

O efeito da morfina na inibição vagal do coração: demonstração da dupla via do nodo atrioventricular

José Geraldo Pereira da Cruz

Departamento de Ciências Naturais, Centro de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Regional de Blumenau, Rua Antônio da Veiga, 140, 89010-971, Blumenau, Santa Catarina, Brasil. e-mail: jgcruz@furb.br

RESUMO. A estimulação elétrica do nervo vago diminui a frequência cardíaca e aumenta o intervalo PQ no eletrocardiograma, podendo ativar a via anterógrada do nodo atrioventricular. Neste experimento é investigada a interação da morfina sobre o controle nervoso parassimpático cardíaco em relação à dupla condução do nodo atrioventricular. A estimulação do nervo vago induz uma significativa bradicardia e um bloqueio atrioventricular de terceiro grau, com a onda P aparecendo negativa na derivação II. Devido aos efeitos moduladores da anestesia sobre o coração, administração de injeções de morfina induz o aparecimento de onda P positiva através de uma ação inibitória sobre a reentrância do nodo atrioventricular. Tudo sugere a presença de duas vias atrioventriculares, anatômica e funcionalmente distintas.

Palavras-chave: bradicardia, eletrocardiograma, morfina, condução anterógrada.

ABSTRACT. The effect of morphine on vagal inhibition of the heart: demonstration of dual atrioventricular nodal pathways. That electrical stimulation of the vagus decreased heart rate and increased the PQ interval in electrocardiogram, consistent with anterograde dual atrioventricular conduction. The present experiments were investigating the interaction of the morphine with cardiac parasympathetic nervous control in dual atrioventricular node. Electrical stimulation of the vagus nerve induced significant bradycardia and of third degree atrioventricular block and the P wave appearance was negative in leads II. Because background anesthesia modulates the heart, administered morphine injection the P waves appearance was positive through one inhibitory action on atrioventricular nodal reentry. All suggest the presence of two functionally and anatomically distinct atrioventricular pathways.

Key words: bradycardia, electrocardiogram, morphine, anterograde conduction.

Introdução

O sistema nervoso parassimpático modula a atividade cardíaca, atuando sobre o nodo sinoatrial, nodo atrioventricular e o músculo atrial (Levy, 1977); sendo que o tratamento com atropina, um antagonista colinérgico, aumenta a condução atrioventricular (Thomas e Randall, 1983; Choi *et al.*, 2005).

A redução na frequência cardíaca pode ser observada pela estimulação do nervo vago, semelhante ao obtido nos animais tratados com agonistas colinérgicos (Suzanne e Chris, 2001), sendo que a estimulação elétrica diminui a frequência cardíaca e aumenta o intervalo PQ no traçado eletrocardiográfico, reduzindo a velocidade de condução atrioventricular; enquanto a estimulação elétrica simpática aumenta a frequência cardíaca e diminui o intervalo PQ (Levy e Zieske, 1969). Assim, o prolongamento do intervalo PQ pode ocorrer por um aumento da atividade

parassimpática ou um decréscimo da simpática.

Estudos eletrocardiográficos sugerem uma via dupla no nodo atrioventricular, responsáveis por mecanismo de reentrância do sinal elétrico. Traçados eletrocardiográficos clínicos demonstraram que esta via anterógrada é ativada quando há abruptas mudanças na condução dos sinais elétricos pelo coração, com aumento muito grande do intervalo PQ e TP ao longo do tempo, em respostas aos impulsos gerados pelo nodo sinoatrial (Fisch, 1996).

Além deste controle autonômico, o coração apresenta receptores para peptídeos opióides, responsáveis pela modulação dos mecanismos reflexos envolvendo o sistema nervoso central (Holaday, 1983), sendo que o tratamento de animais com morfina modifica a pressão arterial e a frequência cardíaca de forma dual, conforme a dose administrada (Hashiguchi *et al.*, 1996). Agonistas [kappa]-opióides estão envolvidos na ativação simpática do coração,

enquanto os agonistas μ -opioides deprimem de forma significativa os baroreflexos, induzindo bradicardia (Lishmanov *et al.*, 1999).

Objetivando uma melhor compreensão destes mecanismos, o presente experimento investiga a ação da morfina sobre o mecanismo de reentrância, influenciados pela estimulação elétrica do nervo vago.

Material e métodos

Animais. Foram utilizados quatro ratos machos Wistar com quatro meses de idade (*Ratus norvegicus*), adquiridos no biotério central da Universidade Regional de Blumenau (FURB), Estado de Santa Catarina, Brasil.

Drogas. Equitesin® 3 mL kg⁻¹, i.p. e injeções de sulfato de morfina 2 mg kg⁻¹, s.c. (Dimorf®).

