

# Efeito da Indução de Obesidade Neuroendócrina sobre a Hemodinâmica Sistêmica e a Função Ventricular Esquerda de Ratos Normotensos

## RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da obesidade induzida pela administração neonatal de glutamato monossódico (MSG) sobre o peso corporal, a pressão arterial de cauda, a hemodinâmica sistêmica e a função ventricular esquerda de ratos Wistar. Dois grupos de ratos Wistar foram preparados: a) 18 animais foram tornados obesos por meio da administração de 2 mg/kg/SC de MSG durante os 11 primeiros dias do período neonatal e b) 16 animais controles (que receberam o veículo do MSG pelo mesmo período). Animais adultos foram acompanhados dos três aos seis meses de vida e tiveram pressão arterial e peso corporal medidos duas vezes por semana. Ao final desse período, em parte dos animais dos dois grupos, avaliou-se a função ventricular por intermédio da preparação do coração isolado de Langerdorff, e os animais restantes foram usados para o estudo da hemodinâmica sistêmica por meio de um método de termodiluição. Resultados: Nos animais MSG houve aumento da gordura epididimal relativa (WST =  $2,076 \pm 0,622$ ; MSG =  $2,731 \pm 0,722$  g/100 g), aumento significativo da frequência cardíaca (WST =  $235,0 \pm 35,1$ ; MSG =  $312,0 \pm 90,8$  bpm), da resistência periférica total (WST =  $0,312 \pm 0,100$ ; MSG =  $0,535 \pm 0,195$  mmHg.ml<sup>-1</sup>.min), e diminuição do volume sistólico (WST =  $1,020 \pm 0,364$ ; MSG =  $0,748 \pm 0,455$  µl/bat). No estudo hemodinâmico, também detectou-se nos animais obesos aumento da pressão arterial média. Os aumentos da FC e da RPT e a diminuição do VS sugerem que houve aumento da atividade simpática nos ratos normotensos com obesidade associada ao aumento da deposição de gordura visceral. (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/1:47-54)

**Descritores:** Obesidade; Hemodinâmica sistêmica; Função ventricular; Gordura visceral; Glutamato monossódico

## ABSTRACT

### Effects of Neuroendocrine Obesity Induction on Systemic Hemodynamics and Left Ventricular Function of Normotensive Rats.

The aim of this study was to evaluate the effects of obesity induced by neonatal Monosodium Glutamate (MSG) administration upon body weight, tail blood pressure, systemic hemodynamics and left ventricular function of Wistar rats. Two groups of Wistar rats were prepared: a) 18 animals made obese through the administration of 2mg/Kg/SC of MSG during the first 11 days of the neonatal period and b) 16 control animals (vehicle treated for the same period). Adults animals were followed from the 3rd up the 6th month of life with blood pressure and body weight being measured twice a week. At the end of this period, in part of animals from both groups, we evaluated the left ventricular function through the Langendorff isolated heart preparation whereas the remainders were used to evaluate the systemic hemodynamics through a termodilution method. Results: MSG animals showed significant increases in heart rate (WST =  $235,0 \pm 35,1$ ; MSG =  $312,0 \pm 90,8$  bpm), total peripheral resistance (WST =  $0,312 \pm 0,100$ ; MSG =  $0,535 \pm 0,195$  mmHg.ml<sup>-1</sup>).

## artigo original

ALINA F. VOLTERA  
MÁRIO L. R. CESARETTI  
MILTON GINOZA  
OSVALDO KOHLMANN JR.

Laboratório de Hipertensão Arterial Experimental, Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 14/08/2007  
Aceito em 22/10/2007

min) and in relative epididymal adipose tissue content (WST =  $2,076 \pm 0,622$ ; MSG =  $2,731 \pm 0,722$  g/100g) and a reduction of systolic volume (WST =  $1,020 \pm 0,364$ ; MSG =  $0,748 \pm 0,455$   $\mu$ l/bat). An increase in mean arterial pressure was also detected in obese animals during the hemodynamic evaluation. The increases in HR and TPR and the reduction in SV suggest an augmentation in the sympathetic activation of those obese normotensive rats associated with an increased visceral fat deposition. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/1:47-54**)

**Keywords:** Obesity; Systemic hemodynamics; Heart function; Visceral fat; Monosodium glutamate

---

## INTRODUÇÃO

A OBESIDADE É CONSIDERADA uma epidemia mundial (1,2) independentemente de condições econômicas e sociais. Ela caracteriza-se pelo excesso de gordura corpórea, que pode ser desencadeada por erros no metabolismo e na utilização dos nutrientes ou por balanço energético positivo, que ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto, promovendo aumento dos estoques de energia e peso corporal (1,3).

