

EFEITO DA MICROINJEÇÃO DE ANGIOTENSINA II, OCITOCINA E DE SOMATOSTATINA NO NÚCLEO PÓSTERO-DORSAL DA AMÍGDALA MEDIAL SOBRE O CONTROLE DE RESPOSTAS CARDIOVASCULARES EM RATOS

¹Silva, J.B.; ²Scarabelot, J.M.; ³Quagliotto, E.; ⁴Rosa, C.B.; ⁵Dall'Ago, P.; ⁶Rasia-Filho, A.; ¹⁻⁶Departamento de Ciências Básicas da Saúde, UFCSPA/RS; ³Programa de Pós-Graduação em Neurociências, UFRGS/RS.

INTRODUÇÃO

A amígdala medial (AMe) modula comportamentos sociais e respostas a estímulos estressantes. Para tanto são necessários ajustes homeostáticos concomitantes, inclusive da função cardiovascular. Dadas as suas notáveis presenças na amígdala medial póstero-dorsal (AMePD), a angiotensina II, a ocitocina e a somatostatina poderiam estar envolvidas na regulação da atividade cardíaca e da pressão arterial (PA).

OBJETIVO

Avaliar o efeito da microinjeção de angiotensina II, de ocitocina e de somatostatina na AMePD de ratos não anestesiados no controle cardiovascular basal e após estimulação dos barorreceptores e quimiorreceptores.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais:

Foram estudados 31 ratos Wistar de 3 meses de idade e mantidos em condições padrão de biotério. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA, nº 256/07.

Grupos Experimentais:

- Salina (0,3 µl; n=7)
- Angiotensina II (50 fmol/0,3 µl; n=7)
- Ocitocina (10 ng/0,3 µl; n=9)
- Somatostatina (1 µM/0,3 µl; n=8)



Figura 1 Fotografia representativa de um rato após as cirurgias estereotáxica e de canulação vascular no dia de microinjeções.

Figura 2 Corte histológico coronal do encéfalo do rato (3,14 mm posterior à sutura bregmática) onde se observam a amígdala medial póstero-dorsal (AMePD), o trato óptico (TO) e a estria terminal (ST), demonstrando o local de implantação unilateral no lado direito, de cânula e da microinjeção.

Análise Estatística:

Teste de análise da variância (ANOVA) de duas vias para medidas repetidas e teste *post hoc* de Newman-Keuls ou ANOVA de uma via e teste de Tukey. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p \leq 0,05$.

Abstract

The medial amygdala (MeA) modulates reproductive behaviors and is related to stress responses. The cardiovascular adjustments for these responses could be, at least, in part due to the MeA activation. There is a high presence of angiotensin II, somatostatin and oxytocin in the MeA. The aim of the present work was to determine the effects of angiotensin II, somatostatin and oxytocin microinjections in the posterior dorsal medial amygdala (MePD), a subnucleus of the MeA, on the control of arterial pressure in rats. The animals were anesthetized and were submitted to the stereotaxic surgical procedure to implant stainless steel in the MePD. Five days after the stereotaxic procedure, rats were anesthetized and two polyethylene catheters were implanted into the left femoral artery and vein, for directly blood pressure recordings and drug administrations, respectively. Twenty four hours after the rats were microinjected with saline solution (0,3 µl, n=7), angiotensin II (50 fmol/0,3 µl; n=7), somatostatin (1 µM, n=7) or oxytocin (10 ng/0,3 µl, n=9) in the MePD. Heart rate (HR) and arterial pressure (AP) were recorded for three minutes in a basal condition. After microinjection, these variables were recorded again. Baroreceptor function was tested after phenylephrine (8 µg/ml) and sodium nitroprusside (100 µg/ml) injections. Chemoreflex was tested after potassium cyanide (60 – 180 µg/ml). The two-way ANOVA and one-way ANOVA were used to compare the variables with significance level set at 5%. There was no difference between groups in HR, systolic AP, diastolic AP and medial AP in basal conditions or after the different microinjections in each group ($p > 0,05$). Compared to the control group, the microinjection of angiotensin II, oxytocin and somatostatin promoted a decrease in the response of the AP variation at the point of the maximum inclination at the pressure curve (PA_{50}) mediated by the baroreceptor reflex (fig.4 and fig.6). Regarding the stimulation of chemoreflex, in animals microinjected with angiotensin II, there was a decrease in HR at the dose of 60 mg / kg, compared to the control group ($p < 0,01$; fig. 3). Present data suggest that the MePD relies on its local activity angiotensinergic, oxytocinergic somatostatinergic to modify cardiovascular variables related to baroreceptor reflex responses and, only by angiotensin II, those chemoreceptor reflex. The MePD should be seen as a relevant factor in the central control of AP and, by the action of angiotensin II, oxytocin and somatostatin, inhibits the reflex pressure responses in rats.

