EFEITO DO TRATAMENTO COM ENALAPRIL SOBRE A SENSIBILIDADE DOS REFLEXOS CARDIOPULMONARES DE RATOS COM INFARTO DO MIOCÁRDIO.

TADEU UGGERE DE ANDRADE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

CENTRO BIOMÉDICO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Vitória, ES 24 de junho de 2005

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

TADEU UGGERE DE ANDRADE

EFEITO DO TRATAMENTO COM ENALAPRIL SOBRE A SENSIBILIDADE DOS REFLEXOS CARDIOPULMONARES DE RATOS COM INFARTO DO MIOCÁRDIO.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro Biomédico da UFES, para obtenção do título de Doutor.

ORIENTADORA

Profª Drª Nazaré Souza Bissoli

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
CENTRO BIOMÉDICO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Vitória, ES 24 de junho de 2005

"Seja o que for que você fizer, você deverá fazê-lo com a fé que demonstra na devoção, com o zelo de um guerreiro e a sensibilidade de um artista."

Shri Mataji Nirmala Devi

Esse trabalho é dedicado à Shri Mataji Nirmala Devi, fundadora da Sahaja Yoga, prática que aprendi a seguir e que trouxe equilíbrio, paz e harmonia à minha vida.

Também dedico esse trabalho às duas pérolas preciosas que surgiram em minha vida nesse período, minha esposa Deepika Bhardwaj e nossa pequena Nira, que há oito meses vem trazendo alegria às nossas vidas.

Também ofereço esse trabalho aos meus pais, Rosilene Uggere de Andrade e Arildo Lira de Andrade, que nunca mediram esforços para me dar a melhor educação possível, mesmo sob condições não muito favoráveis.

A todos vocês, e também a minha irmã e sua família, eu tenho apenas a dizer, muito obrigado e eu os amo!

AGRADECIMENTOS

A Shri Mataji Nirmala Devi, fundadora da Sahaja Yoga, cujos conhecimentos me fizeram enxergar e perceber a existência de Deus dentro mim e ao meu redor, desde então, eu tenho a certeza da presença da energia de Deus no meu coração e o cuidado e a proteção que Deus nos dá durante todos os dias.

A minha Família (Deepika, Nira, Arildo, Rose, Karina, Arley, Lucas e Daniel), pelo amor e apoio e, principalmente, por entenderem a minha ausência física, mas tendo a certeza que no meu coração eles estão sempre presentes.

A Professora Dr[a]. Nazaré Souza Bissoli, pelo brilhante papel como orientadora, sabendo dosar corretamente exigência, paciência e compreensão. Por ser uma pessoa extremamente generosa e nos permitir usufruir todo o seu conhecimento, além de dispensar a seus alunos um tratamento de amizade e coleguismo, o que me faz muito orgulhoso de podê-la chamar de ORIENTADORA.

Ao Professor Válber Dias Pinto, professor do Centro Universitário Vila Velha, amigo e colega, pela grande participação nesse trabalho sem a qual o mesmo não poderia ter sido realizado.

A Professora Dr[as]. Margareth, pela ajuda com a serotonina.

A todos os professores deste Programa de Pós-graduação.

Ao colega de pós-graduação Enildo pela ajuda fundamental na realização dos ECG.

As minhas ex-alunas de graduação e iniciação científica, Ana Raquel e Walquíria, parceiras fundamentais na excussão deste trabalho, sem o qual o mesmo não teria sido finalizado. Muito obrigado pelas vastas horas dedicadas, noites e finais de semana perdidos.

Aos ex-alunos de graduação Robison e Camilo pelo socorro nos momentos de trabalho excessivo e falta de tempo para executá-los

As minhas amigas e colegas de trabalho Áurea, Iêda e Vera.

A todos os colegas de pós-graduação.

Aos meus alunos, pela compreensão da falta de tempo para que eu pudesse me dedicar para proporcionar a eles um ensino melhor do que aquele que lhes foi dado durante todo esse período.

A todos os meus ex-professores do curso de graduação em farmácia da antiga Faculdade de Farmácia e Bioquímica de Espírito Santo, onde tudo começou.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas..... 11
Lista de Figuras..... 12
Lista de Abreviaturas e/ou Siglas..... 14
Resumo..... 17
Abstract..... 20
I. Introdução..... 23

1. Os reflexos cardiopulmonares..... 24
2. Infarto do miocárdio..... 29
2.1. Ativação neurohumoral após infarto do miocárdio..... 33
2.1.1. Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona após o infarto do miocárdio..... 33
2.1.2. Vasopressina e peptídeo natriurético atrial..... 36
3. Controle reflexo do sistema cardiovascular após o IAM..... 37

II. Objetivos..... 40

1. Objetivo Geral..... 40
2. Objetivos Específicos..... 40

III. Material e Métodos..... 41

1. Animais Experimentais..... 41
2. Procedimento de indução do infarto agudo do miocárdio..... 43
2.1- Eletrocardiograma – Avaliação da presença de infarto do miocárdio..... 43
2.2 - Avaliação da área de infarto e hipertrofia. Peso das vísceras..... 45
3. Protocolo experimental..... 45
3.1 - Registros hemodinâmicos..... 46
3.2- Protocolo 1 – Avaliação do Reflexo Bezold-Jarisch 47
3.3- Protocolo 2 – Avaliação do Reflexo Cardiopulmonar Sensível ao Volume (RCSV)..... 47
4. Análise estatística..... 48

IV. Resultados..... 49

1. Peso corporal e peso das câmaras cardíacas..... 49
2. Peso das vísceras..... 54
3. Dados hemodinâmicos..... 57
4. Avaliação do Reflexo Bezold-Jarisch (RBJ)..... 59
5. Avaliação do Reflexo Cardiopulmonar Sensível ao Volume (RCSV)..... 63

V. Discussão e Conclusão..... 67

VI. Referências Bibliográficas..... 87

Lista de Tabelas

Tabela 1: Peso corporal e peso úmido das câmaras cardíacas dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento farmacológico.

Tabela 2: Peso seco das câmaras cardíacas dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento farmacológico.

Tabela 3: Peso úmido do fígado, pulmões, rins e relação destas vísceras com o peso corporal dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento farmacológico**.**

Tabela 4: Peso seco do fígado, pulmões, rins e relação destas vísceras com o peso corporal dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento farmacológico.

Tabela 5: PAS e PAD dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento.

Tabela 6: Percentual de queda da reflexa da freqüência cardíaca induzida por doses crescentes de serotonina (5-HT) (RBJ) nos ratos controle, sham e infartado com ou sem tratamento com enalapril.

Tabela 7: Percentual de queda reflexa da pressão arterial diastólica induzida por doses crescentes de serotonina (5-HT) (RBJ) nos ratos controle, sham e infartado com ou sem tratamento com enalapril.

Tabela 8: Valores de excreção de volume e sódio urinários antes (basal) e durante ativação do reflexo cardiopulmonar sensível ao volume (RCSV).

Lista de Figuras

Figura 1: Registro eletrocardiográfico, na derivação bipolar D1, de um animal não infartado (painel A) e de outro do grupo infartado (painel B), dois dias após a ligadura da artéria coronária. O painel B mostra a inversão do complexo QRS e alteração da onda T, indicando a existência de infarto.

Figura 2: Efeito do tratamento com enalapril sobre a hipertrofia do ventrículo direito dos ratos controle, sham e infartado (peso úmido). **p<0,01 em relação aos ratos CON. $^{\#}$p<0,05 em relação aos ratos INF.

Figura 3: Efeito do tratamento com enalapril sobre a relação VE/PCf dos ratos controle, sham e infartado. **p<0,01 em relação aos ratos CON. $^{\#}$p<0,05 em relação aos ratos INF. Painel A: peso úmido; painel B: peso seco.

Figura 4: Efeito do tratamento com enalapril sobre a hipertrofia pulmonar dos ratos controle, sham e infartado (peso úmido). **p<0,01 em relação aos ratos CON. $^{\#}$p<0,05 em relação aos ratos INF.

Figura 5: Efeito do tratamento com enalapril sobre a FC de ratos controle, sham e infartado. **p<0,01 e * p<0,05 em relação aos ratos CON.

Figura 6: Efeito dos tratamentos com enalapril sobre a PAM de ratos controle, sham e infartado. **p<0,01 e * p<0,05 em relação aos ratos CON.

Figura 7: Respostas de PAD frente injeções intravenosas de serotonina em ratos CON (círculo preenchido), CONE (círculo vazio), SHAM (triângulo preenchido), SHAME (triângulo vazio), INF (quadrado vazio) e INFE (quadrado preenchido). A significância estatística encontra-se expressa na tabela 7.

Figura 8: Respostas de FC frente injeções intravenosas de serotonina em ratos CON (círculo preenchido), CONE (círculo vazio), SHAM (triângulo preenchido), SHAME (triângulo vazio), INF (quadrado vazio) e INFE (quadrado preenchido). A significância estatística encontra-se expressa na tabela 6.

Figura 9: Efeito da expansão de volume sobre a excreção renal de volume dos ratos controle, sham e infartado, com ou sem tratamento com enalapril, expresso em percentual de aumento de excreção frente à expansão de volume. **p<0,01 em relação aos ratos CON. # p<0,05 em relação ao rato infartado.

Figura 10: Efeito da expansão de volume sobre a excreção renal de sódio dos ratos controle, sham e infartado, com ou sem tratamento com enalapril, expresso em percentual de aumento de excreção frente à expansão de volume. **p<0,01 em relação aos ratos CON. # p<0,05 em relação ao rato infartado.

Lista de Abreviaturas e/ou Siglas

AI: área infartada

AMPc: adenosina monofosfato cíclico

ANG II: angiotensina II

ANG-1,7: angiotensina-1,7

ANG-1,9: angiotensina-1,9

ANI: área não infartada

ARENa: percentual do aumento reflexo da excreção de sódio urinário

AREVU: percentual do aumento reflexo da excreção de volume urinário

ARP: atividade de renina plasmática

ASNR: atividade simpática do nervo renal

ASNRE: atividade simpática do nervo renal eferente

AT_1 e AT_2: receptores da angiotensina II

AV3V: região antero - ventral do terceiro ventrículo

AVA: atividade vagal aferente

AVP: arginina vasopressina

BA: barorreflexo arterial

BNP: peptídeo natriurético cerebral

CNP: peptídeo natriurético central

CON: animais não submetidos à cirurgia

CONE: animais não submetidos à cirurgia tratados com enalapril

DNA: ácido desoxirribonucléico

E: enalapril

ECA: enzima conversora de angiotensina

ECA 2: enzima conversora de angiotensina homóloga

ECG: eletrocardiograma

ERO: espécies reativas de oxigênio

FC: freqüência cardíaca

5HT: serotonina (5-hidroxitriptamina)

$5HT_3$: receptor de serotonina

IAM: infarto agudo do miocárdio
IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina
IM: infarto do miocárdio
INF: animais submetidos à cirurgia de ligação da artéria coronariana esquerda INFE: animais submetidos à cirurgia de ligação da artéria coronariana esquerda tratados com enalapril
IL-1β: interleucina-1β
IV: intra-venoso (a)
LBNP: pressão negativa na parte inferior do corpo (“Lower-body negative pressure”)
LC: locus coeruleus
NaU: sódio urinário
NDR: núcleo dorsal da rafe
NE: norepinefrina
NO: óxido nítrico
iNOS: sintase de óxido nítrico induzida
NSO: núcleo supra-ótico
NPV: núcleo paraventricular
NTS: núcleo do trato solitário
OSF: órgão subfornical
OT: ocitocina
PA: pressão arterial
PAM: pressão arterial média
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica
PDFVD: pressão diastólica final do ventrículo direito
PDFVE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
PCf: peso corporal final
PNA: peptídeo natriurético atrial
PSVD: pressão sistólica do ventrículo direito
PSVE: pressão sistólica do ventrículo esquerdo
PVC: pressão venosa central

RBJ: reflexo Bezold-Jarisch

RCVL: região caudal ventrolateral do bulbo

RCSV: reflexo cardiopulmonar sensível ao volume

RNA: ácido ribonucléico

RNAm: ácido ribonucléico mensageiro

RRVL: região rostral ventrolateral do bulbo

SHAM: animais submetidos à cirurgia fictícia

SHAME: animais submetidos à cirurgia fictícia tratados com enalapril

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SNC: sistema nervoso central

SNS: sistema nervoso simpático

TNF-α: fator de necrose tumoral-α

V_1 e V_2: receptores de arginina vasopressina

VBENa: valor basal de excreção de sódio

VBEVU: valores basais de excreção de volume urinário

VD: ventrículo direito

VE: ventrículo esquerdo

VU: volume urinário

WKY: Wistar-Kyoto

RESUMO

O controle reflexo da pressão arterial é fundamental para a manutenção da homeostasia do sistema cardiovascular. Dentre estes se destacam o barorreflexo arterial e os reflexos cardiopulmonares. Esses mecanismos neurais de controle do sistema cardiovascular exercem seus efeitos influenciando vários parâmetros dentre os quais se podem citar: 1) freqüência cardíaca; 2) contratilidade cardíaca; 3) resistência vascular periférica; 3) volume circulante; entre outros. Para tanto, esses reflexos interferem com a atividade nervosa do sistema nervoso autônomo e, também, nos níveis plasmáticos de vários fatores humorais como a angiotensina II, vasopressina, aldosterona e peptídeo natriurético atrial. Estes hormônios, por sua vez, também podem interferir com o funcionamento dos reflexos cardiovasculares, formando, em conjunto uma rede de controle com o objetivo de manter constantes os níveis pressóricos para a segurança do sistema cardiovascular e de todo o organismo.

Esses reflexos sofrem processos de adaptação em vários tipos de doenças cardiovasculares, como a hipertensão, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca; com o intuito de manter a estabilidade do sistema cardiovascular e os níveis de perfusão teciduais de sangue. Entretanto, nem sempre isso é possível e a perda da sensibilidade desses componentes de controle contribui para a manutenção dos estados patológicos, podendo, em algumas circunstâncias ser também a causa da doença, como ocorre com os reflexos cardiopulmonares e a hipertensão.

A avaliação dos reflexos cardiovasculares após o infarto do miocárdio é complexa e variável na literatura aparentando depender da espécie animal estudada, do tempo após o infarto, entre outros. Com relação aos reflexos cardiopulmonares, os dados apontam para uma sensibilidade inalterada na fase aguda, evoluindo para um prejuízo decorridos trinta dias do procedimento de infarto.

Com base nisso, o objetivo deste trabalho foi o de avaliar a sensibilidade do RCSV e do RBJ de ratos Wistar trinta dias após o IAM com e sem tratamento precoce com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), enalapril. Para isso os ratos foram divididos nos grupos: controle, sham e tratado; com (CONE; SHAME; INFE) e sem tratamento (CON; SHAM; INF) com enalapril (10 mg/Kg/dia). Ao final do

tratamento, os animais eram cateterizados (artéria e veia femoral; bexiga), colocados em gaiolas de contenção e os reflexos eram avaliados. Para o RBJ utilizou-se doses crescentes de serotonina (4-32 μg/Kg) e a avaliação foi feita através do valor percentual de queda da FC e da PAD. Com relação ao RCSV, os animais tiveram seu volume corporal expandido por meio de sobrecarga de salina isotônica (1,5% do peso corporal em dois minutos) e o reflexo foi avaliado através dos valores percentuais de aumento na excreção renal de volume e sódio. Ao final do protocolo experimental e depois do sacrifício dos animais, o coração e as vísceras (pulmão, rins, fígado) eram extraídos para a avaliação de hipertrofia (peso úmido e seco). Nos ratos infartados, foi feita avaliação da área infartada.

Nossos resultados mostraram uma redução da sensibilidade nos reflexos cardiopulmonares nos ratos INF. Além disso, esses animais apresentaram hipertrofia cardíaca e pulmonar, redução da PAM e aumento da FC e, também, redução da PAS. Dados da literatura indicam correlação positiva entre a hipertrofia do VD e a elevação da PSVD, portanto, esses resultados indicam a existência de falência cardíaca. O tratamento crônico com enalapril foi capaz de normalizar a hipertrofia cardíaca e pulmonar, melhorar os níveis de PAS e restabelecer os níveis de PAM e FC e, nosso principal resultado, foi capaz de normalizar a sensibilidade do RBJ e do RCSV.

Em conclusão pode-se afirmar que o tratamento crônico com IECA leva à redução dos níveis de ANG II, devido à inibição plasmática e tecidual da ECA, trazendo como conseqüências: 1) redução da hipertrofia cardíaca e pulmonar tanto por ações diretas como indiretas; 2) redução do remodelamento cardíaco devido à menor deposição de colágeno; 3) redução do estresse oxidativo pela menor formação de NO via iNOS induzida por citocinas; 4) conseqüente redução da fibrose reativa; 5) menor liberação de AVP; 6) melhora da sensibilidade dos mecanoceptores arteriais e cardíacos. Além disso, a redução da hipertrofia cardíaca levaria a expressão do efeito cardioprotetor do PNA via reflexos cardiopulmonares. Todos esses fatores em conjunto, poderiam levar à normalização, tanto do RCSV como do RBJ. A melhora do perfil destes reflexos, por sua vez, contribuiria para uma menor ativação simpática renal e para o coração, acarretando em redução da FC e melhora da capacidade de excreção

renal frente sobrecarga de volume; melhorando a hemodinâmica cardiovascular nos animais infartados.

ABSTRACT

The reflex control of the arterial pressure is basic for the maintenance of the homeostasia of the cardiovascular system. The two most important and studied cardiovascular reflexes are the arterial baroreflex and the cardiopulmonary reflexes. These neural mechanisms of cardiovascular control influence several parameters, such as: 1) cardiac rate; 2) cardiac contractility; 3) peripheral vascular resistance; 3) circulatory volume; among others. To act through these parameters, the regulators components interfere on the nervous activity of the autonomic nervous system and, also, in the plasmatic levels of angiotensin II, vasopressin, aldosterone and atrial natriuretic peptide. These hormones can modulate the cardiovascular reflexes, forming a control network with the aim of keeping constant the pressore levels for the security of the cardiovascular system and the organism.

Changes in the functioning of the arterial and non-arterial reflexes are reported to occur in many types of cardiovascular diseases such as hypertension, acute myocardial infarction and heart failure. The changes in these circumstances occur for the maintenance of the stability of the cardiovascular system and blood volume at levels adequate to perfuse the tissues, a basic requirement for the constancy of the internal environment and survival. However, in most cases, lost of sensibility of these reflexes occurs contributing to the maintenance of the disease or, what is also possible, being the cause of the problem, like in hypertension where the dysfunction of the cardiopulmonary reflexes is one of the factors contributing for its development.

The study of the cardiovascular reflexes after myocardial infarction is a very complex subject and the results from literature appear to depend mainly on the animal species, time course of the disease after the ischemic episode. Putting our focus on the cardiopulmonary reflexes, the data shown that it is unaffected in the acute phase and after one month there is a strong impairment of these reflexes.

According with these observations, the main goal of this work is to evaluate, in Wistar rats, the sensibility of Bezold-Jarisch reflex (BJR) and volume-sensitive cardiopulmonary reflex (VSCR) thirty days after the myocardial infarction with and without ACE inhibitors chronic therapy. In order to do this the animals were divided in

the following experimental groups: control, sham operated and infarcted with (CONE, SHAME, INFE) and without (CON; SHAM; INF) enalapril treatment with early onset (10 mg. Kg^{-1}. day^{-1}). At the end of the treatment period, the animals had their left femoral artery and vein and also bladder catheterized and then the reflexes were evaluated. The cardiopulmonary reflexes were evaluated thirty days after the surgery for coronary occlusion. To acsses the BJR, 4-32 µg/Kg intravenous doses of serotonin were administered in an increasing manner. The measurement of this reflex was done through the percentual value of the reduction in the DAP and HR. For the VSCR, the animals received a saline overload (1.5% of the corporal weight) to acsses the reflex which was evaluated by the percentual value of increase in the renal sodium and volume excretion. At the end of the experimental protocol the rats were sacrified and then the heart and visceral organs (kidneys, lungs and liver) were excised to estimate the hypertrophy and, in the case of the infracted groups, to evaluate the infracted area.

Our results showed impairment of the sensibility of the cardiopulmonary reflexes in the INF group. In addition, these animals showed cardiac and pulmonary hypertrophy, reduction in MAP and SAP; and an elevated HR. Data from the literature indicate a positive correlation between right ventricle (RV) hypertrophy and systolic pressure of the RV. Therefore, taken together, these results and data indicate the presence of cardiac failure. The enalapril treatment normalized the cardiac and pulmonary hypertrophy, improved the SAP and normalized the levels of the MAP and HR. But the main result that we could bring-up was that ACE inhibitor chronic therapy with early onset normalized the sensibility of both, BJR and VSCR.

In conclusion, the treatment used in this study reduced the levels of angiotensin II, through plasmatic and tissue inhibition of the ACE, bringing consequences such as: 1) reduction of the cardiac and pulmonary hypertrophy through direct an indirect actions; 2) reduction of the cardiac remodeling due to a smaller deposition of collagen fibers; 3) reduction of the oxidative stress because of the impairment in the NO formation via cytokine-induced iNOS; 4) consequent reduction of the reactive fibrosis; 5) smaller release of AVP; 6) improvement in the sensibility of the cardiac and arterial mechanoreceptors. Additionally, the reduction of the cardiac hypertrophy allows the expression of the cardio-protective effect of the ANP via cardiopulmonary reflexes.

Taken together, all these factors could be responsible to bring-up to normal values the sensibility of the BJR and VSCR. This improvement contributes, in turn, for a smaller cardiac and renal sympathetic activation, leading to a reduction in the HR and making better the renal excretion capacity submitted to a volume overload; improving the cardiovascular hemodynamic in infarcted animals.

I. INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular é fundamental para a homeostasia do organismo, haja vista que a manutenção de níveis pressóricos adequados é de grande importância para o fornecimento de um fluxo sangüíneo ideal, através de boa pressão de perfusão aos tecidos, de acordo com suas necessidades metabólicas (Vasquez, 1994).

Mecanismos reflexos neurais que exercem seus efeitos promovendo alterações em parâmetros hemodinâmicos tais como freqüência cardíaca, pressão arterial e resistência periférica vascular, medeiam os ajustes rápidos realizados sobre o sistema cardiovascular. Esses reflexos podem, ainda, alterar os níveis circulantes de vários fatores humorais que influenciam a regulação do sistema cardiovascular através de suas ações periféricas e centrais (Brody et al, 1980).

O controle neural da circulação é mediado por reflexos arteriais e cardiopulmonares que detectam e corrigem modificações na pressão arterial, volume sangüíneo e alterações na composição química do sangue (Vasquez, 1994).

O reflexo cardiovascular mais extensivamente estudado é aquele ativado através dos baroceptores arteriais. A função barorreflexa tem como meta principal promover uma estabilização rápida e eficiente da pressão arterial a cada batimento cardíaco, o que é possível graças à estratégica localização destes sensores arteriais, no seio carotídeo e no arco aórtico, os quais são sensíveis aos níveis de pressão elevados. A cada sístole arterial o estiramento destes sensores leva à despolarização dos mesmos, acarretando em deflagração de potenciais de ação, que irão trafegar até o sistema nervoso central (SNC) através de aferências representadas pelos nervos glossofaríngeo, aórtico e laringeo. O sinal vindo da periferia é integrado no bulbo, mais especificamente no núcleo do trato solitário (NTS), que funciona como sede da primeira sinapse das aferências barorreceptoras. Desse ponto ocorrem projeções diretas para o núcleo ambíguo e região caudal ventrolateral do bulbo (RCVL). A RCVL exerce atividade inibitória sobre a região rostral ventrolateral do bulbo (RRVL) e esta, por sua vez, mantêm ação tônica sobre a atividade simpática dos neurônios da coluna intermédio-lateral. Dessa forma, a ativação dos baroceptores arteriais promove redução da atividade simpática eferente. No núcleo ambíguo a aferência barorreceptora

determina uma influência excitatória tônica sobre os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos. Portanto, além de um efeito inibitório sobre a atividade simpática ocorre também uma excitação da atividade parassimpática que inerva o coração, determinando a queda da freqüência cardíaca (Mark et al., 1988, Vasquez et al., 1992 e Vasquez et al., 1997).

Os baroceptores arteriais são capazes de se adaptar a diversos níveis de pressão arterial (PA), o que via de regra acontece devido ao estiramento e ativação dos baroceptores por uma elevação mantida da PA, podendo ocorrer de forma aguda ou crônica. Define-se essa adaptação dos baroceptores como um aumento do limiar de pressão que é necessário para a ativação do barorreceptor sendo expressa por meio de um deslocamento para a direita da relação pressão-atividade após exposição a valores elevados e mantidos de pressão arterial. Esse fenômeno capacita estes receptores para a regulação da pressão arterial em níveis de pressão elevados. (Krieger et al., 1982).

Apesar da capacidade de adaptação dos baroceptores aos níveis de pressão arterial, a disfunção da atividade barorreceptora tem sido reportada na hipertensão arterial e em outras desordens cardiovasculares (Head et al., 1994; Zanchetti & Mancia, 1991). Existem evidências mais consistentes na literatura apontando o prejuízo do barorreflexo como conseqüência e não a causa da hipertensão humana e experimental (Zanchetti & Mancia, 1991), uma delas, seria a observação de que a desnervação dos baroceptores não induz um aumento permanente da PA, somente um aumento na sua variabilidade.