É importante notar, entretanto, que com os conhecimentos atuais, um indivíduo com peso corporal normal poderá ser considerado obeso na dependência de apresentar excesso do conteúdo e/ou da distribuição da gordura corporal. Como exemplo, Reaven, em 1988, publicou um estudo no qual identificou indivíduos com peso normal, mas metabolicamente obesos (4), já que apresentavam índice de massa corporal (IMC) normal e, no entanto, demonstravam distúrbios metabólicos típicos de indivíduos obesos, que incluíam resistência à insulina, níveis aumentados de insulina plasmática, obesidade central, baixos níveis de HDL, níveis elevados de triglicérides e hipertensão arterial. A esse grupo de fatores de risco cardiovasculares deu-se o nome de síndrome metabólica (5).

O principal risco atribuído à obesidade/síndrome metabólica diz respeito às implicações cardiovasculares a que ela está associada (6), especialmente nos indivíduos obesos com deposição visceral de gordura (7,8), em virtude de sua relação com outros fatores de risco, como a hipertensão, a resistência à insulina e a dislipidemia (9,10). Estudos indicam que a gordura visceral está relacionada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares em virtude de estimulação do sistema

nervoso simpático, por intermédio da insulina, da leptina e de neuropeptídeos hipotalâmicos, que desempenham papel fundamental na regulação do apetite e do metabolismo em indivíduos obesos (11,12).

Em animais de experimentação tem sido descrito um modelo que mimetiza, pelo menos em parte, a situação clínica de síndrome metabólica rotulada como obesidade neuroendócrina. Assim, em ratos, essa obesidade pode ser conseguida por meio da administração subcutânea de glutamato monossódico (MSG), um aminoácido neuroexcitatório lesivo ao sistema nervoso central (13). Já foi demonstrado que a administração subcutânea dessa substância em ratos no período neonatal, quando a barreira hematoencefálica não está totalmente desenvolvida (13), resulta uma degeneração aguda do núcleo arqueado do hipotálamo que leva, além da obesidade, à disfunção sexual, parada no crescimento, déficit comportamental em roedores (14) e alterações no controle cardiovascular (15). Mais ainda, os animais obesos deste modelo experimental desenvolvem maior deposição de tecido adiposo na região central, possivelmente em virtude de hipercortisolismo (16). Entretanto, as diferentes anormalidades endócrinas dos ratos tratados com MSG acabam por determinar certo grau de aumento da eficiência metabólica e deficiência na ingestão alimentar (hipofagia) induzida pela toxicidade do MSG, o que faz que, diferentemente de outros modelos experimentais de obesidade, esses ratos não apresentem hiperfagia (16) e, deste modo, mantenham o peso dentro da normalidade apesar do acúmulo de gordura visceral. As doses de MSG que levarão ao desenvolvimento de obesidade visceral variam de 2 a 4 g/kg de peso do rato e podem ser administradas de 4 a 10 doses (17). As lesões geradas pelo MSG produzem a denominada obesidade hipotalâmica por meio de di-

versas alterações metabólicas, como hiperinsulinemia e prejuízo da termogênese (18).

Embora os efeitos metabólicos, bioquímicos e mesmo moleculares da administração a ratos Wistar de MSG durante o período neonatal já tenham sido estudados (14,16,18), pouco se sabe sobre os efeitos deste modelo de obesidade neuroendócrina sobre o sistema cardiovascular, especialmente no que se refere ao controle da circulação sistêmica e da função cardíaca.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da obesidade neuroendócrina induzida pela administração neonatal de glutamato monossódico, um modelo de obesidade visceral, sobre o peso corporal, a pressão arterial de cauda, a hemodinâmica sistêmica e a função ventricular esquerda de ratos Wistar.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para o estudo, foram utilizados ratos da cepa Wistar, mantidos em gaiolas com no máximo cinco animais, com acesso livre à ração e à água. Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (CEP 0296/04).