Protocolo Experimental. Os animais após terem sido anestesiados com equitesin, tiveram a carótida exposta cirurgicamente, sendo identificado e dissecado o nervo vago esquerdo. Um pequeno eletrodo helicoidal foi inserido em torno deste nervo na região cervical, sendo este estimulado com pulsos de 50 microssegundos, durante 2 milissegundos e com voltagens crescentes. Os testes foram realizados em sala com temperatura de $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Injeções de morfina foram administradas após o aparecimento da reentrância nodal no traçado eletrocardiográfico. Para avaliação do eletrocardiograma (FUNBEC® ECG5), foi observado os valores referentes à duração do intervalo entre as ondas P e Q (PQ) e intervalo entre as ondas R e T (RT), na derivação II. O registro de eventuais reentrâncias foi feito continuamente ao longo de todo o experimento, enquanto a colheita dos valores numéricos seguiu os tempos descritos para a frequência cardíaca.

Análise dos Dados. Para análise estatística foi utilizada análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey como teste *post hoc*. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para $p < 0,05$.

Resultados

Os efeitos eletrofisiológicos típicos da estimulação do nervo vago são observados no traçado eletrocardiográfico, com significativa bradicardia. A frequência cardíaca basal diminuindo de 248 ± 6 bat min⁻¹ para 151 ± 4 bat min⁻¹ após estimulação parassimpática. A Figura 1 mostra que a frequência cardíaca aumenta para 161 ± 7 bat min⁻¹ após administração de morfina ($F(3,3) = 9,248$; $p < 0,001$).

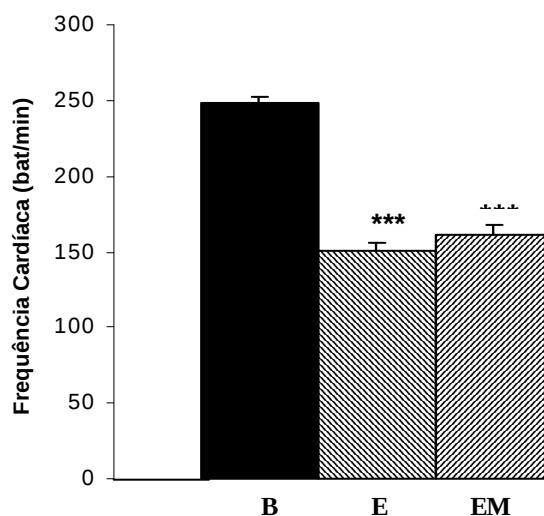


Figura 1. Frequência cardíaca em batimentos por minutos (bat min⁻¹), obtidos no traçado eletrocardiográfico basal (B), por estimulação do nervo vago (E) e estimulação do nervo vago mais tratamento com morfina (EM). As colunas representam as médias e as barras os erros padrões da média de 4 animais, com o teste de Tukey mostrando diferenças significativas após estimulação do nervo vago e tratamento com morfina, quando comparados com a frequência basal (*** $p < 0,001$).

Diferenças significativas também foram observadas após estimulação do nervo vago para a duração dos intervalos PQ e RT. O intervalo PQ aumentou de 60 ± 2 ms para 90 ± 2 ms após estimulação do nervo vago, reduzindo para 70 ± 2 ms após tratamento com morfina ($F(3,3) = 3,222$; $p < 0,001$). O intervalo RT aumentou de 120 ± 8 ms para 160 ± 6 ms após estimulação parassimpática e reduziu para 140 ± 4 ms após aplicação da injeção de morfina ($F(3,3) = 6,000$; $p < 0,001$) (Figura 2).

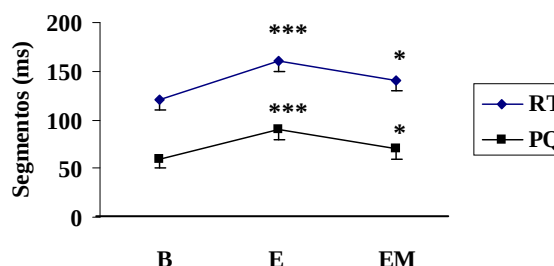


Figura 2. Tempo dos intervalos PQ e RT obtido no traçado eletrocardiográfico basal (B), por estimulação do nervo vago (E) e estimulação do nervo vago mais tratamento com morfina (EM). O teste de Tukey mostrou diferenças significativas nestes intervalos. Estão representados as médias e os erros padrões da média de 4 animais, sendo * ($p < 0,05$) e *** ($p < 0,001$).

