

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

**EFEITOS CRÔNICOS DA AMIODARONA SOBRE OS REFLEXOS
CARDIOVASCULARES EM RATOS NORMOTENSOS E
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

MARIA DE LOURDES BORGES

**Uberaba-MG
Outubro/20**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MARIA DE LOURDES BORGES

**EFEITOS CRÔNICOS DA AMIODARONA SOBRE OS REFLEXOS
CARDIOVASCULARES EM RATOS NORMOTENSOS E
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia, área de concentração Patologia Geral, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva

Uberaba-MG
Outubro/2009

MARIA DE LOURDES BORGES

**EFEITOS CRÔNICOS DA AMIODARONA SOBRE OS REFLEXOS
CARDIOVASCULARES EM RATOS NORMOTENSOS E
ESPONTANEAMENTE HIPERTENSOS**

Tese apresentada para obtenção do
título de Doutora em Ciências.
Faculdade de Medicina do Triângulo
Mineiro. Área de concentração:
Patologia Geral.

Uberaba, ____ de _____ de 2009.

Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva (Orientador) - UFTM

Prof. Dr. Marcus Vinicius Simões – USP/RP

Prof. Dr. Vagner Roberto Antunes – USP/SP

Prof. Dr. Dalmo Correia Filho – UFTM

Profa. Dra Karina Ferrazzoli Dezienne Vicentine – UFTM

Dedico este trabalho:

À Deus, pela vida que me proporciona, fonte de inspiração e fé.

Aos meus pais, Waldinon e Baltazarina, concretude de ato educativo permanente, cuja trajetória de vida delineou meus passos.

À minha filha, Bruna, pelo amor e carinho, que me estimula a caminhar e pelo apoio e tolerância durante minha presença ausente, necessária para a realização deste trabalho.

Para Djalma, cujo amor, compreensão e carinho têm sido parte importante da minha vida pessoal. Seu companheirismo e sua paz é fundamental, em todos os momentos.

Aos meus irmãos, René, José Ronan e Neto, pelo incentivo e carinho durante toda a Pós-graduação.

Aos meus sobrinhos, pela presença em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva, minha eterna gratidão por aceitar a tarefa de orientar meu trabalho, e por contribuir, decisivamente, com a qualidade do mesmo. Exemplo de profissionalismo, por todos os desafios lançados, por todo o conhecimento transmitido, pela paciência e incentivo, e por ter confiado e acreditado na minha capacidade. Um verdadeiro mestre!

Aos professores da Disciplina de Fisiologia, Edson, Luiz Carlos, Aldo e Simone, pelo convívio agradável e pelas valiosas contribuições.

À Prof^a. Virgínia Crema e Ana Carolina Faleiros, minha gratidão pela forma cuidadosa como orientaram o estudo histológico e análise da fibrose miocárdica.

À Vanessa Capuano, Cláudia Santos, Elizabete, Octávio, Matheus, Igor e Marcus Paulo, companheiros de jornada no laboratório de Fisiologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelas leituras que fizeram do meu trabalho, pelas questões que apontaram e pela colaboração na pesquisa, até a preparação para a defesa desta tese. Muito obrigada por tudo!

Aos amigos do Laboratório de Fisiologia e Histologia, Karime, Ricardo, Alethéia, Lucas, Sharon, Samantha, Angélica, Gerusa, Glauco, Talles, Carolina e Nanci, pela agradável convivência, paciência e compreensão, pelo companheirismo e apoio, em todos os momentos.

Aos professores e amigos da Disciplina de Bioquímica e Embriologia, Roseli, Livia, Maria Laura, Geraldo e Marco Túlio, pela amizade, prontidão e assistência prestada.

Aos professores e amigos, Elmira, Neivaldo, George, Dayana, Giovana, Fabrício, do CESUBE, FACTHUS e UFTM, por compreenderem minha escolha e pelo apoio proporcionado.

Ao Sr. Ronaldo (Centro de Reabilitação), agradeço pela colaboração na organização das minhas atividades durante o meu horário de

trabalho. Pela compreensão e cooperação que permitiram a possibilidade de concluir este curso

Às Fisioterapeutas, Vanessa e Camila pelo companheirismo, fidelidade profissional, paciência e perseverança nos cuidados com nossos pacientes. Minha eterna gratidão!

Às fisioterapeutas Dirce Emília, Claudia Pimenta, Cristina, Fernanda, Lidiane, Cláudia Santos, Silvânia, Ana Graziela, Maria Estela, Veridiana, Lana, e também ao Dr. Márcio, profissionais do Centro de Reabilitação, pela disponibilidade, amizade e capacidade de servir.

A todos os amigos do Centro de Reabilitação “Prof. Dr. Fausto da Cunha Oliveira” (UFTM), Curso de Fisioterapia da UFTM, Centro de Ensino Superior de Uberaba (CESUBE) e Faculdade de Talentos Humanos (FACTHUS) agradeço pelo incentivo em todos os momentos.

Aos técnicos e funcionários das Disciplinas de Fisiologia e Histologia, Ana Maria, Margareth, Elisabete, Donizete, Glauco, Fausto, Marco Aurélio e Maria Aparecida, pela amizade, cuidado com os animais no biotério e preparação das lâminas.

Aos meus alunos, incentivo de minha vida acadêmica.

Aos pacientes, objetivo maior de toda atividade científica.

Aos animais, que mesmo sem querer ou entender o porquê, foram essenciais para a realização desta pesquisa.

Aos amigos de todas as horas, Diva, Claudemiro, Márcia, César, Renilda, Cristina e Sandra, pela alegria de tê-los sempre ao meu lado.

Aos amigos e companheiros, Ana Beatriz e Luciano pela colaboração na formatação da tese.

À minha amiga Nara, meus irmãos José Ronan, Neto e René, que me dispensaram amizade verdadeira, zelando de minha filha durante os momentos em que não pude estar presente.

Aos meus pais Waldinon e Baltazarina, pelo amor incondicional de pais e avós ao cuidarem da minha filha durante minha ausência.

Aos colegas, amigos e professores não citados, mas que também fizeram parte dessa caminhada. Vocês estarão para sempre em minha lembrança.

Ao Djalma, companheiro de todas as horas, amado, amigo, a quem só posso dedicar o meu amor, por ser impagável sua contribuição e dedicação.

À minha filha, Bruna, obrigada pelo brilho do seu olhar, que irradia paz. VOCÊ é a luz da minha vida!

Enfim, agradeço a Deus, minha força maior, sem a qual eu não seria a vencedora que sou hoje.

Das irracionalidades da dor, da fome e das doenças, da superstição, do uso arbitrário do poder, e do lado sombrio da nossa própria natureza humana – libertar o homem de seus grilhões! Não é essa a preocupação que nos move? Não é para esse fim que trabalhamos?

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos crônicos da amiodarona sobre os reflexos cardiovasculares em ratos espontaneamente hipertensos (SHRs) e normotensos (Wistar-Kyoto - WKY). Foram utilizados 52 ratos com 16 semanas de idade SHRs e WKY, divididos em 4 grupos experimentais: normotensos controles (WKY-CON, n=10), normotensos tratados (WKY-AM, n=14), hipertensos controles (SHR-CON, n= 12), e hipertensos tratados (SHR-AM, n=13). Os animais tratados ingeriram ~1mg/ml de amiodarona dissolvida em água por um período de 16 semanas. Os animais controles ingeriram somente água no mesmo período. No final do período de tratamento, todos os animais sob anestesia, foram canulados os vasos femurais e eletrodos de eletrocardiograma foram implantados. Após 48 horas, a pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) foram registrados em condições basais durante 15 minutos seguido pelo teste do barorreflexo cardíaco com fenilefrina e nitroprussiato de sódio. O intervalo RR e a pressão arterial sistólica foram derivadas do ECG e o sinal da pressão arterial pulsátil, respectivamente, e analisadas pela média da análise espectral autoregressiva. O reflexo de Bezold-Jarisch foi avaliado usando serotonina (5-HT). Em adição, o quimiorreflexo periférico foi testado usando cianeto de potássio (KCN). Por fim para o bloqueio autonômico cardíaco foi empregado usando atropina e propranolol. O aumento do intervalo RR, intervalo PR, duração do QRS e intervalo QT, bem como a significativa diminuição dos batimentos prematuros foram observados em SHR tratados com amiodarona. O grupo SHR-AM, mostrou valores médios basais de PA (PAM) e FC significativamente mais baixos, comparados ao grupo controle respectivamente. Essas mudanças foram associadas a um significativo aumento do componente de alta frequência da variabilidade da FC e uma significativa redução do componente de baixa frequência da variabilidade da PA em SHR tratados com amiodarona. A sensibilidade barorreflexa foi significativamente mais alta em animais WKY-AM e SHR-AM (-3.58 ± 0.4 e -2.27 ± 0.2 bpm) em relação aos animais WKY-CON e SHR-CON (-2.41 ± 0.6 e -1.44 ± 0.1 bpm; $p < 0.05$). O grupo WKY-AM mostrou resposta bradicárdica com 5-HT nas doses de 16 e 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ significativamente mais altas (-208.81 ± 23.5 e -279.06 ± 15.4 bpm, respectivamente) em comparação ao WKY-CON (-118.22 ± 25.9 e -175.82 ± 30.4 bpm; $p < 0.05$). Considerando a resposta do quimiorreflexo, o grupo WKY-AM mostrou significativamente uma maior bradicardia com KCN nas doses de 80 e 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (-48.95 ± 3.8 e -63.89 ± 4.9 bpm), quando comparados com o grupo WKY-CON (-37.60 ± 7.3 e -34.55 ± 4.7 bpm; $p < 0.05$). Considerando o controle do tônus autonômico da FC os animais SHR-AM mostraram um efeito vagal significativamente

maior (95 ± 15 bpm) que observado nos animais (49 ± 11 bpm; $p < 0.05$). Ambos os grupos WKY-AM e SHR-AM mostrou uma frequência intrínseca de marcapasso significativamente mais baixa (357 ± 9 e 335 ± 9 bpm) quando comparada ao respectivo grupo controle (381 ± 9 e 370 ± 8 bpm; $p < 0.05$). Nossos resultados indicam que o tratamento crônico com amiodarona em ambas condições de ratos normotensos e hipertensos, é capaz de exercer um efeito modulatório na resposta reflexa cardiovascular, aumentando a resposta parassimpática vagal no coração. Estes resultados sugerem que o este efeito autonômico da amiodarona pode ser benéfico para proteger o coração contra eventos arrítmicos e morte súbita.

Palavras-chave: Amiodarona; Sistema Nervoso Autonômico; Hipertensão Arterial; Reflexos Cardiovasculares

ABSTRACT

The aim of the present study was to assess the chronic effects of amiodarone on cardiovascular reflexes in spontaneously hypertensive rats (SHRs) and normotensive rats control (Wistar Kyoto-WKY). Fifty-two male 16 weeks-old SHRs and WKY were divided in 04 experimental groups: control normotensive (WKY-CON, n=10), treated normotensive (WKY-AM, n=14), control hypertensive (SHR-CON, n=12) and treated hypertensive (SHR-AM, n=13). The animals of treated groups ingested ~1 mg/ml of amiodarone dissolved in tap water for a period of 16 weeks. Control animals have ingested tap water for the same period. At the end of treatment period, all animals, under anesthesia, had their femoral vessels cannulated and ECG electrodes implanted. After 48h, AP and heart rate (HR) was recorded in baseline conditions during 15 minutes followed by cardiac baroreflex test using phenylephrine and sodium nitroprusside. Time series of RR interval and systolic arterial pressure were derived from ECG and pulsatile PA signals, respectively, and analyzed by means of autoregressive spectral analysis. Following, Bezold-Jarisch reflex was evaluated using serotonin (5-HT). In addition, peripheral chemoreflex was tested using potassium cyanide (KCN). At the end, autonomic blockade of heart was performed using atropine and propranolol. Increases in RR interval, PR interval, QRS duration and QT interval as well as significant decrease in ventricular premature beats were observed in SHR treated with amiodarone. SHR-AM group showed values of baseline mean AP (MAP) and HR significantly lower when compared to respective control groups. These changes were associated to a significant increase in high frequency component of heart rate variability and a significant reduction in low frequency component of arterial pressure variability in SHR treated with amiodarone. The reflex bradycardic sensitivity was significantly higher in WKY-AM and SHR-AM animals (-3.58 ± 0.4 and -2.27 ± 0.2 bpm) in relation to WKY-CON and SHR-CON animals (-2.41 ± 0.6 and -1.44 ± 0.1 bpm; $p < 0.05$). The WKY-AM group showed bradycardic response to 5-HT in doses of 16 and 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ significantly higher (-208.81 ± 23.5 e -279.06 ± 15.4 bpm, respectively) in comparison to WKY-CON (-118.22 ± 25.9 and -175.82 ± 30.4 bpm; $p < 0.05$). Regarding to chemoreflex responses, the WKY-AM group showed a significantly higher bradycardia to the KCN in doses of 80 and 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (-48.95 ± 3.8 and -63.89 ± 4.9 bpm) when compared to WKY-CON group (-37.60 ± 7.3 and -34.55 ± 4.7 bpm; $p < 0.05$). Regarding to the tonic autonomic control of heart rate, SHR-AM animals showed a vagal effect significantly higher (95 ± 15 bpm) than that observed SHR-CON animals (49 ± 11 bpm; $p < 0.05$).

Both the groups WKY-AM and SHR-AM showed intrinsic pacemaker rates significantly lower (357 ± 9 e 335 ± 9 bpm) when compared to respective control groups (381 ± 9 and 370 ± 8 bpm; $p<0.05$). Our results indicate that chronic treatment with amiodarone, in both normotensive and hypertensive conditions, is able to exert modulatory effects on cardiovascular reflex responses, increasing their vagal parasympathetic responses to the heart. These results suggest that these autonomic effects of amiodarone may be beneficial to protect the heart against life-threatening arrhythmic events and sudden death.

Key Words: Amiodarone; Autonomic Nervous System; Arterial Hypertension; Cardiovascular Reflexes

SUMÁRIO

Introdução	20
1.1 Regulação da Pressão Arterial	21
1.2 Sistema Nervoso Autonômico Cardiovascular	29
1.3 Reflexos Cardiovasculares e Hipertensão Arterial.....	30
1.4 Hipertensão Arterial e Amiodarona	32
Objetivos.....	37
2.1 Objetivo Geral.....	39
2.2 Objetivos Específicos	39
Material e Métodos.....	40
3.1. Animais Experimentais	41
3.2 Tratamento Crônico.....	41
3.3. Grupos Experimentais.....	42
3.4. Drogas Utilizadas	43
3.5. Registro Eletrocardiográfico Convencional	43
3.6 Procedimentos Cirúrgicos	44
3.6.1 Canulação de Vasos	44
3.6.2. Implantação do Eletrodo	45
3.7 Registro Contínuo do Eletrocardiograma.....	45
3.8 Sistema de Registro.....	46
3.9. Protocolo Experimental	47
3.9.1. Estudo do Barorreflexo	47
3.9.2. Estudo do Reflexo de Bezold-Jarisch.....	47
3.9.3. Estudo do Quimiorreflexo	48
3.9.4. Estudo do Tônus Autonômico	48
3.10 Análise dos Dados.....	49
3.11 Análise Estatística.....	53
Resultados	35
4.1 Efeitos da Amiodarona sobre os Parâmetros Eletrocardiográficos	55
4.2 Efeitos da Amiodarona sobre os Parâmetros Hemodinâmicos Basais ..	58
4.3 Efeitos a Amiodarona sobre a Variabilidade Cardiovascular.....	59

4.4 Sensibilidade Barorreflexa Cardíaca.....	62
4.5 Reflexo de Bezold-Jarisch.....	64
4.6 Reflexo Quimiorreceptor Periférico	65
4.7 Tônus Autonômico Cardíaco.....	66
Discussão	50
Conclusões	71
Referências.....	84

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Representação esquemática das vias aferentes, principais áreas de integração bulbar e vias eferentes do reflexo pressorreceptor arterial. X = nervo vago; IX = nervo glossofaríngeo; nX = núcleo motor dorsal do nervo vago; nA = núcleo ambíguo, nTS = núcleo do trato solitário; RVLM = área ventrolateral rostral do bulbo; CVLM = área ventrolateral caudal do bulbo; CPA = área pressora caudal; IML = células da medula intermediolateral; SNP = sistema nervoso parassimpático; SNS = sistema nervoso simpático. Modificado de *Dampney*, 19942.....23
- Figura 2:** Traçados eletrocardiográficos de dois animais representativos dos grupos WKY-CON e SHR-CON. Note a extrassístole ventricular isolada no animal SHR-CON.....57
- Figura 3:** Gráficos de barra representando a sensibilidade barorreflexa cardíaca para as respostas de bradicardia reflexa (A) e taquicardia reflexa (B) nos vários grupos identificados na figura. * P< 0,05 versus WKY-CON; # p<0,05 versus SHR-CON; & p<0,05 versus WKY-AM.....63
- Figura 4:** Respostas de hipotensão (Δ PAM) e bradicardia (Δ FC) à estimulação do reflexo de *Bezold-Jarisch* com doses crescentes de serotonina (5-HT). * P< 0,05 versus WKY-CON. # p<0,05 versus SHR-COM.....65
- Figura 5:** Respostas de hipertensão (Δ PAM) e bradicardia (Δ FC) à estimulação do reflexo quimiorreceptor periférico com doses crescentes de cianeto de potássio (KCN). * P< 0,05 versus WKY-CON. # p<0,05 versus SHR-CON.....66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores médios (\pm e.p.m.) Dos parâmetros eletrocardiográficos convencionais em ratos anestesiados das cepas wky e shr tratados ou não com veículo (con) ou amiodarona (am)	56
Tabela 2: Valores médios (\pm e.p.m) da freqüência de ocorrência de extrassístoles ventriculares cardíaca quantificadas durante registro basal do ecg de 15 minutos nos quatro grupos estudados.....	56
Tabela 3: Valores médios (\pm e.p.m.) dos parâmetros hemodinâmicos basais: pressão arterial sistólica (pas), diastólica (pad) e média (pam) e freqüência cardíaca coletados em ratos acordados das cepas wky e shr tratados ou não com veículo (con) ou amiodarona (am).	58
Tabela 4: Valores médios (\pm epm) dos parâmetros espectrais da freqüência cardíaca, calculados a partir do intervalo rr, da pressão arterial sistólica (pas) e da pressão arterial diastólica (pad) nos animais wky e shr tratados com veículo (con) ou amiodarona (am).	61
Tabela 5: Valores médios (\pm epm) da freqüência cardíaca basal, após atropina e após propanolol administrados em duas seqüências alternadas nos dois grupos experimentais.	67