### **Grupos experimentais**

Os animais foram separados em dois grupos: os controles (WST,  $n = 16$ ) e os obesos (MSG,  $n = 18$ ). A obesidade neuroendócrina foi induzida por injeções subcutâneas de MSG (2 mg/kg) durante os 11 primeiros dias do período neonatal. Os animais controles receberam injeções de salina (veículo) no mesmo volume do grupo experimental, também durante o período neonatal.

### **Protocolo experimental**

Aguardou-se o período de 12 semanas e, a partir de então, os animais foram acompanhados por mais 12 semanas. Durante esse período de acompanhamento, os animais tiveram peso corporal (PC) e pressão arterial de cauda (PAC) mensurados duas vezes por semana, sempre no mesmo período do dia (método oscilométrico, Narco Biosystems, Estados Unidos). O valor representativo da PAC e do PC foi a média aritmética dos dois valores semanais. Ao fim das 12 semanas, os grupos foram subdivididos novamente, e cada grupo foi submetido ou ao estudo da hemodinâmica sistêmica (WST,  $n = 8$ ; MSG,  $n = 10$ ) ou ao estudo do coração isolado

(WST,  $n = 8$ ; MSG,  $n = 8$ ). Para ambos os estudos, os animais foram anestesiados com uma combinação de xilasina e de ketamina (Vetbrands, Brasil), na dose de 45 g/kg de rato, por via intraperitoneal.

### **Medida da hemodinâmica sistêmica**

Depois de estabelecida a anestesia, os animais foram colocados em decúbito dorsal, fixados à mesa cirúrgica, e realizou-se a tricotomia da região anterior do pescoço e da região ilíaca direita. A artéria femoral direita foi dissecada e nela foi introduzido um cateter de polietileno PE 10 (Intramedic, Clay Adams, New Jersey, Estados Unidos), que avançava até alcançar a porção inferior da aorta abdominal. A este cateter estava conectado um transdutor de pressão (Electromedics, Englewood, Estados Unidos), que por sua vez estava conectado ao registrador do aparelho Cardiomax II (Columbus Instruments, Columbus, Ohio). A seguir, a veia jugular externa direita foi cateterizada com cateter de polietileno PE 50 de modo que a extremidade distal alcançasse o átrio direito. Neste acesso, foi conectado um injetor automático de solução fisiológica (Micro Injector 400, Columbus Instruments, Columbus, Ohio), que permitia a injeção periódica de 100 microlitros de solução à aproximadamente 4 °C para a realização das curvas de termodiluição, acionado por intermédio do Cardiomax II. Por fim, a artéria carótida esquerda foi isolada e cateterizada para a introdução de um termistor que avançava até a aorta ascendente. Esse sensor detecta as mudanças de temperatura causadas pela solução injetada no átrio direito.

Após a implantação e o ajuste dos cateteres foi aguardado o período de 30 minutos para que a PA e a frequência cardíaca (FC) se estabilizassem. Em seguida, iniciou-se a realização das curvas de termodiluição, sendo apresentados no visor do Cardiomax II os valores de débito cardíaco (DC), de pressão arterial média (PAM) e a curva de termodiluição. A FC foi obtida pelo cateter na artéria femoral. A partir desses dados foram calculados o volume sistólico (VS), a resistência periférica total (RPT) e os índices cardíaco (IC), sistólico (IS) e de resistência periférica total (IRPT) por meio da divisão dos valores de DC, VS e RPT por 100 g de peso corporal do rato.

### **Estudo do coração isolado**

Para o estudo do coração isolado, os animais receberam 500 unidades de heparina via intraperitoneal, 30 minu-

tos antes do início do experimento. Após esse período, foram anestesiados (da mesma forma que ocorreu no estudo hemodinâmico), e realizou-se a traqueostomia e respiração assistida com volume corrente de 4 mililitros e frequência respiratória de 60 movimentos por minuto (Narco Bio-systems, Inc.). Na seqüência, procederam-se abertura do tórax, introdução e fixação da cânula de perfusão na aorta ascendente e início da perfusão do coração, seguida de sua retirada da cavidade torácica. O coração foi perfundido pela solução de Krebs-Henseleit modificada (composição em mM/litro: NaCl - 120; KCl - 5,4; MgSO<sub>4</sub> - 2,5; CaCl<sub>2</sub> - 1,25; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> - 2,0; NaHCO<sub>3</sub> - 27; Glicose - 11; Manitol - 4) acrescida de 60 mg de EDTA e 20 unidades de insulina. A solução era mantida com uma mistura gasosa de oxigênio (95%) e gás carbônico (5%), a 37 °C.

