

Avaliação da Via Eferente Vagal em Ratos nas Fases Aguda e Crônica do Infarto do Miocárdio

Renata da Penha Módolo, Cassiano F. Bernardes, Elisardo C. Vasquez, José Geraldo Mill
Vitória, ES

Objetivo – Determinar a sensibilidade dos receptores muscarínicos à acetilcolina (Ach) e ao estímulo vagal em ratos nas fases aguda e crônica do infarto do miocárdio (IM).

Métodos – Ratos albinos machos submetidos à ligadura dos ramos descendentes anteriores da artéria coronária esquerda para produção do IM. Os ratos controles (Con) foram submetidos a cirurgia fictícia. Grupos de animais foram estudados 1-3 (fase aguda) ou 30 dias (fase crônica) após a cirurgia. Sob anestesia (ketamina + xilazina), o nervo vago direito era isolado na altura do pescoço e estimulado com pulsos supralimiares (2ms) nas frequências de 1 a 64Hz. A redução das frequências atrial e ventricular foi analisada pelo registro contínuo do ECG. A sensibilidade dos marcapassos sinusal e AV à Ach (5-80µg) foi estudada em corações isolados, perfundidos pela técnica de Langendorf, registrando-se o eletrograma de superfície e a pressão ventricular desenvolvida em sístoles isovolúmicas.

Resultados – A frequência cardíaca (FC) basal sob anestesia foi similar nos animais Con e IM. A estimulação vagal produziu redução progressiva da frequência sinusal em todos os grupos. Nos animais com IM, entretanto, a redução de FC foi significativamente menor ($p < 0,05$) na estimulação de 32 e 64Hz. Não se detectou nenhuma diferença na sensibilidade dos nódulos cardíacos ao efeito da Ach *in vitro*. Além disso, a redução da pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo, sob efeito de Ach nos corações estimulados artificialmente (3,3Hz), foi similar nos corações Con e IM.

Conclusão – Os corações com IM foram sensíveis à descarga vagal. Uma vez que não se detectou alteração ao nível dos receptores muscarínicos pós-juncionais, estes dados sugerem existir alteração da sinapse neuro-efetora vagal cardíaca. Isso poderia contribuir para reduzir a participação do controle vagal sobre a FC após o infarto.

Palavras-chaves: infarto do miocárdio, nervo vago, receptores muscarínicos, acetilcolina

Evaluation of the Efferent Vagal Limb in Acutely and Chronically Infarcted Rats

Purpose – To investigate the sensitivity of the muscarinic receptors to acetylcholine (Ach) and to vagal stimulation in rats during the acute and the chronic phases of myocardial infarction (MI).

Methods – Male albino rats were submitted to ligation of the descending anterior branches of the left coronary artery to produce MI. Control rats (Con) were submitted to a sham surgery. The animals were studied 1-3 days (acute phase) or 30 days (chronic phase) after surgery. Under anesthesia (ketamine + xylazine) the right vagus nerve was isolated at the neck and stimulated with suprathreshold pulses (2ms, 1-64Hz). Atrial and ventricular rates were measured in the ECG recording. Dose-response curve to Ach (5-80µg) was studied in the isolated hearts perfused according to the Langendorf technique. Atrial and ventricular rates were evaluated through the surface electrogram recording. The left ventricular pressure was measured with an intraventricular balloon.

Results – Basal heart rate in the anesthetized animals was similar in Con and MI rats. The vagal stimulation produced a frequency dependent reduction of the heart rate. This reduction was less intense in the MI groups to stimulation rates of 32 and 64Hz. It was not observed any difference in the sensitivity of sinus and AV nodes to exogenous Ach in infarcted hearts. The reduction of the systolic pressure obtained after Ach administration to the hearts paced artificially (3.3Hz) was similar in MI and Con hearts.

Conclusion – MI hearts were less sensitive to vagal stimulation than Con hearts. Since the *in vitro* effects of Ach remained unchanged after infarction, these results suggest an impairment of the cardiac neuroeffector vagal synapse. This may contribute to a less efficient control of the heart rate by the parasympathetic pathway in infarcted individuals.

