

Contribuição do Reflexo Cardiopulmonar na Regulação Cardiovascular

Silvana S. Meyrelles, Antonio M. Cabral, Elisardo C. Vasquez

Vitória, ES

Procedimentos que induzem mudanças no volume sanguíneo central, tais como hemorragia ou aplicação de pressões sub-atmosféricas na parte inferior do corpo, provocam a retirada de sangue do coração e pulmões e desencadeiam os reflexos cardiopulmonares. Pesquisas quanto à contribuição dos reflexos cardiopulmonares na regulação cardiovascular, sob condições normais e fisiopatológicas, começaram há quase um século, mas somente nas últimas décadas têm atraído maior interesse entre os pesquisadores das áreas básicas e clínicas.

A maioria dos estudos experimentais, em geral, descreve os reflexos cardiopulmonares no gato e no cão, mas poucos no rato, atualmente o animal mais utilizado na pesquisa cardiovascular. Entre esses, embora existam muitos que relacionam o envolvimento das vias nervosas aferentes e eferentes nos reflexos cardiopulmonares, ainda há pouca informação sobre as vias centrais envolvidas na condução desses reflexos. Portanto, seria oportuno descrevermos as principais estruturas centrais e suas vias aferentes e eferentes periféricas, provavelmente envolvidas nessa função reflexa, bem como, alguns dados experimentais sobre suas ações em algumas doenças, tais como hipertensão arterial e infarto do miocárdio. Revisões sobre os reflexos cardiopulmonares têm sido publicadas por vários autores ¹⁻⁴.

Reflexos cardiopulmonares

Estudos efetuados em animais e em seres humanos têm mostrado que o controle do reflexo da circulação não depende somente dos baro-receptores arteriais, mas, também, e com grande importância, de receptores localizados na região cardiopulmonar ⁴. A importância dos reflexos cardiopulmonares na regulação cardiovascular tem sido reconhecida há mais de um século ⁵. A maior parte do conhecimento sobre estes reflexos vem de estudos realizados no gato e cão, mas nos últimos anos vem aumentando o número de pesquisas feitas no rato e no homem. Estes receptores estão localizados em diferentes estruturas da região cardiopulmonar, incluindo átrios, ventrículos, vasos pulmonares e parênquima pulmonar ^{6,7}, regiões estas que pelas suas características dificultam tais estudos. Tem sido mostrado que o sinal do receptor trafega

por fibras aferentes vagais amielínicas e, em menor extensão, por fibras aferentes vagais mielínicas ^{8,9}. Em animais experimentais, a interrupção dos impulsos pelos nervos cardíacos aferentes, tanto pela sua secção como através do seu congelamento, aumenta a frequência cardíaca e a pressão sanguínea, sugerindo que estes nervos exercem uma inibição tônica sobre o sistema cardiovascular ¹⁰. Em contraste com o princípio de Marey ¹¹, o qual descreve uma relação inversa entre a frequência cardíaca e pressão arterial, os efeitos reflexos da estimulação dos receptores cardiopulmonares induzem modificações nesses parâmetros na mesma direção. Por exemplo, infusões intravenosas de grandes volumes resultam em aumento simultâneo da frequência cardíaca e da pressão arterial (reflexo de Bainbridge), enquanto que a estimulação dos receptores ventriculares resulta no reflexo inibitório de hipotensão e bradicardia simultâneas (reflexo Bezold-Jarisch). Estudos usando estimulações ^{12,13} ou lesões ¹⁴⁻¹⁶ neuronais seletivas sugerem que os sinais provenientes dos receptores cardiopulmonares são integrados na região bulbar do sistema nervoso central. A figura 1 é um esquema que representa os possíveis componentes neurais envolvidos nos reflexos inibitórios cardiopulmonares. Em animais experimentais, a estimulação dos receptores cardiopulmonares, pela insuflação de um

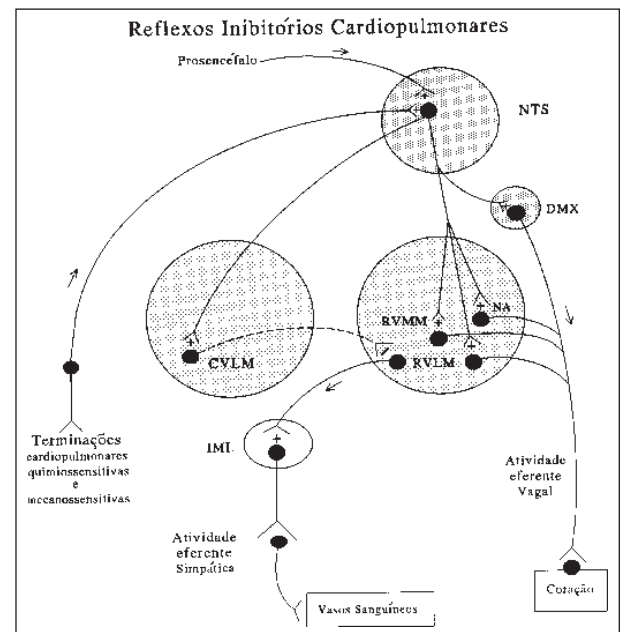


Fig. 1 - Possíveis componentes neurais do reflexo cardiopulmonar inibitório. NTS- núcleo do trato solitário; DMX- núcleo motor dorsal do vago; NA- *nucleus ambiguus*; RVMM- região rostral ventromedial; RVLM- ventrolateral bulbares; CVLM- região caudal ventrolateral bulbar; IML- coluna intermediolateral; (+) influências excitatórias e (-) inibitórias sobre os neurônios.

Centro Biomédico - UFES - Vitória - Apoio financeiro CNPq, FINEP e FCAA

Correspondência: Elisardo C. Vasquez

Av. Marechal Campos, 1468 - CEP 29040-090 - Vitória, ES

Recebido para publicação em 9/11/93

Aceito em 5/1/94

balão no átrio esquerdo¹⁷ ou pela expansão de volume¹⁸ é acompanhada pela inibição da atividade renal simpática (vasodilatação), diminuição dos níveis plasmáticos de vasopressina e pelo aumento na diurese antes, mas não após a vagatomia bilateral. Por outro lado, o resfriamento do nervo vago^{19,20} aumenta acentuadamente a atividade simpática renal (vasoconstrição), os níveis plasmáticos de vasopressina, a atividade da renina plasmática e reduz a diurese. Isto enfatiza o papel dos receptores cardiopulmonares na homeostase do volume sanguíneo e dos fluidos corporais^{1,4}.

