

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

Élio Waichert Júnior

**IMPLANTE DE TUBO TRAQUEAL: MODELO EXPERIMENTAL PARA
ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CÁRDIO-RESPIRATÓRIAS
OBSERVADAS NA HIPERTENSÃO PULMONAR**

**Vitória
2006**

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

Élio Waichert Júnior

**IMPLANTE DE TUBO TRAQUEAL: MODELO EXPERIMENTAL PARA
ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CÁRDIO-RESPIRATÓRIAS
OBSERVADAS NA HIPERTENSÃO PULMONAR**

ORIENTADOR

Prof. Dr. Hélder Mauad

**Dissertação de mestrado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Fisiológicas da Universidade Federal do
Espírito Santo para a obtenção do título
de Mestre em Ciências Fisiológicas**

Vitória - 2006

Waichet, Élio Júnior

Implante de tubo traqueal: modelo experimental para estudo das alterações cárdio-respiratórias observadas na hipertensão pulmonar / Élio Waichert Júnior – Vitória, 2006. 131 p.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – CBM – Universidade Federal do Espírito Santo, para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Helder Mauad

1. Hipertensão Pulmonar
 2. Reflexos Cardiovasculares
- I. Título

**IMPLANTE DE TUBO TRAQUEAL: MODELO EXPERIMENTAL PARA
ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CÁRDIO-RESPIRATÓRIAS
OBSERVADAS NA HIPERTENSÃO PULMONAR**

Élio Waichert Júnior

Dissertação de Mestrado aprovada pela Comissão Examinadora formada pelos Professores:

Orientador:

Prof. Dr. Hélder Mauad
Depto. de Ciências Fisiológicas – CBM – UFES

Prof. Dr. Rubens Fazan Júnior
Depto. Fisiologia – FMRP – USP

Prof. Dr. Dalton Valetim Vassallo
Depto. de Ciências Fisiológicas – CBM – UFES

Coordenador do PPGCF:

Prof. Dr. José Geraldo Mill
Depto. de Ciências Fisiológicas – CBM - UFES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

VITÓRIA, ABRIL DE 2006

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que com certeza tiveram que abdicar de muitas coisas para que eu pudesse conquistar o que tenho hoje.

Ao Prof. Dr. Hélder Mauad, o meu mais sincero agradecimento e as minhas desculpas se um dia eu não pude corresponder à altura a sua excelente orientação.

Ao Prof. Dr. Dalton Valentin Vassallo por ter me levado ao Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas – UFES.

Ao Prof. Dr. Antônio de Melo Cabral por ter inicialmente me aceitado em seu laboratório.

Ao Prof. Dr. Fabian Tadeu do Amaral que me ensinou grande parte das técnicas que hoje sei.

Ao amigo Édson, pois sem ele, com certeza a vida de pós-graduando seria mais difícil.

Ao Rodrigo, pela sua amizade e companheirismo no laboratório.

Ao Diego por ter tornado as horas de convívio dentro do laboratório mais agradáveis.

Ao amigo Maxwell, que sempre com boa vontade faz a alegria do Happy Hours da diretoria.

Ao amigo Marcelo Pastel, meu muito obrigado pela amizade.

A amiga Ágata, pela sua amizade e sempre disposta a poder ajudar.

Aos colegas de pós graduação, Márcia, Daniele, Karla, Wagner, Enildo, Jones, Mariana, Luana, Washington, Eduardo, Fabiana.

A Alessandra pela sua ajuda durante esta jornada.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	xii
INTRODUÇÃO.....	01
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL E MÉTODOS.....	13

1.0 - Animais experimentais.....	14
2.0 - Grupos experimentais.....	14
3.0 - Anestesia.....	14
4.0 - Cirurgia para implante do tubo de polietileno para promover aumento da resistência ao fluxo aéreo traqueal.....	15
5.0 - Implante da jaqueta de borracha no tórax do animal.....	16
6.0 – Registros Cardiovasculares.....	16
7.0 – Registro da pressão das câmaras cardíacas.....	17
8.0 – Registro pletismográfico de corpo inteiro.....	18
9.0 – Cálculo dos valores ventilatórios.....	20
10.0 – Fator de correção.....	22
11.0 – Outras variáveis estudadas.....	23
12.0 - Pesagem das câmaras cardíacas.....	23
13.0 - Avaliação dos reflexos cardiovasculares	23
13.1 - Estimulação do barorreflexo	23
13.2 - Estimulação do Reflexo Bezold-Jarisch	26
13.3 - Estimulação do Quimiorreflexo.....	26
14.0 - Técnica cirúrgica de remoção dos quimiorreceptores carotídeos.....	26
15.0 - Bloqueio Autonômico.....	27
16.0 - Gasometria.....	28
17.0 - Drogas e substâncias utilizadas.....	28
18.0 - Análises Estatísticas.....	28
19.0 - Protocolos experimentais.....	29
19.1 - Avaliação cardiovascular, respiratória e gasométrica.....	29
19.2 - Avaliação das pressões ventriculares.....	29

19.3 - Avaliação dos reflexos cardiovasculares.....	30
19.3.1 - Avaliação do barorreflexo.....	30
19.3.2 - Avaliação do reflexo Bezold-Jarisch.....	30
19.3.3 - Avaliação do quimiorreflexo.....	30
19.4 - Bloqueio autonômico.....	31
19.5 - Remoção dos quimiorreceptores periféricos.....	31
RESULTADOS.....	33
1.0 - Avaliações hemodinâmicas.....	34
1.1 - Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD).....	34
2.0 - Avaliação cardíaca.....	36
2.1 - Peso úmido e seco dos ventrículos direito e esquerdo.....	36
2.2 - Pressão intracardíacas no átrio direito.....	38
2.3 - Pressões intracardíacas do ventrículo direito.....	40
2.4 - Pressões intracardíacas no ventrículo esquerdo.....	42
3.0 - Avaliação respiratória.....	44
4.0 - Avaliação gasométrica.....	46
5.0 - Avaliação dos reflexos cardiovasculares.....	49
5.1 - Barorreflexo.....	49
5.2 - Reflexo Bezold-Jarisch.....	52
5.3 - Quimiorreflexo.....	54
6.0 - Bloqueios autonômicos.....	56
7.0 - Remoção dos quimiorreceptores carotídeos em ratos submetidos ao implante do tubo traqueal.....	58
7.1 - Avaliação respiratória.....	58

7.2 - Avaliação cardiovascular.....	60
7.3 - Avaliação gasométrica.....	62
8.0 - Peso corporal.....	65
DISCUSSÃO.....	66
1.0 – Avaliações hemodinâmicas.....	69
2.0 – Peso úmido e peso seco do coração.....	74
3.0 – Pressões atriais e ventriculares.....	75
4.0 – Avaliação respiratória.....	78
5.0 – Gasometria.....	80
6.0 – Reflexos cardiovasculares.....	82
6.1- Avaliação do reflexo Bezold-Jarisch em ratos submetidos a HP.....	82
6.2 – Avaliação do quimiorreflexo em ratos submetidos a HP.....	85
6.3 – Avaliação do barorreflexo em ratos submetidos a HP.....	88
7.0 – Avaliação autonômica.....	91
8.0 - Peso corporal.....	92
CONCLUSÃO	94
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	100
ANEXOS.....	116
APÊNDICES.....	120

LISTA DE ABREVIações

Δ FC - Variação da frequência cardíaca

Δ PAM - Variação da pressão arterial média

B-J – Bezold-Jarisch

bpm – Batimentos por minuto

cpm – Ciclos por minuto

dP/dT – Diferencial de pressão sobre tempo

ET-1 – Endotelina-1

FBG – Fenilbiguanida

FC - Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

HCO_3^- - Bicarbonato

HP – Hipertensão Pulmonar

KCN - Cianeto de potássio

MCT – Monocrotalina

mmHg – Milímetros de mercúrio

NO – Óxido nítrico

PA – Pressão arterial

PaCO_2 – Pressão arterial de dióxido de carbono

PAM – Pressão arterial média

PaO_2 – Pressão arterial de oxigênio

PDF– Pressão diastólica final

PDI – Pressão diastólica inicial

pH – Potencial hidrogeniônico

PSV – pressão sistólica ventricular

Sat Hb – Saturação de hemoglobina

SNC – Sistema Nervoso Central

VC – Volume-corrente

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

Vmin – Volume-minuto

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Câmara pletismográfica

Figura 2 – Curva sigmoidal barorreflexa

Figura 3 – Valores de FC, PAM, PAS e PAD

Figura 4 – Valores de peso úmido e seco do ventrículo direito e esquerdo

Figura 5 – Pressões intra-cardíacas no átrio direito

Figura 6 – Valores ventilatórios de volume corrente, frequência respiratória e ventilação pulmonar

Figura 7 – Valores gasométricos de PaO₂, paCO₂, pH, [H⁺], %sat de hemoglobina e HCO₃⁻.

Figura 8 – Barocurvas (A) e a primeira derivada logística da função sigmoidal (ganho máximo) (B) de.

Figura 9 - Reflexo Bezold-Jarisch - Variação de FC (Δ FC) (A) e variação de PAM (Δ PAM) (B) à estimulação de FBG nas doses de 1,5; 3; 6; 12 e 24 μ g/kg.

Figura 10 – Quimiorreflexo – Variação de frequência cardíaca (Δ FC) (A) e variação de pressão arterial média (Δ PAM) (B).

Figura 11 – Alterações de frequência cardíaca (FC), após bloqueio com atenolol e metil-atropina.

Figura 12 – Valores ventilatórios de volume corrente, frequência respiratória e ventilação pulmonar

Figura 13 – Valores de pressão PAM, FC, PAS e PAD.

Figura 14 - Valores gasométricos de PaO₂, paCO₂, pH, [H⁺], %sat de hemoglobina e HCO₃⁻.

Figura 15 – Peso corporal no início do 1º dia depois de 8 dias.

RESUMO

Os objetivos deste estudo foram avaliar as alterações cardiovasculares, respiratórias e gasométricas de ratos submetidos ao implante do tubo traqueal com limitação da caixa torácica. Sob anestesia, ratos *Wistar* (240 e 270 g) foram submetidos a implantação de um tubo de polietileno (PE-90 com 8 mm de comprimento) na traquéia por um período de 8 dias e implantação de uma jaqueta de borracha para permitir uma certa limitação da expansão da caixa torácica (grupo JQ+TTq). Animais Sham (cirurgia fictícia), TTq (submetidos apenas ao implante do PE-90) e JQ-Sham (submetidos apenas a implantação da jaqueta torácica) foram utilizados como controle. No dia anterior aos períodos de registros, sob anestesia, estes animais tiveram as artéria e veia femorais cateterizadas para permitir os registros cardiovasculares, respiratórios e gasométricos e administração de drogas, respectivamente. Os resultados mostraram um aumento significativo de frequência cardíaca (FC) basal em ratos JQ+TTq, bem como aumento nos níveis basais de pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Quanto aos parâmetros respiratórios, esses animais apresentaram um aumento significativo na frequência respiratória (FR), do volume corrente (VC) e da ventilação pulmonar (VP). Em relação aos parâmetros gasométricos, observamos uma diminuição da pressão parcial de oxigênio (PaO_2), aumento na pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), diminuição da % de saturação da hemoglobina ao oxigênio (Sat Hb) e acidose (pH). Foi observado também que esses animais tiveram um significativo aumento de peso do ventrículo direito (VD), enquanto que o mesmo não foi observado em relação ao ventrículo esquerdo. Em relação aos reflexos cardiovasculares observamos que os animais JQ+TTq apresentaram uma redução significativa do ganho do barorreflexo, um aumento da resposta pressora do quimiorreflexo também foi observada nas doses de 10 e 20 μ g/ 0,05 ml

acompanhada de uma atenuação da resposta bradicárdica nas doses de 40 e 80 µg/0,05 ml. Quanto ao reflexo Bezold-Jarisch, observamos uma atenuação significativa das respostas hipotensora e bradicárdica. A avaliação dos componentes autonômicos mostrou um aumento significativo do componente simpático e uma redução significativa do componente parassimpático. O papel dos quimiorreceptores periféricos foi avaliado em 2 grupos distintos de animais: JQ+TTq 1 dia (animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais jaqueta torácica avaliados 1 dia após os implantes) e JQ+TTq RQP (animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais jaqueta torácica e remoção dos quimiorreceptores periféricos). Observamos que os animais do grupo JQ+TTq RQP apresentaram valores de FR e VP significativamente menores que o JQ+TTq 1 dia, enquanto que não foram observadas alterações significativas de VC entre estes grupos. Os animais do grupo JQ+TTq RQP apresentaram uma redução significativa de FC em relação ao grupo JQ+TTq 1 dia, enquanto que não foram observadas alterações significativas nos valores de PAM, PAS e PAD entre os grupos. Os animais do grupo JQ+TTq RQP apresentaram diminuição significativa dos valores de PaO₂, pH e % de Saturação de O₂ e um aumento significativo nos valores de PaCO₂ e de [H⁺] em relação ao grupo JQ+TTq 1 dia. Nossos resultados mostraram que a técnica de implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica desenvolve um quadro importante de HP acompanhado de hipoxemia crônica e de uma série de alterações cardiovasculares e respiratórias importantes. As alterações citadas acima e suas possíveis repercussões sobre o aumento da resistência ao fluxo aéreo, bem como fluxo sanguíneo pulmonar, constituem um importante modelo para o estudo da HP e também da hipertrofia do ventrículo direito (*Cor Pulmonale*) observada nestes animais. Estes resultados mostraram ainda que os mecanismos de regulação

cardiovascular estão significativamente alterados na HP, sendo a atuação do quimiorreflexo um fator fundamental para a sobrevivência destes animais. Observamos que no modelo de HP proposto neste estudo, vários parâmetros cardíaco-respiratórios já encontram-se alterados logo no primeiro dia após os implantes, cujas alterações são mediadas principalmente pelos quimiorreceptores periféricos.

Palavras chave: hipertensão pulmonar; hipoxemia crônica e quimiorreflexo.

ABSTRACT

The aims of this study were to evaluate cardiovascular, respiratory and gasometric changes in rats submitted to tracheal tube implantation and limitation of the chest. Under anesthesia, Wistar rats (240 – 270 g) were submitted to implantation of the one polyethylene tube (PE-90 with length of 8 mm) into the trachea for a period of 8 days and implantation of the rubber jacket around the chest

to permit a certain limitation of expansion (JK+TTc group). Sham (ficticia surgery), TTc (rats submitted only to implant of PE-90 into the trachea) and JK-Sham (rats submitted only of the rubber jacket) animals were used as control. Are day before the recording period, under anesthesia, these animals had the femoral artery and vein canulated to permit cardiovascular, respiratory and gasometric recordings and drugs administration, respectively. Results showed a significant increasing in the basal heart rate (HR) in rats JK+TTc, as well as in the basal levels of the mean arterial pressure (MAP), systolic arterial pressure (SAP) and diastolic arterial pressure (DAP). In relation to respiratory parameters, these animals present a significant increasing in the respiratory frequency (RF), tidal volume (TV) and pulmonary ventilation (PV). In relation to the gasometric parameters, we observed a decrease of the partial pressure of oxygen (PpO_2), increase of the partial pressure of carbon dioxide ($PpCO_2$), reduction in the percentage of hemoglobin saturation and acidosis. It was also observed that these animals had a significant increase in the right ventricular weight, while the same it was not observed in relation to the left ventricle. In relation to cardiovascular reflexes, we observed that the animals JK+TTc present: a reduction in the baroreflex gain, an increase of chemoreflex pressor response in the dose of 10 and 20 $\mu\text{g}/0.05\text{ ml}$ and an attenuation of the bradycardic response in dose of 40 and 80 $\mu\text{g}/0.05\text{ ml}$. In relation to Bezold-Jarisch reflex, we observed a significant attenuation of the hypotension and bradycardic responses. The evaluation of the autonomic components showed an increase in the sympathetic component and a reduction in the parasympathetic component. The role of the peripheral chemoreceptors was evaluated in 2 separated groups of animals: JK+TTc 1 day (animals submitted to tracheal tube implant plus chest jacket and were evaluated 1 day after the implantation) and JK+TTc PCR (animals submitted to tracheal tube implant plus chest jacket and removal of the peripheral chemoreceptors). We observed that the animals of the JK+TTc PCR groups presented RF and PV values significantly smaller than JK+TTc 1 day, while it was not observed a significant changes in TV between these groups. The animals of JK+TTc PCR present a significant reduction in the HR in relation the group JK+TTc 1 day, while a significant changes in MAP, SAP and DAP values were not observed among groups. The group JK+TTc PCR presented a significant decrease of the PpO_2 , pH and % of O_2 Hb-saturation values and a significant increase in the $PpCO_2$ and $[H^+]$ values in relation to the JK+TTc 1 day group. Our results suggest that the technique of tracheal tube

implant plus chest limitation produces an important picture of pulmonary hypertension associated to a chronic hypoxemia and a several important cardiovascular and respiratory changes. The changes cited above and the possible repercussion result from the increasing air flow resistance, as well as pulmonary blood flow, constitute an important model for the study of pulmonary hypertension and also of the right ventricular hypertrophy (*Cor pulmonale*), as observed in these animals. These results also showed that the mechanisms of the cardiovascular regulation are significantly changed in the pulmonary hypertension, being the chemoreflex activation, a fundamental key the animals survival. We also observed that in this model of pulmonary hypertension, several cardio-respiratory parameters were already altered changed in the first day after the implants, whose alterations seems to be mediated mainly by peripheral chemoreceptors.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic hypoxemia and chemoreflex.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Pulmonar (HP) é definida como um aumento da pressão arterial média dos vasos sangüíneos pulmonares acima de 25 mmHg em repouso ou acima de 30 mmHg no exercício físico (Rich e cols., 1999). É uma das doenças cardiovasculares mais graves que acomete a circulação pulmonar, com conseqüências importantes para a circulação sistêmica em geral.

O aparecimento da HP é mais comum em mulheres (2:1) e, em média, se torna fatal a partir de 3 anos após a instalação da doença (Newman e cols, 2004). O

aparecimento da HP concomitantemente com qualquer patologia cardíaca ou pneumopatia piora o prognóstico da doença (Peacock, 2003). Com o passar do tempo, os pacientes portadores de HP apresentam alterações funcionais, estruturais e morfológicas na vasculatura pulmonar, que se caracterizam por destruição e diminuição da luz dos vasos pulmonares que irão, por sua vez, levar a um aumento da sobrecarga de trabalho das câmaras cardíacas direitas, podendo conduzir a insuficiência cardíaca (D'Alonzo e cols., 1991; Klinger e Hill, 1991; Newman e cols, 2004).

A classificação da HP até 1998 era feita através de duas formas: *hipertensão pulmonar primária*, quando não se sabe qual a causa que leva o aparecimento da patologia, e *hipertensão pulmonar secundária*, quando se sabe pelo menos uma causa que levou ao aparecimento da patologia. A partir de 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma classificação para HP baseada nas alterações fisiopatológicas da doença, para facilitar a sua nomenclatura: HP arterial, HP venosa, HP associada às alterações respiratórias com hipoxemia, HP por doenças trombóticas e HP que altera a vasculatura pulmonar (Rubin e cols., 2004) (vide anexo I).

Em relação à vasculatura pulmonar, o sistema endotelial desempenha um papel importante nesta patologia, principalmente quando as células endoteliais são lesadas. Quando isto ocorre, uma vasoconstrição poderá ser observada devido a um aumento da secreção de substâncias vasoconstritoras, as quais aumentam o tônus vascular pulmonar. Além disso, podemos observar a ocorrência de um aumento de fatores trombóticos, maior expressão local de citocinas, as quais estão diretamente envolvidas com o aumento da proliferação de células musculares lisas e com o

aumento da adesividade endotelial (Lopez-Bárneo e cols., 1993; Larumbe e Escoboza, 1994).

O aumento da pressão arterial pulmonar promove por sua vez, a lesão do endotélio, criando um ciclo vicioso e contribuindo para a produção de radicais livres (Loscalzo, 1992). A destruição do leito vascular pulmonar reduz a área de secção transversa, que, de certa forma, contribuirá para o aumento da HP, uma vez que a mesma quantidade de sangue deverá passar por um leito vascular menor, e com isso a hipertensão vascular poderia ser instalada de forma permanente (Rich, 1999).

Um outro fator que promove a vasoconstrição pulmonar é a hipóxia alveolar, descrita a partir dos estudos de Euler & Liljestrand (1946). Este mecanismo envolve a inibição das correntes de potássio e a despolarização da membrana da célula muscular lisa da vasculatura pulmonar. Isto faz com que haja uma modificação do tônus desta musculatura, em resposta à concentração local de oxigênio, fazendo com que haja vasoconstrição, mediada pela entrada de cálcio na célula muscular lisa. Com isto, o fluxo sanguíneo é redistribuído para as áreas pulmonares onde os alvéolos realizam trocas gasosas em condições normais.

A íntima relação entre a hipóxia pulmonar e a HP tem sido estudada por vários autores (Leach e cols., 1977; Greenberg e cols., 1996; Sica e cols., 2000). Estes autores têm demonstrado que as alterações cardiovasculares observadas na HP são obtidas quando ratos são submetidos à câmara hipóxica intermitente. Além disso, estes autores têm associado estas alterações induzidas pela hipóxia transitória com a apnéia obstrutiva do sono, sugerindo que tanto a hipertrofia ventricular direita possui uma relação direta com a severidade e a presença desta apnéia, como pode resultar em hipertensão arterial sistêmica, devido a um aumento da atividade eferente simpática mediada pelo sistema nervoso central.

Outros fatores também podem contribuir para a gênese e manutenção da HP, dentre eles o remodelamento da musculatura lisa vascular, ativação plaquetária com aumento da liberação de serotonina livre, condições inflamatórias e alterações genéticas (Barreto e cols, 2005).

Clinicamente, um dos sinais mais importantes da HP em humanos é o aumento da pressão sistólica do ventrículo direito (VD), que culmina com hipertrofia ventricular direita (McGuire e Bradford, 1999 ; Kato, 2003). O acometimento do ventrículo direito resultante de afecções pulmonares crônicas foi descrito inicialmente por Ayerza, em 1901, na Universidade de Buenos Aires. Posteriormente, McGinn e White, em 1935, empregaram a expressão *Cor Pulmonale Agudo* para designar a sobrecarga ventricular direita decorrente de episódios de tromboembolismo pulmonar. Conseqüentemente, *Cor Pulmonale Crônico* tem sido empregado para os casos de evolução lenta da HP, onde a hipertrofia ventricular direita é secundária a HP causada por doenças do parênquima pulmonar, as quais são observadas nas doenças respiratórias obstrutivas, tal como na bronquite crônica e no enfisema (Wiedemann e Matthay, 1999; Rigatto e cols, 2002).

O conceito de *Cor Pulmonale* tem sido alvo de controvérsia nos últimos anos. Em 1961, a OMS reuniu vários especialistas que definiram que o “*Cor Pulmonale Crônico* é uma doença caracterizada por hipertrofia do ventrículo direito decorrente das doenças que afetam a função e/ou a estrutura dos pulmões, exceto quando estas alterações pulmonares são resultantes de doenças que afetam primariamente o lado esquerdo do coração ou de cardiopatia congênita”. No entanto, tem sido proposto que este termo seja abandonado, uma vez esta patologia poderia ser melhor embasada na própria hipertrofia ventricular direita, no aumento de câmaras direitas e/ou na sua anormalidade funcional (Rigatto e cols., 2002).

Alguns modelos experimentais para o estudo das alterações cárdio-respiratórias da HP são propostos pela literatura. Alguns deles incluem a indução de bronquite, asma e quadros alérgicos por agentes irritantes inalatórios para promover a HP, tal como fumaça de cigarro, dióxido sulfúrico e endotoxinas (Drazen e cols, 1999; Nikula e Green, 2000). Outros modelos promovem a HP induzindo o animal à Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) por instilação de elastase pancreática, papaína intratraqueal, inalação de agentes nocivos à injeção intravenosa de tripsina (Shiraishi, 1996, Reichart e cols., 1992; Marche e cols., 2000; Fehrenbach, 2003). Além destes, também são utilizados animais alterados geneticamente (Chu e cols, 2004), indução de fibrose intersticial pulmonar acompanhado de infecções (Fehrenbach, 2003) e monocrotalina (Wilson e cols., 1992).

Em relação a estes modelos, observamos que, exceto os animais modificados geneticamente, todos os demais promovem a HP utilizando-se de agentes químicos que podem acarretar lesões ou alterações não diretamente relacionadas à HP ou restritas ao parênquima pulmonar. Além disso, esta destruição parenquimal pode não ser uniforme, afetando mais um determinado lobo pulmonar em detrimento de outro. Excetua-se dentre estes modelos, a monocrotalina, que apesar de ser administrada sistemicamente, afeta preferencialmente as artérias e arteríolas pulmonares, promovendo a hipertrofia da camada média e levando a um aumento da resistência vascular pulmonar. Os demais modelos diferenciam-se da monocrotalina por aumentar esta resistência principalmente pela destruição do parênquima pulmonar. No entanto, não há disponível da literatura um modelo mecânico para induzir a HP. Este modelo teria a vantagem de promover a HP sem que hajam lesões primárias causadas por agentes químicos, uma vez que as lesões/alterações sobre o sistema respiratório seriam devido às alterações da

mecânica/fluxo aéreo. Além disso, a um menor custo financeiro, além do fato das alterações cardiovasculares serem exclusivamente em consequência de desordens respiratórias.

Um outro aspecto que deve ser salientado, independente, do modelo de indução da HP, refere-se ao fato de que os estudos disponíveis na literatura possuem um enfoque principalmente morfológico, sendo poucos os estudos de natureza fisio-patológica que buscam evidenciar os mecanismos cárdio-respiratórios alterados nesta patologia. Este foi um objetivo adicional deste estudo, isto é, avaliar os efeitos da HP tanto sobre os mecanismos respiratórios, como sobre os mecanismos tônicos de regulação da PA, tanto tônico como reflexos (barorreflexo, reflexo Bezold-Jarisch e quimiorreflexo), uma vez que sabidamente estes reflexos desempenham um papel fundamental em condições fisiológicas e fisiopatológicas.

A regulação da PA é o resultado de um conjunto de sistemas de controle que operam a curto, médio e longo prazo. O mais importante mecanismo de controle a curto prazo é o desempenhado pelo reflexos cardiovasculares, que constituem-se de receptores sensoriais localizados nas câmaras cardíacas, nos grandes vasos e no corpúsculo carotídeo (Shepherd e Mancina, 1986).

Os ajustes reflexos ocorrem principalmente através da ativação dos barorreceptores aórticos e carotídeos que enviam informações ao Sistema Nervoso Central (SNC). As aferências provenientes dos barorreceptores arteriais dirigem-se para o SNC, e deste partem eferências autonômicas para o coração e vasos sanguíneos, constituindo-se em um mecanismo de retroalimentação, que permite a regulação da pressão arterial (PA) batimento a batimento (Jacob e cols., 1986, 1988). Em condições normais, a pressão arterial média é mantida dentro de estreitos limites de variações, assegurando uma adequada perfusão para os tecidos. Para

isso, as variáveis hemodinâmicas: débito cardíaco e resistência periférica são continuamente ajustadas por estes mecanismos a fim de manter a pressão arterial com o menor valor de variação possível (Spyer, 1990).

Dos mecanismos neurais de regulação da PA, o barorreflexo é o mais estudado (Irigoyen e Krieger, 1998). Tal reflexo promove sua ação por meio de mecanorreceptores localizados na camada adventícia do arco aórtico e do seio carotídeo (Negrão e Krieger, 2001). Estes receptores são sensíveis às alterações de tensão produzidas na parede dos vasos pelas ondas de pressão sistólica ou por elevações súbitas da PA (Brown, 1980; Spyer, 1990). A ativação destes receptores gera potenciais de ação, os quais são transmitidos para o SNC por meio de aferências barorreceptoras que caminham juntamente com os nervos vago e glossofaríngeo. Quando ocorre um aumento súbito de PA, a consequente ativação do barorreflexo promove simultaneamente uma elevação da atividade parassimpática ao coração e uma diminuição da atividade simpática, tanto para os vasos de resistência, quanto para o coração (Spyer, 1990). Isso resulta em bradicardia, redução da contratilidade cardíaca, redução da resistência vascular periférica e consequentemente, uma diminuição do débito cardíaco e da PA. Ao contrário, a queda de PA é compensada por um decréscimo na descarga aferente barorreceptora, promovendo alterações exatamente opostas às acima citadas para o componente autonômico (Brown, 1980; Michelini, 1989).

Assim, por ocasionar o controle da frequência cardíaca e da pressão arterial, o barorreflexo provê uma poderosa regulação de feedback negativo, batimento-a-batimento da pressão arterial sanguínea que minimiza as flutuações de PA. Assim como o diagnóstico e tratamento da hipertensão focada no nível basal da pressão sanguínea determinam grande redução da morbidade e mortalidade da população, a

variabilidade momento a momento da pressão arterial por si, cujo controle é a função do barorreflexo, possui também um grande significado clínico.

Um outro reflexo cardiovascular que desempenha importante função no controle da PA é o reflexo Bezold-Jarisch (B-J), um epônimo para a tríade de respostas cárdio-respiratórias (apnéia, bradicardia e hipotensão) promovidas pela injeção intravenosa de alcalóides do *Veratrum* em animais experimentais. A observação foi primeiramente reportada em 1867 por Von Bezold e Hirt e confirmada em 1938-1940 por Jarisch. A tríade de respostas é mediada por núcleos localizados no tronco cerebral que controlam a respiração, frequência cardíaca e o tônus vasomotor partir de informações transmitidas através de aferentes vagais cardíacos (Aviado e Aviado, 2001). Este reflexo possui receptores localizados em diferentes estruturas da região cardio-pulmonar, incluindo átrios, ventrículos, vasos e parênquima pulmonares (Kappagoda e cols., 1972; Thorén, 1980). São receptores de baixa pressão, sendo mais sensíveis às mudanças de pressão diastólica final do VE, diferentemente dos barorreceptores aórticos e carotídeos que são receptores de alta pressão.