Key-words: myocardial infarction, vagus nerve, muscarinic receptors, acetylcholine

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº 1), 17-22, 1995

O infarto do miocárdio (IM) determina profundas alterações na estabilidade elétrica e mecânica do coração, em decorrência das modificações da excitabilidade celular nas áreas diretamente afetadas pela isquemia, como também por um desbalanceamento do tono autonômico dirigido para o coração¹. O aumento da atividade simpá-

tica na fase aguda do IM tem sido correlacionada com a queda da pressão arterial (PA) e com a excitação de mecano-receptores cardíacos sensíveis à distensão ventricular², com conseqüente aumento da concentração plasmática de catecolaminas.

As modificações do tono vagal, por outro lado, parecem depender da localização da isquemia. Estudos experimentais e clínicos demonstram que a obstrução do ramo circunflexo da artéria coronária esquerda tende a elevar a descarga vagal dirigida para o coração, secundariamente à estimulação de aferências vagais mecano-sensíveis³⁻⁵. Em relação aos infartos de parede anterior e lateral, os dados de literatura são controversos. Cerati e Schwartz⁶ e Schwartz e col⁷ relataram recentemente que a ligadura da artéria descendente anterior em cães aumenta a atividade de fibras vagais que se dirigem para o coração. Nos animais com atividade vagal aumentada, foi menor a incidência de fibrilação ventricular e maior a sobrevida. Estudos realizados na fase crônica do infarto ântero-lateral evidenciam menor variabilidade da frequência cardíaca (FC) e diminuição da sensibilidade do baro-reflexo⁸, os quais sugerem perda do controle vagal sobre a FC⁹. A estimulação de receptores quimio-sensíveis cardíacos com serotonina determina, reflexamente, ativação vagal com bradicardia e queda do tono simpático para a vasculatura, com hipotensão arterial, resposta essa conhecida como reflexo de Bezold-Jarisch¹⁰. Estudos recentes demonstram desativação desse reflexo em ratos com infarto crônico da parede ântero-lateral do ventrículo esquerdo (VE)¹¹. A atenuação da bradicardia poderia decorrer, tanto de alterações nas informações aferentes originadas no coração, como também da perda de eficiência da via eferente vagal dirigida para o coração. O controle vagal da função cardíaca depende, tanto da integridade funcional da junção neuro-efetora parassimpática, como também do estado funcional dos receptores pós-juncionais.

O objetivo deste trabalho foi, inicialmente, verificar a sensibilidade do coração infartado *in vitro* à ação direta da acetilcolina (Ach). Numa etapa subseqüente, cuja finalidade foi a de testar a integridade da junção vago-coração *in vivo*, foi determinar a eficácia da estimulação vagal em reduzir a FC nas fases aguda e crônica do IM.

Métodos

Foram utilizados ratos albinos machos, com 3 meses de idade (220-260g). O IM foi produzido de acordo com técnica descrita anteriormente^{12,13}. Os animais, anestesiados com éter, eram submetidos a toracotomia esquerda na altura do 4º espaço intercostal. O coração era rapidamente eviscerado para implantação de ligadura em torno dos ramos descendentes anteriores da artéria coronária esquerda, com fio *mononylon* 6-0. Em seguida, o coração era reposicionado no interior do tórax, que era fechado com sutura previamente preparada. Esse procedimento determina infarto de parede

ântero-lateral do VE em cerca de 80% dos animais. O índice de mortalidade foi próximo a 10%, a maioria ocorrendo nos 30min subseqüentes à ligadura. Os animais-controle eram submetidos a idêntico procedimento cirúrgico, não se fazendo, entretanto, a ligadura dos vasos coronarianos. Os experimentos foram realizados em animais na fase aguda (1-3 dias), ou na fase crônica (30 dias) do infarto, quando os processos de formação da cicatriz, hipertrofia e remodelamento ventricular já se acham estabilizados¹⁴.

Os animais eram anestesiados com mistura de ketamina (120mg/kg) + zilazina (16mg/kg), *ip*, para implantação de cateteres de polietileno na artéria femoral, para registro da PA, e na veia jugular, para injeção de drogas. Em seguida, o nervo vago direito era isolado na altura do pescoço e sua porção cefálica amarrada, para se evitar a propagação central dos estímulos aplicados ao nervo. A porção caudal do nervo foi posicionada sobre eletrodo bipolar de aço inoxidável, conectado a estimulador (*Digitimer* DS9A). Eletrodos metálicos eram inseridos no espaço subcutâneo dos membros para registro do eletrocardiograma (ECG).