1. OS REFLEXOS CARDIOPULMONARES.

Os reflexos cardiopulmonares são, também, de extrema importância na regulação da pressão arterial. O conceito de reflexos depressores originários do coração e pulmões foi introduzido por von Bezold e Hirt a mais de um século. Em 1867, esses dois pesquisadores observaram que a injeção de alcalóides do veratrum causava diminuição da pressão arterial e bradicardia, o que era prevenido pela secção do nervo vago. Em 1939, Jarisch e Richter, através de uma série de experimentos avaliando os

efeitos dos alcalóides do veratrum sobre a circulação caracterizaram este reflexo, propondo o coração e não os grandes vasos como zona receptora do reflexo, tendo como parte reflexogênica principal os ventrículos. A aferência envolvia o vago e a eferência envolvia tanto uma inibição da descarga simpática para os vasos como um aumento da atividade vagal para o coração. O conceito do coração como órgão reflexogênico foi revisado mais tarde por Dawes (1947) e Dawes & Conroe (1954) que demonstraram ser o ventrículo esquerdo a área mais sensível aos alcalóides do veratrum. Além disso, Jarisch e Zotterman (1948) descreveram pela primeira vez a existência de fibras do tipo C não mielinizadas no coração, que respondem tanto a estímulos mecânicos quanto às injeções de alcalóides do veratrum. Em 1961, em seu trabalho intitulado “The History of the Bezold-Jarisch Effect” Krayer foi o primeiro a denominar este reflexo como **reflexo Bezold-Jarisch**. (Thorén, 1979)

Paralelamente, a existência de reflexo depressor originário da distensão do coração também foi descrito. Em 1927, Daley e Verney foram os primeiros a demonstrarem evidências da existência de mecanorreceptores no ventrículo esquerdo. Mais tarde, Aviado e colaboradores observaram que um aumento da pressão de perfusão no coração direito também causava bradicardia e hipotensão. (Aviado et al., 1951; Thorén, 1979).

Os receptores cardiopulmonares formam um grupo de sensores extremamente heterogêneos. Estes receptores estão localizados nos átrios, ventrículos, vasos pulmonares e parênquima pulmonar (Krayer, 1961 e Kappagoda et al., 1972). Os reflexos originados dos receptores cardíacos podem ser classificados de acordo com várias características: 1) localização dos receptores: atrial ou ventricular; 2) tipo de fibras aferentes: mielinizadas ou não; 3) via aferente: simpática ou vagal; 4) estímulo: mecânico ou químico e 5) efeito cardiovascular: inibição ou excitação (Linden, 1973; Coleridge & Coleridge, 1977; Donald et al., 1978 e Thorén, 1979).

Com relação ao reflexo Bezold-Jarisch, como já relatado, se trata de um reflexo ativado principalmente por receptores ventriculares, mais especificamente o ventrículo esquerdo. A inervação aferente consiste principalmente de fibras do tipo C, não mielinizadas, podendo em menor extensão ser também do tipo mielinizada, ambas vagais (Paintel, 1955; Krayer, 1961; Coleridge et al., 1964; Meurs & Slight, 1972). A via

eferente envolve um aumento da atividade do nervo vago e diminuição do tônus simpático para os vasos da periferia (Thorén, 1979) e nervo renal (DiBona GF, 1989).

Esses receptores ventriculares podem ser ativados por estímulos mecânicos e químicos, sendo incerto, ainda, qual seria a função fisiológica normal. As terminações mecano e quimiossensíveis estão localizadas nas superfícies do epicárdio (Sleight & Widdicombe, 1965) e do endocárdio (Coleridge et al., 1964) e, em menor extensão, na musculatura ventricular (Muers & Sleight, 1972 e Öberg & Thorén, 1972). Adicionalmente, foi relatada a existência de alguns receptores nas paredes das artérias coronarianas ou ao seu redor, sendo influenciados mais pela pressão arterial coronariana que pela pressão ventricular (Brown, 1965). Coleridge e colaboradores (1964) examinaram a resposta destes receptores a diversas drogas. Nesse estudo as terminações ativadas pela capsaicina e fenilbiguanida mostraram fraca ou nenhuma resposta à oclusão da aorta. Ao contrário, receptores que foram ativados pela oclusão da aorta responderam fracamente a essas drogas. Esses resultados servem como forte evidência de que as fibras C ventriculares formam um grupo de fibras pouco homogêneas (Thorén, 1979).

Várias substâncias são descritas como sendo capazes de ativar estas terminações quimiossensíveis, as quais, ao contrário dos alcalóides do veratrum, são capazes de estimular especificamente aferências vagais não mielinizadas, sendo elas, a bradicinina, as prostaglandinas, a serotonina e a fenilbiguanida (Salmoiraghi et al., 1956; Krayer, 1961; Coleridge et al., 1964 e Fozard, 1982).

A integração central dos reflexos cardiopulmonares parece ser semelhante àquela do barorreflexo arterial (Chein & Chai, 1976). Também foi demonstrado, através de transecção cerebral, que o reflexo Bezold-Jarisch é essencialmente integrado no bulbo (Lee et al., 1972). Tanto os baroceptores quanto os receptores cardiopulmonares projetam e fazem sinapses com neurônios localizados no núcleo do trato solitário NTS (Spyer, 1981 e Felder, 1986). Este reflexo, de modo semelhante ao barorreflexo, quando ativado, exerce seus efeitos através de uma excitação de neurônios pré-ganglionares parassimpáticos e uma inibição do tônus simpático. (Varner et al., 1991; Varner et al., 1992; Vasquez et al., 1992 e Vasquez, 1994).

Estudos realizados em animais e humanos mostraram que o controle reflexo da circulação depende não somente dos baroceptores arteriais, mas também e, em grande extensão, dos receptores localizados na região cardiopulmonar (Zanchetti & Mancia, 1991).

Animais que sofreram desnervação sinoaórtica apresentaram uma maior labilidade da PAM, entretanto, ocorre elevação da pressão arterial devido à constrição dos vasos de resistência e redução da capacitância venosa, quando esses animais são submetidos à secção do vago, o que indica que as aferências vagais que inervam a região cardiopulmonar exercem uma inibição tônica sobre o fluxo simpático eferente para os vasos da periferia (Mancia et al., 1973 e Mancia & Donald, 1975). Em humanos o reflexo cardiopulmonar é ativado através de técnicas que alteram a pressão venosa central (PVC) sem alterar a pressão arterial, desta forma, envolvendo o mínimo possível os baroceptores arteriais. Dentre essas técnicas as mais utilizadas são: 1) elevação passiva das pernas, que eleva a PVC ativando o reflexo e 2) pressão negativa na parte inferior do corpo ("Lower-body negative pressure"- LBNP), que diminui o retorno venoso e consequentemente a PVC desativando o reflexo (Mark & Mancia, 1983). Portanto, aumentos e diminuições seletivos na atividade dos receptores cardiopulmonares podem ser obtidos por aumento ou diminuição da PVC através da elevação passiva das pernas e de manobras de LBNP não hipotensoras, as quais induzem respostas na resistência vascular do antebraço, tráfico dos nervos simpáticos para as pernas e antebraço e norepinefrina (NE) plasmática (Grassi et al., 1985).

Os dados da literatura apontam para o envolvimento dos reflexos cardiovasculares não somente na homeostasia de pressão arterial, através de um poderoso controle da função cardíaca e da resistência vascular periférica, mas também na modulação da homeostasia de volume, através da regulação da atividade simpática do nervo renal eferente (ASNRE). A redução da ASNRE influencia, também, a liberação de renina, uma vez que possui influência sobre as células justaglomerulares renais. Esses estudos têm indicado que essa modulação se origina somente em pequeno grau nos baroceptores arteriais, dependendo principalmente dos receptores cardiopulmonares. (Mancia et al., 1973; Mancia et al., 1975; Zehr et al., 1976; Thames, 1977; Stella et al., 1978 e DiBona, 1989).

Dados que corroboram a afirmativa anterior seria a observação de que o congelamento vagal em preparações com desnervação sinoaórtica marcantemente aumenta ASNR eferente, causando vasoconstrição renal (Mancia et al., 1975). Alterações na atividade dos receptores cardiopulmonares, além da alteração na liberação de renina, são acompanhadas de alterações na reabsorção de sódio, sem alterações na hemodinâmica renal (Mancia et al., 1975). Adicionalmente, em ratos, a estimulação prolongada dos receptores cardiopulmonares sensíveis ao volume (estímulo mecânico) com expansão de volume (isotônico) inibe a ASNR eferente sem alterar a atividade simpática das fibras que controlam a resistência periférica (Veelken et al., 1989 e Veelken et al., 1993). Desta forma, os reflexos cardiopulmonares controlam a função excretora e secretora renal, indicando o envolvimento desses mecanismos na homeostasia de volume (Laragh & Sealey, 1973).

Em humanos normais, a atividade de renina plasmática cai durante a elevação passiva das pernas e aumenta durante LBNP não hipotensora, mudanças essas que não são observadas nos pacientes transplantados, indicando que os receptores cardiopulmonares modulam a liberação de renina no homem (Kiowsky & Julius, 1978 e Grassi et al., 1987). Os receptores cardiopulmonares também exercem uma influência negativa sobre a liberação de vasopressina, o que é demonstrado em experimentos com cão onde a inflação de um balão no átrio esquerdo, ou seja, ativação do reflexo, leva a diminuição da vasopressina plasmática e aumento da diurese antes, mas não após, vagotomia bilateral (Baisset & Montastruc, 1957), enfatizando ainda mais o papel dos receptores cardiopulmonares no controle do volume corpóreo. Em humanos a liberação de vasopressina também está sob controle dos receptores cardiopulmonares, entretanto essa modulação só é exercida quando ocorre a ativação concomitante dos baroceptores arteriais (Ferrari et al., 1990).

Vale ressaltar, também, que o controle reflexo da pressão arterial e do volume sangüíneo pelos receptores cardiopulmonares é prejudicado com a idade. Este prejuízo já pode ser visível em indivíduos de meia idade (43 $\pm$ 2 anos), sendo mais marcante em idades mais avançadas (69 $\pm$ 2 anos). Este déficit parece ser devido a um prejuízo dependente da idade nas porções centrais e aferentes do arco-reflexo. A porção

aferente está provavelmente envolvida, pois nos idosos a distensibilidade cardíaca, o maior determinante do sinal do receptor, está reduzida (Ferrari et al., 1990).

Outro aspecto é a influência de fatores humorais sobre o comportamento dos reflexos cardiopulmonares, dentre os quais o peptídeo natriurético atrial (PNA) vem se tornando cada vez mais evidente, principalmente no que concerne ao controle reflexo da freqüência cardíaca (Imaizumi & Takeshita, 1993; Lang & Struthers, 1991 e Cleno et al., 1996). A administração de PNA intravenosamente melhora a resposta de bradicardia reflexa quando os receptores cardiopulmonares são ativados em ratos normotensos (Thomas et al., 1997). Todavia, em ratos espontaneamente hipertensos, o efeito positivo do PNA está reduzido, o que parece estar correlacionado com a hipertrofia cardíaca desenvolvida por esses animais, haja vista que após tratamento farmacológico onde ocorreu redução dos níveis pressóricos e do nível de hipertrofia ventricular esquerda, a influência do PNA sobre as respostas vagais reflexas tornou-se novamente evidente, ao passo que quando houve redução exclusiva da pressão arterial não se conseguiu observar o mesmo comportamento (Thomas et al., 1998).

Os reflexos cardiovasculares sofrem processos de adaptação em diversas doenças cardiovasculares, como hipertensão, infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca (Meyrelles et al., 1996; Meyrelles et al. 1997; Bissoli et al. 2000; Uggere et al., 2000; Ando et al., 2002; Rocha et al. 2003). Eles têm sido extensivamente avaliados na hipertensão (Vasquez et al., 1993; Vasquez et al., 1994; Araújo et al. 1995; Vasquez et al. 1997; Bissoli et al. 2000; Uggere et al., 2000), entretanto, os dados com relação ao comportamento desses reflexos após o infarto do miocárdio não são homogêneos, justificando novos estudos a respeito da sensibilidade dos reflexos cardiovasculares antes e também após tratamento farmacológico de animais com infarto do miocárdio.

2. INFARTO DO MIOCÁRDIO.

As síndromes isquêmicas do coração, a angina de peito e o infarto agudo do miocárdio (IAM), constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade na população de um modo geral. A isquemia consiste na redução do fluxo sanguíneo para

determinada região do organismo e, conseqüentemente, de redução do fornecimento de oxigênio para esta região. No coração, na grande maioria das vezes, a isquemia aparece em decorrência de formação de placa aterosclerótica, desenvolvimento de trombose ou de vasoconstrição patológica, o vasoespasmo (Mill et al., 2001).

O infarto do miocárdio (IM) é seguido de vários processos adaptativos que objetivam manter a homeostasia cardiovascular dentro de limites de normalidade apesar da perda de massa contrátil (Stefanon et al., 1994). Em nível experimental, o rato tem sido utilizado nos estudos de IM dada à facilidade de produção cirúrgica do IM e a elevada sobrevida na fase crônica (Selye et al., 1960). O IAM determina alterações não só no coração, mas em todo o organismo, através de importante ativação neuro-endócrina que consiste de: 1) elevação do tônus simpático; 2) ativação da produção e liberação de peptídeo natriurético atrial (PNA); 3) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A ativação neuro-endócrina determina, portanto, aumento da concentração sanguínea de catecolaminas, angiotensina II (ANG II) e do PNA algumas horas após a instalação do quadro de obstrução coronariana. A intensidade da ativação neuro-endócrina da fase aguda está relacionada à gravidade do infarto e, consequentemente, a morbidade e mortalidade (Sigurdsson & Swedberg, 1994).

Considerando a ação sinérgica existente entre ANG II e o sistema nervoso simpático (SNS) e que a ANG II pode levar ao aumento da liberação de catecolaminas das terminações simpáticas (Lonn et al., 1994), mesmo os pacientes que apresentam níveis normais de catecolaminas circulantes teriam uma potencialização dos efeitos periféricos do SNS. Desta forma, pode-se inferir que em todos os casos de IAM existe uma ativação funcional de SNS (Mill et al., 2001). Na fase aguda do evento, a ativação neuro-endócrina, em particular a descarga simpática, parece ser importante para a manutenção de parâmetros hemodinâmicos, principalmente a pressão arterial, dentro de limites adequados para manter a perfusão tecidual periférica e do miocárdio. A persistência dessa ativação, no entanto, parece trazer mais desvantagens do que vantagens. A descarga simpática sobre o coração aumenta a freqüência cardíaca (FC), o consumo de oxigênio pelo miocárdio, deprime as reservas de substratos de alta

energia, dificulta a perfusão do subendocárdio e diminui o limiar de fibrilação, facilitando o aparecimento de taquiarritmias (Yusuf et al., 1985).

No coração infartado ocorre hipertrofia em todas as regiões não afetadas pela isquemia (Anversa et al., 1985; Mill et al., 1990). O desenvolvimento de hipertrofia compreende uma reação adaptativa complexa do músculo cardíaco dependente da interação de fatores hemodinâmicos, como pré e pós-carga, e metabólicos, como os níveis circulantes de catecolaminas, ANG II (Frohlich, 1989), sendo postulado que a integridade do sistema nervoso simpático parece constituir fator essencial para a ocorrência de hipertrofia cardíaca de diferentes etiologias (Ostman-Smith, 1981). Mill e colaboradores em 1991 observaram que a hipertrofia cardíaca desenvolve-se precocemente após o IAM e depende da integridade simpática. Foi observado que após bloqueio farmacológico crônico do SNS, ocorreu redução da hipertrofia e diminuiu a intensidade da redução da contratilidade no coração infartado (Mill et al., 1991).

No desenvolvimento de sobrecarga hemodinâmica, existem mudanças progressivas na estrutura e função do miocárdio sendo referido, esse processo, como remodelamento cardíaco, o qual se caracteriza por dilatação ventricular, alterações na geometria da câmara e disfunção da bomba cardíaca (Cohn, 1995). Em nível celular as mudanças na estrutura ventricular incluem crescimento dos miócitos (Gerdes & Zimmer, 1994), perda destas células por apoptose ou necrose (MacLellan & Schneider, 1997), e “afrouxamento” dos miócitos (Olivetti et al., 1990), este último fenômeno provavelmente causado pela degradação do suporte das fibras de colágeno em decorrência da ativação de metaloproteinases (Weber et al., 1992; Mann & Spinale, 1998). A indução do IM acarreta em remodelamento das regiões infartadas e não-infartadas do coração (Smits et al., 1995). Na parte infartada o remodelamento estrutural resulta predominantemente de dilatação, cicatrização e redução da espessura do tecido infartado, enquanto que o remodelamento do tecido ventricular remanescente inclui hipertrofia dos miócitos e aumento do conteúdo de colágeno (Anversa et al., 1986; van Krimpen et al., 1991; Smits et al., 1995; Cleutjens et al., 1995). Essas mudanças na parte não-infartada são associadas com um aumento na síntese de DNA (van Krimpen et al., 1991), predominantemente localizado em fibroblastos e células endoteliais (Kuizinga et al., 1992). Finalmente, a progressão do remodelamento pode resultar em

falência cardíaca clínica, uma síndrome associada com sintomas incapacitantes, limitação ao exercício e morte (Sawyer et al., 2002).

Várias evidências indicam que mecanismos inflamatórios possuem um importante papel na fisiopatologia de doenças cardiovasculares (Hansen, 1998). O infarto do miocárdio está associado com uma reação inflamatória, a qual é pré-requisito para o processo de cicatrização e, portanto, para a formação da área de cicatriz após o infarto do miocárdio (IM) (Entman & Smith, 1994; Frangogiannis & Entman, 1998; Mehta & Li, 1999). Espécies reativas de oxigênio (ERO) são moléculas com elétrons desemparelhados em seu orbital externo. Eles possuem o potencial de determinar injúria de forma direta aos miócitos cardíacos e podem estar envolvidos no desencadeamento da cascata inflamatória através de indução por citocinas (Lefer & Granger, 2000; Dhalla et al, 2000).

Tem sido demonstrado que ERO exercem efeito inibitório na função miocárdica “in vivo” e possuem um papel fundamental na patogênese da falência do miocárdio (Bolli, 1988). Citocinas tais como a interleucina-1β (IL-1β) e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) possuem efeito inotrópico negativo em coração isolado (Hosenpud et al., 1989), preparações de músculo papilar (Finkel et al., 1992) e cultura de miócitos (Balligand et al., 1993). Habib e colaboradores identificaram a forma induzida de sintase de óxido nítrico (iNOS) e TNF- α dentro de tecido cardíaco em cardiomiopatia dilatada sendo postulado que a produção local de TNF-α poderia contribuir para a patogênese desta situação pela indução de iNOS no coração. (Habib et al., 1994; Habib et al., 1996).

Ono e colaboradores observaram em 1998 aumento da expressão de citocinas também no tecido não-infartado (Ono et al., 1998), demonstrando que citocinas pró-inflamatórias determinam um importante papel na modulação da função e estrutura do coração. Pacientes com insuficiência cardíaca crônica possuem concentrações elevadas de TNF-α (Levine et al., 1990; Matsumori et al., 1994), que é capaz de deprimir a contratilidade de músculo papilar isolado em hamster (Hegewisch et al., 1990). Também a IL-1β tem demonstrado possuir efeito deletério sobre a contratilidade cardíaca em preparações de coração de ratos isolado (Hosenpud et al., 1989). Essas

citocinas são capazes de aumentar a produção de óxido nítrico (NO) em miócitos de ratos pela indução da expressão do gene de iNOS (Pisky et al., 1995).

2.1. ATIVAÇÃO NEUROHUMORAL APÓS INFARTO DO MIOCÁRDIO.

Pacientes com IAM apresentam uma marcante ativação neurohumoral, principalmente nas primeiras setenta e duas horas após o infarto, quando virtualmente todas as medidas de fatores neurohumorais estão aumentadas. Entretanto, a extensão e o modo como cada sistema é ativado varia amplamente. Esta ativação persiste em torno de sete a dez dias, quando os níveis circulantes desses fatores começam a retornar ao normal na maioria dos pacientes, a não ser que haja evolução para a insuficiência cardíaca onde o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o peptídeo natriurético atrial parecem permanecer cronicamente ativados (Tan et al., 1989; Ngo et al., 1989; McMurray et al., 1990; Vaughan et al., 1990)

A estimulação do sistema nervoso simpático ocorre imediatamente após o infarto e a extensão de sua ativação parece estar relacionada com o tamanho do infarto e o nível de disfunção ventricular esquerda (Nadeau & Champlain, 1979; McAlpine et al., 1988; Murray et al. 1988), apesar de que níveis elevados de catecolaminas são observados mesmo em pacientes com porções pequenas de infarto do miocárdio e sem evidência de disfunção ventricular esquerda (Karlsberg et al., 1981; McAlpine et al., 1988; McMurray et al., 1990) Os efeitos dessa ativação já foram comentados anteriormente e será dado maior atenção neste momento, portanto, aos fatores humorais.

2.1.1. ATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA) APÓS O INFARTO DO MIOCÁRDIO.

A ativação do SRAA também ocorre precocemente no pós-infarto na maioria dos pacientes, entretanto o pico de ativação ocorre um pouco mais tarde do que aquele das catecolaminas (Michorowski & Ceremuzynski, 1983; Vaney et al., 1984; McAlpine et al., 1988; McMurray et al., 1990). Em nível mais precoce esta estimulação aparenta

acontecer apenas nos pacientes com disfunção ventricular esquerda (McAlpine et al., 1988; Michorowski & Ceremuzynski, 1983). Entretanto, após setenta e duas horas quase todos os pacientes apresentam aumento da atividade de renina plasmática independente da área infartada e da função ventricular (McAlpine et al., 1988). A razão para o atraso no pico de ativação pode estar relacionada com a supressão da liberação de renina pelos elevados níveis circulantes de arginina vasopressina (AVP) (Vander, 1968; Keeton & Campbell, 1980).

Fatores relacionados com o aumento da atividade de renina plasmática (ARP) poderiam ser: redução aguda do fluxo sanguíneo renal, aumento da atividade do nervo renal e do tônus simpático (Vender, 1967; Davis et al., 1976). A elevação da ARP, assim como o aumento da atividade simpática, tem sido associados com o incremento da mortalidade após o infarto (Michorowski & Ceremuzynski, 1983; Schaller et al., 1987). Essa ativação pode estar relacionada com arritmia ventricular (Michorowski & Ceremuzynski, 1983), extensão do dano ao miocárdio (Veney et al., 1982) e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (Dargie et al., 1987).

O sistema renina angiotensina exerce sua influência sobre o organismo não somente devido a seus componentes circulantes (ou seja, o braço endócrino do sistema), mas também através de sistemas renina angiotensina parácrinos localizados em vários tecidos, dentre eles o cardíaco (Lindpaintner & Ganten, 1991). Esse metabolismo local de peptídeos envolvendo o sistema renina angiotensina exerce um importante papel na homeostasia circulatória local, neurotransmissão e no processo de crescimento tecidual (Allen et al., 1988). A atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) aumenta no coração após o infarto, antes mesmo do desenvolvimento dos sinais hemodinâmicos de insuficiência cardíaca, sendo que esta atividade é maior no tecido cicatricial do que no restante do ventrículo. Como os vasos sanguíneos desta região drenam para o tecido ventricular remanescente, o aumento da atividade da ECA no tecido fibroso da cicatriz do infarto poderia determinar maior concentração de ANG II e redução de bradicinina para o tecido ventricular viável, contribuindo, assim, para a fibrose reativa e também para a hipertrofia do músculo ventricular que sobreviveu ao infarto (Busatto et al., 1997).

Em 2000, mais um nível de complexidade foi descoberto para esse sistema de regulação, através da identificação e caracterização de uma nova zinco-metaloproteinase humana com considerável homologia com a ECA. Essa enzima (ECA 2) é expressa predominantemente em células endoteliais dos vasos do coração e rins e, apesar da homologia com a ECA, funciona mais como uma carboxipeptidade que como uma dipepdil-carbixipeptidase. A ECA 2 transforma angiotensina I (ANG I) em angiotensina-1,9 (ANG-1,9) e ANG II em angiotensina-1,7 (ANG-1,7) e aparenta ser insensível à ação dos inibidores da ECA clássicos (Tipnis et al., 2000; Donoghue et al., 2000). Em 2002 um papel fisiológico para a ECA 2 foi introduzido em um estudo utilizando camundongos com ablação do gene para esta enzima. A perda de ECA 2 não determinou significantes alterações na pressão arterial, entretanto levou a severo prejuízo da função cardíaca, produzindo uma grande redução na contratilidade cardíaca e redução da espessura da parede ventricular esquerda sem fibrose cardíaca ou hipertrofia. Além disso, os camundongos "*knockout*" para a ECA 2 apresentaram elevação das concentrações plasmáticas de ANG II e, quando os camundongos foram submetidos ao "*knockout*" duplo da ECA e ECA 2, esses níveis retornaram ao normal, o que sugere uma ação contra-regulatória da ECA 2 sobre a ECA e que as disfunções observadas nos animais "*knockout*" para ECA 2 podem ser atribuídas ao aumento dos níveis de ANG II (Crackower et al., 2002).