Os receptores sensoriais do reflexo B-J constituem-se de terminações mecano e quimio-sensitivas, sendo facilmente estimulados quimicamente por injeções de 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou fenilbiguanida (FBG) (Meyrelles e cols., 1994; Mark e Mancina, 1994; Ustinova e Schultz, 1994a).

Finalmente, os quimiorreceptores arteriais periféricos também fazem parte da primeira linha de controle da pressão arterial. As células quimiosensíveis estão localizadas em uma estrutura denominada corpúsculo carotídeo, localizados bilateralmente na bifurcação carotídea. Estes corpúsculos são irrigados por uma pequena artéria, a qual se origina na parte interna desta bifurcação, permitindo o seu

íntimo e contínuo contato com o sangue arterial. As células do corpúsculo são divididas em 2 tipos: células tipo I ou glomus e células tipo II ou de sustentação. As células do tipo I são mais numerosas no corpúsculo carotídeo e são responsáveis pela quimiotransdução (Lopez-Barneo e cols., 1993). Estas células contêm grânulos citosólicos contendo catecolaminas, secretam dopamina e outros possíveis neurotransmissores em resposta às alterações da composição dos fluídos corporais, e estabelecem morfologicamente, sinapses com terminações aferentes do nervo do seio carotídeo. Quando ocorrem alterações da PaCO₂, PaO₂, ou pH, essas células são excitadas e liberam um neurotransmissor que irá estimular as terminações do nervo do seio carotídeo transmitindo sinais nervosos para o SNC (González e cols., 1992).

A ativação dos quimiorreceptores periféricos resulta em ajustes ventilatórios que se caracterizam por aumento na frequência respiratória e no volume-minuto, um importante papel no controle reflexo da ventilação (Daly e cols., 1965).

Além disso, estudos anteriores (Mauad e Machado., 1998; Franchini e Krieger, 1999; Haibara e cols 2002., Amaral 2004;) tem mostrado que a estimulação do quimiorreflexo periféricamente com o cianeto de potássio em ratos não anestesiados promove respostas pressora e bradicárdica, caracterizando-o como um reflexo cardiovascular excitatório. Estudos de Haibara e cols. (1995) mostraram ainda, utilizando bloqueadores autonômicos seletivos, que estas respostas são ativadas de forma independentes, uma vez que o pré-tratamento com prazosin (antagonista seletivo do receptor α -1) atenuou a resposta pressora sem alterar a resposta de bradicardia. Desta forma, o papel fisiológico dos quimiorreceptores periféricos está relacionado à promoção de ajustes ventilatórios e cardiovasculares no sentido de proporcionar a manutenção da composição química do sangue em

níveis ideais, bem como uma pressão de perfusão sanguínea adequada para todos os tecidos.

Além das respostas ventilatórias e cardiovasculares, a estimulação dos corpos carotídeos produz também alterações comportamentais autonômicas (defesa, piloereção, dilatação pupilar) em animais acordados, demonstrando assim que as áreas de defesa também são ativadas por estimulação quimiorreflexa (Franchini e Krieger, 1993; Lanfranchi e Somers, 2002).

2.0 – Objetivos

2.1 – Objetivo Geral

Estudar as alterações cardiovasculares e respiratórias de ratos submetidos a HP induzidos pelo aumento da resistência do fluxo aéreo traqueal.

2.2 - Objetivos Específicos

- Desenvolver um modelo experimental mecânico para o estudo dos efeitos fisiopatológicos observados no HP.
- Avaliar os efeitos da HP sobre a pressão arterial média, frequência cardíaca e pressões das câmaras cardíacas de ratos.
- Avaliar os efeitos da HP sobre as respostas cardiovasculares reflexas (Barorreflexo, reflexo Bezold-Jarisch e Quimiorreflexo) de ratos.
- Avaliar os efeitos da HP sobre o sistema respiratório de ratos.
- Avaliar os efeitos da HP sobre os componentes autonômicos cardíacos simpático e parassimpático.
- Avaliar os efeitos da HP sobre as alterações gasométricas em ratos.
- Avaliar os efeitos respiratórios, gasométricos e cardiovasculares agudos da retirada dos quimiorreceptores periféricos em ratos submetidos a HP.

Material e Métodos

1.0 – Animais experimentais

Para a realização dos protocolos experimentais foram utilizados ratos da raça *Wistar*, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Espírito Santo, com peso padronizado entre 240-270 g. Em todos os protocolos experimentais os animais foram mantidos em caixas de polipropileno (contendo no máximo 4 animais), com controle de claro/escuro (12/12 h) e temperatura (20 – 22°C), com livre acesso à água de torneira e à ração balanceada (Probiotério Primor S/A, São Paulo). Todos os experimentos foram realizados respeitando as normas de proteção aos animais.

2.0 – Grupos experimentais

Os animais utilizados neste estudo foram divididos em 6 grupos:

- Cirurgia Fictícia (SHAM, n=20).
- Implante de tubo traqueal (TTq, n=20).
- Jaqueta Sham (JQ-Sham, n= 20).
- Jaqueta + implante de Tubo traqueal (JQ + TTq, n=20)
- Jaqueta + implante de tubo traqueal + remoção dos quimiorreceptores periféricos (JQ+TTq RQP, n= 10)

- Jaqueta + implante de tubo traqueal com 1 dia (JQ+TTq 1dia, n= 10).
Este grupo de animais foi submetido às avaliações 1 dia após a cirurgia de implante de tubo traqueal + colocação da jaqueta de borracha.

3.0 – Anestesia

O anestésico utilizado neste estudo foi o hidrato de cloral (Vetec, 10%, IP) para permitir as cirurgias de cateterização da artéria e veia femoral, implante do tubo traqueal e cateterização das câmaras cardíacas.

4.0 – Cirurgia para implante do tubo de polietileno para promover aumento da resistência ao fluxo aéreo traqueal

Após indução anestésica com hidrato de cloral 10% (IP), os animais foram submetidos ao bloqueio muscarínico com Sulfato de Atropina (SIGMA 2,5 mg/kg, IP) e fixados à mesa cirúrgica na posição supina. Inicialmente foi realizada a tricotomia da região cervical anterior e desinfecção com álcool 70°. A seguir, foi feita uma incisão de aproximadamente 3 cm na linha média do pescoço, expondo-se os músculos que cobrem a traquéia. Com o auxílio de fios de algodão, a traquéia foi então tracionada e foi feita uma pequena secção transversal aproximadamente no 4º ou 5º anel cartilaginoso, abaixo da cartilagem cricóide para possibilitar o implante do tubo de polietileno (PE-90 Sims Portex LTD, Kent, Inglaterra) este tubo tinha um comprimento de 8 mm. Após o implante, as extremidades do corte foram aproximadas e seladas com cola instantânea (Super Bond Gel Loccite). Ao final, os tecidos musculares foram reposicionados e feita a sutura da pele do animal com agulha cirúrgica e linha de algodão.

Os animais foram submetidos ao aumento da resistência ao fluxo aéreo traqueal através do tubo de PE por um período de 8 dias, período de tempo necessário para se observar a HP e hipertrofia ventricular direita.

Nos animais SHAM, foi realizada a cirurgia fictícia para submeter o animal ao mesmo trauma cirúrgico aos quais os grupos de implantação de tubo traqueal foram submetidos. Para tanto, a musculatura traqueal, bem como a traquéia foram expostas. A seguir, foi feita a reposição dos tecidos e a sutura da pele do animal.

Estes animais foram submetidos aos registros somente no 8 ° dia após a cirurgia.

5.0 – Implante da Jaqueta de Borracha no Tórax do Animal

Imediatamente após o implante do tubo de polietileno na traquéia do animal, e ainda sob anestesia, foi implantada uma jaqueta de borracha (câmara de ar de bicicleta) com 14 mm de comprimento por 50 mm de largura. Esta jaqueta foi apenas ajustada no tórax do animal, de forma que não restringisse o seu movimento respiratório normal de repouso. A jaqueta foi fixada no dorso do animal, através de 2 pontos suturados em sua pele, para permitir que esta permanecesse cronicamente no tórax do animal.

6.0 – Registros cardiovasculares

Para o registro direto da pressão arterial (PA), foram utilizados tubos de polietileno PE-10 (Sims Portex LTD, Kent, Inglaterra) previamente soldadas a tubos de polietileno PE-50 (CPL Medicals, São Paulo, Brasil) e o comprimento ajustado de acordo com o tamanho do animal. Estas cânulas foram inseridas na aorta abdominal, através da artéria femoral para permitir os registros de PA e

administração de drogas intravenosas (IV), respectivamente. Antes de serem implantadas, as cânulas foram preenchidas com solução fisiológica e devidamente obstruídas com pinos de metal. Para permitir os procedimentos cirúrgicos, os animais foram previamente anestesiados e após a implantação das cânulas, estas foram exteriorizadas no dorso do animal, através de um trocáter, para permitir os registros de PA em animais não-anestesiados, com livre movimentação. Estes procedimentos foram realizados no dia anterior ao período de registros, para permitir recuperação do animal. Os animais foram mantidos em caixas individualizadas com livre acesso à água e a ração durante todo o período pós-operatório e de registros. Para os registros, o animal teve a cânula arterial previamente heparinizada (1:20) para evitar a formação de coágulos.

Para os registros de Pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) a cânula arterial foi conectada a um sistema para aquisição de dados biológicos (BIOPAC) acoplado a um computador com uma frequência de amostragem de 200 hz.

Os sinais de FC foram obtidos a partir dos sinais de PA pulsáteis. Os experimentos foram iniciados após um período de quinze minutos de adaptação do animal ao laboratório. A pressão pulsátil (sistólica e diastólica), PAM e FC foram registradas simultaneamente.

Os registros cardiovasculares foram realizados no 8º dia após o implante do tubo traqueal ou cirurgia fictícia, portanto, as cateterizações da artéria e veia femoral foram realizadas no 7º dia após estas cirurgias.

7.0 – Registro das pressões das câmaras cardíacas

Para os registros das pressões ventriculares e atriais, os animais foram submetidos ao implante de um tubo de polietileno (PE-50) através da artéria carótida esquerda para acessar o ventrículo esquerdo e permitir os registros de pressão sistólica máxima (PSmáx), pressão diastólica inicial (PDI), pressão diastólica final (PDF), derivada de pressão sobre o tempo positiva $dP/dT(+)$ e derivada de pressão sobre o tempo negativa $dP/dT(-)$. Também com o auxílio de uma PE-50, a veia jugular direita foi cateterizada para permitir o registro da pressão ventricular direita. Foram registradas as mesmas pressões descritas para o ventrículo esquerdo, isto é, PSmáx, PDI, PDF, $dP/dT(+)$ e $dP/dT(-)$. Para os registros das pressões atriais foi introduzido um cateter (PE-50) através da veia jugular. As pressões atriais registradas foram: onda “a” (sístole atrial), onda “c” (abaulamento da válvula átrio-ventricular), onda “x” (tracionamento atrial pelo ventrículo) e onda “v” (enchimento atrial). Para os registros de pressões intracardíacas ventriculares e atriais, a cânula foi conectada a um sistema de aquisição de dados biológicos (Power Lab) acoplado a um computador como uma frequência de amostragem de 200 Hz.

Os registros das pressões das câmaras cardíacas foram feitos no 8º dia após implante traqueal ou cirurgia fictícia.

8.0 – Registro Pletismográfico de Corpo Inteiro

Para os registros pletismográficos de corpo inteiro, o animal foi colocado em uma câmara acrílica (figura 1), transparente, hermeticamente fechada, com volume de 2.095 ml. Esta câmara foi conectada a um transdutor de alta sensibilidade (modelo 270 – medical group HEWLETT PACKARD RANGE 400₂O 1734 AO2988) o qual foi conectado a um polígrafo (HEWLETT PACKARD 7754B SYSTEM de 4 canais) acoplado a um sistema computadorizado de aquisição de dados biológicos

(BIOPAC), para permitir os registros das variações de volumes ventilatórios dentro da câmara, bem como da frequência respiratória. A calibração de volumes no interior da câmara sem o animal foi feita através de uma seringa com volume de 1 ml conectada à câmara pletismográfica. Através de um tubo rígido, injeções de 0,1 e 0,2 ml de ar foram feitas com o objetivo de se obter elevações de pressão dentro da câmara, similares às aquelas observadas durante a ventilação normal do rato, as quais foram utilizadas nos cálculos dos volumes respiratórios.

As cânulas arterial e venosa do animal foram exteriorizadas da câmara através de um orifício, o qual foi preenchido com vaselina para que se assegurasse o isolamento das condições externas.

No início do período de registro, os animais foram mantidos dentro da câmara por 15 a vinte minutos com a tampa aberta para permitir a sua adaptação. A seguir foram realizados 5 períodos de registros por animal, sendo que cada um teve a duração de 5 minutos. Entre estes períodos a câmara foi aberta e assim permaneceu por 1 minuto para permitir a renovação do ar da câmara.

O método de pletismografia de corpo inteiro está baseado na Lei dos Gases; $PV=NRT$, e descrita por Mallan (1973), onde o produto da pressão (P) e do volume (V) é igual ao produto do número de moléculas (N), constante dos gases (R) e temperatura (T).

O princípio do método desta técnica baseia-se na variação de temperatura do ar expirado pelo animal a cada ciclo respiratório. Considerando-se um sistema fechado isovolumétrico, bem como as constâncias das variáveis N e R durante todo o período de registro, as variações de temperatura na câmara promovem alterações na pressão do ar dentro da câmara, o qual é detectado pelo transdutor de alta sensibilidade. As variações de temperatura são observadas porque a temperatura do

ar nos pulmões do animal (38°C) é maior do que o ar que se encontra na câmara (25°C). Assim, a cada ciclo respiratório, um volume de ar (Volume Corrente) é exalado na câmara causando elevações correspondentes na pressão do ar na câmara. Assim, de forma mais resumida, as variações de pressão na câmara são proporcionais as do volume corrente do animal, podendo então ser mensurado a partir dos registros efetuados. Além destes, podem também ser quantificada a frequência respiratória e a ventilação pulmonar.

Para as análises dos dados não foi utilizado o primeiro período de registro, uma vez que neste período o animal encontra-se em fase de adaptação à câmara (Mauad, 1992).

Os registros ventilatórios foram realizados no 8º dia após o implante traqueal ou cirurgia fictícia.



Figura 1: Câmara pletismográfica de corpo inteiro

9.0 – Cálculos dos Valores Ventilatórios

Para a quantificação dos volumes respiratórios, vários parâmetros foram considerados, de acordo com a seguinte equação:

$$V_T = V_K \cdot \frac{\Delta P_T}{\Delta P_K} \cdot \frac{T^{\circ C}}{T^{\circ a}} \cdot \frac{P_b - P_{cH_2O}}{(P_b - P_{cH_2O}) - \frac{T^{\circ c} \cdot (P_b - P_{cH_2O})}{T^{\circ L}}}$$

Onde:

V_T = volume de ar corrente (unidade = ml).

V_K = volume de ar injetado na câmara através da seringa de calibração (0,1; 0,2 ml; etc.).

ΔP_T = variação de pressão dentro da câmara, na presença do animal. Este valor é obtido a partir dos registros gráficos e corresponde a um valor em centímetros de uma inspiração ou expiração. Para determinação deste, selecionou-se um segmento do registro onde o animal encontrava-se em repouso e foi feita a média aritmética de aproximadamente 10 inspirações ou expirações.

ΔP_K = é a variação de pressão dentro da câmara, sem o animal, causada pela injeção de um volume conhecido de ar na câmara, por ocasião da calibração do sistema. É um valor em centímetros obtido nos registros gráficos.

T°_c = temperatura da câmara em $^{\circ}\text{K}$ obtida no momento do registro, após a adaptação do animal. Para isto, foi colocado um termômetro na parede interna da câmara.

T°_a = temperatura ambiente em $^{\circ}\text{K}$, observada por um termômetro localizado nas proximidades de onde foram feitos os registros.

T°_L = temperatura do pulmão do animal em $^{\circ}\text{K}$ (311 $^{\circ}\text{K}$, Barttlet, 1971).

P_b = pressão barométrica (unidade = TORR).

P_{cH_2O} = pressão de vapor de água na câmara determinada em tabela a partir da T ($^{\circ}\text{C}$) da câmara (unidade = TORR).

P_{LH_2O} = pressão de vapor de água dos pulmões do animal determinada a partir da T ($^{\circ}\text{C}$) dos pulmões (unidade = TORR).

10.0 – Fator de Correção

Após a obtenção do volume corrente pelos cálculos descritos acima, foi feita uma correção para desconsiderar o espaço físico ocupado pelo animal dentro da câmara, no momento do registro.

O fator de correção foi utilizado para que outras variáveis não pudessem interferir e desta forma alterar os valores, como por exemplo, o peso dos animais.

Onde:

$$\text{Fator de Correção} = \frac{VC - V_{\text{rato}}}{VC}$$

VOLUME CORRENTE CORRIGIDO = Fator de Correção. V_T

V_C = Volume da câmara sem o animal (unidade = mililitros).

V_{rato} = peso do animal (unidade = gramas).

11.0 – Outras Variáveis Ventilatórias Estudadas

- Freqüência Respiratória (FR): calculada a partir dos registros ventilatórios. Foi feita a média aritmética dos 4 períodos de registros. Expressa em ciclos por minuto (cpm).
- Ventilação Pulmonar (VP): calculada pelo produto entre o volume corrente corrigido e a freqüência respiratória. Os dados foram normalizados por kg de rato.

12.0 – Pesagem das câmaras cardíacas

Ao final de cada protocolo experimental, ainda sob anestesia com hidrato de cloral foi realizada uma abertura na linha média do tórax do animal para permitir o acesso e retirada do coração. As câmaras cardíacas (ventrículos direito e esquerdo) foram separadas e pesadas em balança de precisão (AND – GR-200).

O peso úmido foi obtido ao final do experimento. Para a determinação do peso seco, as câmaras foram mantidas em estufa por um período de 24 horas para sua desidratação e posteriormente pesadas. O peso das câmaras foi corrigido pelo peso corporal dos animais.

13.0 – Avaliação dos reflexos cardiovasculares

13.1 – Estimulação do barorreflexo

Para a ativação do barorreflexo foi utilizado o método de infusão contínua de drogas vasoativas. Consiste em uma infusão através de bomba de infusão (Harvard, 600-900 v, Dover, EUA), de fenilefrina (Hidrocloridrato de fenilefrina – Sigma, EUA) na dose de 0,05 mg/ml e nitroprussiato de sódio (nipride – Roche, Brasil) na dose de 1,0 mg/ml. O fluxo da bomba foi de 50µg/ml/min, o qual foi mantido até que obtivéssemos elevação ou diminuição da PAM de 50 mmHg em relação à linha basal de pressão arterial do animal.

Para permitir a análise da função barorreflexa e elaboração da barocurva, foram obtidas as respostas bradicárdicas reflexas em resposta ao aumento da PAM a cada 10mmHg, bem como as respostas taquicárdicas reflexas em resposta a diminuições da PAM a cada 10mmHg.

A seguir, estes resultados foram analisados por um “software” específico para ajustes de curvas sigmoidais, de acordo com o modelo matemático desenvolvido por marquardt (1963) e adaptado por Head e McCarty (1987), conforme fórmula abaixo:

$$FC = \{Pb + (Pt-Pb)/[1+\exp (-4,56 \times G)/(Pt-Pb) \times (PA_{50}-PAM)]\}$$

Onde:

FC = frequência cardíaca.

Pb = platô de bradicardia, que indica a resposta máxima de queda de FC induzida pelo aumento da pressão arterial.

P_t = platô de taquicardia, que indica a resposta máxima de aumento na FC induzida pelo decréscimo da pressão arterial.

P_t-P_b = corresponde à faixa operacional do reflexo barorreceptor.

G = ganho médio ou sensibilidade média do barorreflexo. É o parâmetro que governa a inclinação da curva. É a inclinação da curva entre 20 e 80% da faixa operacional do barorreflexo.

PA₅₀ = corresponde ao valor de PA no ponto médio da curva. É o nível de pressão arterial no qual o barorreflexo mostra o ganho máximo.

PAM = pressão arterial média.

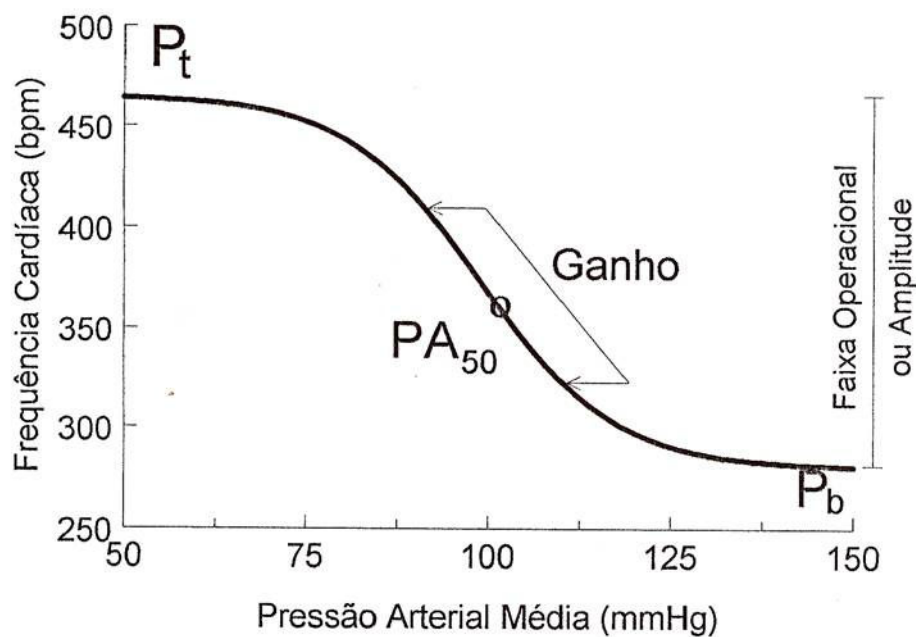


Figura 2: representação de uma barocurva

a) Cálculo do ganho máximo da função barorreflexa:

Determinação da primeira derivada logística.

Para o cálculo desta variável foi utilizada a fórmula abaixo, onde R representa Pt-Pb:

$$(R^*((((-4.56 * G) / R) * \exp((-4.56 * G) / R * (x - PA50))) / ((1 + \exp((-4.56 * G) / R * (x - PA50)))^2)))$$

13.2 – Estimulação do Reflexo Bezold-Jarisch

O reflexo Bezold-Jarisch foi evocado através da microinjeção (*in bolus*) aleatória de Fenilbiguanida (FBG) (Sigma, EUA) um agonista 5-HT₃ nas doses de 1,5; 3; 6; 12 e 24 µg/Kg (IV) e as alterações cardiovasculares foram registradas e comparadas com animais controles. A FBG é uma que droga estimula quimicamente os receptores 5-HT₃ localizados nas paredes das câmaras cardíacas e vasos pulmonares (Brown, 1965; Mark, 1983).

13.3 – Estimulação do Quimiorreflexo

O quimiorreflexo foi ativado através da injeção de Cianeto de Potássio (KCN) nas doses aleatórias de 10, 20, 40 e 80 µg/0,05ml/rato (IV). As alterações de PAM e FC foram registradas e comparadas com seus respectivos controles.

O cianeto é descrito na literatura como um potente ativador do quimiorreflexo atuando nos receptores periféricos carotídeos (Biscoe e Duchon, 1990; Franchini e Krieger, 1993) inibindo a respiração celular através da inibição da enzima citocromo oxidase, a qual está envolvida na utilização do oxigênio pela mitocôndria durante a respiração da celular.

14.0 – Técnica cirúrgica de remoção dos quimiorreceptores carotídeos

A remoção da artéria que nutre o corpúsculo carotídeo, localizado na bifurcação carotídea, interrompe o fluxo sanguíneo para as células quimiossensíveis

(glômicas). Tal situação leva estas células à degeneração e, conseqüentemente, deixam de detectar as alterações gasosas sanguíneas, tal como PaO₂, PaCO₂ e pH.

Para a remoção dos quimiorreceptores carotídeos, os animais foram anestesiados com hidrato de cloral (10%) e submetidos a uma incisão na linha média da região cervical anterior para que o músculo pré-traqueal fosse rebatido, a fim de expor a bifurcação carotídea. Após o isolamento desta, foi feita a visualização do corpúsculo carotídeo e da artéria que nutre o mesmo. Com utilização de pinças cirúrgicas foi feita a hemostasia e o rompimento desta pequena artéria, impedindo assim que o corpúsculo carotídeo fosse nutrido. Esse procedimento foi realizado bilateralmente. Ao final a musculatura pré-traqueal foi reposicionada e a pele do animal foi suturada com fio de algodão. O procedimento de remoção dos quimiorreceptores foi realizado após a cirurgia de implante do tubo traqueal ou no dia seguinte, conforme o grupo experimental.

15.0 – Bloqueio Autonômico

O bloqueio autonômico foi realizado com a finalidade de avaliarmos os efeitos desta técnica sobre os componentes simpáticos e parassimpáticos cardíacos, bem como auxiliar no entendimento das alterações cardiovasculares observadas. Para tanto, foi realizado o bloqueio dos adrenoceptores β_1 com atenolol nas dose de (2mmg/Kg/ml) (IV) e dos colinorreceptores muscarínicos com metil-atropína (2mmg/Kg/ml) (IV), e as alterações de frequência cardíaca basal foram analisadas antes e após 15 minutos após cada bloqueio.

A avaliação do componente simpático foi feita subtraindo-se o valor de FC após o bloqueio com o atenolol do valor da FC basal. Para o componente parassimpático,

subtraíu-se o valor de FC obtido após o bloqueio combinado de atenolol + metil-atropina do valor de FC obtido após o bloqueio com atenolol.

16.0 – Gasometria

Ao final dos experimentos, uma pequena alíquota de sangue (0,2 ml) arterial foi retirada através da cânula arterial do animal através de uma seringa previamente heparinizada para que fossem realizadas as análises de PaO₂, PaCO₂, bicarbonato de sódio (HCO₃⁻), pH e % de saturação de hemoglobina. As análises foram realizadas no aparelho (Radiometer copenhagen ABL555) no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) no Laboratório de Urgência.

17.0 – Drogas e substâncias utilizadas

- Cianeto de Potássio (KCN) (Sigma, St. Louis, EUA).
- Nitroprussiato de Sódio (Nipride, Roche, Brasil).
- Fenilefrina (Hidrocloridrato de Fenilefrina, Sigma, St. Louis, EUA).
- Fenilbiguanida (Sigma, St. Louis, EUA).
- Atenolol (Sigma, St. Louis, EUA)
- Metil-Atropina (Sigma, St. Louis, EUA).
- Heparina (Liquemine, Roche, RJ, Brasil).
- Hidrato de Cloral (Sigma)
- Solução Fisiológica (salina, 0,9%).

18.0 – Análises Estatísticas

Os dados foram expressos como Média ± EPM. A análise estatística foi realizada através do método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de

Tukey e do Teste *t student* pareado, conforme o protocolo experimental realizado. As significâncias estatísticas foram fixadas em $p < 0,05$ ou $P < 0,01$.

19.0 – Protocolos experimentais

19.1 – Avaliação cardiovascular, respiratória e gasométrica

As medidas cardiovasculares e respiratórias foram realizadas simultaneamente nos grupos Sham (n=20), TTq (n=20), JQ-Sham (n=20) e JQ+TTq (n=20) através da câmara pletismográfica de corpo inteiro, conforme descrito anteriormente. Este animal teve a artéria femoral cateterizada um dia anterior ao experimento. No dia da realização dos experimentos, após um período de aproximadamente 15 a 20 minutos para adaptação do animal a câmara pletismográfica, foram iniciados os registros. Foram realizados 5 períodos de registro por animal, com duração de no máximo 5 minutos cada. Entre esses períodos de registro a câmara foi aberta e assim permanecendo por 1 minuto para permitir a renovação do ar da câmara. Após os registros, foi realizada avaliação gasométrica, retirando-se amostra de 0,2 ml do sangue arterial em seringa previamente heparinizada e levada sob resfriamento para análise dos gases sanguíneos.

19.2 – Avaliação das pressões ventriculares

Para avaliarmos as pressões ventriculares, os animais foram anestesiados, e logo em seguida foi realizada cateterização da veia jugular e artéria carótida, para medida direta da pressão do ventrículo direito, ventrículo esquerdo e átrio direito. Após o procedimento de cateterização, um período de 10 minutos de estabilização foi aguardado antes das medidas serem registradas. Foi feita a média aritmética de 10 traçados de onda através do sistema POWERLAB, descartando-se, entretanto, o primeiro período de registros.

19.3 – Avaliação dos reflexos cardiovasculares

19.3.1 – Avaliação do barorreflexo

Com o objetivo de avaliarmos a função barorreflexa, um grupo distinto de ratos dos grupos Sham (n=8), JQ-Sham (n=8) e JQ+TTq (n=8) tiveram as artéria e veia femoral canuladas. No dia seguinte, foram submetidos aos registros cardiovasculares. No dia dos experimentos, após um período de 15 minutos para a adaptação do animal à sala de registro, o experimento foi iniciado. A avaliação do barorreflexo foi feita através de infusão contínua de fenilefrina (agonista α 1 adrenérgico) e nitroprussiato de sódio (droga doadora de óxido nítrico), para obtenção de uma variação de PA de 50mmHg. As alterações reflexas na FC, que serviram de parâmetros para avaliação da função barorreflexa, foram quantificadas.