A estimulação elétrica do nervo vago induz bloqueio atrioventricular de terceiro grau, com uma completa dissociação da onda P em relação ao complexo QRS. O aparecimento de várias ondas P

negativas na derivação II caracteriza uma forma atípica de reentrância do nodo atrioventricular, com a inversão do vetor elétrico mostrando a presença de uma via anterógrada. O tratamento com morfina, logo após o aparecimento da via reentrante torna as ondas P positivas (Figura 3).

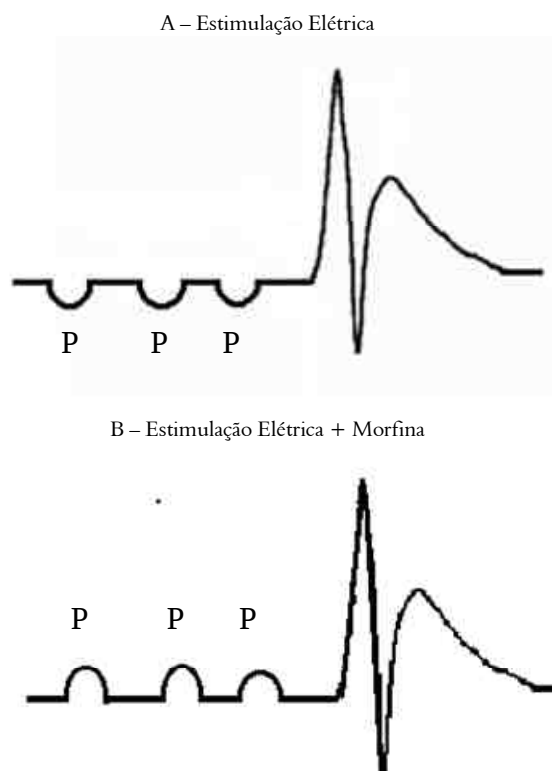


Figura 3. A Figura esquerda representa o bloqueio de terceiro grau do nodo AV e ondas P negativas, caracterizando o mecanismo de reentrância após estimulação elétrica do nervo vago. À direita, inversão da onda P logo após tratamento dos animais com morfina.

Pode-se observar na Figura 3 que o bloqueio atrioventricular se manteve mesmo após a aplicação de injeções de morfina, quando o marca-passo cardíaco retorna ao nodo sinoatrial.

Discussão

Os efeitos eletrofisiológicos observados são consistentes com o aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático, com diminuição da frequência cardíaca e o bloqueio na condução da corrente elétrica pelo nodo atrioventricular (Martin, 1994; Warner e Zipes, 1994). A bradicardia provocada pela estimulação elétrica do nervo vago é muito semelhante aos efeitos produzidos pela aplicação direta de agonistas colinérgicos, bem como o prolongamento do intervalo PQ, indicando uma redução nos disparos do nodo sinoatrial e um

retardo na condução do sinal elétrico pelo músculo cardíaco atrial (Suzanne e Chris, 2001).

A estimulação elétrica do nervo vago ao incidir sobre o feixe de His no nodo atrioventricular bloqueia totalmente esta via de condução dos sinais que se originaram do nodo sinoatrial, ativando a via anterógrada e induzido um retorno do sinal para o átrio. Os impulsos penetram nesta via anterógrada quando percorrem o feixe de His muito lentamente, ao invés de percorrerem a via rápida preferencial (Rosen *et al.*, 1974).

A penetração retrógrada dos impulsos elétricos ao longo desta via lenta de condução estabelece a reentrância do nodo atrioventricular, responsável pela onda P invertida após estimulação do nervo vago (Figura 3). A diferença entre a condução pela via preferencial ou retrógrada é determinada pelo aumento do intervalo PQ; sendo a via anterógrada ativada quando o traçado eletrocariográfico mostra o intervalo PQ aumentado (Figura 2).

Animais tratados com baixas doses de morfina apresentam uma diminuição na atividade dos neurônios colinérgicos centrais e periféricos, localizados no cérebro e na medula espinhal, responsáveis pelas respostas comportamentais e autonômicas (Rada *et al.*, 1996). Estas vias estão associadas com a mediação e controle de reflexos autonômicos e sensoriais. Animais que apresentavam ondas P invertidas após estimulação do nervo vago, ao serem tratados com morfina, mostraram que as ondas P voltavam a ser positiva na derivação II do eletrocardiograma (Figura 3).

