

Mecanismos Neurais e Retardo do Esvaziamento Gástrico de Líquido Induzido no Infarto Agudo do Miocárdio em Ratos

Neural Mechanisms and Delayed Gastric Emptying of Liquid Induced Through Acute Myocardial Infarction in Rats

Wilson Ranu Ramirez Nunez, Michiko Regina Ozaki, Adriana Mendes Vinagre, Edgard Ferro Collares, Eros Antonio de Almeida

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Distúrbios da motilidade do intestino proximal no infarto agudo do miocárdio podem desencadear sintomas digestivos como náuseas e vômitos. O infarto do miocárdio ocasiona retardo do esvaziamento gástrico (EG) de líquido em ratos.

Objetivo: Investigar se existe a influência do nervo vago (VGX), adrenoreceptores α -1, receptores GABA_B do sistema nervoso central e participação do núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo no esvaziamento gástrico (EG) e complacência gástrica (CG) em ratos infartados.

Métodos: Ratos Wistar (n = 8-15) foram divididos em: grupo infarto (INF), sham (SH) e subdivididos. O infarto foi realizado por ligadura da artéria coronária descendente anterior. A complacência gástrica foi estimada com curvas pressão-volume. Realizada vagotomia por secção dos ramos dorsal e ventral. Para verificar a ação dos receptores GABA_B foi injetado baclofeno por via intra ventrículo-cerebral. Simpatectomia química foi realizada com prazosina intravenosa (iv), e na lesão do núcleo paraventricular do hipotálamo foi utilizada corrente elétrica de 1mA/10s, com esvaziamento gástrico determinado por medição da retenção gástrica (% RG) de uma refeição salina.

Resultados: Não houve diferença significativa na CG. A vagotomia (VGX) reduziu significativamente a %RG; no grupo INF, o tratamento intra ventrículo-cerebral (ivc) com baclofeno reduziu significativamente a % RG; não houve conclusivamente envolvimento dos receptores GABA_B em retardar o EG; o tratamento intravenoso com prazosina reduziu significativamente a %RG no grupo INF. A lesão do NPV aboliu o efeito do infarto do miocárdio no EG.

Conclusão: O nervo vago, receptores α -adrenérgicos e núcleo paraventricular estão envolvidos no retardo do esvaziamento gástrico no infarto agudo do miocárdio em ratos. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(2):144-151)

Palavras-chave: Ratos; Esvaziamento Gástrico; Infarto do Miocárdio; Núcleos da Linha Média do Tálamo; Receptores de GABA; Motilidade Gastrointestinal.

Abstract

Background: In pathological situations, such as acute myocardial infarction, disorders of motility of the proximal gut can trigger symptoms like nausea and vomiting. Acute myocardial infarction delays gastric emptying (GE) of liquid in rats.

Objective: Investigate the involvement of the vagus nerve, α 1-adrenoceptors, central nervous system GABA_B receptors and also participation of paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus in GE and gastric compliance (GC) in infarcted rats.

Methods: Wistar rats, N = 8-15 in each group, were divided as INF group and sham (SH) group and subdivided. The infarction was performed through ligation of the left anterior descending coronary artery. GC was estimated with pressure-volume curves. Vagotomy was performed by sectioning the dorsal and ventral branches. To verify the action of GABA_B receptors, baclofen was injected via icv (intracerebroventricular). Intravenous prazosin was used to produce chemical sympathectomy. The lesion in the PVN of the hypothalamus was performed using a 1mA/10s electrical current and GE was determined by measuring the percentage of gastric retention (% GR) of a saline meal.

Results: No significant differences were observed regarding GC between groups; vagotomy significantly reduced % GR in INF group; icv treatment with baclofen significantly reduced %GR in infarct group. GABA_B receptors were not conclusively involved in delaying GE; intravenous treatment with prazosin significantly reduced GR% in INF group. PVN lesion abolished the effect of myocardial infarction on GE.

Conclusion: Gastric emptying of liquids induced through acute myocardial infarction in rats showed the involvement of the vagus nerve, alpha1-adrenergic receptors and PVN. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(2):144-151)

Keywords: Rats; Gastric Emptying; Myocardial Infarction; Midline Thalamic Nuclei Receptors, GABA; Gastrointestinal Motility.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Eros Antonio de Almeida •

Professor Jorge Nogueira Ferraz, Jardim Chapadão. CEP 13070-120, Campinas, SP – Brasil

E-mail: erosaa@cardiol.br; eros@fcm.unicamp.br

Artigo recebido em 04/06/14; revisado em 28/08/14; aceito em 02/09/14.

DOI: 10.5935/abc.20140190

Introdução

O processo de esvaziamento gástrico (EG) resulta da ação dos mecanismos que inibem ou estimulam a atividade motora do estômago, do piloro e do duodeno. O sistema nervoso central conecta-se com o sistema nervoso entérico através do nervo vago e do sistema nervoso simpático, que participam no controle do EG¹. O nervo vago controla o movimento do alimento através do trato digestivo. Se este estiver danificado, os músculos do estômago e intestinos não funcionam normalmente e o transporte de alimentos é retardado ou para completamente.

O complexo vagal dorsal é formado pelo núcleo do trato solitário com neurônios que recebem informações aferentes, área postrema e núcleo dorsal do vago, onde os neurônios motores estimuladores e inibidores estão localizados, sendo os axônios eferentes as vias do nervo vago². O complexo vagal dorsal é mais influenciado por estruturas superiores, tais como o núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo o qual, sob certas condições, podem modificar a motilidade gástrica e o EG²⁻⁴. Em ratos, os receptores GABA_B estão localizados nas terminações aferentes pré-sinápticas do vago que se projeta para o núcleo do trato solitário⁵.

