

**USO DA ACUPUNTURA NA PREVENÇÃO DE ARRITMIAS CARDÍACAS EM  
RATOS WISTAR**

**MARIANA PAZ RODRIGUES**

**USO DA ACUPUNTURA NA PREVENÇÃO DE ARRITMIAS CARDÍACAS EM  
RATOS WISTAR**

**MARIANA PAZ RODRIGUES**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal - Área de concentração: Fisiopatologia Animal.

Orientadora:  
Profa. Dra. Alessandra Melchert

636.0895892 Rodrigues, Mariana Paz.

R696u

Uso da acupuntura na prevenção de arritmias cardíacas em ratos Wistar. / Mariana Paz Rodrigues. – Presidente Prudente, 2012.

64 f., il.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2012.

Bibliografia.

Orientador: Alessandra Mechert

1. Arritmias Cardíacas. 2. Ratos Wistar. 3. Acupuntura. 4. Epinefrina. I. Título.

**MARIANA PAZ RODRIGUES**

**USO DA ACUPUNTURA NA PREVENÇÃO DE ARRITMIAS CARDÍACAS EM  
RATOS WISTAR**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal - Área de concentração: Fisiopatologia Animal.

Presidente Prudente, 29 de agosto de 2012.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alessandra Melchert  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente - SP

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Renata Navarro Cassu  
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste  
Presidente Prudente - SP

---

Prof. Dr. Yudney Pereira da Motta  
Universidade Estadual do Centro Oeste – Unicentro  
Guarapuava - PR

## **DEDICATÓRIA**

À Maíra Paz Rodrigues, minha pequenininha, grande companheira e aos meus pais Tundra de Jesus Paz Araújo e Carlos Augusto Rodrigues, que se realizam através de nós.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pela possibilidade de realizar este trabalho, pela força nos inúmeros momentos em que pensei em desistir, pela proteção, pela paciência e confiança adquiridas, pelas pessoas maravilhosas com as quais tive a oportunidade de conviver durante este projeto, por tudo que passei de grandioso e de sutil nesse tempo.

Agradeço à minha mãe por acreditar em mim, mesmo quando eu mesma deixei de acreditar e ao meu pai por ser sempre um porto seguro. Obrigada, pelo apoio, preocupação e cuidado.

Agradeço, com grande carinho, à minha irmãzinha querida, por ser minha força em todos os momentos. Por todos os telefonemas, declarações, palavras, visitas, sorrisos e lágrimas. Obrigada pela mão sempre estendida, pelo amor incondicional e pela ajuda, mesmo quando eu não soube pedir.

Agradeço, em especial, à minha orientadora, Alessandra Melchert, pela dedicação constante, pela ajuda diária nos longos dias de experimento, pela paciência, pela confiança e pelo carinho de sempre, sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.

Agradeço aos funcionários do Biotério, Graci e Lucas, pela ajuda e dedicação.

Agradeço aos alunos da graduação que participaram do projeto, Helton, Thammy, André e Samuel, por estarem presentes e ajudarem durante todo o experimento, com dedicação e responsabilidade.

Agradeço ao meu amigo Daniel Beretta, pela ajuda com os textos, pelo carinho e prontidão em se disponibilizar.

Agradeço a Presidente Prudente por aqui eu ter encontrado o meu gatinho Felipe, que fez meus dias durante essa jornada mais felizes e que me inspira a cada dia.

Agradeço aos ratinhos, que em nome da ciência, mesmo inconscientemente, doaram sua vida para a realização deste trabalho.

Agradeço por fim a todos os amigos queridos que me ajudaram a chegar até aqui, com seus sorrisos, sua companhia, seu cuidado, seu apoio, sua compreensão. Em especial, obrigada Jalel e Chris por me trazerem até Presidente Prudente de mudança, numa viagem nada fácil. Obrigada Marcos e Dani, por serem

meus únicos companheiros durante o primeiro longo ano dessa jornada. E obrigada Vani e Bru, por me receberem com tanto amor na casa de vocês quando eu tanto precisei. E a todos aqueles, que eu não citei, mas estão gravados em meu coração, por tudo que passamos e sentimos ao longo da estrada, meu muito obrigada!