19.3.2 – Avaliação do reflexo Bezold-Jarisch

Para avaliarmos o reflexo Bezold-Jarisch, um grupo de ratos Sham (n=8), JQ-Sham (n=8) e JQ+TTq (n=8) teve as artéria e veia femoral canuladas e no dia seguinte foram submetidos aos registros da PA e FC. No dia do experimento, após um período de 15 minutos para adaptação do animal, foi iniciado o protocolo experimental. O reflexo Bezold-Jarisch foi avaliado através de injeções aleatórias de fenilbiguanida (1,5; 3; 6; 12 e 24 μ g/Kg/rato IV) com um intervalo de 15 minutos entre as doses.

19.3.3 – Avaliação do quimiorreflexo

O quimiorreflexo foi avaliado em um grupo distinto de animais do grupo Sham (n=8), JQ-Sham (n=8) e JQ+TTq (n=8). Após a adaptação do animal, foi iniciado o protocolo experimental. A avaliação do quimiorreflexo foi realizada através

de injeções de doses aleatórias de KCN nas concentrações de 10, 20, 40 e 80 µg/rato (IV), com um intervalo de 15 minutos entre as doses.

19.4 – Bloqueio autonômico

Sob anestesia com hidrato de cloral (10%IP), os grupos de animais Sham (n=8), JQ-Sham (n=8) e JQ+TTq (n=8) foram submetidos a canulação das artéria e veia femorais. No dia seguinte, com os animais acordados e adaptados à sala de registros, a avaliação da atividade autonômica foi realizada. Inicialmente, os valores de FC basal foram obtidos antes dos bloqueios. A seguir, foi feita a injeção de atenolol e após 15 min para permitir a efetividade do bloqueio beta adrenérgico, a FC foi obtida. Por fim foi feita a injeção de metil-atropina e após 15 minutos a FC basal foi obtida.

19.5 – Remoção dos quimiorreceptores periféricos

Para realizarmos a remoção dos quimiorreceptores periféricos, foi realizado um grupo de 10 animais com implante de tubo traqueal + jaqueta (JQ+TTq RQP). A remoção foi realizada logo após a colocação do tubo traqueal e jaqueta.

Para podermos comparar esse grupo de animais que tiveram os quimiorreceptores removidos, foi realizado um outro grupo de ratos com implante de tubo traqueal + jaqueta 1 dia (n=10), ou seja, esses animais foram registrados no segundo dia após o implante. Tal grupo se tornou necessário, pois os animais que tiveram os quimiorreceptores periféricos removidos não conseguiram se manter vivos por mais de 1 dia.

RESULTADOS

A apresentação dos resultados do presente estudo foram divididos em 4 categorias: avaliação hemodinâmica, avaliação cardíaca, avaliação respiratória e avaliação gasométrica. Estas divisões foram adotadas para facilitar o entendimento dos resultados.

1.0 - Avaliações hemodinâmicas

1.1 - Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

Na figura 3 encontram-se representados os valores basais de FC, PAM, PAS e PAD de animais Sham, TTq, JQ-Sham e JQ+TTq. Observamos na figura 3 A que o grupo JQ+TTq apresentou aumento significativo de FC em relação a todos os demais grupos, ou seja, Sham, TTq e JQ-Sham ($440 \pm 5^{**}$; 367 ± 5 ; 361 ± 7 e 381 ± 3 bpm respectivamente, $^{**}p < 0,01$).

Na figura 3 B, podemos observar que os grupos TTq e JQ+TTq apresentaram valores basais de PAM significativamente maiores do que os grupos controles Sham e JQ-Sham ($111 \pm 2^{**}$; $112 \pm 1^{**}$; 98 ± 1 e 99 ± 1 mmHg respectivamente; $^{**}p < 0,01$).

Na figura 3 C, observamos que os grupos TTq e JQ+TTq apresentaram aumento significativo de PAS em relação aos demais grupos Sham e JQ-Sham ($146 \pm 3^{**}$; $144 \pm 1^{**}$; 126 ± 1 ; 123 ± 1 mmHg; respectivamente $^{**}p < 0,01$) respectivamente ($p < 0,01$).

Já na figura 3 D observamos aumento de PAD apenas no grupo JQ+TTq em relação ao grupo Sham ($87 \pm 1^{**}$; 81 ± 1 mmHg; respectivamente $^{**}p < 0,01$).

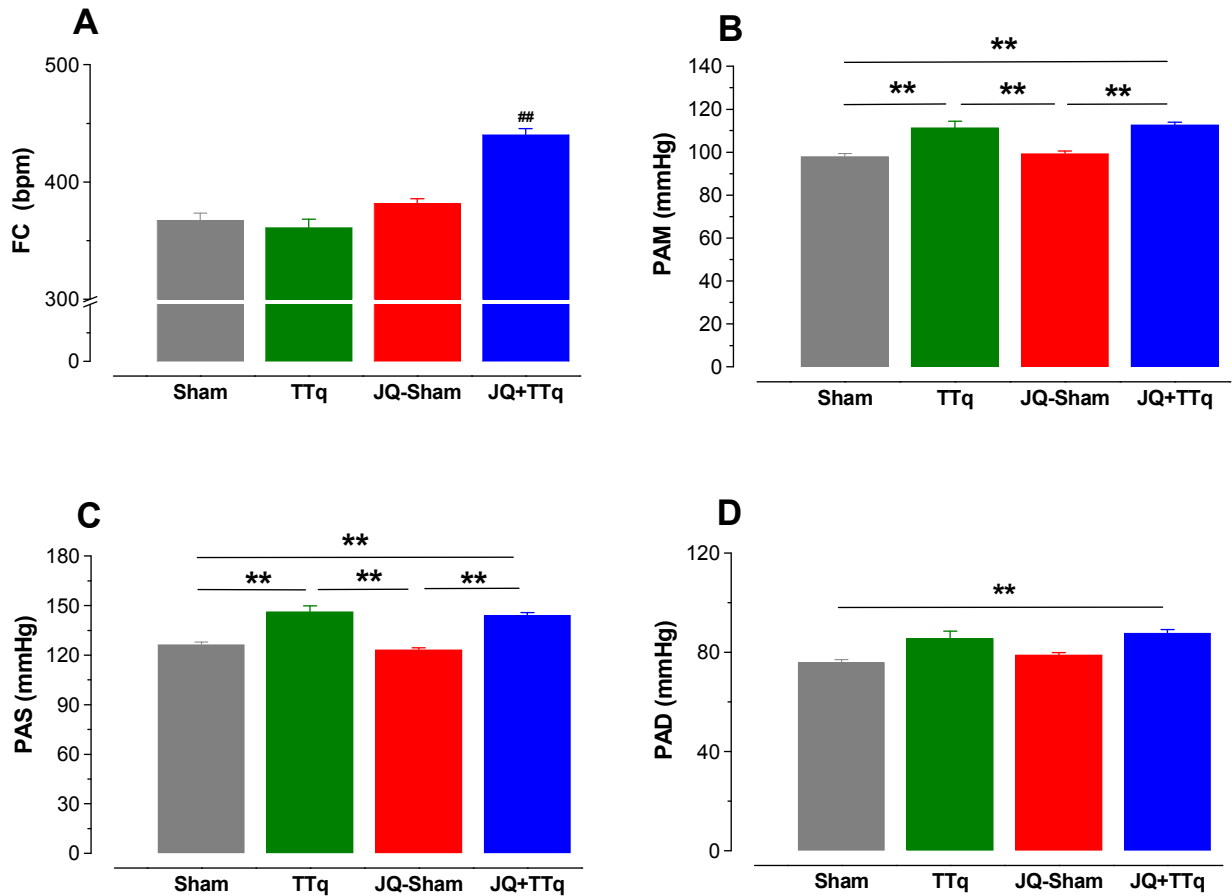


Figura 3 – Valores de frequência cardíaca (FC) (A), pressão arterial média (PAM) (B), pressão arterial sistólica (PAS) (C) e pressão arterial diastólica (PAD) (D), dos grupos Sham (n=20), animal com implante de tubo traqueal (TTq, n=20), animal com jaqueta e cirurgia fictícia (JQ-Sham, n=20) e animal com implante de tubo traqueal e jaqueta (JQ + TTq, n=20). ^{**}p<0,01 e ^{##}p<0,01 (diferença significativa em relação a todos os demais grupos do gráfico). A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

2.0 – Avaliação cardíaca

2.1 – Peso úmido e seco dos ventrículos direito e esquerdo

A figura 4 nos mostra os pesos seco e úmido da câmara ventricular direita (VD) e esquerda (VE) dos grupos Sham, TTq, Jq-Sham e JQ+TTq. Podemos observar na figura 4 A que os grupos TTq e JQ+TTq, apresentaram um aumento significativo de peso úmido do VD em relação aos animais controles Sham e JQ-Sham respectivamente ($0,0390^{**} \pm 0,0027$; $0,0322^{**} \pm 0,0010$; $0,0181 \pm 0,0007$; $0,0198 \pm 0,0004$ g/100g, $^{**}p<0,01$). Da mesma forma 4 B, observamos um aumento do peso seco do VD dos grupos TTq e JQ+TTq em relação aos animais controles Sham e JQ-Sham ($0,0088 \pm 0,0004^{**}$; $0,0087 \pm 0,0002^{**}$ g/100g ; $0,0051 \pm 0,0002$ e $0,005 \pm 0,0003$ g/100g; $^{**}p<0,01$).

A figura 4 C e 4 D nos mostram o peso do ventrículo esquerdo úmido e seco respectivamente. Não foi observada qualquer alteração significativa entre os grupos estudados.

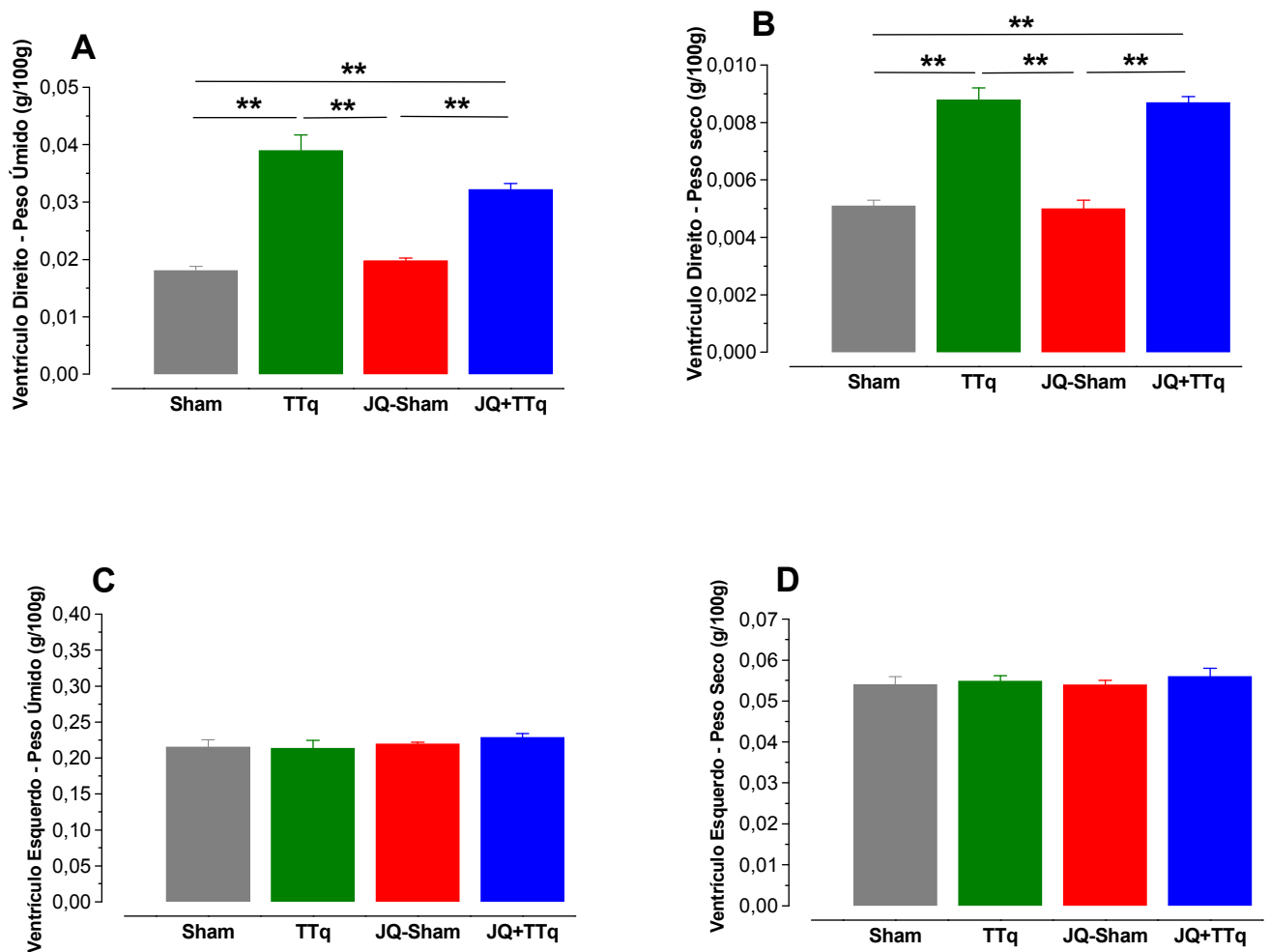


Figura 4 – Valores de peso úmido do ventrículo direito (A) e seco (B) respectivamente dos grupos Sham (n=20), animal com implante de tubo traqueal (TTq, n=20), animal com jaqueta e cirurgia fictícia (JQ-Sham, n=20) e animal com implante de tubo traqueal e jaqueta (JQ + TTq, n=20). Valores de peso úmido (C) e seco (D) do ventrículo esquerdo. **p<0,01. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

2.2 - Pressões Intracardíacas no átrio direito

Na figura 5 apresentamos os valores das pressões atriais direita representadas pelas ondas “a”, onda “c”, onda “x” e onda “v” de ratos Sham, TTq, Jq-Sham e JQ+TTq. Na figura 5 A podemos observar que a onda a, que corresponde à sístole atrial, ficou significativamente maior no grupo JQ+TTq em relação aos grupos controles Sham e JQ-Sham ($10 \pm 0,4^{**}$; $5 \pm 0,3$ e $5 \pm 0,1$ mmHg, respectivamente $^{**}p < 0,01$). Na figura 5 B observamos que a onda c, que corresponde ao abaulamento da válvula átrio ventricular tricúspide devido à força contrátil desenvolvida pelo VD foi significativamente maior no grupo JQ+TTq em relação aos grupos Sham e JQ-Sham ($6 \pm 0,2^{**}$; $5 \pm 0,3$ e $5 \pm 0,1$ mmHg; respectivamente $^{**}p < 0,01$). Na figura 5 C, apresentamos os valores da onda x que corresponde à pressão atrial decorrente do tracionamento do átrio direito em consequência do pico máximo de força no ventrículo direito por ocasião de sua sístole. Esta onda é representada por uma pressão negativa, como pode ser observada nos grupos Sham e JQ-Sham ($-4 \pm 0,1$ e $-3 \pm 0,2$ mmHg). No entanto, observamos que no grupo JQ+TTq esta apresentou-se invertida, isto é, ligeiramente positiva ($4 \pm 0,5^{**}$; $^{**}p < 0,01$).

A figura 5 D podemos observar os valores da onda “v” que corresponde ao enchimento do átrio durante a diástole atrial. Podemos observar que o grupo JQ+TTq apresentou valores significativamente aumentados em relação aos grupos Sham e JQ-Sham ($9 \pm 0,2^{**}$; $7 \pm 0,28$ e $7 \pm 0,20$ mmHg; respectivamente; $^{**}p < 0,01$).

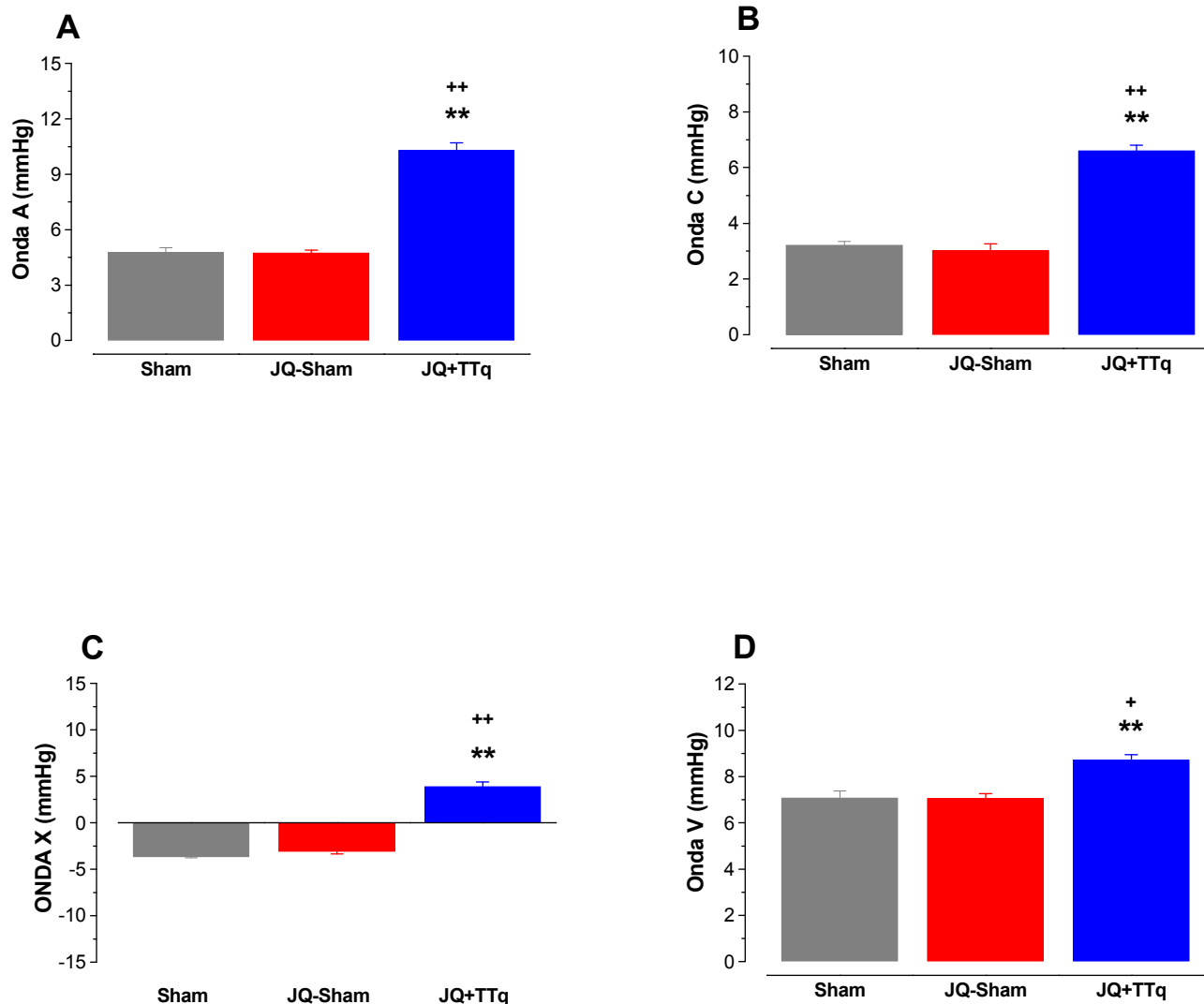


Figura 5 - Valores da onda a (A), onda C (B), onda X (C) e onda V (D) dos grupos Sham (n=10), Sham+jaqueta (JQ-Sham, n=10), animal com implante do tubo traqueal + jaqueta (JQ+TTq, n=10). ^{**}p<0,01 em relação aos animais Sham e ⁺p<0,05 e ^{**}p<0,01 em relação aos animais JQ-Sham. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

2.3 – Pressões intracardíacas do ventrículo direito

Na tabela I apresentamos os valores de pressão sistólica máxima (PSmáx), pressão diastólica inicial (PDI), pressão diastólica final (PDF), derivada de pressão sobre derivada de tempo positiva [dP/dT(+)], derivada de tempo sobre derivada de pressão negativa [dP/dT(-)] e a relação JQ+TTq/JQ-Sham do ventrículo direito nos grupos Sham (n=10), JQ-Sham (n=10) e JQ+TTq (n=10). Podemos observar que os valores de todas estas variáveis foram significativamente maiores no grupo JQ+TTq em relação aos demais grupos. Vale salientar os aumentos do grupo JQ+TTq em relação ao JQ-Sham, onde a PDI teve um aumento de 5 vezes e a PDF obteve um aumento de 3,2 vezes.

Tabela I - Valores de pressão sistólica máxima (PSmáx), pressão diastólica inicial (PDI), pressão diastólica final(PDF), dP/dT(+), dT/dT(-) e JQ+TTq / JQ-Sham do ventrículo direito de animais Sham, JQ-Sham e JQ+TTq

Parâmetros	Sham	JQ-Sham	JQ+TTq	JQ+TTq/JQ-Sham
Psmáx (mmHg)	25 ± 0,5	25 ± 0,6	49 ± 0,6 ^{**++}	1,9
PDI (mmHg)	1 ± 0,1	2 ± 0,1	8 ± 0,6 ^{**++}	5,0
PDF (mmHg)	5 ± 0,3	5 ± 0,2	17 ± 0,9 ^{**++}	3,2
dP/dT(+) (mmHg/s)	620 ± 5,8	640 ± 15,8	1050 ± 13,4 ^{**++}	1,6
dP/dT(-) (mmHg/s)	-670 ± 7,1	-650 ± 9,4	-1095 ± 29,4 ^{**++}	1,7

Os valores representam à média ± EPM. ** p<0,01, diferença significativa em relação ao grupo Sham. ++ p<0,01 diferença significativa em relação ao grupo JQ-Sham. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

2.4 – Pressões intracardíacas no ventrículo esquerdo

Na tabela II apresentamos os valores de PSmáx, PDI, PDF, dP/dt (+), dP/dt (-) e a relação JQ+TTq / JQ-Sham do ventrículo esquerdo. Não foram observadas alterações significantes entre os grupos estudados em relação as variáveis avaliadas.

Tabela II - Valores de pressão sistólica máxima (PSmáx), pressão diastólica inicial (PDI), pressão diastólica final(PDF), dP/dT(+), dT/dT(-) e JQ+TTq / JQ-Sham do ventrículo esquerdo de animais Sham, JQ-Sham e JQ+TTq

Parâmetros	Sham	JQ-Sham	JQ+TTq	JQ+TTq/JQ-Sham
Psmáx (mmHg)	120 ± 1,6	118 ± 1,1	119 ± 1	1,0
PDI (mmHg)	-1,5 ± 0,1	-1,4 ± 0,1	-1,53 ± 0,1	1,1
PDF (mmHg)	7 ± 0,1	7 ± 0,3	7 ± 0,2	1,1
dP/dT(+) (mmHg/s)	2820 ± 39,9	2780 ± 43	2783 ± 62,2	1,0
dP/dT(-) (mmHg/s)	-2814 ± 29	-2800 ± 37,6	-2791 ± 49,7	1,0

Tabela II: Valores PS do ventrículo esquerdo, PDI, PDF, dP/dT(+) e dT/dT(-) dos animais sham, JQ-Sham e JQ+TTq.

Os valores representam à média ± EPM. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

3.0 - Avaliação respiratória

Na figura 6 apresentamos os valores de volume corrente (ml.Kg^{-1}), frequência respiratória e ventilação pulmonar ($\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) dos grupos Sham, TTq, JQ-Sham e JQ+TTq. Na figura 6 A podemos observar que o volume corrente se tornou maior no grupo TTq em relação a todos os outros grupos, isto é, Sham, JQ-Sham, JQ+TTq, ($13 \pm 0,5^{**}$; $8 \pm 0,3$; $7 \pm 0,11$ e $6 \pm 0,16 \text{ ml.kg}^{-1}$; respectivamente $^{**}p < 0,01$). Quanto à frequência respiratória (6 B), podemos observar inicialmente que houve um aumento significativo nos valores do grupo TTq em relação aos grupos Sham e JQ-Sham ($142 \pm 5,7^{**}$; $123 \pm 2,1$ e $127 \pm 0,8 \text{ cpm}$; respectivamente $^{**}p < 0,01$). Também foi observado que o grupo JQ+TTq apresentou aumento significativo de frequência respiratória em relação a todos os demais grupos, Sham, TTq, JQ-Sham ($178^{###} \pm 1,3 \text{ cpm}$; respectivamente $^{###}p < 0,01$).

Finalmente, na figura 6 C, podemos observar que a ventilação pulmonar foi significativamente maior no grupo TTq em relação aos grupos Sham, JQ-Sham e JQ+TTq ($1875 \pm 120,8^{**}$; 964 ± 40 ; 1096 ± 31 e $877 \pm 17,3 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; respectivamente $^{**}p < 0,01$).

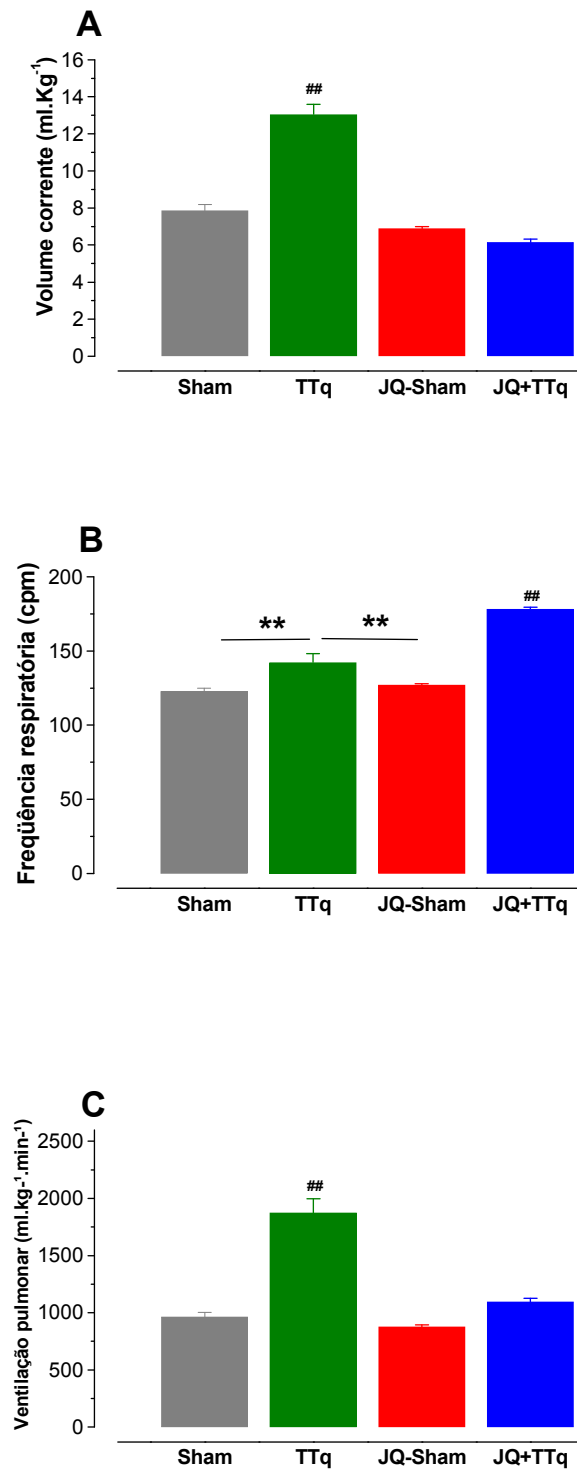


Figura 6 – Valores de volume corrente (A), freqüência respiratória (B) e ventilação pulmonar (C) nos grupos Sham (n=20), animal com implante de tubo traqueal (TTq, n=20), animal com jaqueta e cirúrgica fictícia (JQ-Sham, n=20) e animal com implante de tubo traqueal e jaqueta (JQ + TTq, n=20). ^{**}p<0,01 e ^{##}p<0,01 (diferença significativa em relação a todos os demais grupos do gráfico). A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

4.0 – Avaliação gasométrica

Na figura 7, está demonstrado graficamente os valores de pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), potencial hidrogeniônico e concentração de hidrogênio (pH e [H⁺]), saturação de hemoglobina (%) e concentração de bicarbonato de sódio (HCO₃⁻) dos grupos Sham, TTq, JQ-Sham e JQ+TTq.

Na figura 7 A, observamos que os valores de PaO₂ do grupo JQ+TTq foi significativamente menor do que os grupos Sham, TTq, e JQ-Sham ($73 \pm 1^{**}$; $89 \pm 1,1$; $86 \pm 3,1$ e $83 \pm 0,8$ mmHg; respectivamente $^{**}p < 0,01$).

Na figura 7 B, podemos observar que os valores de PaCO₂ do grupo JQ+TTq foi significativamente maior do que os grupos Sham, TTq e JQ-Sham ($43 \pm 0,4^{**}$; $36 \pm 0,8$; $38 \pm 0,7$ e $34 \pm 0,5$ mmHg; respectivamente $^{**}p < 0,01$).