Os receptores GABA_B pré-sinápticos estão envolvidos na regulação da liberação de neurotransmissores, uma vez que o efeito de (um agonista desses receptores) é o de reduzir a liberação de transmissores sinápticos estimuladores e inibidores^{6,7}. Em situações patológicas, como infarto agudo do miocárdio, distúrbios da motilidade do intestino proximal podem desencadear sintomas como náusea e vômito⁸.

Estudos experimentais sobre a associação entre infarto do miocárdio e esvaziamento gástrico^{9,10} são muito raros, e um estudo¹⁰ considerou que o retardo do esvaziamento gástrico pode ser devido ao estresse causado pela isquemia. No entanto, os mecanismos subjacentes de esvaziamento gástrico retardado não foram abordados. Portanto, o presente estudo teve como objetivo determinar o envolvimento de mecanismos neurais relacionados ao retardo do esvaziamento gástrico.

Métodos

Ratos Wistar machos (n = 8-15) foram utilizados para realizar essa experiência, pesando 220-300 g, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo SBCAL (Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório) (www.ib.unicamp.br/ceea/principios) (Protocolo n° 1021-2).

Os ratos tiveram um período de adaptação de quatro semanas para as condições de laboratório com temperatura controlada (22-26°C) e ciclo de luz artificial de 12 horas e água fornecida *ad libitum*. Em procedimentos cirúrgicos como uma vagotomia ou implantação de cânula no ventrículo lateral do cérebro ou lesão eletrolítica do núcleo paraventricular, os ratos foram sedados previamente com injeção *intraperitoneal* (*ip*) de 75 mg tiopental/kg. Após os procedimentos ou o estudo, os animais foram mantidos em gaiolas individuais e também receberam água e ração *ad libitum*. A fim de estudar a CG, os animais foram anestesiados com administração *ip* de cetamina (85 mg/kg) + xilazina (10 mg/kg).

As drogas prazosina (PRA) e baclofeno (BAC) (ambos Sigma, EUA) foram diluídas no momento do estudo, utilizando solução salina estéril como veículo (V).

Infarto do miocárdio

O infarto do miocárdio foi induzido por ligadura da artéria coronária descendente anterior, de acordo com a técnica recomendada por Johns e Olson¹¹. Os ratos foram anestesiados com éter e uma toracotomia foi executada. Através de uma leve pressão aplicada ao hemitórax direito, o coração foi exposto e uma ligadura foi colocada ao redor da artéria coronária esquerda proximal em seu segmento proximal, entre o cone da artéria pulmonar e o ápice do átrio esquerdo. Apenas os animais com grande área de infarto foram considerados para o estudo, afetando 40% ou mais de toda a área do ventrículo esquerdo. Vinte e quatro horas após o procedimento cirúrgico foram realizados estudos de avaliação da complacência gástrica (CG), vagotomia, intra ventrículo-cerebral com GABA_B, tratamento intravenoso com prazosina e lesões eletrolíticas do núcleo paraventricular.

A fim de medir a CG, os ratos foram divididos em três grupos 24 horas antes: os ratos foram submetidos ao infarto do miocárdio (INF), e também ao infarto simulado ou sham (SH) e sem tratamento (NA). Apenas os grupos INF e o SH foram usados para determinar o EG. Os ratos em todos os grupos foram submetidos a jejum e o EG ou a CG foram avaliados 24 horas após a formação desses grupos, entre as 14:00-17:00 horas, com acesso a água interrompido uma hora antes do teste.

Complacência gástrica

Com o objetivo de medir a CG, foi utilizada a técnica descrita por Bustorff-Silva e cols.¹². Em resumo, foram realizados os seguintes procedimentos em ratos anestesiados: traqueostomia, incisão abdominal, a ligadura do piloro, fixação do esôfago distal de um tubo orogástrico de polietileno preenchido com solução salina e conectado através de um registro de três vias a uma bomba de infusão (modelo LF 2001 Lifemed, Brasil) e um monitor de pressão (Biomotor 7.0, BESE, Belo Horizonte - Brasil). Trinta minutos após esses procedimentos foi infundida no estômago de cada animal uma solução salina a 37 ° C, a uma taxa de 1,5 mL / 100 g de peso/min, intermitentemente a cada 20 segundos (s) em intervalos de 1 min. A cada 20 s (1/3 do volume) a infusão era interrompida e o sistema balanceado para 50 s, com um registro de pressão intragástrica (PIG). Foram registradas (pressões intragástricas correspondentes a 1/3, 2/3 e o volume total. O procedimento foi repetido duas vezes com intervalos de 30 min. O resultado de cada animal correspondeu à média de três medições em cada ponto da PIG. Foram construídas curvas de volume/pressão para estimar a CG, calculadas através da seguinte fórmula:

$$\text{Complacência (mL/mmHg)} = V_1 - V_0 / P_1 - P_0$$

Onde V_0 = volume inicial e V_1 = volume final;

P_0 = PIG inicial e P_1 = PIG final.

Esvaziamento gástrico

Uma solução salina contendo vermelho fenol (6 mg/dL) no volume de 1,5 mL/100 g de peso corporal foi utilizada como refeição teste no estudo de EG. O esvaziamento gástrico foi avaliado indiretamente em ratos acordados, para determinar o percentual de retenção gástrica (% GR) da refeição teste, após 10 minutos da administração orogástrica, usando uma técnica padronizada¹³.