Em seguida, um balão de látex conectado a um cateter rígido com duplo lúmen foi introduzido no interior da cavidade ventricular. O balão intraventricular era inflado até que a pressão diastólica alcançasse 60 mmHg. Como forma de avaliar a capacidade contrátil do ventrículo, foram tomados os valores da pressão desenvolvida ( $PD_{max}$ ) durante a contração e os valores de sua primeira derivada temporal (+dP/dT). O relaxamento miocárdico foi avaliado, considerando-se o maior valor da taxa de decaimento da pressão diastólica, indicada pelo valor negativo máximo da derivada temporal (-dP/dT).

Após o término de ambos os experimentos, foram retirados e pesados os ventrículos esquerdos e a gordura epididimal. A tibia esquerda foi dissecada para posterior correção desses valores. Houve também a correção desses valores pelo peso corporal do animal.

A análise estatística foi realizada por meio da Análise de Variância de Medidas Repetidas (*One Way Repeated Measures ANOVA*) para comparar as variações temporais da PAC de cauda e do PC em relação ao período basal, teste *t* de Student para comparar médias de dois conjuntos de observações para os quais um teste paramétrico é aplicável: PAM, FC, DC, VS,  $PD_{max}$  e peso absoluto ventricular esquerdo e de gordura epididimal e, por fim, o teste de Mann Whitney, para comparar médias de dois conjuntos de observações para os quais um teste não-paramétrico é aplicável: IRPT, IC, IS, +dP/dT, -dP/dT e valores de peso cardíaco, ventricular esquerdo e de gordura epididimal relativos e corrigidos pela tibia esquerda. Em todos os testes, fixou-se o nível de significância em 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

### Peso corporal

A análise do peso corporal evidencia que em ambos os grupos estudados houve aumento significativo do peso corporal nas 12 semanas do estudo (WST: basal = 338,8 ± 20,7g; 12<sup>a</sup> semana = 421,3 ± 34,3 g *versus* MSG: basal = 273,7 ± 35,2 g; 12<sup>a</sup> semana = 360,1 ± 50,8 g). Durante todo o período do estudo, os pesos corporais dos ratos MSG mostraram-se significativamente menores do que dos ratos WST. Apesar disto, a variação percentual de peso ponderal, embora um pouco maior no grupo MSG, não foi estatisticamente diferente (WST = 24,4%; MSG = 31,6%, ns).

### Pressão arterial de cauda

A análise intragrupos da PAC não apresentou diferenças estatísticas (WST: basal = 115,3 ± 11,8 mmHg; 12<sup>a</sup> semana = 116,9 ± 9,1 mmHg *versus* MSG: basal = 99,3 ± 10,3 mmHg; 12<sup>a</sup> semana = 105,8 ± 14,4 mmHg). A comparação entre a variação percentual da PAC entre os grupos WST e MSG também não mostrou significância estatística (WST = 1,4%; MSG = 6,6%, ns).

### Variáveis hemodinâmicas (Tabela 1)

A análise da hemodinâmica sistêmica mostrou que os ratos MSG apresentaram aumento significativo de aproximadamente 42% na pressão arterial média. Também apresentaram aumento significativo da FC (aproximadamente 33%) (Figura 1 – Painel a). Como não houve aumento do débito cardíaco, verificou-se diminuição do volume sistólico (de ejeção) (Figura 1 – Painel c). A indução de obesidade neuroendócrina também determinou aumento da resistência periférica total e em seu índice corrigido pelo peso corporal (Figura 1 – Painel b), denotando estado de maior vasoconstrição nos ratos MSG.

### Estudo de coração isolado

A contratilidade ventricular, avaliada por meio da derivada positiva da pressão, mostrou-se igual entre os dois grupos (WST = 3338,6 ± 1180,4 mmHg/s; MSG = 3688,8 ± 844,5 mmHg/s), bem como a capacidade de geração de pressão pelo ventrículo, vista pela máxima pressão desenvolvida (WST = 145,88 ± 36,15 mmHg; MSG = 165,88 ± 23,31 mmHg).