Em 2004 Ishiyama e colaboradores estudaram o efeito da isquemia do miocárdio sobre a expressão cardíaca da ECA e ECA 2 na presença ou não de bloqueio sistêmico dos receptores AT_1 da ANG II utilizando losartan e olmesartan. Vinte e oito dias após a ligadura coronariana houve elevação dos níveis plasmáticos de ANG 1, ANG II, ANG-1,7e aldosterona comparado com os animais controle (sham operados). Proporcionalmente os níveis de ANG II elevaram mais do que os níveis de ANG-1,7 (6,5 e 1,7 vezes, respectivamente), indicando um aumento na formação de ANG II e redução de ANG-1,7. Além disso, foi observado redução do RNAm para receptor AT_{1A} sem alterações nos RNAm para a ECA e ECA 2. O bloqueio dos receptores AT_1 determinou um grande aumento nos níveis de RNAm para a ECA 2 associado com restauração do RNAm para o receptor AT_{1A} e aumento nos níveis das diversas formas de angiotensina. Em contraste, a co-administração de um antagonista seletivo para o

receptor AT_2 de ANGII não possuiu efeito sobre a elevação de RNAm de ECA 2. Analisados em conjunto esses resultados sugerem que os antagonistas de receptor AT_1 da ANG II poderiam determinar regulação para cima da expressão da ECA 2, o que poderia contribuir para seus efeitos benéficos por facilitar a formação de ANG-1,7 cardíaca após o infarto (Ishiyama at al., 2004)

2.1.2. VASOPRESSINA E PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL.

Os níveis de AVP plasmáticos aumentam rapidamente em todos os pacientes com IAM (Schaller et al., 1987; McAlpine et al., 1988). Após setenta e duas horas seus níveis circulantes geralmente retornam ao normal, entretanto, pacientes com insuficiência cardíaca mantém níveis elevados de AVP de sete até dez dias após o infarto (McAlpine et al., 1988). O aumento de AVP imediatamente após o infarto pode estar relacionado com o nível de ativação de outros sistemas neuro-endócrinos, alterações hemodinâmicas e cardíacas e, ainda, com o estresse associado ao IAM (Thames & Schmid, 1979; Thames et al., 1980; Bichet et al., 1986). Estudos em animais têm demonstrado que a secreção de AVP é modulada não somente por alterações da osmolaridade plasmática, mas também por modificações no volume sanguíneo (Thames & Schmid, 1981; Quillen & Cowley, 1983; Oliver et al., 1990). Também foi demonstrado que as referidas modificações no volume sanguíneo atuam alterando a influência inibitória dos baroceptores arteriais sobre a secreção de AVP por meio de modificações na pressão arterial (Claybourgh & Share, 1973; Thames & Schmid, 1981), ou, de forma mais efetiva, pela modificação da influência inibitória originada dos receptores cardiopulmonares através de alterações no conteúdo sanguíneo intratorácico (Quillen & Cowley, 1983; Wang et al., 1988; Shiraishi et al., 1990). Giannattasio e colaboradores em 1993 demonstraram que a AVP em humanos é modulada, até certo ponto, pelos receptores cardíacos de volume, somente quando existem grandes alterações do volume sanguíneo central (Giannattasio et al., 1993), como acontece no IAM.

Níveis elevados de AVP têm demonstrado serem capazes de promover espasmo vascular coronariano, infarto do miocárdio, arritmias e morte súbita (Rouleau et al.,

1991). Além disso, o efeito antinatriurético da AVP pode também contribuir para a hiponatremia, sobrecarga de volume e congestão pulmonar de pacientes no pós-infarto (Col et al., 1984).

O PNA também possui seus níveis plasmáticos elevados após o IAM de forma aguda (Ngo et al., 1989; Svanegaard et al. 1989; Vaughan et al., 1990), entretanto, ao contrário de outros hormônios, suas concentrações permanecem elevadas em todos os pacientes com disfunção ventricular esquerda (Ngo et al., 1989; Vaughan et al., 1990), o que perdura por pelo menos três semanas após o infarto (Vaughan et al., 1990). Esse aumento na síntese de PNA ocorre não somente no átrio, mas também no ventrículo, sendo a síntese ventricular maior em pacientes com infartos do miocárdio extensos (Galipeau et al., 1988; Jougasaki et al., 1990).

O PNA, em condições experimentais, é capaz de inibir a liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas, sensibilizar os baroceptores e, desta maneira, diminuir a ativação central do sistema nervoso simpático. Adicionalmente, inibe a formação de renina, bem como a propriedade da ANG II de estimular a sede e a secreção de AVP e aldosterona (Laragh, 1985). Antunes-Rodrigues e colaboradores em 1985 demonstraram que injeções de PNA na região antero - ventral do terceiro ventrículo (AV3V) acarretam em uma inibição dose-dependente da indução de sede pela ANG II em ratos (Antunes-Rodrigues et al., 1985).

3. CONTROLE REFLEXO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR APÓS O IAM.

Vários trabalhos têm demonstrado haver alterações nos componentes reflexos de controle do sistema cardiovascular, principalmente com relação ao barorreflexo arterial (BA) e ao reflexo cardiopulmonar, após o IAM. Entretanto, os resultados são bastante variáveis e por vezes conflitantes parecendo depender do tipo de animal utilizado (rato, cão ou coelho), da espécie, do tempo após o infarto que o experimento foi realizado e ainda da localização do infarto e do nível de disfunção ventricular existente.

Meyrelles e colaboradores observaram a manutenção da sensibilidade de ambos os reflexos um dia após o IAM em ratos Wistar enquanto que decorridos trinta dias do

procedimento do infarto foi observado aumento do ganho do barorreflexo arterial sobre o controle da FC, ao passo que o reflexo cardiopulmonar estimulado quimicamente (Reflexo Bezold-Jarisch) apresentou-se com redução de sensibilidade ao controle da PAD e FC. Foi postulado que o aumento da sensibilidade do barorreflexo arterial poderia ser um mecanismo compensatório para o prejuízo do reflexo Bezold-Jarisch, contribuindo para a manutenção da PAM e FC nos níveis baixos observados por esses pesquisadores (Meyrelles et al. 1996; Meyrelles et al., 1997).

No modelo experimental de indução de insuficiência cardíaca pela adriamicina, em ratos Wistar, não se observa alteração da sensibilidade do BA mesmo após seis semanas da indução da disfunção ventricular (Rabelo et al., 2001). Em ratos Sprague-Dawley, ao contrário dos ratos Wistar, a sensibilidade do BA apresenta-se prejudicada em um período aproximado de quatro semanas após o procedimento de infarto (DiBona & Sawin, 1994; Kruger et al., 1997; Francis et al., 2001)

Em cães, observa-se prejuízo do BA nos animais após quatro semanas do procedimento de infarto e, após a desnervação regional do ventrículo esquerdo, ou seja, eliminação das aferências cardíacas deste local, ocorre retorno da sensibilidade do BRA aos níveis basais medidos anteriormente ao IAM, indicando também uma inter-relação entre os dois reflexos, porém no sentido contrário ao observado em ratos Wistar, ou seja, em cães o prejuízo do controle reflexo da FC após o infarto do miocárdio poderia estar relacionado com aumento de impulsos dos receptores do ventrículo esquerdo (Minisi et al., 2002). Tal fato é corroborado pela observação de que a estimulação direta dos receptores ventriculares em cães acarreta em mudanças na sensibilidade do BA similares às observadas após o infarto do miocárdio (Holmberg et al., 1983; Panzenbeck et al.; 1989; Cerati & Schwartz, 1991).

Rocha e colaboradores em 2003 observaram, em coelhos, na fase aguda do IM, trinta minutos após a oclusão coronariana, um aumento das respostas ao estímulo dos quimioceptores carotídeos e dos receptores cardíacos quimiossensíveis, ao passo que houve redução do controle reflexo pelos barorreceptores arteriais (Rocha et al., 2003). Em humanos, quatro semanas após o IAM o BA encontra-se deprimido, sendo a perda da sensibilidade mais marcante nos pacientes com disfunção ventricular severa (Ando et al., 2002).

Com relação ao reflexo cardiopulmonar, como descrito acima, é observado redução da sensibilidade do reflexo Bezold-Jarisch, cronicamente em ratos Wistar e de forma aguda em coelhos (Meyrelles et al., 1997; Rocha et al., 2003). DiBona e Sawin avaliaram a regulação reflexa da atividade do nervo renal na insuficiência cardíaca em ratos Sprague-Dawley entre três e quatro semanas após o procedimento de infarto, através do estudo do BA e do reflexo cardiopulmonar estimulado mecanicamente por sobrecarga de volume com salina isotônica. Foi observada uma atenuação marcante do controle reflexo da atividade simpática do nervo renal tanto pelos baroceptores arteriais como pelos cardiopulmonares o que foi atribuído a anormalidades periféricas em nível de receptor (DiBona & Sawin, 1994). Portanto, assim como o Reflexo Bezold-Jarisch (RBJ), o reflexo cardiopulmonar estimulado mecanicamente apresenta-se prejudicado cronicamente em ratos Sprague-Dawley.

Dados do nosso laboratório (Uggere et al., 2004) indicam uma não alteração da sensibilidade do reflexo cardiopulmonar sensível ao volume agudamente após o IM (um dia) em ratos Wistar, assim como o observado para o RBJ. Entretanto, não é de nosso conhecimento que esse reflexo sensível ao volume tenha sido avaliado cronicamente em ratos Wistar e, dada à variabilidade de resultados observados na literatura de acordo com a espécie, seria justificado um estudo para a observação do comportamento deste componente reflexo do controle cardiovascular em ratos Wistar com infarto crônico do miocárdio.

Além disso, a literatura demonstra que a inibição do SRAA determina normalização da sensibilidade do BA, contribuindo para seus efeitos benéficos. Tratamento com antagonista da angiotensina II por três semanas de ratos Wistar-Kyoto (WKY) após IAM determinou normalização da sensibilidade do BA sobre o controle da FC e atividade simpática do nervo renal, com efeito mais pronunciado sobre o controle da FC (Nishizawa et al., 1997). Entretanto, os efeitos do uso crônico de drogas que inibem o SRAA, como os IECA e antagonistas da ANG II, não foram determinados em ratos Wistar.

Baseado nisso, este trabalho objetiva estudar o comportamento do reflexo cardiopulmonar sensível ao volume trinta dias após o IAM em ratos Wistar e ainda,

verificar a sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares (incluindo o RBJ) após o tratamento crônico com enalapril dos animais infartados.

II. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GERAL:

Avaliar o efeito do tratamento crônico com enalapril sobre o comportamento do reflexo cardiopulmonar, estimulado química e mecanicamente, em ratos Wistar infartados cronicamente.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar os reflexos cardiopulmonares trinta dias após o infarto do miocárdio:
  - Avaliar o comportamento do reflexo cardiopulmonar estimulado quimicamente, ou seja, Reflexo Bezold-Jarisch (RBJ).
  - Avaliar o comportamento do reflexo cardiopulmonar estimulado mecanicamente, por expansão de volume, ou seja, reflexo cardiopulmonar sensível ao volume (RCSV).
- Avaliar a influência do tratamento precoce com inibidor da enzima conversora de angiotensina (Enalapril), sobre o comportamento dos Reflexos Cardiopulmonares:
  - Avaliar se existe alteração da sensibilidade detectada para o RBJ e RCSV nos ratos infartados e tratados com o IECA.
- Avaliar o efeito do tratamento crônico com enalapril sobre a hipertrofia cardíaca e pulmonar, se existentes, dos ratos infartados.

III. MATERIAL E MÉTODOS:

1. Animais experimentais:

Neste estudo foram utilizados ratos WISTAR machos (*Rattus norvegicus albinus*) que foram ou não (grupo controle) submetidos à cirurgia de ligamento da artéria coronariana esquerda (grupo infartado) ou à cirurgia fictícia (grupo SHAM), com peso inicial de aproximadamente 200 – 250 gramas e idade entre três e quatro meses, fornecidos pelo Biotério de pesquisa do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Os ratos foram divididos em grupos tratados e não tratados com enalapril (E) (Sigma Chemical CO., St. Louis, MO, EUA), uma droga do grupo dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). A divisão dos grupos experimentais encontra-se esquematizada abaixo:

- GRUPO CON (n=9): animais não submetidos à cirurgia.
- GRUPO SHAM (n=9): animais submetidos à cirurgia fictícia.
- GRUPO INF (n=7): animais submetidos à cirurgia de ligação da artéria coronariana esquerda.
- GRUPO CONE (n=8): animais não submetidos à cirurgia tratados com enalapril
- GRUPO SHAME (n=7): animais submetidos à cirurgia fictícia tratados com enalapril.
- GRUPO INFE (n=7): animais submetidos à cirurgia de ligação da artéria coronariana esquerda tratados com enalapril.

Os ratos foram colocados em gaiolas metabólicas, mantidos em sala com temperatura constante e ciclo claro/escuro de 12 horas. Recebiam água e ração “ad libitum”. A droga foi administrada aos grupos tratados, diariamente, via intra-peritoneal. Os grupos não tratados recebiam aplicação diária do mesmo volume utilizado nos grupos tratados, contendo apenas o veículo (salina 0,9%). O tratamento foi feito por um período de 30 dias utilizando dose de 10 mg Kg^{-1} dia^{-1} de enalapril.

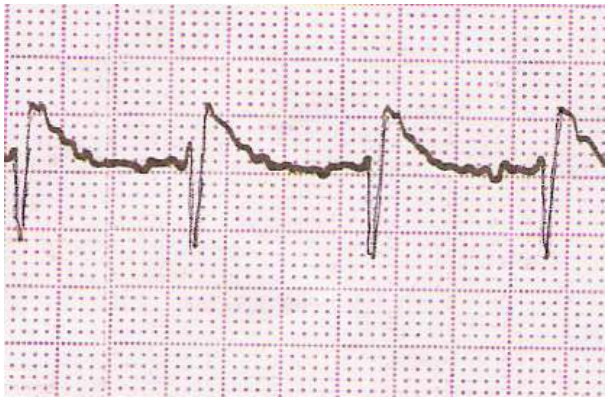
2. Procedimento de indução do infarto agudo do miocárdio:

O procedimento cirúrgico adotado foi baseado nos trabalhos de Johns e Olson (1954) e de Selye e colaboradores (1960). Os animais foram anestesiados com halotano (Cristália, Itapira-SP), em seguida foi feita uma toracotomia do lado esquerdo entre o terceiro e quarto espaço intercostal. O músculo peitoral foi separado e as costelas expostas. O coração foi, então, gentilmente exteriorizado. A artéria coronariana descendente anterior esquerda foi ligada aproximadamente a 3 mm distal à sua origem através do uso de fio de mononylon 6-0. Após o coração ter sido recolocado e o tórax fechado, através de uma ligadura em bolsa previamente preparada, os animais retornavam à respiração normal. O procedimento cirúrgico do infarto, após a abertura do tórax, durava no máximo trinta segundos. A ligadura coronariana assim realizada leva, na maior parte dos casos, a um infarto extenso da parede ântero-lateral do ventrículo esquerdo (Pfeffer et al., 1979). O grupo SHAM passou pelas mesmas etapas citadas acima com exceção da ligadura da artéria coronariana.

2.1- Eletrocardiograma – avaliação da presença de infarto do miocárdio:

Para avaliar a presença do infarto do miocárdio, os animais (INF e INFE) foram submetidos à eletrocardiografia convencional com utilização de eletrocardiógrafo (Anamed modelo 8200) três dias após a cirurgia. A constatação do desvio do eixo elétrico médio do complexo QRS para a direita, a alta incidência de ondas Q profundas ou a redução da amplitude do QRS na derivação D1 (Santos & Masuda, 1991) indicava sucesso na ligadura coronariana (figura 1). Esse procedimento foi realizado para otimizar os experimentos, entretanto, posteriormente, todos os corações eram avaliados macroscopicamente e, nos grupos infartados (INF e INFE), a área isquêmica foi quantificada como se descreve abaixo.

A



B

Figura 1: Registro eletrocardiográfico, na derivação bipolar D1, de um animal não infartado (painel A) e de outro do grupo infartado (painel B), dois dias após a ligadura da artéria coronária. O painel B mostra a inversão do complexo QRS e alteração da onda T, indicando a existência de infarto.

2.2 - Avaliação da área de infarto e hipertrofia. Peso das vísceras:

Ao final do protocolo experimental, os ratos foram sacrificados e o coração retirado e perfundido com solução salina (NaCl 0,9%) através do coto aórtico, por cerca de três minutos, para melhor retirada do sangue das câmaras cardíacas. Em seguida, o coração foi aberto e o ventrículo direito (VD) separado do ventrículo esquerdo (VE). O septo interventricular foi considerado parte do VE. Os pesos úmido e seco foram corrigidos pelo peso corporal para estimar a hipertrofia cardíaca. Nos corações dos ratos infartados (INF e INFE), a área viável do VE foi separada da área infartada, sendo esta identificada macroscopicamente como a região de cicatriz. Após a dissecção sob lupa, a cicatriz e o restante do VE foram posicionados e delineados sobre papel milimetrado para obtenção de medidas de sua superfície em mm^2 (Mil et al., 1991). Os corações com área de infarto inferior a 20% e superior a 45% foram descartados dos grupos infartados.

Fígado, pulmões e rins também foram retirados e submetidos à obtenção do peso úmido em balança analítica, depois de retirada do excesso de sangue. Na seqüência, estas vísceras juntamente com o VD, VE e, nos infartados, a área de cicatriz e o VE remanescente, foram colocados em estufa a 100°C por vinte e quatro horas para a medida do peso seco.

3. Protocolo experimental:

Os ratos eram submetidos aos procedimentos cirúrgicos (SHAM e INF) e em seguida colocados em gaiolas individuais para observação. Após a recuperação os animais foram posicionados em gaiolas metabólicas. Antes, os animais recebiam aplicação intra-peritoneal de enalapril (SHAME, INFE) ou de veículo (SHAM, INF). Quarenta e oito horas depois do procedimento cirúrgico foi realizado o eletrocardiograma (ECG) dos ratos submetidos à indução do infarto. Apenas os animais considerados positivos para o infarto ao ECG (ver acima) continuavam no protocolo experimental, sendo os demais descartados. Também foram posicionados em gaiolas metabólicas animais WISTAR controle com e sem tratamento (grupos CON e CONE).

Depois do período de trinta dias os animais eram anestesiados com tiopental (50 mg. Kg^{-1}; Cristália, São Paulo-SP) para que fosse possível o cateterismo da artéria e veia femorais. No mínimo doze horas depois eram feitos os registros hemodinâmicos basais de PAM e FC, em seguida eram feitas as avaliações dos reflexos cardiopulmonares e ao final os ratos eram sacrificados por meio de injeção "in bolus" de anestésico, quando o coração, pulmão, fígado e rins eram, então, removidos para a pesagem (peso úmido). Os ventrículos esquerdo e direito foram separados para avaliação de hipertrofia. Quando presente, a porção do VE infartada era separada do restante, para avaliação da sua área e do percentual do ventrículo esquerdo infartado. Após o peso úmido as vísceras foram posicionas em estufa por 24 horas à 100°C e, em seguida, foi feita a pesagem (peso seco).

3.1- Registros hemodinâmicos:

Os registros de PAM e FC foram obtidos por meio de cateter implantado na artéria abdominal via artéria femoral esquerda. A veia femoral esquerda também foi cateterizada para que fosse possível as futuras administrações de drogas e infusão de salina durante as avaliações dos reflexos cardiovasculares. Os cateteres foram confeccionados utilizando-se um tubo de polietileno PE-50 (Clay a Aams, Parsippany, EUA) de 15 cm de comprimento, unidos a um PE-10 de 5 cm por meio de aquecimento sob mandril.

Sob influência anestésica do tiopental os cateteres foram implantados através de manobras cirúrgicas que consistiam de uma incisão na região inguinal em direção ao feixe vásculo-nervoso. Após o isolamento da artéria foi introduzida a extremidade do PE-10, previamente heparinizado (40 U/ml). A outra extremidade do cateter foi dirigida por meio de um trocáter sob a pele do dorso do animal até a região mediocervical posterior e fixadas por um fio de sutura, sendo o mesmo procedimento adotado para a cateterização venosa.

As medidas hemodinâmicas foram feitas conectando-se os animais (via cateter arterial) à um transdutor de pressão (Spctramed-Statham, P23XL, USA) acoplado a um

sistema de aquisição de dados biológicos (Biopac system, MP100, Santa Bárbara, CA, EUA).

3.2- Protocolo 1 – Avaliação do Reflexo Bezold-Jarisch (RBJ):

O Reflexo de Bezold-Jarisch foi ativado quimicamente pela injeção intravenosa *in bolus* de doses crescentes de serotonina (SER, 4 a 32 $\mu g\ kg^{-1}$; Sigma Chemical Co., St. Luis, MO, EUA). Para administração das doses de serotonina, o cateter venoso foi conectado a uma microseringa (Hamilton, EUA), através de um cateter de polietileno (PE 10), preenchido com salina. O tempo de injeção foi de aproximadamente 6 segundos e foi utilizado um volume de 100 µl (volume previamente testado e que não é capaz de estimular o reflexo) de salina para possibilitar a penetração da substância através do cateter de polietileno. Entre cada dose foi dado um intervalo de 15 minutos.

O reflexo foi identificado por reduções dose-dependentes na freqüência cardíaca e pressão arterial diastólica, simultaneamente, e foi avaliado através do valor relativo máximo de queda da FC e PAD após cada dose de serotonina (Bissoli et al., 2000).

3.3- Protocolo 2 – Avaliação do Reflexo Cardiopulmonar Sensível ao Volume (RCSV):

O RCSV foi avaliado através da influência inibitória deste reflexo sobre a excreção renal de volume e sódio quando estimulado mecanicamente através de expansão do volume corporal com salina isotônica.

Para tanto, os ratos foram anestesiados com tiopental *IV* em quantidade mínima para promover anestesia superficial e a bexiga foi cateterizada. Em seguida, os animais eram posicionados em gaiola de contenção. Durante a recuperação os animais permaneceram duas horas sob infusão salina intra-venosa (55 µL/min.) para melhorar a excreção renal de sódio e água. Estes níveis tentem a se estabilizar e permanecerem constantes por aproximadamente cento e vinte minutos depois do início da infusão (Cabral et al., 1997).

Depois do equilíbrio e estabilização das respostas excretoras renais, foi coletado amostra controle de urina durante período de vinte minutos. Em seguida, através de sobrecarga de salina e, consequentemente, expansão do volume corporal, promoveu-se à ativação do RCVS. Para tanto, foi realizada infusão *IV* de volume de salina correspondendo a aproximadamente 1,5% do peso corporal de cada animal, durante dois minutos, por meio de uma bomba de infusão (modelo 600-900 V, Harvard Apparatus, Dover, MA, EUA). Este procedimento é suficiente para ativar o RCVS obtendo-se a inibição da atividade do nervo renal simpático eferente (ANRSE) e, como resultado, aumento da excreção de volume e sódio urinários. O volume e tempo de infusão utilizados são suficientes para determinar um platô de inibição da atividade simpática do nervo renal (Veelken et al., 1994; Uggere et al., 2000). O ramo sensível ao volume do reflexo cardiopulmonar foi quantificado, então, pela medida de volume e sódio urinários durante dois minutos de expansão do volume corpóreo, sendo uma medida indireta da queda máxima observada na atividade do nervo renal simpático eferente (ANRSE).

O volume urinário (VU) foi determinado gravimetricamente e a concentração de sódio urinário (NaU) através de um fotômetro de chama (Micronal apparatus, modelo B, São Paulo, SP, Brasil). Os valores obtidos foram normalizados pelo peso dos rins dos animais experimentais e expressos em µL/g/min, no caso do volume e, mEq/g/min, no caso do sódio urinário.

4. Análise estatística:

Os resultados foram apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). Para análise estatística dos valores basais de PAM e FC, peso corporal, peso das câmaras cardíacas, das vísceras, dos valores de hipertrofia cardíaca, das mudanças provocadas pelo RCVS, foram efetuados análise de variância (ANOVA) de uma via. Para a análise estatística das mudanças na FC e PAD provocadas pelo reflexo Bezold-Jarisch foi efetuado análise de variância (ANOVA) de duas vias. O teste *post-hoc* utilizados para cada caso foi o teste de Fisher para comparações múltiplas.

IV. RESULTADOS

1. Peso corporal e peso das câmaras cardíacas:

Na tabela 1 encontram-se os resultados dos dados ponderais obtidos dos animais nos diferentes grupos, com relação ao peso corporal e ao peso úmido das câmaras cardíacas analisadas. O grupo INF apresentou peso corporal final inferior aos demais grupos experimentais. Também foram encontradas diferenças entre o grupo INF e os demais no peso úmido do ventrículo direito, ventrículo esquerdo e nas relações destas câmaras com o peso corporal final. O peso do VE do grupo INFE também foi diferente dos grupos CON e SHAM (com ou sem tratamento), mas não o foi estatisticamente do grupo INF. O peso úmido da área infartada do grupo INFE foi superior e estatisticamente diferente do grupo INF, apesar de percentuais de área infartada semelhantes, sugerindo que a extensão da área infartada inicial também deve ter sido similar no grupo não tratado e no tratado com enalapril. Também não houve diferença estatística entre os valores de área não infartada do ventrículo esquerdo entre os grupos INF e INFE.

Tabela 1: Peso corporal e peso úmido das câmaras cardíacas dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento farmacológico.