Na figura 7 C, observamos que os valores de pH foram significativamente menores que os grupos TTq e JQ+TTq em relação aos grupos Sham e JQ-Sham ($7,35 \pm 0,007^{**}$; $7,37 \pm 0,005^{**}$; $7,40 \pm 0,01$ e $7,43 \pm 0,006$; respectivamente $^{**}p < 0,01$). Também apresentamos neste gráfico os valores da concentração de hidrogênio. Podemos observar que os grupos TTq e JQ+TTq apresentaram uma concentração maior de H⁺ que os grupos Sham e JQ-Sham ($44 \pm 0,7^{**}$; $42 \pm 0,4^{**}$; $39 \pm 0,9$ e $37 \pm 0,64$ nEq/L; respectivamente $^{**}p < 0,01$).

Quanto à saturação de oxigênio, na figura 7 D, podemos observar que o grupo TTq apresentou uma redução significativa de sua saturação em relação apenas ao grupo JQ-Sham ($96 \pm 0,3^*$ e $98 \pm 0,2$; respectivamente $^*p < 0,05$). O grupo JQ+TTq apresentou uma diminuição significativa em relação aos grupos Sham e JQ-Sham ($94 \pm 0,3^{**}$; $97 \pm 0,2$ e $97 \pm 0,1$; respectivamente $^{**}p < 0,01$).

Na figura 7 E, observamos que os animais TTq e JQ+TTq apresentaram valores significativamente aumentados de HCO_3^- em relação apenas ao grupo JQ-Sham ($27 \pm 0,6^{**}$; $28 \pm 0,2^{**}$ e $24 \pm 0,3$ mmol/l; respectivamente $^{**} p < 0,01$).

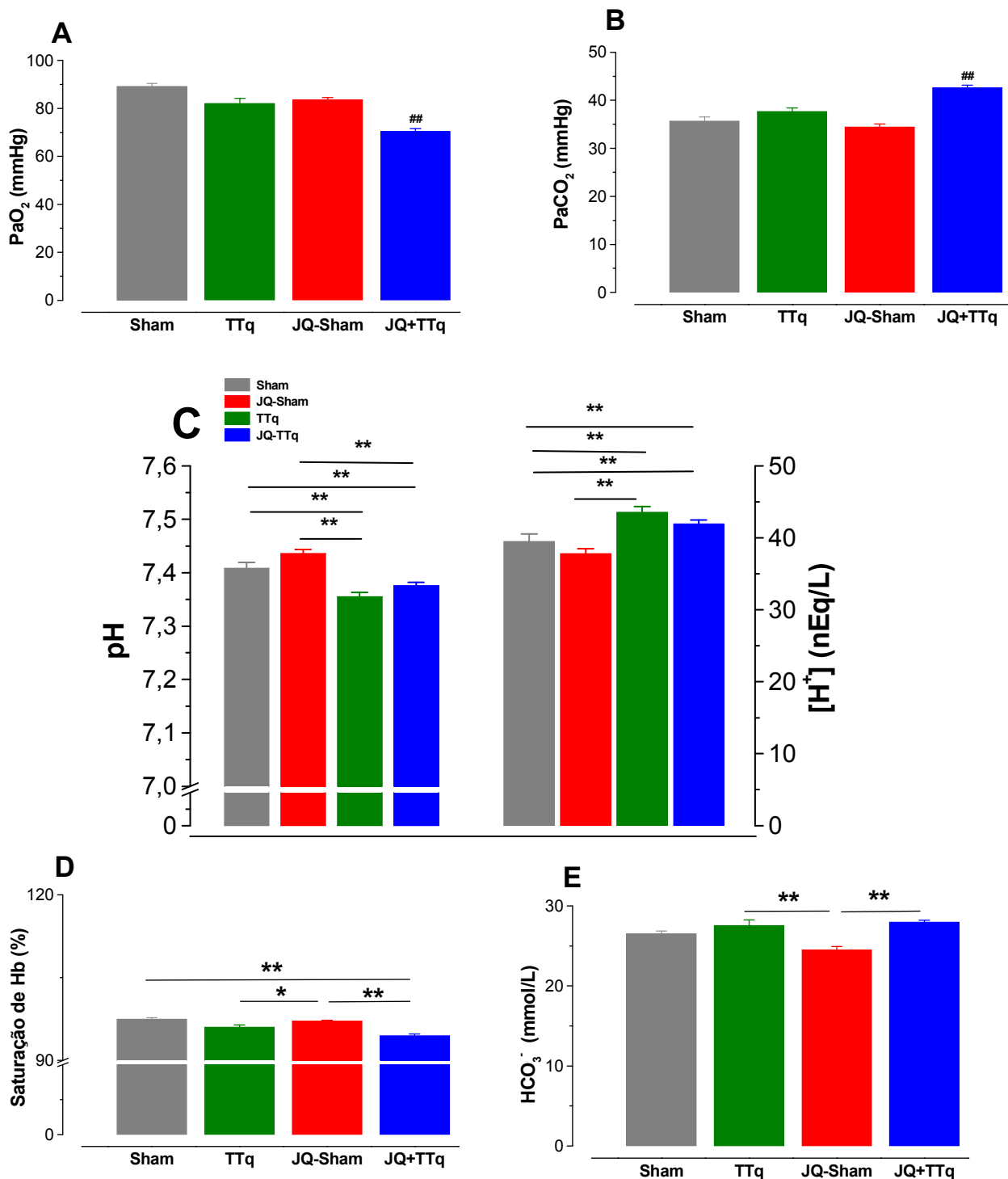


Figura 7 – Valores de pressão parcial de oxigênio (A), pressão parcial de dióxido de carbono (B), pH e concentração de hidrogênio (C), saturação de hemoglobina (D) e bicarbonato de sódio (E) dos grupos Sham (n=20), animal com implante de tubo traqueal (TTq, n=20), animal com jaqueta e cirúrgica fictícia (JQ-Sham, n=20) e animal com implante de tubo traqueal e jaqueta (JQ + TTq, n=20). *p<0,05 e **p<0,01 e ^{##}p<0,01 (diferença significativa em relação a todos os demais grupos do gráfico). A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

5.0 – Avaliação dos reflexos cardiovasculares

5.1 – Barorreflexo

Na figura 8 apresentamos as barocurvas e a 1ª derivada logística sigmoidal dos ratos dos grupos Sham, JQ-Sham e JQ+TTq. O deslocamento da curva a direita e o seu achatamento refletem exatamente o aumento da PA_{50} e a diminuição do ganho barorreflexo no grupo JQ+TTq. Na tabela III estão apresentados os valores dos parâmetros das barocurvas. Observamos inicialmente que houve um aumento significativo no platô de bradicárdica do grupo JQ+TTq em relação aos dois grupos controles Sham e JQ-Sham. O platô de taquicardia não apresentou diferença estatística entre os grupos estudados. Em relação à amplitude, foi observada uma redução significativa no grupo JQ+TTq, enquanto que a PA_{50} foi significativamente aumentada em relação aos demais grupos. Em relação ao ganho, observamos que este foi significativamente atenuado no grupo JQ+TTq, o qual pode ser também observado na figura 8 B, onde plotamos o ganho em função dos valores de PAM na forma da curva que representa a 1ª derivada logística sigmoidal.

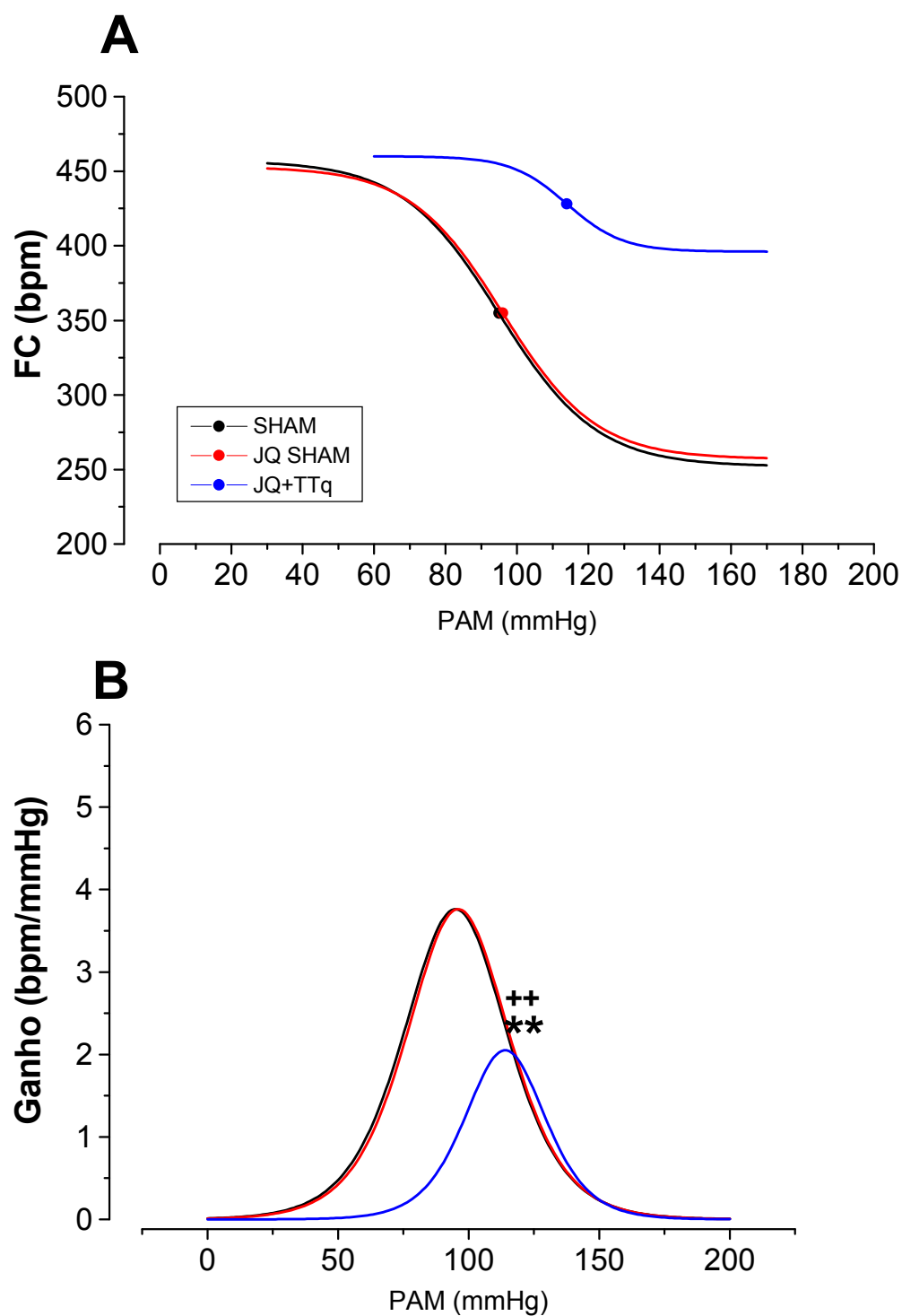


Figura 8 - Gráfico representativo das barocurvas e ganho do barorreflexo do grupo Sham, JQ-Sham e JQ+TTq. ** $p < 0,01$, diferença significativa em relação ao grupo Sham. ++ $p < 0,01$ diferença significativa em relação ao grupo JQ-Sham. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

Tabela III: valores do platô de bradicardia, platô de taquicardia, amplitude, PA₅₀ (mmHg) e do ganho do barorreflexo (bpm/mmHg) de animais Sham, JQ-Sham e JQ+TTq.

Parâmetros	Sham	JQ-Sham	JQ+TTq
Platô de Bradicardia (bpm)	251,5 ± 8,9	257,3 ± 5,9	395,7 ± 8,8 ^{***}
platô de taquicardia (bpm)	456,5 ± 19,9	453,3 ± 11	459,6 ± 16
amplitude (bpm)	200,3 ± 14,3	197,0 ± 5,6	85 ± 7,5 ^{***}
PA ₅₀ (mmHg)	94,7 ± 1,6	96,0 ± 1,6	113,5 ± 2,6 ^{***}
Ganho (bpm/mmHg)	-3,3 ± 0,3	-3,3 ± 0,2	-1,8 ± 0,1 ^{***}

Os valores representam a média ± EPM. ** p<0,01, diferença significativa em relação ao grupo Sham. ⁺⁺ p<0,01 diferença significativa em relação ao grupo JQ-Sham. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

5.2 – Reflexo Bezold-Jarisch

Na figura 9 apresentamos os valores das alterações de PAM e FC de animais submetidos a injeções aleatórias de fenilbiguanida (FBG) (1, 5, 3, 6, 12, e 24 $\mu\text{g/ml}$, IV) em animais Sham, JQ-Sham e JQ+TTq. Podemos observar inicialmente que a injeção de FBG promoveu resposta hipotensora e bradicárdica de forma dependente nos grupos Sham e JQ-Sham. Observamos ainda que o grupo JQ+TTq apresentou uma significativa atenuação da resposta hipotensora e bradicárdica à ativação do reflexo Bezold-Jarisch em relação aos grupos Sham e JQ-Sham.

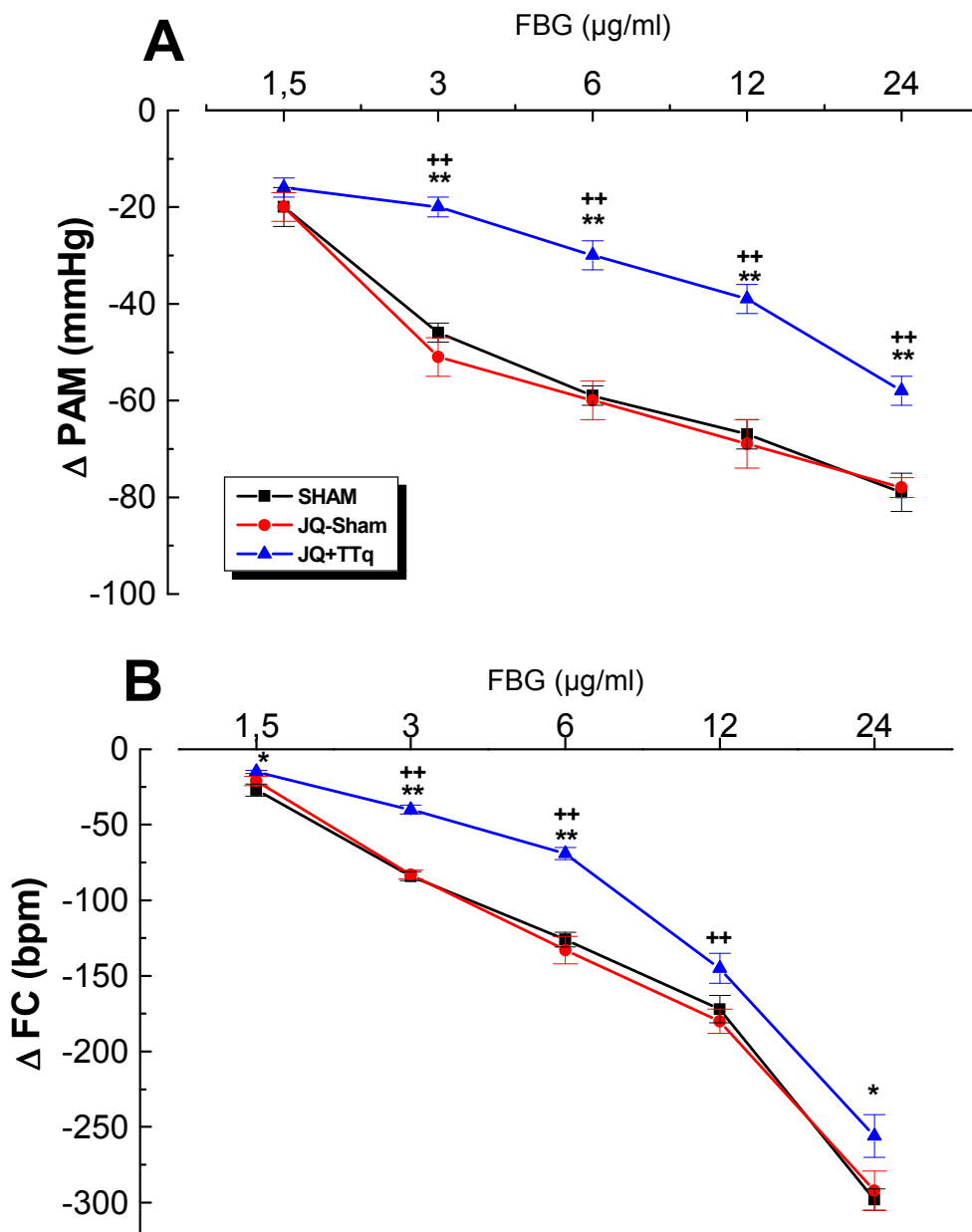


Figura 9 – Valores de alteração de pressão arterial média e freqüência cardíaca dos animais Sham (n=8), JQ-Sham (n=8) e JQ+TTq (n=8) mediante injeções de fenibuganida nas doses de 1,5, 3, 6, 12 e 24 μg/ml. *p<0,05, **p<0,01 em relação aos animais Sham e ++p<0,01 em relação aos animais JQ-Sham. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

5.3 – Quimiorreflexo

Na figura 10 apresentamos as alterações de PAM e FC promovidas pelas injeções em ordem aleatória de cianeto de potássio (KCN) nas doses de 10, 20, 40 e 80 $\mu\text{g}/0,05$ ml (IV) nos grupos de animais Sham, JQ-Sham e JQ+TTq. Inicialmente podemos observar que as injeções de KCN promoveram respostas pressoras e bradicárdicas dose dependente em todos os grupos estudados. Podemos observar ainda que o grupo JQ+TTq apresentou um discreto porém significativo aumento da resposta pressora nas doses de KCN de 10 e 20 μg (Figura 10 A). Além disso, significativas atenuações na resposta bradicárdica foram observadas nas doses de 40 e 80 μg (Figura 10 B).

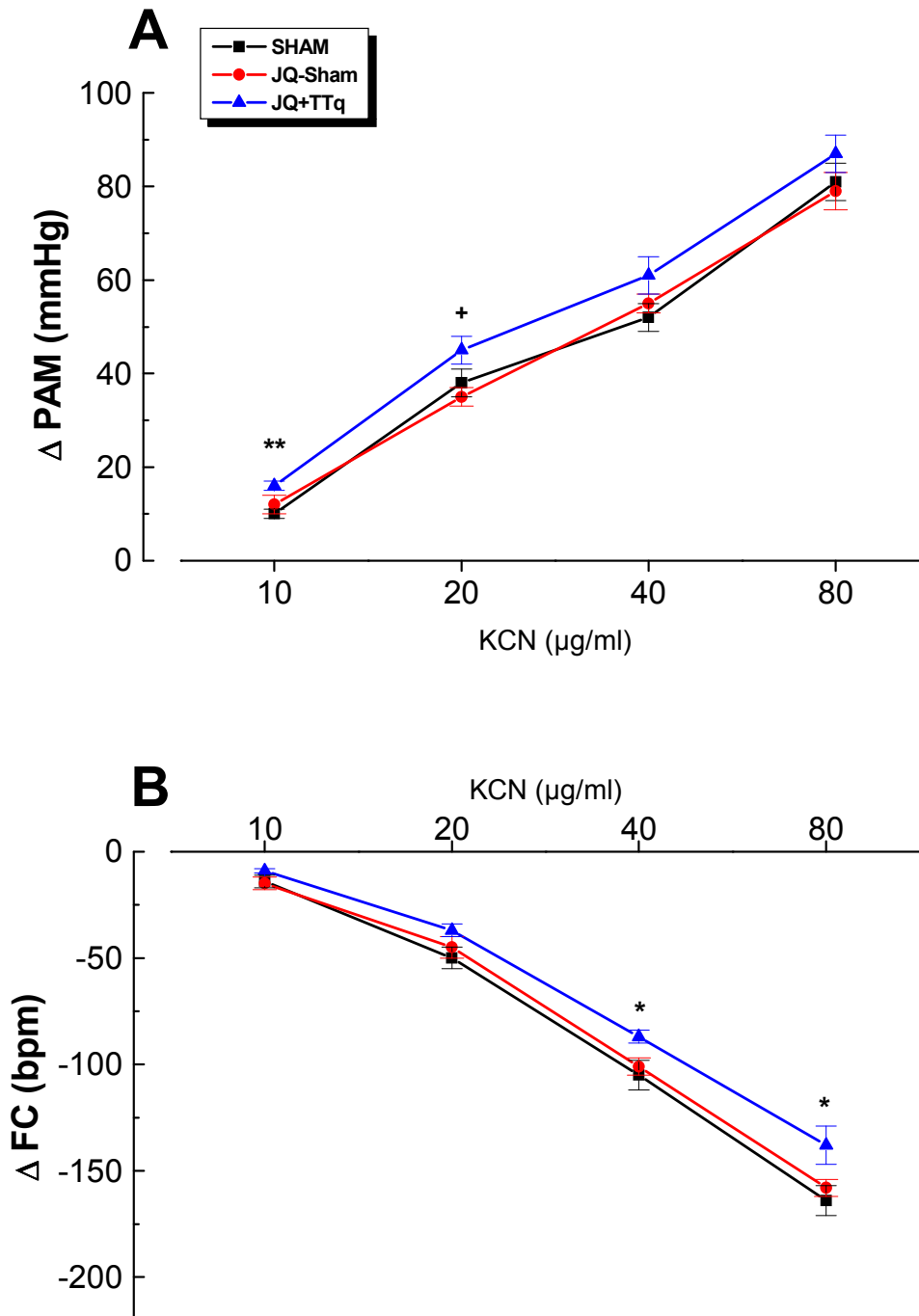


Figura 10 – Valores de alteração de pressão arterial média e frequência cardíaca dos animais Sham (n=8), JQ-Sham (n=8) e JQ+TTq (n=8) mediante injeções de KCN nas doses de 10, 20,40 e 80 μ g/ml. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ em relação aos animais Sham e # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ em relação aos animais JQ-Sham. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

6.0 – Bloqueios autonômicos

Na figura 11 apresentamos os valores de FC obtidos antes e após os bloqueios autonômicos com atenolol e metil-atropina dos grupos Sham, JQ-Sham e JQ+TTq dias, representando uma estimativa da atividade simpática e parassimpática destes animais.

Podemos observar inicialmente, que o bloqueio com atenolol promoveu reduções similares na FC basal dos grupos Sham e JQ-Sham, sugerindo que o componente simpático entre estes apresenta magnitude equivalente. No entanto podemos observar que o grupo JQ+TTq apresentou uma redução da FC significativamente maior após o bloqueio com atenolol em relação aos grupos controles, sugerindo uma maior atividade do componente simpático sobre a FC. Observamos ainda que o bloqueio combinado atenolol + metil-atropina promoveu elevações similares da FC basal entre os grupos Sham e JQ-Sham. No entanto, apenas uma discreta elevação da FC basal foi observada após o bloqueio combinado no grupo JQ+TTq. Se comparado aos demais grupos, estes resultados mostram uma menor atividade do componente parassimpático sobre as FC no grupo JQ+TTq.

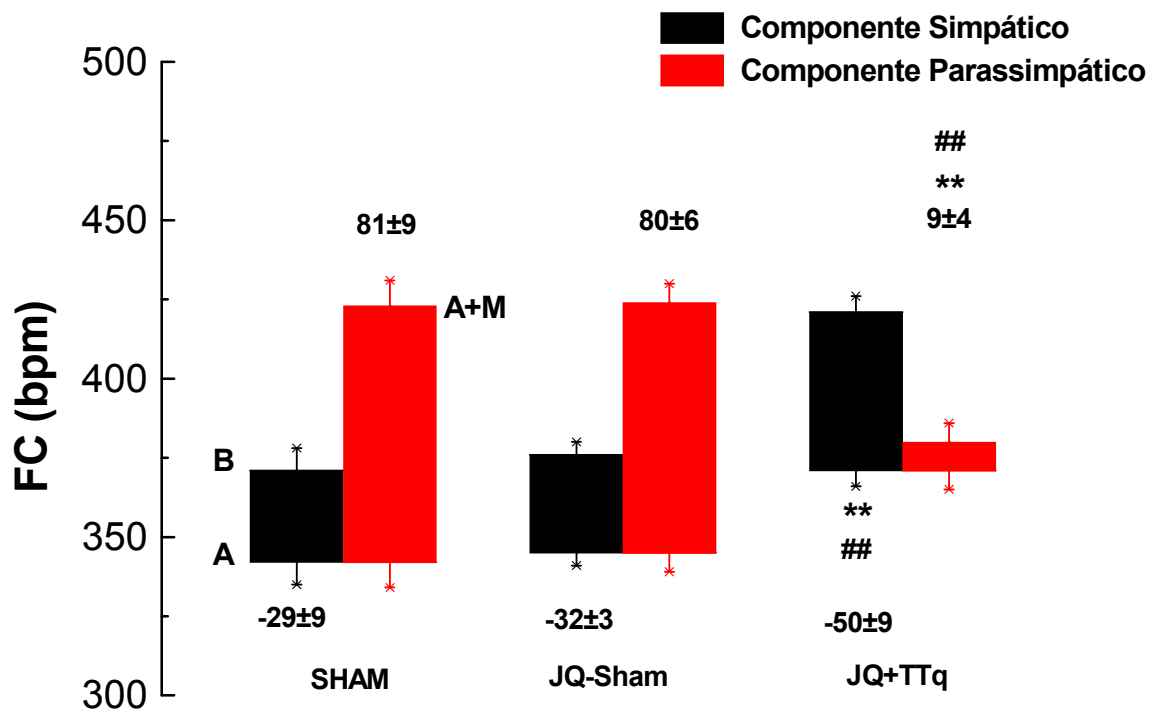


Figura 11 - Valores de alteração da frequência cardíaca mediante administração de atenolol e metil-atropina Sham (n=8), JQ-Sham (n=8) e JQ+TTq (n=8). B=basal; A=atenolol; A+M=atenolol + Metil-Atropina. **p<0,01 em relação ao grupo Sham e ##p<0,01, quando comparado ao grupo JQ-Sham. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

7.0 – Remoção dos quimiorreceptores carotídeos em ratos submetidos ao implante do tubo traqueal

Estes protocolos experimentais foram realizados com o objetivo de avaliarmos o papel dos QP nos ajustes cárdio-respiratórios dos animais submetidos ao implante do tubo traqueal. Para tanto, durante o mesmo procedimento cirúrgico para implante do tubo traqueal e jaqueta torácica, foi feita a cirurgia para remoção dos quimiorreceptores carotídeos. As avaliações respiratórias, cardiovasculares e gasométricas foram feitas 1 dia após a remoção dos quimiorreceptores. Como grupo controle, em um grupo distinto de animais, foi feito o implante de tubo traqueal e jaqueta, sem remoção dos quimiorreceptores. Estes animais também foram avaliados no dia seguinte as cirurgias (JQ+TTq 1 dia).

7.1 – Avaliação respiratória

Na figura 12 A, apresentamos os valores de volume corrente dos grupos JQ+TTQ 1 dia e JQ+TTq RQP. Podemos observar que não houve alteração significativa no volume corrente entre os grupos estudados.

Na figura 12 B apresentamos os valores de FR desses animais. Como podemos observar, o grupo JQ+TTq 1 dia apresentou valores significativamente maiores de FR em relação ao grupo JQ+TTq RQP ($180,5 \pm 2,6^{**}$ e $112,1 \pm 0,9$ cpm, respectivamente $^{**}p < 0,01$).

Na figura 12 C, podemos observar que os valores de ventilação pulmonar dos grupos JQ+TTq 1 dia foram significativamente maiores em relação ao grupo JQ+TTq RQP ($1355,4^{**} \pm 82,7$ e $779,5 \pm 45,5$; $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{Kg}^{-1}$; respectivamente $^{**}P < 0,01$).

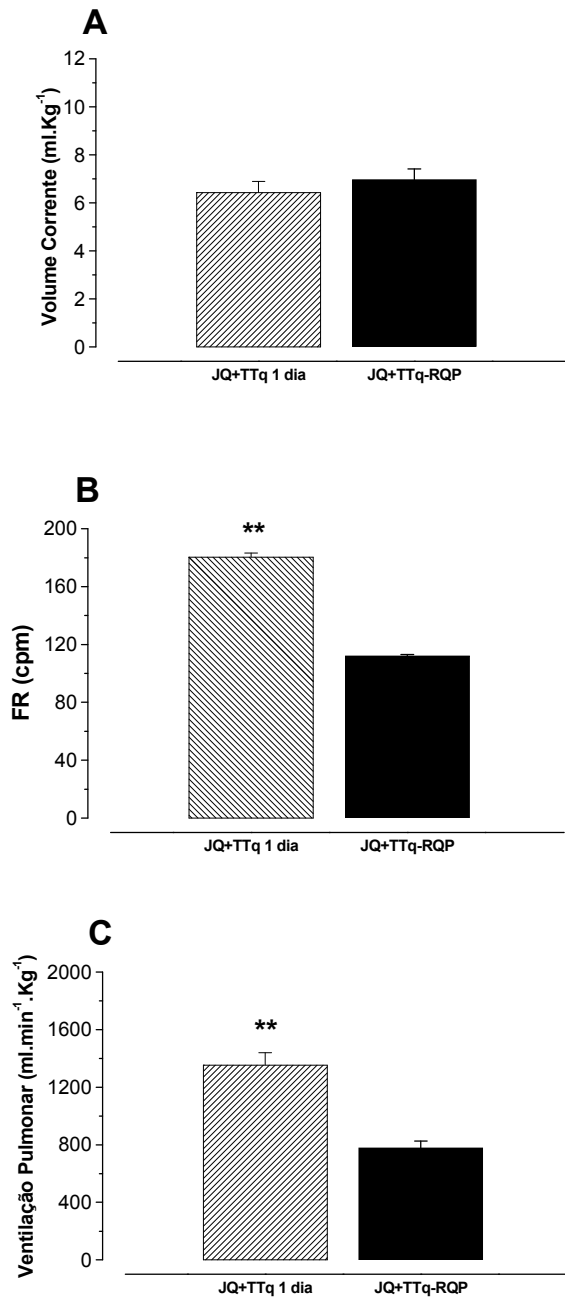


Figura 12 - Valores de volume corrente (A), frequência respiratória (B) e ventilação pulmonar (C) dos grupos JQ+TTq 1 dia (n=10) e JQ+TTq RQP (n=10). *p<0,01 em relação ao grupo JQ+Ttq RQP. **p<0,01 em relação ao grupo JQ+TTq RQP. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

7.2 – Avaliação cardiovascular

A figura 13 mostra os valores de PAM, FC, PAS e PAD de ratos JQ+TTq 1 dia e JQ+TTq RQP. Conforme a figura 13 A, observamos que não houve alteração significativa nos valores de PAM entre os grupos estudados. Em relação à frequência cardíaca (figura 13 B) observamos que os grupos JQ+TTq RQP teve seus valores significativamente diminuídos em relação ao grupo JQ+TTq 1 dia ($358 \pm 6,9^{**}$ e $457 \pm 3,5$ bpm, respectivamente $^{**}p < 0,01$). Em relação aos valores de PAS (figura 13 C) e PAD (figura 13 D) não observamos alterações significativas entre os grupos estudados.