Grants: UFCSPA, UFRGS and CNPq.

RESULTADOS

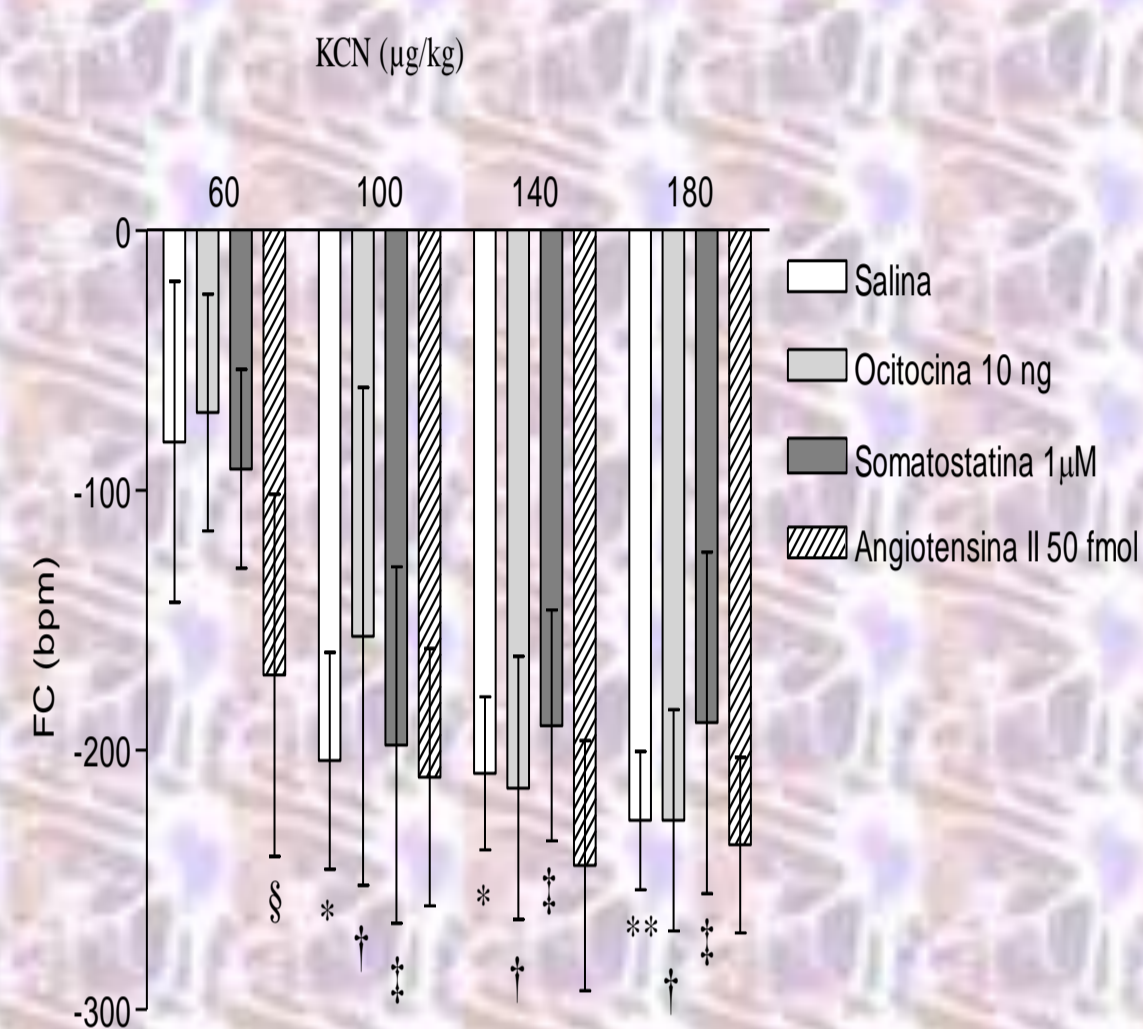


Figura 3. Média (\pm DP) da variação da frequência cardíaca (FC em bpm) obtidas após injeção sistêmica de diferentes doses de KCN nos animais microinjetados com salina (0,3 µl; n=7), com ocitocina na dose de 10 ng (n=8), somatostatina na dose de 1 µM/0,3µl (n=7), angiotensina II 50 fmol/0,3 µl (n=8) na amígdala medial póstero-dorsal de ratos. As doses de KCN correspondem a 60, 100, 140 e 180 µg/kg. * $p < 0,001$ quando comparado com o valor obtido com a dose de 60 µg/kg no grupo microinjetado com salina. ** $p < 0,001$ quando comparado com o valor obtido com a dose de 60 µg/kg no grupo microinjetado com salina.

† $p < 0,001$ quando comparado com o valor obtido com a dose de 60 µg/kg no grupo microinjetado com ocitocina na dose de 10 ng.

‡ $p < 0,001$ quando comparado com o valor obtido com a dose de 60 µg/kg no grupo microinjetado com somatostatina na dose de 1 µM.

§ $p < 0,05$ quando comparado com o valor obtido no grupo microinjetado com salina, ocitocina na dose de 10 ng, somatostatina na dose de 1 µM nesta mesma dose de KCN.