	CON	CONE	SHAM	SHAME	INF	INFE
PCf (g)	330±6	313±7	328±8	313±6	299±5**	311±3
VD (mg)	167±12	162±11	194±9	169±11	229±10**	170±13
VD/PCf (mg/g)	0,52±0,02	0,52±0,05	0,57±0,03	0,54±0,04	0,78±0,08**	0,55±0,04
VE (mg)	687±35	664±29	722±19	667±18	542±13**	598±15**
VE/PCf (mg/g)	2,06±0,07	2,14±0,13	2,14±0,05	2,13±0,10	1,74±0,01**	1,95±0,03
ANI (mg)	-	-	-		482±15	528±15
AI (mg)	-	-	-		54±9	69±8#
AI (%)	-	-	-		26,8±2	26,5±2

PCf: peso corporal final; VD: ventrículo direito; VD/PCf: relação ventrículo direito e peso corporal final; VE: ventrículo esquerdo; VE/PCf: relação ventrículo esquerdo e peso corporal final; ANI: área não infartada do VE; AI: área infartada do VE; AI (%): percentual da área do VE ocupado pela área de cicatriz. Os valores representam a média ± EPM. *Versus CON; #Versus INF. Um símbolo = $p<0,05$; dois símbolos = $p<0,01$.

Na Tabela 2, estão apresentados os resultados de peso seco das câmaras cardíacas analisadas. Pode-se observar que somente as diferenças encontradas com relação ao VD e a relação (VD/PCF) continuam existindo. A diferença com relação ao VE e a relação VE/PCF desaparecem. Esses resultados indicam claramente uma hipertrofia do VD que é revertida pelo tratamento com enalapril.

Com relação ao VE esta observação se torna mais difícil, uma vez que nos ratos infartados parte do VE está ocupada por outro tipo de tecido, o cicatricial, de espessura bem menor do que a da parede muscular miocárdica. Porém, tomando por base que o peso seco do VE não difere entre os diferentes grupos experimentais, é de se esperar que a hipertrofia do tecido ventricular remanescente seja a responsável para que esse resultado fosse verificado com a presença da área de cicatriz. Os dados de peso úmido indicam um aumento de peso da área cicatricial, o que indica redução do nível de hipertrofia da área remanescente.

Tabela 2: Peso seco das câmaras cardíacas dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento farmacológico.

	CON	CONE	SHAM	SHAME	INF	INFE
VD (mg)	35±4	34±5	39±3	36±5	76±10**	38±3
VD/PCf (mg/g)	0,12±0,01	0,11±0,02	0,12±0,05	0,11±0,03	0,26±0,06**	0,12±0,01
VE (mg)	152±21	142±11	158±10	149±16	130±6	139±6
VE/PCf (mg/g)	0,47±0,06	0,45±0,04	0,49±0,03	0,47±0,05	0,43±0,01	0,46±0,02

VD: ventrículo direito; VD/PCf: relação ventrículo direito e peso corporal final; VE: ventrículo esquerdo; VE/PCf: relação ventrículo esquerdo e peso corporal final. Os valores representam a média ± EPM. *Versus CON; #Versus INF. Um símbolo = $p<0,05$; dois símbolos = $p<0,01$.

Portanto, os resultados correspondem aos encontrados em literatura indicando hipertrofia das câmaras cardíacas (Stefanon et al.,1994; Meyrelles et al., 1997) e que a hipertrofia do VD responde melhor ao tratamento crônico com enalapril (Milanez et al., 1997). As figuras 2 e 3 apresentam, também, os resultados de hipertrofia do VD e VE, respectivamente.

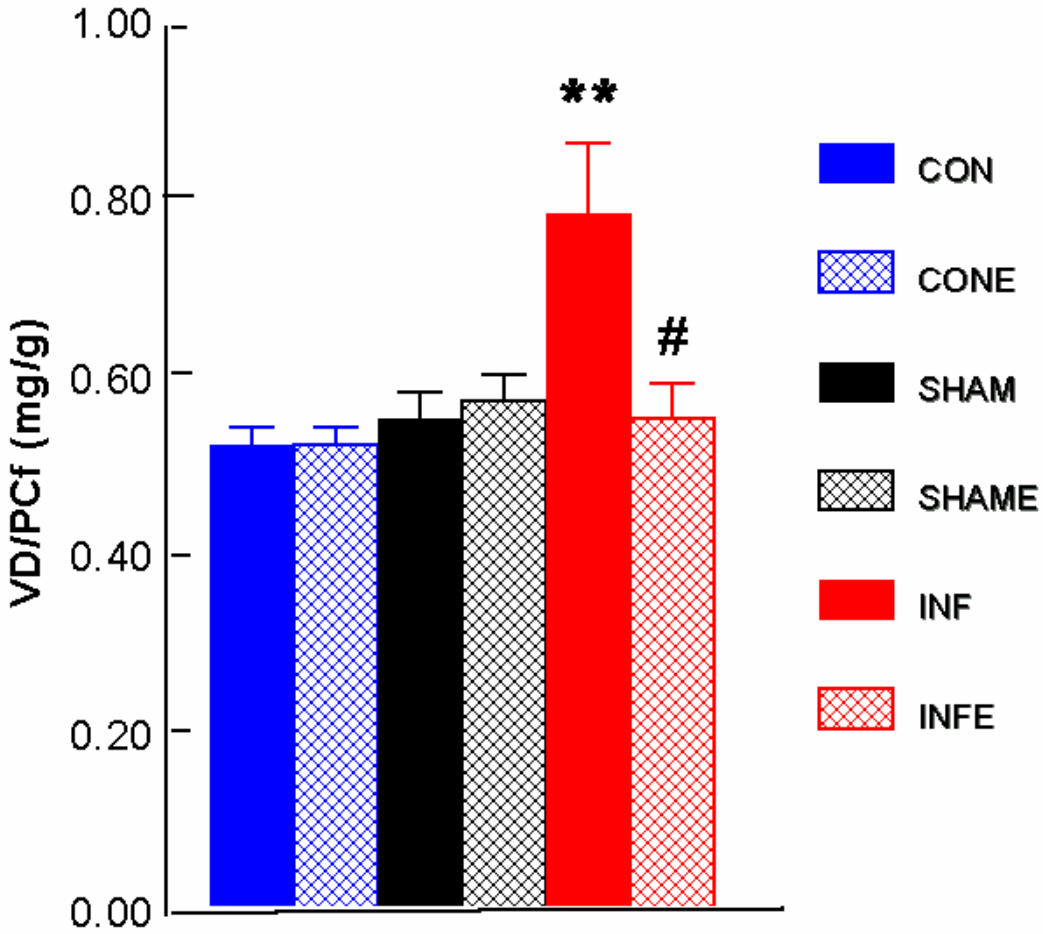
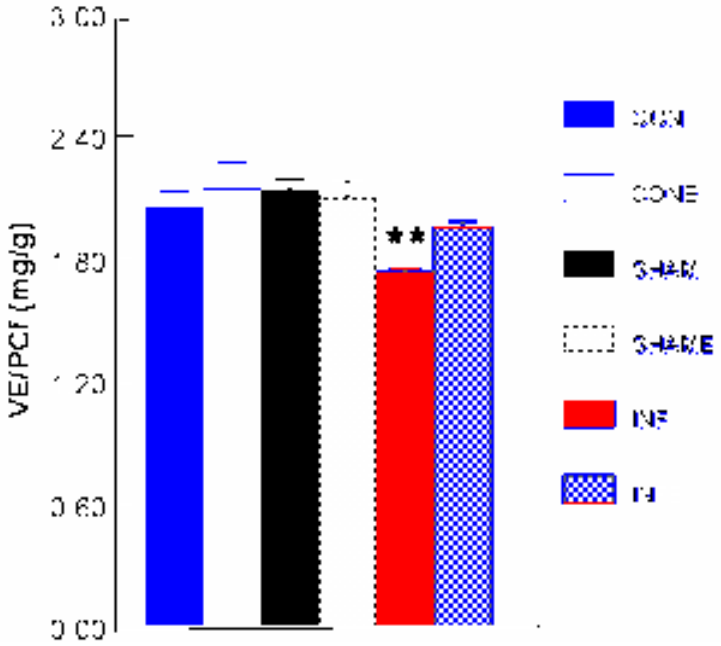


Figura 2: Efeito do tratamento com enalapril sobre a hipertrofia do ventrículo direito dos ratos controle, sham e infartado (peso úmido). **p<0,01 em relação aos ratos CON. #p<0,05 em relação aos ratos INF.

A



B

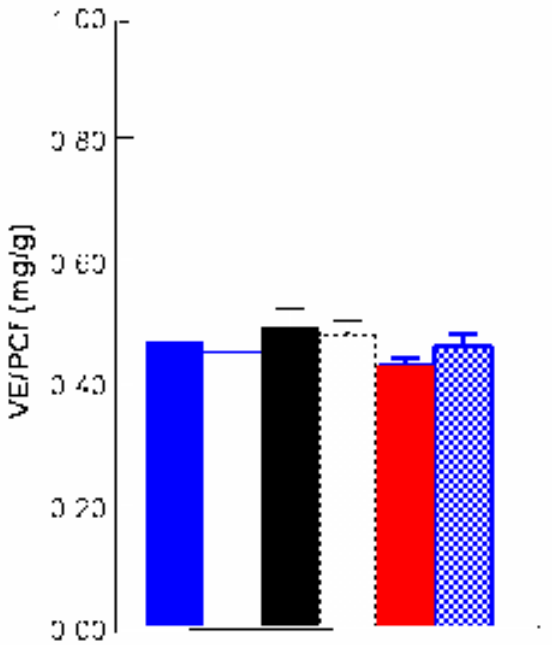


Figura 3: Efeito do tratamento com enalapril sobre a relação VE/PCf dos ratos controle, sham e infartado. **p<0,01 em relação aos ratos CON. #p<0,05 em relação aos ratos INF. Painel A: peso úmido; painel B: peso seco.

2. Peso das vísceras:

A tabela 3 apresenta o resultado do peso úmido das vísceras analisadas, fígado, rins e pulmões. Não existe diferença estatisticamente significante entre o peso do fígado entre os diferentes grupos, mesmo quando o seu valor é normalizado pelo PCF. Já os pulmões dos ratos INF pesam em média 40,3% a mais que os pulmões do grupo CON ($p<0,01$), apresentando, também, relação pulmão/PCf superior aos demais grupos controle e sham. Essa diferença, ou seja, hipertrofia pulmonar, é revertida pelo tratamento com enalapril.

Apesar de o peso úmido dos rins dos ratos INF ser inferior ao restante dos grupos experimentais, não existe diferença quando o peso desta víscera é normalizado pelo peso corporal, o que se deve ao fato de o peso corporal destes ratos ser inferior aos demais, ou seja, eles mantêm a mesma relação Rins/PCf. Além disso, a diferença estatística no peso dos rins dos ratos INF desaparece ao se realizar o peso seco.

Na tabela 4 podem ser observados os dados de peso seco dessas vísceras que corroboram os resultados de peso úmido. A figura 4 apresenta, também, o resultado de hipertrofia pulmonar.

Tabela 3: Peso úmido do fígado, pulmões, rins e relação destas vísceras com o peso corporal dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento farmacológico.

	CON	CONE	SHAM	SHAME	INF	INFE
Fígado (g)	12,9±0,4	13±0,5	13,9±0,7	13,6±0,6	12±0,4	12,3±0,6
Pulmões (g)	1,49±0,08	1,40±0,12	1,55±0,06	1,44±0,10	2,09±0,23**	1,51±0,11
Rins (g)	2,69±0,12	2,68±0,22	2,59±0,14	2,63±0,12	2,36±0,09**	2,54±0,10
Fígado/PCf (mg/g)	38,99±1,24	41,45±1,05	41,11±2,11	41,23±1,73	39,96±1,06	39,38±1,60
Pulmões/PCf (mg/g)	4,46±0,21	4,48±0,33	4,61±0,21	4,53±0,26	7,02±0,80**	4,83±0,31
Rins/PCf (mg/g)	8,29±0,32	8,58±0,69	7,66±0,41	8,40±0,29	7,89±0,22	8,16±0,28

Os valores representam a média ± EPM. *Versus CON; #Versus INF. Um símbolo = p<0,05; dois símbolos = p<0,01.

Tabela 4: Peso seco do fígado, pulmões, rins e relação destas vísceras com o peso corporal dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento farmacológico.

	CON	CONE	SHAM	SHAME	INF	INFE
Fígado (g)	2,8±0,2	3,2±0,1	3,0±0,3	3,3±0,2	3,0±0,1	2,9±0,1
Pulmões (g)	0,26±0,02	0,29±0,01	0,29±0,02	0,28±0,02	0,44±0,02**	0,29±0,02
Rins (mg)	0,37±0,01	0,37±0,03	0,39±0,02	0,41±0,022	0,37±0,02	0,39±0,02
Fígado/PCf (mg/g)	8,82±0,50	10,06±0,34	9,19±0,78	10,24±0,68	9,10±0,11	9,50±0,60
Pulmões/PCf (mg/g)	0,81±0,07	0,90±0,04	0,89±0,05	0,87±0,05	1,47±0,15**	0,93±0,06
Rins/PCf (mg/g)	1,15±0,03	1,18±0,08	1,18±0,05	1,25±0,07	1,21±0,04	1,25±0,06

Os valores representam a média ± EPM. *Versus CON; #Versus INF. Um símbolo = p<0,05; dois símbolos = p<0,01.

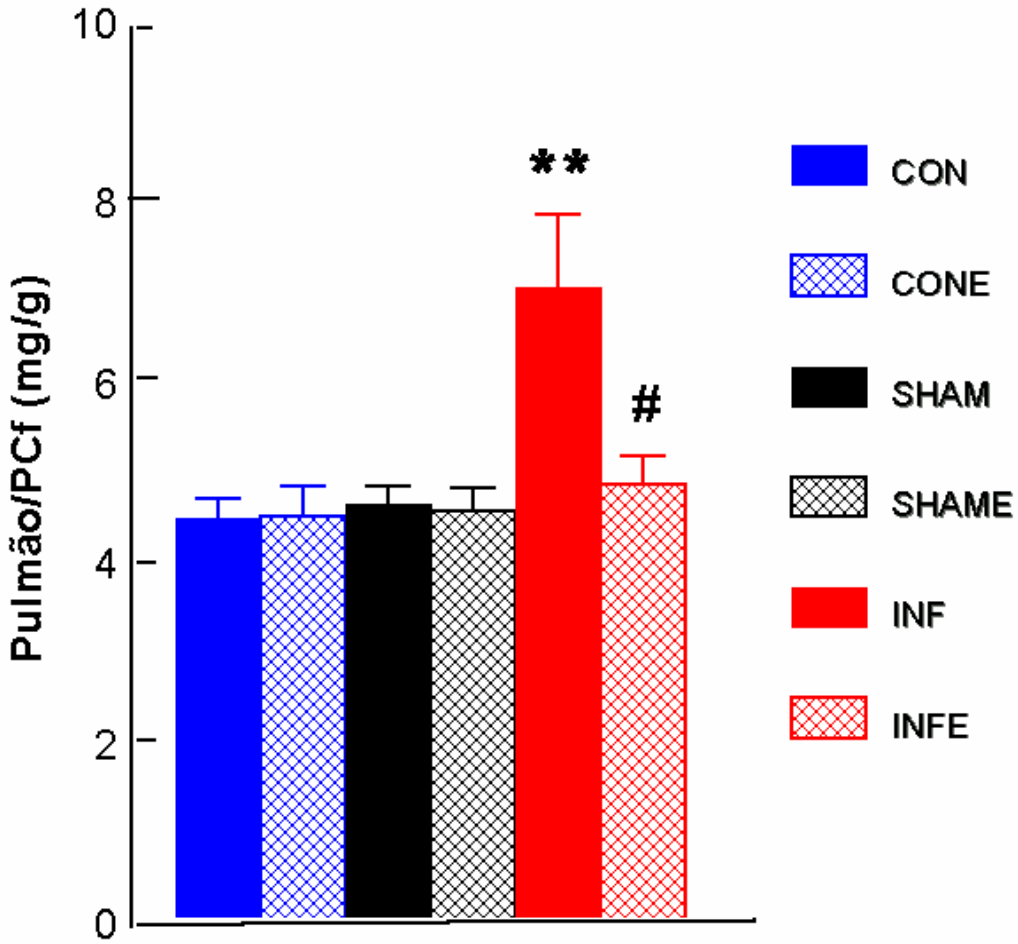


Figura 4: Efeito do tratamento com enalapril sobre a hipertrofia pulmonar dos ratos controle, sham e infartado (peso úmido). **p<0,01 em relação aos ratos CON. #p<0,05 em relação aos ratos INF.

3. Dados Hemodinâmicos:

As figuras 5 e 6 apresentam os resultados de freqüência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM), respectivamente, obtidos com os ratos acordados, trinta dias após serem colocados em gaiolas metabólicas e, portanto, ao final do tratamento crônico com enalapril (grupos tratados, CONE, SHAME, INFE).

A figura mostra redução da PAM e aumento da FC nos ratos INF (100 $\pm$ 4 mm Hg; 421 $\pm$ 8 bpm; $p < 0,05$) quando comparados com os ratos CON (116 $\pm$ 2 mm Hg; 402 $\pm$ 13 bpm). Não existe diferença estatisticamente significante entre o grupo controle e os demais (CONE: 118 $\pm$ 2 mm Hg e 403 $\pm$ 2 bpm; SHAM: 118 $\pm$ 3 mm Hg e 401 $\pm$ 5 bpm; SHAME: 113 $\pm$ 2 mm Hg e 403 $\pm$ 10 bpm; INFE: 108 $\pm$ 2 mm Hg e 399 $\pm$ 13 bpm).

Na tabela 5 estão registrados o resultado de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Pode-se observar que não existe diferença entre os valores de PAD entre os grupos experimentais, entretanto, a PAS dos ratos INF está nitidamente reduzida em relação aos ratos controle e sham (CON, CONE, SHAM, SHAME). O tratamento com enalapril permite a melhora deste parâmetro, mas não até a normalidade.

Tabela 5: PAS e PAD dos ratos Controle, Sham e Infartado, com ou sem tratamento.

	GRUPOS					
	CON	CONE	SHAM	SHAME	INF	INFE
PAS (mm Hg)	143 $\pm$ 3	148 $\pm$ 2	149 $\pm$ 3	142 $\pm$ 4	117 $\pm$ 4**	132 $\pm$ 2 $^{\#}$
PAD (mm Hg)	95 $\pm$ 2	99 $\pm$ 3	101 $\pm$ 5	91 $\pm$ 6	86 $\pm$ 8	89 $\pm$ 10

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Os valores representam a média ± EPM. *Versus CON; $^{\#}$Versus INF. Um símbolo = $p<0,05$; dois símbolos = $p<0,01$.

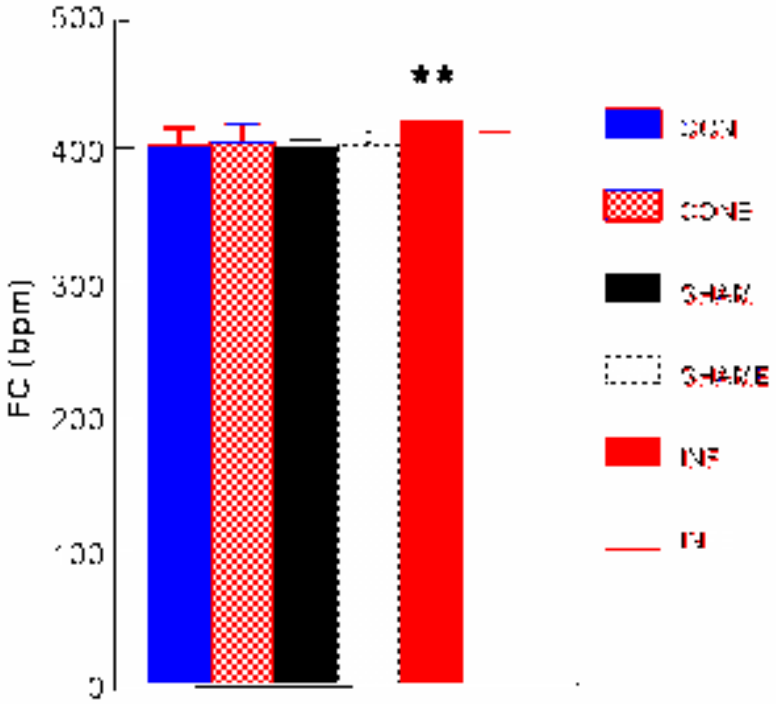


Figura 5: Efeito do tratamento com enalapril sobre a FC de ratos controle, sham e infartado. **p<0,01 e * p<0,05 em relação aos ratos CON.

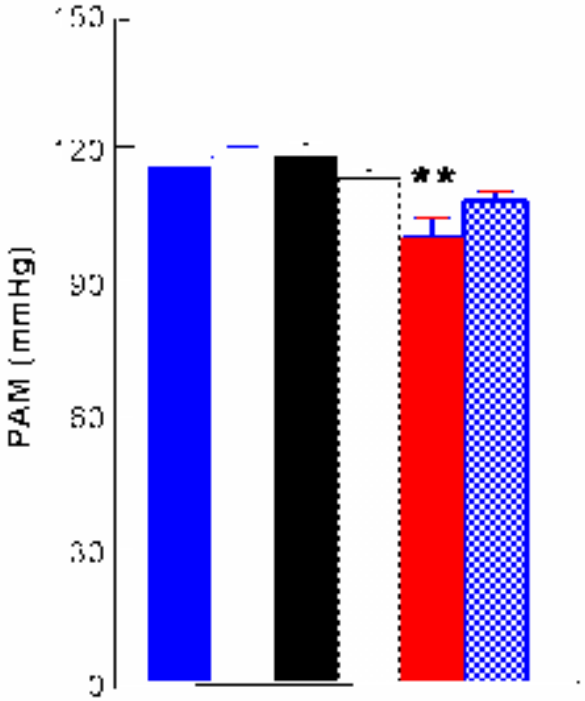


Figura 6: Efeito dos tratamentos com enalapril sobre a PAM de ratos controle, sham e infartado. **p<0,01 e * p<0,05 em relação aos ratos CON.

4. Avaliação do reflexo Bezold-Jarisch (RBJ):

Como pode ser visualizada nas figuras 7 e 8, a resposta induzida pela serotonina (5HT) é caracterizada por uma queda marcante e rápida da PAD e da FC. As injeções intravenosas de 5HT levaram a redução reflexa, dose-dependente, da PAD e da FC em todos os grupos estudados. O reflexo Bezold-Jarisch (RBJ) está significativamente atenuado, quando comparado com os grupos controle. Tomando por base a dose de 8 µg/Kg, ocorreu uma redução média de 56% e 63% da hipotensão e bradicardia induzidos pela 5HT, respectivamente. O tratamento crônico e precoce com enalapril foi capaz de melhorar o RBJ até valores de normalidade. Os valores estão dispostos nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Percentual de queda da reflexa da freqüência cardíaca induzida por doses crescentes de serotonina (5-HT) (RBJ) nos ratos controle, sham e infartado com ou sem tratamento com enalapril.

GRUPOS	DOSE DE SEROTONINA			
	4 µg/Kg	8 µg/Kg	18 µg/Kg	32 µg/Kg
CON	32 ± 6	56 ± 5	77 ± 4	83 ± 3
CONE	28 ± 4	50 ± 7	76 ± 5	82 ± 3
SHAM	27 ± 7	49 ± 7	78 ± 6	82 ± 5
SHAME	37 ± 6	62 ± 5	77 ± 3	82 ± 5
INF	12 ± 3 **	24 ± 4 **	62 ± 8 *	69 ± 4 *
INFE	23 ± 5 ##	49 ± 5 ##	72 ± 6 #	80 ± 5 #

Os valores representam a média ± EPM. *Versus CON; #Versus INF. Um símbolo = p<0,05; dois símbolos = p<0,01.

Tabela 7: Percentual de queda reflexa da pressão arterial diastólica induzida por doses crescentes de serotonina (5-HT) (RBJ) nos ratos controle, sham e infartado com ou sem tratamento com enalapril.

GRUPOS	DOSE DE SEROTONINA			
	4 µg/Kg	8 µg/Kg	18 µg/Kg	32 µg/Kg
CON	39 ± 4	49 ± 4	60 ± 6	63 ± 5
CONE	30 ± 6	45 ± 3	57 ± 6	60 ± 6
SHAM	34 ± 3	45 ± 3	60 ± 6	60 ± 3
SHAME	35 ± 6	47 ± 5	61 ± 2	61 ± 5
INF	17 ± 3 **	32 ± 6 **	54 ± 8	53 ± 8
INFE	34 ± 5 ##	49 ± 4 ##	62 ± 3	55 ± 4

Os valores representam a média ± EPM. *Versus CON; #Versus INF. Um símbolo = p<0,05; dois símbolos = p<0,01.