Os ratos foram colocados na vertical e a refeição teste administrada por sonda esofágica para atingir o estômago. Após a administração, os animais permaneceram na gaiola durante 8 min e 30 seg. Depois de anestesiados com éter, foi introduzido o tubo orogástrico, mantendo os ratos anestesiados com inalação de éter. O abdômen foi aberto longitudinalmente e o piloro pinçado exatamente 10 minutos após a infusão orogástrica. Todas as etapas foram cronometradas. O resíduo gástrico foi aspirado e, em seguida, foram realizadas cinco lavagens com 2 mL de água destilada de cada vez, tendo o cuidado de aspirar sempre com a mesma seringa. O esvaziamento completo foi confirmado através da visualização direta das vísceras. A sonda foi então removida e a pressão negativa aplicada no animal sacrificado. O resíduo gástrico obtido mais as lavagens foram transferidos para um cilindro graduado de 25 mL, e os instrumentos de aspiração (sonda e seringa), foram lavados três vezes com um mL de água de cada vez, e o volume adicionado ao béquer.

Para determinar a porcentagem de retenção gástrica (RG%) foi tomado 2,0 mL do volume total recuperado de e transferido, em duplicata, para balões volumétricos de 10 mL, aos quais foram adicionados 5,0 mL de uma solução de fosfato de trisódio na concentração de 27,5 g/L. O mesmo procedimento foi realizado com 1 mL da refeição teste. O volume final foi completado até 10 mL com água destilada. As leituras foram feitas em um espectrofotômetro (espectrofotômetro B 382, Micronal) no comprimento de onda de 560 nm. Para calcular a RG foi utilizada a seguinte fórmula:

$RG = \frac{vrg \times arg}{vvp \times arp}$ e o resultado multiplicado por 100.

Onde: vrg = volume de resíduo gástrico; arg = absorbância do resíduo gástrico; vvp = volume da refeição teste; arp = absorbância da refeição teste.

Vagotomia

Duas semanas antes do estudo da vagotomia, os ratos foram submetidos à vagotomia subdiafragmática (VGX), na qual foram seccionados os ramos dorsal e ventral do nervo vago, enquanto outros animais foram submetidos a uma cirurgia simulada (VGS), os quais foram considerados os controles. Vinte e quatro horas antes do procedimento de EG, os animais VGX e VGS foram submetidos à infarto cirúrgico (INF), enquanto os outros foram submetidos à mesma cirurgia simulada (SH).

Injeção intra ventrículo-cerebral de baclofen

Para estudar o envolvimento de receptores GABA_B no sistema nervoso central de cada animal, oito dias antes do estudo de EG os ratos foram submetidos a implante no

ventrículo lateral direito de uma cânula (21G), utilizando técnicas e as coordenadas relacionadas ao bregma¹⁴, conforme descrito anteriormente¹⁵. Vinte e quatro horas antes do estudo de EG os ratos foram submetidos a cirurgia de infarto e os outros para a mesma cirurgia simulada. Dez minutos antes da determinação do EG, os dois grupos foram tratados com injeção intra ventrículo-cerebral (ivc) de 10 µL de solução salina (V) ou um volume igual de uma solução contendo 1 µg de BAC. A dose de BAC utilizada foi baseada na literatura¹⁶. Dez minutos após a injeção, o EG foi avaliado.

Envolvimento dos receptores adrenérgicos alfa-1

Para estudar o envolvimento de receptores adrenérgicos alfa-1 nos grupos INF e SH, 24 horas após a cirurgia, os grupos foram tratados por via intravenosa (iv) através de uma veia da cauda, com solução salina como veículo (V) ou prazosina na dose de 1 mg/kg, e a dose dada foi baseada na literatura¹⁷. O EG foi avaliado quinze minutos após a injeção.

Lesão do núcleo paraventricular do hipotálamo

Para avaliar o envolvimento do núcleo paraventricular, 10 dias antes do estudo de EG, os animais foram submetidos a uma lesão limitada do núcleo paraventricular (grupo PVNX) em dois pontos, bilateralmente, com passagem de uma corrente elétrica de lesão de 1 mA/10 s, utilizando-se eletrodo de níquel e cromo de 0,25 milímetros de diâmetro. As coordenadas em relação à bregma foram as seguintes: anteroposterior (AP) -1,2 e -1,5 mm, lateral ± 0,5 mm, vertical 7,8 milímetros e 8,0 pontos correspondentes à AP, já vista em outro estudo¹⁵. Em ratos com lesão simulada (PVNS), foram utilizadas as mesmas coordenadas, exceto a vertical, na qual a profundidade foi de 7,5 mm, sem a passagem de uma corrente elétrica.

Vinte e quatro horas antes do procedimento de EG, os animais PVNX e PVNS foram divididos em grupos INF e SH. Após os experimentos, todos os ratos foram sacrificados. No grupo INF, os corações foram removidos, seccionados no plano sagital, utilizando como pontos de referência a aurícula esquerda, o sulco interventricular e via de saída do ventrículo esquerdo. Em seguida, as duas metades foram fixadas em formalina a 10% e embebidos em parafina. Os cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina, foram usados para determinar a % da área infartada em relação à área total do ventrículo esquerdo usando uma técnica padronizada¹⁸.

No grupo PVNX, os cérebros foram removidos, fixados, embebidos em parafina e os cortes histológicos foram corados com azul de toluidina. Para confirmar o local da lesão, as imagens dos cortes da lesão foram comparados, utilizando microscópio, com imagens no atlas de Paxinos e Watson¹⁹ em outro estudo realizado no mesmo laboratório¹⁵.

Nos animais com implantação de cânula no ventrículo lateral, a avaliação foi feita com uma injeção intra ventrículo-cerebral de 10 µL de uma solução de Azul de Evans a 1%, no final do estudo de EG. Nesse grupo, após o sacrifício, os cérebros foram removidos e fixados em formalina a 10%, cortes coronais foram feitos e confirmados quando o corante injetado via icv foi encontrado no quarto ventrículo.

Análise Estatística

O software SAS (Statistical Analysis System) para Windows, versão 9.2 (SAS Institute Inc., 2002-2008, Cary, NC, EUA) foi usado na análise estatística.