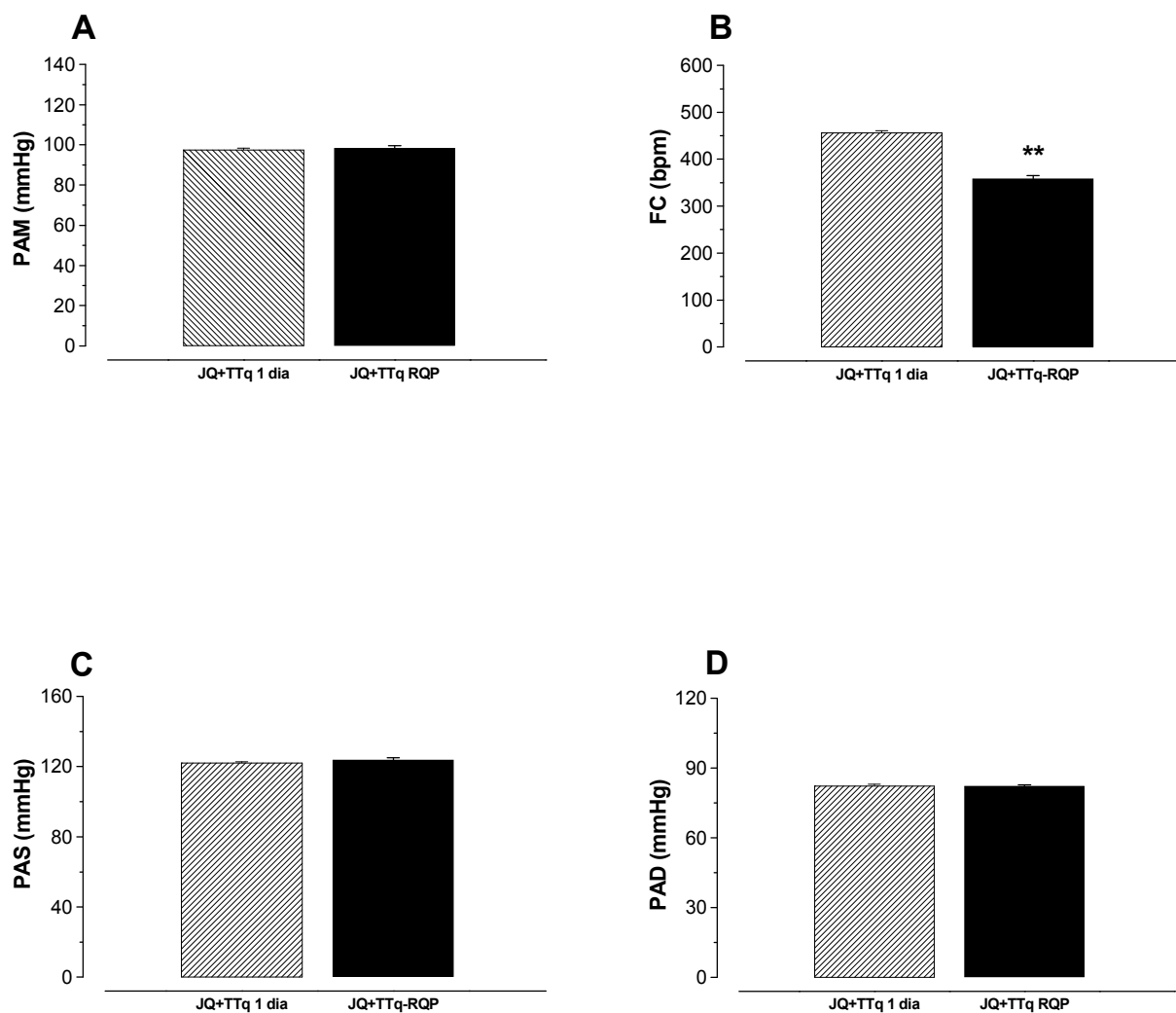


Figura 13 - Valores de pressão arterial média (A), frequência cardíaca (B), pressão arterial sistólica (C) e pressão arterial diastólica (D) dos grupos JQ+TTq 1 dia (n=10) e JQ+TTq RQP (n=10). **p<0,01 em relação ao grupo JQ+TTq RQP. **p<0,01. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

7.3 – Avaliação gasométrica

Na figura 14 estão representados os valores de pressão parcial de oxigênio (PaO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), potencial hidrogeniônico (pH), concentração de íons hidrogênio [H⁺], % de saturação da hemoglobina (Sat%) e íons bicarbonato (HCO₃⁻).

No figura 14 A, estão representados os valores da PaO₂. Podemos observar que o grupo JQ+TTq RQP apresentou valores significativamente menores quando comparado ao grupo JQ+TTq 1 dia ($71^{**} \pm 0,6$ e $87 \pm 1,4$ mmHg, respectivamente $^{**}p < 0,01$).

Na figura 14 B observamos que os valores de PaCO₂ dos animais JQ+TTq RQP foram significativamente maiores se comparados ao grupo JQ+TTq 1 dia ($54,3^{**} \pm 1,9$ e $43 \pm 0,4$ mmHg, respectivamente $^{**}p < 0,01$).

Na figura 14 C, estão representados os valores de pH e [H⁺]. Podemos observar que o grupo JQ+TTq RQP apresentou valores significativamente menores de pH em relação ao grupo JQ+TTq 1 dia ($7,29 \pm 0,01^{**}$ e $7,39 \pm 0,01$ respectivamente, $^{**}p < 0,01$). Os valores da [H⁺], por sua vez, foram significativamente maiores no grupo JQ+TTq RQP em relação ao grupo JQ+TTq 1 dia ($50 \pm 0,6^{**}$ e $39,7 \pm 0,5$ nEq/L; $^{**}p < 0,01$).

Na figura 14 D apresentamos os valores de % de saturação de Hb. Podemos observar que o grupo JQ+TTq RQP apresentou valores significativamente menores em relação aos grupos JQ+TTq 1 dia ($96,8^{**} \pm 0,3$ e $97,15 \pm 0,1$ %, respectivamente $^{**}p < 0,01$).

Na figura 14 E está representado os valores de HCO_3^- dos grupos estudados e podemos observar que não houve diferença significativa entre os grupos estudados.

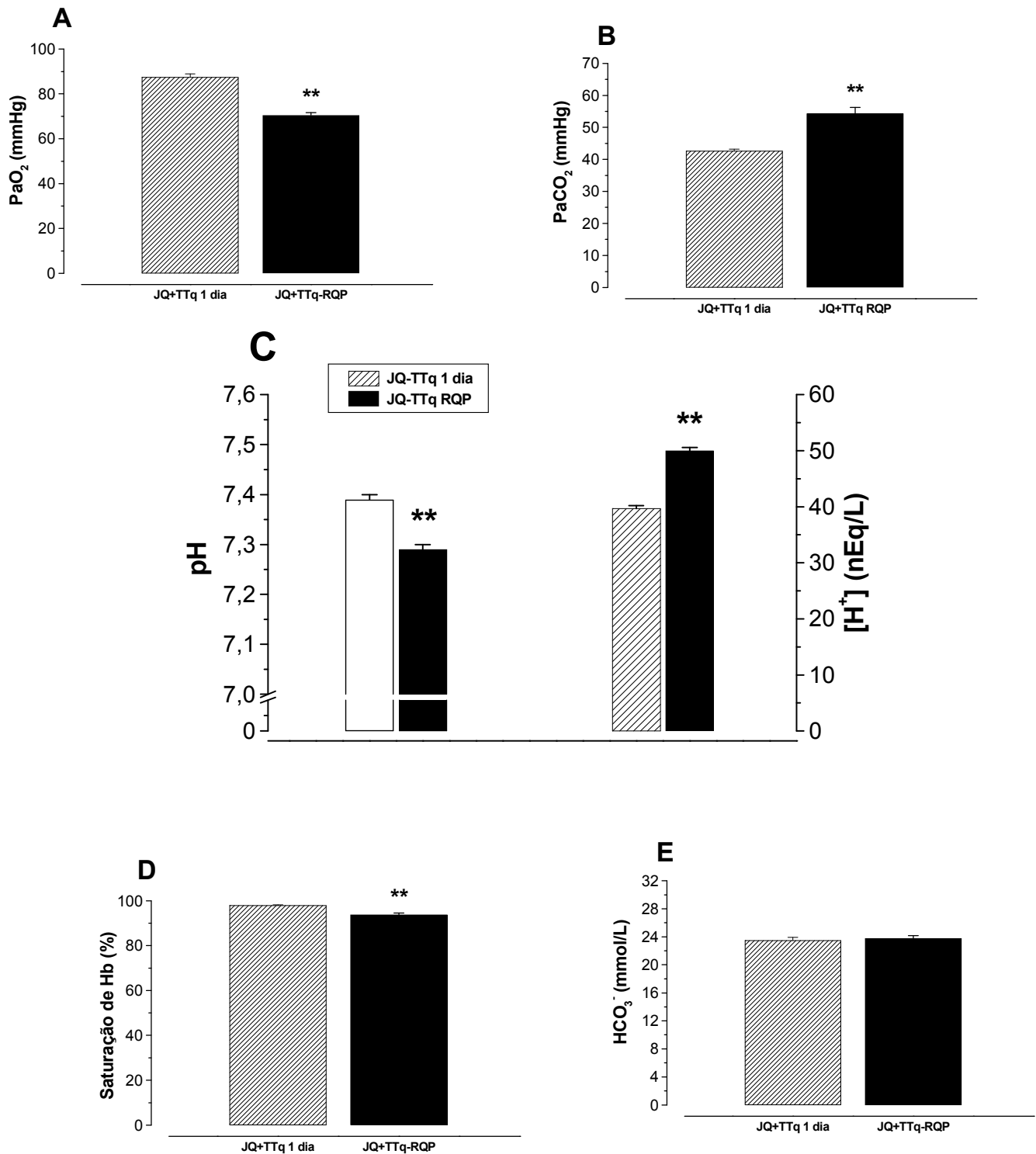


Figura 14 - Valores de pressão parcial de oxigênio (A), pressão parcial de dióxido de carbono (B), pH e concentração de íons de H⁺ (C), saturação de hemoglobina (D) e concentração de íons bicarbonato (E) dos grupos JQ+TTq 1 dia (n=10) e JQ+TTq RQP (n=10). **p<0,01 em relação ao grupo JQ+TTq RQP. **p<0,01 em relação ao grupo JQ+TTq 1 dia. A análise estatística utilizada foi o método de Análise de Variância (ANOVA) com *pos hoc* de Tukey.

8.0 – Peso corporal

Na figura 15 apresentamos os valores de peso corporal dos animais dos grupos Sham, JQ-Sham, TTq, JQ+TTq, JQ+TTq 1 dia e JQ+TTq RQP. Podemos observar que os grupos TTq, JQ+TTq e JQ+TTq RQP tiveram diminuição significativa do peso seco em relação ao seu peso inicial (259 ± 2 e $238 \pm 4^{**}$; 262 ± 1 e $251 \pm 1^{**}$; 258 ± 3 e $250 \pm 3^{**}$; respectivamente; $^{**}p < 0,01$).

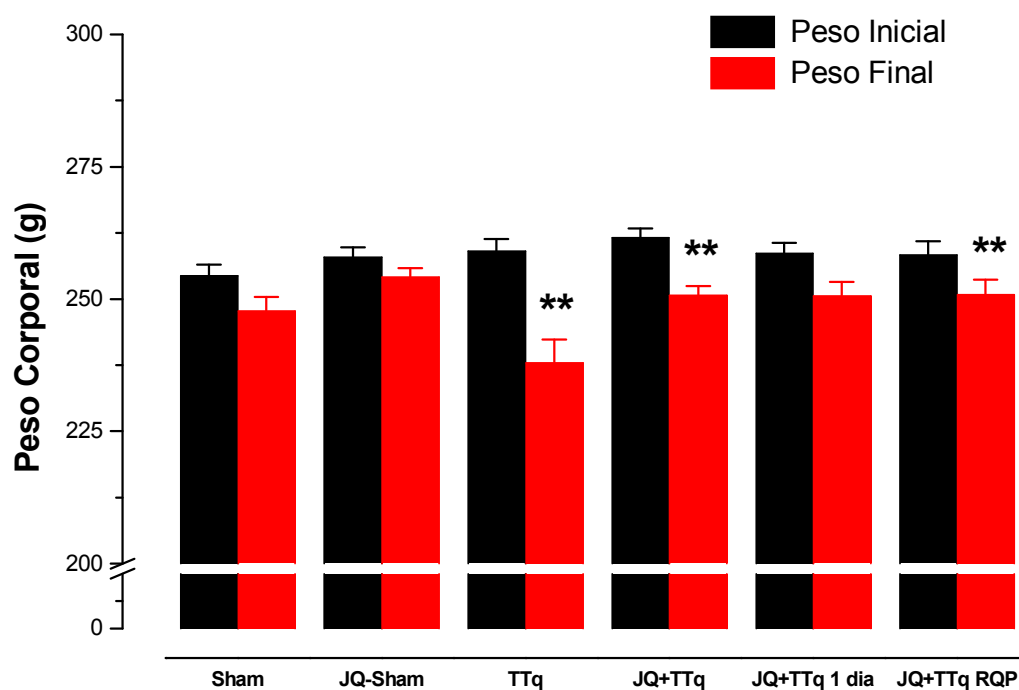


Figura 16 - Peso corporal dos animais dos grupos Sham, JQ-Sham, TTq, JQ+TTq, JQ+TTq 1 dia e JQ+TTq RQP. $^{**}p < 0,01$ em relação aos respectivos pesos iniciais. A análise estatística utilizada foi o teste t de *Student* pareado.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que o modelo de aumento de resistência ao fluxo aéreo traqueal+jaqueta torácica (JQ+TTq) em ratos para o desenvolvimento da HP promoveu uma série de alterações caracterizadas por: a) aumento das pressões arteriais (média, sistólica e diastólica); b) aumento da frequência cardíaca c) aumento da frequência respiratória; d) aumento do peso da câmara ventricular direita (*Cor Pulmonale*); e) acidose respiratória; f) hipercapnia; g) hipóxia; h) diminuição da porcentagem de saturação da hemoglobina; i) aumento da concentração de bicarbonato de sódio; j) aumento das pressões desenvolvidas pelas câmaras cardíacas direita; k) atenuação do ganho barorreflexo; l) atenuação do reflexo Bezold-Jarisch; m) exacerbação da resposta pressora e atenuação da bradicardia quimiorreflexas; n) exacerbação da atividade do componente simpático e diminuição da atividade do componente parassimpático e o) diminuição do peso corporal.

O modelo de HP proposto pelo presente trabalho pode ser de grande relevância para o estudo dos mecanismos fisiopatológicos observados nesta doença. Apesar dos estudos já realizados em humanos, as alterações decorrentes da HP sobre os sistemas cardiovascular e respiratório não são totalmente conhecidas. Ao nível experimental, vários estudos têm buscado caracterizar as alterações morfológicas da doença, particularmente sobre o sistema respiratório. Entretanto, outros aspectos de igual relevância, tal como os mecanismos fisiopatológicos, têm sido menos estudados. Sendo assim, estudos criteriosos buscando-se evidenciar as alterações cárdio-respiratórias decorrentes da doença se fazem necessários.

O modelo experimental de ratos apresentado no presente estudo é único em sua metodologia, visto que os modelos existentes para o desenvolvimento da HP disponíveis na literatura utilizam substâncias químicas, tais como: fumaça de cigarro, dióxido sulfúrico e endotoxinas (Drazen et al., 1999; Nikula e Green, 2000), além de elastase pancreática, papaína intratraqueal, inalação de agentes nocivos e injeção intravenosa de tripsina (Reichart et al., 1992; Shiraishi M, 1996; March et al., 2000; Fehrenbach, 2003), enquanto que o presente estudo promove o desenvolvimento da HP através da forma mecânica.

Este modelo baseia-se no princípio de que a implantação do tubo traqueal promove um aumento da resistência ao fluxo aéreo expiratório, funcionando como uma válvula “unidirecional” que dificulta a saída do ar dos alvéolos pulmonares, de tal forma que o ar ficaria retido nos pulmões, causando uma elevação da pressão intra-alveolar. Este aumento teria um efeito direto sobre o parênquima pulmonar, comprimindo-o, e acarretando um aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, inicialmente sobre os capilares pulmonares, e posteriormente, sobre as arteríolas pulmonares. A partir destas alterações, uma série de mecanismos respiratórios e cardiovasculares são ativados na tentativa de corrigir os efeitos da diminuição da perfusão capilar, culminando em hipóxia crônica, que por sua vez, desencadeia outros mecanismos que retroalimentam estas disfunções respiratórias, bem como os mecanismos de adaptação cardiovascular. Dentre as várias alterações importantes que foram evidenciadas neste estudo, destacam-se a hipertensão pulmonar e a hipertrofia ventricular direita, que fazem com que este modelo possa de ser de

grande utilidade para o estudo desta doença, ainda pouco entendida e com poucas opções terapêuticas para o seu tratamento.

O presente modelo teria ainda algumas vantagens em relação aos químicos no que se refere ao fato de promover a HP sem que haja lesões primárias causadas pelos próprios agentes químicos, uma vez que as lesões/alterações do sistema respiratório seriam devido às alterações da mecânica/fluxo aéreo. Além disso, possui um menor custo financeiro, além do fato das alterações cardiovasculares serem exclusivamente em consequência de desordens respiratórias.

Como mencionado anteriormente, a implantação da jaqueta de borracha no tórax do animal não teve o objetivo de restringir a ventilação do animal, mas sim limitar a expansão da caixa torácica. O implante desta jaqueta foi considerado após realizarmos os registros respiratórios dos animais que tiveram apenas o implante do tubo traqueal (TTq). Observamos que estes animais dobraram o valor do volume corrente em relação aos animais Sham. Possivelmente, a magnitude deste aumento foi possível devido a constituição da caixa torácica destes animais, que apresenta-se constituída principalmente de tecido cartilaginoso, o que confere uma maior complacência, se comparada ao organismo humano, que possui uma constituição óssea. Assim, no intuito de limitarmos esta expansão e termos um modelo que se aproximasse das patologias respiratórias que acomete o organismo humano, é que implantamos a jaqueta.

1.0 – Avaliações hemodinâmicas

As alterações de PA e FC basais foram um achado importante neste estudo. Nossos resultados mostraram que os valores de PAM, PAS e PAD, bem como de FC, apresentaram-se aumentados nos animais JQ+TTq. Estudos anteriores de Sanyal e Ono (2002) também mostraram um aumento significativo na FC média de ratos com HP, porém tratados com monocrotalina (MCT). Entretanto, a literatura mostra resultados controversos, como os estudos de Kato et al. (2003) que não encontraram diferenças significativas, tanto na FC basal, como na PAM de animais com HP também tratados com MCT. A ausência de diferença estatística nos valores médios da PAM em ratos tratados com MCT também foi relatada por estudos de Prié et al. (1998), Inoue et al. (2002) e Schermuly et al. (2005). Estudos recentes do nosso laboratório utilizando a MCT para induzir a HP também não apresentaram elevações na PAM basal, enquanto que a FC foi significativamente aumentada (Mauad e Paganotti, 2005). Deve ser salientado, que não há estudos na literatura que tenham utilizado um modelo mecânico semelhante ao proposto neste estudo, motivo pelo qual comparamos com os estudos que fizeram à avaliação cardiovascular, porém utilizando o modelo da MCT. Obviamente, que a metodologia diferente empregada entre estes estudos (MCT vs. implante de tubo traqueal) é o principal motivo para as diferenças observadas.

Algumas hipóteses poderiam ser consideradas para explicarmos os achados do presente estudo relativo ao aumento da PA, tais como: a) um aumento da atividade eferente simpática; b) hipoxemia crônica; c) aumento do débito cardíaco

(DC); d) aumento da expressão de receptores de angiotensina (AT_1) e secreção de endotelina.

Em relação à primeira hipótese, de fato, nossos resultados mostraram, através de bloqueios autonômicos com atenolol e metil-atropina, que este componente está aumentado no grupo JQ+TTq. Este aumento da atividade simpática poderia estar sendo desencadeado por vários fatores, sendo a hipóxia crônica, um dos principais, a qual promoveria a estimulação dos quimiorreceptores periféricos (QP). Além da participação deste reflexo, deve ser considerado ainda a diminuição do ganho barorreflexo observada nestes animais, que poderia estar contribuindo para a elevação da atividade deste componente autonômico.

Em relação à hipoxemia crônica, tem sido observado em estudos clínicos com humanos, que esta promove a elevação da PA e da atividade simpática (Vélez-Roa, 2004; Leuenberger e Gray, 2005). Alguns estudos também mostraram que ocorre um aumento do hematócrito em situações hipóxicas (policitemia), o que promoveria um aumento da viscosidade sangüínea, e conseqüentemente, contribuiria para o aumento da PA (Bradford, 1999; Corno, 2003).

No que diz respeito ao DC, o aumento deste parâmetro não pode ser descartado, uma vez que observamos a presença de taquicardia nos animais JQ+TTq, o que elevaria o DC e, conseqüentemente, a PA. Deve ser considerado ainda, o aumento do DC devido ao aumento do retorno venoso. Este, por sua vez, estaria aumentado devido a uma provável venoconstrição, mediada pela atividade simpática aumentada, e ainda, devido a uma provável hipóxia tecidual, que causaria

um aumento do fluxo sanguíneo para os tecidos e conseqüente aumento do retorno venoso.

No que diz respeito aos receptores de angiotensina (AT_1), tem sido observado que a hipóxia promove o aumento da expressão destes receptores, os quais mediarão um efeito vasoconstritor nas artérias de resistência e conseqüente aumento da PA (Chassagne & Teiger, 1999). Um mecanismo semelhante deve ser considerado em relação à secreção de endotelina, um potente vasoconstritor, que estaria sendo mais secretado na hipóxia (Weigand, 2005).

Por outro lado, em relação ao aumento de FC basal observado nos animais JQ+TTq, as seguintes hipóteses poderiam ser consideradas: a) aumento considerável da frequência respiratória; b) aumento da atividade do componente simpático e c) ativação do reflexo de Bainbridge.

A modulação de parâmetros cardiovasculares pelo sistema respiratório, tal como a FC, tem sido proposta por inúmeros investigadores ao longo das últimas décadas. Uma relação direta entre a atividade respiratória e a inibição de respostas bradicárdicas foi proposta por Lopes e Palmer, em 1976. Isto se baseia principalmente na existência de um mecanismo que promove a redução da FC, atuando de forma independente, seja através da atividade respiratória central, ou seja, através da distensão pulmonar.

Quando os pulmões são distendidos, a descarga nervosa pulmonar aferente impede o desenvolvimento de bradicardia pela estimulação do nervo do seio carotídeo (Lopes e Palmer, 1976). De fato, desde 1871, Hering demonstrou que a distensão pulmonar promovia taquicardia. Isto se deve à ativação de receptores de

estiramento localizados na musculatura lisa das vias aéreas, desde a traquéia até os bronquíolos (Zin, 1991). Estes receptores, quando ativados, enviam potenciais de ação ao sistema nervoso central, por meio de fibras vagais tipo A, promovendo taquicardia por uma inibição da atividade eferente vagal (Abboud e Thames, 1979). Os mecanismos envolvidos nesta situação de inibição reflexa dos neurônios cárdio-vagais pelo estiramento pulmonar ainda não estão completamente esclarecidos. Há algumas evidências indicando que neurônios pós-inspiratórios são susceptíveis a inibição, cuja mediação seria através dos impulsos de estiramento dos pulmões. Uma vez que os neurônios cárdio-vagais são considerados componentes da população de neurônios pós-inspiratórios, eles poderiam ser inibidos por tais impulsos (Spyer e Gilbey, 1988; Spyer, 1996; Gilbey e Spyer, 1997). Com isso, quaisquer modificações na atividade respiratória central traz efeitos imediatos e consideráveis sobre a FC (Jordan e Spyer, 1997).

Uma clara manifestação desta integração cárdio-respiratória é demonstrada pela flutuação da FC, mais conhecida como arritmia sinusal, onde a freqüência de disparo de neurônios cárdio-vagais aumenta o período da expiração e reduz durante o período da inspiração (Spyer, 1996). Este processo parece envolver ambos os mecanismos, tanto o de origem periférica, promovendo a inibição parassimpática por impulsos aferentes vagais relacionados à distensão dos pulmões, quanto o de origem central, por aumento da atividade inspiratória central.

Além disso, os efeitos da própria mecânica respiratória, ao induzir mudanças na pressão intratorácica, promove alterações na pressão transmural dos vasos sanguíneos intratorácicos e do coração. Estas alterações afetam diretamente o

retorno venoso e o débito cardíaco, além da resistência pulmonar e aórtica, sugerindo assim, que alterações na respiração podem afetar diretamente a função cardiovascular (Spyer, 1996). O elevado valor de frequência respiratória observado neste estudo em ratos que foram submetidos ao implante de tubo traqueal poderia estar contribuindo para esta elevação da FC basal nestes animais.

Outro fator que deve ser considerado nesses animais é o aumento da atividade eferente simpática, evidenciada através do bloqueio com atenolol, mediada pela estimulação dos QP, devido à hipóxia crônica, bem como pela diminuição do ganho barorreflexo. O aumento desta atividade sobre o coração, atuando sobre os adrenorreceptores β_1 , promoveria o aumento da FC. Além disso, esta taquicardia poderia estar sendo facilitada devido à diminuição da atividade parassimpática, evidenciada através do bloqueio com metil-atropina. Além disso, é sabido pela literatura que a hipóxia pode alterar a expressão de receptores autonômicos adrenérgicos e muscarínicos em ratos, isto é, diminui a expressão dos adrenorreceptores e aumenta a expressão dos colinorreceptores muscarínicos (Richalet, 2005).

Finalmente, uma possível participação do reflexo de Bainbrigde não pode ser descartada. Este reflexo é ativado devido à distensão atrial direita, através de receptores sensoriais localizados na parede desta câmara, os quais se dirigem para o SNC. Ao nível bulbar, estas informações são processadas fazendo com que a FC se eleve em torno de 10 a 30% (Hakumaki, 1985, 1987). Em nossos estudos, o aumento da pressão atrial direita foi medido. Nossos resultados mostraram que no grupo JQ+TTq esta pressão estava significativamente aumentada, corroborando a

hipótese de que este reflexo poderia estar sendo ativado nestes animais, e assim contribuir para a elevada FC basal observada.

2.0 – Pesos úmido e seco do coração

Em nosso estudo avaliamos também o peso das câmaras cardíacas ventriculares direita e esquerda. Observamos um aumento significativo nos pesos úmido e seco do ventrículo direito nos animais submetidos ao implante do tubo traqueal, com e sem jaqueta. O fato de este aumento persistir mesmo após a desidratação das câmaras cardíacas, sugere que este possa ser devido ao aumento da massa muscular cardíaca, e não por um possível acúmulo de líquidos no espaço intersticial (edema).

A hipertrofia cardíaca é um processo adaptativo à sobrecarga de pressão ventricular, podendo conduzir à insuficiência cardíaca. A hipertrofia de ventrículo direito na HP tem sido relatada por vários investigadores em outros modelos de HP, tal como a MCT (Schultze et al., 1993; Morita et al., 1996; Jasmin et al., 2001; Inoue et al., 2002; Nagaya et al., 2003; Lee et al., 2005; Nihei et al., 2005; Schermuly et al., 2005). A principal causa para o desenvolvimento desta hipertrofia na HP é o aumento da resistência vascular, devido à vasoconstrição das arteríolas pulmonares. Esta elevada resistência impõe ao ventrículo direito uma sobrecarga pressórica (pós-carga) que conduz a sua hipertrofia. Um dado importante do presente estudo é o fato deste modelo apresentar hipertrofia apenas de VD, isto é, não foram observadas alterações significativas no peso do ventrículo esquerdo, o que o torna interessante para o estudo da HP.

3.0 – Pressões atriais e ventriculares

Em relação às pressões ventriculares, nossos resultados mostraram um aumento significativo nos valores de PSmáx, PDI, PDF e dP/dT(+) e (-) da câmara ventricular direita. O aumento na PSmáx corrobora alguns estudos em animais submetidos a hipóxia de forma farmacológica ou através da câmara hipóxica (Morita et al., 1996; Prié et al., 1998; Jasmin et al., 2001; Inoue et al., 2002; Nagaya et al., 2003; Lee et al., 2005; Schermuly et al., 2005), assim como o aumento da PDF (Chen et al., 2001; Jasmin et al., 2001).