À semelhança da função sistólica não se observou mudanças no grau de relaxamento ventricular, avaliado pela derivada negativa da pressão (WST =  $1926,9 \pm 552,6$  mmHg/s; MSG =  $1948,4 \pm 381,5$  mmHg/s).

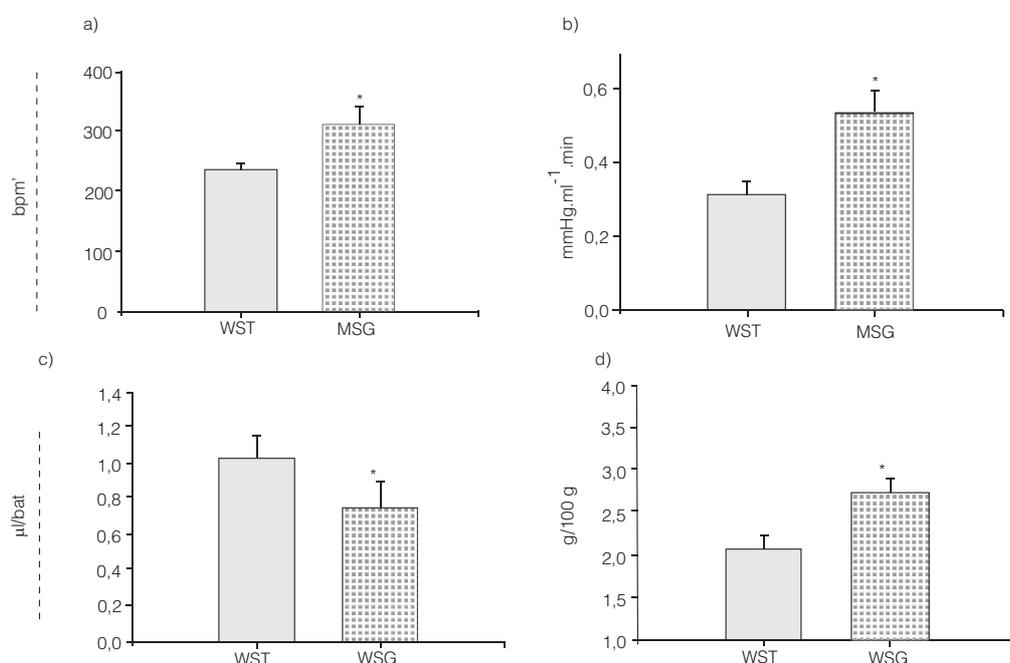
**Massa do ventrículo esquerdo e da gordura epididimal (Tabela 2)**

A indução de obesidade produziu diminuição na massa ventricular esquerda (WST=  $0,907 \pm 0,174$  g; MSG=

**Tabela 1.** Parâmetros cardíacos avaliados durante o estudo hemodinâmico dos ratos-controle (WST) e obesos (MSG)

	WST (n = 8)	MSG (n = 10)
Pressão arterial média (mmHg)	$68,4 \pm 15,1$	$97 \pm 20,5^*$
Freqüência cardíaca (bpm)	$235,0 \pm 35,1$	$312,0 \pm 90,8^*$
Débito cardíaco (mL/min)	$234,9 \pm 67,1$	$210,1 \pm 98,5$
Índice cardíaco (mL/min/100 g)	$56,734 \pm 17,348$	$54,632 \pm 27,157$
Volume sistólico ( $\mu$ l/bat)	$1,020 \pm 0,364$	$0,748 \pm 0,455^*$
Índice sistólico ( $\mu$ l/bat/100 g)	$0,247 \pm 0,094$	$0,197 \pm 0,130^*$
Resistência periférica total (mmHg.mL <sup>-1</sup> .min)	$0,312 \pm 0,100$	$0,535 \pm 0,195^*$
Índice de resistência periférica total (mmHg.mL <sup>-1</sup> .min/100 g)	$0,075 \pm 0,024$	$0,137 \pm 0,049^*$

Valores apresentados na forma de média  $\pm$  desvio-padrão. n = número de animais por grupo. \*p < 0,05 versus controle (WST). mmHg = milímetros de mercúrio; bpm = batimentos por minuto; mL = mililitros; min = minutos;  $\mu$ l = microlitros; bat = batimentos.