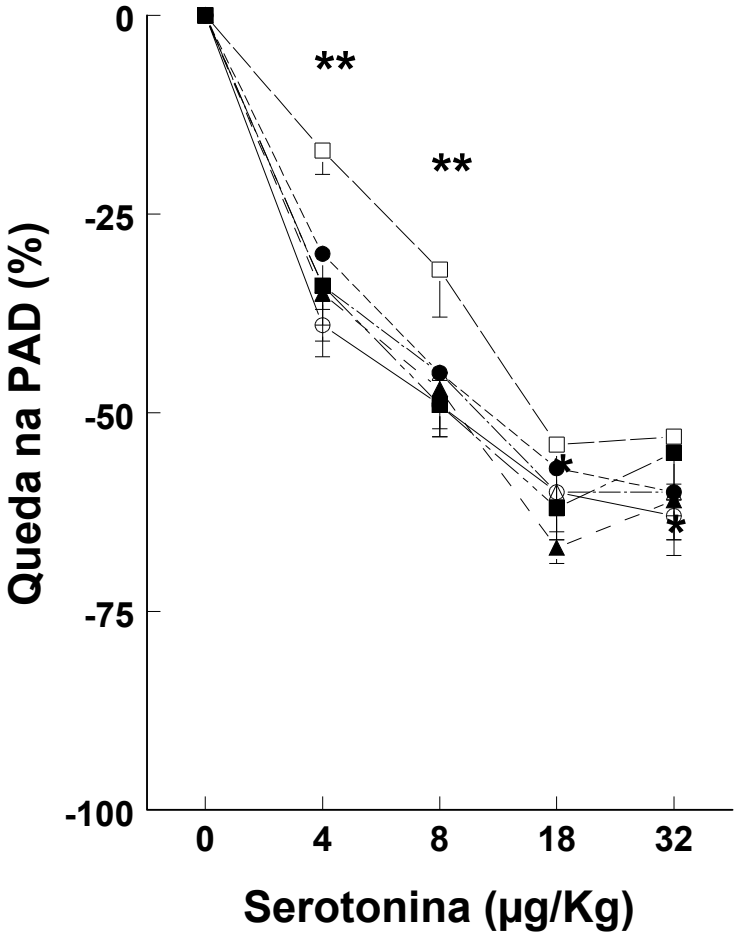


Figura 7: Respostas de PAD frente injeções intravenosas de serotonina em ratos CON (círculo preenchido), CONE (círculo vazio), SHAM (triângulo preenchido), SHAME (triângulo vazio), INF (quadrado vazio) e INFE (quadrado preenchido). A significância estatística encontra-se expressa na tabela 7.

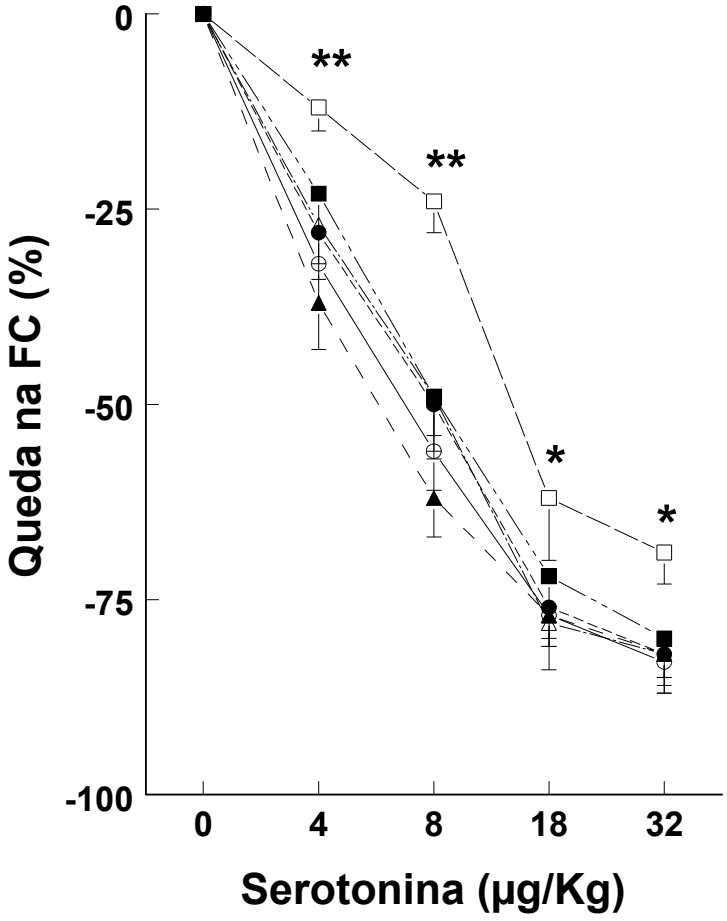


Figura 8: Respostas de FC frente injeções intravenosas de serotonina em ratos CON (círculo preenchido), CONE (círculo vazio), SHAM (triângulo preenchido), SHAME (triângulo vazio), INF (quadrado vazio) e INFE (quadrado preenchido). A significância estatística encontra-se expressa na tabela 6.

5. Avaliação do Reflexo Cardiopulmonar Sensível ao Volume (RCSV):

Como esperado, a expansão de volume corporal, através de sobrecarga de salina, conseguiu determinar um aumento reflexo no nível de volume e sódio urinários em relação ao momento controle. Esse aumento é menor nos ratos infartados que nos ratos controle e sham, tratados ou não, com enalapril, o que indica um prejuízo no controle do RCVS sobre as respostas excretoras renais. Com relação ao volume urinário (VU), isso pode ser observado quando se compara os valores aumento absoluto e/ou relativo, uma vez que não foi observado diferença estatisticamente importante nos valores basais de excreção de volume urinário (VBEVU).

Como os grupos experimentais mostraram diferenças no valor basal de excreção de sódio (VBENa), as comparações só podem ser feitas com seus valores relativos de aumento. Tomando como base o aumento percentual da excreção urinária de água e sódio mediados pelo RCVS, pode-se observar nas figuras 9 e 10 e tabela 8 que o tratamento crônico e precoce com enalapril determina o retorno do controle reflexo destes parâmetros para níveis de normalidade.

Tabela 8: Valores de excreção de volume e sódio urinários antes (basal) e durante ativação do reflexo cardiopulmonar sensível ao volume (RCSV).

	CON	CONE	SHAM	SHAME	INF	INFE
VBEVU (µL/min/g)	27,8±3	26,0±3	33,7 ± 4	25,7 ± 4	35,8 ± 5	32,2 ± 8
ARVU (µL/min/g)	245,9±26	287,0±23	239,6±31	210,3±22	177,8±17**	236,8±28,4$^{\#}$
% AREVU	880±138	972±82	768±186	764±97	397±30**	677±37$^{\#}$
VBENA (mEq/min/g)	2,6±0,1	2,7±0,2	3,5±0,4**	3,1±0,4$^{\#\#}$	4,2±0,5**	3,4±0,3$^{\#}$
ARENa (mEq/min/g)	4,7±0,2	4,5±0,4$^{\#}$	5,4±0,3**	5,3±0,3**	5,5±0,7**	4,8±0,3
% ARENa	82±10	67±6	71±18	73,1±15	28±8**	61,0±4$^{\#}$

VBEVU: valor basal de excreção de volume urinário; AREVU: aumento reflexo da excreção de VU; % AREVU: percentual do aumento reflexo da excreção de volume urinário; VBENa: volume basal de excreção de sódio urinário; ARENa: aumento reflexo da excreção do sódio urinário; % ARENa: percentual do aumento reflexo da excreção de sódio urinário. Os resultados representam a média ± EPM. *Versus CON; $^{\#}$Versus INF. Um símbolo = $p<0,05$; dois símbolos = $p<0,01$.

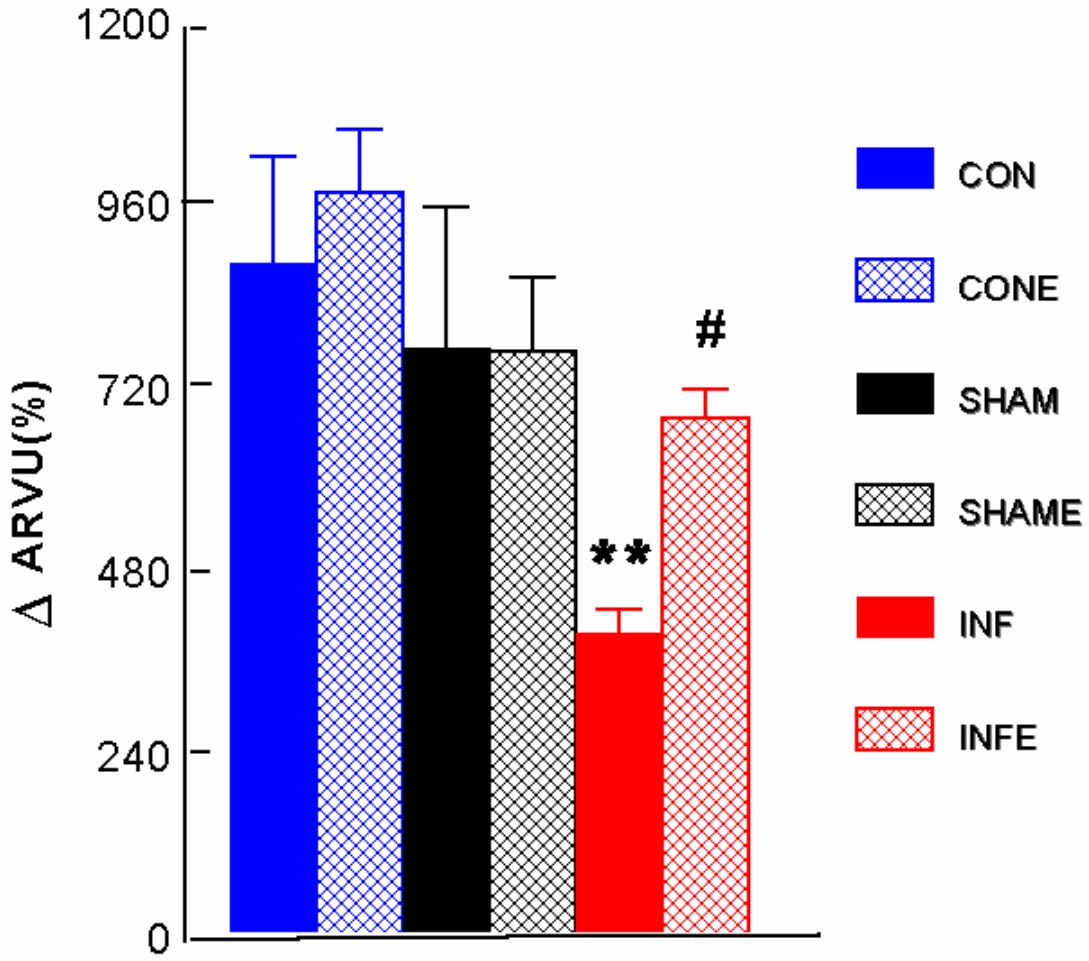


Figura 9: Efeito da expansão de volume sobre a excreção renal de volume dos ratos controle, sham e infartado, com ou sem tratamento com enalapril, expresso em percentual de aumento de excreção frente à expansão de volume. **p<0,01 em relação aos ratos CON. # p<0,05 em relação ao rato infartado.

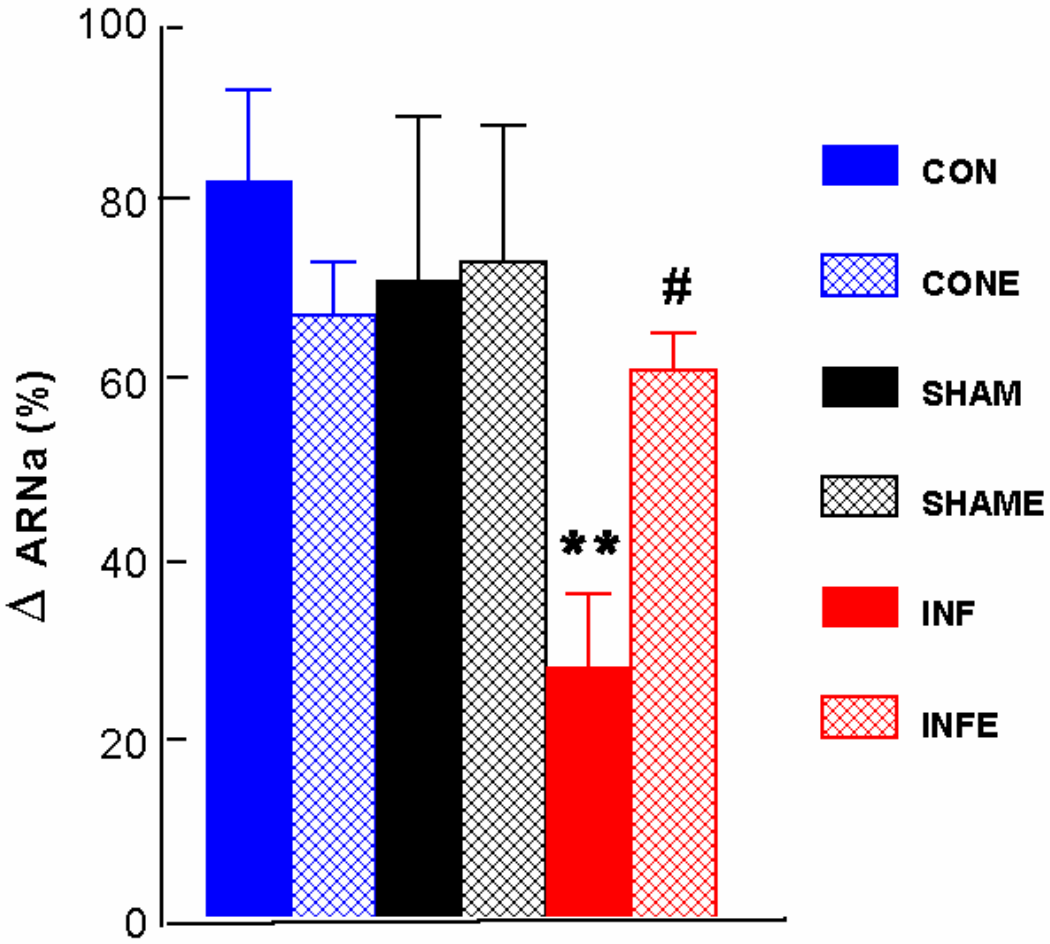


Figura 10: Efeito da expansão de volume sobre a excreção renal de sódio dos ratos controle, sham e infartado, com ou sem tratamento com enalapril, expresso em percentual de aumento de excreção frente à expansão de volume. **p<0,01 em relação aos ratos CON. # p<0,05 em relação ao rato infartado.

V. DISCUSSÃO e CONCLUSÃO

De acordo com os resultados apresentados, pode-se observar neste trabalho que a sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares aos estímulos químico e mecânico está prejudicada aos trinta dias depois do infarto do miocárdio, retornando ao normal após tratamento crônico e precoce dos ratos infartados com inibidor da enzima conversora de angiotensina. Meyrelles e colaboradores demonstraram que o RBJ, ou seja, o reflexo cardiopulmonar estimulado quimicamente, está prejudicado após trinta dias do procedimento do infarto (Meyrelles et al., 1997), o que também foi verificado por nós, uma vez que a resposta de hipotensão e bradicardia reflexa às injeções crescentes e dose-dependentes de 5HT estão atenuadas nos animais do grupo INF.

Nossos dados também indicam que o reflexo cardiopulmonar quando estimulado por sobrecarga de salina isotônica apresenta-se da mesma forma que o RBJ, ou seja, a sensibilidade do RCSV também está prejudicada em ratos com infarto crônico. O aumento observado nas respostas excretoras renais diante da expansão do volume corpóreo utilizada, capaz de estimular os receptores cardiopulmonares (Veelken et al., 1994; Uggere et al., 2000), está reduzido nos ratos INF. DiBonna e Sawin observaram em 1994 elevados níveis de ASNR e regulação anormal desta atividade em ratos Sprague-Dawley com insuficiência cardíaca de baixo débito em decorrência de infarto do miocárdio, o que foi atribuído ao prejuízo das funções do barorreflexo arterial e cardíaco (DiBonna & Sawin, 1994).

Essa redução de sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares pode ser atribuída a diversos fatores que podem ser levantados pela observação dos resultados deste trabalho e de dados da literatura. Existe uma clara hipertrofia cardíaca e pulmonar que estaria determinando alterações estruturais dos receptores nesta região. Os ratos INF apresentaram uma relação VD/PCf e pulmão/PCf significativamente maior que os ratos controle e sham, indicando hipertrofia ventricular direita e pulmonar. Adicionalmente, a relação VE/PCf (peso seco) não mostrou diferença entre os grupos experimentais, indicando hipertrofia ventricular esquerda do miocárdio remanescente dos ratos INF (Milanez et al., 1997; Mill et al., 1997), isto é, para manter a mesma relação VE/PCf com aproximadamente 26% do VE tomado por tecido cicatricial fibroso, nitidamente menos

pesado que o tecido muscular normal, a parte remanescente desta câmara cardíaca estaria hipertrofiada. Além desses achados, estudo anterior do nosso laboratório (Meyrelles et al., 1997), demonstrou a existência de hipertrofia atrial direita e esquerda em ratos infartados após trinta dias da ligadura da coronária, podendo, então, levar à conclusão que existe uma hipertrofia generalizada da região cardiopulmonar. Dados da literatura comprovam a existência de fibras C não mielinizadas (que representa o braço aferente dos reflexos cardiopulmonares) mecano e quimiossensíveis nas câmaras cardíacas, sendo o ventrículo e átrio esquerdos mais sensíveis aos estímulos químicos que as câmaras do lado direito do coração. Também os pulmões são bastante inervados por estas fibras, as quais parecem responder a estímulos mecânicos e químicos (Coleridge & Coleridge, 1964; Coleridge & Coleridge, 1977; Thoren, 1979; Coleridge & Coleridge, 1980). Desta maneira, é plausível supor que a hipertrofia da região cardiopulmonar estaria envolvida com prejuízo na ativação dessas terminações nervosas, reduzindo a sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares.

Outro estudo que corrobora a hipertrofia cardíaca como fator de redução da sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares foi o realizado por Meyrelles e colaboradores que observaram redução do controle da freqüência cardíaca pelo RBJ em animais com hipertrofia cardíaca induzida por tratamento com o agonista beta adrenérgico, isoproterenol (Meyrelles et al., 1998).

Quando se avalia esses reflexos na hipertensão, também fica clara a participação da hipertrofia cardíaca sobre seus prejuízos no controle do sistema cardiovascular. Grassi e colaboradores em 1988a, através de estudo com indivíduos normotensos, hipertensos com índice de massa ventricular normal e hipertensos com sinais eletrocardiográficos de hipertrofia cardíaca, com mesma idade, mostraram que, comparado com as modificações observadas nos indivíduos normotensos, os indivíduos hipertensos sem hipertrofia cardíaca apresentaram somente uma leve alteração nas modificações reflexas da resistência vascular. Entretanto, uma redução marcante foi observada nos indivíduos com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda. Essa redução foi observada quando os receptores cardiopulmonares foram ativados (elevação passiva das pernas) e desativados (LBNP), demonstrando que o reflexo está prejudicado na hipertensão humana complicada pela hipertrofia cardíaca. Da mesma

forma, quando se avaliou o reflexo através dos níveis plasmáticos de NE e da atividade de renina plasmática, os resultados obtidos apontaram para um marcante prejuízo apenas na presença de hipertensão e hipertrofia.

Nesse mesmo estudo, alguns indivíduos que apresentavam hipertensão e hipertrofia cardíaca foram submetidos a tratamento antihipertensivo durante um ano. Essa terapia foi capaz de regredir a hipertrofia cardíaca. Duas semanas antes da avaliação do reflexo cardiopulmonar a terapia foi retirada promovendo o retorno da pressão arterial aos níveis de hipertensão semelhantes ao do pré-tratamento. Ao ser ativado e desativado o reflexo cardiopulmonar apresentou uma melhora marcante em suas respostas (Grassi, 1988). Esses resultados e outros (Giannasttsio et al., 1990; Thomas et al., 1998; Uggere et al., 2000) tornam evidente a participação marcante da hipertrofia cardíaca no prejuízo dos reflexos cardiopulmonares na hipertensão, servindo de evidência para a participação da hipertrofia cardiopulmonar como um dos componentes do prejuízo dos reflexos cardiopulmonares em animais infartados.

Outra possibilidade para a explicação dos resultados apresentados em relação ao ineficiente comportamento dos reflexos cardiopulmonares seria a consideração da injúria causada às terminações nervosas vagais não mielinizadas dentro e ao redor da área infartada, dificultando os impulsos aferentes induzidos pela 5HT ou pela sobrecarga de volume. Em um estudo com ratos infartados cronicamente (trinta dias), observou-se uma correlação positiva entre o tamanho da área de cicatriz produzida pelo procedimento de infarto e o prejuízo do RBJ. Desta forma, tanto a hipertrofia, como a área de necrose do ventrículo esquerdo e, adicionalmente, prejuízo da função pulmonar, poderiam estar envolvidos na redução de sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares em ratos infartados cronicamente (Meyrelles et al., 1997).

Não deve ser excluída a possibilidade de alterações em outros pontos do arco-reflexo para justificar o prejuízo dos reflexos cardiopulmonares. Em 1994 um estudo avaliou o reflexo cardiopulmonar sensível à estímulos mecânicos em animais (ratos Sprague-Dawley) com três a quatro semanas de infarto e baixo débito cardíaco, através da medida em separado e simultânea da atividade vagal aferente (AVA) e ASNR. A medida simultânea da descarga da AVA e ASNR indica se existe um prejuízo no componente central do reflexo cardiopulmonar uma vez que as respostas da ASNR

podem ser expressas em termos de sinais de estímulo da AVA, sendo, portanto, uma medida do ganho central pois estariam envolvidos somente mecanismos neurogênicos, não sofrendo influência da parede atrial, das características dos receptores ou da responsividade dos órgãos efetores. O controle do barorreflexo cardiopulmonar sobre a ASNR estava reduzido, bem como a pressão de disparo do barorreceptor cardiopulmonar estava aumentada, quando avaliados isoladamente, mediante estímulo de sobrecarga de volume corporal. Todavia, a relação entre o estímulo vagal e a resposta da ASNR, ou seja, o ganho central do reflexo, não foi estatisticamente diferente entre animais controle e infartados. Com esses resultados os autores concluíram que o prejuízo do controle reflexo cardiopulmonar da ASNR em animais infartados cronicamente estaria relacionados com o braço aferente deste reflexo, devido à alterações periféricas em nível de receptor cardiopulmonar (DiBonna & Sawin, 1994), portanto, apesar de possíveis alterações em outros pontos do arco-reflexo, este trabalho fornece forte evidência do prejuízo aferente como principal problema.

Também não se deve desprezar a possível influência de fatores humorais e parácrinos de forma direta e indireta na alteração encontrada nos reflexos cardiopulmonares. Vários trabalhos demonstraram que tratamento crônico com inibidor da enzima conversora de angiotensina é capaz de reverter ou reduzir o nível de hipertrofia cardíaca (Bissoli et al., 1991; Liévre et al., 1995; Thomas et al. 1998; Uggere et al. 2000), tornando evidente a importância da angiotensina II, na gênese da hipertrofia que, como descrito anteriormente, pode ser considerada como uma das hipóteses para a redução da sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares. A angiotensina II exerce efeitos sobre o coração tanto de forma direta quanto indireta. Os efeitos indiretos da angiotensina II incluem ações no sistema nervoso central, como a estimulação da sede e aumento do fluxo simpático. Ela também promove estimulação da síntese e secreção de aldosterona, diminuição da excreção renal de Na^+, manutenção do tônus vascular e aumento da freqüência cardíaca em virtude do incremento do fluxo simpático (Morgan & Baker, 1991). Todos esses fatores, de uma forma ou de outra, levam ao aumento da pré- ou pós-carga ou ainda do trabalho cardíaco, contribuindo para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. A ativação endócrina de angiotensina II, via sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a

qual é secundária à redução do DC que é observada na fase aguda do infarto e mediada principalmente pela descarga simpática, possui perfil transitório e os níveis de renina plasmática e angiotensina II retornam ao normal após alguns dias da isquemia cardíaca (Mill et al., 2001). Francis e colaboradores em 2001 estudaram a progressão para a insuficiência cardíaca de ratos infartados analisando a evolução de vários parâmetros, dentre eles a atividade de renina plasmática (ARP) e observaram um aumento já na primeira semana com pico máximo em duas, sendo que os valores de ARP atingiram duas a três vezes dos valores normais e, em seguida, houve uma redução da ARP, permanecendo constante até a sexta semana após o infarto. Dessa forma, parece racional supor que a influência da angiotensina II na gênese da hipertrofia e outras alterações cardíacas estaria sendo supervalorizada. Todavia, vários estudos têm demonstrado a existência de sistemas renina-angiotensina em vários tipos de tecidos, inclusive no coração (Dzau, 1988; Jim et al., 1988), portanto a angiotensina de formação parácrina seria também responsável pelos efeitos diretos observados para essa substância. Esses efeitos da angiotensina II, que são mediados por receptores de membrana que estão acoplados ao sistema de transdução de sinal, envolvendo proteína ligadora de nucleotídeo guanina, incluem a estimulação da contratilidade cardíaca (Baker et al., 1984 e Baker & Aceto, 1989) e a aceleração da síntese protéica que resultam em hipertrofia (Baker et al., 1990; Aceto & Baker, 1999). Portanto, a angiotensina II, através de receptores AT_1, representa um importante fator trófico não somente para os miócitos cardíacos, mas também para os componentes da matriz extracelular no coração (Crabos et al., 1994 e Pfeffer 1995), elevando a massa cardíaca.

Vale ressaltar ainda, que o remodelamento ventricular e a hipertrofia compensatória observada após infarto do miocárdio é atribuída, pelo menos em parte, ao aumento local da produção de angiotensina II (Carroll et al., 1989). Regulação para cima do sistema renina-angiotensina cardíaco é descrita em estados fisiopatológicos como o infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca, cursando com aumento da expressão do RNAm para o angiotensinogênio e de receptor AT1 para a angiotensina II (Lindpaintner et al., 1993; Nio, 1995). Além disso, vários trabalhos têm mostrado aumento da atividade da enzima conversora de angiotensina II no coração após o

infarto (Hirsch et al., 1991; Busatto et al., 1997; Busatto et al., 1999) reforçando a idéia de aumento da influência da angiotensina II nos corações infartados, o que poderia contribuir, entre outros, para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca.