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADH	Hormônio antidiurético
AM	Amiodarona
ANOVA	Variância para dois fatores
AR	Antiarrítmico
aVR; aVL; aVF	Derivações periféricas
μg	Micrograma
μg/kg	Micrograma/kilograma
μm	Micrômetro
B	Basal
β	Beta
α	Alfa
bpm	Batimentos por minuto
°C	Graus <i>Celcius</i>
Ca ⁺⁺	Cálcio
cm	Centímetro
CON	Controle
CVLM	Caudal ventrolateral medulla
DI; DII; DIII	Derivações periféricas
dp	Duração da onda P
ECG	Eletrocardiograma
EPM	Erro padrão da média
EV	Extrassístole ventricular
et al.	Colaboradores
FC	Frequência cardíaca
FCM	Frequência cardíaca média
FE	Fenilefrina
FIMP	Frequência intrínseca de marcapasso cardíaco
g	Gramas
h	Hora

HA	Hipertensão arterial
HE	Hematoxilina-eosina
HF	<i>High frequency</i> (Componente de alta frequência)
5HT3	Serotonina
Hz	<i>Hertz</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
i.p.	Intraperitonal
iPR	Intervalo PR
IPA	Intervalo de pulso arterial
IP	Intervalo de pulso
iRR	Intervalo RR
ISV	Índice simpato-vagal
i.v.	Intravenosa
KCN	Cianeto de potássio
Kg	Kilograma
LF	<i>Low frequency</i> (Componente de baixa frequência)
Ltda	Limitada
mg	Miligrama
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milisegundos
mv	Milivolts
ng	Nanograma
NA	Núcleo ambíguo
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase	Bomba de sódio potássio ATPase
NPS	Nitroprussiato de sódio
NTS	Núcleo do trato solitário
NO	Óxido nítrico

p	Probabilidade
PE 50	Polietileno número 50
PE 10	Polietileno número 10
PNA	Peptídeo natriurético atrial
PA	Pressão arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PAP	Pressão arterial pulsátil
PAS	Pressão arterial sistólica
pH	Potencial de hidrogênio
Phe	Fenilefrina
QRS	Intervalo QRS
5HT ₃	Serotonina
1R1C	1-rim 1-clipe
RVLM	Rostral ventrolateral medulla
SD	<i>Sprague-Dawley</i>
seg.	Segundo
SHR	<i>Spontaneously hypertensive rats</i> – espontaneamente hipertenso
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema nervoso simpático
SNP	Sistema nervoso parassimpático
UFTM	Universidade Federal do Triângulo Mineiro
VE	Veículo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	<i>Very low frequency</i> (componente de muito baixa frequência)
vs	Versus
v.o.	Via oral

V1; V2; V3	Derivações periféricas
WKY	<i>Wistar-Kyoto</i> – normotenso
WKY-CON	<i>Wistar-Kyoto</i> – normotenso controle
WKY-AM	<i>Wistar-Kyoto</i> – normotenso amiodarona
nu	<i>Normalized units</i>

Introdução

1.1 Regulação da Pressão Arterial

A regulação da pressão arterial (PA) é uma das funções fisiológicas mais complexas, que dependem de ações integradas do sistema cardiovascular, renal e de mecanismos neuro-humorais que corrigem, prontamente, os desvios para mais ou para menos dos níveis basais de pressão sanguínea. Possui ação imediata, mas pode se prolongar por meio das alterações do débito cardíaco, da resistência vascular periférica e da capacitância venosa que ocorrem pela intervenção do sistema nervoso central (SNC) que modula a atividade cardíaca e vascular (MICHELINI, 2008, p. 572; CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001).

Os ajustes satisfatórios dos níveis de pressão arterial e do volume sanguíneo são indispensáveis para uma perfusão adequada dos tecidos e manutenção da homeostase. O controle da PA, momento a momento, é modulado entre vários mecanismos, por reflexos que são originados nos pressorreceptores arteriais, receptores de estiramento da região cardiopulmonar (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001; IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001) e por substâncias vasoativas sintetizadas e liberadas pelo endotélio vascular, como o óxido nítrico (NO) (BATLOUNI, 2001)

Os pressorreceptores arteriais são mecanorreceptores, também denominados barorreceptores, constituídos por terminações nervosas livres situadas entre a adventícia e a camada média do arco aórtico e seio

carotídeo (IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001) que são sensíveis às alterações da pressão sanguínea.

Na literatura, são encontrados vários estudos que demonstraram os mecanismos de ajuste da PA a curto prazo, por meio dos barorreceptores.

Durante as alterações da PA, o estiramento vascular promove a deformação das paredes dos vasos e muitos potenciais de ação são gerados. Tais informações são enviadas ao sistema nervoso central por meio de fibras neuronais mielinizadas e amielínicas (IRIGOYEN et al., 2005; MICHELINI, 2008, p. 575). As aferências barorreceptoras, localizadas no seio carotídeo, em cujos corpos celulares estão localizados no gânglio petroso, trafegam por meio do nervo Hering que se une ao nervo glossofaríngeo para atingir o NTS. As aferências barorreceptoras, localizadas no arco aórtico, em cujos corpos celulares localizam-se o gânglio nodoso, transmitem os impulsos nervosos por intermédio do nervo vago ao NTS (MICHELINI, 2008, p. 573-574).

A partir de técnicas anatômicas mais especializadas, foi possível determinar, com maior precisão, a localização das terminações nervosas das fibras aferentes no SNC.

As aferências barorreceptoras arteriais fazem a sua primeira sinapse no NTS e a partir desta estrutura, neurônios pós-sinápticos de duas vias distintas são ativados. A primeira é uma via parassimpato-excitatória que envolve projeções para o núcleo ambíguo (NA), onde estão localizados a maioria dos corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos, os quais, ao serem excitados, dão origem ao tônus vagal

para o coração. A segunda via consiste de uma projeção excitatória no NTS para a porção caudal ventrolateral do bulbo (CVLM), de onde partem neurônios inibitórios que fazem sinapse com neurônios geradores de tônus simpático cardíaco e vasomotor, localizados na porção rostral ventrolateral do bulbo (RVLM). Esses neurônios se estendem para a coluna intermédio lateral da medula espinal onde fazem sinapse com neurônios simpáticos pré-ganglionares, os quais, por sua vez, fazem, ao nível do tronco simpático, sinapses com os neurônios pós-ganglionares simpáticos que se projetam para os vasos sanguíneos e para o coração (DAMPNEY, 1994 ; VASQUEZ et al., 1997; CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001; MICHELINI, 2008, p. 573-574).

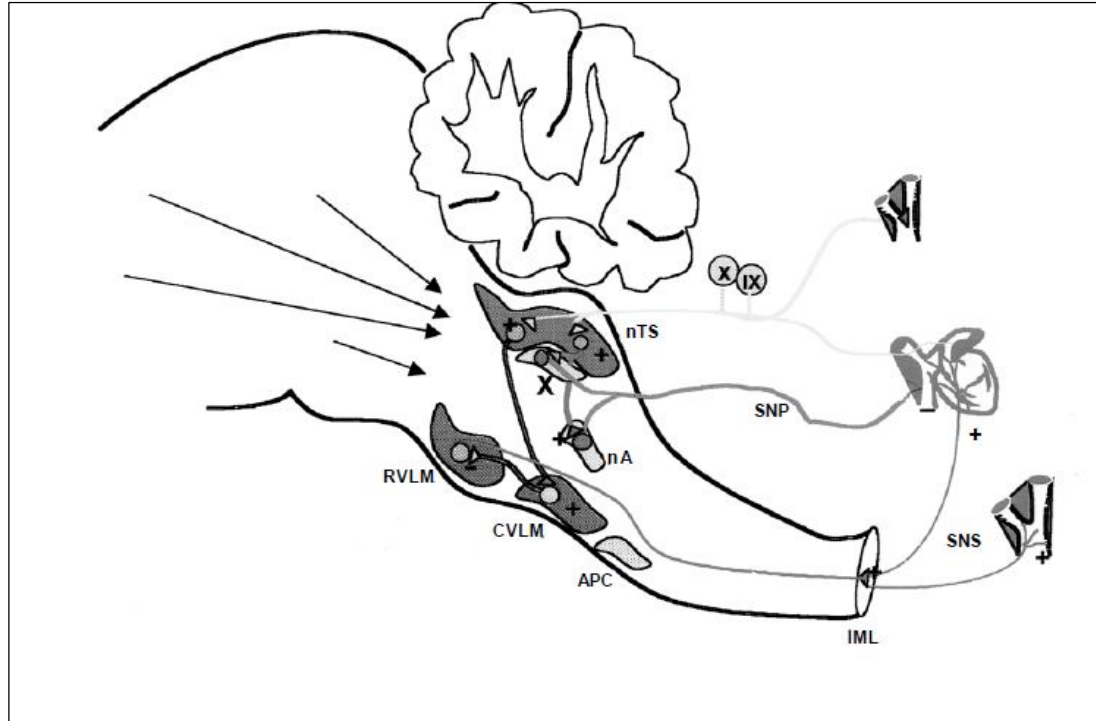


Figura 1– Representação esquemática das vias aferentes, principais áreas de integração bulbar e vias eferentes do reflexo pressorreceptor arterial. X = nervo vago; IX = nervo glossofaríngeo; nX = núcleo motor dorsal do nervo vago; nA = núcleo ambíguo, nTS = núcleo do trato solitário; RVLM = área ventrolateral rostral do bulbo; CVLM = área ventrolateral caudal do bulbo;

CPA = área pressora caudal; IML = células da medula intermediolateral; SNP = sistema nervoso parassimpático; SNS = sistema nervoso simpático. Modificado de Dampney, 1994².

FONTE: CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001.

Para tanto, quando a PA se eleva acima dos valores basais, ocorre um aumento da taxa de disparo de potenciais de ação gerados nos barorreceptores, do nervo depressor aórtico e seio carotídeo, devido à distensão da parede vascular. Esse evento, reflexamente, leva a um aumento da atividade vagal e, conseqüentemente, diminuição da frequência cardíaca (FC), redução da atividade simpática para os vasos sanguíneos e coração, promovendo queda da resistência periférica e, também, no débito cardíaco, levando a PA para níveis normais. Ao contrário, a redução da PA leva à desativação dos barorreceptores que, reflexamente, provoca a diminuição da atividade vagal e aumento do tônus simpático para o coração e vasos sanguíneos. Em conseqüência, a frequência cardíaca e o débito cardíaco se elevam e promove o aumento da resistência vascular periférica que contribui para a normalização da PA (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001; IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001; MICHELINI, 2008, p. 576-577).

Há evidências de que a PA é regulada não só pela ação dos mecanismos reflexos neurais, por intermédio dos barorreceptores, como também por outros reflexos, a exemplo dos cardiopulmonares. Aparentemente, são três os mecanismos que participam da regulação da PA por meio dos receptores cardiopulmonares. O primeiro deles, são os receptores cardiopulmonares cujas aferências amielínicas trafegam pelo vago, comportam-se como mecanorreceptores carotídeos e aórticos, de forma que são estimulados pela

distensão dos vasos da base ou câmaras cardíacas. A modulação na atividade simpática, coordenada por esses receptores, é responsável pela regulação da resistência vascular renal. Apesar de esses receptores não serem capazes de detectar a pressão arterial sistêmica, são eficazes na detecção das elevações simultâneas nas áreas de baixa pressão, causadas pelo aumento do volume sanguíneo, desencadeando reflexos paralelos aos barorreceptores, para tornar o sistema dos reflexos mais potentes para o controle da PA (IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001; IRIGOYEN et al., 2005; MICHELINI, 2008, p. 587-589).

O segundo mecanismo pode ser compreendido a partir das terminações nervosas aferentes vagais mielinizadas, que se localizam na junção das grandes veias com os átrios direito e esquerdo. Durante o aumento da volemia, a distensão mecânica dessas junções descarrega, durante a sístole ou diástole atriais, sinais de estiramento dos átrios, fornecendo ao SNC informação reflexa que promove aumento da FC com consequente elevação do débito cardíaco, principalmente decorrente da redução do tônus parassimpático para o coração. Em adição, após o estiramento dos átrios, são emitidos sinais para o hipotálamo, para diminuir a secreção do hormônio antidiurético (ADH) e reduzir a reabsorção de água nos túbulos renais distais. A diminuição da resistência arteriolar aferente renal induz à elevação da pressão do capilar glomerular e o consequente aumento da filtração de líquido para os túbulos renais. Além disso, os átrios sintetizam e liberam o hormônio peptídeo natriurético atrial (PNA) que induz uma potente natriurese e diurese e inibe a liberação de renina, aldosterona e vasopressina. A inibição desses três hormônios provoca

intensa vasodilatação e normalização do volume sanguíneo, enquanto a associação desses mecanismos promove o aumento da excreção de água pelos rins e redução da volemia (GUYTON, 2006, p. 219-220; IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001; MICHELINI, 2008, p. 589 – 590).

De acordo com a descrição de Guyton (2006, p. 219-220):

Todos esses mecanismos que tendem a normalizar o volume sanguíneo após uma sobrecarga atuam indiretamente como controladores de pressão, bem como de volume, porque o excesso de volume aumenta o débito cardíaco e, portanto, provoca elevação da pressão arterial.

O terceiro grupo de receptores cardiopulmonares está distribuído ao longo das artérias coronárias, grandes vasos torácicos e câmaras cardíacas, cujos aferentes trafegam junto aos nervos simpáticos cardíacos em direção à medula espinhal, com corpos celulares localizados nos gânglios da raiz dorsal. São receptores com aferentes mielínicos e amielínicos, ativados por estímulos mecânicos, tais como queda da pressão de perfusão das artérias coronárias, distensão ou contração dos átrios e ventrículos e por substâncias produzidas e liberadas no próprio miocárdio. Sua importância funcional parece estar atribuída a estímulos químicos gerados em áreas isquêmicas do miocárdio, inclusive durante os episódios de dor anginosa (GUYTON, 2006, p.212; IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001; MICHELINI, 2008, p.590-591).

Experimentalmente, os receptores cardiopulmonares, principalmente do primeiro tipo, podem ser testados com a administração endovenosa de serotonina que possui resposta por meio de receptores 5HT₃, provocando hipotensão e bradicardia. Esses receptores, quando

estimulados, recebem o nome de reflexo de *Bezold-Jarish* (ZUCKER & CORNISH, 1980; VASQUEZ et al., 1997; IRIGOYEN et al, 2005).

Além dos reflexos descritos, os quimiorreceptores periféricos também influenciam nas respostas de PA, quando estimulados. Os quimiorreceptores periféricos são estruturas especializadas, capazes de detectar alterações químicas do sangue relacionadas à pressão parcial de oxigênio (PaO_2), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) e concentração hidrogeniônica (pH). Estudos demonstram que os quimiorreceptores não somente contribuem no controle da ventilação, mas, também, no controle neural da PA (VASQUEZ et al, 1997; FELDER & MIFFLIN, 1994; SUN & SPYER, 1991).

Em mamíferos, os quimiorreceptores periféricos estão localizados na bifurcação das artérias carótidas comuns, bilateralmente, e na crista da aorta (MARSHALL,1994). Todavia, em coelhos, camundongos e ratos, os quimiorreceptores aórticos são funcionalmente ausentes, sendo apenas aqueles localizados na bifurcação da artéria carótida de importância funcional na mediação do quimiorreflexo (SAPRU & KRIEGER, 1977; MARSHALL, 1994). Os corpúsculos aórticos e carotídeos são estruturas especializadas, que contêm células glomais e de suporte e extensa vascularização capilar. As células glomais detectam reduções na PaO_2 ou elevação na PaCO_2 ou até mesmo diminuição no pH do sanguíneo (MICHELINI, 2008, p. 584). Por meio dos estudos de (MARSHALL, 1994), ficou demonstrado, em experimentos realizados em animais, que a bifurcação da artéria carótida constitui uma área sensível à hipóxia. A partir dessas evidências, mudanças na atividade dos quimiorreceptores

periféricos, especialmente na hipóxia severa, resultam em aumento do volume corrente, da frequência respiratória e volume minuto, mostrando um importante papel no controle reflexo da ventilação pulmonar (IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001). Além disso, a estimulação desses receptores promove alterações na função cardiovascular, na tentativa de manter uma adequada perfusão de sangue para os tecidos (MIFFLIN, 1992; IRIGOYEN; CONSOLIM-COLOMBO; KRIEGER, 2001). Aumento da ventilação, vasoconstrição sistêmica, hipertensão e bradicardia são as respostas observadas em atendimento à demanda de fluxo sanguíneo das células, após excitação do quimiorreflexo (VASQUEZ, et al, 1997).