Alguns investigadores^{3,21,22} costumam chamar o reflexo cardiopulmonar como baro-reflexo cardiopulmonar (receptores de baixa pressão), os quais são mais sensíveis às mudanças na pressão de enchimento cardíaco (pressão diastólica final do ventrículo esquerdo), em comparação com os baro-receptores sino-aórticos arteriais (receptores de alta pressão). Existem ainda indicações de que a função reflexa cardiopulmonar pode ser influenciada pelo baro-reflexo arterial. Isto é ilustrado pelo fato de que a ação dos reflexos inibitórios cardiopulmonares está reduzida se, simultaneamente, os baro-receptores arteriais exercerem sua inibição tônica sobre o sistema cardiovascular²³. Outros estudos indicam que a liberação reflexa de renina é observada no homem, principalmente quando ambos os grupos de receptores cardiopulmonares e baro-receptores são desativados²⁴. Por outro lado, Persson²⁵ encontrou, em cães acordados, uma exagerada labilidade da pressão arterial acompanhando tanto a desnervação baro-receptora sino-aórtica quanto à cardiopulmonar. Entretanto, combinando ambas as desnervações no mesmo animal, ele observou que, além da grande labilidade da pressão arterial a longo prazo, ocorriam significativos aumentos na pressão arterial, frequência cardíaca, volume plasmático e atividade da renina plasmática.

Apesar desses estudos no homem serem limitados pela óbvia impossibilidade de utilização dos métodos invasivos, existem diversas manobras não-invasivas pelas quais podemos alterar o volume sanguíneo cardiopulmonar sem mudanças significantes na pressão arterial. Roddie e col²⁶ foram os primeiros a estudar os efeitos da distensão cardiopulmonar no homem, através da elevação passiva das pernas quando em decúbito ou pela inclinação para baixo do tronco de um indivíduo na posição inclinada. Ele observou que esta manobra aumentava a pressão venosa central ($\pm 1,5$ mmHg) sem qualquer variação da pressão arterial, mas acompanhada de um significativo aumento do fluxo sanguíneo no antebraço. Outros pesquisadores foram capazes de mostrar que a manobra não hipertensiva de elevar os membros inferiores diminuíam a resistência vascular do antebraço, devido à inibição reflexa da atividade simpática, em adição às quedas dos níveis plasmáticos de noradrenalina e diminuição da atividade da renina²⁷. Além disso, a estimulação massiva dos receptores cardiopulmonares, através

da simples manobra de submergir o corpo até o pescoço em água termoneutra, pode aumentar a pressão atrial direita, a qual é acompanhada de aumentos no débito renal de sódio e de redução da atividade da renina plasmática (mais de 50%) e dos níveis circulantes de vasopressina^{28,29}. Por outro lado, a diminuição seletiva da atividade dos receptores cardiopulmonares, obtida no homem pela redução da pressão venosa central (1,0 a 2,5mmHg) através da insuflação de um manguito nas coxas ou pela aplicação de pressão subatmosférica (até -20mmHg) não-hipotensiva na parte inferior do corpo, causa vasoconstrição no antebraço e aumenta a atividade da renina plasmática, sem variações na pressão arterial ou na pressão de pulso^{27,30,31}.

Vários estudos ilustram a importância deste reflexo em situações da vida diária. Por exemplo, estes receptores seriam de grande importância para o controle da circulação sanguínea quando um indivíduo está em pé, quando mais de 500ml de sangue são distribuídos da circulação central para outras áreas incluindo, em grande parte, as veias das pernas³². Além disso, diminuição na atividade da renina plasmática é observada durante a posição supina e isto é quase que inteiramente devido à desativação dos receptores cardiopulmonares³⁰. Em contraste, em vôos espaciais prolongados, o aumento do volume sanguíneo central reduz sensivelmente os níveis plasmáticos de renina e vasopressina³³. Estudos no homem, ao contrário das situações encontradas em cães e gatos, indicam claramente que estas estações receptoras são de maior importância para o controle do fluxo sanguíneo muscular esquelético, contrastando com os baro-receptores arteriais que são de maior importância para o controle da circulação esplâncnica e frequência cardíaca, mas com pouco efeito sobre os vasos musculares em condições fisiológicas^{24,34,35}. Poderia se questionar que o reflexo inibitório cardiopulmonar, provavelmente não estaria envolvido nos ajustes imediatos da pressão arterial, já que esses receptores não registrariam variações moderadas da pressão arterial^{9,36}. Entretanto, podemos considerar que esses receptores teriam grande importância em algumas situações da vida diária (por exemplo: medo, raiva ou outras situações emocionais), nas quais a pressão arterial sobe drasticamente para altos valores. Em tais condições, esses receptores poupariam o coração da extrema e aguda sobrecarga pressórica pela indução de um poderoso reflexo vasodepressor. Esta hipótese é apoiada pelos resultados de Wennergren e col³⁷, mostrando acentuada redução da bradicardia vagal reflexa e da vasoconstrição renal com aumento da vasodilatação muscular esquelética, durante a estimulação nervosa cardíaca e estimulação simultânea da área de "defesa" hipotalâmica. Essas respostas reflexas seletivas parecem permitir ao animal ou homem uma perfusão esquelética máxima, sem sobrecarregar o coração durante a chamada "reação de defesa".

Interação do reflexo cardiopulmonar com outros reflexos

Através de estudos realizados em seres humanos³⁸ ficou demonstrado que a vasoconstrição muscular obtida quando um indivíduo é submetido a uma contração muscular voluntária através do *handgrip*, na mão oposta e simultânea aplicação da manobra "LBNP" (desativação dos receptores cardiopulmonares) é muito maior que a soma das respostas obtidas devido cada uma destas manobras isoladamente. Isso parece indicar que em condições normais, os receptores cardiopulmonares exercem um papel modulador inibitório sobre o reflexo pressor somático.

Há indicações de que os receptores cardiopulmonares também estariam envolvidos em distúrbios fisiopatológicos durante o exercício físico³⁹. Por exemplo, quando um indivíduo é submetido a exercício físico com as pernas, observa-se uma resposta vasoconstritora muscular nos antebraços em repouso. No entanto, este mesmo teste quando realizado em indivíduos com estenose aórtica grave e história de síncope, a resposta observada é uma vasodilatação. Este resultado oposto ao observado em indivíduos normais indica que, nos pacientes com insuficiência ventricular esquerda, há uma intensa ativação dos receptores cardiopulmonares pelo elevado volume e pressão intraventricular.

Reflexos Atriais

Em 1915, Bainbridge⁴⁰ relatou que a rápida infusão intravenosa de salina ou sangue causava aceleração cardíaca em cães anestesiados. Adicionalmente, Kappagoda e col⁶ observaram taquicardia em resposta às discretas distensões nas regiões entre os átrios e as veias pulmonares ou veia cava. Entretanto, outros pesquisadores^{41,42} têm mostrado que a infusão de fluidos pode resultar tanto em bradicardia como taquicardia, dependendo do valor de frequência cardíaca inicial (alta ou baixa, respectivamente). Contrariamente, há estudos mostrando que as infusões agudas de grandes volumes, em cães acordados, resultam em aumento significativo da frequência cardíaca^{43,44}. Surpreendentemente, se essas infusões agudas forem feitas no homem em repouso, não causam taquicardia reflexa⁴⁵.

Paintal⁴⁶ classificou os receptores atriais que descarregavam durante a onda "a" da sístole atrial, como tipo A e aqueles que descarregavam durante a onda "v" de enchimento atrial passivo, como tipo B. Tem sido proposto que o reflexo de Bainbridge é principalmente induzido pela ativação dos receptores atriais com aferências vagais mielínicas⁴⁷; contudo, as aferências simpáticas do coração, também parecem exercer um papel neste reflexo^{9,48,49}. Por outro lado, Coleridge e col⁵⁰ demonstraram que a descarga das aferências atriais amielínicas ocorre tanto em resposta à estimulação mecânica quanto à

estimulação química. Entretanto, não existe consenso sobre a existência de diferentes receptores atriais e aferências e, como sugerido por Hainsworth², este reflexo seria melhor denominado de efeito Bainbridge.

Receptores ventriculares - reflexo Bezold-Jarisch

A existência de receptores cardíacos afetando o sistema circulatório foi sugerida há mais de 100 anos por von Bezold e Hirt⁵. Eles observaram uma abrupta e transitória hipotensão e bradicardia após injeções intravenosas de alcalóides do *veratrum* em cães, efeito esse que poderia ser prevenido pela secção dos nervos vagos. Setenta anos depois, Jarisch e Richter demonstraram que os efeitos cardiovasculares dos alcalóides do *veratrum*, e muitas outras substâncias, eram principalmente devidas a estimulação de receptores ventriculares cardíacos⁸. A inervação aferente dos ventrículos cardíacos é, principalmente, embora não totalmente, feita por fibras amielínicas, sendo que a inervação do ventrículo direito é menor do que a do ventrículo esquerdo, tanto em cães quanto em gatos^{7,36,51-53}. As vias aferentes envolvem atividade aumentada do nervo vago para o coração e inibição do efluxo simpático para os vasos periféricos⁹. Como sugerido por Kraye⁷, este reflexo é chamado de reflexo Bezold-Jarisch.

Embora ainda incerto sobre o que, de fato, constitui estímulo fisiológico normal dos receptores ventriculares, sabemos que eles podem ser excitados, tanto por estímulos mecânicos como químicos. Terminações mecano-sensitivas e quimio-sensitivas têm sido localizadas no epicárdio³⁶, superfícies endocárdicas⁵¹ e musculatura ventricular profunda^{52,54}. Em adição, tem sido mostrado que alguns receptores estão dentro ou em torno das paredes das artérias coronárias e podem ser influenciados, mais pela pressão sanguínea nas artérias coronárias do que pela pressão ventricular⁵⁵. Produtos químicos ou procedimentos que aumentam a pressão e o volume cardíaco fazem com que nervos que estão em silêncio durante o repouso, se tornem ativos e que aqueles que já estão em atividade, aumentem sua frequência de descarga^{10,56,57}. Do mesmo modo que, em relação às aferências vagais, existem fibras aferentes simpáticas tanto mielínicas como amielínicas e sua descarga parece estar relacionada, tanto com terminações mecano-sensitivas como quimio-sensitivas⁵⁸, cujas descargas estão bastante aumentadas após a oclusão de artérias coronárias, causando um efeito pressor reflexo^{59,60}. Entretanto, se essas fibras exercem uma função como nociceptores, mediando a sensação de dor cardíaca ou como receptores, mediando eventos mecânicos, é ainda objeto de controvérsia entre os principais pesquisadores⁶¹⁻⁶³.

Uma variedade de substâncias químicas estimulam as terminações aferentes vagais no coração e pulmões e produzem profunda resposta depressora⁵⁵. O termo ter-

minações quimio-sensíveis é usado para distinguir estas terminações (fibras-C vagais) dos quimio-receptores que respondem somente a mudanças fisiológicas das concentrações de substâncias que ocorrem naturalmente no sangue, tal como durante a hipóxia, hipercapnia ou acidez, as quais resultam em taquicardia e hipertensão⁶⁴. Ao contrário do que ocorre com os alcalóides do *veratrum* que podem excitar tanto aferências vagais mielínicas quanto amielínicas, existe um número de substâncias que são comumente utilizadas pelo fato de serem relativamente específicas para aferências vagais ventriculares, as quais incluem bradicinina, prostaglandinas, 5-hidroxitriptamina (5-HT) e fenilbiguanida^{7,51,65-67}. A resposta de bradicardia e hipotensão, observada imediatamente após a administração intravenosa de vários agentes químicos e que têm suas vias aferentes nos nervos vagos, tem sido denominado de reflexo Bezold-Jarisch^{7,9}.

O reflexo Bezold-Jarisch pode ser facilmente evocado experimentalmente por injeções intravenosas (ou dentro da artéria coronária) de 5-HT ou fenilbiguanida. Este método de ativação de aferências vagais tem sido usado por inúmeras razões. Estas drogas estimulam seletivamente fibras-C vagais amielínicas existentes na região cardiopulmonar, sem ativação antidrômica das fibras vagais aferentes⁹, como ocorre na estimulação elétrica do tronco vagal seccionado. A fenilbiguanida e a 5-HT não

estimulam os receptores atriais do tipo A ou do tipo B⁵³ e nem sensibilizam os baro-receptores sino-aórticos^{46,68}. Por outro lado, a estimulação elétrica dos vagos estimula tanto fibras mielínicas quanto amielínicas, incluindo aquelas provenientes das vísceras abdominais. Usando esta abordagem, o reflexo Bezold-Jarisch pode ser obtido repetidamente através dessas drogas, enquanto que outras substâncias químicas, quando injetadas repetidamente, levam ao fenômeno de taquifilaxia ou dessensibilização⁶⁹. Esta é a razão do crescente número de pesquisadores usando injeções intravenosas de fenilbiguanida ou 5-HT em ratos anestesiados^{65,67} e acordados^{16,70-73}, ao invés de usar outros métodos tecnicamente mais difíceis, para evocar o reflexo Bezold-Jarisch. A figura 2 ilustra um registro típico do reflexo Bezold-Jarisch, evocado pela injeção de 5-HT, obtido em um rato normal e outro com hipertrofia cardíaca, induzida pelo tratamento crônico com o isoproterenol, um agonista β -adrenérgico, durante 15 dias.

Integração central do reflexo cardiopulmonar

A figura 1 representa um esquema do arco do reflexo cardiopulmonar, baseado em indicações de dados obtidos por Vasquez e col⁷⁴ e também por outros investigadores.

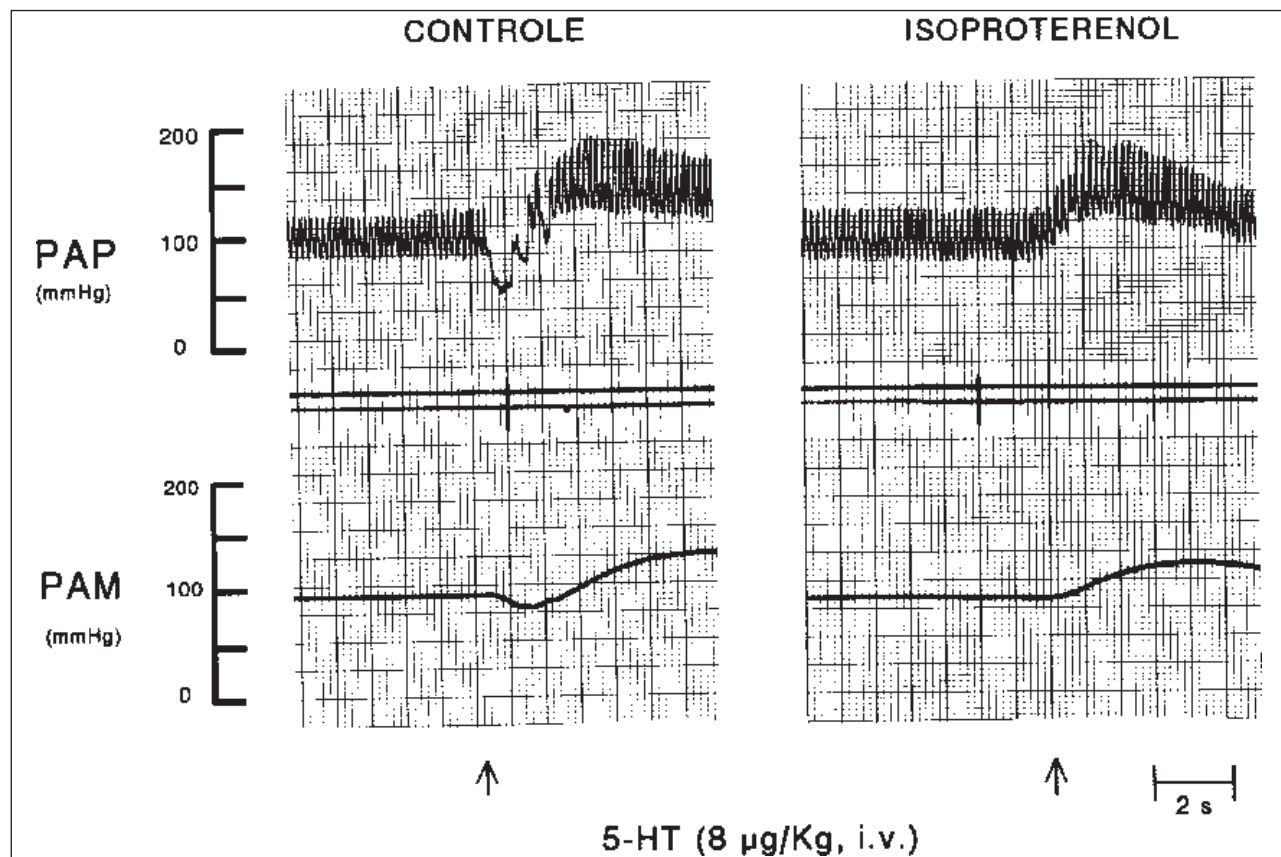


Fig. 2 - Registro ilustrando a resposta típica do reflexo Bezold-Jarisch à injeção de 5-hidroxitriptamina (8µg/kg, iv), comparando um animal tratado com isoproterenol durante 15 dias e um animal controle (tratado com veículo). Observe a grande atenuação da bradicardia e hipotensão reflexa no animal tratado.

Evidências acumuladas na literatura sugerem que os mecanismos dos baro-receptores arteriais e receptores com fibras via vago envolvem estruturas neurais em comum⁷⁵, embora o estímulo não seja aditivo²⁵. Também foi demonstrado, através de transecções cerebrais, que o reflexo Bezold-Jarisch induzido pela veratridina é essencialmente integrado a nível bulbar⁷⁶. Somado a isto, sabe-se que, tanto baro-receptores arteriais como receptores cardiopulmonares, projetam-se e fazem sinapses com neurônios localizados no núcleo do trato solitário^{77,78}. Tais achados poderiam indicar uma integração da informação sensorial aferente neste nível central e permitiriam explicar a inabilidade dos receptores cardiopulmonares em afetar o sistema cardiopulmonar quando os baro-receptores arteriais são ativados ao máximo^{10,20,79}.

Como sugerido na figura 1 e com base em achados anteriores, a maior parte dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos vagais se originam no núcleo ambíguo, núcleo motor dorsal do vago (provavelmente não o rato), e nas regiões bulbares rostrais ventromedial (RVMM) e ventrolateral (RVLM)^{15,80}. Em adição, como indicado na figura 1, a região RVLM contém um grupo de neurônios bulbo-espinhais responsáveis pela manutenção do tono vasomotor simpático^{15,81}.

Estudos têm evidenciado que neurônios localizados caudalmente ao óbex na formação reticular ventrolateral ou região bulbar caudal ventrolateral (CVLM), os quais são constituídos de células A₁ contendo noradrenalina, exercem atividade inibitória sobre o tono vasomotor^{82,83}. Baseados nestes achados, Verbene e col⁸⁴ mostraram que a lesão eletrolítica bilateral ou os antagonistas de aminoácidos excitatórios dentro do CVLM, atenuam significativamente a resposta do reflexo Bezold-Jarisch quando evocados por injeções intravenosas de 5-HT, indicando claramente a CVLM como um importante local na mediação e integração reflexa cardiovascular. O conjunto destas observações indica que os neurônios em CVLM mediam o reflexo cardiopulmonar, através de projeções inibitórias sobre os neurônios vasomotores localizados em RVLM.

Recentemente, Varner e col⁸⁵ e Vasquez e col⁸¹, também estudaram a influência de outras áreas bulbares sobre a função do reflexo cardiopulmonar através de lesões seletivas de neurônios, utilizando doses tóxicas do aminoácido excitatório N-metil-D-aspartato. Eles foram capazes de demonstrar que o reflexo Bezold-Jarisch estava aumentado nos ratos com lesões neuronais em RVLM e atenuado nos ratos com lesões em RVMM, indicando que, em condições normais, neurônios da RVLM inibem enquanto neurônios da RVMM ativam a função reflexa cardiopulmonar em ratos acordados normotensos⁷⁴ e hipertensos¹⁴.

Infarto do miocárdio

Durante a isquemia ou infarto do miocárdio, recep-

tores com aferências vagais são responsáveis pelo reflexo de bradicardia e hipotensão similar ao reflexo Bezold-Jarisch^{86,87}. Nos experimentos clássicos de Dawes⁸⁸, ficou demonstrado que o reflexo Bezold-Jarisch de bradicardia e hipotensão é evocado pela injeção intracoronária de alcalóides do *veratrum*.

A bradicardia e hipotensão também são comuns durante a arteriografia coronariana, efeito esse que representa o reflexo Bezold-Jarisch no ser humano^{71,72,89}. Este efeito depressor da arteriografia coronariana é consequência da estimulação de receptores de estiramento localizados no ventrículo esquerdo, principalmente se o meio de contraste for injetado na artéria circunflexa, que irriga a parede ínfero-posterior do miocárdio⁷². De acordo com estudos realizados por Zucker e Cornish⁹⁰, a hipotensão é causada pela vasodilatação simpato-colinérgica, em adição à retirada do tono simpato-adrenérgico vasoconstritor. Isto poderia explicar porque a atropina previne tanto a bradicardia como a hipotensão de origem vasodilatadora⁹¹.

Estudos clínicos⁹² mostram que a maioria (55%) dos pacientes com infarto agudo do miocárdio apresenta, nos primeiros 30 a 60min, bradicardia e/ou hipotensão. Esta depressão cardiovascular é geralmente correlacionada com isquemia ou infarto de localização ínfero-posterior, provavelmente devido à ativação de receptores cardiopulmonares que, no homem, estão preferencialmente concentrados naquela região. A ativação do reflexo Bezold-Jarisch também poderia explicar a alta incidência (69%) de náusea e vômito nos primeiros estágios do infarto de localização ínfero-posterior, em relação aqueles indivíduos com infarto de localização anterior do miocárdio (27%)⁹³. Além disso, náusea e vômitos associados com bradicardia foram observados no infarto do miocárdio localizado na parede inferior mas não nos infartos localizados na parede anterior.

Recentemente, nosso grupo vem avaliando os reflexos cardiopulmonares em ratos com infarto crônico do miocárdio⁷⁴, testando as quedas reflexas na pressão arterial diastólica e frequência cardíaca em resposta a injeções intravenosas de 5-HT. Nestes estudos foi observada atenuação significativa do reflexo Bezold-Jarisch em ratos acordados, nos quais o infarto do miocárdio foi acompanhado de hipertrofia do ventrículo direito e baixos níveis basais de pressão arterial. A disfunção do reflexo cardiopulmonar naqueles experimentos poderia ser devido a uma inativação funcional dos receptores na área infartada e/ou mudanças nos receptores devido ao espessamento e enrijecimento do tecido cardíaco não infartado.

Uma das maiores evidências de que a disfunção do reflexo cardiopulmonar pode ser devida aos receptores cardiopulmonares é a constatação de uma redução drástica do reflexo cardiopulmonar em pacientes com transplante cardíaco⁹⁴. Naquele estudo⁹⁴ foi ainda demonstrado que a resposta vasoconstritora muscular do antebra-

ção estava reduzida quando os pacientes eram submetidos à aplicação de pressão subatmosférica abdominal e normal quando submetidos ao *cold pressor test* por imersão da mão oposta em água gelada. Estes achados indicam que a disfunção do reflexo cardiopulmonar deve-se, pelo menos em parte, aos receptores cardiopulmonares e não aos demais componentes do reflexo. O enfraquecimento do reflexo cardiopulmonar nestes pacientes, também não seria devido ao uso de imunossuppressores, pois, indivíduos com transplante renal em uso de imunossuppressores apresentam um reflexo cardiopulmonar inalterado.

Hipertensão arterial

De acordo com a vasta literatura relacionada com os reflexos cardiopulmonares, a função desses reflexos inibitórios conduzidos via vago durante a hipertensão arterial ainda não está clara. De fato, existem indicações da diminuição do reflexo cardiopulmonar na hipertensão renovascular em cães e coelhos^{95,96}, ratos hipertensos renais⁹⁸, ratos espontaneamente hipertensos⁹⁷ e ratos hipertensos Dahl sal-sensíveis, nos quais a hipertensão é produzida pela alta ingestão de sódio^{21,99}. Em humanos hipertensos, não existe um consenso, uma vez que o reflexo cardiopulmonar pode estar atenuado, normal ou até mesmo diminuído^{4,22}.

Embora a diminuição do reflexo cardiopulmonar tenha sido identificada mesmo em ratos Dahl sal-sensíveis no estado pré-hipertensivo²¹, parece que esta anormalidade é secundária ao estado hipertensivo, como visto em outros modelos de hipertensão experimental. Conseqüentemente, a hipertrofia ventricular esquerda é mostrada naqueles modelos de hipertensão experimental e poderia ser um fator causal desta disfunção. Esta hipótese é apoiada por estudos no homem, mostrando que o reflexo cardiopulmonar está aumentado na hipertensão *borderline*, normal na hipertensão moderada (ambas sem evidências ecocardiográficas ou eletrocardiográficas de hipertrofia cardíaca), mas significativamente atenuado em sujeitos com hipertensão severa acompanhada de hipertrofia cardíaca^{4,22}. Além disso, pacientes com hipertensão severa e hipertrofia cardíaca não exibem respostas reflexas exageradas ao estresse ortostático, o qual caracteriza a hipertensão *borderline* e moderada¹⁰⁰.

Existem indicações de que os efeitos dos reflexos cardiopulmonares em pacientes com hipertensão moderada estão mais relacionados com a hipertrofia cardíaca do que com a própria hipertensão⁴, indicando portanto, que a modulação dos reflexos inibitórios aferentes vagais cardíacos podem ocorrer a nível sensorial. Esta interpretação é apoiada por achados em que a regressão da hipertrofia ventricular esquerda, induzida por drogas, estava associada com uma significativa melhora de todas as respostas de ativação ou desativação dos receptores cardiopulmonares⁴. Além do mais, alterações significativas dos reflexos cardiopulmonares também têm sido en-

contradas em ratos com hipertrofia ventricular induzida por catecolaminas sem alterações na pressão arterial⁷⁰ e atletas com acentuada hipertrofia ventricular esquerda, mas com pressão arterial normal¹⁰¹. Portanto, é provável que a hipertrofia cardíaca atenua os reflexos cardiopulmonares e que a regressão da hipertrofia cardíaca induzida por drogas anti-hipertensivas, melhore significativamente a função do reflexo cardiopulmonar com benefícios para o controle da pressão arterial e homeostase do volume sanguíneo.

Recentemente foram desenvolvidos experimentos em ratos com hipertrofia cardíaca induzida por catecolaminas e os resultados foram consistentes em mostrar que o reflexo Bezold-Jarisch estava significativamente atenuado naqueles animais com hipertrofia cardíaca e leve hipotensão⁷⁰. Concluindo, combinando nossos resultados com aqueles da hipertensão clínica⁴ e experimental^{95,96}, é provável que a hipertrofia ventricular desempenhe um importante efeito sobre os reflexos cardiopulmonares e exerça um papel ainda maior sobre estes reflexos durante a hipertensão arterial.

Referências

1. Ferrari AU, Grassi G, Mancia G - The cardiopulmonary reflex in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) - Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York, Raven Press 1990; vol 2: 349-58.
2. Hainsworth R - Reflexes from the heart. *Physiol Rev* 1991; 71: 617-58.
3. Mark AL - Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory receptor level: an overview. *Fed Proceedings* 1987; 46: 36-40.
4. Zanchetti A, Mancia G - Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension* 1991; 18(suppl III): 13-21.
5. Bezold AV, Hirt L - Über die physiologischen Wirkungen des essigsäuren Veratrin. *Untersuchungen aus dem Physiologischen Laboratorium Wurtzberg* 1867; 1: 75-156.
6. Kappagoda CT, Linden RJ, Snow HM - The effect of stretching the superior vena cava-right atrial junction on right atrial receptors in the dog. *J Physiol* 1972; 227: 875-87.
7. Krayer O - The history of the Bezold-Jarisch effect. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1961; 240: 361-8.
8. Jarisch A, Richter H - Die afferenten Bahnen des Veratrine Effektes in den Herznerven. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1939; 193: 355-71.
9. Thorén P - Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1979; 86: 1-94.
10. Öberg B, White S - Circulatory effects of interruption and stimulation of cardiac vagal afferents. *Acta Physiol Scand* 1970; 80: 383-94.
11. Marey EJ - *Physiologie Medicale de la Circulation du Sang*. Paris, Dalahaye 1863; 202-26.
12. Öberg B, Thorén PN - Circulatory response to stimulation of medullated and non-medullated afferents in the cardiac nerve in the cat. *Acta Physiol Scand*, 1973; 87: 121-32.
13. Thorén P - Activation of left ventricular receptors with non-medullated vagal afferents during occlusion of a coronary artery in the cat. *Am J Cardiol* 1976; 37: 1046-51.
14. Varner KV, Vasquez EC, Lewis SJ et al - Cardiovascular reflex effects of chronic lesions of rostral ventrolateral (RVLM) and rostral ventromedial (RVMM) medulla in rats. *The FASEB J* 1990; 4: A557.
15. Varner KJ, Vasquez EC, Lewis SJ et al - Regulation of autonomic cardiovascular function by the rostral ventromedial medulla. In: Kunos G, Ciriello J (eds) - *Central Neural Mechanisms Cardiovascular Regulation*. Boston, Birkhäuser 1991; 29-36.
16. Vasquez EC, Lewis SJ, Varner KJ et al - Lesions of the rostral ventrolateral (RVLM) but not rostral ventromedial medulla (RVMM) attenuate 5-HT-induced reflex tachycardia. *The FASEB J* 1991; 5: A743.
17. Baisset A, Montastruc P - Polyurie par distension auriculaire chez le chien: role

- de l'hormone antidiurétique. *J Physiol (Paris)* 1957; 49: 33-6.
18. Clement DL, Pelletier CL, Shepherd JT - Role of vagal afferents in the control of renal sympathetic nerve activity in the rabbit. *Circ Res* 1972; 31: 826-30.
 19. Henry JP, Pearce JW - The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956; 131: 572-85.
 20. Mancia G, Romero JC, Shepherd JT - Continuous inhibition of renin release in dogs by vagally innervated receptors in the cardiopulmonary region. *Circ Res* 1975; 36: 529-35.
 21. Ferrari A, Gordon FJ, Mark AL - Impairment of cardiopulmonary baroreflexes in Dahl salt-sensitive rats fed low salt. *Am J Physiol* 1984; 247: H119-H123.
 22. Mark AL, Kerber RE - Augmentation of cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in borderline hypertension. *Hypertension* 1982; 4: 39-46.
 23. Chen HI - Interaction between the baroreceptor and Bezold-Jarisch reflexes. *Am J Physiol* 1979; 237: H655-H661.
 24. Mark AL, Abboud FM, Fitz AE - Influence of low and high-pressure baroreceptors on plasma renin activity in humans. *Am J Physiol* 1978; 235: H29-H33.
 25. Persson P - Cardiopulmonary receptors and neurogenic hypertension. *Acta Physiol Scand* 1988; 570(suppl): 1-53.
 26. Roddie IC, Shepherd JT, Whelan RF - Reflex changes in vasoconstrictor tone in human skeletal muscle in response to stimulation of receptors in a low-pressure area of the intrathoracic vascular bed. *J Physiol* 1957; 139: 369-76.
 27. Kiowski W, Julius S - Renin response to stimulation of cardiopulmonary mechanoreceptors in man. *J Clin Invest* 1978; 62: 656-63.
 28. Epstein M - Cardiovascular and renal effects of head-out water immersion in man. *Circ Res* 1976; 39: 619-28.
 29. Epstein M, Preston S, Weitzman RE - Iso-osmotic central blood volume expansion suppresses plasma arginine vasopressin in normal man. *J Clin Endocrinol Metabol* 1981; 52: 256-62.
 30. Grassi G, Giannattasio C, Saino A et al - Cardiopulmonary receptor control of skeletal muscle circulation and renin release in normotensive and hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10(suppl 5): S50-S55.
 31. Wolthuis RA, Bergman SA, Nicogossian AE - Physiological effects of locally applied reduced pressure in man. *Physiol Rev* 1974; 54: 566-95.
 32. Gauer OH, Thron HL - Postural changes in the circulation. In: Hamilton WF, Dow P (eds) - *Circulation*. Washington D.C., American Physiological Society 1965; section 2, vol 3: 2409-39.
 33. Sandler H - Cardiovascular effects of weightlessness. In: Yu PN, Goodwin JF (eds) - *Prog Cardiol*. Philadelphia, Lea & Febinger 1976; vol 5: 227-70.
 34. Abboud FM, Heistad DD, Mark AL et al - Reflex control of the peripheral circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 18: 371-403.
 35. Bevegard BS, Shepherd JT - Circulatory effects of stimulating the carotid artery stretch receptors in man at rest and during exercise. *J Clin Invest* 1966; 45: 132-42.
 36. Sleight P, Widdicombe JG - Action potentials in afferent fibres from pericardial mechanoreceptors in the dog. *J Physiol* 1965; 181: 259-69.
 37. Wennergren G, Thorén P, Lisander B - Cardiac receptors activated during the hypothalamic defense reaction. *Acta Physiol Scand* 1977; 101: 241-6.
 38. Walker JL, Abboud FM, Mark AL et al - Interaction of cardiopulmonary and somatic reflexes in humans. *J Clin Invest* 1980; 65: 1491-7.
 39. Mark AL, Kioschos JM, Abboud FM et al - Abnormal vascular responses to exercise in patients with aortic stenosis. *J Clin Invest* 1973; 52: 1138-46.
 40. Bainbridge FA - The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J Physiol* 1915; 50: 65-84.
 41. Coleridge JCG, Linden RJ - The effect of intravenous infusions upon the heart rate of the anaesthetized dog. *J Physiol* 1955; 128: 310-19.
 42. Jones JJ - The Bainbridge reflex. *J Physiol* 1962; 160: 298-305.
 43. Horwitz LD, Bishop VS - Effect of acute volume loading on heart rate in the conscious dog. *Circ Res* 1972; 30: 316-21.
 44. Vatner SF, Boettcher DH, Heyndrickx GH, McRitchie RJ - Reduced baroreflex sensitivity with volume loading in conscious dogs. *Circ Res* 1975; 37: 236-42.
 45. Takeshita A, Mark AL, Eckberg DL et al - Effect of central venous pressure on arterial baroreflex control of heart rate. *Am J Physiol* 1979; 236: H42-H47.
 46. Paintal AS - A study of right and left atrial receptors. *J Physiol* 1953; 120: 596-610.
 47. Linden RJ - Reflexes from the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 18: 201-21.
 48. Bishop VS, Lombardi F, Malliani A et al - Reflex sympathetic tachycardia during intravenous infusions in chronic spinal cats. *Am J Physiol* 1976; 230: 25-9.
 49. Gupta PD - Spinal autonomic afferents in elicitation of tachycardia in volume infusion in the dog. *Am J Physiol* 1975; 229: 303-8.
 50. Coleridge HM, Coleridge JCG, Dangel A et al - Impulses in slowly conducting vagal fibres from afferent endings in the veins, atria, and arteries of dogs and cats. *Circ Res* 1973; 33: 87-97.
 51. Coleridge HM, Coleridge JCG, Kidd C - Cardiac receptors in the dog, with particular reference to two types of afferent ending in the ventricular wall. *J Physiol* 1964; 174: 323-39.
 52. Muers MF, Sleight P - The reflex cardiovascular depression caused by occlusion of the coronary sinus in the dog. *J Physiol* 1972; 221: 259-82.
 53. Paintal AS - The study of ventricular receptors and their role in the Bezold reflex. *Q J Exp Physiol* 1955; 40: 348-63.
 54. Öberg B, Thorén PN - Studies on left ventricular receptors signalling in non-medullated vagal afferents. *Acta Physiol Scand* 1972; 85: 145-63.
 55. Brown AM - Mechanoreceptors in or near the coronary arteries. *J Physiol* 1965; 177: 203-14.
 56. Thames MD, Donald DE, Shepherd JT - Behaviour of cardiac receptors with nonmyelinated vagal afferents during spontaneous respiration in cats. *Circ Res* 1977; 41: 694-701.
 57. Vogt A, Dal RIH, Schmidt G et al - Endoanaesthesia of left ventricular mechanoreceptors by steady state infusion of lignocaine and the influence of dopamine. *Cardiovasc Res* 1983; 17: 740-46.
 58. Hageman GR, Urthaler F, Swatzell Jr RH et al - Analysis of sympathetic discharges during cardiogenic hypertensive chemoreflex. *Am J Physiol* 1980; 238: H61-H65.
 59. Brown AM - Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibres during myocardial ischaemia. *J Physiol* 1967; 190: 34-53.
 60. Uchida Y, Kamisaka K, Murao S et al - Mechanosensitive of afferent cardiac sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol* 1974; 226: 1088-93.
 61. Casati R, Lombardi F, Malliani A - Afferent sympathetic unmyelinated fibres with left ventricular endings in cats. *J Physiol* 1979; 292: 135-48.
 62. Malliani A, Parks M, Tuckett RP et al - Reflex increase in heart rate elicited by stimulation of afferent cardiac sympathetic nerve fibers in the cat. *Circ Res* 1973; 32: 9-14.
 63. Nishi K, Sakanashi M, Takenaka F - Activation of afferent cardiac sympathetic nerve fibres of the cat by pain producing substances and by noxious heat. *Pflügers Archiv* 1977; 372: 53-61.
 64. Dawes GS, Comroe JH - Chemoreflexes from the heart and lungs. *Physiol Rev* 1954; 34: 167-201.
 65. Fozard JR - Mechanism of the hypotensive effect of ketanserin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 829-38.
 66. McQueen DS, Mir AK - 5-hydroxytryptamine and the cardiopulmonary and carotid body reflex mechanisms. In: Fozard JR (ed) - *The Peripheral Actions of 5-hydroxytryptamine*. Oxford, Oxford University Press 1989; 301-26.
 67. Salmoiraghi GC, Page IH, McCubbin JW - Cardiovascular and respiratory response to intravenous serotonin in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1956; 118: 477-81.
 68. Mott JC, Paintal AS - The action of 5-hydroxytryptamine on pulmonary and cardiovascular vagal afferent fibres and its reflex respiratory effects. *Br J Pharmacol and Chemotherapy* 1953; 8: 238-41.
 69. Dawes GS, Mott JG - Circulatory and respiratory reflexes caused by aromatic guanidines. *Br J Pharmacol* 1950; 5: 65-76.
 70. Meyrelles SS, Cabral AM, Velasquez EC - Impairment of the Bezold-Jarisch reflex in conscious rats with myocardial hypertrophy. *Braz J Med Biol Res (submitted for publication)*.
 71. Eckberg DL, White CW, Kioschos JM et al - Mechanisms mediating bradycardia during coronary arteriography. *J Clin Invest* 1974; 54: 1455-61.
 72. Perez-Gomez F, Garcia-Aguado A - Origin of ventricular reflexes caused by coronary arteriography. *Br Heart J* 1977; 39: 967-73.
 73. Thames MD, Jerecki M, Donald DE - Neural control of renin secretion in anaesthetized dogs. Interaction of cardiopulmonary and carotid baroreceptors. *Circ Res* 1978; 42: 237-45.
 74. Vasquez EC, Bernardes CF, Modolo RP et al - Cardiopulmonary and baroreceptors reflexes in rats with chronic myocardial infarction. *Hypertension* 1993; 21: 544.
 75. Chen HI, Chai CY - Integration of the cardiovagal mechanism in the medulla oblongata of the cat. *Am J Physiol* 1976; 28: 454-61.
 76. Lee TM, Kuo JS, Chai CY - Central integrating mechanism of the Bezold-Jarisch and baroreceptor reflexes. *Am J Physiol* 1972; 222: 713-20.
 77. Felder RB - Excitatory and inhibitory interactions among renal and cardiovascular afferent nerves in the dorsomedial medulla of the cat. *Am J Physiol* 1986; 250: R580-R8