Busatto e colaboradores observaram aumento da atividade da enzima conversora de angiotensina no ventrículo esquerdo de ratos infartados, mesmo antes do desenvolvimento de sinais hemodinâmicos de insuficiência cardíaca. Sete dias após o infarto a atividade da ECA estava aumentada na região de cicatriz e, duas semanas depois, em todo o VE, sendo que a área infartada continha aproximadamente 60% de toda a atividade de ECA medida no VE (Busatto et al., 1997). Também em 1997, Mill e colaboradores demonstraram uma inversão do padrão da atividade da enzima conversora de angiotensina nas câmaras ventriculares quatro semanas após o infarto do miocárdio. A atividade da ECA de ratos normais é maior nos átrios que nos ventrículos e nas câmaras direitas em relação às esquerdas. Após o infarto, então, houve um aumento de 25% da atividade da ECA no VD e cerca de 70% no tecido remanescente do VE e, a atividade desta enzima foi quatro vezes e meio superior na cicatriz fibrosa do que no tecido viável do VE (Mill et al., 1997).

Como o aumento da atividade da ECA leva a redução das concentrações de bradicinina piorando seu efeito vasodilatador, o aumento da atividade daquela enzima no tecido fibroso da cicatriz, representa uma condição ruim para o tecido remanescente ao seu redor, uma vez que, a redução da bradicinina poderia levar a menor fluxo sanguíneo favorecendo a hipóxia, arritimia e distúrbios contráteis desse tecido ainda viável, principalmente na zona limite com a cicatriz (Peach et al., 1977; Lindpainter & Ganten, 1991; Busatto et al., 1997).

A hipertrofia do miocárdio remanescente do VE e das demais câmaras cardíacas apresenta curso temporal de desenvolvimento bastante rápido e se encontra estabilizada após quatro semanas do procedimento de infarto em ratos (Mill et al., 1991). O aumento do peso das câmaras cardíacas ocorre em função não somente do aumento do volume dos miócitos, mas também do acúmulo de matriz extra-celular (Mill et al., 1991; Mill et al., 1997). A hipertrofia cardíaca secundária a sobrecarga pressórica ocorre, em parte, pelo aumento da deposição de colágeno na matriz extracelular, o que parece resultar da ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (Weber. et al.,

1988; Brilla & Weber, 1992). As fibras de colágeno são o mais importante componente da matriz extracelular cardíaca (Caufield & Borg, 1979) e o seu conteúdo está aumentado no miocárdio remanescente após o infarto, sendo a angiotensina II envolvida neste processo (Michel et al. 1988; Leite et al., 1995). Portanto, após o infarto do miocárdio, o remodelamento da matriz ventricular parece ter contribuição para a disfunção cardíaca observada com a hipertrofia e, poderia também influenciar na sensibilidade dos receptores cardiopulmonares desta região.

Além dessas ações cardíacas, a angiotensina II parece possuir efeito de diminuir a sensibilidade à estimulação mecânica dos receptores cardiopulmonares, apesar de possuir efeito contrário sobre o RBJ (Morganti et al., 1989; Reid, 1992; Squire & Reid, 1993; Veelken et al., 1998).

Outro aspecto a ser considerado como favorecedor das alterações pós-infarto do coração e redução da sensibilidade dos receptores cardiopulmonares, seria a influência do óxido nítrico como agente de liberação parácrina ou autócrina capaz de contribuir para aumentar o estresse oxidativo em decorrência do infarto do miocárdio. Dados experimentais sugerem que o NO originado a partir da ação da isoforma induzível da óxido nítrico sintase (iNOS), contribui para a injúria do miocárdio após o infarto possivelmente por determinar morte miocárdica na região isquêmica do coração (Suzuki et al., 1996; Wang et al., 1999). Em miócitos cardíacos isolados, a indução da iNOS por vários agentes inflamatórios resultou na produção de grandes quantidades de NO, que pode inibir a contratilidade do miócito (Schulz et al., 1992) e possuir ação citotóxica (Pinsky et al., 1994). Estes mesmos autores em 1995 reportaram efeito letal do NO induzido por citocinas sobre os miócitos cardíacos de ratos em estudo com miócito ventricular isolado. Essa síntese de NO induzida por citocinas foi associada com um aumento paralelo da morte das células musculares cardíacas e perda da integridade da membrana, o que foi prevenido pelo tratamento com inibidor da síntese de NO (Pinsky et al., 1995). De forma intrigante a indução de iNOS também parece estar envolvida com a condição crônica da insuficiência cardíaca. Pacientes com insuficiência cardíaca exibem altos níveis plasmáticos de nitrito e nitrato, metabólitos estáveis do NO, e de citocinas. O aumento da atividade de iNOS no tecido cardíaco de pacientes com cardiomiopatia dilatada, é indício de uma superprodução de NO local ou sistêmica,

induzida por citocinas, exercendo efeito inotrópico negativo crônico sobre o miocárdio pode levar a efeitos deletérios sobre a hemodinâmica sistêmica de pacientes com insuficiência cardíaca (Belder & Moncada, 1995; Usui et al., 1998).

Outro trabalho que suporta a idéia de o estresse oxidativo como fenômeno de influência sobre o prejuízo do controle reflexo cardiopulmonar foi o realizado por Rabelo e colaboradores em 2001 utilizando o modelo de cardiomiopatia induzida pela adriamicina (um antineoplásico com efeitos cardiotóxicos). Neste estudo não foi possível correlacionar o aumento da freqüência cardíaca observada nos ratos após seis semanas de indução da disfunção sistólica com o comportamento do barorreflexo arterial, haja vista o mesmo encontrar-se com sua sensibilidade inalterada. A conclusão a que se chegou foi a de que o estresse oxidativo observado no trabalho (comprovado pelo aumento da peroxidação lipídica e redução da atividade da glutationa peroxidase) levariam à alterações cardíacas o que estaria relacionado com mudanças na sensibilidade barorreflexa, provavelmente por modulação de aferências cardiopulmonares (Rabelo et al., 2001). Pode-se inferir, então, que o estresse oxidativo e a maior liberação de NO durante o processo inflamatório pós-infarto poderia contribuir para a injúria do tecido ventricular colaborando para as alterações estruturais cardíacas agudas e crônica que levariam, entre outros, à perda da sensibilidade dos receptores cardiopulmonares.

No nosso trabalho observam-se claros sinais de insuficiência cardíaca nos animais após trinta dias do evento isquêmico cardíaco. Os ratos INF apresentaram hipertrofia ventricular (direita e esquerda) associada com hipertrofia pulmonar e redução da pressão arterial sistólica, o que indicaria sobrecarga ventricular direita, secundária a hipertensão pulmonar e falência da bomba cardíaca esquerda. Dentre os processos de adaptação do miocárdio, que ocorrem com a evolução do infarto, está o uso da reserva diastólica através do aumento da eficiência do mecanismo de Frank-Starling, o que irá resultar em dilatação ventricular na medida em que ocorre consolidação do infarto. No entanto, o custo energético para as contrações produzidas em maior nível de estiramento é elevado para os miócitos, e, com o passar do tempo, essa sobrecarga leva ao alargamento adicional da câmara e hipertrofia do miócito remanescente (Klein et al., 1967; Anversa et al., 1985; Mill et al. 1990).

Stefanon et al. em 1994 ao estudar o desempenho ventricular de ratos após quatro a cinco semanas do infarto do miocárdio, através do mesmo procedimento de indução utilizado neste trabalho, observaram queda da pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE), aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE), aumento da pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD), sem alterações significativas na pressão diastólica final nesta câmara (PDFVD). O aumento da PDFVE determina sobrecarga pressórica na circulação pulmonar, induzindo aumento da carga sistólica do ventrículo direito. Também foi demonstrada uma alta correlação positiva entre o nível de PSVD e o grau de hipertrofia VD, indicando uma relação direta entre essas duas variáveis (Stefanon et al., 1994). Portanto, apesar de não ter sido realizada as medidas hemodinâmicas de pressão das câmaras cardíacas neste trabalho, existe uma clara hipertrofia do VD que poderia estar correlacionada com aumento da PSVD. Adicionalmente, a hipertrofia pulmonar indica sobrecarga desta região, o que representaria indício de hipertensão pulmonar secundária ao aumento da PDFVE acarretando elevação da PSVD. Essas observações em conjunto com a redução da PAS indicariam uma congestão circulatória da região cardiopulmonar, característica da falência cardíaca.

No mesmo trabalho referido acima foi observado redução da pressão arterial média sem alterações significativas na freqüência cardíaca dos ratos infartados cronicamente. Os dados de PAM e FC são bastante variáveis na literatura, sendo descrito, num período de tempo após o procedimento de infarto, semelhante ao do nosso trabalho, que a PAM pode estar reduzida (Stefanon et al., 1994; Meyrelles et al., 1997; Rabelo et al., 2001), ou inalterada (Milanez et al.,1997). Já para a FC pode-se encontrar referência de redução (Meyrelles et al., 1997), aumento (Rabelo et al., 2001; Francis et al., 2001) e, ainda, resultados onde não existe diferença estatística entre os grupos infartados e controle/sham (Stefanon et al., 1994). Mill et al., em 1991 ao estudar o curso das mudanças da freqüência cardíaca e do tônus simpático após o infarto do miocárdio observou pico máximo de taquicardia um dia após o evento isquêmico com redução e estabilização aos quinze dias (Mill et al., 1991). Entretanto, no trabalho de Francis e colaboradores em 2001, no qual esses pesquisadores fizeram uma análise de fatores neurohumorais com a progressão do infarto, foi observado

aumento da freqüência cardíaca e da atividade simpática do nervo renal após seis semanas da ligadura da coronária. No caso da frequência cardíaca os autores atribuíram que seria também o reflexo da breve anestesia utilizada para instalação de eletrodos para o registro deste parâmetro (Francis et al., 2001).

No presente estudo os resultados de aumento da freqüência cardíaca para ratos com infarto crônico do miocárdio, apesar de não estarem exatamente em desacordo com a literatura e, poder ser em consequência da perda da sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares, também pode resultar do efeito de recuperação da anestesia breve utilizada para cateterização da bexiga antes da realização do protocolo experimental e/ou devido à utilização de gaiolas de contenção que poderiam estressar os animais, apesar de que nessas situações o efeito sobre a freqüência não deveria ser restrito ao grupo infartado e sim a todos eles.

Resultado importante deste trabalho e, talvez, o mais relevante, foi o efeito do tratamento crônico com enalapril sobre a sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares. Após o período de trinta dias recebendo doses diárias deste IECA e, tendo iniciado o tratamento num período máximo de duas horas após a ligadura da coronária, ou seja, início precoce, o prejuízo do controle reflexo da excreção de volume e sódio urinários pelos receptores mecano-sensíveis e o prejuízo do controle reflexo da freqüência cardíaca e pressão arterial diastólica pelos receptores quimiossensíveis, foram revertidos para valores de normalidade. A inversão de muitos dos fatores que foram discutidos até o momento para justificar a ineficiência dos reflexos cardiopulmonares pode ser utilizada como explicação para o efeito do enalapril sobre esse comportamento reflexo.

O tratamento crônico com enalapril reverteu a hipertrofia cardiopulmonar detectada nos ratos INF. Não existe diferença estatística entre as relações VD/PCf e pulmão/PCf entre os ratos INFE e os animais controles com ou sem tratamento (CON, CONE, SHAM e SHAME). A reversão da hipertrofia cardiopulmonar pode ser atribuída pela redução dos níveis plasmáticos de ANG II e/ou da menor formação parácrina de ANG II. Milanez et al. em 1997 demonstraram que a hipertrofia pós-infarto pode ser prevenida e a fibrose reativa reduzida em ratos com uso precoce, imediatamente após à oclusão coronariana, de captopril ou mesmo depois que o processo de cicatrização já

havia sido concluído. A terapia com captopril foi capaz de prevenir a proliferação de colágeno quando utilizado logo após o infarto e, adicionalmente, quando a terapia foi instituída numa fase mais avançada do processo de remodelamento, o tratamento crônico com enalapril ainda se mostrou eficiente em reduzir níveis previamente elevados de colágeno (Milanez et al., 1997). Esses resultados foram atribuídos ao bloqueio do SRA cardíaco e conseqüente redução dos níveis locais de angiotensina II.

O mesmo grupo de pesquisadores demonstrou, ainda em 1997, uma enorme atividade da ECA na cicatriz (quatro vezes e meia superior à atividade no VE remanescente), o que poderia levar a um aumento dos níveis de ANG II que drena da cicatriz e, também redução dos níveis de bradicinina, o que seria prejudicial para o tecido viável remanescente do VE (Busatto et al., 1997). Portanto, parte dos benefícios da inibição da ECA seria mediado pelo aumento dos níveis de bradicinina, o que é suportado pelo fato de que esses efeitos dos IECA sobre o processo de remodelamento cardíaco desaparecem com o uso concomitante de antagonista de receptor de bradicinina (Linz et al., 1995). Entretanto, como os efeitos dos IECA e dos antagonistas de angiotensina II (captopril e losartan, respectivamente), são similares no remodelamento pós-infarto e, o losartan não interfere com os níveis de bradicinina, Mill e colaboradores concluíram que os benefícios dos IECA sobre o remodelamento cardíaco após o infarto seriam decorrentes principalmente da geração local de ANG II (Mill et al., 1997). Santos et al. em 1992 observaram que a angiotensina-1,7 (peptídio formado a partir da angiotensina I e que possui efeitos predominantemente opostos aos da ANG II) era o peptídio predominante formado nas células endoteliais humanas e que a inibição da ECA determinava aumento da produção de angiotensina-1,7 em trinta por cento (Santos et al., 1992). Além disso, a angiotensina-1,7 foi identificada no efluente venoso do seio coronariano (Santos et al., 1990) e seus níveis no tecido cardíaco aumentaram três vezes (Campbell et al., 1993) após inibição da ECA. Esses trabalhos servem de indício de que o aumento da concentração desse peptídio poderia estar relacionado com os benefícios observados com os IECA, o que é corroborado pelo trabalho de Brosnihan em 1996 que observou um efeito oposto da angiotensina-1,7 ao da ANG II sobre o tônus vascular coronariano de caninos, com fortes evidências da participação da bradicinina como uma intermediária no mecanismo de sinalização da

resposta vasodilatadora produzida pela angiotensina-1,7 em anéis de artéria coronariana de caninos (Brosnihan et al., 1996).

Adicionalmente, não se pode deixar de considerar que o enalapril inibe a ECA sem possuir efeito sobre a ECA 2, uma carboxipeptidase homóloga à ECA (Tipni et al. 2000; Donoghue et al., 2000), sendo que a ECA 2 foi implicada com níveis elevados de angiotensina-1,7, uma vez que é capaz de degradar a ANG I em angiotensina-1,9 e ANG II em angiotensina-1,7, sendo que, a angiotensina-1,9, por sua vez, pode ser convertida em angiotensina-1,7 pela ação de duas endopeptidases, endopeptidase neutra e prolil-endopeptidase (Donoghue et al., 2000; Ferrario 2003). Como a principal via de degradação da angiotensina-1,7 é a ação da ECA, degradando-a em peptídeos inativos, o tratamento crônico com enalapril poderia estar determinando elevação dos níveis de angiotensina-1,7 por deixar livre a enzima que determina sua formação, a ECA 2, e inibir a ECA que atua a degradando. A angiotensina-1,7 ao contrário da ANG II atenua o desenvolvimento de insuficiência cardíaca após o infarto do miocárdio assim como atua como fator anti-arritmogênico durante a isquemia por reperfusão miocárdica (Ferreira et al., 2001; Ferreira et al. 2002; Loot et al. 2002). Portanto, o tratamento crônico utilizado neste trabalho estaria determinando aumento dos níveis de angiotensina-1,7; o que poderia contribuir, pelo menos em parte, para a melhora do padrão hemodinâmico dos ratos INFE.

Como a doença isquêmica cardíaca é a maior causa de insuficiência cardíaca, tem sido sugerido que o estresse oxidativo induzido pela isquemia aguda está também envolvido com a progressão da doença para a falência, causando fibrose, disfunção ventricular esquerda e hipertrofia (Singh et al., 1995; Hill & Singal., 1996) e, o NO formado principalmente via iNOS estaria envolvido neste processo. Ikeda e colaboradores demonstraram em 1995 através de experimento com cultura de miócitos cardíacos, que a incubação de ANG II elevava os níveis de nitrito de forma tempo e concentração dependentes, somente em presença de interleucina-Iβ (IL-Iβ), uma citocina capaz de induzir a iNOS. Esse efeito foi reduzido quando a cultura celular foi tratada com um antagonista seletivo de receptores AT1 da ANG II ou quando recebeu inibidor da síntese de NO ou actinomicina D (inibidor da síntese de RNA), indicando que a regulação para cima da produção de nitrito causada pela ANG II provavelmente se

deve à indução de iNOS, via IL-Iβ (Ikeda et al., 1995). Desta forma, a inibição da síntese de ANG II pelo tratamento crônico com enalapril teria, também, um efeito benéfico sobre o estresse oxidativo. A menor concentração plasmática de ANG II e/ou sua menor formação parácrina levaria a uma redução da síntese de NO induzida por citocina, o que poderia reduzir a injúria produzida pelo ligamento coronariano tendo reflexo sobre a fibrose reativa da região da cicatriz, disfunção ventricular e hipertrofia. Essa melhor condição cardíaca levaria à menor probabilidade de alterações das terminações nervosas dos receptores cardiopulmonares, acarretando em restauração de suas sensibilidades.

A análise das informações levantadas até aqui indica que a inibição da ECA pelo enalapril teria influência sobre a concentração de várias substâncias e alteração do ambiente químico na circulação cardíaca com menor formação da angiotensina II, aumento das concentrações de bradicinina, angiotensina-1,7, redução do estresse oxidativo devido a menor formação de NO induzido por citocinas; o que levaria a redução da reatividade fibrótica da cicatriz, além da prevenção da hipertrofia e remodelamento dos miócitos. Pode-se observar nos nossos resultados que o tratamento com enalapril não determinou redução da área infartada, porém seu peso foi maior nos ratos INFE que nos INF o que indicaria menor hipertrofia do VE remanescente, uma vez que o peso total do VE de ambos os grupos não foi estatisticamente diferente e, adicionalmente, serve de indício de menor deposição de tecido fibrótico na cicatriz. Esta melhora do perfil do tecido cardíaco que cursaria com melhora do tecido cicatricial e redução da hipertrofia cardíaca estaria relacionada com menor alteração das terminações nervosas das aferências mecano e quimiossensíveis do reflexo cardiopulmonar resultando na normalização da sensibilidade do controle reflexo da função renal, FC e pressão arterial observado com o tratamento farmacológico utilizado, o que vem agregar valor à ação dos IECA sobre o infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca. A normalização da sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares poderia ser responsável, entre outros, pela menor ativação simpática, uma vez que a taquicardia observada nos animais INF foi normalizada nos animais INFE, contribuindo para menor sobrecarga cardíaca, menor liberação de ANG II, entre outros; reforçando os efeitos dos IECA sobre o coração levantados até o momento. O

bloqueio da atividade simpática reduz a intensidade de hipertrofia pós-infarto, ajudando a preservar a função contrátil do miocárdio remanescente (Mill et al., 1991).

Além da hipertrofia e outras alterações cardíacas, não se deve desconsiderar o papel da hipertrofia pulmonar sobre os resultados obtidos. A estimulação prolongada de receptores 5-HT_3 cardíacos e pulmonares induzem uma inibição seletiva da ASNR (Veelken et al., 1993). Em 1997, todavia, foi demonstrado pela primeira vez que as aferências pulmonares sensíveis à serotonina influenciam a ASNR em ratos. A porção cardíaca do reflexo foi bloqueada por administração intrapericárdica de procaína (um anestésico local, capaz de bloquear as aferências e eferências nervosas) e, em seguida, foi administrado via intra-venosa um agonista serotonérgico 5-HT_3, fenilbiguanida, que ainda assim foi capaz de levar à simpatoinibição renal, sem que tivesse ocorrido qualquer redução da PAD e FC, uma vez que o tráfico nervoso cardíaco eferente e aferente foi inibido. Essas observações suportam a idéia de que reflexo pulmonar envolvendo a ativação de receptores 5-HT_3 contribui para o controle circulatório em ratos (Veelken et al., 1997). A circulação pulmonar está envolvida no metabolismo da serotonina. Injúria do endotélio pulmonar, que pode ser determinada por hipertensão pulmonar ou sistêmica, leva à redução do clearence de serotonina das células endoteliais pulmonares (Hart & Block, 1989), o que poderia ser importante para estimular a excreção de sódio e água, via reflexo pulmonar, nestas circunstâncias. Observamos no presente estudo uma marcante hipertrofia pulmonar nos ratos INF, o que poderia estar alterando a sensibilidade dos receptores nesta região. O tratamento crônico com enalapril normalizou a hipertrofia pulmonar e, a restauração da sensibilidade dos receptores 5-HT_3 levaria a uma maior estimulação dos mesmos pelos níveis elevados de serotonia intrapulmonares.

Não se pode negligenciar também a inter-relação entre a ANG II e outros fatores humorais liberados durante o processo de infarto. Francis et al. em 2001 observaram aumento dramático da atividade de renina plasmática (ARP) e arginina-vasopressina (AVP), a primeira com pico em duas semanas e a segunda atingindo níveis fisiopatológicos em uma semana com pico de concentração plasmática dez vezes superior aos valores normais com três semanas após ligadura coronariana. Diferentemente, o peptídio natriurético atrial (PNA) teve seus níveis plasmáticos

elevados, porém atingindo um estado estável com uma semana do infarto, com tendência a aumento no período final do protocolo (seis semanas). A ARP e a AVP, após atingirem seus picos de concentração tiveram redução do conteúdo plasmático, porém mantendo-se elevadas acima do grupo controle (Francis et al., 2001).

Áreas específicas do SNC são responsáveis pela resposta integrada às alterações de volume e osmolaridade plasmáticos, as quais dependem da integridade da região antero-ventral do terceiro ventrículo (AV3V) e órgão subfornical (OSF), adicionalmente núcleo paraventricular (NPV), núcleo supra-ótico (NSO), locus coeruleus (LC), núcleo dorsal da rafe (NDR) e o núcleo lateral parabraquial, também representam estrutura importantes no balanço hidromineral. A ativação destas estruturas pode determinar respostas que envolve: indução de sede e ingestão de sal, ou ambos; mudanças na atividade simpática; ativação do SRAA; ou secreção de AVP e ocitocina (OT) pela neuro-hipófise e PNA pelo coração (Antunes-Rodrigues et al., 2004). Portanto, esses hormônios parecem estar envolvidos no balanço hidromineral e, alterações em seus níveis plasmáticos podem estar relacionados com a retenção hidrossalina característica de ratos com infarto crônico do miocárdio.

A ação antidiurética da AVP é o principal efeito fisiológico deste hormônio envolvendo aumento da permeabilidade à água pelas células do ducto coletor renal, permitindo maior reabsorção de água da urina para o sangue, efeito este que parece ser mediado pelos receptores V_2 com transdução de sinal envolvendo a formação de AMPc, aumentando a fosforilação da terminação carboxi do canal de água protéico, aquaporina-2, nas células tubulares da parte distal do néfron (Yamamoto et al., 1995). Assim, o aumento dos níveis de AVP levaria ao aumento da retenção hídrica que pode ocorrer com os pacientes com insuficiência cardíaca.

A expansão do volume sanguíneo com salina isotônica resulta em redução das concentrações plasmáticas de AVP (Share 1988; Leng et al., 1999). Além disso, a liberação de AVP dos terminais neurohipofisários dos neurônios neurosecretórios magnocelulares do hipotálamo é regulada por baroceptores periféricos, receptores cardiopulmonares e ANG II circulante (Thrasher, 1994). Também foi demonstrado que os impulsos nervosos das aferências de receptores de estiramento no átrio esquerdo, arco da aorta e seio carotídeo, exercem inibição tônica sobre a liberação de AVP

(Bisset & Chowdrey, 1988), sendo que os baroceptores atriais e ventriculares respondem a alterações no volume sanguíneo. Os sinais destes receptores chegam ao NTS do tronco cerebral via nervo vago e, vias pós-sinápticas desta região fazem conexão com os neurônios magnocelulares dos NSO e NPV (Share, 1988). Portanto a normalização da sensibilidade do reflexo cardiopulmonar pelo tratamento crônico com enalapril acarretaria em melhora da inibição tônica que esses receptores exercem sobre a liberação de AVP, resultando em menores concentrações plasmáticas deste hormônio, o que teria um efeito redutor na retenção hidrossalina nos animais com infarto crônico do miocárdio, contribuindo para a melhora da hemodinâmica cardiovascular nestes animais. Adicionalmente, a interação entre a ANG II e AVP em nível central é bem estabelecida (Keil et al., 1975). Injeções intracerebroventriculares de ANG II são capazes de levar ao aumento das concentrações plasmáticas de AVP (Mahon et al., 1995). Foi demonstrado que ambos os receptores AT_1 e V_1 dentro do NSO poderiam estar envolvidos na ingestão de água e sódio induzida pela ativação de receptores de ANG II dentro da área septal medial (Antunes et al., 1998). Desta forma, a menor formação de ANG II devido à inibição crônica da ECA pelo enalapril também poderia estar envolvida com uma possível redução das concentrações plasmáticas de AVP.