As fibras aferentes, provenientes do arco aórtico e corpúsculo carotídeo se unem ao nervo vago e glossofaríngeo, respectivamente, e atingem o NTS fazendo sua primeira sinapse (MACHADO, et al, 1997; VASQUEZ, et al, 1997). Em seguida, partem, ou para o NA, promovendo uma excitação nas fibras neuronais pré-ganglionares parassimpáticas, ou para o RVLM, promovendo a excitação dos neurônios bulbares pré-simpáticos que se projetam para a coluna intermédio-lateral, ativando o simpático periférico (MACHADO, et al, 1997; VASQUEZ, et al, 1997;).

Os quimiorreceptores periféricos podem ser estimulados a partir da administração endovenosa de cianeto de potássio (KCN), como demonstraram Franchini e Krieger (1992), no modelo experimental do rato. Neste caso, verifica-se a ocorrência de hipóxia-citotóxica sucedida de resposta reflexa de bradicardia e hipertensão.

De forma sincrônica, os reflexos cardiovasculares atuam no sentido de manter a homeostase do organismo, com conseqüente controle

dos níveis de PA, via modulação da atividade do sistema nervoso autonômico.

1.2 Sistema Nervoso Autonômico Cardiovascular

Os mecanismos efetores, responsáveis pela regulação neural da pressão arterial, são exercidos pelo sistema nervoso autonômico, por meio das suas subdivisões anatomo-funcionais: o sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP) (ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004; MICHELINI, 2008, p. 572).

A atividade tônica do sistema nervoso simpático contribui para a manutenção do tônus dos vasos sanguíneos, bem como para a função cardíaca basal (ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004; IRIGOYEN et al., 2005; MICHELINI & FRANCHINI, 2008, p. 594). A região RVLM, localizada no bulbo, transmite impulsos excitatórios por meio de projeções bulbo-espinhais para a coluna intermédial lateral da medula espinhal, e daí via nervos simpáticos para o coração, em situações em que é necessária a elevação da frequência cardíaca e contratilidade miocárdica. Por outro lado, quando é necessário reduzir o bombeamento cardíaco, o núcleo ambíguo envia sinais para o nervo vago, que transmite impulsos parassimpáticos para o coração, diminuindo a contratilidade do coração e a frequência cardíaca (GUYTON & HALL, 1997, p.206-207).

Paralelamente, o SNS determina constrição dos vasos sanguíneos periféricos, enquanto o parassimpático possui pouca ou nenhuma ação

vascular (GUYTON & HALL, 1997, p.208). Alterações na atividade do sistema nervoso simpático autonômico produzem alterações significativas da pressão arterial, necessárias para os ajustes de demanda de fluxo sanguíneo aos tecidos (ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004).

Assim sendo, o sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático (nervo vago) exercem uma ação regulatória fundamental sobre o sistema cardiovascular, controlando vários parâmetros, como a frequência cardíaca, a pressão arterial e a resistência periférica através de seus mecanismos reflexos mediados, principalmente, pelos barorreceptores arteriais, receptores cardiopulmonares e quimiorreceptores periféricos (CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001).

Alterações na atividade dos componentes do sistema nervoso autonômico estão implicadas na fisiopatologia de inúmeras condições clínicas, como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, etc.

A ativação simpática, em pacientes hipertensos, pode estar associada ao aumento do risco cardiovascular e aumento de lesões em órgãos alvo (HERNNERSDORF & STRAUER, 2001; CAMPAGNOLE-SANTOS & HAIBARA, 2001; ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004).

1.3 Reflexos Cardiovasculares e Hipertensão Arterial

Os estudos de Zanchetti e Mancia (1991) mostram que indivíduos hipertensos apresentam disfunção na sensibilidade dos reflexos

cardiovasculares, a exemplo da atenuação do barorreflexo, também verificada em animais experimentais (HEAD, 1995). Dados da literatura, como as descrições de Thames e Johnson (1985), evidenciam que ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e aqueles com hipertensão renovascular apresentam redução do ganho do barorreflexo cardíaco.

Essa atenuação encontra-se presente, não somente em indivíduos hipertensos, mas em pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio (IAM) e em portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (GUZZETTI et al., 1991).

Quanto ao reflexo de *Bezold-Jarisch*, os resultados têm sido controversos. Este reflexo tem-se mostrado atenuado, tanto em modelos experimentais de ratos SHR que apresentam hipertrofia do miocárdio (VERBERNE et al, 1988; GRASSI et al, 1988), como em ratos com hipertensão renovascular (THAMES & JOHNSON, 1985; UGGERE et al., 2000). Em humanos, este reflexo se mostra exacerbado na hipertensão limítrofe (MARK & KERBER, 1982; ZANCHETTI & MANCIA, 1991; MEYRELES; CABRAL; VASQUEZ, 1994). Contudo, Ricksten et al, (1979) e Kedzi (1976) verificaram resposta inalterada à sensibilidade do reflexo de *Bezold-Jarisch* em pesquisa realizada com ratos SHR e em cães com hipertensão renovascular.

Além do barorreflexo e do reflexo de *Bezold-Jarisch*, é importante considerar a influência do quimiorreflexo na hipertensão arterial (HA). Em animais hipertensos e humanos com hipertensão primária, foi observado aumento no tamanho do corpúsculo carotídeo (HABECK et al, 1981; SMITH et al, 1984) com mudança na capilarização, que pode

desencadear isquemia destas estruturas (PALLOT, 1987). Em síntese, as mudanças morfológicas e bioquímicas no seio carotídeo podem comprometer a função do quimiorreflexo (HABECK et al, 1981; TRZEBSKI, 1992). Em pesquisa realizada por Hayward et al, em 1999, foi quantificada a magnitude da resposta cardiorrespiratória entre ratos SHR, WKY e *Sprague-Dawley* (SD) anestesiados ou conscientes, utilizando KCN. Os resultados não apresentaram diferença significativa na PAM e FC entre SHR e WKY. Porém, nos ratos SD, ocorreu atenuação na PAM aos serem comparados com os outros animais. A resposta da ventilação, após a estimulação do quimiorreflexo, foi semelhante nestes grupos estudados. Estes dados sugerem que a diferença na sensibilidade do quimiorreflexo, pode estar associada à genética e não à hipertensão. Ao contrário do barorreflexo, os quimiorreceptores periféricos, não se adaptam às alterações dos níveis pressóricos (TRZEBSKI, 1992).

Alguns estudos, a exemplo de Mark e Kerber (1982); Habeck et al, (1981), evidenciam que, tanto em modelos experimentais, quanto em humanos, as respostas dos reflexos cardiovasculares têm sido contraditórias na hipertensão.

1.4 Hipertensão Arterial e Amiodarona

A hipertensão arterial é uma doença cardiovascular que acarreta lesões em órgãos alvo como cérebro, rins, vasos sanguíneos e coração. Como mecanismo compensatório em resposta à sobrecarga cardíaca, o

ventrículo esquerdo torna-se hipertrofiado, podendo ocasionar o desenvolvimento de arritmias com conseqüente morte súbita (KOREN et al, 1991; OLIVETTI et al, , 2000).

Assayag et al (1997) relatam que a hipertrofia ventricular ocorre associada à deposição de colágeno e fibrose. Conforme Hennesdorf e Strauer (2001) destacam, os mecanismos de reentrada favorecem a manutenção das arritmias que estão diretamente relacionadas à presença de fibrose. Outro fator que pode desencadear arritmia cardíaca na hipertensão arterial é a isquemia coronariana por redução do fluxo sanguíneo. Períodos frequentes de isquemia, fibrose e consumo de oxigênio aumentado, levam a um aumento na FC, batimentos prematuros, taquicardia ventricular e supraventricular. O estudo de McLenachan et al (1987) permitiu observar a prevalência de extrassístole ventricular e taquicardia ventricular em pacientes portadores de hipertensão arterial com hipertrofia ventricular esquerda, quando comparados aos normotensos.

Vários estudos epidemiológicos têm sido realizados para se estabelecer a eficácia das diferentes drogas antiarrítmicas (AR) usualmente utilizadas no tratamento das arritmias cardíacas associadas à hipertensão arterial, doenças isquêmicas do miocárdio ou insuficiência cardíaca (SINGH, 1999). A maioria delas tem um importante efeito pró-arrítmico que aumenta a mortalidade dos pacientes (IMPACT, 1984; CAST, 1989; CAST, 1992). Estudos demonstraram uma relativa eficácia dos bloqueadores de receptores-adrenérgicos na prevenção da morte cardíaca súbita (KENNEDY, 1997; EXNER et al., 1999).

A amiodarona é um AR comumente usado na prevenção e no

tratamento de arritmias cardíacas potencialmente fatais, tais como a taquicardia e a fibrilação ventricular (KOWEY et al., 1995, 1997; CONNOLLY, 1999; NATTEL et al., 1999; KUDENCHUK et al., 1999). Foi, inicialmente, desenvolvida em 1962, sintetizada pelo laboratório Labaz, na Bélgica, como um potente vasodilatador coronariano para o tratamento da angina *pectoris* (VASTESAEGER et al., 1967; SINGH & VAUGHAN WILLIAMS, 1970). Posteriormente, foram relatadas potentes ações antiarrítmicas dessa droga (CHARLIER et al., 1968; SINGH & VAUGHAN WILLIAMS, 1970; SINGH, 1999).

Em 1995, nos Estados Unidos, a amiodarona foi aprovada como agente antiarrítmico de uso endovenoso, para tratamento das taquiarritmias ventriculares (KOWEY et al., 1997). Recentemente, vem sendo utilizada na prevenção da fibrilação atrial em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e após isquemia aguda ou infarto do miocárdio (HUGHES & BINNING, 2000). As vias de administração, normalmente utilizadas em pacientes, são a endovenosa (aguda) ou oral (crônica). A administração aguda de amiodarona é indicada para o tratamento de taquiarritmias ventriculares refratárias a outras terapias, apesar de essa droga promover uma redução de, aproximadamente, 10 % da atividade inotrópica cardíaca, o que pode comprometer a função cardíaca em situações como o infarto agudo do miocárdio (PODRID & KOWEY, 1996). O uso oral crônico da amiodarona não compromete, significativamente, a função contrátil cardíaca (SINGH, 1989). Entretanto, devido à longa meia vida e grande volume de distribuição dessa droga (especialmente fazendo estoques no tecido adiposo), meses podem ser requeridos para que o nível sérico da

amiodarona se estabilize em concentrações suficientes para que essa droga exerça seu efeito antiarrítmico desejado, quando a mesma é administrada por via oral (PODRID & KOWEY, 1996).

As ações eletrofisiológicas e farmacológicas da amiodarona são complexas e ainda não completamente conhecidas. Um de seus efeitos mais importantes sobre o coração é o prolongamento da duração do potencial de ação cardíaco e, conseqüentemente, do período refratário (KODAMA et al., 1997; NATTEL et al., 1999; SINGH et al., 1999). Por tal efeito, essa droga tem sido classificada como um AR de classe III dentro da classificação dos AR proposta por *Vaughan-Williams* (PODRID & KOWEY, 1996; KODAMA; KAMIYA; TOYAMA, 1999).

Entretanto, ela apresenta uma série de outros efeitos importantes tais como bloqueio de canais de sódio (efeito AR da classe I) (FOLLMER et al., 1987), bloqueio dos canais de cálcio (efeito AR de classe IV) (NISHIMURA et al., 1989), ação β -bloqueadora adrenérgica não competitiva (efeito AR de classe II), ação α_1 -bloqueadora adrenérgica (POLSTER; BROEKHUYSEN, 1976; KADISH 1990), ação simpatolítica semelhante à reserpina (DU et al., 1995, HAIKERWAL et al., 1999b), ação removedora de radicais livres e de oxigênio (ÀGOSTON, et al 2001), antagonismo dos hormônios tireoidianos (VASSY et al., 2000) e provável efeito vagomimético (SINGH, 1983; DIAS DA SILVA, 2001, 2002a), entre outros. Todos estes efeitos, em adição ao seu efeito AR classe III, direta ou indiretamente, podem contribuir para a sua ação antiarrítmica.

Além de seus efeitos eletrofisiológicos, efeitos hemodinâmicos têm sido descritos como mudanças na pré e na pós-carga, FC e fluxo

sanguíneo coronariano, assim como efeito inotrópico negativo, de discreto a moderado (SINGH, et al., 1989).

Dentro das ações eletrofisiológicas da amiodarona acima descritas, existe uma interação destas ações com o sistema nervoso autonômico.

Um estudo feito em nosso laboratório por Dias da Silva et al (2001), com ratos normotensos e espontaneamente hipertensos submetidos ao tratamento crônico com amiodarona, evidenciou queda da FC e PA, assim como redução da variabilidade de baixa frequência da PA (marcador da modulação vasomotora simpática) e aumento na sensibilidade da bradicardia reflexa (marcador da modulação cardíaca vagal), sugerindo um potencial efeito benéfico da amiodarona nestes animais.

A amiodarona é uma droga largamente utilizada para o tratamento de arritmias cardíacas, que tem sido objeto de vários estudos durante os últimos anos. Sua ação antiarrítmica foi demonstrada em estudos experimentais com animais tratados por via endovenosa e em estudos clínicos, tanto agudos, como crônicos. Ainda que os efeitos agudos da amiodarona sobre alguns reflexos cardiovasculares já tenham sido demonstrado (DIAS DA SILVA, 2002b e OLIVEIRA 2003), os efeitos da amiodarona cronicamente administrada em indivíduos com HA, sobre os reflexos cardiovasculares, são pouco conhecidos.

Apenas o estudo de Dias da Silva et al., (2001) descreve um efeito benéfico sobre o reflexo barorreceptor cardíaco. Nada na literatura foi encontrado sobre eventuais efeitos em outros reflexos cardiovasculares como os mediados pelos receptores cardiopulmonares e quimiorreceptores

periféricos. Dessa forma, o presente projeto visa testar a hipótese de que a amiodarona cronicamente administrada em SHR tem efeito autonômico sobre os reflexos cardiopulmonares e quimiorreceptores.

Diante desses dados, julga-se oportuno avaliar os efeitos crônicos da amiodarona sobre os reflexos cardiovasculares na hipertensão arterial.

Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos crônicos da amiodarona sobre os reflexos cardiovasculares em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Avaliar os efeitos crônicos da amiodarona sobre a modulação autonômica cardiovascular por meio da análise espectral da variabilidade da FC e PA.

2.2.2 Analisar os efeitos crônicos da amiodarona sobre o controle barorreflexo da FC e PA por meio da quantificação da sensibilidade barorreflexa em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos.

2.2.3 Verificar os efeitos crônicos da amiodarona sobre o reflexo de *Bezold-Jarisch* em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos.

2.2.4 Avaliar os efeitos crônicos da amiodarona sobre o Quimiorreflexo em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos.

2.2.5 Avaliar os efeitos crônicos da amiodarona sobre o tônus autonômico cardíaco por meio de bloqueio farmacológico com atropina e propranolol, em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos.

2.2.6 Associar os efeitos autonômicos reflexos com as ações antiarrítmicas, eletrocardiográficas e hemodinâmicas da amiodarona cronicamente administrada em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos.

Material e Métodos

3.1. Animais Experimentais

Foram utilizados 50 ratos, com 16 semanas de idade e peso aproximadamente, 350g a 450 g, das linhagens *Wistar-Kyoto* (WYK) e espontaneamente hipertensos (*Spontaneously Hypertensive Rats*, SHR), criados e fornecidos pelo Biotério da Disciplina de Fisiologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM). Os animais foram alojados no biotério, com ambiente controlado (temperatura de 23° C, umidade de 40 a 70% e ciclo claro-escuro de 12 h) e tiveram livre acesso a ração e água. Todos os protocolos foram realizados observando-se as normas internacionais contidas no “Guide for the care and use of laboratory animals”, editado por “US National Institutes of Health (NIH publication nº 85 - 23, revised 1996)”.

3.2 Tratamento Crônico

Os animais controles e tratados com 16 semanas de vida foram alojados aos pares em caixas plásticas, todos com livre acesso à água e ração até o dia do experimento. Os animais tratados ingeriram amiodarona diluída na água de beber, com concentração de aproximadamente 1 mg/mL, e os controles ingeriram água pura por 16 semanas. Os ratos foram monitorizados, diariamente, quanto a sua ingestão de água ou solução de amiodarona e variações do peso corporal.

A concentração de amiodarona foi ajustada, semanalmente, na água de beber, para que a dose diária ingerida se mantivesse constante ao longo do tratamento de, aproximadamente, 100 mg/kg/dia (DIAS DA SILVA et al., 2001).

3.3. Grupos Experimentais

Os animais foram divididos de acordo com o tratamento recebido em quatro grupos experimentais:

1) Grupo normotenso controle: ratos WYK que beberam água pura (WKY-CON=11);

2) Grupo normotenso tratado: ratos WYK que beberam solução de amiodarona (WKY-AM=14);

3) Grupo hipertenso controle: ratos SHR que beberam água pura (SHR-CON=12);

4) Grupo hipertenso tratado; ratos SHR que beberam solução de amiodarona (SHR-AM=13).