O fato de encontrarmos um aumento das pressões de VD, bem como da dP/dT(+) e (-), poderia confirmar a instalação da HP nesse modelo, demonstrando dessa forma, a maior força contrátil necessária para vencer a resistência imposta pelo estreitamento dos vasos pulmonares (pós-carga), justificando também a ocorrência de hipertrofia de VD nos animais JQ+TTq.

Vale salientar, que esses achados estão de acordo com a fisiopatologia de algumas doenças pulmonares obstrutivas, como a bronquite crônica e o enfisema, que culminam, em uma fase mais avançada, na HP e sobrecarga ventricular direita, isto é, o *cor pulmonale*.

Neste estudo também foram avaliadas as pressões atriais direita. Para tanto, o ciclo atrial foi dividido em 4 ondas: onda “a”, onda “c”, onda “v” e onda “x” (Evans, 1956). A onda “a”, refere-se à pressão desenvolvida pelo átrio direito em sua fase sistólica, isto é, a contração atrial. A onda “c” refere-se à pressão atrial que ocorre devido ao abaulamento das válvulas átrio-ventriculares (A-V) em direção ao átrio, devido ao aumento da pressão ventricular. A onda “v”, por sua vez, refere-se à

pressão atrial decorrente do lento fluxo sanguíneo das veias para os átrios, enquanto as válvulas A-V estão fechadas, durante a sístole ventricular, a qual culmina com a abertura destas válvulas. E finalmente, a onda “x”, que se apresenta com um valor negativo de pressão atrial, ocorre devido ao fato de que na pressão máxima de contração ventricular direita, ou seja, no pico máximo da força contrátil do VD, o átrio direito é tracionado para baixo. Como ele está preso pela base nos grandes vasos, e as válvulas A-V estão fechadas, há um aumento da área da câmara sem que haja alteração de seu volume, levando a uma queda da pressão dentro da cavidade atrial.

Em nossos estudos, observamos que nos animais JQ+TTq, estas ondas apresentaram-se significativamente aumentadas, sendo que a onda “x” foi invertida, isto é, tornou-se positiva. Isto mostra, que nestes animais, o átrio direito está com sua força contrátil aumentada (onda “a”), possivelmente devido a um aumento do retorno venoso (onda “v”) em decorrência da hipoxemia crônica, que por sua vez, promoveria um aumento do fluxo sanguíneo para os capilares teciduais. Não pode ser descartado, entretanto, o aumento do retorno venoso devido a uma possível venoconstrição, uma vez que estes animais também apresentam um tônus simpático aumentado. Por outro lado, se considerarmos a magnitude dos aumentos destas ondas atriais, poderemos verificar que a onda “v” teve um aumento proporcionalmente menor. Talvez, uma hipótese a ser considerada, seria o fato do aumento da pressão atrial direita como um todo, exercer de certa forma, uma força retrógrada sobre as veias, impedindo o fluxo sanguíneo para o coração.

A maior força desenvolvida pelo VD, também observada neste estudo, poderia explicar o aumento das ondas “c” e “x”, isto é, o maior abaulamento da válvula A-V

seria decorrente da maior pressão desenvolvida pelo VD devido a HP. Esta também promoveria um maior tracionamento do átrio. Porém, agora com um menor enchimento diastólico atrial devido a HP, este tracionamento causaria no átrio um valor positivo de pressão.

Não foram observadas alterações pressóricas significativas no ventrículo esquerdo dos animais JQ+TTq, o que corrobora ainda mais para um quadro de *Cor Pulmonale*.

4.0 – Avaliação respiratória

Utilizamos neste estudo para a avaliação dos parâmetros ventilatórios a técnica de “pletismografia de corpo inteiro”, descrita inicialmente por Malan (1973). O princípio do método desta técnica foi descrita em detalhes na seção de Material e Métodos (pág. 4). Resumidamente, consiste em uma câmara hermeticamente fechada onde o animal é colocado. O ar contido nos pulmões do rato possui uma temperatura mais elevada que o ar contido na câmara, que é mais frio. Quando ocorre a expiração, considerando-se que a câmara é isovolumétrica, as variações de temperatura entre o ar dos pulmões e o da câmara promoverão variações da pressão na câmara, a qual é detectada pelo transdutor acoplado, e que traduz, proporcionalmente, as alterações de volume corrente, a cada ciclo respiratório (expiração/inspiração). Tal método tem a vantagem de permitir o registro de parâmetros ventilatórios com o animal não anestesiado, visto que a anestesia deprime o sistema nervoso central (Vatner, 1978), e ainda de forma não invasiva.

Outros trabalhos já foram conduzidos usando tal técnica, como Bartlett Jr (1971) e Mauad et al. (1992) em ratos.

O fato da câmara de registro pletismográfico causar um possível estresse sobre o animal foi uma questão anteriormente abordada (Mauad et al., 1992). As análises deste possível estresse durante os períodos de registro mostraram que nos minutos iniciais, após a colocação dos animais dentro da câmara, eles apresentavam uma série de comportamentos de caráter exploratório, e nesta fase, alguns parâmetros se encontravam alterados, tais como: frequência respiratória, PAM e labilidade da pressão arterial. Porém, decorridos 20 minutos, os animais já se apresentavam tranquilos e aparentemente adaptados à câmara com todas as variáveis alteradas retornando aos níveis basais. Em nossos estudos, os animais foram submetidos a cinco períodos de registro, de cinco minutos cada, sendo que o primeiro deles foi descartado, eliminando-se assim o período mais crítico em relação ao estresse.

Nossos estudos mostraram que o grupo JQ+TTq apresentou um aumento significativo na frequência respiratória, no volume corrente e na ventilação pulmonar. Em conjunto com os achados gasométricos (hipoxemia), algumas hipóteses poderiam ser consideradas para explicar estes achados: a) ativação dos QP devido à hipoxemia crônica e b) elevação dos níveis de serotonina plasmática.

Em relação aos QP, além das respostas cardiovasculares, este reflexo possui significativa importância na mediação de respostas ventilatórias. Estudos anteriores de Marshall et al (2000) e Haibara et al (2002) mostraram que a ativação destes receptores promove considerável aumento tanto da frequência respiratória, como do

volume corrente. Em nossos estudos, a hipoxemia crônica seria um importante estímulo para a ativação dos QP. Além disso, não pode ser descartada a possível participação dos quimiorreceptores centrais, os quais são ativados de forma mais importante em situações de hipercapnia (Marshall, 1987), a qual também foi observada no grupo JQ+TTq.

Em relação à serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)], este neurotransmissor tem sido envolvido na patogênese da HP. Comparados com indivíduos controle, pacientes com HP apresentam um aumento na concentração plasmática de serotonina, além de diminuição do número de plaquetas (Naeije, 2004).

Sabe-se que a serotonina é um potente vasoconstritor das artérias pulmonares, e sua liberação nos pulmões ou a inibição da sua recaptação, é um fator importante para a constrição dos vasos pulmonares associados com a ventilação hipóxica, edema pulmonar e embolismo pulmonar (Houston e Vanhoutte, 1986). Sob condições normais, o leito vascular pulmonar não é exposto às serotoninas plasmáticas excessivas, devido à habilidade das plaquetas em armazenar grandes quantidades de serotonina, e porque a serotonina plasmática é rapidamente metabolizada pela monoamina oxidase endotelial no fígado e pulmões (Hart e Block, 1989). Dessa forma, concentrações plasmáticas aumentadas de serotonina na HP poderiam potencializar os efeitos da hipóxia nesses animais, aumentando ainda mais a resistência das arteríolas pulmonares e diminuição do fluxo sanguíneo para os capilares, acarretando hipoxemia e, reflexamente, aumentando a frequência respiratória.

5.0 – Gasometria

Em relação aos valores gasométricos, observamos que os animais JQ+TTq apresentaram hipercapnia, hipóxia e diminuição da % de saturação da hemoglobina em relação ao grupo JQ-Sham. Resultados semelhantes foram relatados em estudos de Lai et al. (1991) e Schermuly et al. (2005) em ratos com HP induzida por MCT, os quais encontraram diminuição na PaO₂. No modelo proposto em nosso estudo, o quadro de hipóxia poderia ter início a partir do aumento da resistência ao fluxo aéreo, através da implantação do tubo traqueal. Subsequentemente, este quadro seria mantido e possivelmente agravado pela própria existência da hipóxia. Sabe-se que a exposição prolongada à hipóxia alveolar está associada com o estreitamento do lúmen da vasculatura pulmonar, devido ao crescimento de células do músculo liso, o qual pode ser evidenciado pelo espessamento da camada média das arteríolas, como demonstrado por Farber e Loscalzo (2004). A hipertrofia da camada média arteriolar, ao aumentar a resistência das artérias pulmonares, poderia estar levando a um prejuízo na oxigenação do sangue, uma vez que a entrada de O₂ ao nível capilar estaria reduzida devido à diminuição do fluxo sangüíneo, levando dessa forma à hipoxemia encontrada nesses animais. Tem sido sugerido ainda, que a hipoxemia crônica promove a constrição destes vasos através de um mecanismo que se inicia pela inibição de canais de potássio (K⁺), seguida de despolarização da membrana celular e entrada de cálcio através dos canais do tipo L (Weird et al., 1995). Esta seria uma resposta diferenciada para a vasculatura pulmonar, se

considerarmos que periféricamente, a hipóxia crônica promove uma resposta vasodilatadora (Leach e Ward, 2002).

As alterações encontradas nas concentrações de pH e íons bicarbonato (HCO_3^-) denotam, por sua vez, os efeitos da hipercapnia sobre o pH sanguíneo e a ativação dos mecanismos de tamponamento para tentar corrigir os elevados níveis de CO_2 , o que o faz pela elevação dos níveis do íon bicarbonato.

6.0 – Reflexos cardiovasculares

6.1 – Avaliação do reflexo Bezold-Jarisch em ratos submetidos a HP

A participação dos receptores cardíacos na regulação cardiovascular tem sido estudada ao longo de todo o século. A inervação aferente cardíaca é composta por fibras mielinizadas e não-mielinizadas (*apud* Hainsworth, 1991), as quais caminham junto aos nervos vago e simpático. As fibras aferentes vagais não-mielinizadas foram identificadas nos átrios por Coleridge et al. (1973), as quais podem ser estimuladas tanto química, quanto mecanicamente. Quimicamente, estas fibras podem ser estimuladas através da veratridina, capsaicina e fenilbiguanida, mas respondem também pela elevação de pressão atrial. A inervação aferente dos ventrículos cardíacos, por sua vez, é principalmente, mas não totalmente, composta por fibras nervosas não-mielinizadas (Coleridge et al., 1964 *apud* Hainsworth, 1991; Thorén, 1980; Paintal, 1995).

Estudos prévios tem mostrado que os receptores ventriculares também podem ser excitados tanto quimicamente, como mecanicamente. As áreas ventriculares mecano-sensoriais tem sido localizadas nas camadas mais profundas do ventrículo,

muito embora alguns estudos tenham mostrado que elas estão concentradas na superfície da camada epicardial ou endocardial (Coleridge et al., 1964 *apud* Hainswoth, 1991). Várias substâncias têm sido utilizadas para estimular quimicamente os receptores ventriculares. Substâncias como a fenilbiguanida, capsaicina, prostaglandina e bradicinina estimulam apenas fibras não-mielinizadas (Baker et al., 1979; Kaufman et al., 1980). Em ratos, a estimulação química com serotonina e fenilbiguanida promove respostas hipotensoras e bradicardicas através da estimulação dos receptores 5-HT₃ (denominado Reflexo Bezold-Jarisch), os quais estariam principalmente localizados no átrio e ventrículo esquerdo (65%) (Donald e Shepherd, 1978; Ustinova e Shultz, 1994b; Chianca e Machado, 1994; Vasquez, 1997).

O estudo do papel funcional dos reflexos cárdio-pulmonares, tal como o reflexo Bezold-Jarisch em humanos e em animais, tem sido intensificado nas últimas décadas devido a sua importância nos mecanismos de regulação cardiovascular, juntamente com o barorreflexo (Saxena, 1990, Zanchetti e Mancia, 1991; Vasquez et al, 1997, Aviado e Aviado, 2001, Campagna 2003). A sua participação no controle da função circulatória tem sido observada tanto clínica, quanto experimentalmente. Em seres humanos, foi demonstrado que este reflexo está exacerbado em paciente portadores de hipertensão arterial (Mark e Keber,. 1982; Zanchetti e Mancia, 1991).

O estudo sobre a importância funcional dos receptores ventriculares cardíacos direito tem recebido muito menos atenção dos investigadores do que os receptores do ventrículo esquerdo. Em parte devido aos estudos histológicos que mostraram a existência de poucas fibras nervosas aferentes, embora hajam estudos que mostrem

que, apesar de poucas em número, existem fibras tanto mielinizadas como não-mielinizadas que terminam no VD (Coleridge e cols., 1964 *apud* Hainsworth, 1991; Paintal, 1995; Thorén, 1980).

As dificuldades metodológicas para se estudar os receptores do VD é um outro fator que deve ser considerado. Dois tipos metodológicos têm sido utilizados: A distensão de um balão colocado dentro do VD e alterações na pressão sangüínea. Nos estudos onde foi utilizada a técnica de distensão de um balão, observou-se bradicardia e vasodilatação (Zelis et al., 1977; Kostreva et al., 1979). Entretanto, as altas pressões promovidas pela distensão do balão não permitiram que os resultados fossem conclusivos. Estudos posteriores de Crispe et al. (1988), utilizando pressão sistólica de VD controlada (16-39 mmHg), resultou em respostas não significantes de FC, PA e atividade respiratória, o que trouxe uma certa controvérsia ao papel dos receptores ventriculares no controle cardiovascular.

Por outro lado, a aplicação de capsaicina e bradicinina sobre superfície epicárdica de gatos, promoveu aumento significativos da descarga do nervo frênico, bradicardia e queda de PA, cujas respostas cardiovasculares foram similares aquelas observadas pela ativação do reflexo de Bezold-Jarisch (Waldrop e Mullins, 1987).

Apesar dos poucos estudos já realizados, poderíamos sugerir que a avaliação deste reflexo em ratos submetidos à hipertrofia ventricular direita, através do modelo proposto pelo presente estudo, constitui um outro método para se avaliar o papel funcional destes receptores no controle cardiovascular, inclusive na HP, o qual também permanece por ser esclarecido.

Recentes estudos do nosso laboratório mostraram em ratos com HP induzida por MCT que a resposta bradicárdica à fenilbiguanida encontrou-se exacerbada (Mauad e Paganotti, 2005). Por outro lado, no presente estudo, a avaliação do reflexo Bezold-Jarisch mostrou que tanto a resposta bradicárdica como a resposta hipotensora induzida pela fenilbiguanida foram atenuadas se comparadas aos grupos controles. Obviamente que as diferentes metodologias para induzir a HP e a hipertrofia de VD seriam o primeiro fator a ser considerado para explicar os resultados opostos entre estes modelos. Além disso, a elevada FC basal observada nos animais deste estudo poderia ser outro fator a ser considerado. Uma hipótese adicional, seria que a hipertrofia cardíaca observada no presente estudo, poderia estar causando algum efeito deletério sobre os receptores que trabalham por alterações de volume na câmara cardíaca. Não há estudos na literatura que tenham avaliado este reflexo em modelos de hipertrofia ventricular direita.

Resultados semelhantes foram observados em estudos que envolvem modelos de hipertrofia miocárdica esquerda, onde os prejuízos do reflexo Belzold-Jarisch foram observados pela sua estimulação com serotonina e fenilbiguanida (Ferrari et al., 1984; Zanchetti et al., 1991; Meyrelles et al., 1994, 1997).

Estudos adicionais são necessários para se avaliar a hipótese de uma possível alteração na transdução do sinal ao nível do receptor cardíaco. Contudo, um fato importante apresentado pelo presente estudo e que deve ser destacado refere-se à participação dos receptores do VD nos mecanismos de regulação cardiovascular.

6.2 – Avaliação do quimiorreflexo em ratos submetidos a HP

Nosso estudo mostrou uma exacerbação da resposta pressora nas menores doses de KCN e uma atenuação da resposta bradicárdica nas maiores doses nos ratos JQ+TTq. Em relação à resposta bradicárdica, possivelmente a elevação basal da FC deste grupo de animais poderia estar fazendo com que a esta resposta se apresentasse de forma atenuada, isto é, contrapondo-se a resposta de bradicardia do KCN. No entanto, em relação à exacerbação da resposta pressora ao KCN, os possíveis mecanismos ainda são desconhecidos. Alguns estudos têm relatado que o quimiorreflexo induzido pela hipóxia está exacerbado em animais SHR (spontaneous hypertensive rats), assim como na hipertensão humana (Trzebsky, 1982; 1992).

Dentre os achados deste estudo, o que se relacionam diretamente com os QP é a hipoxemia crônica, um dos resultados mais importantes. A hipoxemia promove a ativação dos quimiorreceptores, os quais desempenham um papel fundamental para a sobrevivência dos animais. O quimiorreflexo promove tanto ajustes cardiovasculares, como respiratórios. Em relação aos primeiros, a ativação dos QP promove um aumento da atividade eferente simpática, acarretando elevação na resistência vascular periférica, e, conseqüentemente, aumento da PAM (Franchini e Krieger, 1993). Em relação ao presente estudo, isto poderia explicar o aumento da atividade simpática observada pelos bloqueios autonômicos.

Em relação aos parâmetros respiratórios, a ativação do quimiorreflexo promove aumento da FR e do volume corrente (Koshia e cols., 1993, Felder e Mifflin, 1994), respostas que também foram observadas neste estudo e que sugerem ser mediadas por este reflexo.

Apesar da participação do quimiorreflexo na compensação respiratória dos ratos JQ+TTq, observamos que estes apresentaram hipóxia e hipercapnia, além da diminuição da % de saturação da Hb e elevação dos níveis de HCO_3^- . Pela ocorrência destas alterações sugerimos que poderia estar havendo a participação tanto dos QP, como dos centrais na compensação destas respostas, haja visto que os quimiorreceptores centrais são mais sensíveis à hipercapnia (Marshall, 1987). Com o intuito de avaliarmos a participação dos quimiorreceptores centrais e periféricos nos animais submetidos ao implante de tubo traqueal+jaqueta torácica, realizamos os registros cardiovasculares e respiratórios em dois grupos distintos de animais após 1 dia de cirurgia. Em um dos grupos foi feita a remoção dos QP e no outros estes foram deixados intactos.

Observamos que agudamente (1 dia após a cirurgia) a FR foi elevada no grupo onde os QP foi mantido intacto (JQ+TTq 1 dia), mas não no grupo submetido a remoção dos QP (JQ+TTq RQP). Além disso, a ventilação alveolar também foi aumentada no grupo JQ+TTq 1 dia, enquanto que no grupo com remoção dos QP esta diminuiu. Isto sugere uma maior participação dos QP em relação aos centrais na mediação das respostas respiratórias neste modelo experimental.

Em relação aos parâmetros cardiovasculares, observamos apenas uma redução da FC basal, sem no entanto alterar a PAM, a PAS e a PAD no grupo submetido à remoção dos QP. A ausência de taquicardia poderia corroborar os estudos que mostram a influência da ventilação na modulação dos parâmetros cardiovasculares, como discutido anteriormente. No grupo JQ+TTq 1 dia, com quimiorreceptores intactos, a elevação da FC ocorreu de modo significativo.

Em relação aos parâmetros gasométricos, o grupo com remoção dos QP apresentou hipóxia e hipercapnia mais severas, seja em relação ao grupo com tubo traqueal agudo (JQ+TTq 1 dia) ou em relação ao grupo com tubo traqueal crônico (JQ+TTq). Além disso, apresentou significativa redução do pH e diminuição da % de saturação da Hb.

Por fim, deve ser salientado que os animais que tiveram os QP retirados morreram após 1 dia de cirurgia, devido ao agravamento do quadro acima descrito. Isto sugere que os QP são vitais para a sobrevivência dos animais, devido aos ajustes promovidos por este reflexo sobre os sistemas cardiovascular e respiratório.

6.3 – Avaliação do barorreflexo em ratos submetidos a HP

O barorreflexo é um dos mais importantes mecanismos de regulação cardiovascular, que atua a cada batimento cardíaco com o intuito de tamponar alterações bruscas da PA. No presente estudo, observamos uma significativa diminuição na sensibilidade (ganho) do barorreflexo nos animais do grupo JQ+TTq.

O estudo da função barorreflexa tem despertado o interesse dos pesquisadores por várias décadas (Brown, 1980; Spyer, 1990; Person, 1991). A correlação entre a disfunção barorreflexa e as doenças cardiovasculares é um dos aspectos mais estudados (Robbe, 1987; Kingwell, 1995; Pinna, 2001; Frenneaux, 2004). Sabe-se que a redução na sensibilidade do barorreflexo é um fator de risco independente para a morte súbita, que se segue após o infarto agudo do miocárdio (Fei et al., 1994). Também está muito bem esclarecido, que tanto animais como pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica apresentam atenuação

importante na sensibilidade do barorreflexo, cuja diminuição poderia contribuir para um aumento de lesões em órgãos-alvos e reações adversas (Mccubbin et al., 1956 *apud* Haibara e Santos, 2001; Eckberg et al., 1979; Grassi e Mancia, 1994).

Vários estudos na literatura tem demonstrado um prejuízo do funcionamento barorreflexo em animais portadores de hipertrofia cardíaca esquerda (Creager e Creager., 1994; Malpas et al., 1997; Mortara et al., 1997; Vaquez et al., 1997). Estudos de Meyrelles et al. (1998) mostraram que ratos submetidos ao tratamento crônico com isoproterenol (agonista β -adrenérgico) apresentaram hipertrofia miocárdica esquerda sem alteração de PAM e FC, porém com diminuição do ganho barorreflexo.

A despeito deste e de outros trabalhos, pouca ênfase tem sido dada à função barorreflexa e animais com hipertrofia cardíaca direita. Além disso, não há estudos disponíveis na literatura que tenham avaliado a função barorreflexa na HP. Neste estudo, observamos uma significativa redução do ganho deste reflexo. Recentes estudos do nosso laboratório mostraram que em ratos submetidos a HP com MCT também ocorre atenuação do ganho barorreflexo (Mauad e Paganotti, 2005).

Uma hipótese para explicarmos a atenuação do ganho barorreflexo observado neste estudo seria a interação entre os reflexos cardiovasculares, tal como o baro e o quimiorreflexo. Fibras aferentes dos QP e dos barorreceptores arteriais terminam no núcleo do trato solitário (NTS), que constitui uma importante área bulbar integradora das informações sensoriais aferentes dos reflexos cardiovasculares. Tem sido sugerido que as aferências quimiorreceptoras poderiam alterar a função barorreflexa,

ao nível central, assim como aferências barorreceptoras poderiam alterar a função quimiorreflexa (Trzebski, 1975; Marshall, 1981; Martha, 1988; Henry e cols. 1998).

A ativação do quimiorreflexo promove, além de respostas cardiovasculares e respiratórias, uma importante resposta comportamental (Franchini et al, 1999). Tem sido sugerido que esta resposta ocorre devido à ativação do sistema hipotalâmico de defesa no qual tem sido atribuído uma significativa relevância deste estudo sobre o controle respiratório e circulatório (para revisão ver Hilton, 1982). O grupo de reações comportamentais (reação de defesa) levam à inibição do barorreflexo. Em experimentos no qual a área hipotalâmica de defesa foi estimulada eletricamente, uma inibição da bradicardia e vasodilatação periférica evocada pelo estímulo dos barorreceptores foram observadas (Coote et al., 1979). Em outras palavras, o padrão de respostas de defesa predomina, e o barorreflexo é suprimido. Essa supressão é explicada, pelo menos em parte, por uma via do hipotálamo para o NTS, cujas sinapses ocorreriam próximo ao sítio onde fibras aferentes barorreceptoras chegam no NTS (Spyer, 1994).

Os achados da ativação dos quimiorreceptores suprimindo o componente de FC do barorreflexo também foi estudado por Marshall (1981) em gatos, onde a supressão foi observada somente quando o componente cardiovascular de reação de defesa estava completamente expressado. Este achado foi suportado posteriormente por Murata et al. (1999) em ratos submetidos à hipóxia onde foi observada uma inibição da resposta bradicárdica barorreflexa.

Assim se consideramos esses achados, podemos sugerir que a atenuação do barorreflexo encontrado em nosso estudo poderia ser devido à ativação

quimiorreflexo, bem como da ocorrência de ativação das áreas de defesa, pela hipóxia crônica, acarretando uma inibição da expressão normal dos barorreceptores.

Além do ganho barorreflexo, vários outros parâmetros da barocurva foram alterados, tais como o platô de bradicardia, a amplitude e a PA₅₀. Estas alterações poderiam ser decorrentes das alterações dos componentes autonômicos observadas neste estudo.

7.0 – Avaliação autonômica

A disfunção autonômica se refere aquela condição onde a função autonômica se altera de forma a afetar adversamente a saúde. A avaliação da atividade do Sistema Nervoso Autônomo pelo uso de bloqueios farmacológicos tem permitido estimar a contribuição desse sistema em situações fisiológicas ou associadas à doença cardiovascular. Inúmeras evidências apontam para a hiperatividade simpática na fisiopatologia da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca (Lafranchini et al., 2002). A insuficiência cardíaca congestiva (ICC), por exemplo, está associada com um aumento da atividade do nervo simpático e uma redução da atividade do nervo parassimpático (Nihei et al., 2005), e esse desequilíbrio autonômico pode aumentar o risco de morte súbita em pacientes com ICC (DeFerrari et al., 1993). Além disso, a diminuição na variabilidade da FC e o prejuízo na sensibilidade barorreflexa tem sido descritos mesmo nas fases iniciais de disfunção ventricular, sendo o prejuízo na função barorreflexa um mecanismo que explica a alta ativação simpática na insuficiência cardíaca (Lafranchi et al., 2002). O mecanismo responsável pela hiperatividade simpática na insuficiência cardíaca permanece

desconhecido (Middlekauff, 1997) e pode estar relacionado a diversos sistemas, tais como: atenuação da sensibilidade dos mecanismos mecanorreceptores arteriais e cardíacos; alteração pressórica na artéria e no capilar pulmonar; exacerbação do quimiorreflexo periférico e central; ativação das aferências simpáticas cardíacas e ativação do sistema renina-angiotensina, entre outros (Irigoyen et al., 2004).

No presente estudo, observamos que os animais submetidos ao implante de tubo traqueal+jaqueta torácica apresentaram um significativo aumento do componente simpático em relação aos grupos controles e diminuição da atividade do componente parassimpático. Estes achados estão em acordo com recentes estudos do nosso laboratório, onde encontramos também uma marcada ativação simpática e diminuição na atividade parassimpática em ratos tratados com MCT. Estudos de Nihei et al (2005) em ratos com ICC induzida por MCT corroboram nossos achados em relação à atenuação do componente parassimpático.

Dentre os fatores que contribuem para estas alterações autonômicas devem ser considerados: a excitação dos quimiorreceptores periféricos, diminuição no ganho barorreflexo, bem como as influências da ventilação sobre a modulação cárdio-vagal

8.0 - Peso Corporal

A redução no ganho de peso corporal foi observado nos animais dos grupos TTq, JQ+TTq e JQ+TTq RQP. Estes achados corroboram a outros trabalhos da literatura em ratos submetidos a HP (Morita et al., 1996; Ito et al., 2000; Inoue et al., 2002; Nagaya et al., 2003; Kato et al., 2003; Lee et al., 2005; Nihei et al, 2005).

Entretanto, apesar dos resultados similares, nenhum dos relatos justifica essa perda de peso corporal. Uma hipótese para explicar estes achados seria o fato desses animais apresentarem uma elevada FR, assim como aumento do esforço (trabalho) respiratório, o que poderia estar contribuindo para um gasto energético elevado, e conseqüentemente, uma redução do ganho de peso corporal. No entanto, estudos adicionais são necessários para averiguar esta hipótese, uma vez que neste estudo não foi quantificada a ingestão de ração dos animais.

CONCLUSÃO

Avaliação Respiratória

- O registro ventilatório evidenciou aumento da FR, VC e VP nos ratos submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica em relação aos grupos controles Sham e JQ-Sham.

Avaliação Cardiovascular

- Os animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica apresentaram aumento significativo da PAM, PAS, PAD e da FC basais.
- Os animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica apresentaram hipertrofia ventricular direita e aumento das pressões ventriculares (PSmáx, PDI, PDF, dP/dT(+) e dT/dT(-) e atriais (onda a, onda c, onda x e onda v) em relação aos grupos controles.
- Não foram observadas quaisquer alterações significativas nos valores de peso do ventrículo esquerdo e nos valores de pressão ventricular (PSmáx, PDI, PDF, dP/dT(+) e dT/dT(-)).

Avaliação Gasométrica

- Os animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica apresentaram diminuição da PaO₂, da % de Sat de Hb e do pH em relação aos grupos controles Sham e JQ-Sham.

- Quanto aos valores gasométricos, observamos que os animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica apresentaram um aumento significativo da PaCO_2 e da concentração de íons HCO_3^- .

Avaliação Reflexa

- A avaliação do barorreflexo mostrou uma atenuação significativa da sensibilidade (ganho) e da amplitude nos animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica quando comparados aos grupos controles Sham e JQ-Sham, enquanto que o platô de bradicardia e PA_{50} foram significativamente aumentados.
- A avaliação do reflexo Bezold-Jarisch mostrou uma atenuação significativa das respostas pressoras e bradicárdicas em todas as doses de fenilbiguanida (FBG).
- Em relação ao quimiorreflexo, as injeções de KCN nos animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica promoveram aumentos significativos nas respostas pressoras nas doses de 10 e 20 $\mu\text{g/ml}$ e atenuação da resposta bradicárdica nas doses de 40 e 80 $\mu\text{g/ml}$ em relação aos grupos controles sham e JQ-Sham.

Avaliação Autonômica

- Os animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica apresentaram um aumento significativo da atividade simpática e uma

redução da atividade parassimpática em relação aos grupos controles Sham e JQ-Sham.

Peso Corporal

- Os animais dos grupos TTq, JQ+TTq e JQ+TTq RQP apresentaram valores significativamente reduzidos de peso corporal no 8º dia (peso final) após o implante do tubo e da jaqueta. quando comparados entre ao 1º dia (peso inicial).

Avaliação dos animais submetidos ao implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica com avaliação após 1 dia de cirurgia mais animais submetidos a remoção dos quimiorreceptores periféricos com implante de tubo e limitação da caixa torácica.

Avaliação respiratória

- Os animais do grupo JQ+TTq RQP apresentaram valores de FR e VP significativamente menores que o JQ+TTq 1 dia. Não foram observadas alterações significativas de VC entre estes grupos.

Avaliação Cardiovascular

- Os animais do grupo JQ+TTq RQP apresentaram uma redução significativa de FC em relação ao grupo JQ+TTq 1 dia, enquanto que não foram observadas alterações significativas nos valores de PAM, PAS e PAD entre os grupos.

Avaliação Gasométrica

- Os animais do grupo JQ+TTq RQP apresentaram diminuição significativa dos valores de PaO₂, pH e % de Saturação de O₂ e um aumento significativo nos valores de PaCO₂ e de [H⁺] em relação ao grupo JQ+TTq 1 dia.

Nossos resultados mostraram que a técnica de implante de tubo traqueal mais limitação da caixa torácica desenvolve um quadro importante de HP acompanhado de hipoxemia crônica e de uma série de alterações cardiovasculares e respiratórias importantes. As alterações citadas acima e suas possíveis repercussões sobre o aumento da resistência ao fluxo aéreo, bem como sanguíneo pulmonar, constituem um importante modelo para o estudo da HP e também da hipertrofia do ventrículo direito (*Cor Pulmonale*) observada nestes animais.

Estes resultados mostraram ainda que os mecanismos de regulação cardiovascular estão significativamente alterados na HP, sendo a atuação do quimiorreflexo um fator fundamental para a sobrevivência destes animais. Observamos que no modelo de HP proposto neste estudo, vários parâmetros cárdio-respiratórios já encontram-se alterados logo no primeiro dia, cujas alterações são mediadas principalmente pelo quimiorreceptores periféricos.

Quanto às disfunções autonômicas encontradas, estas foram caracterizadas por um aumento de atividade simpática e atenuação da atividade parassimpática, o que representa um importante contexto clínico, uma vez que tais achados contribuem como um fator de risco aumentado para o infarto do miocárdio e morte súbita.

Por fim, deve ser ressaltado ainda, que os fatores alterados aqui observados, resguardam uma grande similaridade com a clínica da HP, o que confere a este modelo uma ferramenta útil para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOUD FM & THAMES MD. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: *The Handbook of Physiology – The Cardiovascular System III*, 19: 675-753, 1979.
- AVIADO DM, AVIADO DG. The B-J reflex – A historical perspective of cardiopulmonar reflexes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 940:48-58, 2001.
- BAKER DG, COLERIDGE HM, COLERIDGE CG. Vagal afferent C fibres from the ventricle. In: *Cardiac Receptors*, edited by R. Hainsworth, C. Kidd, and R.J. Linden. Cambridge, UK: Cambridge Univ Press, p. 117-137, 1979.
- BARRETO AC, FRANCHI SM, PEREIRA AC, LOPES AA. Hipertensão arterial pulmonar. Fisiopatologia, aspectos genéticos e resposta ao uso crônico do sildenafil. *Arq Bras Cardiol* 85, 2: 147-153; 2005.
- BARTLETT DJR. Origin and regulation of spontaneous deep breaths. *Resp Physiol*; 12:230-238; 1971.
- BROWN AM. Receptors under pressures. *Circ Res*, 46:1-10, 1980.
- BROWN L, JASON M, ANDREW D, CONRAD S. Cardiac and vascular responses after monocrotaline-induced hypertrophy in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 31 (1) 108-115; Jan 1998.
- CAMPAGNA JA, CARTER C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology*. 98(5):1250-60. 2003.

- CHASSAGNE C, TEIGER E. Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension. *American Journal respiration*. 22:323 – 332. 2000
- CHEN L, LEE J-S, KIM KL, SUH YL, JEON E-S, KIM D-K. Attenuation of compensatory right ventricular hypertrophy and heart failure following monocrotaline-induced pulmonary vascular injury by the Na⁺ - H⁺ exchange inhibitor cariporide. *JPET* 298 (2) 469-476, 2001.
- CHIANCA DJ, MACHADO BH. The sensitivity of the Bezold-Jarisch reflex is increased in rats with sinoaortic deafferentation. *Brasilian J Med Biol Res* 27: 775-781; 1994.
- CHU D. a new animal model for pulmonary hypertension based on the overexpression of a single gene, angiotensin – 1. *General Thoracic*, 449 – 457, 2004.
- COLERIDGE HM, COLERIDGE JCG, DANGEL A, KIDD C, LUCK JC, SLEIGHT P. Impulses in slowly conducting vagal fibres from afferent endings in the veins, atria, and arteries of dogs and cats. *Circ Res* 33: 87-97, 1973.
- CORNO AF. Hypoxia: Unique myocardial morphology? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 127:5 2003.
- CREAGER MA, CREAGER SJ. Arterial baroreflex regulation of blood pressures in patients with congestive heart failure. *J Am Col Cardiol*. 23 (2): 401-405; 1994.
- CRISP AJ, HAINSWORTH R, TUTT SM. The absence of cardiovascular and respiratory responses to changes in right ventricular pressure in anaesthetized dogs. *J Physiol Lond* 407: 1-13; 1988.

DALY BM, HAZZLDINE JL, HOWE A. Reflex respiratory and peripheral vascular responses to stimulation of the isolated perfused aortic arch chemoreceptors of the dog. *J Physiol* 177:300-22; 1965.

D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM, BERGOFKY EH, BRUNDAGE BH, DETRE KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 115:343-9,1991.

DeFERRARI GM, SALVATI P, GROSSONI M, UKMAR G, VAGA L, PATRONO C et al. Pharmacologic modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 22: 283-290; 1993.

DONALD DE, SHEPHERD JT. Reflexes from the heart and lungs: physiological curiosities or important regulatory mechanisms. *Cardiovascular Research* 12, 449-469, 1978.

DRAZEN JM, TAKEBAYASHI T, LONG NC, SHORE AS. Animal models of asthma and chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy*, 29(S2): 37-47; 1999.

ECKBERG DL, DRABINSKY M, BRAUNWALD E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 285: 877-883; 1979.

EULER USV, LILJESTRAND G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand* 12: 301 – 320, 1946.

EVANS LOVATT. Principles of Human Physiology. 12^a edição.

FARBER HW, LOSCALZO J. Mechanisms of disease – Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 351: 1655-1665, 2004.

FEI L, ANDERSON MH, KATRITSIS D, SNEDDON J, STATTERS DJ, MALIK M, CAMM AJ. Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. *British Heart J* 71: 16-21, 1994.

FEHRENBACH H. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease: some critical remarks. *Pathobiology*. 70(5):277-83; 2003.

FELDER R. B, MIFFLIN, S.W. Baroreceptor and Chemoreceptor Afferent Processing in the Solitary Tract Nucleus. In: *Nucleus of the Solitarius Tract*. Edite by BARRACO, I.R.A., CRC Press. 169-186, 1994.

FERRARI A, GORDON FJ, MARK AL. Impairment of cardiopulmonary baroreflexes in Dahl salt-sensitive rats fed low salt. *Am J Physiol*; 247: H119-H123, 1984.

FRANCHINI KG, KRIEGER EM. Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulation by intravenous KCN. *J Autonom Nerv Syst.*, 42:63-70, 1993.

FRENNEAUX MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *HEART*.1248-55. 2004.

GONZALEZ C, ALMARAZ L, OBESO A, RIGUAL R. Oxygen and acid chemoreception in the carotid body chemoreceptors. *Trends Neurosc.* 15:146-153, 1992.

GRASSI G, MANCIA G. Arterial barorreflexes and other cardiovascular reflexes in hypertension. In: *Textbook of hypertension*. Swales JD (eds). Oxford, Blackwell Sci. Pub., 397-408, 1994.

HAIBARA AS, COLOMBARI E, CHIANCA JrDA, BONAGAMBA LGH, MACHADO BH. NMDA receptors in NTS are involved in bradycardic but not in pressor response of chemoreflex. *Am J Physiol* 269 (*Heart Circ Physiol* 38) H1421-H1427, 1995.

HAIBARA AS, TAMASHIRO E, OLIVAN MV, BONAGAMBA LG, MACHADO BH. Involvement of the parabrachial nucleus in the pressor response to chemoreflex activation in awake rats. *Auton Neurosci* 101 (1-2): 60-67, 2002.

HAINSWORTH R. Reflexes from the heart. *Physiological Reviews* 71 (3): 617-657; 1991.

HAKUMAKI MO. Vagal and sympathetic efferent discharge in the Bainbridge reflex of dogs. *Acta Physiol Scand.* 85(3):414-7. 1985.

HAKUMAKI MO. Seventy years of the Bainbridge reflex. *Acta Physiol Scand.* 130(2):177-85. 1987.

HART CM, BLOCK ER. Lung serotonin metabolism. *Clin Chest Med* 10:59-70; 1989.

HOUSTON DS, VANHOUTTE PM. Serotonin and the vascular system: Role in health and disease, and implications for therapy. *Drugs* 31:149-63; 1986.

INOUE H, YANO K, NOTO T, TAKAGI M, IKEO T, KIKKAWA K. Acute and chronic effects of T-1032, a novel selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Biol Pharm Bull*, 25 (11):1422-1426; 2002.

IRIGOYEN MC, SANTOS MSB, ANGELIS K. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. *Rev Soc Card Rio Grande do Sul*, 03: 1-7; 2004.

JACOB HJ, ALPER RH, BRODY MJ. Peripheral mechanisms regulating arterial pressure lability in rats. *Fed Proc*, 45(4):876, 1986.

JACOB HJ, BARRES CP, MACHADO BH, BRODY MJ. Studies on neural and humoral contributions to arterial pressure lability. *Am J Med Sci*, 295:341-345,1988.

JASMIN JF, LUCAS M, CERNACEK P, DUPUIS J. Effectiveness of a nonselective ET_{A/B} and a selective ET_A antagonist in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 103:314-318; 2001.

JASMIN JF, CERNACEK P, DUPUIS J. Activation of the right ventricular endothelin (ET) system in the monocrotaline model of pulmonary hypertension: response to chronic ETA receptor blockade. *Clinical Science* 105, 647-653, 2003.

KATO Y, IWASE M, KANAZAWA H, KAWATA N, NISHIZAWA T, NISHIMURA M, YOKOTA M. Progressive development of pulmonary hypertension leading to right ventricular hypertrophy assess by echocardiography in rats. *Exp Anim* 52(4): 285-294, 2003.

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*; 227:875-887, 1972.

KAUFMAN MP, BAKER DG, COLERIDGE HM. Stimulation by bradykinin of afferent vagal C-fibers with chemosensitive endings in the heart and aorta of the dog. *Circ Res* 46: 476-484, 1980.

KINGWELL BA. Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol*. 268:H411–8. 1995.

KLINGER JR, HILL NS. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management. *Chest* 99:715-723, 1991.

KOSHIYA, N.; HUANGFU. Ventrolateral Medulla and Sympathetic Chemorreflex in the rat. *Brain Res.* 609: 174-184, 1993.

KOSTREVA DR, HOPP FA, SUPERKU EJ, KAMPINE JP. Apnea, tachypnea, and hypotension elicited by cardiac vagal afferents. *J Appl Physiol* 47(2): 312-318; 1979.

KRIEGER EM, NEGRAO CE. Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci.* 338-447. 2001.

LAI YL, OLSON JW, GILLESPIE MN. Ventilatory dysfunction precedes pulmonary vascular changes in monocrotaline-treated rats. *J Appl Physiol* 70:561-566; 1991.

LANFRANCHI A, SOMERS VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283: 815 – 826, 2002.

LARUMBE MTC, ESCOBOZA JRB. Factores del sistema hemostático y función endothelial en la hipertensión pulmonar primaria. *Rev Invest Clin* 46:421-5; 1994.

LEACH RM, WARD JP. Hypoxia, energy state and pulmonary vasomotor tone. *Respir Physiol Neurobiol.* 132(1):55-67. 2002.

LEACH E, HOWARD P. Resolution of hypoxic changes in the rats and pulmonary arterioles of rats during intermittent correction of hypoxia. *Clic. Sci Mol. Med.* 153-62. 1977

LEE Y-S, BYUN J, KIM J-A, LEE J-S, KIM KL, SUH YL, JEON E-S, KIM D-K. Monocrotaline-induced pulmonary hypertension correlates with upregulation of connective tissue growth factor expression in the lung. *Exp Mol Med* 37(1), 27-35, 2005.

LOPES OU & PALMER JF. Proposed respiratory 'gating' mechanism for cardiac slowing. *Nature*, 264: 454-456, 1976.

LÓPEZ-BARNEO J, BENOT AR, URENÃ J. Oxygen sensing and the electrophysiology of arterial chemoreceptor cells. *New in Physiol Sci*, 8:191-195, 1993.

LOSCALZO J – Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327: 117-0; 1992.

MALAN A. Ventilation measured by body plethysmography in hibernating mammals and poikilotherm. *Respir Physiol* 17:32-44; 1973.

MALPAS SC, GROOM AS, HEAD GA. Baroreflex control of heart rate and cardiac hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension in rabbits. *Hypertension*, 29(6): 1284-1290, 1997.

MARCH TH, GREEN FH, HAHN FF, NIKULA KJ. Animal models of emphysema and their relevance to studies of particle-induced disease (Review). *Inhal Toxicol*. 12, Suppl 4:155-87, 2000.

MARK AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *Am Coll Cardiol*, 1:90-102, 1983.

MARK AL, MANCIA G. Cardiopulmonary baroreflexes in humans. *Handbook of physiology. The cardiovascular system III*, chapter 2:795-812, 1994.

MARK MD, KERBER RE. Augmentation of cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in borderline hypertension. *Hypertension* 4(1): 39-46; 1982.

MARSHALL JM. Interaction between the responses to stimulation of peripheral chemoreceptors and baroreceptors: the importance of chemoreceptor activation of the defence areas. *Journal of the Autonomic Nervous System* 3, 169- 186; 1981.

MARSHALL JM. Analysis of cardiovascular response evoked following changes in peripheral chemoreceptor activity in the rat. *J. Physiol.* 393-414. 1987.

MARSHALL HW, CLARKE JA, DALY JM, HENNESSY EM. Quantitative studies of the vasculature of the carotid body in the chronically hypoxic rat. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33: 331-340; 2000.

MARTHA J, ARTHUR W, CAROL L. Interaction of carotid chemoreceptor and baroreceptor reflex in anesthetized dogs. *The American Physiology Society.* 363-6119. 1988.

MAUAD H, GLASS ML, MACHADO BH. Effect of selective denervation of baroreceptors on pulmonary ventilation and arterial pressure lability. *Hypertension* 19: 182-186, 1992.

MAUAD H, MACHADO BH. Involvement of the ipsilateral rostral ventrolateral medulla in the pressor response to L-glutamate microinjection into the nucleus tractus solitarii of awake rats. *J Autonom Nerv Syst* 74: 43-48, 1998.

MCCUBBIN JW, GREEN JH, PAGE IH. Baroreceptor function in chronic renal hypertension. *Circ Res.* 205-10. 1956.

McGUIRE M. BRADFORD A. Chronic intermittent hypoxia increases haematocrit and causes right ventricular hypertrophy in the rat. *Respiration Physiology.* 53 – 58, 1999.

MEYRELLES SS, CABRAL AM, VASQUEZ EC. Contribuição do reflexo cardiopulmonar na regulação cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 62(2): 123-130, 1994.

MEYRELLES SS, BERNARDES CF, MODOLO RP, MILL JG, VASQUEZ EC. Bezold-Jarisch reflex in myocardial infarcted rats. *J Auton Nerv Syst.*, 63 (3): 144-152, 1997.

MEYRELLES SS, MAUAD H, MATHIAS SCB, CABRAL AM, VASQUEZ EC. Effects of myocardial hypertrophy on neural reflexes controlling cardiovascular function. *J Auton Nerv Syst* 73: 135-142, 1998.

MICHELINI LC. Mecanismos neuro-humorais na regulação reflexa da pressão arterial. *In: Hipertensão Arterial: Presente e Futuro.* Tavares LA, Lima EG, Vasquez EC. Fundo Editorial Bik, São Paulo 13-36, 1989.

MIDDLEKAUFF HR. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2:265-75; 1997.

MORITA K, OGAWA Y, TOBISE K. Effect of endothelium of pulmonary artery vasoreactivity in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. *Jap Circ Journ*, 60:585-591, 1996.

MORTARA A, ROVERE MT, PINNA GD, MAESTRI R; FEBO O, POZZOLI M, OPASICH C, TAVAZZI L. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*, 96 (10): 3450-3458; 1997.

MURATA T, OTSU K, KOBAYASHI M, NOSAKA S. Inhibition of baroreflex vagal bradycardia by selective stimulation of arterial chemoreceptors in rats. *Exp. Physiol* 84, 897-906; 1999.

NAEIJE R, EDDAHIBI S. Serotonin in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 170(3):209-10. 2004

NAGAYA N, OKUMURA H, UEMATSU M, SHIMIZU W, ONO F, SHIRAI M, MORI H, MIYATAKE K, KANGAWA K. Repeated inhalation of adrenomedullin ameliorates pulmonary hypertension and survival in monocrotaline rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H2125-H2131, 2003.

NEWMAN JH, FANBURG BL, ARCHER SL, et al. Pulmonary Arterial Hypertension - Future Directions - Report of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases Workshop. *Circulation*. 109:2947-2952, 2004.

NIHEI M, LEE JK, HONJO H, YASUI K, UZZAMAN M, KAMIYA K, OPTHOF T, KODAMA I. Decreased vagal control over heart rate in rats with right-sided congestive heart failure. *Circ J* 69:493-499, 2005.

NIKULA KJ, GREEN FH. Animal models of chronic bronchitis and their relevance to studies of particle-induced disease (Review) *Inhal Toxicol*. 12 Suppl 4:123-53, 2000.

PAINTAL AS. The study of ventricular pressure receptors and their role in the Bezold - Jarisch reflex. *Q J Exp Physiol* 40 348-363, 1995.

PEACOCK AJ. Pulmonary circulation. *J Am Col Cardiol.* 23 (2): 401-405; 2003.

PERSSON P.B. History of arterial baroreceptor reflex. In: Baroreceptor Reflex. Edited by: P.B. Persson and H.R. Kirchein, Springer-verlag, pp 1-8, 1991.

PINNA GD. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period. *Clin Sci.* 103:81–8. 2002.

PRIÉ S, STEWART DJ, DUPUIS J. Endothelin – A receptor blockade improves nitric oxide-mediated vasodilation in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 97:2169-2174, 1998.

REICHART E, BOERKMANN P, PLENAT F. Parenteral administration of trypsin triggers lung emphysema. *Eur Respir J*, 5 (7): 810-4, 1992.

RICH S. Primary pulmonary hypertension. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al – *Princípios de Medicina Interna*; 1211-4, 1995.

RICH S, MCLAUGHLIN VV, GENTHNER DE, PANELLA MM, HESS DM. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med*, 130:740-3, 1999.

RICHALET J. P. Effect of intermittent hypoxia on cardiovascular function, adrenoceptors and muscarinic receptors in Wistar rats. *The Physiological Society.* 87:4, 453 – 460. 2002.

ROBBE HW. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*. 538-43.1987.

RUBIN LJ, SIMONNEAU G, GALIE N ET AL. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 5S-12S; 2004.

SANYAL SN, ONO K. Derangement of autonomic nerve control in rat with right ventricular failure. *Pathophysiology*, 8 (3), 197-203, 2002.

SAXENA PR, VILLALON CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol*. 7:S17-34. 1990.

SCHERMULY RT, KREISSELMEIER KP, GHOFrani HA, SAMIDURAI A, PULLAMSETTI S, WEISSMANN N, SCHUDT C, ERMERT L, SEEGER W, GRIMMINGER F. Antiremodeling effects of Iloprost and the Dual-selective Phosphodiesterase 3/4 inhibitor Tolafentrine in chronic experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 172: 358-363, 2005.

SHEPHERD JT, MANCIA G. Reflex control of the human cardiovascular system. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 105:3-100, 1986.

SHIRAISHI m, YOSHIDA M. levels of alpha-elastin of desmosine as index of induced lung injury in rats. *Nihon Kyobu Shikkan*, 404-12, 1996

SCHULTZE AE, ROTH RA. Fibrinolytic activity in blood and lungs of rats treated with monocrotaline pyrrole. *Toxicol and Appl Pharm*, 121:129-137; 1993.

SPYER KM & GILBEY MP. Cariorespiratory interactions in heart-rate control. In: The Sudden Infant Death Syndrome: Cardiac and Respiratory Mechanisms and Interventions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 533: 350-357, 1988.

SPYER KM. The Central Nervous Organization of Reflex Circulatory control. In: *Central Regulation of autonomic Functions*. Edited by Loewy AD, Spyer KM, Oxford University Press, pp 168-188, 1990.

SPYER KM. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. Annual Review Prize Lecture. *Journal of Physiology*, 474: 1-19. 1994.

SPYER KM. Central nervous integration of cardiorespiratory control. In: *Comprehensive Human Physiology*. Edited by R. Greger & U. Windhorst, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Vol. 2, pp 2129-2144, 1996.

SICA AL, GREENBERG HE, RUGGIERO DA, SCHARF SM. Chronic-intermittent hypoxia: a model of sympathetic activation in the rat. *Respir Physiol*. 2000,121(2-3):173-84.

THORÉN P. Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol, Biochem Pharmacol*, 86:1-94, 1980.

TRZEBKI A. LIPSKI S. Central organization and interaction of the carotid baroreceptor and chemoreceptor sympathetic reflex. *Brain Research*. 227-237. 1975.

TRZEBSKY A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertens Dall* 19:562-566, 1992.

USTINOVA EE, SCHULTZ HD. Activation of cardiac vagal afferents by oxygen-derived free radical in rats. *Circ Res*, 74:895-903, 1994a.

USTINOVA EE, SCHULTZ HD. Activation of cardiac vagal afferents in ischemia and reperfusion: Prostaglandins versus oxygen-derived free radicals. *Circ Res*, 74:904-911, 1994b.

VASQUEZ EC, MEYRELLES SS, MAUAD H, CABRAL AM. Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex. *Braz J Med Biol Res* 30:521-532, 1997.

VATNER SF. Effects of anesthesia on cardiovascular control mechanisms. *Environ Health Perspect.* 26:193-206. 1978.

VELEZ-ROA. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation.* 1308:1312, 2004.

WALDROP TG, MULLINS DC. Cardiorespiratory responses to chemical activation of right ventricular receptors. *J Appl Physiol.* 63(2):733-9, 1987.

WEIGAND L. Mechanisms of endothelin-1-induced contraction in pulmonary arteries from chronically hypoxic rats. *American J. Physiology Lung.* 284-90. 2005.

WEIR EK, ARCHER SL. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *FASEB J* 9:183-189; 1995.

WIEDEMANN P. H., MATTHAY R.A. Cor Pulmonale. Tratado de Medicina Cardiovascular. Braunwald. 5º edição, volume 2. Roca. 1999.

WILSON DW, SEGALL HJ, PAN LCW, DUNSTON SK. Progressive inflammatory and structural changes in the pulmonary vasculature of monocrotaline-treated rats. *Microvasc. Res.* 38:57–80, 1989.

ZANCHETTI A, MANCIA G. Cardiovascular reflexes and hypertension. *Hypertension*, (Suppl. III): 13-21, 1991.

ZELIS RM, LOTYSCH M, BRAIS M, PENG CL, HURLEY E, MASON DT. Effect of isolated right and left ventricular stretch on regional arteriolar resistance. *Cardiovasc Res* 11: 419-426, 1977.

ZIN, W.A. Controle da ventilação. Em: *Fisiologia*, Ed.: Aires, M.M.Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 485-491, 1991.

ANEXO I

CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

World Health Organization's Diagnostic Classification of pulmonary Hypertension

Hipertensão arterial pulmonar

Hipertensão pulmonar primária

Desordem esporádica

Disordem familiar

Condições relatadas

Doenças vasculares do

colágeno

Shunt pulmonar congênito

Hipertensão portal

HIV

Drogas e toxinas

Agentes anorexígenos

Hipertensão pulmonar

persistente no recém-nascido

Hipertensão venosa pulmonar

Compressão extrínseca das veias pulmonares

Fibrose mediastinal

Adenopatias ou tumores

Oclusão venosa

Outros

Hipertensão pulmonar associada com desordens do sistema respiratório e/ou hipoxemia

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Doença intersticial pulmonar

Desordens respiratória no sono

Desordens de hipoventilação aoveolar

Exposição crônica as grandes

altitudes

Doenças neonatais pulmonares

Displasia aovéolo capilar

Outros

Hipertensão pulmonar resultando de trombose crônica e/ou doenças embólica

Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais

Obstrução distal das artérias distais pulmonares

Embolismo pulmonar (trombos, tumor, parasitas)

Hipertensão pulmonar resultando diretamente de disordens afetando a vasculatura pulmonar

Condições inflamatória

Schistosomas

Sarcoidose

Outros

Hemangiomasose capilar pulmonar

Adapted with permission from Rich S, ed. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France, September 6-10, 1998, cosponsored by the World Health Organization. Retrieved April 14, 2000, from the World Wide Web: <http://www.who.int/ncdkvdipph.html>.

ANEXO II

CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DE PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

TABELA FUNCIONAL PARA PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR

Classe I: Pacientes com hipertensão pulmonar mas sem limitação física.

Atividade física não causa dispnéia ou fadiga, dor torácica ou síncope.

Classe II: Pacientes com hipertensão pulmonar com pequena limitação de atividade física. Pacientes confortáveis no repouso, mas atividade física causa pequena dispnéia, fadiga e dor torácica.

Classe III: Pacientes com hipertensão pulmonar com uma grande limitação física. Pequenos esforços causam dispnéia, dor torácica e fadiga.

Classe IV: Pacientes com Hipertensão pulmonar que tenham inabilidade de fazer qualquer esforço físico. Manifestam insuficiência cardíaca direita. Dispnéia e fadiga mesmo em repouso.

Modificado de New York Heart Association, classificação de pacientes com doenças cardíacas.