***“Muitas das grandes realizações do mundo foram feitas por homens cansados e desanimados que continuaram trabalhando”. (Kléber Novartis)***

## RESUMO

### Uso da acupuntura na prevenção de arritmias cardíacas em ratos Wistar

Este estudo avalia o efeito da acupuntura na prevenção de arritmias induzidas por doses crescentes de adrenalina em ratos. Foram estudados 26 ratos Wistar, hígidos, machos, divididos em 2 grupos: Grupo 1 (G1) - acupuntura por 30 minutos, nos pontos Pericárdio 6 (Pc6) e Coração 7 (C7), antes da administração intravenosa de adrenalina; Grupo 2 (G2) - administração de adrenalina, sem realização de acupuntura (controle). Em ambos os grupos, foi realizada a administração de adrenalina, na dose inicial de 10 ug/Kg, adicionando-se 5 ug/Kg, a cada 5 minutos, até a dose final de 40 ug/Kg. Realizou-se eletrocardiograma em monitorização contínua, comparando-se o número de registros de alterações em ambos os grupos. Observou-se que as principais alterações produzidas pela adrenalina foram ocorrência de bloqueio átrio-ventricular de 2º grau (BAV2) (G1: 92,3% e G2: 100%) e bradicardia (G1: 69,2% e G2: 92,3%) nos 2 grupos. Em menor frequência, verificou-se ocorrência de taquicardia ventricular (TV) não sustentada (G1: 7,7% e G2: 23,1%), extra-sístoles (ES) isoladas (G1: 92,3% - 14,5±11,7 e G2: 100% - 24,9±13,9) ( $p < 0,05$ ) e complexos atriais prematuros (CAP) (G1: 92,3% - 5,6±7,2 e G2: 84,6% - 9,5±12,5). Durante os episódios de BAV2 e bradicardia, foi avaliado o tempo (em segundos) para restauração da frequência cardíaca a níveis fisiológicos (G1: 137,3±117,4 e G2: 253,5±151,1) ( $p < 0,05$ ). Conclui-se que a acupuntura é eficaz em reduzir ocorrências de ES, além de atenuar os efeitos do reflexo de Bezold-Jarisch, sendo capaz de retardar a ocorrência de BAV2 e bradicardia e reduzir o tempo de recuperação para ritmo fisiológico, mostrando-se como ferramenta promissora na prevenção de arritmias cardíacas.

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas. Ratos Wistar. Acupuntura. Epinefrina

## ABSTRACT

### Use of acupuncture in the cardiac arrhythmias prevention in Wistar rats

This study evaluates acupuncture effect in the prevention of arrhythmias induced by epinephrine crescent doses in rats. Were studied 26 Wistar rats, healthy males were divided into 2 groups: Group 1 (G1) - acupuncture for 30 minutes, points Pericardium 6 (Pc6) and Heart 7 (C7) before the intravenous administration of epinephrine, Group 2 (G2) - adrenaline, without performing acupuncture (control). In both groups, epinephrine was administered at an initial dose of 10 ug / kg by adding 5 ug / kg every 5 minutes until the final dose of 40 ug / kg. The ECG was recorded on continuous monitoring comparing the number of records changes in both groups. It was observed that the main changes produced by adrenaline were the occurrence of atrioventricular block of second degree (BAV2) (G1: 92.3% and G2: 100%) and bradycardia (G1: 69.2% and G2: 92.3%) in two groups. Less frequently, there was occurrence of nonsustained ventricular tachycardia (VT) (G1, G2 7.7% and 23.1%), extrasystoles (ES) isolated (G1: 92.3% -  $14.5 \pm 11.7$  and G2: 100% -  $24.9 \pm 13.9$ ) ( $p < 0.5$ ) and premature atrial complexes (PAC) (G1: 92.3% -  $5.6 \pm 7.2$  and G2: 84.6% -  $12.5 \pm 9.5$ ). During episodes of bradycardia and BAV2, we measured the time (in seconds) to restore the heart rate to physiological levels (G1:  $137.3 \pm 117.4$  and G2:  $253.5 \pm 151.1$ ) ( $p < 0, 5$ ). It was concluded that acupuncture is effective in reducing occurrences of ES, and mitigate the effects of the Bezold-Jarisch reflex, being able to delay the occurrence of bradycardia and BAV2 and reduce recovery time until physiological rhythm, showing up as a promising tool in the prevention of cardiac arrhythmias.