Após obtenção de registros estáveis de PA pulsátil e do ECG, era feita a determinação da intensidade do estímulo a ser utilizada durante o protocolo experimental. Utilizando-se pulsos retangulares isolados com 2ms de duração e frequência de 16Hz, aplicavam-se ao nervo estímulos com amplitude crescente até se obter redução máxima da FC, medida pela onda P do ECG. Para obtenção das curvas de redução da FC *versus* frequência de estimulação do nervo, eram usados pulsos com intensidade 1,5 vezes maior que aquela necessária para produzir o efeito máximo. Cada estímulo era aplicado ao nervo durante 10s, nas frequências de 1-64Hz. Entre um estímulo e outro esperava-se o tempo necessário para a recuperação dos valores basais de FC e PA. A frequência sinusal era considerada igual a zero se durante a estimulação ocorresse ausência de onda P por período superior a 5s. A integridade do nervo era testada ao final do experimento através da aplicação de pulsos de menor intensidade, e comparação com a bradicardia obtida no início do protocolo.

Ratos infartados e controles, nas fases aguda e crônica, foram sacrificados por decapitação. O coração era rapidamente retirado e montado em sistema de perfusão de Langendorf sob pressão constante (65mmHg) com líquido nutriente de Krebs com a seguinte composição (mM): NaCl 154, KCl 5,4, MgCl₂ 2, CaCl₂ 1,25, NaH₂PO₄ 1,2, Na₂SO₄ 1,2, NaHCO₃ 27 e glicose 11. A solução era aerada continuamente com mistura de O₂ (95%) + CO₂ (5%), a 35°C (pH= 7,2-7,3). Um balonete de látex era introduzido na cavidade ventricular esquerda através do átrio. Pela injeção de líquido no balonete, a pressão diastólica do VE era ajustada e mantida em 10mmHg ao longo de todo o experimento. Através de uma cânula rígida, o balonete era conectado a um transdutor (P23XL) para medida da pressão desenvolvida em sístoles isovolúmicas. Eletrodos de Ag/AgCl eram mergulhados