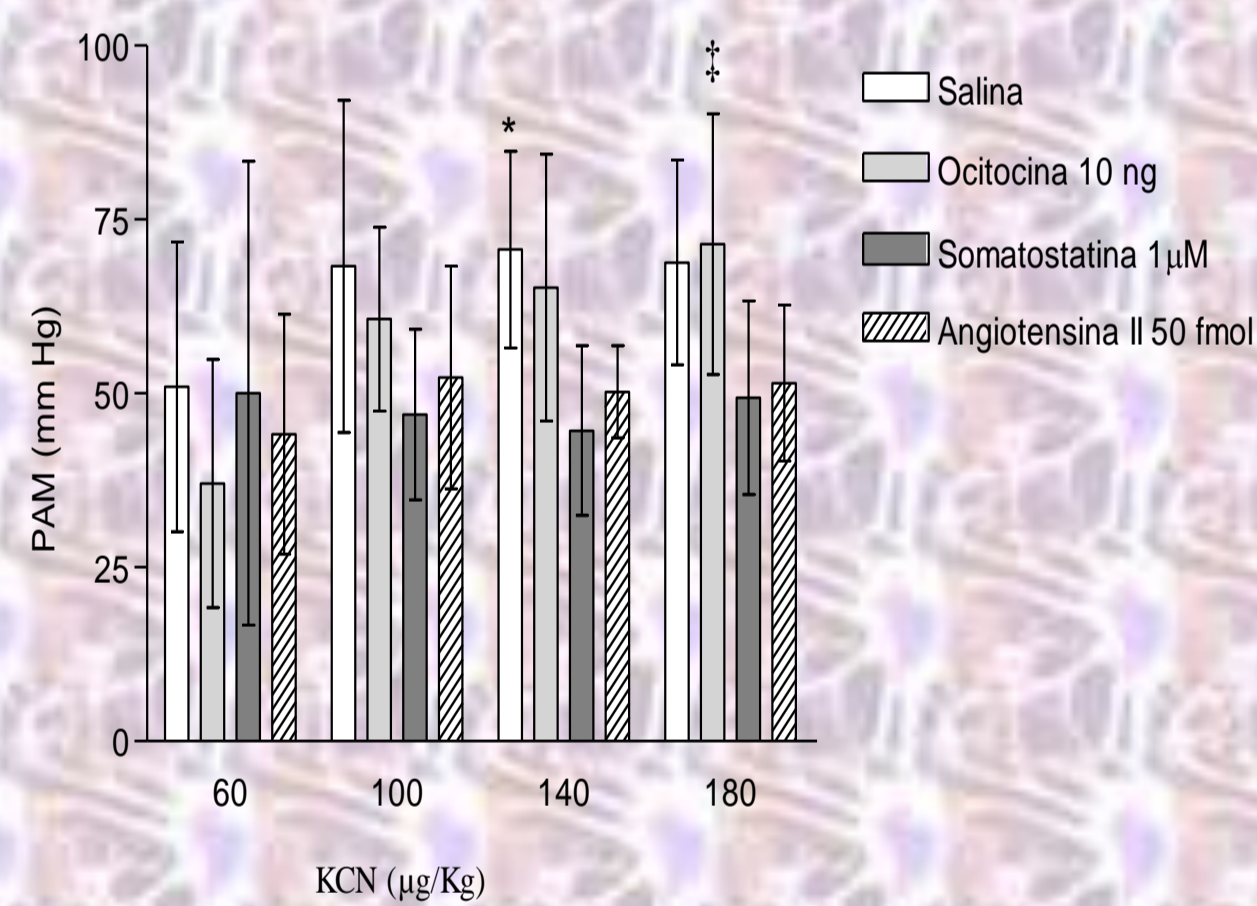


Figura 4. Média (\pm DP) da variação da pressão arterial média (PAM em mmHg) obtidas após injeção sistêmica de diferentes doses de KCN nos animais microinjetados com salina (0,3 µl; n=7), com ocitocina na dose de 10 ng (n=8), somatostatina na dose de 1 µM/0,3µl (n=8), angiotensina II na dose de 50 fmol/0,3µl (n=8) na amígdala medial póstero-dorsal de ratos. As doses do KCN correspondem a 60, 100, 140 e 180 µg/kg.

* $p < 0,05$ quando comparado com o valor obtido no grupo microinjetado com somatostatina na dose de 1 µM nesta mesma dose.

‡ $p < 0,05$ quando comparado com o valor obtido com a dose de 180 µg/kg no grupo microinjetado com somatostatina na dose de 1 µM.