Parece bem estabelecido que condições onde ocorra elevação da pressão atrial, como no infarto do miocárdio e na insuficiência cardíaca, estão relacionadas com aumento da liberação de PNA. Em condições experimentais o PNA inibe a liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas, sensibiliza os baroceptores e, portanto, diminui a ativação central do sistema nervoso simpático. Além disso, inibe a formação de renina, bem como a propriedade da ANG II de estimular a sede e a secreção de AVP e aldosterona (Laragh, 1985). Injeções de PNA na região AV3V acarretam em uma inibição dose-dependente da indução de sede pela ANG II em ratos (Antunes-Rodrigues et al., 1985). O aumento da liberação de PNA por neurônios que fazem conexão com as células nervosas efetoras do comportamento de sede poderia inibir a resposta estimulatória da ANG II (Bastos et al., 2001). Portanto a liberação de PNA parece ser uma resposta compensatória que poderia, então, contrapor-se aos efeitos de ativação do SNS, SRAA e AVP na insuficiência cardíaca (Francis et al.,

1984). Em 1994, Nishikini et al. observaram redução do volume e sódio urinários, bem como aumento da ARP e concentração de aldosterona em ratos tratados com HS-142-1 (antagonista de PNA), corroborando a importância compensatória do PNA em ratos com insuficiência cardíaca.

A relação do PNA com o controle reflexo da pressão arterial também está bem estabelecida na literatura. Em 1987 foi demonstrado que o PNA é capaz de aumentar a influência inibitória das aferências vagais sobre a atividade simpática renal e lombar, entretanto, com prejuízo do controle reflexo pelos baroceptores arteriais (Imaizumi et al., 1987). Alguns anos mais tarde ficou estabelecido que o PNA aumenta a sensibilidade do reflexo Bezold-Jarish, bem como do baroceptor cardiopulmonar, sem o fazer com barorreflexo arterial (Woods et al., 1994; Thomas et al., 1997; Thomas et al., 1998), o que suporta a hipótese de que esse hormônio exerceria seus efeitos cardioprotetores via ação seletiva sobre as aferência vagais quimiossensíveis e mecano-sensíveis do coração (Schultz et al., 1988; Thomas et al., 1997; Thomas et al., 1998; Thomas et al., 1999). Também foi reportado que o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e o central (CNP) administrados em ratos acordados também podem aumentar a sensibilidade vagal cardíaca (Thomas et al., 1999). Em 2001 foi demonstrado em ovelhas, que infusões intravenosas equimoleculares de ANP, BNP e CNP, em doses incapazes de determinar alterações de PAM e FC, determinaram aumento marcante nas respostas hipotensoras e bradicárdicas do RBJ (Thomas et al., 2001). Portanto esses trabalhos trazem à tona evidências de que todos os três tipos de peptídeos natriuréticos teriam ações similares sobre os reflexos cardiopulmonares.

Uma observação paradoxal ao exposto acima seria a observação de redução da sensibilidade dos reflexos cardiopulmonares nos ratos INF e os possíveis níveis elevados de PNA neste modelo experimental de insuficiência cardíaca. Pode-se dizer que apesar do aumento das concentrações plasmáticas de PNA, a hipertrofia cardiopulmonar e a presença do tecido cicatricial, que determinariam alterações nos receptores cardiopulmonares, impediriam a ação benéfica de sensibilização pelo PNA. Em 1998, Thomas e colaboradores, demonstraram que a presença, mesmo que modesta, de hipertrofia cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos, apesar da normalização farmacológica da pressão arterial, era suficiente para prevenir as ações

bradicárdicas reflexas do PNA via aferências quimio ou mecano sensíveis cardíacas, ou seja, o PNA foi incapaz de aumentar a sensibilidade do RBJ e RCSV, demonstrando o papel importante da hipertrofia cardíaca sobre a perda da ação cardioprotetora do PNA (Thomas et al., 1998). Com base nisso, pode-se supor que no nosso trabalho a redução da hipertrofia cardiopulmonar pelo tratamento farmacológico com enalapril possibilitou uma influência positiva do PNA sobre os reflexos cardiopulmonares, apesar da possível redução das concentrações deste hormônio após tratamento farmacológico, o que pode ter contribuído para a normalização da sensibilidade destes reflexos.

Em 1997, tratamento crônico com antagonista de receptor AT1 de ANG II determinou restauração da sensibilidade do barorreflexo arterial em ratos após três semanas de ligadura coronariana (Nishizawa et al., 1997). Pode-se supor, então, que uma possível menor resposta dos baroceptores arteriais frente às modificações de pressão arterial, poderia também ser melhorada com o tratamento crônico com enalapril realizado neste estudo, o que também contribuiria para a redução da freqüência cardíaca observada nos animais INFE e, também estaria envolvida na melhora de outros parâmetros, como por exemplo, a hipertrofia cardíaca. Porém, a participação do barorreflexo arterial frente ao estímulo utilizado para acessar os baroceptores cardiopulmonares parece pouco provável, visto que, em primeiro lugar, a expansão de volume utilizada não alterou os níveis de PAM e é sabido que os receptores arteriais são considerados receptores de alta pressão, pois respondem a alterações de níveis altos de pressão, como a pressão arterial. Adicionalmente, em trabalho anterior de nosso laboratório, utilizando técnica descrita por Abreu e colaboradores em 1999, o mesmo estímulo lançado mão aqui para ativar o reflexo cardiopulmonar foi aplicado em ratos quando se fazia o registro da atividade aferente barorreceptora através da medida da atividade elétrica do nervo laringeo recorrente (Abreu et al., 1999) antes e durante a infusão, não sendo observado aumento significativo, do ponto de vista estatístico, da atividade deste nervo, demonstrando que as aferências barorreceptoras arteriais não estariam influenciando as respostas obtidas sobre a ASNR e, consequentemente, nas respostas excretoras renais, nas circunstâncias estudadas.

Além disso, dados da literatura sugerem que os barorreceptores arteriais não apresentam uma grande participação no controle reflexo da atividade simpática quando

o estímulo presente é o aumento do volume circulante. Vatner e colaboradores (1976) observaram que a sensibilidade do barorreflexo arterial é progressivamente diminuída com o aumento da pressão atrial pela sobrecarga de volume.

Thames e colaboradores, através de hemorragia moderada (4-6 ml/Kg) em cães demonstraram um aumento na liberação de renina, o que foi atribuído ao controle dos barorreceptores cardiopulmonares, uma vez que a pressão arterial e consequentemente a atividade barorreceptora arterial não foram alterados pelo procedimento hemorrágico utilizado (Thames et al., 1978). O mesmo autor em 1982 demonstrou que mudanças na atividade do nervo renal durante expansão de volume são mediadas principalmente pelo barorreflexo cardiopulmonar, enquanto que a contribuição do barorreflexo sinoaórtico é bastante moderada. Estas observações foram feitas em cães utilizando dextrana (15ml/Kg; dextrana 6% em salina) para a expansão de volume e as conclusões acima foram baseadas no fato de que a interrupção seletiva das vias aferentes vagais (barorreflexo sinoaórtico intacto) resultou num acentuado prejuízo no controle reflexo da atividade simpática do nervo renal, enquanto que a desnervação sinoaórtica (vago intacto) resultou em modificações não significativas neste parâmetro. Portanto, as respostas da atividade do nervo renal frente a expansão de volume após a vagotomia indicam uma pequena influência do barorreflexo sinoaórtico durante a expansão de volume, levando à conclusão de que durante alterações de volume, o fluxo simpático para os rins parece ser controlado principalmente pelos receptores cardiopulmonares sensíveis à estímulos mecânicos (Thames et al., 1982).

Pelo exposto até o momento poderíamos sumariar que o tratamento crônico com IECA leva à redução dos níveis de ANG II, devido à inibição plasmática da ECA e também da inibição desta carboxipeptidase tecidual, deixando livre a enzima homóloga ECA 2. O menor conteúdo de ANG II traria como conseqüências: 1) redução da hipertrofia cardíaca e pulmonar tanto por ações diretas como indiretas; 2) redução do remodelamento cardíaco devido à menor deposição de colágeno; 3) redução do estresse oxidativo pela menor formação de NO via iNOS induzida por citocinas; 4) conseqüente redução da fibrose reativa; 5) menor liberação de AVP; 6) melhora da sensibilidade dos mecanoceptores arteriais e cardíacos. Além disso, a redução da

hipertrofia cardíaca levaria a expressão do efeito cardioprotetor do PNA via reflexos cardiopulmonares. Todos esses fatores em conjunto, poderiam levar à melhora da sensibilidade dos receptores cardiopulmonares acarretando em normalização, tanto do RCSV como do RBJ. A melhora do perfil destes reflexos, por sua vez, contribuiria para uma menor ativação simpática renal e para o coração, acarretando em redução da FC e melhora da capacidade de excreção renal frente sobrecarga de volume. Esses efeitos somariam-se aos já relatados para determinar um melhor perfil hemodinâmico aos ratos INFE, o que pode ser observado pelos resultados apresentados para este grupo experimental: normalização da hipertrofia cardíaca e pulmonar, normalização dos reflexos cardiopulmonares, aumento da pressão arterial sistólica; o que demonstra maior capacidade cardíaca em ejetar sangue e, consequentemente, reduzir a congestão cardiopulmonar característica da insuficiência cardíaca.

Vários estudos têm demonstrado o efeito protetor dos IECA para pacientes infartados, prevenindo hipóxia miocárdica recorrente, reinfarto e morte súbta (Nabel et al., 1991; Swedberg et al., 1992; Pfeffer et al., 1995). A larga e difusa utilização deste grupo de drogas em pacientes com insuficiência cardíaca estaria relacionada com o excelente perfil teórico que essas drogas apresentam para a redução das complicações desta doença. Os dados experimentais vêm corroborar esse comportamento clínico devido ao comprovado efeito dos IECA sobre a hipertrofia, remodelamento cardíaco, redução da atividade simpática, entre outros já extensivamente comentados aqui. Nosso trabalho vem adicionar mais uma informação agregando valor aos IECA que seria a de que parte de seus efeitos benéficos resultariam da normalização dos reflexos cardiopulmonares envolvidos com a regulação de volume e sódio, assim como a pressão arterial e freqüência cardíaca.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu GR, Futuro-Nteo HA, Cabral AM, Vasquez EC (1999). L-arginine restores the effect of ouabain on baroreceptor activity and prevents hypertension. *Hypertension*, 34 (2): 729-732.

Aceto JA, Baker KM (1990). [Sar^{1}]Angiotensin II receptor-mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells. *American Journal of Physiology*, 258:H806-H813.

Allen IS, Cohen NM, Dhallan RS, Gaa ST, Lederer WJ, Rogers TB (1988). Angiotensin II increases spontaneous contractile frequency and stimulates calcium current in cultured neonatal rat heart myocytes: insights into the underlying biochemical mechanisms. *Circulation Research*, 62: 524-534.

Ando M, Yamabe H, Sakurai K, Kawai H, Yokoyama M (2002). Relationship between cardiac sympathetic function and baroreceptor sensitivity after acute myocardial infarction. *Circulation Journal*, 66: 247-252.

Antunes-Rodrigues J, McCann SM, Rogers LC, Samson K (1985). Atrial natriuretic factor inhibits dehydration- and angiotensina II-induced water intake in the conscious, unrestrained rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82: 8720-8723.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LLK, Valença MM, McCann SM (2004). Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiological Reviews*, 84: 169-208.

Antunes VR, Camargo GM, Saad R, Saad WA, Luiz AC, Camargo LA (1998). Role of angitensin II and vasopressin receptors within the supraotic nucleus in water and sodio intake induced by injection of angiotensin II into the medial septal area. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 31: 1597-1600.

Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G (1985). Left ventricular failure induced by myocardial infarction. *American Journal Pathology*, 248: H876-H882.

Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G (1986). Myocardial infarction in rats. Infarcted size, myocyte hypertrophy and capillary growth. *Circulation Research*, 58: 26-37.

Araújo MTM, Cabral AM, Vasquez EC (1995). Exaggered Bezold-Jarisch reflex in the hypertension induced by inhibition of nitric oxide syntesis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 28:1009-1012.

Aviado DM, Li TH, Kalow W, Schmidt CF, Turnbull GL, Peskin GW, Hess ME, Weiss AJ (1951). Respiratory and circulatory reflexes from the perfused heart and the pulmonary circulation of dog. *American Journal of Physiology*, 165:261-277.

Baisset A, Montastruc P (1957). Polyurie par distension auriculaire chez le chien: role de l'hormone antiduretique. *Journal de Fisiologie* (Paris), 49:33-36.

Baker KM, Aceto JÁ (1989). Characterization of avian angiotensin II cardiac receptors: coupling to mechanical activity and phosphoinositide metabolism. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 21: 375-382.

Baker KM, Campanile CP, Trachte GJ, Peach MJ (1984). Indentification and characterization of rabbit angiotensin II myocardial receptors. *Circulation Research*, 54: 286-293.

Baker KM, Cherin MI, Wixon SK, Aceto JF (1990). Renin angiotensin system invovement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *American Jounal of Physiology*, 259: H324-H332.

Balligand JL, Ungureanu-Longrois D, Kelly RA, Kobizik L, Pimentel D, Michel T, Smith TW (1993). Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes folloes exposure to activated macrophage-conditioned medium. *Journal of Clinical Investigation*, 91: 2314-2319.

Bastos R, Favaretto AL, Gutkowska J, Mc Cann SM, Antunes-Rodrigues J (2001). A-Adrenergic agonists inhibit the dipsogenic effect of angiotensina II and their stimulation of atrial natriuretic peptide release. *Brain Research*, 895: 80-88.

Belder A, Moncada S (1995). Cardiomyopathy: a role for nitric oxide? *International Journal of Cardiology*, 50: 263-268.

Bezold A von, Hirt L. (1867). Uber die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrins. *Unters Physiol Lab Wurzburg*, 1:75-156.

Bichet DG, Kortas C, Mettauer B, MAnzini C, Marc-Aurèle J, Rouleau JL, Schtier RW (1986). Modulation of plasma and platelet vasopressin by cardiac function in patients with heart failure. *Kidney International*, 29:1188-1196.

Bisset GW, Chowdrey HS (1988). Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 73: 811-872.

Bissoli NS, Moyses MR, Vasquez EC, Cabral AM (1991). Captopril prevents ventricular hypertrophy in sinoaortic denevated rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 24:191-194.

Bissoli NS, Ciciline MA, Vasquez EC, Cabral AM (2000). The diuretic chlortalidone normalizes baroreceptor and Bezold-Jarisch reflexes in DOCA-salt hypertensive rats. *Pharmacological Research*, 41(4):483-491.

Brilla CG, Weber KT (1992). Reactive and reparative myocardial fibrosis in an arterial hypertension in the rat. *Cardiovascular Research*, 26: 671-677.

Brody MJ, Haywood JR, Town KB (1980). Neural mechanisms in hypertension. *Annual Review of Physiology*, 42:441-553.

Brolli R (1988). Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ('stunned myocardial'). *Journal of the American College of Cardiology*, 1: 239-249.

Brosihan KB, Li P, Ferrario CM (1996). Angiotensin-(1-7) dilates canini coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension*, 27 (part 2): 523-528.

Brown AM (1965). Mechanoreceptors in or near the coronary arteries. *Journal of Physiology* (lond), 177:203-214.

Busatto VCW, Cicilini MA, Mill JG (1997). Increased angiotensina-converting enzyme activity in the left ventricle after infarction. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30: 679-687.

Busatto VCW, Cunha V, Cicilini MA, Mill JG (1999). Differential effects of isoproterenol on the activity of angiotensin-converting enzyme in the rat heart and aorta. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32: 355-360.

Cabral AM, Varner KJ, Kapusta DR (1997). Renal excretory responses produced by central administration of opioid agonists in ketamine and xylazine-anesthetized rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282: 609-616.

Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM (1993). Nephrectomy, converting enzyme inhibition, and angiotensina peptides. *Hypertension*, 22: 513-522.

Carroll EP, Janocki JS, Pick R, Weber KT (1989). Myocardial stiffness and reparative fibrosis following coronary embolisantion in the rat. *Cardiovascular Research*, 23: 655-661.

Caufield JB, Borg TK (1979). The collagen network of the heart. *Laboratory Investigation*, 40: 364-372.

Cerati D, Schwartz PJ (1991). Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia and risk for sudden death. *Circulation Reseach*, 69: 1389-1401.

Chein HI, Chai CY (1976). Integration of the cardiovagal mechanism in the medulla oblongata of the cat. *American Journal of Physiology*, 28:454-461.

Claubourgh JR, Share L (1973). Vasopressin, rennin and cardiopulmonary responses to continuous slow hemorrhage. *American Journal of Physiology*, 224: 519-523.

Clemo HF, Baumgarten CM, Ellenbogen KA, Stambler BS (1996). Atrial natriuretic peptide and cardiac electrophysiology: autonomic and direct effects. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 7:149 – 162.

Cleutjens JPM, Verluyten MJA, Smits JFM, Daemen MJAP (1995). Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart. *American Journal of Pathology*, 147: 325-338.

Crabos M, Oth M, Hahn AWA, Erne P (1994). Characterization of angiotensin II receptors in culture adult rat cardiac fibroblasts – coupling to signaling systems and gene expression. *Journal of Clinical Investigation*, 93:2372-2378.

Crackwer MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzli I, Scanga SE, Oliveira—dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y, Scholey J, Ferrario CM, Backx PH, Manoulian AS, Chappell MC, Yagil Y, Penninger JM. Angiotensin converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, 417: 822-828.

Cohn JN (1995). Structural changes in cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*, 76: 34E-37E.

Col J, Petein M, van Eyll C, Cheron P, Charlier AA, Pouleur H (1984). Early changes in sodium and water balances in patients with acute myocardial infarction: relationship to haemodynamics and creatine kinase. *European Journal of Clinical Investigation*, 14: 247-254.

Coleridge JCG, Coleridge HM, Kidd C (1964). Cardiac receptors in dogs, withn particular reference to two types of afferent ending in the ventricular wall. *Journal of Physiology* (Lond), 174:323-339.

Coleridge JCG, Coleridge HM (1977). Afferent C-fibers and cardiorespiratory chemoreflexes. *American Review of Respiratory Disease*, 115:251-260.

Coleridge HM, Coleridge JCG (1980). Cardiovascular afferents involved in regulation of peripheral vessels. *Annual Review of Physiology*, 42:413-427.

Daley I, Verney EB (1927). The localisation of receptors involved in the reflex regulation of the heart hate. *Journal of Physiology* (Lond), 62:330-340.

Dargie HJ, McApline HM, Morton JJ (1987). Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 9(supl. 2): S21-S24.

Davis JO, Freeman RH (1976). Mechanisms regulating rennin release. *Physiological Review*, 56: 1-56.

Dawes GS (1947). Studies on veratrunm alkaloids. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 89:325-342.

Dawes GS, Conroe JHjr (1954). Chemoreflexes from the heart and lungs. *Physiological Reviews*, 34:167.

Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N (2000). Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research*, 3: 446-456.

DiBonna GF (1989). Neural control of renal function: cardiovascular implications. *Hypertension*, 13:539-548.

DiBonna GF, Sawin LL (1994). Reflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. *American Journal of Physiology*, 266: R27-R39.

Donald DE, Shepherd JT (1978). Reflexex from the heart and lungs: physiological curiosities or important regulatory mechanisms. *Cardiovascular Research*, 12:449-469.

Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan, Breitbart RE, Acton S (2000). A novel angiotensin-converting enzyme-related corboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87:e1-e9.

Dzau VJ (1988). Circulating versus local rennin-angiotensin systems in cardiovascular homeostasis. *Circulation*, 77 (suppl. 1): I4-I13.

Entman ML, Smith CW (1994). Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 9: 1301-1311.

Felder RB (1986). Excitatory and inhibitory interections among renal and cardiovascular afferent nerves in the dorsomedial medulla of the cat. *American Journal of Physiology*, 250:R580-R588.

Ferrari AU, Grassi G, Mancia G (1990). The cardiopulmonary refelex in hypertension. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 25:349-357.

Ferraio CM (2003). There is more to discover about angiotensin converting enzyme. *Hypertension*, 41: 390-391.

Ferreira AJ, Santos RA, Almeida AP (2001). Angiotensin-(1-7): cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion. *Hypertension*, 38: 665-668.

Ferreira AJ, Santos RA, Almeida AP (2002). Angiotensin-(1-7) improves the post-ischemic function in isolated perfusion rat hearts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 35: 1083-1090.

Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL (1992). Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*, 257: 387-389.

Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN (1984). The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*, 101(3):370-377.

Francis J, Weiss RM, Wei SG, Johnson AK, Felder RB (2001). Progression of heart failure after myocardial infarction in the rat. *American Journal of Physiology*, 281: R1734-R1745.

Frangogiannis NG, Youker KA, Rossen RD et al. (1998). Cytocines and microcirculation in ischemia and reperfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 12: 2567-2576.

Fozard JR (1982). Mechanism of the hypotensive effect of Ketanserin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 4:829-838.

Frohlich ED (1989). Overview of hemodynamic factors associated with left ventricular hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 21 (supl. V): 3-10.

Galipeau J, Nemer M Drouin J (1988). Ventricular activation of the atrial natriuretic factor gene in acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 319: 654-655.

Gerdes AM, Liu Z, Zimmer HG (1994). Changes in nuclear size of cardiac myocytes during development and progression of hypertrophy in rats. *Cardioscience*, 5: 203-208.

Giannattasio C, Seravalle G, Bolla GB, Cattaneo BM, Cléroux J, Cuspidi C, Sampieri L, Grassi G, Mancia G (1990). Cardiovascular receptor reflexes in normotensive athletes with cardiac hypertrophy, *Circulation*, 82:1222-1229.

Giannattasio C, Del Bo A, CAttaneo BM, Cuspidi C, Gronda E, Frigerio M, Mangiavacchi M, Marabini M, De Vita C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G (1993). Reflex vasopressin and renin modulation by cardiac receptors in humans. *Hypertension*, 21: 461-469.

Grassi G, Gavazzi C, Cesura AM, Picotti GB, Mancia G (1985). Changes in plasma catecholamines in response to reflex modulation of sympathetic vasoconstriction tone by cardiopulmonary receptors. *Clinical Science*, 68:503-510.

Grassi G, Giannattasio C, Saino A, Buttaro A, Morganti A, Mancia G (1987). Cardiopulmonary receptor control of skeletal muscle circulation and renin release in normotensive and hypertensive subjects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 10 (supl.5):S50-S55.

Grassi G, Giannattasio C, Cléroux J, Cuspide C, Sampieri L, Bolla GB, Mancia G (1988a). Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension*, 12:227-237.

Grassi G, Giannattasio C, Cuspide C, Bolla GB, Cléroux J, Ferrazzi P, Fiocchi R, Mancia G (1988b). Cardiopulmonary receptor regulation of renin release. *The American Journal of Medicine*, 84 (supl.3A):97-104.

Habib F, Dutka D, Crossman D, Oakley CM, Cleland JG (1994). Enhanced basal nitric oxide production in heart failure: another failed counter-regulatory vasodilator mechanism? *Lancet*, 344: 371-373.

Habib FM, Springall DR, Davis GJ, Oakley CM, Tacoub MH, Polak JM (1996). Tumour necrosis factor and inductible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet*, 347: 1151-1155.

Hansen PR (1998). Inflammatory alterations in the myocardial microcirculation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 30: 2555-2559.

Hart CM, Block ER (1989). Lung serotonin metabolism. *Clinical Chest Medicine*, 10: 59-70.

Hegewisch S, Weh HJ, Hossefeld DK (1990). TNF-induced cardiomyopathy. *Lancet*, 335: 294-295.

Hill MF, Singal PK (1996). Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent myocardial infarction in rats. *American Journal of Pathology*, 148: 291-300.

Hirsch AT, Talness CE, Heribert S, Paul M, Dzau VJ (1991). Tissue specific activation of cardiac angiotensina converting enzyme in the experimental heart failure. *Circulation Research*, 69: 475-482.

Holmberg MJ, Gorman AJ, Cornish KG et al. (1983). Attenuation of arterial baroreflex control of heart rate by left ventricular receptor stimulation in the conscious dog. *Circulation Research*, 52: 597-607.

Hosenpud JD, Campbell SM, Mendelson DJ (1989). Interleukin-1-induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation. *Journal Heart Transplant*, 8: 460-464.

Ikeda U, Maeda Y, Kawahara Y, Yokoyama M, Shimada K (1995). Angiotensin II augments cytokine-stimulated nitric oxide síntesis in rat cardiac myocytes. *Circulation*, 92: 2683-2689.

Imaizumi T, Takeshita A, Higashi H, Nakamura M (1987). A-ANP alters reflex control of lumbar and renal sympathetic nerve activity and heart rate. *American Journal of Physiology*, 253: H1136-H1140.

Imaizumi T, Takeshita A (1993). Influence of PNA on sympathetic nerve activity and chronotropic regulation of the heart. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 4:719 - 729

Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant A, Brosnihan KB, Frrario CM (2004). Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II recepotors. *Hypertension*, 43: 970-976.

Jarisch A, Richter H (1939). Die Kreislaufwirkung des Veratrins. *Archiv for Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 193:347-354.

Jarisch A, Zotterman Y (1948). Depressor reflexes from the heart. *Acta Physiologica Scandinavica*, 16:31-51.

Jim M, Markus JW, Lang RE, Unger T, Lindpainter K, Ganten D (1988). Endogenous tissue rennin-angiotensin systems. *American Journal of Medicine*, 84: 24-36.

Johns TNP, Olson BJ, (1954). Experimental myocardial infarction. I – A method of coronary occlusion in small animals. *Annals of Surgery,* 140: 675-682.

Jougasaki M, Yasue H, Mukoyama M, Nakao K, Takahashi K (1990). Appearance of atrial natriuretic peptide in the ventricles in patients with myocardial infarction. *American Heart Journal*, 119: 92-96.