3.4. Drogas Utilizadas

As drogas utilizadas neste estudo foram: amiodarona, fornecida pela Galena Química e Farmacêutica Ltda; fenilefrina (Phe), nitroprussiato de sódio (NPS), serotonina (5HT) e cianeto de potássio (KCN), propranolol e atropina fornecidas pela *Sigma Chemical CO.* (St. LOUIS, MO, USA).

3.5. Registro Eletrocardiográfico Convencional

Para a realização do estudo eletrocardiográfico convencional, no primeiro dia do protocolo experimental, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (40 mg/kg de massa corpórea, i.p), e colocados em decúbito dorsal sobre uma mesa, para o registro do eletrocardiograma (ECG). O registro eletrocardiográfico foi realizado utilizando-se um amplificador de alto ganho (*Bioelectric Amplifier, model 8811A, Hewlett-Packard Med. Inst., Whaltam, MA, USA*) e um sistema de aquisição de dados (placa de conversão analógico-digital, modelo CAD 12/36 e *software Aqdados*, ambos da *Lynx Tecnologia Eletrônica Ltda., São Paulo, SP*) acoplados a um computador pessoal (*Pentium 266 MHz*).

Pequenos eletrodos em agulha foram conectados ao animal segundo o padrão estabelecido para obtenção das derivações clássicas (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF). As derivações precordiais foram as seguintes: V1 = eletrodo colocado no 4^o espaço intercostal direito sobre a linha

hemiclavicular; V2 = eletrodo no 5^o espaço intercostal esquerdo na linha hemiclavicular; V3 = eletrodo no 5^o espaço intercostal esquerdo na linha axilar anterior (BESTETTI et al., 1987, 1988).

3.6 Procedimentos Cirúrgicos

3.6.1 Canulação de Vasos

Após a realização do registro de ECG convencional, os animais foram pesados em balança digital e, em seguida, foram canuladas a artéria femoral direita, para medida direta da PA pulsátil e FC, e veia femoral direita para administração de drogas. As cânulas inseridas nos vasos foram confeccionadas com tubos de polietileno (*Clay-Adams, Parsippany, NJ*) PE 50 (diâmetro interno 0,58 mm e externo 0,965 mm) e PE 10 (diâmetro interno 0,28 e 0,61 mm). O segmento de PE 50 (18 cm) foi soldado ao segmento de PE 10 (3,5 cm para artéria e veia femoral). Após a implantação, as cânulas foram exteriorizadas, via subcutânea, na porção posterior do pescoço do animal.

Especial cuidado foi tomado nesse procedimento, de forma a provocar o mínimo dano tecidual, a fim de minimizar o estresse cirúrgico. A seguir, os animais foram colocados em caixas individuais para recuperação pós-operatória. O registro de PA e ECG foi realizado 48 horas após o procedimento cirúrgico, para minimizar o efeito da anestesia e o grau de estresse do animal.

3.6.2. Implantação do Eletrodo

Após a implantação das cânulas, dentro do mesmo tempo anestésico, os animais foram submetidos ao implante cirúrgico de um par de eletrodos de aço inoxidável posicionados a cada lado da região dorsal alta para o registro crônico do ECG (derivação I). Os eletrodos foram confeccionados empregando-se um conector de 3 pinos derivado de um conector de 40 pinos (modelo BTPS-40). Três fios de aço inoxidável finos, flexíveis e encapados com teflon foram soldados ao conector de três pinos (pinos laterais: eletrodos ativos e pino central: eletrodo terra). A extremidade oposta dos fios de aço inoxidável foi, então, fixada no subcutâneo a cada lado da região dorsal alta, de modo a permitir o registro da derivação I, enquanto o conector de três pinos foi suturado na região cervical dorsal do animal de modo a impedir uma eventual remoção acidental. Posteriormente à cirurgia, os animais foram transferidos para gaiolas individuais, para recuperação pós-operatória.

3.7 Registro Contínuo do Eletrocardiograma

Após 48 horas de recuperação cirúrgica, os animais, agora canulados e com eletrodos de ECG implantados, foram conectados ao sistema de aquisição de dados do sinal do eletrocardiograma. O registro basal de 15 minutos do eletrocardiograma foi realizado em animais

conscientes e com livre movimentação. A frequência de aquisição de sinal foi de 500 Hz. O horário de registro foi rigorosamente obedecido e variou, sempre, das 8 às 17 horas. Os sinais coletados do ECG foram armazenados em discos laser para posterior análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

3.8 Sistema de Registro

Quarenta e oito horas após os procedimentos cirúrgicos, os animais, recuperados do efeito anestésico e livres do estresse cirúrgico, foram levados à sala de experimento pelo menos 30 minutos antes do início do protocolo experimental. A cânula arterial dos ratos foi conectada a um transdutor de pressão (*Spectramed, Statham P23-Db, USA*) e, juntamente com o sinal do ECG, foi devidamente amplificado (modelo 8805D, *Hewlett-Packard, USA*) e digitalizado por meio de uma interface analógico/digital (*CAD 12/36 Aqdados, Lynx Technol. Elletron Ltda, São Paulo, SP*), sendo armazenado em um microcomputador (IBM/PC) numa frequência de 500 Hz. Os arquivos gravados foram submetidos a análise posterior, por meio de um programa computacional (*CODAS, Dataq, Inc. Akron, OH, USA*) que detecta, automaticamente, os valores de PA sistólica e diastólica e calcula os valores de PA média e FC de todo o arquivo. A FC foi derivada dos intervalos RR em batimentos por minuto (bpm).

3.9. Protocolo Experimental

3.9.1. Estudo do Barorreflexo

O protocolo consistiu de 15 minutos de registro basal da pressão arterial pulsátil (PAP) e FC, seguidos da administração endovenosa, em sequência aleatória, de doses de 2 e 4 µg/kg de fenilefrina e 8 e 16 µg/kg de nitroprussiato de sódio para os ratos normotensos e espontaneamente hipertensos, com 5 minutos de intervalo entre as doses sucessivas, para que a PA e FC retornassem completamente aos valores basais. A fenilefrina e o nitroprussiato de sódio são drogas vasoativas que promovem aumento e redução da pressão arterial, respectivamente. As variações reflexas de FC, em função da variação da PAM, foram calculadas batimento a batimento, e utilizadas para estimar a sensibilidade barorreflexa.

3.9.2. Estudo do Reflexo de *Bezold-Jarisch*

A estimulação do reflexo de *Bezold-Jarisch* foi feita por meio da administração endovenosa de doses crescentes de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) correspondentes a 2, 4, 8, 16 e 32 µg/kg administradas aleatoriamente. A 5-HT atua sobre os receptores do tipo 5-HT₃ promovendo estimulação química nas terminações aferentes vagais, no ventrículo esquerdo e desencadeia o reflexo de *Bezold-Jarisch*. As respostas máximas de bradicardia ou hipotensão expressas em valores absolutos e/ou

percentuais foram associadas às doses de 5-HT, constituindo um gráfico dose-resposta. Portanto, a sensibilidade do reflexo de *Bezold-Jarisch* foi avaliada pelas respostas hipotensora e bradicárdica máximas, induzidas pelas diferentes doses de 5-HT.

3.9.3. Estudo do Quimiorreflexo

Os quimiorreceptores periféricos foram estimulados pela administração endovenosa de doses crescentes de cianeto de potássio correspondentes a 40, 80, 160 e 320 µg/kg administradas aleatoriamente. O KCN inibe a enzima citocromo-oxidase envolvida na cadeia respiratória, principalmente nas células do corpúsculo carotídeo. Como consequência, ocorreu um déficit energético celular associado à indisponibilidade de oxigênio, promovendo uma hipóxia citotóxica, o que levou à estimulação das células quimiossensíveis. A sensibilidade do quimiorreflexo foi avaliada por meio da magnitude da bradicardia e hipertensão reflexa máxima, expressa em valores absolutos, em resposta à administração de KCN.

3.9.4. Estudo do Tônus Autonômico

Para avaliar o tônus autonômico, foi administrada, no final do protocolo, sulfato de atropina (4 mg/Kg, i.v.) por via intravenosa para o

bloqueio da ação parassimpática sobre o coração. Em seguida, 15 minutos após, cloridrato de propanolol (5mg/Kg, i.v.) foi administrado para bloquear o sistema simpático e um registro de mais 15 minutos foi feito. Em metade dos animais, para cada grupo experimental, a ordem de bloqueio autonômico foi invertida, ou seja, propanolol foi administrado antes da atropina.

3.10 Análise dos Dados

As variáveis do registro eletrocardiográfico foram analisadas por meio do computador, da seguinte maneira: a) duração do intervalo RR (iRR) em DII; b) duração da onda P (dP) em DII, DIII, aVF e V2; c) duração do intervalo PR (iPR) em V2; d) duração do complexo QRS (QRS) em todas as derivações; e) duração do intervalo QaT (iQaT); e f) duração do intervalo QaT corrigido segundo a equação de Bazett [$iQaTc = iQaT/raiz(iRR)$]. Os cálculos de duração e amplitude dos parâmetros eletrocardiográficos foram realizados a partir da tela do computador, empregando-se o software *Aqdados*. Além destes parâmetros, também foram analisados por inspeção do traçado na tela do computador, a presença de extrassístoles ventriculares.

Os sinais de PAP e ECG foram analisados por meio de um programa de computador, *Advanced CODAS (Dataq Instruments Inc., Akron, EUA)*, detectando-se os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) do registro, gerando séries temporais da PAS, PAD, PAM

e FC, derivadas do intervalo RR, batimento a batimento. Estas séries temporais foram convertidas para o formato *Lótus* e analisados no programa *Acqnowledge*, em que foram coletados os valores médios basais de PAM e FC. Posteriormente, foram coletados os valores de pico das respostas da PAM e FC, após estimulação dos reflexos cardiovasculares.

Para o estudo da variabilidade cardiovascular, o sinal de PA, continuamente registrado ao longo do protocolo, foi processado por *software* (*Software* PRE 24, gentilmente cedido por Eng. Dr. Alberto Porta, Universidade de Milão, Itália) de modo a gerar séries temporais batimento a batimento de intervalo de pulso (IP), PAS e PAD. A variância dos valores de IP, PAS e PAD, dentro do período basal de 15 minutos, foi tomada como um índice de variabilidade no domínio do tempo.

A variabilidade do IP, PAS e PAD foi também avaliada no domínio da frequência, empregando-se o método de análise espectral autoregressiva. Os procedimentos teóricos e analíticos estão completamente descritos em publicações prévias (MALLIANI & LOMBARDI, 1986, MALLIANI et al., 1991; TASK FORCE, 1996).

Brevemente, séries temporais batimento a batimento de IP, PAS e PAD, coletadas durante os 15 minutos de registro basal, foram divididas em segmentos seriados de 300 batimentos, sendo que todo segmento sucessivo sobrepunha-se em 50% (100 batimentos) no segmento anterior (método de *Welch*). Usando segmentos estacionários das séries temporais, parâmetros autorepressivos foram estimados através do método de *Levinson-Durbin* e a ordem do modelo foi escolhida de acordo com o critério de *Akaike*.

Em seguida, sobre cada segmento estacionário individual de 300 batimentos, a decomposição espectral foi realizada mediante uso de software apropriado (*software* LA24, gentilmente cedido pelo engenheiro Dr. Alberto Porta, Universidade de Milão, Itália). Este procedimento permite, automaticamente, quantificar a frequência central e a potência de cada componente espectral relevante em unidades absolutas, bem como em unidades normalizadas.

O procedimento de normalização, aplicado apenas à variabilidade do intervalo RR (iRR), foi realizado pela divisão da potência do componente de baixa frequência (*low frequency* – LF; 0,20-0.80 Hz) ou de alta frequência (*high frequency* – HF; 0.80 –3.00 Hz) pela potência espectral total, da qual se subtrai a potência da banda de muito baixa frequência (*very low frequency* – VLF, 0.01-0.20 Hz), multiplicando-se o resultado por 100 (MALLIANI & LOMBARDI, 1986, MALLIANI et al., 1991; TASK FORCE,1996).

Gráficos espectrais sequenciais (tempo x frequência) de cada animal, compostos pelos espectros dos segmentos estacionários de 300 batimentos foram visualizados por meio de gráficos de contorno de densidade espectral coloridos. Os parâmetros espectrais obtidos para cada segmento estacionário individual de 300 batimentos foram medidos e valores médios resultantes para os 15 minutos basais foram obtidos para cada animal.

A sensibilidade barorreflexa foi calculada a partir de variações da FC e PAM farmacologicamente induzidas por fenilefrina e nitroprussiato de sódio, de acordo com método amplamente usado, mediante o cálculo da

razão entre as alterações reflexas na FC provocadas por alterações na PA induzidas pela fenilefrina (vasoconstritor, agonista α -adrenérgico) e nitroprussiato de sódio (vasodilatador, doador espontâneo de óxido nítrico). As razões foram tomadas como estimativas da sensibilidade barorreflexa, tanto na bradicardia quanto na taquicardia reflexa (FARAH et al, 1999). As respostas pressoras para cada dose de serotonina e KCN, foram quantificadas e curvas dose-respostas para essas drogas foram construídas.

Para o estudo do controle autonômico tônico do coração e o cálculo da frequência intrínseca de marcapasso cardíaco (FIMC), foi realizado o duplo bloqueio autonômico sequencial com propranolol (5mg/Kg, i.v.) e atropina (4mg/Kg, i.v.) para verificar, respectivamente, o efeito do tônus simpático e parassimpático.

Atropina e propranolol foram usados, respectivamente, para bloquear as influências parassimpáticas e simpáticas sobre a FC. Após um registro basal de 05 minutos, atropina foi injetada, por via endovenosa, e a FC, registrada por 15 minutos para o cálculo do efeito parassimpático. Após os 15 minutos, propranolol foi injetado e a FC foi registrada por mais 15 minutos, para determinação da frequência intrínseca de marcapasso cardíaco. Esta sequência de bloqueio autonômico foi realizada em cerca de metade dos animais de cada grupo experimental.

A administração em sequência reversa, ou seja, propranolol seguida de atropina foi realizada na outra metade dos animais de cada grupo, com o objetivo de se calcular, à semelhança da sequência anterior, o efeito simpático sobre a FC e a FIMC. Uma vez calculada a FIMC, pode-se, adicionalmente, calcular o índice simpato-vagal cardíaco, que nada mais é

do que a razão entre a FC basal dividida pela FIMC. Um $ISV > 1$ significa um predomínio do tônus simpático sobre o parassimpático e um $ISV < 1$ reflete um tônus vagal preponderante sobre o simpático. A efetividade do bloqueio simpático e parassimpático foi avaliada pela ausência de bradicardia reflexa, após a elevação da PA pela injeção de fenilefrina e pela ausência de taquicardia reflexa, após a queda da PA pela injeção de NPS, respectivamente.

3.11 Análise Estatística

Os resultados foram apresentados, como média, \pm EPM. Os valores amostrais, em cada grupo, apresentando distribuição normal e variância homogênea, foram considerados paramétricos. A comparação entre os grupos, neste caso, foi realizada empregando-se o teste de análise da variância para dois fatores (*ANOVA two-way*), simples para todos os parâmetros, exceto os relacionados às curvas dose-resposta dos reflexos de *Bezold-Jarisch* e quimiorreceptores, em que se empregou *ANOVA* multivariada, para medidas repetidas.

Para ambos os testes, comparação entre pares foi executada empregando-se o teste de comparação múltipla de *Tukey*. Para dados não paramétricos, foi empregado o teste de *Mann-Whitney*. As diferenças entre as comparações efetuadas foram consideradas estatisticamente significantes quando a probabilidade estatística foi menor que 5%, ou seja, $p < 0,05$.

Resultados

4.1 Efeitos da Amiodarona sobre os Parâmetros Eletrocardiográficos

A tabela 1 abaixo mostra os valores médios (\pm EPM) dos parâmetros eletrocardiográficos coletados dos animais dos quatro grupos experimentais por meio do registro eletrocardiográfico convencional com os animais previamente anestesiados. Note que os animais WKY tratados com amiodarona apresentaram maiores valores de intervalo RR e intervalo PR, quando comparados aos ratos WKY controles, enquanto os animais SHR tratados com amiodarona apresentaram maiores valores de intervalo RR, intervalo PR e duração de QRS, com tendência de maiores intervalos QT, em comparação com os SHR controles. Tais achados evidenciam um efeito farmacológico da droga em nível cardíaco na dose empregada no presente estudo, de aproximadamente 100mg/Kg, em ambos os grupos de animais SHR e WKY.

Na análise do eletrocardiograma dinâmico, monitorizado por 15 minutos com os animais conscientes e com livre movimentação, pode-se observar que os animais SHR apresentaram um nível considerável de arritmias do tipo extrassístoles ventriculares no período de 15 minutos de registro basal (figura 2). Os animais WKY controles apresentaram esporadicamente um pequeno número de extrassístoles ventriculares. O tratamento com amiodarona dramaticamente reduziu estas extrassístoles nos animais SHR (Tabela 2). A amiodarona não apresentou efeitos nos animais normotensos, uma vez que nestes animais os níveis de extrassístoles ventriculares são muito baixos (tabela 2). Nenhum outro tipo de distúrbio

do ritmo cardíaco foi evidenciado nos quatro grupos experimentais.

