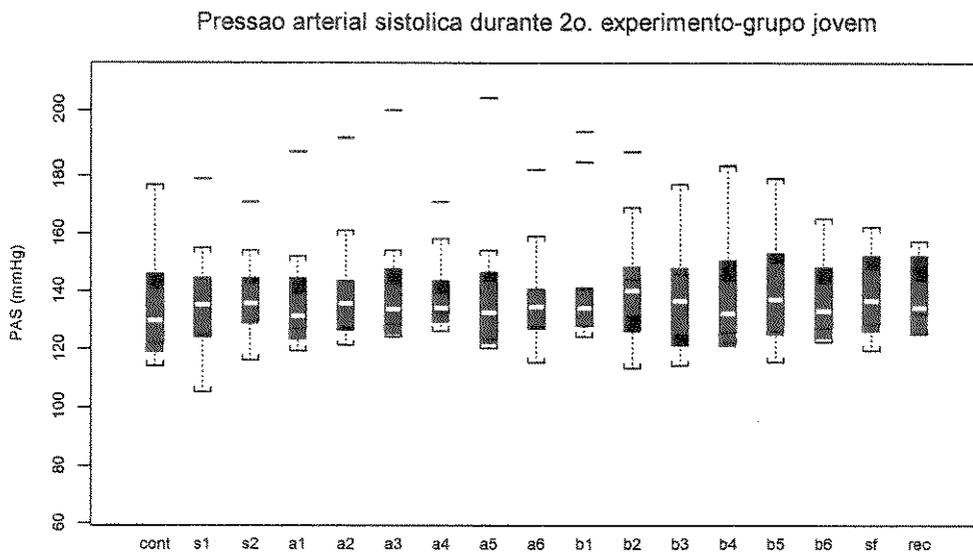


Figura V.1 - Valores de pressão arterial sistólica (PAS) dos 12 animais do grupo jovem durante o experimento no 2º dia do protocolo experimental; cont = controle; s1 (salina 1) e s2 (salina 2) = doses iniciais; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

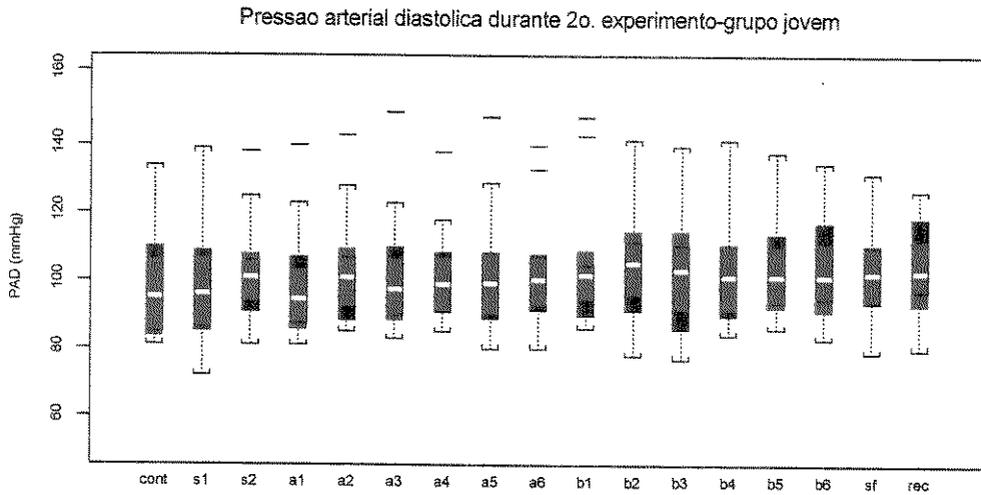


Figura V.2 - Valores de pressão arterial diastólica (PAD) dos 12 animais do grupo jovem durante o experimento no 2º dia do protocolo experimental; cont = controle; s1 (salina 1) e s2 (salina 2) = doses iniciais; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