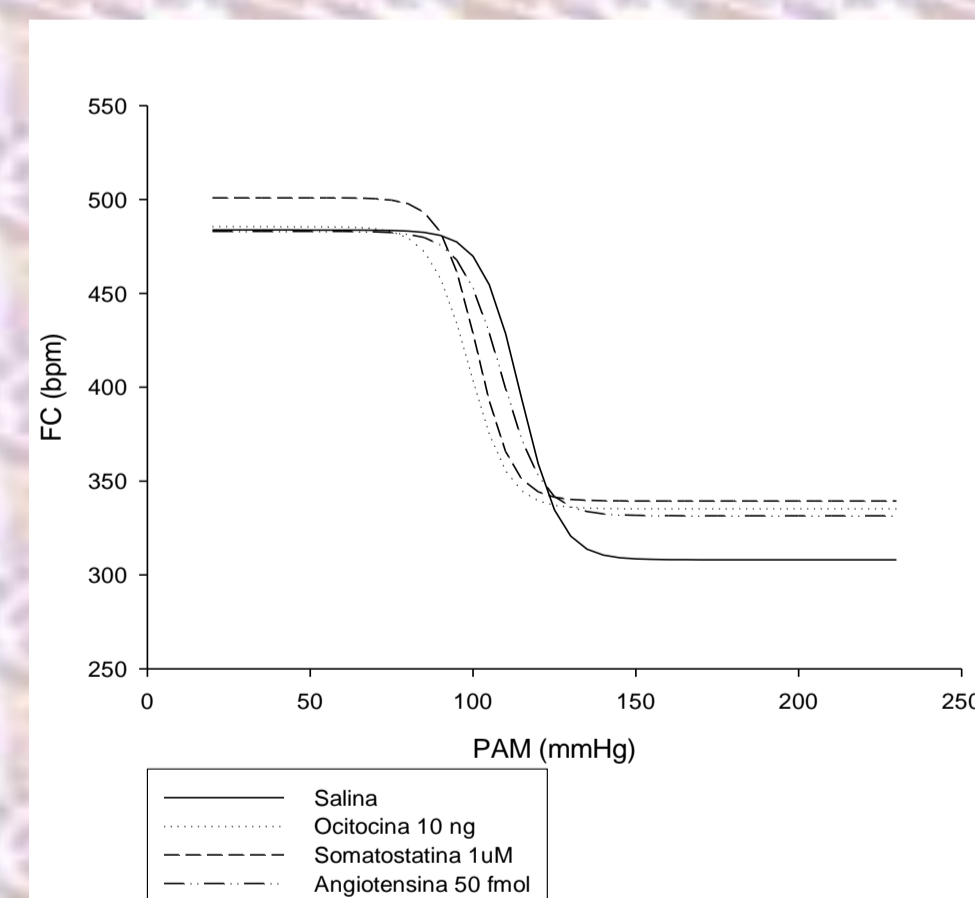


Figura 5. Análise da curva da modificação da pressão arterial média (PAM em mmHg) de acordo com a variação da frequência cardíaca (FC em bpm), como teste da resposta reflexa mediada pelos barorreceptores após microinjeção de salina (0,3 µl; n=7), ocitocina na dose de 10 ng (n=8), somatostatina na dose de 1 µM/0,3µl (n=8), angiotensina II na dose de 50 fmol/0,3µl (n=8) na amígdala medial póstero-dorsal de ratos. Houve diferença estatisticamente significativa da diminuição da pressão arterial (mm Hg) promovido pela ocitocina na dose de 10 ng, e pela somatostatina na dose de 1 µM/0,3µl (n=8) em relação à salina, como controle, quando comparados os valores pós-microinjeção ($p=0,001$). Observe o deslocamento para a esquerda na curva da ocitocina e da somatostatina que, para um mesmo valor de frequência cardíaca, gera menor resposta de pressão arterial.

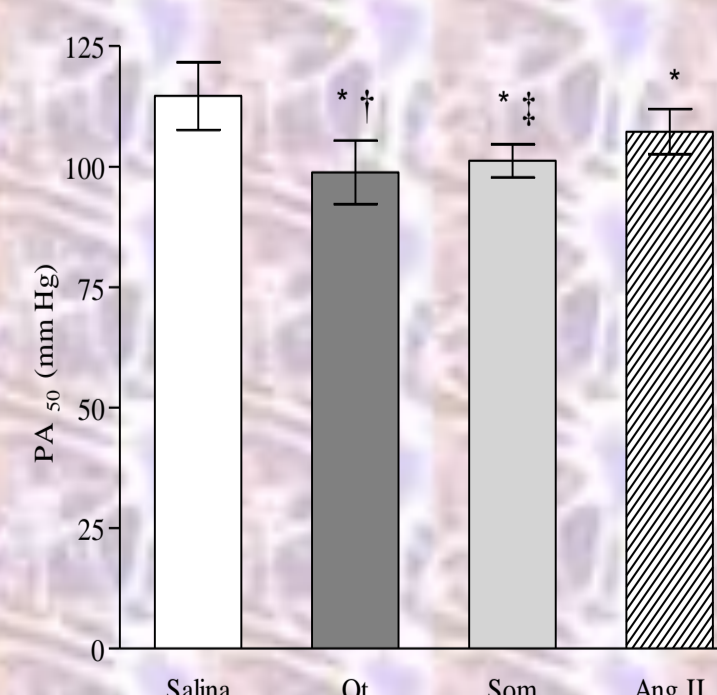


Figura 6. Média (\pm DP) da variação do valor de (PA em mmHg) no ponto de maior inclinação da curva (PA_{50}) obtida após microinjeção de salina (0,3 µl; n=7), ocitocina (Ot) na dose de 10 ng (n=8), somatostatina (Som) na dose de 1 µM/0,3µl (n=8), angiotensina II (Ang II) na dose de 50 fmol/0,3µl (n=8) na amígdala medial póstero-dorsal de ratos.

* $p < 0,01$ quando comparado com o valor obtido após microinjeção de salina.

† $p < 0,05$ quando comparado com o valor obtido após microinjeção de angiotensina II na dose de 50 fmol.

‡ $p < 0,05$ quando comparado com o valor obtido após microinjeção de angiotensina II na dose de 50 fmol.

DISCUSSÃO

Os presentes resultados, ainda inéditos, indicam que a AMePD se vale de sua atividade angiotensinérgica, ocitocinérgica e somatostatinérgica local para modificar variáveis cardiovasculares relacionadas com respostas reflexas barorreceptoras e quimiorreceptoras. Dessa forma, a AMePD, por ação da angiotensina II, ocitocina e da somatostatina, inibe respostas pressóricas reflexas e participa do controle central da PA.