**Figura 1.** Valores médios (média + DP) da freqüência cardíaca (Painel a); da resistência periférica total (Painel b); do volume sistólico de ejeção (Painel c) e do conteúdo relativo de gordura epididimal (Painel d) nos animais do grupo controle e com obesidade induzida por MSG neonatal. \* p < 0,05 versus controle

**Tabela 2.** Valores absolutos, corrigidos pelo peso corporal (relativo) e pelo comprimento da fíbula esquerda dos pesos do coração, do ventrículo esquerdo e da gordura epididimal dos grupos controles (WST) e obesos (MSG)

	WST (n = 16)	MSG (n = 18)
Ventrículo esquerdo (g)	0,907 ± 0,174	0,664 ± 0,117*
Ventrículo esquerdo relativo (mg/g)	2,066 ± 0,305	1,781 ± 0,302*
Ventrículo esquerdo corrigido pela fíbula (g/cm)	0,211 ± 0,038	0,178 ± 0,030*
Gordura epididimal (g)	8,968 ± 2,400	10,173 ± 3,292
Gordura epididimal relativa (g/100g)	2,076 ± 0,622	2,731 ± 0,722*
Gordura epididimal (g/cm)	2,042 ± 0,666	2,718 ± 0,845*

Valores apresentados na forma de média ± desvio-padrão; n = número de animais por grupo; \*p < 0,05 versus controle (WST); g = gramas; mg = miligramas; cm = centímetros.

0,664 ± 0,117 g). Para eliminar possíveis distorções no cálculo de um índice, a massa ventricular esquerda foi corrigida pelo PC ou pelo tamanho da tibia esquerda. Em ambas as situações, a massa ventricular dos ratos MSG esteve diminuída em relação aos ratos controles.

A administração neonatal de MSG também foi capaz de produzir acúmulo de gordura visceral (gordura periepididimal) nos ratos. Houve aumento de 32% na gordura epididimal relativa dos ratos MSG quando comparados aos ratos WST (Figura 1- Painel d).

## DISCUSSÃO

A indução de obesidade neuroendócrina por meio da injeção neonatal de MSG acompanhou-se de maior deposição de gordura visceral e de alterações hemodinâmicas, como o aumento da pressão arterial média, da frequência cardíaca e do índice de resistência periférica total, além de diminuição do volume sistólico. A função cardíaca não mostrou alteração nesse modelo de obesidade neuroendócrina. Não se observou aumento do PC nos animais com obesidade neuroendócrina apesar do aumento do conteúdo de gordura visceral.

Apesar de ser conhecido na literatura como um modelo de obesidade neuroendócrina, nossos dados confirmam que não se verifica aumento do peso corporal, mas, sim, grande aumento da gordura visceral quando se administra o MSG na fase neonatal de ratos (13). Mais que isso, o ganho ponderal desses animais também é mantido dentro da faixa de normalidade. Assim, verificamos em nosso estudo que, apesar dos animais tratados com o MSG terem partido de peso corporal menor, o ganho ponderal relativo desses animais foi se-

melhante àquele observado nos ratos Wistar, o que manteve diferença de peso entre os dois grupos no final do estudo. Vale a pena comentar que o menor peso inicial e final dos ratos tratados com MSG provavelmente se deva ao menor tamanho desses animais, uma vez que entre as alterações endócrinas descritas nesse modelo está a menor secreção de hormônio de crescimento (19).

O aumento de 32% do conteúdo de gordura visceral verificado nos animais MSG é concordante com dados prévios da literatura e pode ser atribuído à hipercorticoesterolemia, hiperinsulinemia/resistência à insulina e hiperleptinemia já descritas para esse modelo, além de menor atividade do tecido adiposo marrom (13).