Kappagoda CT, Linden RJ, Snow HM (1972). The effect of stretching the superior vena cava-right atrial junction on right atrial receptors in the dog. *Journal of Physiology*, 227: 875-887.

Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R (1981). Serial pkasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *American Heart Journal*, 102: 24-29.

Keeton TK, Campbell WB (1980). The pharmacologic alteration of rennin release. *Pharmacological Review*, 32: 81-227.

Keil LC, Summy-Long J, Severs WB (1975). Release of vasopressin by angiotensin II. *Endocrinology*, 96: 1063-1065.

Kiowsky W, Julius S (1978). Renin response to stimulation of cardiopulmonary mechanoreceptors in man. *Journal of Clinical Investigation*, 62:656-663.

Klein MD, Herman MJ, Gorlin R (1967). A hemodynamic study of left ventricular aneurism. *Circulation*, 35: 614-630.

Krayer O (1961). The history of the Bezold-Jarisch effect. *Naunyn-Schmieldeberg's Archiv fur Experimentelle Patologie und Pharmakologie,* 240: 361-368.

Kruger C, Kalenka A, Haunstetter A, Schweizer M, Maier C, Ruhle U, Ehmke H, Kubler W, Haass M (1997). Baroreflex sensitivity and heart rate variability in conscious rats with myocardial infarction. *American Journal of Physiology*, 273: H2240-H2247.

Kuizinga MC, Cleutjens JPM, Smits JFM, Daemen MJAP (1992). *Griffonia simplicifolia* I (GSI): a suitable rat cardiac microvascular marker in paraffin embedded tissue. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 24 (supl. V): S57.

Laragh JH, Sealy JE (1973). The renin-angiotensin-aldosterone hormonal system and regulation of sodium, potassium and blood pressure homeostasis. In: *Handbook of Physiology: renal physiology. American Physiological Society*, p831-885.

Laragh JH (1985). Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *New England Journal of Medicine*: 313(21): 1330-1340.

Lang CC, Struthers AD (1992). Interactions between atrial natriuretic factor and the autonomic nervous system. *Clinical Autonomic Research*. 5:488 – 493.

Lee TM, Kuo JS, Chai CY (1972). Central integrating mechanism of the Bezold-Jarisch and baroreceptor reflexes. *American Journal of Physiology*, 222:713-720.

Lefer DJ, Granger DN (2000). Oxidative stress and cardiac disease. *American Journal of Medicine*, 4: 315-323.

Leng G, Brown CH, Russell JA (1999). Physiological pathways regulating tha activity of magnocellular neurosecretory cells. *Progress in Neurobiology*, 57: 625-655.

Leite CM, Gomes MGS, Vassallo DV, Mill JG (1995). Changes in collagen content in the residual myocardium surviving to infarction in rats: influence of propranolol or hydralizine therapy. *Archives of Medical Research*, 26: 79-84.

Levine B, Kalman J, Mater L, Fillit HM< Packer M (1990). Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. New *England Journal of Medicine*, 323: 236-241.

Liévre M, Guéret P, Gayet C, Roudaut R, Haugh MC, Delair S, Boissel JP (1995). Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. *Hypertension*, 25: 92-97.

Linden RJ (1973). Function of cardiac receptors. *Circulation*, 48:463-480.

Lindpainter K, Gante D (1991). The cardiac renin-angiotensin system: an appraisal of present experiment and clinical evidence. *Circulation Research*, 68: 905-921.

Lindpainter K, Lu W, Niedermajer N, Schieffer B, Just H, Ganten D, Drexler H (1993). Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 25: 133-143.

Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA (1995). Contributions of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacological Research*, 47: 25-49.

Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B (1994). Emerging role of angiotensin – converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation*, 90: 2056-2069.

Loot AE, Roks AJ, Henning RH, Tio RA, Suurmeijer AJ, Boomsma F, van Gilst WH (2002). Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation*, 105: 1548-1550.

MacLellan WR, Schneider MD (1997). Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circulation Research*, 81: 137-144.

Mancia G, Donald DE, Shepherd JT (1973). Inhibition of adrenergic outflow to peripheral blood vassels by vagal affrents from the cardiopulmonary region in the dog. *Circulation Research*, 32:9-14.

Mancia G, Donald DE (1975). Demonstration that the atria, ventricles and lungs each are responsible for a tonic inhibition of the vasomotor center in the dog. *Circulation Research*, 36:310-318.

Mancia G, Romero JC, Shepherd JT (1975). Continuos inhibition of renin release in dogs by vagally innerveted receptors in the cardiopulmonary region. *Circulation Research*, 36:529-535.

Mann DL, Spinale FG (1998). Activation of matrix metaloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds. *Circulation*, 98: 1969-1702.

Mahon JM, Allen M, Herbert J, Fitzsimons JT (1995). The association of thrist, sodium appetite and vasopressin release with c-fos expression in the forebrain of the rat after intracerebroventricular injection of angiotensina II, angiotensina-(1,7) ou carbachol. *Neuroscience*, 69: 199-208.

Mark AL (1983). The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in heart. *Journal of American College of Cardiology*, 1:90-102.

Mark AL, Mancia G (1983). Cardiopulmonary baroreflexes in humans, in Sheferd JT, Abboud FM (eds): Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, Volume III, Part 2. Bethesda, Md, *American Physiological Society*, p795-813.

Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S (1994). Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *British Heart Journal*, 72: 561-566.

McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, Rumley A, Gillen G, Dargie HJ (1988). Neuroendocrine avtivation after acute myocardial infarction. *British Heart Journal*, 60: 117-124.

McMurray JJ, Lang CC, MacLean D, McDevitt DG, Struthers AD (1990). Neuroendocrine changes post myocardial infarction: effects of xamoterol. *American Heart Journal,* 120: 56-62.

Mehta JL, Li DY (1999). Inflammation in ischemic heart disease: response to tissue injury or a pathogenetic villain? *Cardiovascular Research*, 2: 291-299.

Meyrelles SS, Mill JG, Cabral AM, Vasquez EC (1996). Cardiac baroreflex properties in myocardial infarcted rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 60: 163-168.

Meyrelles SS, Bernardes CF, Modolo RP, Mill JG, Vasquez EC (1997). Bezold-Jarisch reflex in myocardial infarcted rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 63: 144-152.

Meyrelles SS, Mauad H, Mathias SC, Cabral AM, Vasquez EC (1998). Effects of myocardial hypertrophy on neural reflexes controlling cardiovascular function. *Journal Autonomic Nervous System*, 73(2-3):135-142.

Michel JB, Lattion AL, Salzman JL, Cerol ML, Philippe M, Camilleri JP, Corvol P (1988). Hormonal and cardiac effects of converting enzyme inhibition in rat myocardial infarction. *Circulation Research*, 62: 641-650.

Michorowski B, Ceremuzynski L (1983). The renin-angiotensin-aldosterone systhem and the clinical course of acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 4: 259-264.

Milanez MC, Gomes MGS, Vassalo DV, Mil JG, (1997). Effects of captopril on interstitial, collagen in the myocardium after infarction in rats. *Journal of Cardiac Failure*, 3: 189-197.

Mill JG, Stefanon I, Leite CM, Vassallo DV, (1990). Changes in performance of the surviving myocardium after left ventricular infarction in rats. *Cardiovascular Research*, 24: 748-753.

Mill JG, Leite CM, Vassallo DV, (1991). Efeitos do bloqueio simpático na hipertrofia cardíaca após infarto e suas repercussões na contratilidade miocárdica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 57 (6): 435-443.

Mill JG, Milanez MC, Busatto VCW, Moraes AC, Gomes MAS (1997). Ativação da enzima conversora de angiotensina no coração após infarto do miocárdio e suas repercussões no remodelamento ventricular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 69: 101-110.

Mill JG, Milanez MC, Stefanon I, (2001). Fisiopatologia das alterações estruturais e funcionais do coração após infarto do miocárdio. In: Tibiriçá E (editor), *Fisiopatologia em Medicina Cardiovascular*. Revinter Ltda, Rio de Janeiro.

Minisi AJ, Nashed TB, Quinn MS (2002). Regional left ventricular deafferentation increases baroreflex sensitivity following myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, 58: 136-141.

Morgan HE, Baker KM (1991). Cardiac hypertrophy: mechanical, neural and endocrine dependence. *Circulation*, 83: 13-25.

Morganti A, Grassi G, Giannattasio C, Bolla G, Turolo L, Saino A, Sala C, Mancia G, Zanchetti A (1989). Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on cardiovascular regulation during reflex sympathetic activation in sodium-replete patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 7:825-835.

Muers MF, Sleight P (1972). The reflex cardiovascular depression, caused by occlusion of the coronary sinus in the dog. *Journal of Physiology* (Lond), 221:259-282.

Murray DP, Watson RDS, Zezulka AV, Murray G, Littler WA (1988). Plasma catecholamine levels in acute myocardial infarction: influence of beta-adrenergic blockade and relation to central hemodynamics. *American Heart Journal*, 115: 38-44.

Nabel EG, Topol, aleana A (1991). A randomized placebo controlled trial of combined early intravenous captopril and recombinant tissue-type plasminogen activator therapy in acute myocardial infarction. *Journal of the American College Of Cardiology*, 17: 467-473.

Ngo L, Vesely DL, Bisset JK, Murphy ML, Dinh H, Seth R, Sallman AL, Rico DM, Winters CJ, Wyeth RP, Newton MT, Hester WL (1989). Acute and sustained release of atrial natriuretic factor with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 118: 893-900.

Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Inda M (1995). Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *Journal of Clinical Investigation*, 95: 46-54.

Nishizawa M, Kumagai H, Ichikawa M, Oshima N, Suzuki H, Saruta T (1997). Inprovement in baroreflex function by na oral angiotensin receptor antagonist in rats with myocardial infarction. *Hypertension*, 29 (part 2): 458-463.

Nishikini T, Miura K, Minamino N, Takeuchi K, Takeda T (1994). Role of endogenous atrial natriuretic peptide on systemic and renal hemodynamics in heart failure rats. *American Journal of Physiology*, 267: H182-H186.

Oberg B, Thorén P (1972). Studies on left ventricular receptors, signalling in non-medullated afferents in the cardiac nerve in the cat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 85:145-165.

Oliver JR, Korner PI, Woods RL, ZHU JL (1990). Reflex release of vasopressin and rennin in hemorrhage is enhanced by autonomic blockade. *American Journal of Physiology*, 258: H221-H228.

Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH, Anversa P (1990). Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infaction in rats. *Circulation Research*, 67: 23-34.

Ono K, Matsumori A, Shioi T, Furukawa Y, Sasayama S (1998). Cytokine gene expression after myocardial infarction in rat hearts. Possible implication in left ventricular remodeling. *Circulation*, 98: 149-156.

Ostman-Smith I (1981). Cardiac sympathetic nerves as the final pathway in the induction of cardiac hypertrophy. *Clinical Science*, 61:265-272.

Paintal AS (1955). A study of ventricular pressure receptors and their role in the Bezold-Jarisch reflex. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 40: 348-363.

Panzenbeck MJ, Wen T, Hadju MA et al. (1989). PGE2 and arachidonate inhibit the baroreflex in conscious dogs via cardiac receptors. *American Journal of Physiology*, 256: H999-H1005.

Peach S (1977). Renin-angiotensin system: biochemistry and mevhanisms of action. *Physiological Reviews*, 57: 313-370.

Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher JS, Kloner RA, Braunwald E, (1979). Myocardial infarction size and ventricular function in rats. *Circulation Research*, 44: 503-512.

Pfeffer MA (1995). Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annuals Reviews of Medicine*, 46: 455-466.

Pfeffer JM, Fisher TA, Pfeffer MA (1995). Angiotensin-converting enzyme inhibition and ventricular remodeling after myocardial infarction. *Annual Review of Physiology*, 57: 805-826.

Pinsky D, Cai B, Yang X, Rodriguez C, Sciacca R, Canno P (1994). Nitric oxide-dependent killing of cardiac myocytes by adjacent macrophages. *Circulation*, 90 (suppl. I): I192.

Pinsky DJ, Cai B, Tang X, Rodriguez C, Sciacca RR, Cannon PJ (1995). The lethal effects of cytokine-induced nitric oxide on cardiac myocytes are blocked by nitric oxide synthase antagonist or transforming growth factor β. *Journal of Clinical Investigation*, 95: 677-685.

Quillen EW Jr, Cowley AW (1983). Influence of volume changes on ormolality-vasopressin relationship in conscious dog. *American Journal of Physiology*, 244: H73-H79.

Rabelo E, De Angelis K, Bock P, Fernandes TG, Cervo F, Klein AB, Clausell N, Irigoyen C (2001). Baroreflex sensitivity and oxidative stress in adriamycin-induced heart failure. Hypertension, 38 (part 2): 576-580.

Reid IA (1992). Interections between ANG II, sympathetic nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *American Journal of Physiology*, 262:E763-E778.

Rocha I, Rosário LB, de Oliveira EI, Barros MA, Silva-Carvalho L (2003). Enhancement of carotid chemoreceptor reflex and cardiac chemosensitive reflex in the acute phase of myocardial infarction of the anesthetized rebbit. *Basic Research Cardiology*, 98: 175-180.

Rouleau JL, Moyé LA, de Champlain J, Klein M, Bichet D, Packer M, Dagenais G, Sussex B, Arnold JM, Sestier F, Parker JO, MacEwan MMP, Bernstein V, Cuddy TE, Delage F, Nadeau C, Lamas GA, Gottieb SS, McCans J, Pfeffer M (1991). Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 68: 80D-86D.

Saijonmaa O, Fyhrquist F (1998). Upregulation of angiotensina converting enzyme by atrial netriuretic peptide and cyclic GMP in human endothelial cells. *Cardiovascular Research*, 40:206-210.

Salmoiraghi GC, Page IH, McCubbin JW (1956). Cardiovascular and respiratory response to intravenous serotonin in rats. *Journal of Pharmacolgy and Experimental Therapeutics*, 118:477-481.

Santos PE, Masuda MO, (1991).The electrocardiogram of rats with an old extensive myocardial infarction. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 24(11): 1173-1177.

Santos RAS, Brum J, Brosnihan KB, Ferrario CM (1990). The rennin-angiotensin system during acute myocardial ischemia in dogs. *Hypertension*, 15 (suppl. I): I121-I127.

Santos RAS, Brosnihan KB, Jacobsen DW, diCorleto PE, Ferrario CM (1992). Production of angiotensina-(1,7) by human vascular endothelium. *Hypertension*, 19 (suppl. II): II56-II61.

Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS (2002). Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 34: 379-388.

Schaller MD, Nussberg J, Feihl F, Waeber B, Brunner HR, Perret C, Nicod P (1987). Clinical and hemodynamic correlates of elevated plasma arginine vasopressin after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 60: 1178-1180.

Schulz R, Nava E, Moncada S (1992). Induction and potential biological relevance of a calcium independent nitric oxide synthase in the myocardium. *British Journal of Pharmacology*, 105: 575-580.

Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC (1988). Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *American Journal of Physiology*, 255: R6-R13.

Selye H, Bajuusz E, Grasso S, Mandell P (1960). Simple techiniques for the surgical occlusion of coronary vassels in the rats. *Angiology*, 11: 398-407.

Share L (1988). Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiological Reviews*, 68: 1248-1284.

Shiraishi Y, Fujimura S, Handa M, Kimura T, Ota K, Nakada T (1990). Vasopressin and atrial natriuretic peptide release in cardiopulmonary denervated dogs. *American Journal of Physiology*, 258: 704-710.

Sigurdsson A, Swedberg K, (1994). Is neurohormonal activation a major determinant of the response to ACE inhibition in left ventricular dysfunction and heart failure? *British Heart Journal,* 72 (Suppl.): 75-80.

Singh N, Dhalla K, Seneviratne C, Singal PK (1995). Oxidative stress and heart failure. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 147: 77-91.

Sleight P, Widdicomb JG (1965). Action potencial in fibers from receptors in the epicardium and myocardium of the dog's left ventricle. *Journal of Physiology* (Lond), 181: 235-258.

Smits JFM, Passier RCJJ, Nelissen-Vrancken HJMG, Cleutjens JPM, Kuizinga MC, Daemen MJAP (1995). Does ACE inhibition limit structural changes in the heart following myocardial infarction? *European Heart Journal*, 16 (supl. N): 46-51

Spyer KM (1982). Central nervous integration of cardiovascular control. *Journal of Experimental Biology*, 100:109-128.

Stefanon MA, Martins MA, Vassallo DV, Mill JG (1994). Analysis of right and left ventricular performance of the rat heart with chronic myocardial infarction. *Brazilian Journal of Medical and Bilogical Resarch*, 27: 2667-2679.

Stella A, Dampney RAL, Golin R, Zanchetti (1978). Afferent vagal control of renin release in anesthetized cats. *Circulation Research*, 43 (supl. 1):107-111.

Suzuki H, Wolf WP, Akiyama K et al. (1996). Effect of inhibition of inductible form of nitric oxide synthase in infracted heart muscle. *Proceedings Association American Physicians*, 108: 173-178.

Svanegaard J, Angelo-Nielsen K, Pindborg T (1989). Atrial natriuretic peptide and acute myocardial infarction. *American Heart Journal*, 117: 194-195.

Swedberg K, Held P, Kjekshus J (1992). Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *New England Journal of Medicine*, 327: 678-684.

Tan ACITL, van Loennhout TT, Lamfers EJP, Hooghoudt THE, Kloppenborg PWC, Benraad TJ (1989). Atrial natriuretic peptide after myocardial infarction. *American Heart Journal*, 118: 490-494.

Thames MD (1977). Reflex suppression of renin release by ventricular receptors with vagal afferents. *American Journal of Physiology*, 233:H181-H184.

Thames MD, Jarecki M, Donald DE (1978). Neural control of renin secretion in anesthetized dogs: interection of cardiopulmonary and carotid baroreceptors. *Circulation Research*, 42:237-245.

Thames MD, Schmid PG (1979). Cardiopulmonary receptors with vagal afferents tonically inhibit ADH release in dog. *American Journal of Physiology*, 237: H299-H304.

Thames MD, Peterson MG, Schmid PG (1980). Stimulation of cardiac receptors with veratrum alkaloids inhibit ADH secretion. *American Journal of Physiology*, 239: H784-H788.

Thames MD, Schmid PG (1981). Interaction between carotid and cardiopulmonary baroreflexes in control of plasma ADH. *American Journal of Physiology*, 241: H431-H434.

Thames MD, Miller BD, Abboud FM (1982). Baroreflex regulation of renal nerve activity during volume expantion. *American Journal of Physiology*, 243:H810-H814.

Thrasher TN (1993). Baroreceptor regulation of vasopressin and rennin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors. *Frontiers Neuroendocrinology*, 15: 157-196.

Thomas CJ, Rankin AJ, Head GA, Woods RL (1997). ANP enhances bradycardic reflexes in normotensive but not SHR. *Hypertension*, 29:1126-1132.

Thomas CJ, Head GA, Woods RL (1998). ANP and bradycardic reflexes in hypertensive rats: influence of cardiac hypertrophy. *Hypertension*, 32: 548-555).

Thomas CJ, Head GA, Woods RL (1999). Similar baroreflex bradycardic actions of atrial natriuretic peptides in conscious rats. *Journal of Hypertension*, 17: 801-806.

Thomas CJ, May CN, Sharma AD, Woods RL (2001). ANP, BNP and CNP enhance bradycardic responses to cardiopulmonary chemoreceptors activation in conscious sheep. *American Journal of Physiology*, 280: 282-288.

Thóren P (1979). Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology*, 86: 1-94.

Thóren P, Noresson E, Ricksten SE (1979b). Resetting of cardiac C-fiber ending in the SHR. *Acta Physiologica Scandinavica*, 107:13-18.

Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ (2000). A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a

captopril-insensitive carboxipeptidase. *The Journal of Biological Chemistry*, 275, 33238-33243.

Uggere TA, Sampaio KN, Abreu GR, Cabral AM, Bissoli NS (2000). The cardiopulmonary reflexes of spontaneously hypertensive rats are normalized after regression of left ventricular hypertrophy and hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33: 589-594.

Uggere TA, Pinto VD, Bissoli NS (2004). Assesment of the volume sensitive cardiopulomonary reflex in rats after twenty four hours of the acute myocardial infarction. In: 20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2004, São Paulo. *Journal of Hypertension*, XXII (suppl.I): p121S-121 S.

Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Imaizumi OS (1998). Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Science*, 62: 2425-2430.

van Krimpen C, Smits JFM, Cleutjens JPM, et al. (1991). DNA synthesis in non-infarcted cardiac interstitium after left coronary artery ligation in the rat: effects of captopril. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 23: 1245-1253.

Vander AJ (1967). Control of renin release. *Physiological Review*, 47: 359-382.

Vander AJ, (1968). Inhibition of renin release in dog by vasopressin and vasotocin. *Physiological Review*, 23: 605-609.

Vaney C, Waeber B, Turini G, Margalith D, Brunner HR, Perret C (1984). Renin and the complications of acute myocardial infarction. *Chest*, 86: 40-43.

Varner KJ, Vasquez EC, Lewis SJ, Machado BH, Grosskreutz CL, Simon JS, Brody MJ (1991). Regulation of autonomic cardiovascular function by the rostral ventromedial

medulla. In: Kunos G & Ciriello J (Editors), Central Neural Mechanisms in Cardiovascular Regulation. *Birkhauser*, 29-36.

Varner KJ, Rutherford DS, Vasquez EC, Brody MJ (1992). Identification of the cardiovascular neurons in the rostral ventromedial medulla in anesthetized rats. *Hypertension*, 19 (sup.II):193-197.

Vasquez Ec, Lewis SJ, Varner KJ, Brody MJ (1992). Chronic lesions of rostral ventrolateral medulla in SHR. *Hypertension*, 19 (supl. II):II-154 – II-158.

Vasquez EC, Bernardes CF, Modolo RP, Mill JG (1993). Cardiopulmonary and baroreceptor reflexes in rats with chrnic myocardial infarction. *Hypertension*, 21:544.

Vasquez EC (1994). Contribution of the cardiopulmonary reflex to the cardiovascular regulation in normal and pathophysiological states. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 27:1049-1064.

Vasquez EC, Meyrelles SS, Mauad H, Cabral AM (1997). Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30: 521-532.

Vaughan DE, Lamas GA, Pfeffer MA (1990). Role of left ventricular dysfunction in selective neurohumoral activation in the recovery phase of anterior wall acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 66: 529-532.

Vatner SF, McRitche RJ, Heydrickx GR, Braunwald E (1976). The role of arterial baroreceptors in the regulation of arterial pressure in concious dogs. *Circulation Research,* 39:666-670.

Veelken R, Sawin LL, DiBona DE (1989). Dissociation of renal nerve and excretory responses to volume expansion in prehypertensive Dahl salt-sensitive and salt-resistent rats. *Hypertension*, 13:822-827.

Veelken R, Hilgers KF, Leonard M, Ruhe J, Serogin K, Mann JFE, Luft FC (1993). A highly selective cardiorenal, serotonergic 5-HT3 mediated reflex in rats. *American Journal of Physiology*, 264:H1871-H1877.

Veelken R, Hilgers KF, Ditting T, Leonard M, Mann JFE, Geiger H, Luft FC (1994). Impaired cardiovascular reflexes precede deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Hypertension*, 24:564-570.

Veelken R, Leonard M, Stetter A, Hilgers KF, Mann JFE, Reeh PW, Geiger H, Luft FC (1997). Pulmonary serotonin 5-HT3-sensitive afferent fibers modulate renal sympathetic nerve activity in rats. *American Journal of Physiology*, 272: H979-H986.

Veelken R, Hilgers KF, Scrogin KE, Mann JFE, Schmieder RE (1998). Endogenous angiotensin II and the reflex response to stimulation of cardiopulmonary serotonin $5HT_3$ receptors. *British Journal of Pharmacology*, 125: 1761-1767.

Wang BC, Flora-Ginter G, Leadly RJ, Goetz KL (1988). Ventricular receptors stimulate vasopressin release during hemorrhage. *American Journal of Physiology*, 254: 204-211.

Wang D, Yang XP, Lui YH, Carretero OA, LaPointe MC (1999). Reduction of myocardial infarct size by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *American Journal of Hypertension*, 12: 174-182.

Weber KT, Janicki JS, Shoroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI (1988). Collagen remodeling of the pressure overloaded hypertrophied non-human primate myocardium. *Circulation Research*, 62: 757-765.

Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett JC jr, Cruickshank JM, Devereux RB, Giles TD, Korsgaard N, Leier CV (1992). Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *Journal of American College of Cardiology*, 20: 3-16.

Woods RL, Courneya CA, Head GA (1994). Nonuniform enhancement of baroreflex sensitivity by atrial natriuretic peptide in conscious rats and dogs. *American Journal of Physiology*, 267: R678-R686.

Yamamoto T, Sasaki S, Fushimi K, Ishibashi K, Yaooita E, Kawasaki K, Marumo F, Kihara I (1995). Vasopressin increases AQP-CD water channelin apical membrane of collecting duct cells in Brattleboro rats. *American Journal of Physiology*, 268: F1546-F1551.

Yusuf S, Peto R, Lewis J, (1985). Beta blockers during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progress in Cardiovascular Diseases,* 27: 335-371.

Zanchetti A, Mancia G (1991). Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension*, 18 (supl.III): III-13 – III-21.

Zehr JE, Hasbergen JÁ, Kurz KD (1976). Reflex suppression of renin secretion during distention of cardiopulmonary receptors in dogs. *Circulation Research*, 38:232-239.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo