

Avaliação do Reflexo Bezold-Jarisch no Infarto Experimental do Miocárdio

Silvana S. Meyrelles, José Geraldo Mill, Elisardo C. Vasquez

Vitória, ES

Objetivo – Avaliar o reflexo cardiogênico depressor Bezold-Jarisch em ratos submetidos ao infarto crônico do miocárdio.

Métodos – Ratos Wistar, adultos, foram submetidos a ligadura da artéria coronária esquerda descendente anterior (grupo INF, n=15) e comparados com ratos submetidos a cirurgia fictícia (grupo CON, n=15). Após 32 dias, sem influência de anestésicos, foi medida a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) basais e avaliado o reflexo Bezold-Jarisch, pela quantificação da queda de pressão arterial diastólica (PAD) e simultânea bradicardia, em resposta a injeções de 5-hidroxitriptamina (5-HT, 4 a 32µg/kg, EV).

Resultados – O grupo INF apresentou valores basais de PAM e FC (103 ± 3 mmHg e 328 ± 6 bpm) significativamente menores que o grupo CON (110 ± 2 mmHg e 348 ± 7 bpm). O reflexo Bezold-Jarisch estava significativamente atenuado no grupo INF (quedas de PAD de 2 ± 2 a 31 ± 3 mmHg e quedas de FC de 8 ± 5 a 204 ± 15 bpm), quando comparado com o grupo CON (quedas de PAD de 10 ± 3 a 41 ± 3 mmHg e FC de 58 ± 12 a 276 ± 16 bpm). A análise morfológica mostrou que o infarto tinha localização principalmente ântero-lateral, atingindo até 35% da circunferência do ventrículo esquerdo. O grupo INF apresentou hipertrofia de ventrículo direito e átrio esquerdo, quando comparado com o grupo CON.

Conclusão – O infarto experimental crônico do miocárdio em ratos causa significativa atenuação do reflexo Bezold-Jarisch, provavelmente como resultado da insuficiência cardíaca e, conseqüentemente, de alterações funcionais de receptores quimiossensíveis das aferências amielínicas vagais cardíacas.

Palavras-chave: infarto do miocárdio, 5-hidroxitriptamina, reflexo Bezold-Jarisch

Evaluation of the Bezold-Jarisch Reflex in Experimental Myocardial Infarction

Purpose – To evaluate the cardiogenic depressor Bezold-Jarisch reflex in rats with chronic myocardial infarction.

Methods – Adult Wistar rats were submitted to ligation of the anterior descending coronary artery of the left ventricle (group INF, n=15) and compared with rats submitted to sham-operation (group Sham, n=15). Thirty days after the surgery, without influence of anesthetics, the basal mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were measured. Immediately after, the Bezold-Jarisch reflex was evaluated measuring the falls in diastolic arterial pressure (DAP) and the simultaneous bradycardia induced by injections of 5-hydroxytryptamine (5-HT, 4 to 32µg/kg, iv).

Results – The INF group showed significantly lower basal MAP and HR values (103 ± 3 mmHg and 328 ± 6 bpm) when compared to the Sham group (110 ± 2 mmHg and 348 ± 7 bpm). The Bezold-Jarisch reflex was significantly attenuated in the INF group (falls of DAP from 2 ± 2 to 31 ± 3 mmHg and HR from 8 ± 5 to 204 ± 15 bpm), when compared to the Sham group (falls of DAP from 10 ± 3 to 41 ± 3 mmHg and HR from 58 ± 12 to 276 ± 16 bpm). The morphological analysis showed a myocardial infarction mainly located at the anterolateral portion of the left ventricle with a maximal extension of 35% of the left ventricle circumference. The INF group showed right ventricular and left atrial hypertrophy when compared to the Sham group.

Conclusion – The experimental chronic myocardial infarction in rats is followed by significant attenuation of the Bezold-Jarisch reflex, probably as result of a heart failure and, consequently, of functional alterations in the chemosensitive receptors of cardiac unmyelinated vagal afferents.

Key-words: myocardial infarction, 5-hydroxytryptamine, Bezold-Jarisch reflex

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº 6), 521-524, 1995

Laboratório de Hipertensão Experimental, Centro Biomédico, UFES - Vitória. Apoio financeiro de CNPq, FINEP e FCAA

Correspondência: Silvana S. Meyrelles - Instituto Central do Hospital das Clínicas Serviço de Nefrologia - Av. Dr. Enéas C. Aguiar 255, 7º - s/ 704-E - CEP 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 22/8/94

Aceito em 6/3/95

Há evidências clínicas e experimentais de que os reflexos cardiopulmonares desempenham importante papel na regulação cardiovascular¹. Descoberto há mais de 100 anos², o reflexo Bezold-Jarisch participa da homeostase do volume sanguíneo e pode ser desencadeado pela estimulação de fibras-C vagais amielínicas cardio-

pulmonares. A resposta caracteriza-se por intensa bradicardia, via ativação de eferências vagais, e simultânea hipotensão arterial, resultante da queda do débito cardíaco e retirada da atividade simpática sobre os vasos de resistência. Este reflexo inibitório é integrado a nível bulbar, envolvendo estruturas neurais bulbares que também participam do barorreflexo (núcleo do trato solitário, núcleos vagais e as regiões rostral e caudal ventrolaterais) ¹.

Nos experimentos clássicos, o reflexo Bezold-Jarisch era demonstrado pela injeção intracoronária de alcalóides do *veratrum* ³, mas nos estudos atuais é evocado por injeções intravenosas de fenilbiguanida ou 5-hidroxitriptamina (5-HT, ou serotonina) ⁴. Hipotensão arterial e/ou bradicardia também pode ocorrer durante várias situações fisiopatológicas, incluindo a arteriografia coronária e cujo efeito representa o reflexo Bezold-Jarisch no ser humano ^{5,6}. A ativação deste reflexo também poderia explicar a alta incidência de bradicardia e/ou hipotensão arterial nos primeiros 30 a 60min do infarto agudo do miocárdio (IAM) íntero-posterior em seres humanos ⁷.

Os poucos estudos experimentais que existem sobre este assunto visaram investigar os efeitos agudos da oclusão coronária sobre os reflexos cardiopulmonares e, portanto, pouco se sabe sobre os efeitos das alterações crônicas morfofuncionais pós-infarto cardíaco sobre o reflexo Bezold-Jarisch. Além disto, cabe ressaltar que o rato, atualmente o animal de laboratório mais utilizado na pesquisa cardiovascular, ainda não foi submetido a avaliação dos reflexos cardiopulmonares após o IAM. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o reflexo Bezold-Jarisch em ratos com infarto crônico do miocárdio.

Métodos

Foram utilizados 30 ratos Wistar machos, adultos, submetidos ao infarto experimental do miocárdio, conforme técnica já utilizada por nossos laboratórios ⁸. Resumidamente, um grupo de animais (n=15, grupo INF) sob leve anestesia pelo éter foi submetido a toracotomia no 4º espaço intercostal à esquerda do esterno, o coração foi eviscerado, a artéria coronária descendente anterior esquerda (DA) foi localizada e ligada com fio polivicril 6-0. Após estes procedimentos, o coração foi reposicionado no interior do tórax. Um outro grupo de animais (n=15, grupo CON) foi submetido ao mesmo procedimento, porém o fio ficou solto em torno da artéria coronária.

Após 30 dias, por meio de anestesia pelo éter etílico, foram introduzidas cânulas de polietileno na artéria e veia femorais dos animais. No dia seguinte, foram efetuadas as medidas de pressão arterial pulsátil (PAP) e média (PAM), e frequência cardíaca (FC) basais, nos animais acordados. Em seguida, o reflexo Bezold-Jarisch foi avaliado por meio de injeções de 5-HT, nas doses de 4-32µg/kg, EV, quantificando-se a resposta bradicárdica e queda da pressão arterial diastólica (PAD).

Tabela I - Valores de peso corporal e peso de câmaras cardíacas, comparando ratos com infarto crônico do miocárdio com ratos submetidos a cirurgia fictícia

Parâmetros	Controles (15)	Infartados (15)
Peso corporal (g)	292±7	288±6
Peso de ventrículo esquerdo (mg)	627±19	653±15
Peso de ventrículo direito (mg)	160±6	217±12**
Peso de átrio esquerdo (mg)	22±3	49±3**
Peso de átrio direito (mg)	73±5	86±7

Os valores indicam a média ± EPM; * P<0,01, comparado com o grupo controle

Logo após o teste, os animais foram sacrificados e as câmaras cardíacas foram separadas e pesadas para quantificação de hipertrofia cardíaca.

Para comparação das médias dos valores de PAM e FC basais e pesos das câmaras cardíacas entre o grupo INF e CON, foi utilizado o teste estatístico "t" de Student para amostras independentes. Na análise estatística do reflexo Bezold-Jarisch foi utilizada a análise de variância de 2 vias para amostras repetidas, complementado pelo teste de Tukey. A análise estatística e representação gráfica dos resultados foram realizados através do software GB-Stat (SN 4001181) e Slide Write (SN B018529), respectivamente.

Resultados

Como mostra a figura 1, os ratos com 30 dias do grupo INF desenvolveram hipotensão (103±3mmHg) e bradicardia (328±6bpm), quando comparados aos animais do grupo CON (110±2mmHg e 348±7bpm; p<0,05). Na figura 2, são apresentados os resultados da avaliação do reflexo Bezold-Jarisch. Conforme esperado, o grupo CON apresentou gradativa bradicardia (-58±12; -170±19; -216±17; -276±16bpm) e queda da PAD, (-10±3; -24±5; -33±3; -41±3mmHg), em resposta às doses crescentes de 5-HT. Em contraste, o grupo INF apresentou significativa atenuação, tanto na resposta hipotensora (-2±2; -10±3; -25±3; -31±3mmHg; p<0,05) como na resposta bradicárdica (-8±5; -92±22; -150±19; -204±15bpm; p<0,05).

Os animais do grupo INF apresentaram grande área de tecido infartado (localizado principalmente na região ântero-lateral do ventrículo esquerdo (VE). A quantificação do infarto, através da medida da circunferência ventricular esquerda, mostrou extensões de infarto de aproximadamente 3, 26, 35 e 32% da área miocárdica, respectivamente nas porções superior, médio-superior, médio-inferior e inferior.

Embora os dois grupos apresentassem peso corporal (PC) estatisticamente similar (grupo CON 291±7g; grupo INF 288±6g), os valores de peso das câmaras cardíacas apresentaram diferenças significantes entre os dois grupos exceto para o VE. Apesar do grupo INF

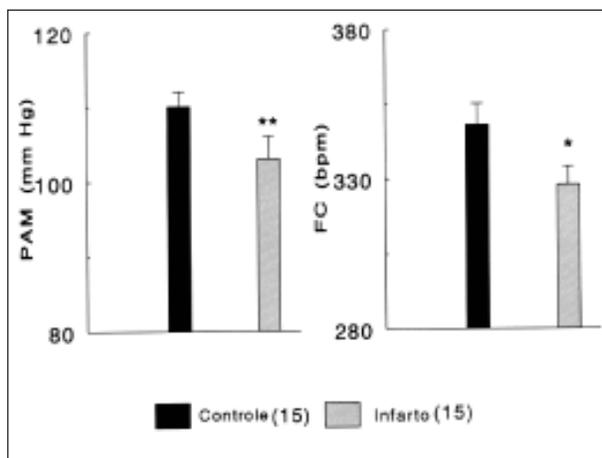


Fig. 1 - Valores basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC), sem influência de anestésicos, comparando ratos com infarto crônico do miocárdio com ratos submetidos a cirurgia fictícia. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, comparado com o grupo controle. Os valores indicam a média \pm EPM.

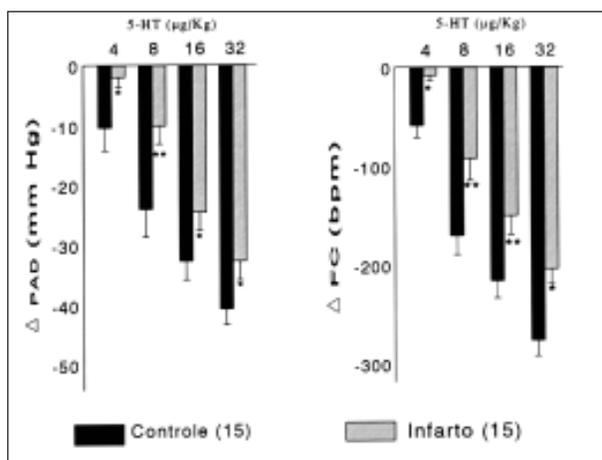


Fig. 2 - Teste do reflexo Bezold-Jarisch avaliado pelas quedas simultâneas de pressão arterial diastólica (PAD) e de frequência cardíaca (FC) induzidas pela injeção endovenosa de doses crescentes de 5-hidroxitriptamina (5-HT), comparando ratos com infarto crônico do miocárdio com ratos submetidos a cirurgia fictícia. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, comparado com o grupo controle. Os valores indicam a média \pm EPM.

apresentar grande área de tecido infartado, o peso total do VE neste grupo foi estatisticamente similar ao observado no grupo CON (tab. I). Por outro lado, o grupo INF apresentou relação peso de ventrículo direito (VD)/peso corporal ($0,7 \pm 0,02 \text{ mg/g}$) bem como relação peso de átrio esquerdo (AE)/peso corporal ($0,16 \pm 0,02 \text{ mg/g}$) significativamente maior que no grupo CON ($0,5 \pm 0,02$ e $0,02 \pm 0,002 \text{ mg/g}$, respectivamente). Portanto, estas diferenças indicam significativa hipertrofia do VD e do AE, quando comparada ao grupo controle.

Discussão

Estudos mostram que os reflexos cardiopulmonares, além da participação na regulação do volume sanguíneo, estão envolvidos em grande número de situações

fisiopatológicas, incluindo hipertrofia cardíaca, síncope vasovagal e bradicardia, freqüentemente observada após arteriografia coronária¹. Cosin e col⁹ demonstraram em cães acordados, que a oclusão da artéria coronária circunflexa, que supre a superfície inferior do VE, resulta em bradicardia e hipotensão. Respostas similares têm sido relatadas em seres humanos acompanhando infartos localizados nesta região miocárdica¹⁰.

Embora muitas pesquisas tenham sido realizadas, tendo como objetivo avaliar o reflexo Bezold-Jarisch em diversas situações fisiológicas e patológicas, tanto em animais experimentais quanto em humanos¹¹⁻¹⁶, este é o primeiro trabalho que avalia este reflexo em ratos com infarto crônico experimental do miocárdio. No presente estudo ficou evidente que após 30 dias de ligadura da DA, os animais apresentavam significativa atenuação do reflexo Bezold-Jarisch, caracterizado por uma menor queda da PAD e menor bradicardia em resposta ao estímulo quimio-sensível através da substância endógena 5-HT. Esta disfunção cardioinibitória reflexa parece ser consequência de progressivas e marcantes alterações morfofuncionais do miocárdio após a ligadura coronária, uma vez que estudos preliminares evidenciam que nas primeiras 24h após o infarto, este reflexo ainda está normal¹⁷. Por outro lado, estudos recentes¹⁸ mostraram que durante a oclusão da DA no rato, há aumento da descarga por 3 a 5 min nas terminações das aferências amielínicas vagais.

Evidências diretas de experimentos em cães e gatos e indiretas de estudos clínicos mostram que o reflexo Bezold-Jarisch está atenuado quando o IAM está localizado principalmente na porção ínfero-posterior^{7,15,19}. Além disto, sabe-se que nesses animais e em humanos, os receptores de volume estão localizados principalmente no VE^{12,13}. Em contraste, a falta de uma artéria circunflexa bem definida, praticamente impede a produção experimental de IAM de localização ínfero-posterior em ratos. Cabe ainda acrescentar que no rato, os receptores mecânico e quimio-sensíveis estão localizados nas 4 câmaras cardíacas²⁰, embora predominantemente no AE¹⁹. Portanto, neste animal, a diminuição do reflexo Bezold-Jarisch não seria devido a danos sofridos por fibras-C amielínicas vagais no tecido fibrosado do VE. Caberia questionar: qual motivo ratos com infarto ântero-lateral apresentam atenuação deste reflexo? O achado de que ratos com infarto crônico apresentam hipertrofia de AE e de VD poderia indicar um estado de insuficiência cardíaca e, portanto, apoiar nossa hipótese de que esta seria a principal causa da atenuação do reflexo Bezold-Jarisch. Corroboram esta hipótese os dados obtidos anteriormente em nosso laboratório, mostrando que a hipertrofia cardíaca induzida por estimulação crônica de receptores β -adrenérgicos resulta em atenuação deste reflexo⁴.

Referências

1. Meyrelles SS, Cabral AM, Vasquez EC - Importância dos reflexos cardiopulmonares na regulação cardiovascular. Atualização. Arq Bras Cardiol 1994; 62: 123-30.
2. Bezold A von, Hirt L - Über die physiologischen wickungen des essigsäuren veratrans. Untersuchungen Physiologischen Laboratoirum Würtzberg 1867; 1: 75-156.
3. 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 1974; 89: 325-42.
4. Meyrelles SS, Cabral AM, Vasquez, EC - Impairment of the Bezold-Jarisch reflex in conscious rats with myocardial hypertrophy. Braz J Med Biol Res 1994; 27: 1065-9.
5. Eckberg DL, White CW, Kioschos JM et al - Mechanisms mediating bradycardia during coronary arteriography. J Clin Invest 1974; 54: 1455-61.
6. Perez-Gomes F, Garcia-Aguado A - Origin of ventricular reflexes caused by coronary arteriography. Br Heart J 1977; 39: 967-73.
7. Weeb SW, Adgey AAJ, Pantrige JF - Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. Br Med J 1972; 3: 89-92.
8. Mill JG, Vassallo DV, Leite CM - Time course of changes in heart rate and sympathetic tone after coronary artery ligation in rats. Braz J Med Biol Res 1991; 24: 855-8.
9. Cosin J, Gimens V, Alegre S et al - Reflex cardiovascular response to acute myocardial ischaemia. Cardiovasc Res 1984; 18: 555-60.
10. Wei JY, Markis JE, Malagold M et al - Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. Clin Res 1984; 30: 230A.
11. Zucker IH, Earle AM, Gilmore JP - The mechanism of adaptation of the left atrial stretch receptors in dogs with chronic congestive heart failure. J Clin Invest 1977; 60: 323-31.
12. Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM et al - Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the dog. Circ Res 1978; 43: 512-19.
13. Walker JL, Thames MD, Abboud FM et al - Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors in left ventricle of the dog. Am J Physiol 1978; 235: H188-H92.
14. Persson P - Cardiopulmonary receptors and ðneurogenic hypertensionö. Acta Physiol Scand 1988; 570: 1-53.
15. Mark AL - The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 90-102.
16. Epstein P - Cardiovascular and renal effects of head-out water immersion in man. Circ Res 1976; 39: 619-28.
17. Meyrelles SS - Avaliação do reflexo cardiopulmonar no infarto experimental do miocárdio (Tese de Mestrado). Vitória: Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo 1994; 78p.
18. Ustinova EE, Schultz HD - Activation of cardiac vagal afferents in ischemia and reperfusion. Circ Res 1994; 74: 904-11.
19. Thorén P - Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1979; 86: 1-94.
20. Ustinova EE, Schultz HD - Activation of cardiac vagal afferents by oxygen-derived free radicals in rats. Circ Res 1994; 74: 895-903.