78. Spyer KM - Neural organization and control of the baroreceptor reflex. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981; 88: 23-124.
79. Mancia G, Donald DE, Shepherd JT - Inhibition of adrenergic outflow to pericardial blood vessels by vagal afferents from the cardiopulmonary region in the dog. *Circ Res* 1973; 33: 713-21.
80. Varner KJ, Rutherford DS, Vasquez EC et al - Identification of cardiovascular neurons in the rostral ventromedial medulla in anesthetized rats. *Hypertension* 1992; 19(suppl II): 193-7.
81. Vasquez EC, Lewis SJ, Varner KJ et al - Chronic lesion of rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19(suppl II): 154-8.
82. Blessing WW, Reis DJ - Inhibitory cardiovascular function of neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit: relationship to the area containing A1 noradrenergic cells. *Brain Res* 1982; 253: 161-71.
83. Willette RN, Barcas PP, Krieger AJ et al - Vasopressor and depressor areas in the rat medulla: identification by microinjection of L-glutamate. *Neuropharmacol* 1983; 22: 1071-9.
84. Verbene AJM, Beart PM, Louis WJ - Excitatory amino acid receptors in the caudal ventrolateral medulla mediate a vagal cardiopulmonary reflex in the rat. *Exp Brain Res* 1989; 78: 185-92.
85. Varner KJ, Vasquez EC, Lewis SJ et al - Lesions of neurons in rostral ventrolateral medulla (RVLM) alter cardiopulmonary reflex in spontaneously hypertensive rats (SHR) *Neurosci Abs* 1991; 17: 994.
86. Peterson DF, Bishop VS - Reflex blood pressure control during acute myocardial ischemia in the conscious dog. *Circ Res* 1974; 34: 226-32.
87. Toubes DB, Brody MJ - Inhibition of reflex vasoconstriction after experimental coronary embolization in the dog. *Circ Res* 1970; 26: 211-24.
88. Dawes GS - Studies on veratrum alkaloids. VII. Receptor areas in the coronary arteries and elsewhere as revealed by the use of veratridine. *J Pharmacol Exp Ther* 1947; 89: 325-42.
89. Zelis R, Caudill CC, Baggette K et al - Reflex vasodilatation induced by coronary angiography in human subjects. *Circulation* 1976; 37: 490-3.
90. Zucker IH, Cornish KG - The Bezold-Jarisch reflex in the conscious dog. *Circ Res* 1981; 49: 940-8.
91. Mark AL - The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102.
92. Weeb SW, Adgey AAJ, Pantrige JF - Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *Br Med J* 1972; 3: 89-92.
93. Gupta RC, Bancato RR - Significance of nausea and vomiting during acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1978; 95: 671-2.
94. Mohanty PK, Thames MD, Arrowed JA et al - Impairment of cardiopulmonary baroreflex after cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1987; 74: 914-22/
95. Kezli P - Cardiac reflexes conducted by vagal afferents in normotensive and renal hypertensive dogs. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51: 353-5.
96. Thames MD - Impaired responses of sympathetic nerves to cardiac receptor stimulation in hypertension. *Hypertension* 1986; 9: 478-84.
97. Verbene AJM, Young NA, Louis WJ - Impairment of inhibitory cardiopulmonary vagal reflexes in spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv System* 1988; 23: 63-8.
98. Thames MD, Johnson LN - Impaired cardiopulmonary baroreflex control of renal nerves in renal hypertension. *Circ Res* 1985; 57: 741-7.
99. Victor RG, Morgan DA, Thorén P et al - High salt diet sensitizes cardiopulmonary baroreflexes in Dahl salt-resistant rats. *Hypertension* 1986; 8(suppl II): 21-7.
100. Frohlich E, Tarazi R, Ullrych M et al - Tilt test for investigating a neural component in hypertension. *Circulation* 1967; 36: 387-93.
101. Giannattasio C, Seravalle G, Bolla GB et al - Cardiovascular receptor reflexes in normotensive athletes with cardiac hypertrophy. *Circulation* 1990; 82: 1222-9.