Os resultados da CG e RG são apresentados como média \pm EPM. A análise estatística foi realizada utilizando-se ANOVA, seguida pelo teste de Tukey quando necessário. Foi estabelecido o valor de $\alpha = 0,05$ para ambos os testes.

Resultados

Não houve diferenças significantes de CG, na comparação entre os grupos (média \pm EPM do grupo INF = $0,16 \pm 0,03$ mL / mm Hg, N = 9; grupo SH = $0,17 \pm 0,03$ mL / mmHg N = 9; grupo NA = $0,16 \pm 0,01$ mL / mm Hg, N = 8). A porcentagem de área infartada do ventrículo esquerdo, em média \pm EPM, em ratos do grupo INF foi de $47,8 \pm 2,7\%$.

Os resultados do estudo antes da vagotomia são mostrados na Figura 1. Houve diferenças significantes entre %RG dos animais com VGS + SH vs. VGS + INF (média \pm EPM = $36,6 \pm 2,0\%$, N = 10; e $48,0 \pm 2,3\%$, N = 15, respectivamente), e isso indicou que o infarto resultou em atraso do EG em animais com vagotomia sham em relação aos controles. Além disso, o subgrupo VGX + INF apresentou RG% ($28,7 \pm 2,8\%$, N = 11) significativamente mais baixa do que o grupo VGS + INF e não diferiu do grupo VGX + SH ($25,9 \pm 1,5\%$, N = 10). No entanto, a vagotomia anterior também reduziu significativamente RG% no grupo SH (VGX + SH) em comparação com VGS (VGS + SH). Portanto, a redução da RG% por vagotomia no grupo INF foi 40% mais elevada. Nesse estudo, a área infartada do ventrículo esquerdo, média \pm EPM, em animais VGS + INF foi de $51,7 \pm 2,3\%$ e em animais VGX + INF foi de $50,2 \pm 2\%$.

O tratamento intra ventrículo-cerebral com BAC (Figura 2) reduziu significativamente RG% no grupo controle (SH + BAC = $17,8 \pm 2,6\%$, N = 11) em comparação com o tratamento com V (SH + V = $32,0 \pm 2,9\%$, N = 9), bem como nos grupos INF + BAC em comparação com INF + V ($26,0 \pm 3,3\%$, N = 11 e $40,2 \pm 2,1\%$, N = 10, respectivamente). Embora o infarto do miocárdio tenha aumentado a RG% no grupo de ratos tratados com veículo (INF + V), esse não diferiu significativamente do grupo de controle (SH + V). Além disso, verificou-se que a redução média de RG% determinada por BAC foi 25% mais elevada entre os grupos SH do que a observada entre os grupos INF. A área infartada do ventrículo esquerdo, média \pm EPM, em animais INF + V foi de $51,2 \pm 2,7\%$ e em animais INF + BAC foi de $52,2 \pm 3\%$.

A Figura 3 mostra os resultados do tratamento por via i.v. com PRA, o que reduziu significativamente RG% no grupo infarto (INF + PRA = $22,0 \pm 1,5\%$, 10) em comparação com o tratado com veículo (INF + V = $42,1 \pm 2,4\%$, 10). Entre os animais do grupo SH, o mesmo fenômeno ocorreu (SH + PRA = $22,3 \pm 1,8\%$, n = 12 vs. SH + V = $30,5 \pm 1,3\%$, n = 11); no entanto, a redução de RG% foi 77% superior no grupo INF. A área infartada do ventrículo esquerdo, em média \pm EPM, em animais INF + V foi de $55,1 \pm 1,2\%$ e em animais INF + PRA foi de $55,2 \pm 1,2\%$.

Na Figura 4, os resultados da lesão foram vistos em um estudo prévio do núcleo paraventricular. Os ratos com lesão eletrolítica do núcleo e infartados apresentaram uma RG% significativamente menor (PVNX + INF = $25,0 \pm 3,0\%$, N = 8) em comparação com os animais com lesão sham (PVNS) e infartados (PVNS + INF = $41,2 \pm 1,7\%$, N = 8). A mesma lesão não reduziu RG% em animais controle (PVNX + SH = $28,5 \pm 2,9\%$, N = 8 vs. PVNS + SH = $32,1 \pm 1,9\%$, N = 10). A área infartada do ventrículo esquerdo, em média \pm EPM, em animais PVNS + INF foi de