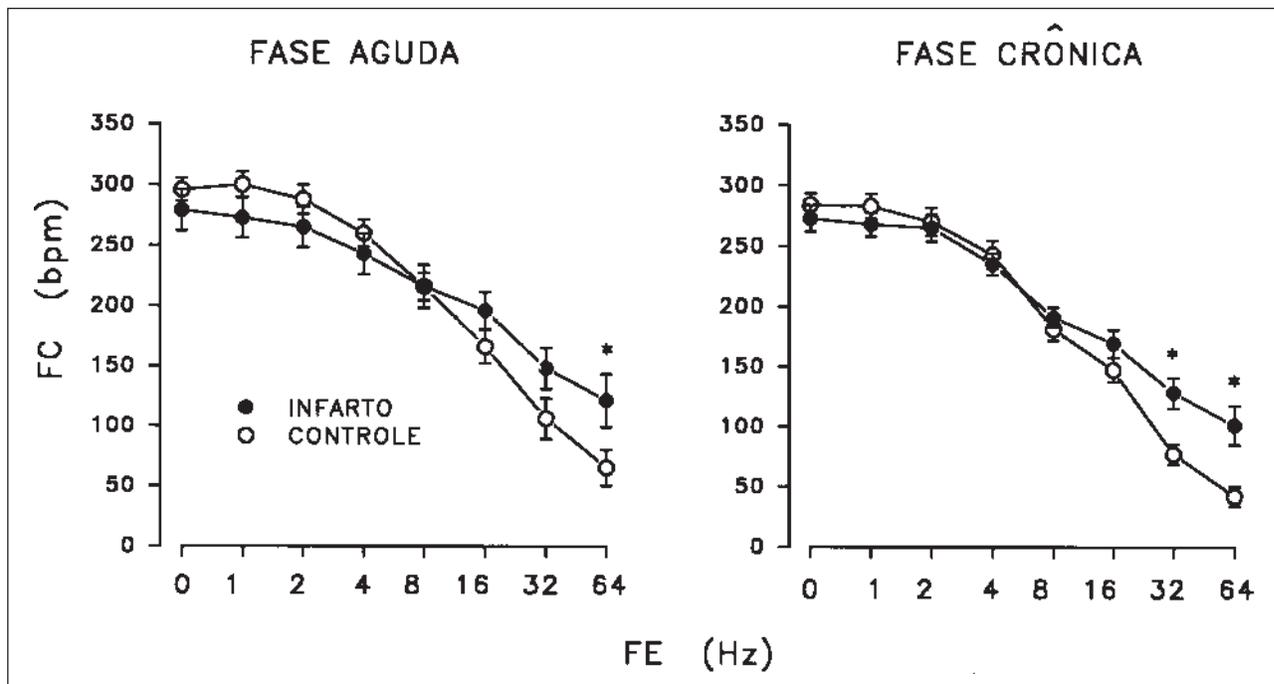


Fig. 1 - Redução da frequência cardíaca (FC) em função da frequência de estimulação (FE) do nervo vago direito em ratos controles e infartados. Os experimentos das fases aguda e crônica foram realizados, respectivamente, 1 e 30 dias após ligadura coronariana. Os dados são as médias±erro-padrão da média, n= 10-12 animais em cada grupo; * p<0,05 (teste "t" para amostras independentes).

no líquido efluente que envolvia o coração para registro do eletrograma de superfície. Os eletrodos eram ajustados de modo a se visibilizar em polígrafo (Funbec RG 300) a onda P e o complexo QRS (100mm/s). Após 30min de estabilização, doses crescentes de Ach (Sigma, 5-80µg) eram injetadas em bolo, no sistema de perfusão, 2cm acima da valva aórtica. Foram analisados a frequência sinusal e ventricular e a presença de bloqueios atrioventriculares.

Ao final da última dose de Ach, o coração era lavado até recuperar os valores basais de FC e pressão desenvolvida. O átrio direito era seccionado e implantada estimulação artificial na frequência fixa de 3,3Hz, através de eletrodos bipolares de Ag/AgCl posicionados na região alta da parede livre do ventrículo direito. A pressão desenvolvida era medida na condição controle e após administração, em bolo, de 20µg de Ach no líquido de perfusão.

Na fase aguda, o coração era seccionado em quatro cortes transversais que eram incubados por 10min em solução de trifeniltetrazólio, em tampão fosfato (pH= 7,4) a 37°C. O músculo ventricular esquerdo, que ganhava coloração vermelho-tijolo, era separado da área pálida que corresponde à região de lesão celular irreversível¹⁵. Os fragmentos eram pesados separadamente para se calcular a percentagem do VE lesado. No grupo crônico, a presença de infarto era constatada visualmente pela presença de cicatriz fibrosa transmural. A cicatriz era separada do miocárdio remanescente e os contornos de ambos os fragmentos desenhados em papel milimetrado. A área de infarto foi considerada, nesse caso, como correspondente à percentagem da superfície endocárdica coberta pela cicatriz¹⁶. Em ambos os casos, só foram

incluídos nos resultados finais, os animais com infarto englobando mais de 20% do VE. Os animais submetidos à ligadura coronariana em que não se detectava infarto, foram incluídos no grupo controle.

Os dados são apresentados como média±erro-padrão da média. A comparação de duas médias foi feita pelo teste "t" de Student para amostras independentes. A comparação de frequência de aparecimento de bloqueios atrioventriculares foi feito pelo χ^2 . O limite de significância estatística foi estabelecido para p<0,05.

Resultados

Os valores basais da PA média mostraram que os animais infartados, tanto na fase aguda como crônica (95±3, N= 10 e 92±5mmHg, N= 12, respectivamente) eram hipotensos (p<0,05) em relação aos controles (107±2, N= 11 e 102±3mmHg, N= 12). Os valores basais FC nos animais anestesiados, antes da estimulação vagal, foram similares nos quatro grupos (fig. 1). Observou-se redução progressiva da FC com aumento da frequência de estimulação vagal em todos os grupos. Na fase aguda do infarto, a redução da FC foi significativamente menor (p<0,05) apenas na maior frequência de estimulação vagal (64Hz). No infarto crônico, observou-se menor redução da FC quando da aplicação de estímulos vagais nas frequências de 32 e 64Hz (fig. 1).

Nos corações perfundidos *in vitro* (tab. I) observou-se que a FC basal foi similar nos quatro grupos. A figura 2 mostra a redução progressiva da frequência sinusal e

Tabela I - Aparecimento de bloqueio do 2º ou 3º grau após injeção de acetilcolina (Ach), em doses crescentes nos corações-controle (Cont) ou infartados (IM), perfundidos pela técnica de Langendorf. Os dados representam o número de preparações (n) que em cada dose de Ach apresentam bloqueio no ECG.

Grupos	Acetilcolina				
	5µg	10µg	20µg	40µg	80µg
Cont - agudo (n=12)	2/12	3/12	9/12	11/12	12/12
IM - agudo (n=12)	2/12	4/12	8/12	9/12	11/12
Cont - crônica (n=12)	1/12	3/12	8/12	10/12	12/12
IM - crônico (n=12)	3/12	4/12	8/12	12/12	12/12

da ventricular após administração de doses crescentes de Ach à solução de perfusão. Observa-se efeito similar da Ach nos quatro grupos de corações. As diferenças entre as freqüências atrial e ventricular devem-se ao aparecimento de bloqueios atrioventriculares do tipo 2:1, 3:1 ou dissociação atrioventricular, os quais tornavam-se gradativamente mais freqüentes na medida que aumentava a dose de Ach. A tabela I mostra que não houve diferença estatisticamente significativa ($\chi^2 = 0,87$, $p > 0,05$) entre grupos na freqüência de aparecimentos destes bloqueios. A medida do intervalo PR feita apenas nas doses de Ach em que transmissão AV era 1:1, demonstrou, também, não haver diferença significativa deste parâmetro, que aumentou de modo similar nos 4 grupos de corações.

A figura 3 mostra que a pressão desenvolvida em sístoles isovolumicas, com pré-carga constante de 10mmHg, é significativamente menor nos corações com infarto do que controles. Não se observou diferença na

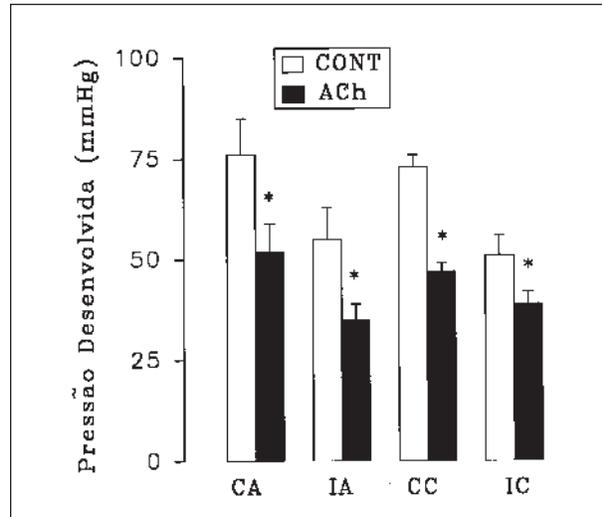


Fig. 3 - Redução da pressão sistólica desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (pressão diastólica= 10mmHg) após tratamento com dose única (20µg) de acetilcolina (Ach) injetada em bolo no líquido de perfusão dos corações nutridos pela técnica de Langendorf. O percentual de redução da pressão desenvolvida foi similar nos corações com ou sem infarto, apesar dos menores valores de pressão basal desenvolvidos nos corações infartados. CA- controle-agudo; IA- infarto-agudo; CC- controle-crônico; IC- infarto-crônico; * $p < 0,05$ vs controle (Contr)

pressão desenvolvida nos corações com infarto agudo ou crônico, fato esse indicativo de extensão similar do infarto nos dois grupos de corações. Em todos os grupos, a injeção de 20µg de Ach no sistema de perfusão reduziu significativamente a pressão desenvolvida, sendo que o percentual de redução foi similar em corações com ou sem infarto.

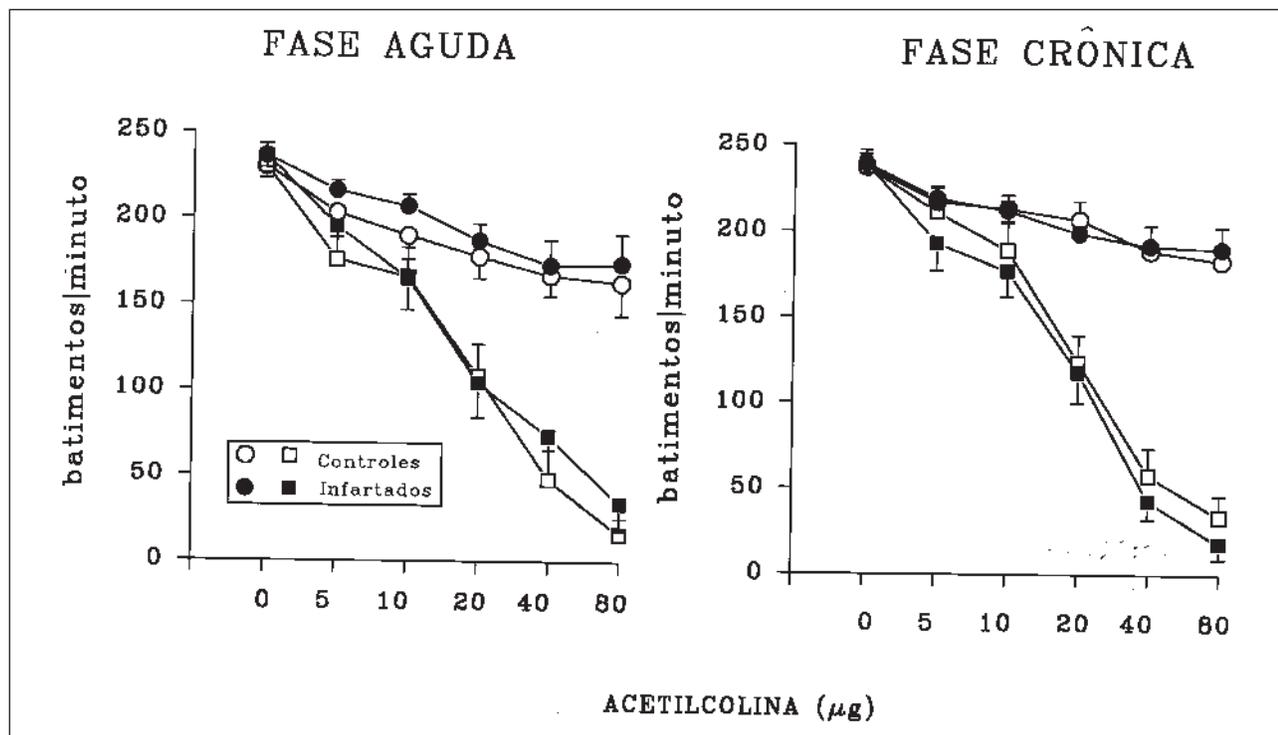


Fig. 2 - Redução da freqüência sinusal (círculos) e ventricular (quadrados) em corações isolados de ratos perfundidos pela técnica de Langendorf e tratados com doses crescentes de acetilcolina (Ach). Os experimentos das fases aguda e crônica foram realizados, respectivamente, 3 dias ou 1 mês após a ligadura coronariana. Observar que a sensibilidade do nódulo AV à Ach é maior que a do nódulo sinusal. Porém não há diferença no comportamento de corações com ou sem infarto. Os dados são as médias±erro-padrão da média (n= 12 em cada grupo).

Discussão

A regulação da frequência de disparo dos marcapassos cardíacos é mantida por um fino controle da atividade elétrica intrínseca dessas células, decorrente do balanço de atividade nas divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo. O aumento de atividade simpática contribui para elevar a frequência de disparo dos marcapassos normais e anormais, contribuindo, dessa forma, para o desencadeamento de taquiarritmias graves, como a fibrilação ventricular, elevando os índices de morbidade e mortalidade pós-infarto. A descarga vagal, por outro lado, se contraporia à essa tendência, dificultando o aparecimento de taquiarritmias de origem ventricular e aumentando os índices de sobrevida após o infarto^{1,17}. Estas observações têm sido, de modo geral, confirmadas em estudos experimentais e clínicos. Cerati e Schwartz, em 1991, por exemplo, observaram maiores índices de mortalidade em cães submetidos à ligadura da artéria coronária anterior esquerda com diminuição da atividade neural em fibras vagais dirigidas especificamente para o coração⁶. Pacientes infartados que apresentam diminuição da variabilidade da FC e diminuição de ganho do baro-reflexo, sinais esses indicativos de perda do controle vagal sobre o coração^{7,8,18}, são mais suscetíveis às taquiarritmias ventriculares e morte súbita^{7,19}. Tais dados demonstram que a detecção de variação no controle autonômico cardíaco após o infarto, apresenta valor como índice preditivo de ocorrência de complicações.

A literatura é rica em dados que demonstram haver um aumento de atividade simpática dirigida para o coração após o infarto ântero-lateral do VE¹⁷, determinando, inclusive, dessensibilização (*downregulation*) dos receptores adrenérgicos pós-juncionais²⁰. Os nossos resultados indicam que não há alteração da atividade intrínseca do marcapasso sinusal após o infarto, uma vez que a FC basal nas preparações perfundidas *in vitro*, isto é, nos corações desconectados do controle neural extrínseco, foi similar nos grupos de animais infartados ou controles. Esse achado é diferente dos dados obtidos *in vivo* em ratos acordados, onde se observa nítida taquicardia na fase aguda do infarto, a qual regride totalmente ao longo das duas primeiras semanas²¹. Essa taquicardia desaparece após a administração de hexametônio, um bloqueador de receptores ganglionares²², ou bloqueadores β -adrenérgicos¹⁷.

Em relação ao vago, os dados são mais escassos. Ativação vagal reflexa tem sido relatada após isquemia e infarto da parede inferior do VE^{3,4}. Essa resposta reflexa parece ser secundária à ativação de terminais nervosos sensíveis à distensão, cuja maior densidade reside justamente na parede inferior do VE^{3,5,23}. Após os primeiros minutos de isquemia, a atividade vagal eferente estabiliza em patamar mais elevado em relação à condição pré-isquêmica⁶, podendo daí ocorrer, inclusive, distúrbios de condução AV. No infarto crônico de parede anterior,

entretanto, a atividade vagal dirigida para o coração parece estar diminuída, como indicam os achados de diminuição de variabilidade da FC em repouso e da diminuição do baro-reflexo^{8,18}.

A perda do controle vagal sobre a FC pode ser devida a alterações de receptores pós-juncionais do músculo cardíaco, da integração central das informações sensoriais com diminuição da atividade neural eferente, ou ainda de redução na liberação de Ach nas junções nervo-músculo cardíaco. Duas dessas hipóteses foram testadas no presente estudo. Os resultados são conclusivos em relação ao fato de não haver alteração de sensibilidade ao nível dos receptores muscarínicos cardíacos, tanto ao nível de nódulos (sinusal e AV), como ao nível de músculo ventricular, uma vez que o percentual de redução da pressão desenvolvida após a aplicação de Ach foi similar nos corações com ou sem infarto. Chama a atenção nos experimentos *in vitro* a maior sensibilidade da junção AV, em relação ao marcapasso sinusal, à ação depressora da Ach. Essa diferença de sensibilidade não se repetiu nos experimentos *in vivo*, provavelmente porque as fibras do vago direito dirigem-se predominantemente para o nódulo sinusal²⁴.

A estimulação vagal foi menos eficaz em produzir bradicardia sinusal nos animais com infarto. A diferença entre animais controles e infartados, entretanto, só ocorreu nas maiores frequências de estimulação (32 e 64Hz). Registros do eletroneurograma vagal em cães mostram frequência máxima de disparo em torno de 40Hz⁶. A redução do efeito bradicardizante da estimulação vagal pode ser devida, tanto à diminuição da liberação quantal da Ach, ou ao aumento da atividade colinésterásica nas junções, ou ainda à menor ressíntese do neurotransmissor, já que a FC mínima foi medida após 10s de estimulação. Estes dados são insuficientes para distinguir estas possibilidades.

Conclui-se, assim, que a oclusão coronariana não altera a sensibilidade dos receptores colinérgicos cardíacos, ao contrário do que ocorre com os receptores adrenérgicos^{17,20}. A descarga vagal, entretanto, é menos eficaz na produção de bradicardia, mais notadamente na fase crônica do infarto. Esse fato pode contribuir para reduzir o papel do nervo vago no controle da FC em indivíduos infartados.

Referências

1. Corr PB, Gillis RA - Effect of autonomic neural influences on the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. Am Heart J 1975; 89: 766-74.
2. Thoren P - Left ventricular receptors activated by severe asphyxia and by coronary artery occlusion. Acta Physiol Scand 1972; 85: 455-63.
3. Thames MD, Klopfenstein HS, Aboud FM, Mark AL, Walker JL - Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferent to the inferoposterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in the dogs. Circ Res 1978; 43: 512-9.
4. Webb SW, Adley AAJ, Pantridge JF - Autonomic disturbances at the onset of acute myocardial infarction. Br Med J 1972; 3: 89-92.
5. Iwamuzo N, Bishop VS - Afferent pathways of reflex hypotension and bradycardia during coronary occlusion. Am J Physiol 1980; 239: H172-H80.

6. Cerati D, Schwartz PJ - Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-401.
7. Schwartz PJ, Zaza A, Pala M, Locati E, Beria G, Zanchetti A - Baroreflex sensitivity and its evolution during the first year after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 978-85.
8. Hull SS, Evans AR, Vanoli E - Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 978-85.
9. Kleiger RE, Miller JP, Bigger TJ, Moss AJ - Heart rate variability: a variable predicting mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
10. Vasquez EC - Contribution of the cardiopulmonary reflex to the cardiovascular regulation in normal and pathophysiological states. *Brazilian J Med Biol Res* 1994; 27: 1049-64.
11. Meyrelles SS - Avaliação do reflexo cardiopulmonar no infarto experimental do miocárdio. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da UFES, 1994, pág. 84.
12. Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P - Simple technique for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiol* 1960; 11: 398-407.
13. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC et al - Myocardial infarct sizes and ventricular function in rats. *Circ Res* 1979; 44: 503-12.
14. Fishbein MC, Maclean D, Maroko PR - Experimental myocardial infarction in the rat. Qualitative and quantitative changes during pathologic evolution. *Am J Pathol* 1978; 90: 57-70.
15. Vivaldi MT, Kloner RA, Schoen FJ - Triphenyltetrazolium staining of irreversible ischemic injury following coronary artery occlusion in rats. *Am J Pathol* 1985; 121: 522-30.
16. Mill JG, Stefanon I, Leite CM, Vassallo DV - Changes in performance of the surviving myocardium after left ventricular infarction in rats. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 748-53.
17. Corr PB, Gillis RA - Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circ Res* 1978; 43: 1-9.
18. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S et al - Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-45.
19. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ - Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with the first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-24.
20. Baumann G, Riess G, Erhardt WS et al - Impaired beta-adrenergic stimulation in the uninvolved ventricular postmyocardial infarction: reversible effect due to excessive circulating catecholamine-induced decline in number and affinity of beta-receptors. *Am Heart J* 1981; 569-81.
21. Mill JG, Vassallo DV, Leite CM - Time course of changes in heart rate and sympathetic tone after coronary artery ligation in rats. *Brazilian J Med Biol Res* 1991; 24: 855-8.
22. Módolo RP, Bernardes CF, Vasquez EC, Mill JG - Análise da função barorreflexa nas fases aguda e crônica do infarto do miocárdio. *Cadernos de Pesquisas da UFES* 1994; 3: 88-96.
23. Thoren PN - Activation of left ventricular receptors with non medullated vagal afferent fibers during occlusion of a coronary artery in the rat. *Am J Cardiol* 1976; 37: 1046-51.
24. Kunze DL - Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibers. *J Physiol (Lond)* 1972; 222: 1-15.