Tabela 1: Valores médios (\pm E.P.M.) dos parâmetros eletrocardiográficos convencionais em ratos anestesiados das cepas WKY e SHR tratados ou não com veículo (CON) ou amiodarona (AM)

	WKY-CON (n=15)	WKY-AM (n=13)	SHR-CON (n=7)	SHR-AM (n=12)
RR (ms)	190,4 \pm 13,4	249,5 \pm 12,5*	162,8 \pm 3,2	203,2 \pm 5,3 ^{#&}
P (ms)	21,4 \pm 1,1	17,3 \pm 1,3*	19,3 \pm 1,8	22,7 \pm 1,4 ^{&}
PR (ms)	46,5 \pm 1,5	53,2 \pm 1,2*	47,1 \pm 1,5	55,8 \pm 1,7 [#]
QRS (ms)	17,8 \pm 0,9	17,9 \pm 1,4	18,5 \pm 0,8	23,4 \pm 0,8 ^{#&}
QaT (ms)	40,6 \pm 5,9	33,7 \pm 2,9	31,0 \pm 1,3	42,5 \pm 1,5 ^{&}
QaTc (ms ^{1/2})	94,5 \pm 13,2	70,3 \pm 5,4*	76,8 \pm 3,0	94,4 \pm 3,6 ^{&}

WKY-CON = Wistar-Kyoto controle; WKY-AM = Wistar-Kyoto tratado com amiodarona (AM); SHR-CON = SHR controle; SHR-AM = SHR tratado com amiodarona (AM); *p<0.05 versus WKY-CON; [#]p<0.05 versus SHR-CON; [&]p<0.05 versus WKY-A

Tabela 2: Valores médios (\pm E.P.M.) da frequência de ocorrência de extrassístoles ventriculares cardíaca quantificadas durante registro basal do ECG de 15 minutos nos quatro grupos estudados.

	WKY-CON	WKY-AM	SHR-CON	SHR-AM
EV(número/15 min.)	2,4 \pm 1,4	0,6 \pm 0,4	28,1 \pm 21,4*	10,1 \pm 8,6 ^{#*}

WKY-CON = Wistar-Kyoto controle; WKY-AM = Wistar-Kyoto tratado com amiodarona (AM); SHR-CON = SHR controle; SHR-AM = SHR tratado com amiodarona (AM); EV = extrassístoles ventriculares. *p<0,05 versus WKY-CON. # p< 0,05 versus SHR-CON;

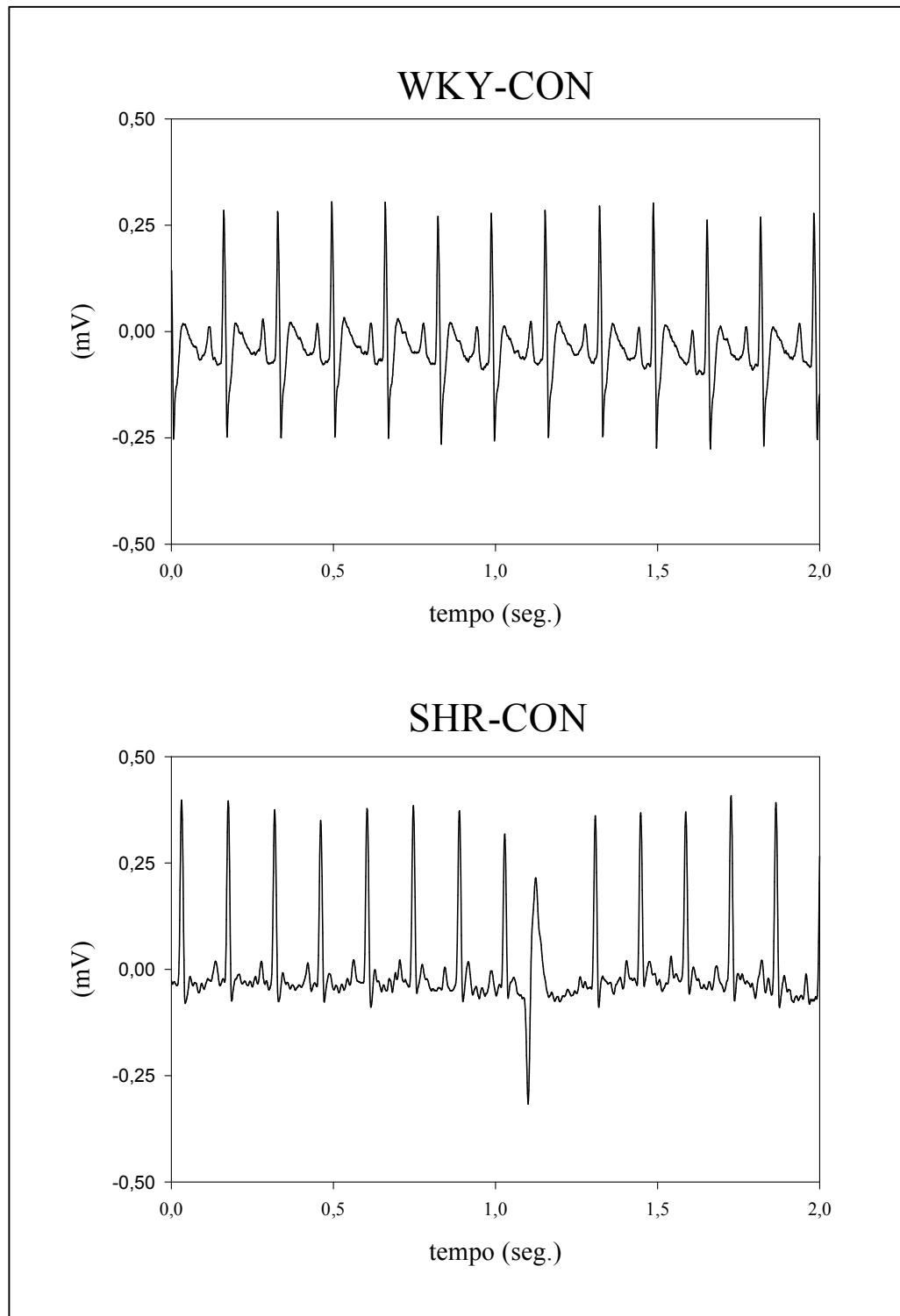


Figura 2: Traçados eletrocardiográficos de dois animais representativos dos grupos WKY-CON e SHR-CON. Note a extrasístole ventricular isolada no animal SHR-CON.

4.2 Efeitos da Amiodarona sobre os Parâmetros Hemodinâmicos Basais

Na tabela 3 estão discriminados os valores basais de PAS, PAD, PAM e FC dos ratos WKY e SHR, tratados por 16 semanas com amiodarona ou veículo (controle).

Os ratos SHR que receberam amiodarona cronicamente apresentaram-se hipotensos e bradicárdicos em relação aos seus respectivos controles (tabela 3). A hipotensão provocada pela amiodarona nos SHR foi mais acentuada nos valores de PAD e PAM. Não houve diferença na frequência basal entre os animais WKY tratados ou não com amiodarona.

Tabela 3: Valores médios (\pm E.P.M.) dos parâmetros hemodinâmicos basais: pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) e frequência cardíaca coletados em ratos acordados das cepas WKY e SHR tratados ou não com veículo (CON) ou amiodarona (AM).

	WKY-CON (n=11)	WKY-AM (n=14)	SHR-CON (n=12)	SHR-AM (n=13)
PAS (mmHg)	124,2 \pm 4,4	122,1 \pm 3,8	174,7 \pm 4,6*	166,5 \pm 3,5 ^{&}
PAD (mmHg)	89,7 \pm 3,1	79,1 \pm 2,6	128,1 \pm 5,3*	109,6 \pm 3,4 ^{#&}
PAM (mmHg)	101,2 \pm 3,8	93,4 \pm 3,4	143,6 \pm 3,7*	128,6 \pm 3,5 ^{#&}
FC (bpm)	318,3 \pm 13,7	312,5 \pm 8,8	345,3 \pm 9,1	297,9 \pm 11,6 [#]

WKY-CON = Wistar-Kyoto controle; WKY-AM = Wistar-Kyoto tratado com amiodarona (AM); SHR-CON = SHR controle; SHR-AM = SHR tratado com amiodarona (AM); *p<0.05 versus WKY-CON; #p<0.05 versus SHR-CON; &p<0.05 versus WKY-AM

4.3 Efeitos a Amiodarona sobre a Variabilidade Cardiovascular

A tabela 4 descreve os valores médios (\pm EPM) dos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica nos quatro grupos de animais estudados. A variância total da variabilidade da frequência cardíaca não foi diferente entre os grupos. O componente de muito baixa frequência (VLF) foi significativamente menor nos animais WKY tratados com amiodarona em comparação com seus respectivos controles. Tal modificação não foi observada em SHRs. O componente de baixa frequência (LF) da variabilidade da FC não demonstrou diferenças entre os grupos. O componente de alta frequência da variabilidade da FC de SHR tratados com amiodarona foi significativamente maior que o observado nos respectivos controles.

Em relação à variabilidade da PAS, pode-se notar que a variância total e o componente VLF dos animais SHR controles foram maiores que os observados nos animais WKY controles. O tratamento com amiodarona tendeu a reduzir estes parâmetros nos animais SHR. Em relação ao componente LF, os animais SHR tratados com amiodarona apresentaram valores significativamente menores que os SHR controles. Os animais WKY tratados com amiodarona não apresentaram nenhuma diferença quanto aos parâmetros espectrais da variabilidade da PAS, quando comparados com os seus respectivos controles.

Em relação à variabilidade da PAD, pode-se notar que o componente VLF dos animais SHR controles foram maiores que os

observados nos animais WKY controles. O componente LF dos animais SHR tratados com amiodarona mostrou valores significativamente menores que os SHR controles. Os animais WKY tratados com amiodarona não apresentaram nenhuma diferença quanto aos parâmetros espectrais da variabilidade da PAD, quando comparados com os seus respectivos controles.

Tabela 4: Valores médios (\pm EPM) dos parâmetros espectrais da frequência cardíaca, calculados a partir do intervalo RR, da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) nos animais WKY e SHR tratados com veículo (CON) ou amiodarona (AM).

	WKY		SHR	
	CON (n=11)	AM (n=14)	CON (n=10)	AM (n=13)
iRR				
Variância (ms^2)	25,1 \pm 5,3	14,9 \pm 2,9	23,7 \pm 4,4	29,2 \pm 3,9
VLf (ms^2)	12,4 \pm 2,3	7,9 \pm 1,8	15,4 \pm 2,7	16,1 \pm 1,5 ^{&}
LF (ms^2)	1,9 \pm 0,7	0,9 \pm 0,2	2,2 \pm 1,1	2,2 \pm 0,7
LF (nu)	11,3 \pm 1,6	11,4 \pm 2,3	15,2 \pm 2,5	15,6 \pm 1,8
HF (ms^2)	10,7 \pm 2,9	6,1 \pm 1,1	5,2 \pm 0,5	10,8 \pm 2,6 [#]
HF (nu)	86,9 \pm 2,0	87,5 \pm 2,3	81,0 \pm 2,9	82,6 \pm 1,8
Razão LF/HF	0,17 \pm 0,04	0,16 \pm 0,04	0,34 \pm 0,12	0,28 \pm 0,05
PAS				
Variância	23,2 \pm 7,8	16,5 \pm 2,9	29,9 \pm 4,8*	18,7 \pm 2,0
VLf ($\hat{\text{ms}}^2$)	5,0 \pm 1,4	4,8 \pm 2,1	13,6 \pm 3,0*	10,8 \pm 1,3 ^{&}
LF (mmHg^2)	9,3 \pm 3,5	5,2 \pm 0,9	12,2 \pm 1,9	4,8 \pm 0,8 [#]
HF (mmHg^2)	8,9 \pm 4,6	6,5 \pm 1,0	4,0 \pm 0,7	3,0 \pm 0,6
PAD				
Variância	16,5 \pm 4,5	11,1 \pm 2,5	20,8 \pm 2,7	18,6 \pm 2,2 ^{&}
VLf ($\hat{\text{ms}}^2$)	4,8 \pm 1,3	3,9 \pm 1,9	10,7 \pm 2,1*	10,7 \pm 1,8 ^{&}
LF (mmHg^2)	7,0 \pm 2,4	3,2 \pm 0,6	8,1 \pm 1,0	4,9 \pm 0,5 [#]
HF (mmHg^2)	4,7 \pm 1,6	4,0 \pm 0,5	2,4 \pm 0,4	2,9 \pm 0,5

*p<0.05 versus WKY-CON; #p<0.05 versus SHR-CON; &p<0.05 versus WKY-AMnu=normalized units

4.4 Sensibilidade Barorreflexa Cardíaca

A figura 3 mostra os índices de sensibilidade barorreflexa calculados pela relação entre variações da frequência cardíaca e as respectivas alterações da PAM induzidas pela fenilefrina e nitroprussiato de sódio. Note que as respostas de taquicardia reflexa não diferiram entre os quatro grupos experimentais (WKY-CON = $-4,23 \pm 0,64$ bpm/mmHg; WKY-AM = $-3,59 \pm 0,25$ bpm/mmHg; SHR-CON = $-3,53 \pm 0,34$ bpm/mmHg; SHR-AM = $-3,26 \pm 0,58$ bpm/mmHg). Porém, as respostas de bradicardia reflexa foram significativamente diferentes entre os animais SHR-CON ($-1,44 \pm 0,11$ bpm/mmHg, $p < 0,05$) e WKY-CON ($-2,41 \pm 0,64$ bpm/mmHg), indicando uma disfunção barorreflexa nos animais hipertensos. Em adição, as respostas de bradicardia reflexa foram significativamente maiores nos animais WKY-AM ($-3,58 \pm 0,43$ bpm/mmHg versus $-2,41 \pm 0,64$ bpm/mmHg nos animais WKY-CON, $p < 0,05$) e SHR tratados com amiodarona ($-2,27 \pm 0,26$ bpm/mmHg versus $-1,44 \pm 0,11$ bpm/mmHg nos SHR-CON, $p < 0,05$), indicando que o tratamento com este fármaco foi capaz de melhorar a resposta barorreflexa vagal cardíaca.

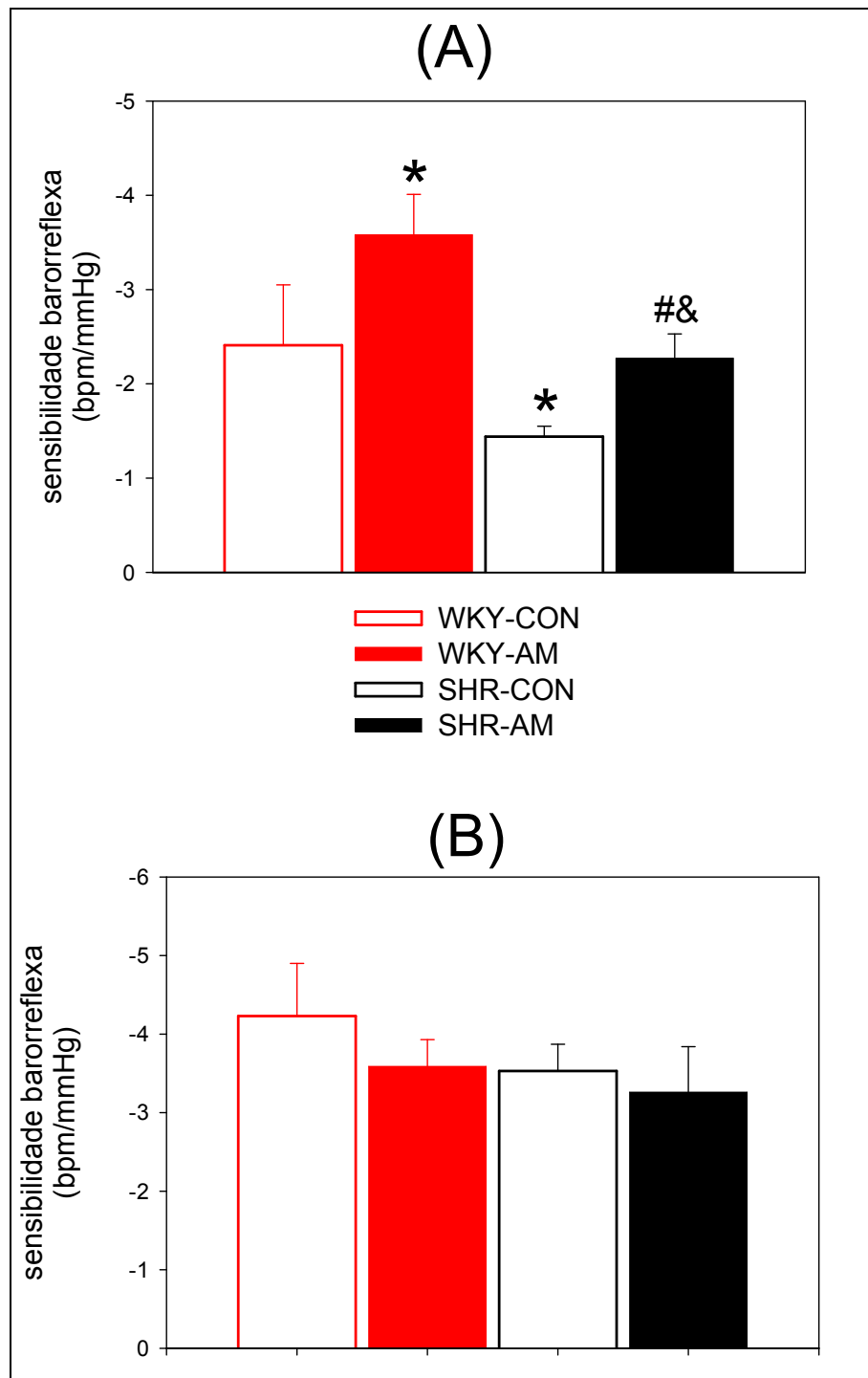


Figura 3: Gráficos de barra representando a sensibilidade barorreflexa cardíaca para as respostas de bradicardia reflexa (A) e taquicardia reflexa (B) nos vários grupos identificados na figura. * $P < 0,05$ versus WKY-CON; # $p < 0,05$ versus SHR-CON; & $p < 0,05$ versus WKY-AM.