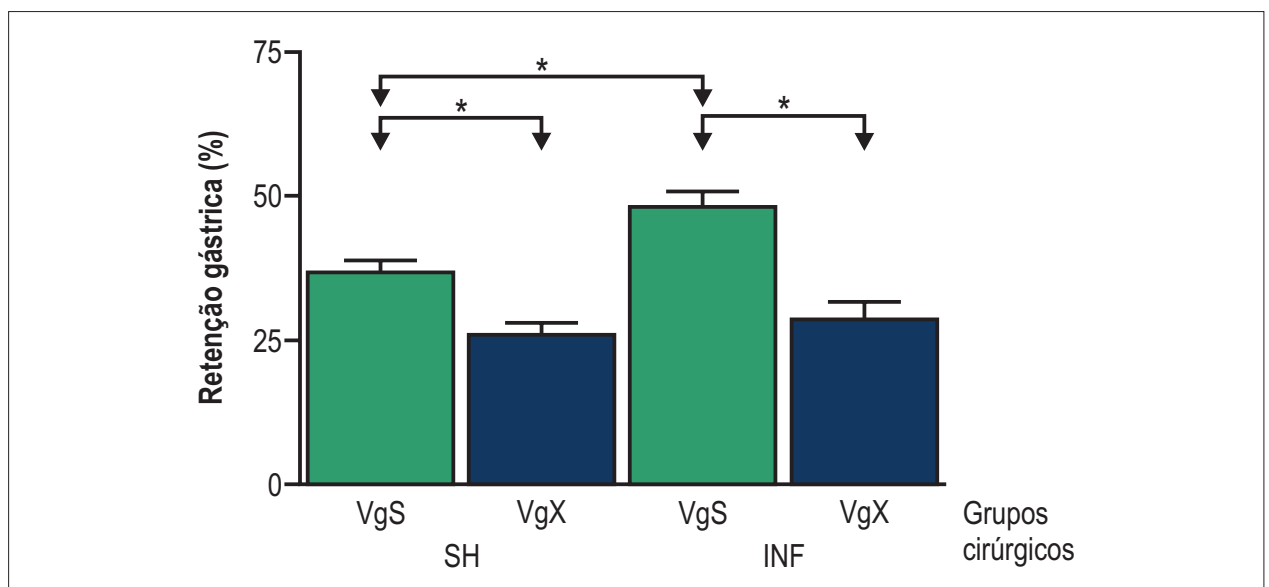


Figura 1 – Resultados de retenção gástrica (%) em grupos de ratos com infarto do miocárdio (INF) e vagotomia (Vg); * $p < 0,05$.

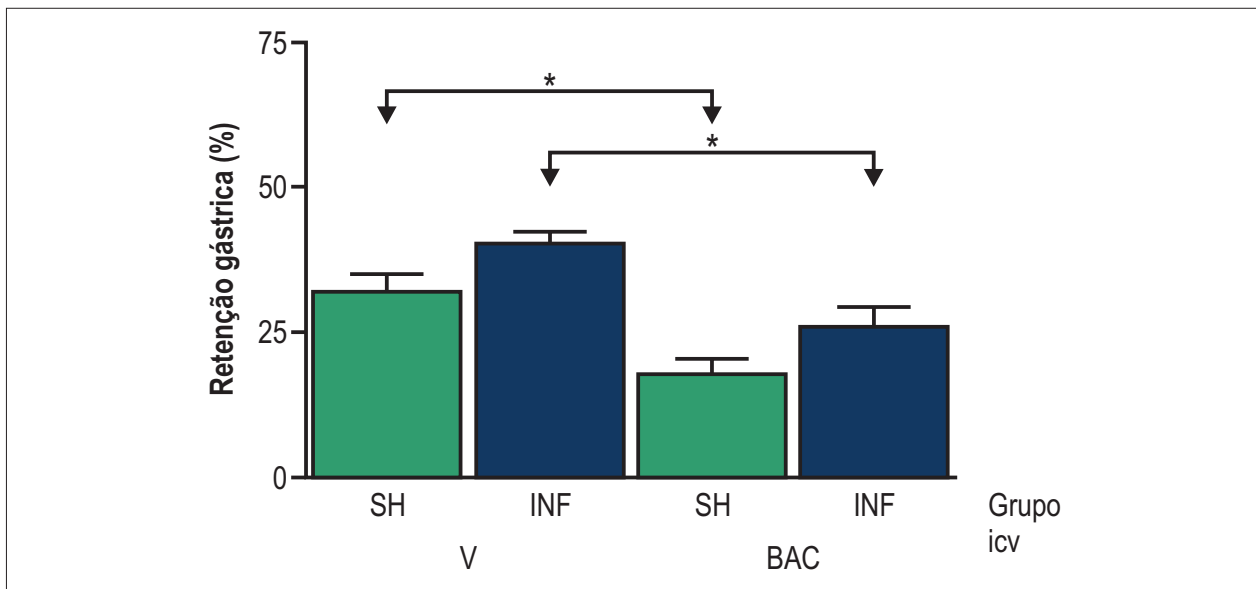


Figura 2 – Resultados de retenção gástrica (%) em grupos de ratos com infarto do miocárdio e inserção de sonda metálica e que receberam injeção de baclofeno (BAC) ou Solução Salina (V) no ventrículo lateral do cérebro; * $p < 0,05$.

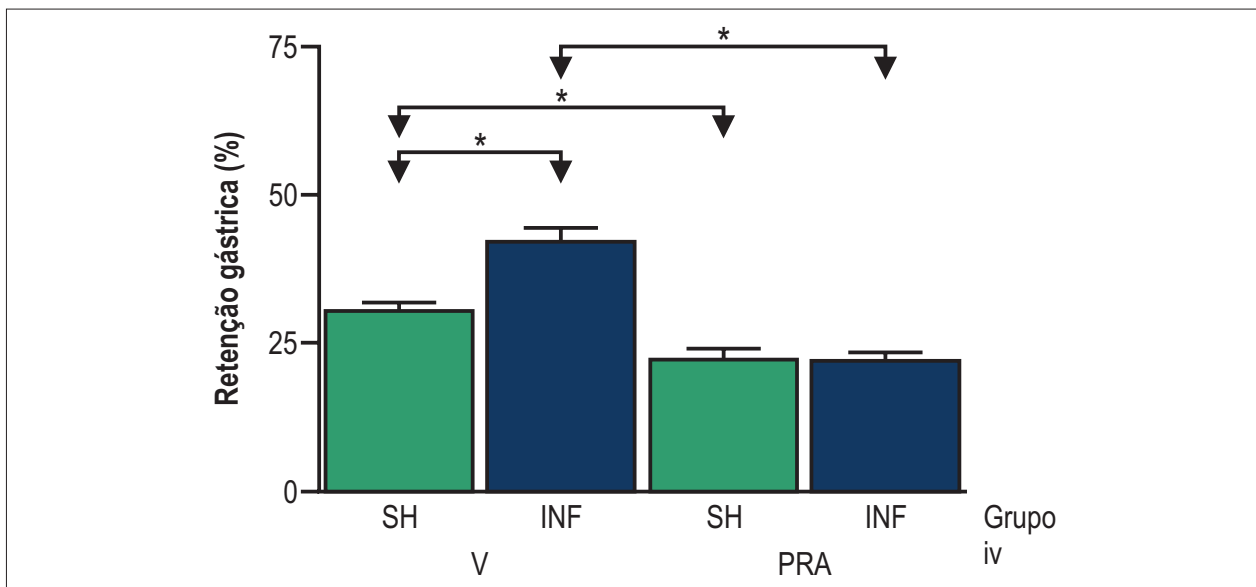


Figura 3 – Resultados de retenção gástrica (%) em grupos de ratos com infarto do miocárdio e que receberam injeção de prazosina (PRA) ou Solução Salina (V); * $p < 0,05$.