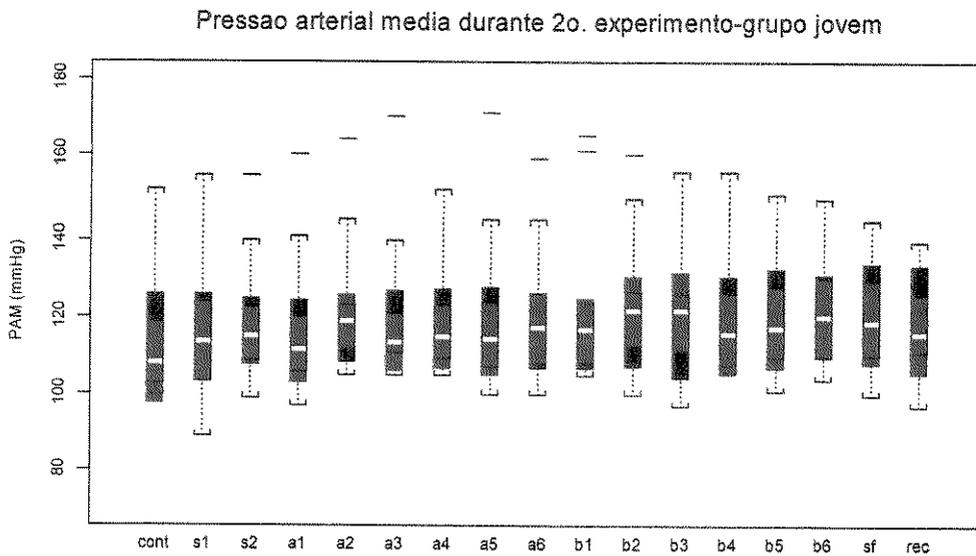


Figura V.3 - Valores de pressão arterial média (PAM) dos 12 animais do grupo jovem durante o experimento no 2º dia do protocolo experimental; cont = controle; s1 (salina 1) e s2 (salina 2) = doses iniciais; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

Pressao arterial sistolica durante 2o. experimento-grupo velho

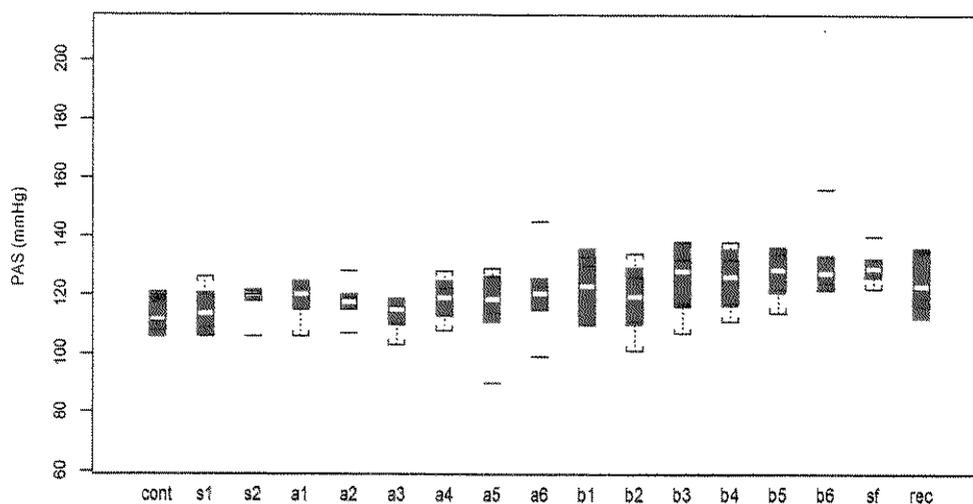


Figura V.4 - Valores de pressão arterial sistólica (PAS) dos 6 animais do grupo velho durante o experimento no 2º dia do protocolo experimental; cont = controle; s1 (salina 1) e s2 (salina 2) = doses iniciais; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