Por outro lado, sabe-se que os níveis aumentados de cortisol decorrentes da lesão hipotalâmica, assim como da leptina, decorrentes do acúmulo de gordura visceral e da insulina, conseqüente à resistência à insulina, podem determinar aumento da atividade simpática, com maior liberação de catecolaminas na terminação nervosa, facilitando o efluxo simpático central. O aumento da atividade do sistema nervoso simpático nos animais tratados com o MSG neonatal poderia explicar os aumentos na frequência cardíaca (tônus simpático cardíaco aumentado), o aumento da resistência periférica (tônus adrenérgico periférico aumentado) e a diminuição do volume sistólico de ejeção por possível diminuição do retorno venoso, conseqüente a aumentos tanto da pós-carga quanto da pré-carga. Assim, apesar de não termos determinado efetivamente a atividade do sistema nervoso simpático nos animais deste estudo, nossos resultados hemodinâmicos são sugestivos de que os animais obesos por MSG apresentavam hiperatividade simpática.

Com aumento da resistência periférica decorrente do possível aumento da atividade simpática e com base na experiência clínica com pacientes obesos (20), esperávamos encontrar aumentos da PA dos animais tratados com MSG, o que não ocorreu pela avaliação da PAC. Por outro lado, quando os animais obesos por MSG neonatal foram anestesiados para a avaliação dos parâmetros hemodinâmicos, verificou-se que a PA nesse grupo encontrava-se aumentada em relação ao grupo controle. Não existem explicações claras para essa aparente contradição de resultados em relação à PA, porém, tanto limitações da metodologia de medida da PA sistólica de cauda por pletismografia, subestimando os valores da PA, quanto efeitos não controláveis da anestesia (resposta individual à anestesia) podem ter influenciado na obtenção dos valores da PA nesses animais. Deve-se ressaltar que a metodologia empregada neste trabalho para determinação dos parâmetros hemodinâmicos requer, para boa consistência dos resultados, a indução de estado anestésico duradouro e estável durante o experimento. Apesar dos anestésicos empregados neste estudo serem freqüentemente utilizados nas mesmas doses em protocolos de avaliação de parâmetros cardiovasculares em ratos, uma vez que proporcionam profundidade anestésica estável e reprodutível em diferentes modelos animais, não se pode descartar que variações individuais da profundidade e da estabilidade da anestesia nos animais com lesão hipotalâmica induzida pelo MSG administrado no período neonatal possam ter influenciado nos resultados, especialmente da PA, visto que animais MSG têm resposta adrenérgica mais acentuada que o grupo controle, diante das alterações neuroendócrinas do tratamento neonatal.

Em humanos, a avaliação de obesos com distribuição central de gordura quando comparados com indivíduos com distribuição periférica mostra um perfil hemodinâmico bem particular, com débito cardíaco inapropriadamente menor, maior resistência vascular e respostas vasoconstritoras ao estresse; observações estas concordantes com os achados deste trabalho (21).

Por fim, observou-se no nosso experimento que a indução de obesidade promoveu diminuição do peso do ventrículo esquerdo dos animais, fato este observado não somente nos valores absolutos deste parâmetro, mas também quando estes foram corrigidos para o PC e tamanho da tibia (analogia de correção para a altura que freqüentemente se utiliza em humanos). Embora as explicações para essa observação não sejam claras, é

possível que, pelo menos em parte, possam decorrer do aumento dos glicocorticóides que se observa nessa situação. Assim, sabe-se que animais que recebem MSG desenvolvem quadro de hipercortisolismo, o que pode determinar alterações na utilização de substrato energético, dando preferência às proteínas. Os glicocorticóides aumentam o catabolismo (22), o que pode diminuir a massa muscular periférica e também possivelmente a do músculo cardíaco. Além do mais, nesses animais, também há menor sensibilidade aos efeitos anabólicos da insulina (23). Achados semelhantes aos nossos já foram relatados em outros estudos (24,25), confirmando que o tratamento com MSG pode se acompanhar de redução da massa de ventrículo esquerdo.

Vale a pena lembrar que apesar de menor massa muscular cardíaca, o desempenho cardíaco (função sistólica) dos animais obesos por MSG foi semelhante ao dos animais normais, sugerindo que a provável hiperatividade simpática compensou a menor massa cardíaca no desenvolvimento da força contrátil do ventrículo esquerdo desses animais. É possível que, em um seguimento mais prolongado desses animais, esta compensação não seja suficiente e o animal passe a apresentar diminuição da função sistólica, uma vez que a insuficiência cardíaca tem sido freqüentemente associada à obesidade.