52,2 ± 0,4% e em animais PVNX + INF foi de 55,4 ± 0,8%. Nos resultados da análise histológica feita nos cérebros após lesão do núcleo paraventricular, apenas lesões com 100% da região paraventricular foram consideradas para esse estudo.

Discussão

A diminuição do tônus gástrico determina um EG mais lento de líquidos²⁰. Portanto, nas condições experimentais desse

estudo, o infarto agudo do miocárdio não induziu alterações no tônus gástrico de ratos. No entanto, como o EG é uma ação coordenada do estômago, piloro e duodeno²¹, é possível que o fator determinante do retardo do EG no infarto do miocárdio não tenha agido diretamente no estômago. Camurça e cols.⁹ detectaram em infarto agudo do miocárdio, além de retardo no EG, que o trânsito de líquidos no intestino delgado é mais lento. Não ficou claro se os dois transtornos são dependentes de um mesmo fenômeno, ou se o efeito sobre o EG é uma consequência do que ocorre após o estômago. Uma vez que

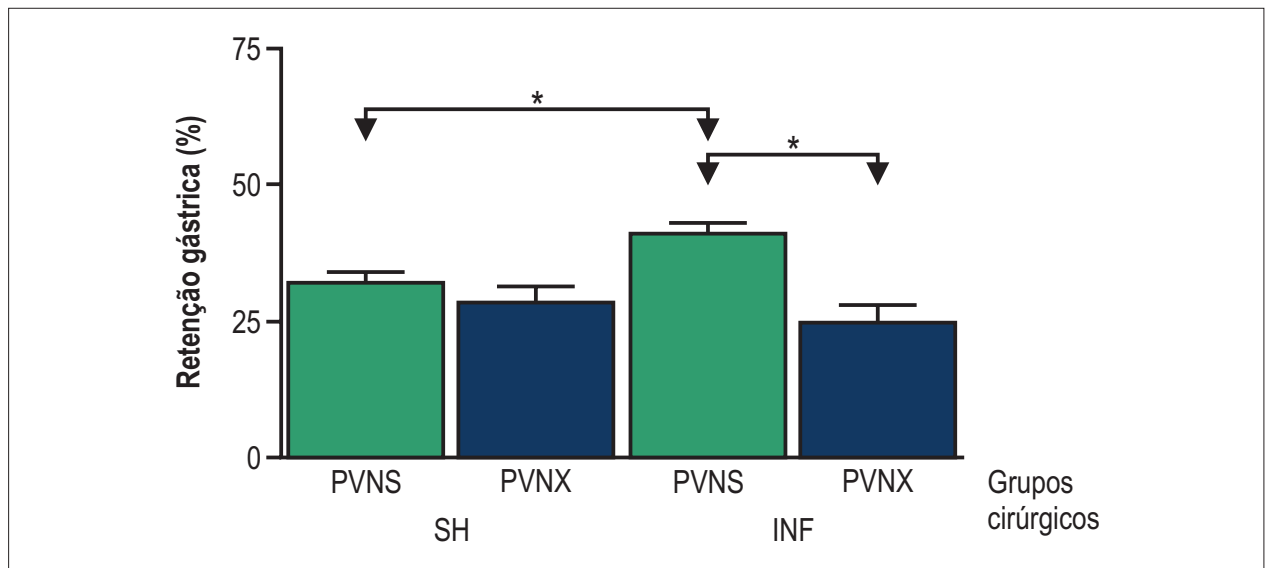


Figura 4 – Resultados de retenção gástrica (%) em grupos de ratos com infarto do miocárdio e lesões do núcleo paraventricular; * $p < 0,05$.

não foi observada alteração na CG, uma alternativa para explicar o retardo do EG de líquidos no infarto do miocárdio seria o aumento da resistência, de natureza desconhecida, do fluxo de alimentos para o intestino delgado.

Tratamento intra ventrículo-cerebral com Baclofen reduziu de maneira significativa a RG% no grupo controle (SH), em comparação com o controle tratado com solução salina e, similarmente, no grupo infartado (INF) (Figura 1). Em termos comparativos, foi surpreendente observar que a maior redução ocorreu nos grupos de controle. Como resultado, não foi concluído o envolvimento dos receptores GABA_B no EG retardado através do INF. O Baclofen no sistema nervoso central aumenta o EG de líquidos através de sua capacidade de bloquear o complexo vagal dorsal, estímulos mecânicos inibitórios que atuam no estômago proximal, transmitidos através das fibras aferentes do nervo vago²²⁻²⁵.

Como resultado, há um aumento do tônus desse segmento funcional do estômago, o que leva ao EG mais rápido de uma refeição salina. O que era esperado, considerando que o infarto não alterou a complacência gástrica e pode ter resultado em um aumento do tônus com a mesma intensidade em grupos controle e infartados, superando a condição de que determinou a retardo do GE no infarto.