4.5 Reflexo de *Bezold-Jarisch*

A figura 4 mostra os efeitos de doses crescentes de serotonina (5-HT) sobre a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) nos diferentes grupos estudados. Note que as respostas de frequência cardíaca foram significativamente maiores nos animais WKY controles se comparadas aos SHR controles. Note ainda que o tratamento com amiodarona aumentou significativamente a resposta de bradicardia à serotonina nos animais normotensos. Em SHR, o tratamento com amiodarona não provocou qualquer mudança nas respostas do reflexo de *Bezold-Jarisch*. Os efeitos da serotonina nas repostas da PAM foram menos perceptíveis, mostrando diferença significativa apenas na resposta dos animais WKY tratados com amiodarona, que foi maior do que nos WKY controle.

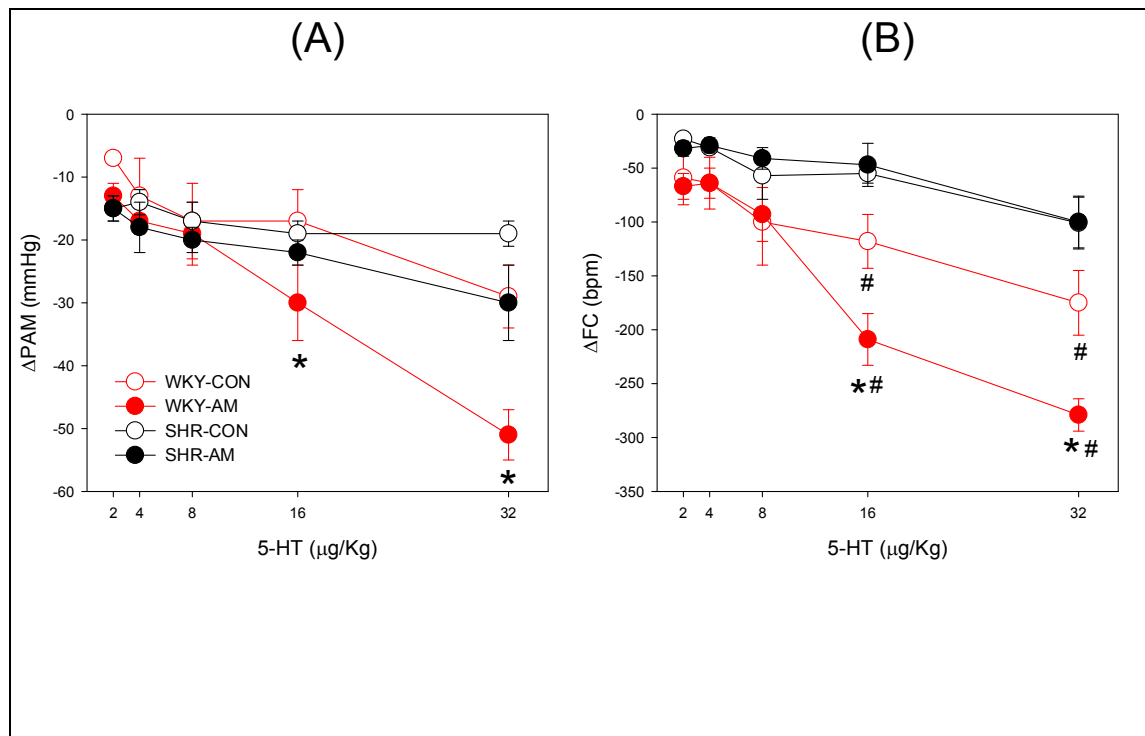


Figura 4: Respostas de hipotensão (Δ PAM) e bradicardia (Δ FC) à estimulação do reflexo de *Bezold-Jarisch* com doses crescentes de serotonina (5-HT). * $P < 0,05$ versus WKY-CON. # $p < 0,05$ versus SHR-CON

4.6 Reflexo Quimiorreceptor Periférico

A figura 5 mostra os efeitos de doses crescentes de cianeto de potássio (KCN) sobre a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) nos diferentes grupos estudados. Note que as respostas de hipertensão e bradicardia foram significativamente maiores nos animais WKY controle se comparadas aos SHR controles. Note ainda que o tratamento com amiodarona aumentou significativamente a resposta de bradicardia ao cianeto de potássio nas doses de 80 e 160 μg/Kg nos animais normotensos (WKY). Em SHR, o tratamento com amiodarona não provocou qualquer mudança nas respostas do reflexo quimiorreceptor periférico.

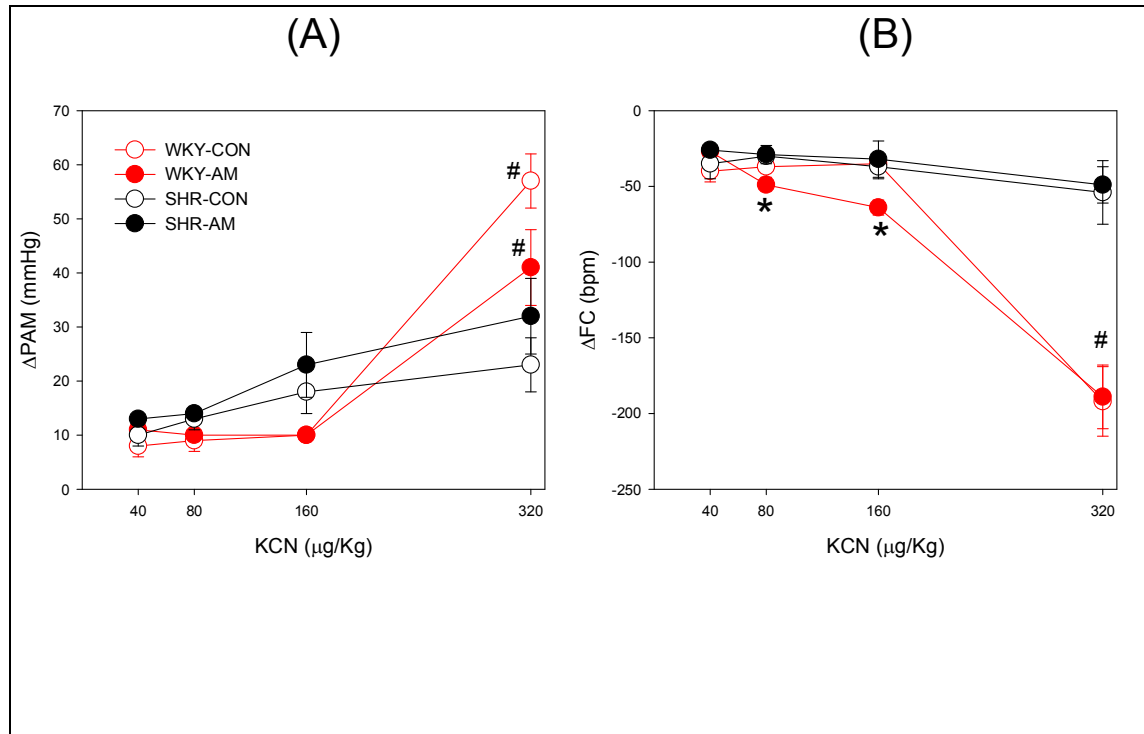


Figura 5: Respostas de hipertensão (PAM) e bradicardia (FC) à estimulação do reflexo quimiorreceptor periférico com doses crescentes de cianeto de potássio (KCN). * $P < 0,05$ versus WKY-CON. # $p < 0,05$ versus SHR-CON.

4.7 Tônus Autonômico Cardíaco

Em relação ao controle autonômico tônico, avaliado pelo bloqueio farmacológico com atropina e propanolol, a tabela 5 mostra os valores basais da FC antes do duplo bloqueio autonômico e os valores da FIMC, após o duplo bloqueio autonômico. Também podem ser evidenciados os valores dos efeitos da retirada vagal e simpática. Além disso, foi estimado o ISV, dado pela razão entre a FC basal e a FIMC, o qual permite uma avaliação do balanço tônico simpático e vagal cardíaco.

Tabela 5: Valores médios (\pm epm) da frequência cardíaca basal, após atropina e após propranolol administrados em duas seqüências alternadas nos dois grupos experimentais.

	WKY-CON	WKY-AM	SHR-CON	SHR-AM
Bloqueio				
Autônômico				
Atropina	–			
Propranolol	(n=05)	(n=06)	(n=06)	(n=07)
FC basal	310 \pm 14	327 \pm 12	362 \pm 9	292 \pm 8*
FC após atropina	402 \pm 7	400 \pm 19	411 \pm 8	386 \pm 12
Efeito Vagal	92 \pm 16	74 \pm 19	49 \pm 11	95 \pm 15*
Bloqueio				
Autônômico				
Propranolol	–			
Atropina	(n = 04)	(n = 06)	(n = 05)	(n = 06)
FC basal	329 \pm 27	301 \pm 12	325 \pm 8	305 \pm 24
FC após propranolol	318 \pm 20	276 \pm 5	312 \pm 10	278 \pm 12
Efeito Simpático	-11 \pm 7	-25 \pm 7	-20 \pm 5	-28 \pm 14
FIMC	381 \pm 9	357 \pm 9*	370 \pm 8	335 \pm 9*
		0,88 \pm		0,88 \pm
ISV	0,84 \pm 0,04	0,04	0,94 \pm 0,04	0,03*

WKY-CON = Wistar-Kyoto controle; WKY-AM = Wistar-Kyoto tratado com amiodarona (AM); SHR-CON = SHR controle; SHR-AM = SHR tratado com amiodarona (AM); FC = frequência cardíaca; FIMC = frequência intrínseca de marcapasso cardíaco; ISV = índice simpático vagal. * p< 0,05 versus respectivo controle.

Pode-se notar que a amiodarona aumentou significativamente o tônus vagal cardíaco em animais SHR. Além disso, pode-se observar que a

amiodarona teve um marcante efeito na FIMC em ambos os grupos WKY e SHR.

Discussão

O presente estudo teve como objetivo central avaliar os efeitos do tratamento crônico com amiodarona sobre o controle autonômico e os reflexos cardiovasculares em ratos normotensos da cepa Wistar-Kyoto ou espontaneamente hipertensos (SHR). Os principais achados foram que o tratamento crônico com amiodarona provocou uma melhora em diferentes parâmetros autonômicos e reflexos cardiovasculares em ambas as cepas de ratos, além de reduzir a pressão arterial e a incidência de eventos arrítmicos em SHR. Tais efeitos poderiam ser benéficos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Está bem descrito que a amiodarona é uma droga que bloqueia vários tipos de canais iônicos, como canais de cálcio (GLOOR et al., 1983; NISHIMURA et al., 1989) e de potássio (GOUPIL & LENFANT, 1976; YABEK et al., 1985; KAMIYA et al., 2001), afetando as correntes iônicas dos miócitos cardíacos. Assim, a bradicardia observada na análise eletrocardiográfica nos ratos normotensos e hipertensos pode ser justificada em parte, pela ação da amiodarona sobre o marcapasso cardíaco, diminuindo a excitabilidade e aumentando a duração do potencial de ação nas células de marcapasso (MURTHY & HWANG, 1986; KODAMA et al., 1997, 1999). Este dado é reforçado pelo achado no presente trabalho de uma redução na frequência intrínseca de marcapasso, obtida após o duplo bloqueio farmacológico com atropina e propanolol em ambas as cepas de ratos. Tal efeito pode decorrer de uma ação direta da amiodarona sobre correntes *I_f* de marcapasso no nó sino-atrial, uma vez que dados da literatura têm demonstrado um ação inibitória da amiodarona em doses próximas da terapêutica sobre esta corrente iônica (TAMURA et al., 2009).

Em adição, seus efeitos simpatolíticos sobre receptores beta-adrenérgicos (CHARLIER, 1968; KADISH et al, 1990; DU et al., 1995), vagomiméticos (DIAS DA SILVA et al., 2002a, 2002b) e bloqueadores de canais de cálcio (GLOOR et al., 1983; NISHIMURA et al., 1989), poderiam explicar a significativa redução na condução do nó atrio-ventricular (A-V) medida pelo intervalo PR, o qual foi prolongado em ambas as cepas de animais após tratamento com amiodarona. Em SHR, um prolongamento da duração do QRS, bem como uma elevação na duração do intervalo QT foi observado. Tais achados, os quais podem ser evidenciados em pacientes tratados com amiodarona (KODAMA et al., 1997, 1999) podem ser decorrentes de efeitos bloqueadores da amiodarona sobre canais de sódio voltagem-dependente do sistema *His-Purkinje* ventricular e sobre canais de potássio ventriculares, levando ao prolongamento da duração do potencial de ação cardíaco (KODAMA et al., 1997, 1999).

A observação de tais efeitos sobre parâmetros eletrocardiográficos ventriculares (duração do QRS e intervalo QT) em SHR e não em animais normotensos parece sugerir uma maior sensibilidade do coração de animais hipertensos à amiodarona, possivelmente decorrente da hipertrofia ventricular esquerda vigente neste modelo de hipertensão arterial. De fato, o coração hipertrofiado de SHR parece ser mais sensível à ação de certos fármacos, como por exemplo, a doxorubicina, um quimioterápico com ação cardiotoxica. HAZARI et al. (2009) demonstraram recentemente, por meio do eletrocardiograma, que tal droga cardiotoxica afeta de forma preferencial os corações de SHR em maior intensidade que os corações de ratos normotensos controles.

Por fim, dentro ainda da análise eletrocardiográfica, feita por meio de eletrocardiografia dinâmica em animais conscientes, uma significativa redução na incidência de extrassístoles ventriculares foi observada em SHR tratados, evidenciando a eficácia ação AR da amiodarona. É bem conhecido na literatura que pacientes hipertensos (HENNERDSDORF & STRAUER, 2001) e animais SHR (BAILLARD et al., 2000) apresentam uma incidência aumentada de arritmias cardíacas, as quais podem ser decorrentes da hipertrofia e remodelamento cardíaco, associada à redução de perfusão miocárdica que eventualmente pode também estar presente. Essa ação AR da amiodarona pode ser decorrente de seus efeitos sobre canais iônicos como os canais de sódio e cálcio, reduzindo a excitabilidade de focos ectópicos, canais de potássio, prolongando o período refratário reduzindo a formação de circuitos de reentrada, ou sobre o sistema nervoso autonômico, reduzindo a atividade simpática e aumentando a atividade vagal para o coração (CHARLIER, 1968; GOUPIL & LENFANT, 1976; GLOOR et al., 1983; YABEK et al., 1985; MURTHY & HWANG, 1986; NISHIMURA et al., 1989; KADISH, 1990; DU et al., 1995; KAMIYA et al., 2001; DIAS DA SILVA et al., 2002a).

Nossos achados experimentais associados à redução dos componentes de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial, um marcador de modulação simpática vasomotora (MALLIANI et al., 1991), associada à ação anti-hipertensiva da amiodarona, fortemente sugerem que a ação anti-adrenérgica dessa droga poderia estar contribuindo para estes efeitos. A ação anti-adrenérgica da amiodarona sobre o sistema

cardiovascular há muito vem sendo descrita e tem sido também atribuída ao seu efeito bloqueador não competitivo de receptores β -adrenérgicos, (CHARLIER, 1968; KADISH, 1990; DU et al., 1995). O efeito simpatolítico da amiodarona e seu metabólito ativo, a desetilamiodarona, pode se dar ainda por meio da ação simpatolítica semelhante à reserpina, promovendo inibição do transporte de noradrenalina para as vesículas de estoque nos terminais adrenérgicos pré-sinápticos (HAIKERWAL et al., 1999a, 1999b).

SINGH et al.(1989) relataram que, além das ações eletrofisiológicas já descritas da amiodarona, a mesma também atua sobre o controle autonômico cardíaco e vascular. Entre os efeitos hemodinâmicos da amiodarona podemos destacar mudanças na pré e na pós-carga, na contratilidade miocárdica, na frequência cardíaca e no fluxo sanguíneo coronariano.

Uma ação indireta da amiodarona sobre a modulação autonômica da variabilidade cardiovascular e sobre a sensibilidade barorreflexa cardíaca tem sido descrita (DIAS da SILVA et al., 2001, 2002a, 2002b), o que poderia adicionalmente contribuir, ao menos em parte, para a redução da pressão arterial sistêmica. Entretanto, a contribuição relativa de cada um destes efeitos dentro da ação global da droga não é conhecida. Em especial, a contribuição relativa dos efeitos autonômicos simpatolíticos e/ou vagomiméticos da amiodarona tem sido muito pouco estudada.