Em conclusão, a indução de obesidade por intermédio de MSG administrado no período neonatal a ratos Wistar produziu aumento do conteúdo de gordura visceral, situação esta que cursa com resistência à insulina e hiperinsulinemia, além de hiperleptinemia. Esses aumentos hormonais somados ao hipercortisolismo decorrente da lesão hipotalâmica neonatal induzido pelo MSG propiciam aumento da atividade do sistema nervoso simpático, o que determina alterações no padrão da hemodinâmica sistêmica com aumento da frequência cardíaca e da resistência periférica e diminuição do volume sistólico de ejeção, possivelmente decorrente de menor retorno venoso conseqüente à vasoconstricção periférica no período de seguimento avaliado neste estudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os membros do Laboratório de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) pela cooperação na realização deste estudo.

Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e pela Unifesp.

## REFERÊNCIAS

1. WHO – World Health Organization. Obesity – preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity; 1998.
2. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr ver.* 1998;56(4 Pt 1):106-14.
3. Pereira LO, Francischi RP, Klopfer M, Sawada JA, Santos R, Vieira P et al. Obesidade e suas implicações – Ação da atividade física e controle nutricional. *Rev Bras Nutr Clin.* 1999;14:9-17.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1495-507.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3):173-94.
6. Jonsson S, Hedblad B, Engstrom G, Nilsson P, Berglund G, Janzon L. Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22025 men from an urban Swedish population. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(8):1046-53.
7. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes III, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(2):183-90.
8. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gotthenburg, Sweden. *BMJ.* 1984;289:1257-61.
9. Carneiro G, Faria NA, Ribeiro Filho FF, Lerario D, Ferreira SR, Zanella MT. Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(3):306-11.
10. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Body fat distribution and hypertension incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(2):127-34.
11. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension.* 1999;33:537-41.
12. Ekelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003;41(5):1072-9.
13. Kizer JS, Nemeroff CB, Youngblood WW. Neurotoxic amino acids and structurally related analogs. *Pharmacol Rev.* 1978;29(4):301-18.
14. Dawson R, Annau Z. A behavioral assessment of arcuate nucleus damage after a single injection of monosodium glutamate. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1983;5:399-406.
15. Dawson R Jr, Wallace DR, Gabriel SM. A pharmacological analysis of food intake regulation in rats treated neonatally with monosodium L-glutamate (MSG). *Pharmacol Biochem Behav.* 1989;32:391-8.
16. Hirata AE, Andrade IS, Vaskevicius P, Dolnikoff MS. Monosodium glutamate (MSG) – obese rats develop glucose intolerance and insulin resistance to peripheral glucose uptake. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30:671-4.
17. De Mello MA, de Souza CT, Braga LR, dos Santos JW, Ribeiro IA, Gobatto CA. Glucose tolerance and insulin action in monosodium glutamate (MSG) obese exercise-trained rats. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 2001;33(1):63-71.
18. Pereira LO, Francischi RP, Lancha Jr AH. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(2):111-27.
19. Remke H, Wilsdorf A, Müller F. Development of hypothalamic obesity in growing rats. *Exp Pathol.* 1988;33(4):223-32.
20. Rahmouni K, Haynes WG. Leptin and the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res.* 2004;59:225-44.
21. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ. Obesity-induced hypertension: renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension.* 1995;25:994-1002.
22. Haber RS, Weinsein SP. Role of glucose transporters in glucocorticoid-induced insulin resistance. GLUT4 isoform in rat skeletal muscle is not decreased by dexamethasone. *Diabetes.* 1992;41(4):728-35.
23. James DE, Jenkins AB, Kraegen EW. Heterogeneity of insulin action in individual muscles in vivo: euglycemic clamp studies in rats. *Am J Physiol.* 1985;248(11):E567-74.
24. Hamaoka K, Kusunoki T. Morphological and cell proliferative study on the growth of visceral organs in monosodium L-glutamate-treated obese mice. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1986;32(4):395-411.
25. Machado UF, Shimizu Y, Saito M. Decreased glucose transporter (GLUT 4) content in insulin-sensitive tissues of obese aurothioglucose and monosodium glutamate-treated mice. *Horm Metab Res.* 1993;25:462-5.

### Endereço para correspondência:

Aline Francisco Voltera  
Rua Botucatu, 740, 2º andar  
04023-900 São Paulo, SP  
E-mail: alinevoltera@nefro.epm.br