A secção sub-diafragmática anterior de ramos ventrais e dorsais do nervo vago, reduziu significativamente a RG em animais infartados e também em animais SH (Figura 3). O resultado observado entre os animais sham era esperado, uma vez que esse tipo de vagotomia pode aumentar o esvaziamento gástrico de líquido, aumentando o tônus do estômago proximal²⁶. No entanto, a redução de RG% através da vagotomia em animais infartados foi mais elevada (aproximadamente 40%), quando comparada com as reduções médias de RG% entre os dois grupos.

A vagotomia modifica a atividade motora do estômago através do bloqueio da chegada de estímulos aferentes inibitórios para o trato solitário e abole os estímulos eferentes, que se originam no núcleo dorsal vagal^{1,27,28}. As fibras aferentes do nervo vago transmitem informações sensoriais de outras regiões do trato gastrointestinal e as vias eferentes inervam do fundo gástrico até o cólon descendente^{29,30}.

Assim, no processo utilizado nesse estudo, não se sabe se estamos bloqueando estímulos aferentes ou eferentes e em que parte do trato gastrointestinal. No entanto, os resultados sugerem a participação, pelo menos parcialmente, do nervo vago no retardo do EG induzido por infarto do miocárdio.

O papel dos alfa1-adrenoceptores como receptores estimuladores envolve particularmente a contração do músculo liso, especialmente a contração das fibras musculares lisas vasculares, determinando vasoconstrição local e atuando sobre o controle da pressão arterial³¹. A prazosina é um antagonista periférico que se liga a esses receptores nos vasos^{32,33} e não tem influência significativa sobre o tônus gástrico e contrações fásicas no estômago³⁴.

O tratamento intravenoso com Prazosin reduziu significativamente o efeito do infarto do miocárdio no EG (Figura 3). Esse fato está relacionado com o proposto por Camurça e cols.⁹, que o retardo do EG no infarto do miocárdio resultaria do aumento da atividade simpática, como foi observado no presente estudo, com o possível envolvimento do sistema vascular.

Além disso, verificou-se também que houve uma redução significativa de RG no grupo SH, embora a razão para esse efeito ainda seja desconhecida. Em um estudo anterior feito no mesmo laboratório sobre o efeito de infarto do miocárdio no EG¹⁰, verificou-se que os animais sham mostravam um aumento não significativo de RG, em

comparação com o grupo sem tratamento. Esse fato foi atribuído ao efeito combinado de anestesia + cirurgia; esses procedimentos foram realizados 24 horas antes do grupo sham ter sido criado. Esse efeito combinado, se confirmado nesse estudo, pode ser menos intenso a nível vascular no grupo SH do que no grupo INF e também pode explicar os resultados do tratamento com prazosin. De qualquer forma, a redução da RG induzida por Prazosin foi 77% maior nos animais infartados, sugerindo o envolvimento de alfa 1-adrenoceptores nessa condição.

O núcleo paraventricular (NPV) é uma grande região integrativa de hipotálamo, que atua para manter a homeostase. Praticamente, o núcleo paraventricular está envolvido na ingestão de alimentos, resposta ao stress e também modula a taxa metabólica e termorregulação e participa na regulação da função cardiovascular e do sistema nervoso autônomo³⁵. Essa estrutura hipotalâmica participa na regulação autonômica cardiovascular^{36,37}. A insuficiência cardíaca tem sido associada a alterações em áreas específicas do cérebro, bem como a ativação de neurônios no NPV, que estão relacionadas a anormalidades na produção de vasopressina, a regulação do volume sanguíneo e estimulação simpática (excitação)³⁸.

Nesse estudo, os animais infartados com lesão eletrolítica do NPV mostraram RG significativamente menor em relação aos animais infartados com lesão simulada.

Esse tipo de lesão não reduziu a RG% em animais do grupo controle (Figura 4). Esses resultados indicam que a lesão no NPV aboliu o efeito de infarto do miocárdio recente no EG em ratos. Essa descoberta é uma evidência da participação importante do NPV no EG retardado no infarto. É possível que os resultados parciais obtidos com vagotomia e bloqueio dos receptores adrenérgicos alfa-1

tenham ocorrido por que cada um desses procedimentos afetou apenas uma parte do conjunto de mudanças causadas pelo NPV, determinando retardo do EG no infarto do miocárdio.

Conclusão

Os resultados desse estudo sugerem o envolvimento do nervo vago, dos receptores adrenérgicos alfa-1 e do NPV no EG retardado induzido por infarto do miocárdio recente em ratos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nunes WRR, Collares EF, Almeida EA; Obtenção de dados: Nunes WRR, Ozaki MR, Vinagre AM, Collares EF; Análise e interpretação dos dados: Nunes WRR, Ozaki MR, Collares EF, Almeida EA; Análise estatística: Nunes WRR, Vinagre AM; Redação do manuscrito: Nunes WRR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ozaki MR, Collares EF, Almeida EA.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Wilson Ranu Ramirez Nunes pela Universidade Estadual de Campinas.