Em função de sua ação simpatolítica e/ou vagomimética, além de seus efeitos bloqueadores de canais de cálcio e ação vasodilatadora direta, a amiodarona pode ter uma ação anti-hipertensiva em potencial. Tal ação

foi há algum tempo descrita em estudo realizado em nosso laboratório, onde a amiodarona, cronicamente administrada, foi capaz de reduzir a PA de SHR após 20 semanas de tratamento. Esta redução da PA foi acompanhada de redução da hipertrofia cardíaca e melhora da função barorreflexa arterial, caracterizada por aumento da sensibilidade barorreflexa (DIAS da SILVA et al., 2001) nesses ratos. Em adição a estes achados, uma bradicardia basal foi encontrada, a qual foi associada a uma significativa elevação da modulação da arritmia sinusal respiratória (vagal), quantificada indiretamente por meio de análise espectral (DIAS da SILVA et al., 2001) em SHR tratados com amiodarona. Os achados do presente estudo confirmam aqueles obtidos por Dias da Silva et al. (2001). Tomados em conjunto, estes achados sugerem fortemente uma ação crônica da amiodarona elevando a influência vagal e/ou reduzindo a influência simpática sobre o sistema cardiovascular, o que, além de ser benéfico, reduzindo hipertrofia, poderia ser extremamente útil na redução de eventos arrítmicos. É bem conhecido que na hipertensão arterial sistêmica, a incidência de eventos arrítmicos se encontra bastante aumentada (HENNESDORF & STRAUER, 2001).

Os mecanismos pelos quais a amiodarona exerce os efeitos acima descritos, no contexto da hipertensão arterial, não foram estudados. Entretanto, por meio de análise espectral, como acima citado, a amiodarona, administrada cronicamente, também foi capaz de reduzir as oscilações de baixa frequência da PA, um índice de vasomotricidade simpática (MALLIANI et al., 1991). Isso sugere que a amiodarona exerce ação simpátolítica não só cardíaca como também vascular periférica.

Assim, podemos sugerir que, pelo menos em parte, o efeito anti-hipertensivo da amiodarona pode estar relacionado à sua ação simpatolítica periférica.

A ação anti-adrenérgica crônica da amiodarona sobre o coração há muito vem sendo descrita e tem sido atribuída a seu efeito β -bloqueador não competitivo (efeito anti-arrítmico de classe III). Entretanto, este mecanismo, embora importante para os efeitos cardíacos da amiodarona, não poderia ser o responsável pelos eventuais efeitos vasculares sugeridos pelos dados de análise espectral da variabilidade da PA, uma vez que a ação simpática nos vasos sanguíneos é mediada principalmente por receptores do tipo α , e não β -adrenérgicos (POLSTER & BROEKHUYSEN, 1976).

Bacq et al., (1976) descreveram em preparação de leito vascular isolado de baço de coelho, uma ação α_1 -adrenérgica não competitiva da amiodarona agudamente administrada, o que poderia explicar as ações vasculares periféricas simpatolíticas da amiodarona, como sugerido acima. De fato, dados do nosso laboratório demonstraram que as respostas pressoras à administração endovenosa de tiramina, uma amina simpaticomimética que desloca o conteúdo de catecolaminas das terminações simpáticas periféricas, foram atenuadas nos animais SHRs tratados cronicamente com amiodarona, o que sugere fortemente a capacidade da amiodarona, de impedir a recaptação vesicular de catecolaminas, um efeito semelhante à reserpina, que poderia contribuir para a ação anti-hipertensiva crônica dessa droga (BIANCHI et al., 2004).

No presente estudo, além dos efeitos simpatolíticos periféricos acima descritos, um efeito estimulador parassimpático vagal cardíaco pode ser também evidenciado após tratamento crônico com amiodarona, seja pelo aumento da modulação de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca, seja pelo aumento do tônus parassimpático vagal cardíaco, evidenciado por uma maior resposta ao bloqueio farmacológico com a atropina. Estes resultados, observados em animais SHR não foram observados em animais normotensos. A razão para tal diferença entre os ratos normotensos e SHR não é conhecida. Porém, sabe-se que tanto na hipertensão arterial essencial humana, como no modelo de ratos espontaneamente hipertensos existe uma hiperatividade simpática, a qual está intimamente relacionada à gênese da hipertensão (ZANCHETTI & MANCIA, 1991; HEAD, 1994). É possível, que em virtude desta hiperatividade simpática, os SHRs sejam mais sensíveis às ações autonômicas modulatórias e tônicas da amiodarona. A possibilidade de que o efeito da amiodarona pode ser dose dependente também deve ser considerada. Provavelmente sob uma dose maior, as ações parassimpatomiméticas modulatórias e tônicas da amiodarona possam se manifestar em ratos normotensos. Um aumento no componente vagal do controle barorreflexo cardíaco, evidenciado por uma maior sensibilidade barorreflexa às respostas de bradicardia reflexa, foi observado em ambas as cepas WKY e SHR após o tratamento crônico com amiodarona. Este achado confirma achado prévio de nosso laboratório (DIAS DA SILVA et., 2001). As exatas razões para tal achado não são conhecidas, mas poderiam estar relacionadas a: (1) um possível efeito excitatório direto da amiodarona

sobre as terminações nervosas aferentes barorreceptoras arteriais, possivelmente relacionada aos efeitos inibitórios da amiodarona sobre a Na^+, K^+ -ATPase (GRAY et al., 1998); (2) a uma possível ação simpatolítica da droga atenuando os efeitos restritores do simpático sobre o controle barorreflexo da frequência cardíaca (LUCINI et al., 1994); (3) a um possível efeito facilitatório central sobre estruturas neurais integrantes do arco barorreflexo, tais como o núcleo do trato solitário (BUTCHER & PATON, 1998); e (4) a uma redução na hipertrofia cardíaca, uma vez que existem evidências indicando uma relação direta entre a hipertrofia cardíaca e a depressão do barorreflexo (HEAD, 1994) e uma ação anti-hipertrofica da amiodarona em SHR (DIAS DA SILVA et al., 2001). Esta última explicação, entretanto, deveria se restringir apenas aos efeitos da amiodarona nos SHR.

Ainda que os mecanismos deste aumento da resposta vagal barorreflexa após tratamento com amiodarona não sejam bem conhecidos, devemos lembrar que tanto uma modulação vagal cardíaca aumentada quanto uma maior sensibilidade barorreflexa cardíaca tem sido associada com uma significativa redução de risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares fatais e morte súbita (LA ROVERE et al., 1998). Assim sendo, as propriedades vagotônicas e simpatolíticas da amiodarona observadas no presente estudo poderiam estar contribuindo tanto para as ações anti-arrítmicas como para as ações anti-hipertensivas da amiodarona no contexto da hipertensão arterial sistêmica.

Em adição aos efeitos sobre o controle barorreflexo cardíaco, o presente estudo demonstra de forma inédita que a amiodarona cronicamente

administrada pode também agir nas respostas reflexas cardiovasculares desencadeadas pela estimulação dos reflexos cardio-pulmonares de *Bezold-Jarisch* e quimiorreceptor periférico. OLIVEIRA et al. (2005), demonstraram os efeitos agudos da amiodarona sobre estes reflexos em ratos normotensos e hipertensos renovasculares. Nesse estudo, o tratamento agudo com a amiodarona levou a uma significativa atenuação das respostas vagais cardíacas em ambos os reflexos, além de uma atenuação no reflexo barorreceptor vagal cardíaco em ambos os animais normotensos e hipertensos renovasculares (OLIVEIRA et al., 2005). Curiosamente, em nosso estudo, as respostas vagais de bradicardia foram exacerbadas nos animais normotensos tratados com amiodarona após a estimulação do reflexo de *Bezold-Jarisch* ou quimiorreceptor periférico. Tais resultados mostram e reforçam um eventual efeito da amiodarona potenciando a resposta vagal cardíaca frente à estimulação reflexa dos barorreceptores arteriais, receptores cardio-pulmonares e quimiorreceptores periféricos, nos animais normotensos e frente à estimulação dos barorreceptores arteriais nos SHR. Os possíveis sítios de ação da amiodarona não são conhecidos. Porém, um eventual efeito central sobre núcleos bulbares envolvidos na mediação destes reflexos não pode ser descartado. De fato, em trabalho de nosso laboratório, Dias da Silva et al. (2002a), demonstraram uma ação vagomimética da amiodarona agudamente administrada em ratos normotensos decerebrados e com desnervação sino-aórtica, e portanto, sem a ação dos barorreceptores arteriais e quimiorreceptores periféricos, fortemente sugerindo um efeito central da amiodarona em estruturas do tronco encefálico. A alta lipofilia da amiodarona e a capacidade da mesma

de atravessar a barreira hemato-encefálica (RIVA et al., 1982) reforçam esta idéia.

As razões pelas quais as respostas vagais do reflexo de *Bezold-Jarisch* e quimiorreceptor não foram modificadas em SHR, ao contrário dos ratos WKY, não são conhecidas. Entretanto, é bem descrito na literatura que estes reflexos, em especial o reflexo de *Bezold-Jarisch*, encontra-se atenuado nos animais SHR (VERBERNE et al., 1988; WIDDOP et al., 1990). Nossos dados confirmam os relatos da literatura, evidenciando uma marcada atenuação da resposta de bradicardia reflexa frente às doses crescentes de serotonina nos SHR, quando comparados aos animais WKY. O tratamento crônico com amiodarona, apesar de aumentar a modulação, o tônus e a resposta barorreflexa vagal cardíaca, não foi capaz de melhorar a resposta bradicárdica do reflexo de *Bezold-Jarisch* em SHR. É possível que a amiodarona possa estar agindo de forma diferencial em sítios centrais distintos no tronco encefálico mediando estas respostas diferenciais da atividade vagal para o coração. Entretanto, experimentos adicionais necessitam ser realizados para melhor esclarecer estes achados.

Ainda que na literatura a sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos em SHR seja um assunto controverso, com evidências de aumento, atenuação ou não modificação das respostas quimiorreflexas (TRZEBSKI, 1992), nossos dados mostram claramente uma marcada atenuação das respostas de hipertensão e bradicardia induzidas pelo cianeto de potássio em animais conscientes. Tal atenuação pode ser decorrente de uma atividade simpática já marcadamente elevada em SHR (JUDY et al., 1976), reduzindo a capacidade da estimulação quimiorreceptora em

provocar aumentos adicionais da atividade simpática e conseqüentemente da pressão arterial nestes animais. Em adição, a atenuação da resposta de bradicardia reflexa frente à estimulação do quimiorreceptor em SHR poderia estar associada à redução da função vagal reflexa, a qual pode ser evidenciada por perfil similar de atenuação no barorreflexo arterial e reflexo de *Bezold-Jarsich*. À semelhança do ocorrido para o reflexo de *Bezold-Jarisch*, o tratamento crônico com amiodarona também não foi capaz de melhorar a resposta bradicárdica do reflexo quimiorreceptor periférico em SHR. Novamente, é possível que a amiodarona possa estar agindo de forma diferencial em sítios centrais distintos no tronco encefálico mediando estas respostas diferenciais da atividade vagal para o coração durante a estimulação do quimiorreceptor periférico.

O presente estudo possui algumas limitações importantes. A primeira delas é que não foi realizada nenhuma medida direta de atividade nervosa nem simpática nem parassimpática para se avaliar melhor os efeitos autonômicos reflexos do tratamento crônico com a amiodarona, o que certamente poderia, ao menos parcialmente, explicar parte dos resultados encontrados. Segundo, possíveis diferenças nos efeitos neurais centrais da amiodarona cronicamente administrada não foram investigados. Tais efeitos diferenciais poderiam também auxiliar na explicação das diferenças das respostas encontradas para os reflexos de *Bezold-Jarisch* e quimiorreceptor periférico observados em SHR em comparação com os animais normotensos. Terceiro, no presente estudo, apenas um único regime de tratamento com amiodarona foi utilizado (~100mg/Kg por dia por via oral). É possível que em doses maiores os efeitos autonômicos reflexos

não observados em SHR tratados possam vir à tona.

Apesar destas limitações, entretanto, o presente estudo vem reforçar e ampliar os achados de um efeito simpatolítico cardiovascular e parassimpatomimético cardíaco da amiodarona cronicamente administrada em ratos hipertensos, os quais poderiam contribuir para as ações anti-arrítmicas e anti-hipertensivas da amiodarona.

Conclusões

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, podemos concluir que a amiodarona exerce um efeito modulatório sobre as respostas reflexas cardíacas mediadas pelos barorreceptores arteriais, receptores cardio-pulmonares e quimiorreceptores periféricos. Em geral, tanto nos animais WKY como nos animais SHR, pode-se verificar um aumento das respostas vagais cardíacas reflexas após o tratamento com amiodarona. Isto foi acompanhado por uma normalização do tônus vagal cardíaco nos animais SHR tratados.

Tais efeitos autonômicos reflexos e tônicos da amiodarona nos SHR foram associados a uma marcada atividade anti-arrítmica, sugerindo que estes efeitos autonômicos poderiam ser benéficos protegendo o coração do surgimento de eventos arrítmicos potencialmente perigosos.

Referências

ÁGOSTON, M.; CABELLO, R.-G.; BLÁZOVICS, A.; FEHÉR, J.; VERECKEI, A. **The effect of amiodarone and/or antioxidant treatment on splenocyte blast transformation.** Clinica Chimica Acta, Elsevier: v. 303, n. 1-2, p. 87-94, 2001.

ANGELIS, K.; SANTOS, M. S. B.; IRIGOYEN, M.C. **Sistema nervoso autonômico e doença cardiovascular.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Ano XIII, n. 03, p. 01-05, 2004.

ASSAYAG, P.; CARRE, F., CHEVALIER, B., DELCAYRE, C., MANSIER, P., SWYNGHEDAUW, B. **Compensated cardiac hypertrophy:arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype. I. fibrosis.** Cardiovascular Res, v. 34, p. 439-444, 1997.

BACQ, Z. M.; BLAKELEY, A. G. H.; SUMERS, R. J. **The effects of amiodarone, an alpha and beta-receptor antiagonist, on adrenergic transmission in the cat spleen.** Biochem. Pharmacol., Oxford: Elsevier Science, v. 25, n. 10, p. 1195-1199, 1976.

BAILLARD, C; MANSIER, P; ENNEZAT, PV; MANGIN, L; MEDIGUE, C; SWYNGHEDAUW, B; CHEVALIER. **Converting enzyme inhibition normalizes QT interval in spontaneously hypertensive rats.** Hypertension. v. 36, n.3, 350-354, 2000.

BATLOUNI, M. **Endotélio e hipertensão arterial.** Revista Brasileira de Hipertensão, v. 8, n.3, p. 328-338, 2001.

BESTETTI, RB; OLIVEIRA, JS. **The significance of electrocardiographic study in experimental Chagas cardiopathy in rats.** Arq Bras Cardiol, v. 51, n.2, 131-4, 1988.

BESTETTI, RB; SOARES , EG; SALES,-NETO, VN; De ARAUJO, RC; OLIVEIRA, JS. **The resting electrocardiogram of T. cruzi-infected rats.** Rev. Inst. Med. Trop, São Paulo, v. 29, n.4, 224-229, 1987.

BIANCHI, MDLB; SALGADO, HC; DIAS-DA-SILVA, VJ; FAZAN Jr, R. **Chronic anti-adrenergic action of amiodarone in spontaneously hypertensive rats (SHR): A possible sympathetic pre-synaptic inhibition.** Journal Hypertension. v. 22, S18-S18, 2004, (Abstract).

BUTCHER, J.W; PATON, J.F; **K⁺ channel blockade in the NTS alters efficacy of two cardiorespiratory reflexes in vivo.** American Journal Physiol., v. 274, p. R677–R685, 1998.

CAMPAGNOLE-SANTOS, M. J.; HAIBARA, A. S. **Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial.** Revista Brasileira de Hipertensão, v. 8, n. 1, p. 30-40, 2001.

CAST Investigators. **Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction.** New England Journal of Medicine, Boston: Massachusetts Medical Society, v. 321, n. 6, p. 406-412, 1989.

CAST Investigators. **The cardiac arrhythmia suppression Trial II (CAST) Investigators: effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction.** New England Journal of Medicine, Boston: Massachusetts Medical Society v. 327, n. 4, p. 327-323, 1992.

CHARLIER, R.; DELTOUR, G.; BAUDINE, A.; CHAILLET, F. **Pharmacology of amiodarone, and anti-anginal drug with a new biological profile.** Arzneimittelforschung (Arzneimittel-Forschung), v. 18, n. 11, p. 1408-1417, 1968.

CONNOLLY, S. J. **Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety.** Circulation, v. 100, n. 19, p. 2025-2034, 1999.

DAMPNEY, R. A. L. **Functional organization of central pathways regulation the cardiovascular system.** Physiological Reviews, v. 74, n. 2, p. 323-364, 1994.

DIAS DA SILVA, V. J.; GNECCHI-RUSCONE, T.; LAVELLI, B.; BELLINA, V.; MANZELLA, D.; PORTA, A.; MALLIANI, A.; MONTANO, N. **Opposite effects of iv amiodarone on cardiovascular vagal and sympathetic efferent activities in rats.** Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., Bethesda, Md: American Physiological Society, v. 283, n. 2, p. R543-R548, 2002a.

DIAS DA SILVA, V. J.; VIANA, P.; de M, Jr, R.; RUSCONE, T. G.; PORTA, A.; MALLIANI, A.; SALGADO, H. C.; MONTANO, N. **Intravenous amiodarone modifies autonomic balance and increases baroreflex sensitivity in conscious rats.** *Auton. Neurosci.*, Amsterdam: New York: Elsevier, v. 95, n. 1-2, p. 88-96, 2002b.

DIAS DA SILVA, V. J.; VIANNA, P. C. C.; ALVES, R. M.; SALGADO, H. C.; MONTANO, N.; FAZAN Jr, R. **Antihypertensive action of amiodarone in spontaneously hypertensive rats.** *Hypertension*, Dallas, TX: American Heart Association, v. 38, pt 2, p. 597-601, 2001.

DU, X. J.; ESLER, M. D.; DART, A. M. **Sympatholytic action of intravenous amiodarone in the rat heart.** *Circulation*, Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, v. 91, n. 2, p. 462-470, 1995.

EXNER, D. V.; REIFFEL, J. A.; EPSTEIN, A. E.; LEDINGHAM, R.; REITER, M. J.; YAO, Q.; DUFF, H. J.; FOLLMANN, D.; SCHRON, E.; GREENE, H. L.; CARLSON M. D.; BRODSKY, M. A.; AKIYAMA, T.; BAESSLER, C.; ANDERSON, J. L. **Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial.** *Journal American College of Cardiology*, New York: Elsevier Biomedical, v. 34, n. 2, p. 325-333, 1999.

FARAH VM, MOREIRA ED, PIRES MD, IRIGOYEN MC, KRIEGER EM. **Comparison of three methods for the determination of baroreflex sensitivity in conscious rats.** *Braz J Med Biol Res.* v. 32, n. 3, p.361-9, 1999.

FELDER, R. B.; MIFFLIN, S. W. **Baroreceptor and chemoreceptor afferent processing in the solitary tract nucleus.** In: BARRACO, I. R. A. (ed). *Nucleus of the Solitary Tract.* CRC Press, London, p. 169-186, 1994.

FOLLMER, C. H.; AOMINE, M.; YEH, J. Z.; SINGER, D. H. **Amiodarone-induced block of sodium current in isolated cardiac cells.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Bethesda, MD: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 243, n. 1, p. 187-194, 1987.

FRANCHINI, K. G.; KRIEGER, E. M. **Carotid chemoreceptors influence arterial pressure in intact and aortic-denervated rats.** *American Journal of Physiology*, v. 262, n. 4, 2Pt, p. 677- 683, 1992.

GLOOR, H. O.; URTHALER, F.; JAMES, T. N. **Acute effects of amiodarone upon the canine sinus node and atrioventricular junctional region.** J. Clin. Invest., v. 71, p. 1457-1467, 1983.

GOUPIL, N.; LENFANT, J. **The effects of amiodarone on the sinus node activity of the rabbit heart.** Eur. J. Pharm., v. 39, p. 23-30, 1976.

GRASSI, G.; GIANNATTASIO, C.; CIĂCROUX, J.; CUSPIDI, C.; SAMPIERI, L.; BOLLA, G. B.; MANCIA, G. **Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension.** Hypertension, v. 12, n. 3, p. 227-237, 1988.

GRAY, DF, MIHAILIDOU AS, HANSEN PS, BUHAGIAR KA, BEWICK NL, RASMUSSEN HH, WHALLEY DW. Amiodarone inhibits the Na⁺-K⁺ pump in rabbit cardiac myocytes after acute and chronic treatment. J Pharmacol Exp Therap., v. 284, p. 75-82, 1998.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 10. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 11. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GUZZETTI, S.; DASSI, S.; PECIS, M.; CASATI, R.; MASU, A. M.; LONGONI, P.; TINELLI, M.; CERUTTI, S.; PAGANI, M.; MALLIANI, A. **Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension.** Journal of Hypertension., St. Louis Mo Mosby-Year Book, v. 9, n. 9, p. 831-838, 1991.

HABECK, J. O. HONIG, A.; PFEIFFER, C.; SCHIMIDT, M. **The carotid bodies in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats - a study concerning size, location and blood supply.** Anatomischer Anzeiger, v. 150, edição: 4, p.374-384, 1981.

HAIKERWAL, D.; DART, A. M.; LITTLE, P. J.; KAYE, D. M. **Identification of a novel, inhibitory action of amiodarone on vesicular monoamine transport.** J. Pharmacol. Exp. Ther., Bethesda, MD: American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 288, n. 2, p. 834-837, 1999a.

HAIKERWAL, D.; DU, X.-J.; TURNER, A.; ESLER, M. D.; DART, A. M. **Presynaptic antisympathetic action of amiodarone and its metabolite desethylamiodarone.** J. Cardiovasc. Pharmacol., Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, v. 33, n. 2, p. 309-315, 1999b.

HAYWARD, L. F.; JOHNSON, A. K.; FELDER, R. B. **Arterial chemoreflex in conscious normotensive and hypertensive adult rats.** American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, v. 276, edição: 4Pt, p. H1215-22, 1999.

HAZARI MS, HAYKAL-COATES N, WINSETT DW, COSTA DL, FARRAJ AK. **Continuous electrocardiogram reveals differences in the short-term cardiotoxic response of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats to doxorubicin.** Toxicol Sci., v. 110, n. 1, p. 224-234, 2009.

HEAD, G. A. **Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension.** Journal of Cardiovascular Pharmacology, v. 26, Supplement 2, p. s7-16, 1995.

HEAD, J. **Cardiac baroreflex and hypertension.** Clin Exp. Pharmacol Physiol., v. 21, n. 10, p. 791-802, 1994

HENNERSDORF, M. G.; STRAUER, B. E. **Arterial hypertension and cardiac arrhythmias.** J. Hypertension, London, England: Lippincott Williams & Wilkins, v. 19, n. 2, p. 167-177, 2001.

HUGHES, M.; BINNING, A. **Intravenous amiodarone in intensive care: time for a reappraisal?** Intensive Care Medicine. v. 26, n. 12, p. 1730-1739, 2000.

IMPACT RESEARCH GROUP. **International mexiletine and placebo antiarrhythmic coronary trial: I. Report on arrhythmia and other findings.** Journal American College Cardiology, New York, NY: Elsevier Biomedical, v. 4, n. 6, p. 1148-1163, 1984.

IRIGOYEN, M.C., CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; KRIEGER, E.M. **Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático.** Revista Brasileira de Hipertensão, v. 8, n. 1, p. 55-62, 2001.

IRIGOYEN, M.C.; FIORINO, P.; ANGELIS, K.; KRIEGER, E.M. **Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial: reflexos cardiovasculares.** Revista Brasileira de Hipertensão, v. 12, n. 4, p. 229-233, 2005.

JUDY, W.V.; WATANABE, A.M.; HENRY, D.P.; BESCH JR, H.R. MURPHY, W.R.; HOCKEL, G.M.; **Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat.** Circ. Res., v. 38(Suppl 2), p. 21-29, 1976.

KADISH, A. H.; CHEN, R.-F.; SCHMALTZ, S.; MORADY, F. **Magnitude and time course of beta-adrenergic antagonism during oral amiodarone therapy.** J. Am. Coll. Cardiol., New York, NY: Elsevier Biomedical, v. 16, n. 5, p. 1240-1245, 1990.

KAMIYA, K.; NISHIYAMA, A.; YASUI, K.; MAYUMI, H.; SANGUINETTI, M. C.; KODAMA, I. **Short-and-long term effects of amiodarone on the two components of cardiac delayed rectifier k^+ current.** Circulation, v. 103, p. 1317-1324, 2001.

KEDZI, P. **Cardiac reflexe conducted by vagal afferents in normotensive and renal hyprtensive dogs.** Clinical Science and Molecular Medicine, v.3, supplement 3, p. 353s – 355s, 1976.

KENNEDY, H. L. **Beta blockade, ventricular arrthymias and sudden cardiac death.** American Journal Cardiology, New York, Ny: Excerpta Medica, v. 80, n. 9B, p. 29J-34J, 1997.

KODAMA, I; KAMIYA, K.; TOYAMA, J. **Amiodarone: Ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent.** The American Journal of Cardiology, v. 84, n. 9A, p. 20R-28R, 1999.

KODAMA, I; KAMIYA, K.; TOYAMA, J. **Cellular electropharmacology of amiodarone.** Cardiovascular Research, v. 35, n. 1, p. 13-29, 1997.

KOREN, M.J.; DEVEREUX, R. B., CASALE, P.N., SAVAGE, D. D., LARAGH, J.H. **Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension.** Annals of Internal Medicine, v. 114, edição: 5, p. 345-352, 1991.

KOWEY, P. R.; LEVINE, J. H.; HERRE J. M.; PACIFICO A.; LINDSAY, B. D.; PLUMB, V. J.; JANOSIK, D. L.; KOPELMAN, H. A.; SCHEINMAN, M. M. **Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group.** *Circulation*, v. 92, n. 11, p. 3255-3263, 1995.

KOWEY, P. R.; MARINCHAK, R. A.; RIALS, S. J.; FILART, R. A. **Intravenous amiodarone.** *Journal of the American College of Cardiology*, New York, NY: Elsevier Biomedical, v. 29, n. 6, p. 1190-1198, 1997.

KUDENCHUK, P. J.; COBB, L. A.; COPASS, M. K.; CUMMINS, R. O.; DOHERTY, A. M.; FAHRENBRUCH, C. E.; HALLSTROM, A. P.; MURRAY, W. A.; OLSUFKA, M.; WALSH, T. **Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation.** *The New England Journal of Medicine*, v. 341, n. 12, p. 871-878, 1999.

LA ROVERE, M.T.; BIGGER, J.T.Jr., MARCUS, F.I., MORTARA, A., SCHWARTZ, P.J. **Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction: ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators.** *Lancet.*, v. 351: 478-484, 1998.

LUCINI D, PAGANI M, MELA GS, MALLIANI A. **Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects.** *Clin Sci.*, v. 86, p. 547-556, 1994.

MACHADO, B. H.; MAUAD, H.; CHIANCA JUNIOR, D. A.; HAIBARA, A. S.; COLOMBARI, E. **Autonomic processing of the cardiovascular reflexes in the nucleus tractus solitarii.** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, n. 30, p. 533-543, 1997.

MALLIANI, A; LOMBARDI, F. **Circulatory markers of nervous activation during myocardial ischemia.** *The Canadian Journal of Cardiology*, Supplement A, p. 40A-45A, 1986.

MALLIANI, A; PAGANI, M; LOMBARDI, F; CERUTTI, S. **Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain.** *Circulation*, v. 84, 482-492, 1991.

MARK, A. L.; KERBER, R. E. **Augmentation of cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in borderline hypertension.** *Hypertension*, v. 4, p. 39-46, 1982.

MARSHALL, J. M. **Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation.** *Physiological Reviews*, v. 74, n. 3, p. 543-593, 1994.

MCLLENACHAN, J. M.; HENDERSON, E.; MORRIS, K. I.; DARGIE, H. J. **Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy.** *The New England Journal of Medicine*, v. 317, edição: 13, p. 787-792, 1987.

MEYRELES, S. S.; CABRAL, A. M.; VASQUEZ, E. C. **Impairment of the Bezold-Jarisch reflex in conscious rats myocardial hypertrophy.** *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research*, v. 27, n. 4, p. 1065-1069, 1994.

MICHELINI C. L.; FRANCHINI K. G. **Regulação a longo prazo da pressão arterial.** In: Ayres Margarida de Mello. *Fisiologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 594-604, 2008.

MICHELINI C. L. **Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-humorais.** In: Ayres Margarida de Mello. *Fisiologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 571-593, 2008.

MIFFLIN, S. W. **Arterial chemoreceptor input to nucleus tractus solitarius.** *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 263, p. 368-375, 1992.

MURTHY, V. S.; HWANG, T.F. **Antiarrhythmic drugs and the modulation of autonomic control of heart rate in rabbits.** *Fed. Proc.*, Bethesda, MD: Federation of American Societies for Experimental Biology, v. 45, n. 8, p. 2186-2190, 1986.

NATTEL, S.; SINGH, B. N. **Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions.** *The American Journal of Cardiology*, v. 84, n. 9A, p. 11R-19R, 1999.

NISHIMURA, M.; FOLLMER, CHRISTOPHER, H.; SINGER, D. H. **Amiodarone blocks calcium current in single guinea pig ventricular myocytes.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 251, n. 2, p. 650-659, 1989.

OLIVEIRA, P.F.; DIAS DA SILVA, V. J.; SALGADO, M. C. O.; FAZAN JUNIOR, R.; AGUIAR, C. A.; SALGADO, H. C. **Acute effect of amiodarone on cardiovascular reflexes of normotensive and renal hypertensive rats.** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, n. 38, p. 967-976, 2005.

OLIVETTI, G.; CIGOLA, E.; MAESTRI, R., LAGRASTA, C.; CORRADI, D.; QUAINI, F. **Recent advances in cardiac hypertrophy.** *Cardiovascular Research*, v. 45, edição: 1, p. 68-75, 2000.

PALLOT, D. J. **The mammalian carotid body.** *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*, n. 102, p. 1-90, 1987.

PODRID, P. J.; KOWEY, P. R. **Effect hemodinamic. In: Handbook of cardiac arrhythmia.** Baltimore: Williams & Wilkins, cap. 7, p. 91-102, 1996.

POLSTER, P.; BROEKHUYSEN, J. **The adrenergic antagonism of amiodarone.** *Biochem. Pharmacol.*, Oxford, New York: Paragamon, v. 25, n. 2, p. 131-134, 1976.

RICKSTEN, S. E.; NORESSON, E.; THOREN, P. **Inhibition of renal sympathetic nerve traffic from cardiac receptors in normotensive and SHR.** *Acta Physiol Scand*, v. 106, p. 17-22, 1979.

RIVA, E; GERNA, M; NEYROZ, P; URSO, R BARTOSEK, I; GUAITANI, A; **Pharmacokinetics of amiodarone in rats.** *J Cardiovasc Pharmacol.*, v. 4, p. 270-275, 1982.

SAPRU, H. N.; KRIEGER, A. J. **Carotid and aortic chemoreceptor function in the rat.** *Journal of Applied Physiology*. v. 42, p. 244-348, 1977.

SINGH, B. N. **Amiodarone: historical development and pharmacologic profile.** *American Heart Journal*, v. 106, n. 4, pt 2, p. 788-797, 1983.

SINGH, B. N. **Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility.** Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Mt. Kisco, NY: Futura, v. 10, n. 2, p. 283-301, 1999.

SINGH, B. N.; VAUGHAN WILLIAMS, E. M. **The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle.** British Journal Pharmacology, v. 39, n. 4, p.657-667, 1970.

SINGH, B. N.; VENKATESH, N.; NADEMANEE, K.; JOSEPHSON, M. A.; KANNAN, R. **The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone.** Progress in Cardiovascular Diseases, v. 31, n.4, p. 249-280, 1989.

SMITH, P.; JAGO, R.; HEATH, D. **Glomic cells and blood vessels in the hyperplastic carotid bodies of spontaneously hypertensive rats.** Cardiovascular Research, v. 18, n. 8, p. 471-482, 1984.

SUN, M. K.; SPYER, K.M. **Responses of rostroventro-lateral medula spinal vasomotor neurons to chemoreceptor stimulation in rats.** Journal of the Autonomic Nervous System, v. 33, p. 79-84, 1991.

TAMURA, A; OGURA, T; UEMURA, H; REIEN, Y; KISHIMOTO, T; NAGAI, T; KOMURO, I; MIYAZAKI, M; NAKAYA, H; **Effects of antiarrhythmic drugs on the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel current.** J Pharmacol Sci., v. 110, n. 2, p.150-159, 2009.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY IN NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY: **heart rate variability : Standards of measurement , Physiological interpretation , and Clinical Use.** Circulation, v. 93, p.1043-1065, 1996.

THAMES, M. D.; JOHNSON, L. N. **Impaired cardiopulmonary baroreflex control of renal nerves in renal hypertension.** Circulation Research, v. 57, p. 741-747, 1985.

TRZEBSKI, A. **Arterial chemoreceptor reflex and hypertension.** Hypertension, n. 19, p. 562-566, 1992.

UGGERE, T. A.; ABREU, G. R.; SAMPAIO, K. N.; CABRAL, A. M. BISSOLI, N. S. **The cardiopulmonary reflexes of spontaneously hypertensive rats are normalized after regression of left ventricular hypertrophy and hypertension.** Brazilian Journal of Medicine and Biological Research, v. 33, p. 589-594, 2000.

VASQUEZ, E.C., MEYRELLES, S. S., MAUAD, H., CABRAL, A. M. **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, n. 30, p. 521-532, 1997.

VASTESAEGER, M.; GILLOT, P.; RASSON, G. **Étude clinique d'une nouvelle medication anti-angoreuse.** Acta Cardiol., v. 22, p. 483-490, 1967.

VASSY, R.; STARZEC, A.; YIN, Y.-L.; NICOLAS, P.; PERRET, G. Y. **Amiodarone has exclusively non-genomic action on cardiac beta-adrenoreceptor regulation.** European Journal of Pharmacology, Elsevier: v. 408, n. 3, p. 227-232, 2000.

VERBERNE, A.J.M.. **Impairment of inhibitory cardiopulmonary vagal reflexes in spontaneously hypertensive rats.** Journal of the Autonomic Nervous System, v. 23, p. 63-68, 1988.

WIDDOP, R; VERBERNE, A; JARROTT, B; LOUIS, W; **Impaired arterial baroreceptor reflex and cardiopulmonary vagal reflex in conscious spontaneously hypertensive rats.** J Hypertens., v. 8, n.3, p.269-275, 1990.

YABEK, S; KATO, R; SINGH, B; **Electrophysiologic effects of amiodarone in canine adult and neonatal myocardial and Purkinje fibers.** J. Am. Coll. Cardiol., New York: Elsevier Biomedical, v. 5, p. 1109-1115, 1985.

ZANCHETTI, A.; MANCIA, G. **Cardiovascular reflexes and hypertension.** Hypertension, v.18, n. 5, Supplement III, p. S13-21,1991.

ZUCKER, L. H.; CORNISCH, K. G. **Reflex cardiovascular and respiratory effects of serotonin in conscious and anesthetized dogs.** Circulation Research, v. 47, n. 4, p. 509-515, 1980.

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](#)