ANEXO III

VAPOR PRESSURE OF WATER AT DIFERENT TEMPERATURES

The vapor pressure of water (Pw) in water-saturated atmosphere at various temperatures a, b

T° C	Pw	T° C	Pw	T° C	Pw	T° C	Pw
0	4,6	10	9,2	20	17,5	30	31,8
1	4,9	11	9,8	21	18,7	31	33,7
2	5,3	12	10,5	22	19,8	32	35,7
3	5,7	13	11,2	23	21,1	33	37,7
4	6,1	14	12	24	22,4	34	39,9
5	6,5	15	12,8	25	23,8	35	42,2
6	7	16	13,6	26	25,2	36	44,6
7	7,5	17	14,5	27	26,7	37	47,1
8	8	18	15,5	28	28,3	38	49,7
9	8,6	19	16,5	29	30	39	52,4
10	9,2	20	17,5	30	31,8	40	53

a - Data from the Handbook Chemistry and Physics

b - The vapor pressure is given in torr and the temperature in C°

APÊNDICE I

Peso corporal inicial e final dos ratos dos grupos Sham, JQ-Sham TTq, JQ+TTq, JQ+TTq 1 dia e JQ+TTq RQP

Ratos	SHAM		JQ-Sham		TTq		JQ+TTq		JQ+TTq 1 dia		JQ+TTq RQP	
	Peso Inicial	Peso Final	Peso Inicial	Peso Final	Peso Inicial	Peso Final	Peso Inicial	Peso Final	Peso Inicial	Peso Final	Peso Inicial	Peso Final
1	240	245	256	259	241	234	270	266	274	244	270	265
2	256	228	240	243	244	230	260	251	255	254	255	254
3	260	240	250	254	240	235	270	260	253	250	264	258
4	244	235	258	253	251	260	270	261	260	264	263	259
5	270	256	253	249	270	256	260	249	260	262	260	254
6	270	248	264	260	258	270	269	260	255	241	242	240
7	254	243	252	245	270	242	260	251	260	252	260	248
8	250	239	260	255	270	252	270	262	260	251	265	251
9	260	251	260	251	270	260	252	244	255	241	255	239
10	260	269	265	260	260	250	264	250	255	248	250	241
11	258	265	257	246	260	240	265	246				
12	250	262	265	261	260	190	270	243				
13	250	260	251	249	268	250	263	250				
14	255	257	267	263	270	252	244	246				
15	260	254	267	265	260	220	251	238				
16	252	248	266	264	255	220	254	240				
17	258	244	269	261	250	220	258	244				
18	240	235	249	244	260	220	257	249				
19	240	230	251	248	260	220	265	252				
20	262	247	260	256	265	238	261	253				
MÉDIA	254,00	2,47	258,00	254,30	259,10	250,00	261,65	250,75	258,70	250,70	258,40	250,90
EPM	1,98	2,57	1,72	1,39	2,18	4,30	1,66	1,72	1,91	2,49	2,58	2,79

APÊNDICE II

Valores de PAM e FC dos ratos dos grupos Sham, JQ-Sham TTq, JQ+TTq, JQ+TTq 1 dia e JQ+TTq RQP

Ratos	SHAM		JQ-Sham		TTq		JQ+TTq		JQ+TTq 1 dia		JQ+TTq RQP	
	PAM	FC	PAM	FC	PAM	FC	PAM	FC	PAM	FC	PAM	FC
1	90	328	94	400	114	330	111	416	96	465	100	330
2	93	374	94	378	110	366	119	434	95	456	95	365
3	99	394	100	390	114	433	118	461	98	441	102	385
4	107	388	100	400	99	362	109	417	100	454	103	365
5	99	362	96	345	117	357	113	414	96	462	92	345
6	93	340	95	390	97	349	117	471	94	465	99	327
7	100	364	94	381	107	393	109	421	102	471	105	365
8	103	347	100	346	105	348	110	417	98	435	96	361
9	93	408	101	350	126	369	119	432	98	462	96	345
10	100	378	107	374	114	324	115	451	99	459	95	395
11	100	359	104	400	121	388	109	468				
12	98	343	109	399	116	367	107	480				
13	97	374	106	390	98	369	105	471				
14	95	400	104	384	139	328	105	429				
15	88	360	101	389	93	303	115	422				
16	89	351	102	390	140	320	104	461				
17	102	391	91	400	98	388	115	431				
18	111	310	100	388	112	345	118	453				
19	104	390	96	365	105	384	117	446				
20	100	391	95	379	104	400	120	413				
MÉDIA	98,05	367,00	99,45	382,05	111,45	250,00	112,75	441,00	97,60	457,00	98,30	358,30
EPM	1,33	5,78	1,11	3,97	2,90	7,06	1,16	5,00	0,76	3,54	1,32	6,94

APÊNDICE III

Valores basais de Volume corrente (VC), ventilação pulmonar (VP) e frequência respiratória (FC) de ratos dos grupos

Sham, JQ-Sham TTq, JQ+TTq, JQ+TTq 1 dia e JQ+TTq RQP

Ratos	SHAM			JQ-Sham			TTq			JQ+TTq			JQ+TTq 1 dia			JQ+TTq RQP		
	VC	VP	FR	VC	VP	FR	VC	VP	FR	VC	VP	FR	VC	VP	FR	VC	VP	FR
1	8,5	1069,0	126	7,1	910,6	128	10,9	1202	110	5,2	929,389	180	5,5	1024	185	5,96	685,7	115
2	10,1	1087,4	108	7,3	952,2	130	11,1	1360	122	5,4	946,045	176	5,7	965	169	6,50	727,6	112
3	9,4	991,7	106	6,0	722,3	120	16,0	2889	180	5,3	971,811	182	6,0	1092	182	7,56	854,1	113
4	10,0	1417,3	142	6,7	833,5	124	10,1	949	94	5,9	1091,71	184	8,0	1344	169	5,21	573,4	110
5	9,6	1039,8	108	7,5	985,3	131	12,0	1126	94	5,4	946,185	176	6,5	1194	184	5,04	584,6	116
6	8,1	987,5	122	6,4	810,1	126	9,6	1242	130	6,4	1106,64	172	4,6	785	172	7,00	798,0	114
7	10,2	1241,1	122	7,2	920,5	128	13,8	2321	168	5,5	920,582	168	5,4	1049	193	7,46	857,9	115
8	8,3	1056,5	128	7,2	946,6	132	15,0	2698	180	5,4	943,928	176	8,4	1489	178	8,37	903,6	108
9	8,5	1005,8	118	7,4	944,3	128	9,2	1767	192	6,1	1089,21	180	8,7	1586	182	9,62	1039,3	108
10	6,1	672,2	110	7,2	945,1	132	17,1	2325	136	4,9	890,515	182	5,6	1078	191	7,01	771,4	110
11	6,5	819,1	126	7,1	870,7	122	12,8	1798	140	6,5	1109,53	170						
12	5,8	695,7	120	6,3	788,6	126	14,6	2280	156	6,7	1275,16	190						
13	6,7	839,9	126	6,8	865,5	128	11,3	1693	150	6,9	1236,33	178						
14	7,4	1007,4	136	6,4	782,4	122	13,0	1819	140	6,9	1191,89	172						
15	6,2	738,1	120	6,6	818,5	124	14,7	2230	152	6,6	1114,39	169						
16	6,7	865,6	130	7,5	971,3	130	13,6	1918	141	6,7	1216,3	182						
17	6,6	857,4	130	7,1	899,1	126	16,5	2246	136	7,0	1249,55	178						
18	7,1	869,0	122	7,4	975,4	132	16,7	2407	144	7,1	1316,29	186						
19	8,0	1043,5	130	6,6	817,9	124	12,0	1676	140	6,7	1246,21	186						
20	7,9	986,8	125	6,1	791,1	130	11,0	1556	142	6,3	1129,5	178						
MÉDIA	7,9	964,5	122,7	6,9	877,5	127,2	13,1	1875,0	142,0	6,2	1096,0	178,0	6,4	1160,0	180,0	7,0	776,5	112,0
EPM	0,3	40,0	5,8	0,1	17,4	0,8	0,6	121,0	5,8	0,2	30,6	1,4	0,4	779,0	2,7	0,4	45,6	0,9

APÊNDICE IV

Valores de peso do ventrículo direito úmido (P. U. VD) e seco (P. S. VD) corrigido pelo peso (g/100g) em ratos dos grupos

Sham, JQ-Sham, TTq e JQ+TTq.

Ratos	SHAM		JQ-Sham		TTq		JQ+TTq	
	P. U. VD	P.S. VD	P. U. VD	P.S. VD	P. U. VD	P.S. VD	P. U. VD	P.S. VD
1	0,016	0,007	0,016	0,005	0,045	0,011	0,024	0,009
2	0,018	0,004	0,022	0,006	0,031	0,008	0,038	0,009
3	0,021	0,005	0,017	0,005	0,037	0,009	0,036	0,008
4	0,025	0,006	0,016	0,006	0,031	0,008	0,040	0,011
5	0,013	0,004	0,021	0,004	0,073	0,006	0,037	0,010
6	0,020	0,005	0,019	0,011	0,066	0,006	0,034	0,009
7	0,019	0,005	0,020	0,005	0,027	0,007	0,034	0,008
8	0,021	0,006	0,020	0,005	0,043	0,010	0,035	0,009
9	0,018	0,005	0,021	0,005	0,043	0,011	0,036	0,009
10	0,012	0,004	0,019	0,004	0,032	0,008	0,039	0,008
11	0,017	0,004	0,021	0,005	0,037	0,009	0,028	0,008
12	0,017	0,004	0,019	0,005	0,045	0,012	0,031	0,010
13	0,015	0,006	0,023	0,006	0,034	0,008	0,030	0,008
14	0,016	0,005	0,021	0,006	0,031	0,009	0,034	0,008
15	0,017	0,004	0,019	0,005	0,036	0,009	0,027	0,008
16	0,016	0,005	0,020	0,005	0,034	0,009	0,031	0,008
17	0,018	0,005	0,020	0,005	0,045	0,011	0,030	0,008
18	0,018	0,005	0,022	0,006	0,029	0,009	0,028	0,009
19	0,023	0,005	0,020	0,007	0,030	0,008	0,028	0,008
20	0,020	0,005	0,019	0,006	0,032	0,008	0,027	0,008
MÉDIA	0,0180	0,0051	0,020	0,0055	0,0390	0,0088	0,03	0,060
EPM	0,0007	0,0002	0,004	0,0003	0,003	0,0004	0,00	0,002

APÊNDICE V

Valores de peso do ventrículo esquerdo úmido (P. U. VE) e seco (P. S. VE) corrigido pelo peso (g/100g) em ratos dos grupos Sham, JQ-Sham, TTq e JQ+TTq

Ratos	SHAM		JQ-Sham		TTq		JQ+TTq	
	P. U. VE	P.S. VE	P. U. VE	P.S. VE	P. U. VE	P.S. VE	P. U. VE	P.S. VE
1	0,2090	0,051	0,191	0,051	0,209	0,052	0,204	0,041
2	0,2080	0,075	0,223	0,063	0,210	0,052	0,276	0,050
3	0,2187	0,055	0,208	0,054	0,225	0,053	0,240	0,055
4	0,1982	0,049	0,214	0,048	0,234	0,059	0,266	0,060
5	0,2119	0,058	0,232	0,050	0,051	0,053	0,259	0,066
6	0,2016	0,050	0,192	0,051	0,217	0,054	0,261	0,068
7	0,2248	0,056	0,242	0,051	0,204	0,052	0,255	0,067
8	0,2235	0,055	0,206	0,048	0,217	0,053	0,245	0,054
9	0,1933	0,046	0,247	0,041	0,214	0,052	0,215	0,068
10	0,1643	0,039	0,235	0,047	0,203	0,052	0,198	0,065
11	0,1866	0,051	0,209	0,062	0,176	0,045	0,221	0,050
12	0,1840	0,044	0,216	0,051	0,258	0,065	0,241	0,051
13	0,1720	0,065	0,218	0,062	0,174	0,061	0,209	0,053
14	0,0164	0,059	0,190	0,046	0,262	0,044	0,186	0,046
15	0,2016	0,053	0,213	0,053	0,248	0,062	0,215	0,042
16	0,1992	0,047	0,214	0,055	0,219	0,054	0,208	0,059
17	0,2058	0,055	0,208	0,054	0,281	0,067	0,222	0,066
18	0,2106	0,053	0,233	0,058	0,212	0,057	0,214	0,050
19	0,2176	0,067	0,235	0,062	0,214	0,057	0,217	0,060
20	0,2074	0,055	0,234	0,060	0,247	0,054	0,217	0,050
MÉDIA	0,1919	0,0541	0,22	0,05	0,2139	0,0549	0,23	0,056
EPM	0,0090	0,0018	0,004	0,0010	0,010	0,0013	0,01	0,020

APÊNDICE VI

Alterações da FC promovidas após bloqueio autonômico com atenolol e metil-atropina na dose de 2mg/Kg/ml (IV) em

ratos dos grupos Sham e JQ-Sham

FREQÜÊNCIA CARDÍACA

GRUPO SHAM

RATO #	BASAL	ATENOLOL (2mg/Kg/ml)	M-ATROPINA + ATENOLOL (2mg/Kg/ml)	0(ATENOLOL	0(M-Atrop+Atenolol
1	389	352	449	-37	97
2	411	338	442	-73	104
3	362	335	439	-27	104
4	366	393	428	27	35
5	357	321	438	-36	117
6	359	321	385	-38	64
7	362	334	397	-28	63
8	362	343	408	-19	65
Média	371	342,125	423,25	-28,875	81,125
EPM	6,0	7,3	7,5	8,8	8,9

FREQÜÊNCIA CARDÍACA

GRUPO JQ-Sham

RATO #	BASAL	ATENOLOL (2mg/Kg/ml)	M-ATROPINA + ATENOLOL (2mg/Kg/ml)	0(ATENOLOL	0(M-Atrop+Atenolol
1	366	345	420	-21	75
2	368	342	410	-26	68
3	385	361	425	-24	64
4	387	352	418	-35	66
5	348	321	397	-27	76
6	384	343	423	-41	80
7	395	351	445	-44	94
8	378	341	457	-37	116
Média	376,375	344,5	424,375	-31,875	79,875
EPM	4,7	3,7	6,0	2,7	5,5

APÊNDICE VII

Alterações da FC promovidas após bloqueio autonômico com atenolol e metil-atropina na dose de 2mg/Kg/ml (IV) em

ratos do grupo JQ+TTq

FREQÜÊNCIA CARDÍACA

JQ+TTq					
RATO #	BASAL	ATENOLOL (2mg/Kg/ml)	M-ATROPINA + ATENOLOL (2mg/Kg/ml)	ξ ATENOLOL	ξ M-Atrop+Atenolol
1	447	378	398	69	20
2	388	365	379	23	14
3	428	385	401	43	16
4	412	395	385	17	-10
5	441	352	369	89	17
6	422	347	340	75	-7
7	402	379	389	23	10
8	428	369	378	59	9
Média	421	371,25	379,875	49,75	8,625
EPM	6,2	5,2	6,1	8,6	3,5

APÊNDICE VIII

Alterações da FC promovidas após bloqueio autonômico com atenolol e metil-atropina na dose de 2mg/Kg/ml (IV) em ratos dos grupos Sham, JQ-

Sham e JQ+TTq

FBG	24 µg/kg		12 µg/kg		6 µg/kg		3 µg/kg		1,5 µg/kg	
	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC
Sham										
Rato 1	-79	-294	-54	-161	-58	-138	-53	-83	-15	-10
Rato 2	-89	-299	-60	-203	-63	-148	-40	-79	-10	-21
Rato 3	-91	-307	-67	-142	-59	-110	-40	-90	-11	-24
Rato 4	-81	-303	-70	-200	-53	-125	-38	-70	-34	-36
Rato 5	-85	-291	-62	-184	-58	-110	-52	-81	-22	-28
Rato 6	-60	-299	-70	-191	-61	-124	-42	-86	-18	-46
Rato 7	-80	-334	-81	-149	-49	-130	-55	-98	-42	-34
Rato 8	-66	-258	-72	-147	-67	-122	-48	-85	-11	-20
MÉDIA	-79	-298	-67	-172	-59	-126	-46	-84	-20	-27
EPM	4	7	3	9	2	5	2	3	4	4

FBG	24 µg/kg		12 µg/kg		6 µg/kg		3 µg/kg		1,5 µg/kg	
	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC
JQ-Sham										
Rato 1	-73	-298	-60	-135	-35	-132	-62	-72	-20	-12
Rato 2	-74	-203	-76	-186	-68	-106	-38	-84	-19	-20
Rato 3	-75	-307	-58	-196	-72	-110	-37	-88	-30	-22
Rato 4	-76	-302	-68	-201	-48	-152	-48	-78	-22	-22
Rato 5	-90	-304	-61	-178	-72	-115	-52	-88	-29	-33
Rato 6	-82	-314	-79	-201	-59	-128	-49	-83	-19	-29
Rato 7	-80	-301	-98	-162	-62	-138	-51	-100	-12	-16
Rato 8	-74	-309	-52	-184	-62	-182	-72	-72	-9	-14
MÉDIA	-78	-292	-69	-180	-60	-133	-51	-83	-20	-21
EPM	2	13	5	8	4	9	4	3	3	3

FBG	24 µg/kg		12 µg/kg		6 µg/kg		3 µg/kg		1,5 µg/kg	
	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC
JQ + TTq										
Rato 1	-59	-201	-49	-146	-22	-57	-18	-51	-10	-18
Rato 2	-56	-215	-37	-145	-32	-59	-22	-42	-11	-10
Rato 3	-70	-248	-31	-110	-21	-64	-13	-30	-14	-12
Rato 4	-67	-278	-37	-116	-26	-62	-16	-38	-16	-14
Rato 5	-50	-298	-38	-183	-29	-77	-22	-46	-22	-14
Rato 6	-45	-302	-51	-186	-41	-82	-32	-52	-14	-16
Rato 7	-52	-285	-35	-152	-26	-72	-18	-33	-17	-21
Rato 8	-62	-222	-31	-125	-39	-82	-19	-29	-21	-13
MÉDIA	-58	-256	-39	-145	-30	-69	-20	-40	-16	-15
EPM	3	14	3	10	3	4	2	3	2	1

APÊNDICE IX

Valores de variação de PAM e FC durante ativação do reflexo Bezold-

Jarisch em animais dos grupos Sham, JQ-Sham e JQ+TTq.

KCN	Dose 80 µg/kg		Dose 40 µg/kg		Dose 20 µg/kg		Dose 10 µg/kg	
	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC
SHAM								
Rato 1	80	-160	50	-98	42	-66	12	-34
Rato 2	81	-185	61	-93	34	-34	16	-20
Rato 3	74	-136	61	-86	32	-61	8	-8
Rato 4	68	-152	44	-98	40	-36	10	-11
Rato 5	72	-151	43	-92	30	-41	6	-12
Rato 6	97	-162	56	-100	28	-51	14	-8
Rato 7	80	-198	40	-145	40	-42	7	-10
Rato 8	98	-171	62	-129	58	-68	4	-9
MÉDIA	81	-164	52	-105	38	-50	10	-14
EPM	4	7	3	7	3	5	1	3

KCN	Dose 80 µg/kg		Dose 40 µg/kg		Dose 20 µg/kg		Dose 10 µg/kg	
	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC
JQ-Sham								
Rato 1	98	-172	52	-101	40	-70	10	-30
Rato 2	85	-165	64	-94	32	-52	14	-22
Rato 3	61	-148	61	-91	31	-41	12	-14
Rato 4	85	-172	50	-96	30	-38	12	-8
Rato 5	78	-152	48	-88	42	-40	7	-6
Rato 6	81	-148	51	-100	28	-31	12	-14
Rato 7	72	-162	61	-116	38	-30	21	-17
Rato 8	69	-148	55	-118	41	-60	6	-10
MÉDIA	79	-158	55	-101	35	-45	12	-15
EPM	4	4	2	4	2	5	2	3

KCN	Dose 80 µg/kg		Dose 40 µg/kg		Dose 20 µg/kg		Dose 10 µg/kg	
	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC	Δ PAM	Δ FC
JQ+TTq								
Rato 1	95	-132	55	-108	52	-42	12	-12
Rato 2	65	-162	68	-80	41	-40	19	-9
Rato 3	88	-138	56	-92	50	-22	14	-8
Rato 4	98	-185	71	-91	38	-41	17	-7
Rato 5	91	-132	48	-88	49	-48	14	-6
Rato 6	73	-118	78	-92	32	-35	21	-4
Rato 7	93	-125	49	-101	38	-31	15	-9
Rato 8	90	-110	61	-69	57	-39	16	-15
MÉDIA	87	-138	61	-90	45	-37	16	-9
EPM	4	9	4	4	3	3	1	1

APÊNDICE X

Valores de PAM basal, FC basal, variações de FC e variações de PAM da barocurva de ratos do grupo Sham

Rato # 1 (SHAM)				Rato # 2 (SHAM)				Rato # 3 (SHAM)				Rato # 4 (SHAM)			
FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
100	110	350	300	95	105	350	330	96	106	350	330	90	100	400	380
100	120	350	280	95	115	350	310	96	116	350	310	90	110	400	360
100	130	350	240	95	125	350	300	96	126	350	300	90	120	400	310
100	140	350	210	95	135	350	260	96	136	350	260	90	130	400	290
100	150	350		95	145	350		96	146	350		90	140	400	
Rato # 1 (SHAM)				Rato # 2 (SHAM)				Rato # 3 (SHAM)				Rato # 4 (SHAM)			
NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
98	88	400	410	96	86	380	400	95	85	300	310	95	85	380	360
98	78	400	420	96	76	380	420	95	75	300	320	95	75	380	380
98	68	400	440	96	66	380	450	95	65	300	250	95	65	380	410
98	58	400	480	96	56	380	480	95	55	300	220	95	55	380	450
98	48	400	500	96	46	380	500	95	45	300		95	45	380	
Rato # 5 (SHAM)				Rato # 6 (SHAM)				Rato # 7 (SHAM)				Rato # 8 (SHAM)			
FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
100	110	410	380	96	106	400	380	100	110	400	390	98	108	380	360
100	120	410	360	96	116	400	360	100	120	400	370	98	118	380	340
100	130	410	330	96	126	400	330	100	130	400	340	98	128	380	310
100	140	410	300	96	136	400	300	100	140	400	310	98	138	380	280
100	150	410	290	96	146	400	270	100	150	400		98	148	380	260
Rato # 5 (SHAM)				Rato # 6 (SHAM)				Rato # 7 (SHAM)				Rato # 8 (SHAM)			
NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
100	90	400	420	90	80	380	400	100	90	400	410	100	90	360	370
100	80	400	450	90	70	380	430	100	80	400	430	100	80	360	380
100	70	400	480	90	60	380	460	100	70	400	440	100	70	360	410
100	60	400	500	90	50	380	490	100	60	400	450	100	60	360	440
100	50	400	510	90	40	380	500	100	50	400	480	100	50	360	480

APÊNDICE XI

Valores de PAM basal, FC basal, variações de FC e variações de PAM da barocurva de ratos do grupo JQ-Sham

Rato # 1 (JQ-Sham)				Rato # 2 (JQ-Sham)				Rato # 3 (JQ-Sham)				Rato # 4 (JQ-Sham)			
FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
100	110	400	390	90	100	380	360	96	106	365	360	90	100	390	370
100	120	400	380	90	110	380	340	96	116	365	320	90	110	390	340
100	130	400	360	90	120	380	310	96	126	365	310	90	120	390	310
100	140	400	340	90	130	380	290	96	136	365	300	90	130	390	295
100	150	400	310	90	140	380	270	96	146	365		90	140	390	
Rato # 1 (JQ-Sham)				Rato # 2 (JQ-Sham)				Rato # 3 (JQ-Sham)				Rato # 4 (JQ-Sham)			
NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
98	88	400	410	90	80	360	380	100	90	380	400	95	85	400	420
98	78	400	420	90	70	360	410	100	80	380	420	95	75	400	440
98	68	400	460	90	60	360	430	100	70	380	460	95	65	400	460
98	58	400	480	90	50	360	450	100	60	380	500	95	55	400	490
98	48	400	500	90	40	360		100	50	380		95	45	400	510
Rato # 5 (JQ-Sham)				Rato # 6 (JQ-Sham)				Rato # 7 (JQ-Sham)				Rato # 8(JQ-Sham)			
FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
100	110	400	390	98	108	380	360	96	106	380	360	96	106	380	360
100	120	400	370	98	118	380	340	96	116	380	340	96	116	380	340
100	130	400	350	98	128	380	310	96	126	380	330	96	126	380	320
100	140	400	310	98	138	380	300	96	136	380	280	96	136	380	300
100	150	400	290	98	148	380	270	96	146	380		96	146	380	280
Rato # 5 (JQ-Sham)				Rato # 6 (JQ-Sham)				Rato # 7 (JQ-Sham)				Rato # 8(JQ-Sham)			
NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
95	85	390	420	94	84	380	400	100	90	380	390	98	88	410	430
95	75	390	430	94	74	380	420	100	80	380	410	98	78	410	450
95	65	390	460	94	64	380	450	100	70	380	420	98	68	410	470
95	55	390	490	94	54	380	460	100	60	380	450	98	58	410	490
95	45	390	520	94	44	380		100	50	380	480	98	48	410	510

APÊNDICE XII

Valores de PAM basal, FC basal, variações de FC e variações de PAM da barocurva de ratos do grupo JQ+TTq

Rato # 1 (JQ+TTq)				Rato # 2 (JQ+TTq)				Rato # 3(JQ+TTq)				Rato # 4 (JQ+TUBO)			
FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
100	110	450	440	110	120	410	405	100	110	420	390	90	100	390	370
100	120	450	420	110	130	410	405	100	120	420	380	90	110	390	340
100	130	450	410	110	140	410	400	100	130	420	375	90	120	390	310
100	140	450	400	110	150	410	395	100	140	420	365	90	130	390	295
100	150	450		110	160	410	380	100	150	420		90	140	390	
Rato # 1 (JQ+TTq)				Rato # 2 (JQ+TTq)				Rato # 3(JQ+TTq)				Rato # 4 (JQ+TUBO)			
NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
98	88	440	445	98	88	420	420	110	100	420	425	95	85	400	420
98	78	440	450	98	78	420	425	110	90	420	435	95	75	400	440
98	68	440	455	98	68	420	435	110	80	420	450	95	65	400	460
98	58	440	460	98	58	420	440	110	70	420	460	95	55	400	490
98	48	440		98	48	420		110	60	420		95	45	400	510
Rato # 5 (JQ+TTq)				Rato # 6 (JQ+TTq)				Rato # 7 (JQ+TTq)				Rato # 8 (JQ+TTq)			
FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA				FENILEFRINA			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
110	120	420	400	100	110	460	460	120	130	440	420	100	110	430	420
110	130	420	390	100	120	460	430	120	140	440	410	100	120	430	410
110	140	420	385	100	130	460	410	120	150	440	400	100	130	430	400
110	150	420	370	100	140	460	400	120	160	440	395	100	140	430	390
110	160	420		100	150	460		120	170	440		100	150	430	370
Rato # 5 (JQ+TTq)				Rato # 6 (JQ+TTq)				Rato # 7 (JQ+TTq)				Rato # 8 (JQ+TTq)			
NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO				NITROPRUSSIATO			
PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC	PA	var PA	FC	var FC
110	100	540	550	110	100	470	480	110	100	420	425	110	100	450	455
110	90	540	560	110	90	470	490	110	90	420	430	110	90	450	460
110	80	540	565	110	80	470	500	110	80	420	450	110	80	450	470
110	70	540	565	110	70	470	505	110	70	420	460	110	70	450	480
110	60	540	570	110	60	470		110	60	420	475	110	60	450	500

APÊNDICE XIII

Valores de gasometria de ratos dos grupos Sham e JQ-Sham

Rato #	Sham				
	PaO ₂	PaCO ₂	pH	[H ⁺]	Saturação
1	95	35	7,5	32	98
2	91	37	7,47	34	97
3	90	31	7,46	35	97
4	89	34	7,38	42	94
5	89	32	7,36	44	98
6	94	36	7,43	37	97
7	92	30	7,46	36	98
8	84	34	7,42	38	97
9	80	35	7,41	39	96
10	75	41	7,38	42	98
11	87	42	7,35	45	99
12	99	35	7,36	44	98
13	92	35	7,34	46	98
14	89	36	7,36	47	98
15	88	44	7,39	41	97
16	89	36	7,37	43	98
17	90	40	7,42	38	99
18	91	33	7,45	35	98
19	91	34	7,47	37	97
20	90	35	7,44	36	98
MÉDIA	89,25	35,75	7,411	39,55	97,5
EPM	1,147	0,801	0,011	0,980	0,246

Rato #	JQ-Sham				
	PaO ₂	PaCO ₂	pH	[H ⁺]	Saturação
1	85	30	7,4	40	97
2	87	35	7,39	41	97
3	80	32	7,44	36	98
4	84	38	7,47	34	97
5	78	35	7,46	35	98
6	87	35	7,4	40	97
7	80	34	7,41	39	97
8	74	35	7,44	36	97
9	80	33	7,45	35	97
10	80	30	7,47	34	97
11	84	31	7,41	39	98
12	86	34	7,46	35	97
13	86	35	7,42	38	97
14	88	37	7,46	36	97
15	81	38	7,36	44	96
16	85	33	7,41	39	97
17	87	35	7,44	36	97
18	88	34	7,42	38	98
19	88	37	7,37	43	97
20	85	39	7,41	39	97
MÉDIA	83,625	34,5	7,4245	7,4245	97,15
EPM	0,876	0,569	0,642	0,007	0,109

APÊNDICE XIV

Valores de gasometria de ratos dos grupos Sham e JQ-Sham

Rato #	TTq				
	PaO ₂	PaCO ₂	pH	[H ⁺]	Saturação
1	86	39	7,36	44	97
2	69	38	7,35	45	94
3	70	38	7,4	40	94
4	94	38	7,42	42	98
5	90	41	7,38	42	97
6	94	37	7,39	41	97
7	79	38	7,34	46	96
8	96	36	7,32	48	98
9	108	29	7,34	46	98
10	71	42	7,39	41	94
11	75	45	7,38	42	95
12	63	37	7,41	39	92
13	87	35	7,32	48	97
14	78	40	7,32	38	95
15	113	36	7,4	40	96
16	89	36	7,35	45	97
17	86	37	7,32	48	97
18	87	39	7,32	48	97
19	115	38	7,33	47	96
20	83	35	7,38	42	96
MÉDIA	86,65	37,7	7,361	43,6	96,05
EPM	3,180	0,711	0,008	0,738	0,359

Rato #	JQ+TTq				
	PaO ₂	PaCO ₂	pH	[H ⁺]	Saturação
1	74	41	7,36	44	95
2	64	42	7,38	42	92
3	76	40	7,35	45	95
4	67	46	7,39	41	93
5	64	42	7,34	46	92
6	67	45	7,39	41	93
7	71	41	7,36	44	94
8	72	42	7,38	42	94
9	72	40	7,36	44	94
10	72	40	7,36	44	94
11	76	41	7,38	42	95
12	75	40	7,39	41	94
13	76	41	7,38	42	95
14	77	43	7,39	41	96
15	76	44	7,37	43	96
16	77	45	7,39	41	94
17	78	44	7,4	40	96
18	75	46	7,4	40	96
19	78	45	7,41	39	97
20	79	45	7,42	38	95
MÉDIA	73,3	42,65	7,38	42	94,5
EPM	1,029	0,483	0,005	0,459	0,303

APÊNDICE XV

Valores de gasometria de ratos do grupo JQ+TTq 1 dia

Rato #	JQ+TTq 1 dia				
	PaO ₂	PaCO ₂	pH	[H ⁺]	Saturação
1	81	44	7,39	41	97
2	84	45	7,38	42	99
3	90	41	7,41	41	98
4	92	42	7,41	39	98
5	90	44	7,41	39	98
6	91	43	7,42	38	99
7	88	44	7,43	37	98
8	93	41	7,41	39	98
9	85	41	7,4	40	98
10	81	42	7,39	41	97
MÉDIA	87,5	42,7	7,405	39,7	98
EPM	0,996	0,334	0,003	0,350	0,149