Referências

1. Burks TF, Galligan JJ, Porreca F, Barber WD. Regulation of gastric emptying. *Fed Proc.* 1985;44(14):2897-901.
2. Wood JD, Alpers DH, Andrews PL. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut.* 1999;45 Suppl 2:II6-II16.
3. Sakaguchi T, Ohtake, M. Inhibition of gastric motility induced by activation of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res.* 1985;335(2):365-7.
4. Collares-Buzato CB, Collares EF, Fernandes GA. Effect of paraventricular nucleus lesion and cold restraint stress on gastric emptying of a liquid meal in rats. *Braz J Med Biol Res.* 1993;26(9):1009-14.
5. Pratt GD, Bowers NG. Autoradiography of GABA receptor binding sites in the dorsal vagal complex of the rat hindbrain. *Brit J Pharmacol.* 1992;107(Suppl):211P.
6. Mody I, De Koninck Y, Otis TS, Soltesz I. Bridging the cleft at GABA synapses in the brain. *Trends Neurosci.* 1994;17(12):517-25.
7. Couve A, Moss SJ, Pangalos MN. GABA_B receptors: a new paradigm in G protein signaling. *Mol Cell Neurosci.* 2000;16(4):296-312.
8. Alpert JS, Thygesen K. Myocardial infarction redefined -- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21(18):1502-13.
9. Camurça FD, de Queiroz DA, Leal PR, Rodrigues CL, Gondim FA, da Graça JR, et al. Gastric emptying and gastrointestinal tract of liquid in awake rats is delayed after acute myocardial infarction. *Dig Dis Sci.* 2004;49(5):757-62.
10. Ramirez-Núñez WR, Almeida EA, Ozaki MR, Vinagre AM, Collares EF, Fernandes GD. Vaciamiento gástrico de líquidos en ratas sometidas a infarto del miocardio. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2006;36(1):33-7.
11. Johns JN, Olson BJ. Experimental myocardial infarction: a method of coronary occlusion in small animals. *Ann Surg.* 1954;140(5):675-82.
12. Bustorff-Silva J, Perez CA, Fonkalsrud EW, Hoh C, Raybould HE. Gastric emptying after fundoplication is dependent on changes in gastric volume and compliance. *J Pediatr Surg.* 1999;34(8):1232-5.
13. Bucarety F, Collares EF. Effect of Phoneytria nigriventer spider venom on gastric emptying in rats. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(2):205-11.

14. Groot T. The rat forebrain in stereotaxic coordinates. NV Noord-Holandsch Witgevers, Amsterdam (The Netherlands): 1959.
15. Collares EF, Vinagre AM. Evidence of the effect of dipyrone on the central nervous system as a determinant of delayed gastric emptying observed in rats after its administration. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(10):1375-82.
16. Collares EF, Vinagre AM. Effect of the GABA_B agonist baclofen on dipyrone-induced delayed gastric emptying in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(1):99-104.
17. Gondim FA, Oliveira GR, Graça JR, Gondim RB, Alencar HM, Dantas RP, et al. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. *Neurogastroenterol Motil.* 1999;11(2):93-9.
18. Van Royen N, Hoefler I, Buschmann I, Kostin S, Voskuil M, Bode CH, et al. Effects of local MCP-1 protein therapy on the development of the collateral circulation and atherosclerosis in Watanabe hyperlipidemic rabbits. *Card Res.* 2003;57(1):178-85.
19. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 4th ed. San Diego, California: Academic Press; 1998.
20. Azpiroz F. Control of gastric emptying by gastric tone. *Dig Dis Sci.* 1994;39(Suppl):185-195.
21. Weisbrodt NW. Gastric emptying. In: Johnson LR, Editor. *Gastrointestinal physiology.* 5th ed. St Louis: Mosby; 1997. p. 33-42.
22. Andrews PL, Wood KL. Systemic baclofen stimulates gastric motility and secretion via a central action in the rat. *Brit J Pharmacol.* 1986;89(3):461-7.
23. Fargeas MJ, Fioramonti J, Bueno L. Central and peripheral action of GABA_A and GABA_B agonists on small intestine motility in rats. *Eur J Pharmacol.* 1988;150(1-2):163-9.
24. Browning KN, Travagli RA. Mechanism of action of baclofen in rat dorsal motor nucleus of vagus. *Am J Physiol.* 2001;280(6):G1106-G113.
25. Page AJ, Blackshaw LA. GABA_B receptors inhibit mechanosensitivity of primary afferent endings. *J Neurosci.* 1999;19(19):8507-602.
26. Kelly KA. Effect of gastric surgery on gastric motility and emptying. In: Akkermans LM, Johnson AG, Read NW. (editors). *Gastric and gastroduodenal motility.* (Surgical Science Series 4). New York: Praeger Publishers; 1984. p. 241-62.
27. Camilleri M, Malagelada JR. Gastric motility in disease. In: Akkermans LM, Johnson AG, Read NW. (editors). *Gastric and gastroduodenal motility.* (Surgical Science Series 4). New York: Praeger Publishers; 1984. p. 201-32.
28. McCann MJ, Rogers RC. Impact of antral mechanoreceptor activation on the vago-vagal reflex in the rat: Functional zonation of responses. *J Physiol.* 1992;453:401-11.
29. Berthoud HR, Carlson NR, Powley TL. Topography of efferent vagal innervation of the gastrointestinal tract. *Am J Physiol.* 1991;260(1 Pt 2):R200-7.
30. Berthoud HR. Anatomy and function of sensory hepatic nerves. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004;280(1):827-35.
31. Docherty JR. Subtypes of functional alpha1-adrenoceptor. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(3):405-17.
32. Guthrie GP, Kotchen TA. Effects of prazosin and clonidine on sympathetic and baroreflex function in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1983;23(8-9):348-54.
33. Lubbe WF, Hodge JV. Combined alpha- and beta- adrenoceptor antagonism with prazosin and oxprenolol in control of severe hypertension in pregnancy. *N Z Med J.* 1981;94(691):169-72.
34. Bojő L, Nelligard P, Cassuto J. Effects of selective adrenergic agonists and antagonists on gastric tone in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1991;142(4):517-22.
35. Schlenker EH. Integration in PVN: another piece of the puzzle. *Am J Physiol.* 2005;289(3):R653-5.
36. Coote JH. A role for the paraventricular nucleus of hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol.* 2004;90(2):169-73.
37. Pyner S. Neurochemistry of paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulation. *J Chem Neuroanat.* 2009;38(3):197-208.
38. Patel KP. Role of paraventricular nucleus in mediating sympathetic outflow in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000;5(1):73-86.