Este resultado experimental sugere que altas doses de morfina diminuem a bradicardia durante a estimulação do nervo vago (Figura 1), indicando que administração aguda de morfina, em doses elevadas, reduz a velocidade na liberação de acetilcolina pelo sistema nervoso parassimpático (Napier *et al.*, 1998). Resultados semelhantes foram obtidos em coelhos e pombos anestesiados (Kosterlitz e Taylor, 1959), onde o tratamento com morfina reduziu a bradicardia provocada por estímulos do nervo vago (Weitzell e Starke, 1984), com redução na atividade das fibras colinérgicas sobre o nodo sinoatrial (Kennedy e West, 1967). Foi sugerido que esta ação da morfina, na mediação da liberação de acetilcolina, ocorre nas fibras pós-ganglionares (Kennedy e West, 1967).

O bloqueio da reentrância do nodo atrioventricular pela morfina requer outras investigações para um melhor entendimento de como ocorre esta ação sobre o traçado eletrocariográfico, bem como sobre a morfologia da dupla via presente neste nodo.

Conclusão

A estimulação elétrica do vago esquerdo induz bloqueio de terceiro grau do nodo atrioventricular, com ondas P invertidas e ativação da via retrógrada do nodo atrioventricular. A administração sistêmica de morfina inibe a via retrógrada, fazendo com que as ondas P se tornem positivas, por reduzir à atividade vagal sobre o coração. Estes dados permitem sugerir a presença de duas vias funcionais, anatomicamente distintas no nodo atrioventricular.

Referências

- CHOI, E.A. *et al.* Expression of cardiovascular and behavioral components of conditioned fear to context in T4 spinally transected rats. *Autonomic Neuroscience: Basic Clin.*, London, v. 120, n. 1, p. 26-34, 2005.
- FISCH, C. An unusual pattern of AV conduction. *J. Card. Electrophysiol.*, Indianapolis, v. 7, n. 3, p. 277, 1996.
- HASHIGUCHI, Y. *et al.* Central effects of morphine and morphine-6-glucuronide on tissue protein synthesis. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 271, n. 3, p. 619-625, 1996.
- HOLADAY, J.W. Cardiovascular effects of endogenous opiate system. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Palo Alto, v. 23, p. 541-594, 1983.
- KENNEDY, B.L.; WEST, T.C. Effect of morphine on electrically induced release of autonomic mediators in the rabbit sinoatrial node. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Bethesda, v. 157, n. 1, p. 149-158, 1967.
- KOSTERLITZ, H.W.; TAYLOR, D.W. The effect of morphine on vagal inhibition of the heart. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 14, n. 1, p. 209-214, 1959.
- LEVY, M.N. Parasympathetic control of the heart. In: RANDALL, W.C. (Ed.). *Neural Regulation of the heart*. New York: Oxford University Press, 1977. p. 97-129.
- LEVY, M.N.; ZIESKE, H. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J. Appl. Physiol.*, Bethesda, v. 27, n. 4, p. 465-470, 1969.
- LISHMANOV, Y. *et al.* Participation of central and peripheral $[\kappa]^1$ and $[\kappa]^2$ opioid receptors in arrhythmogenesis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, Melbourne, v. 26, n. 9, p. 716-723, 1999.
- MARTIN, P. Vagal control of atrioventricular conduction. In: LEVY, M.; SCHWARTZ, P. (Ed.). *Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications future*. Armonk: New York, 1994. p. 221-239.
- NAPIER, L.D. *et al.* Autonomic control of heart rate in dogs treated chronically with morphine. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 275, n. 6, p. 2199-2210, 1998.
- RADA, P.V. *et al.* Morphine and naloxone, IP or locally, affect extracellular acetylcholine in the accumbens and prefrontal cortex. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, La Jolla, v. 53, n. 4, p. 809-816, 1996.
- ROSEN, K.M. *et al.* Demonstration of dual AV nodal pathways in man. *Am. J. Cardiol.*, Dallas, v. 33, p. 291-294, 1974.
- SUZANNE, J.W.; CHRIS, P.B. Interaction of the autonomic nervous system with intrinsic cardiac rate regulation in the guinea pig, *Cavia porcellus*. *Comp. Biochem. Physiol.*, Columbia, v. 130, n. 4, p. 723-730, 2001.
- TOMAS, J.X.; RANDALL, W.C. Autonomic influences on atrioventricular conduction in conscious dogs. *Am. J. Physiol.*, Bethesda, v. 244, n. 1, p. 102-108, 1983.
- WARNER, M.; ZIPES, D. Vagal control of myocardial refractoriness. In: LEVY, M.; SCHWARTZ, P. (Ed.). *Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications future*. New York: Armonk, 1994. p. 261-275.
- WEITZELL, R.P.; STARKE, K. Inhibition via opioid μ and receptors of vagal transmission in rabbit isolated heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, Berlin, v. 328, p. 186-190, 1984.

Received on May 19, 2006.

Accepted on November 10, 2006.