Pressao arterial diastolica durante 2o. experimento-grupo velho

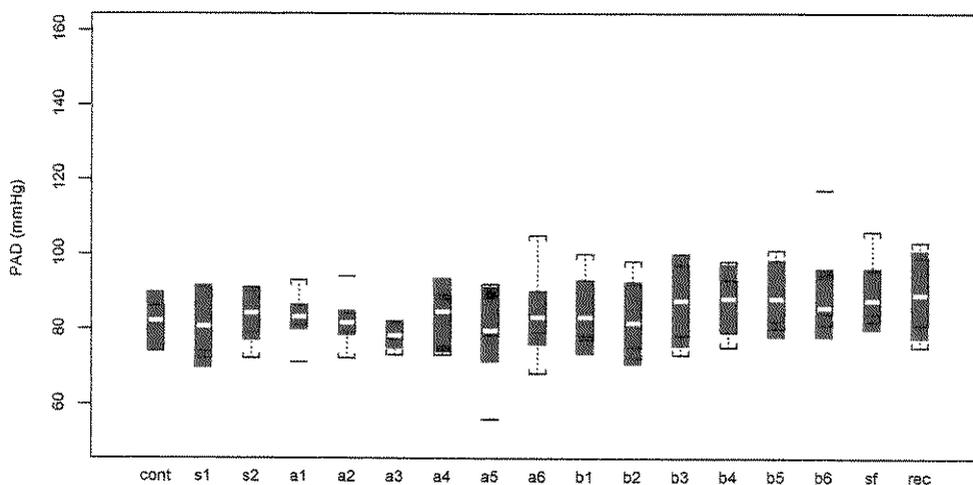


Figura V.5 - Valores de pressão arterial diastólica (PAD) dos 6 animais do grupo velho durante o experimento no 2º dia do protocolo experimental; cont = controle; s1 (salina 1) e s2 (salina 2) = doses iniciais; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec = recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.

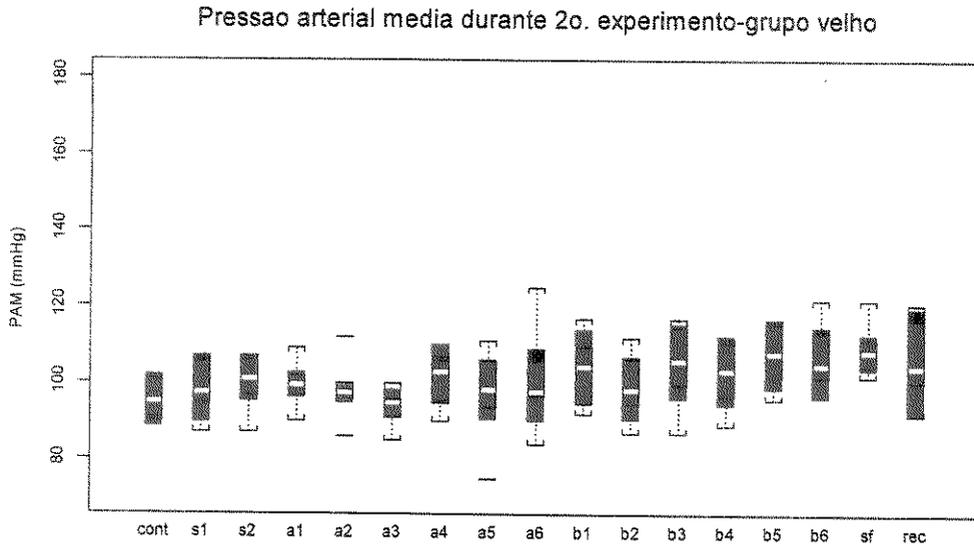


Figura V.6 - Valores de pressão arterial média (PAM) dos 6 animais do grupo velho durante o experimento no 2º dia do protocolo experimental; cont = controle; s1 (salina 1) e s2 (salina 2) = doses iniciais; a = doses com intervalos de 3 minutos; b = doses com intervalos de 5 minutos; sf = salina final; rec= recuperação. Obs.: o protocolo experimental está ilustrado na figura 3.6.