Key-words: Arrhythmias, Cardia. Rats, Wistar. Acupuncture. Epinephrine

## LISTA DE ABREVIATURAS

ARC – Neurônios do Centro Arqueado  
AV – Nodo atrioventricular  
BAV2 – Bloqueio Átrio-ventricular de 2º grau  
C7 – Coração 7  
CAP – Complexos Atriais Prematuros  
CGRP – Proteína Associada à Calcitonina  
CVP – Complexo Ventricular Prematuro  
EA – Eletroacupuntura  
ECG – Eletrocardiograma  
ES – Extrassístoles  
FC – Frequência Cardíaca  
FDA – Food and Drug Association  
G – Gauge  
G1 – Grupo 1  
G2 – Grupo 2  
h – hora  
IM – Via Intramuscular  
IP – Via Intraperitoneal  
IV – Via Intravenosa  
kg – quilogramas  
Ltda – Limitada  
M – Momento  
mg – miligramas  
min – minutos  
mmseg – milimilímetros/segundo  
MTC – Medicina Tradicional Chinesa  
mv - milivolts  
NTS – Núcleo do Trato Solitário  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
°C – Graus Celsius  
PA – Pressão Arterial  
PBRP – Pontos de Baixa Resistência Elétrica da Pele

Pc5 – Pericárdio 5

Pc6 – Pericárdio 6

RVLM - Região Rostral Ventrolateral da Medula

SA - Nodo Sinodial

SAS – Statistical Analysis System

SBCAL – Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório

ST 36 – Estômago 36

TV – Taquicardia Ventricular

ug – microgramas

USA – United States of America

Vc 17 – Vaso Conceção 17

vIPAG – Substância Cinzenta Periaquedutal Ventrolateral

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	15
2.1. Eletrofisiologia Cardíaca.....	15
2.2. Eletrocardiograma.....	15
2.3. Arritmias .....	16
2.3.1 Modelos de indução de arritmias .....	18
2.4 Adrenalina .....	19
2.4.1 Reflexo de Bezold-Jarisch .....	19
2.5 Acupuntura .....	20
2.5.1 Acupontos .....	22
2.5.2 Meridianos .....	23
2.5.3 Acupuntura e o sistema cardiovascular .....	23
2.5.4 Mecanismo de ação da acupuntura no sistema cardiovascular a nível central.....	26
2. OBJETIVO.....	27
REFERÊNCIAS.....	28
3. ARTIGO CIENTÍFICO: USO DA ACUPUNTURA NA PREVENÇÃO DE ARRITMIAS CARDÍACAS EM RATOS WISTAR.....	39
ANEXO .....	60

## 1. INTRODUÇÃO

As arritmias cardíacas são consideradas distúrbios na geração e/ou propagação do impulso elétrico, onde se observam anormalidades na origem, frequência e ritmo do mesmo (HOFFMAN; CRANFIELD, 1964). Estudos que avaliam alternativas para correção das arritmias cardíacas são frequentemente realizados, necessitando de modelos experimentais que a induzam. Modelos cirúrgicos em ratos, que utilizam oclusão coronariana, são eficientes na obtenção de arritmias; entretanto estão associados a elevada mortalidade (ZORNOFF et al., 2009).

A adrenalina é um agente simpatomimético de ação direta (VITAL, 1999), que provoca aumento da frequência cardíaca e força de contração, do consumo de oxigênio e aumenta a irritabilidade das células marcapasso, levando a um maior risco de arritmias (MALAMED, 1997).

A técnica da acupuntura baseia-se na estimulação orgânica de pontos específicos do corpo, com o objetivo de atingir um efeito terapêutico ou homeostático (SCHOEN, 2006; MACIOCIA, 2007; XIE; PREAST, 2007). O sucesso do tratamento envolve o uso de agulhas que são manipuladas ou estimuladas com uma corrente elétrica suave em pontos de acupuntura localizados ao longo da superfície do corpo, os meridianos ou canais para restabelecer o equilíbrio energético (LI et al., 2006; TJEN-A-LOOI et al., 2006). Tem sido utilizada para tratamento de arritmias cardíacas e outros problemas cardiovasculares (TANG, 1987; SCHOEN, 2001; LOPES, 2004). Estudos clínicos têm demonstrado que a acupuntura tem efeito terapêutico em situações de hipertensão (FLACHSKAMPF et al., 2007), isquemia do miocárdio, em alguns tipos de arritmias (RICHTER; HERLITZ; HJALMARSON, 1991), além de produzir maior estabilidade cardiovascular em cães anestesiados (TAFFAREL et al., 2012).

A acupuntura consiste na estimulação sensorial ou estímulo neural periférico, provocando liberação de neuropeptídeos locais e a distância, devido ao envolvimento do sistema nervoso central e periférico (DAWIDSON et al., 1999). Os efeitos benéficos da acupuntura sobre o sistema cardiovascular são atribuídos, em parte, pela inibição simpática (MIDDLEKAUFF et al., 2002). A acupuntura modula o tônus do sistema autônomo, possibilitando correção de anormalidades na pressão

sanguínea, através de alterações na frequência, contratilidade cardíaca e tônus vasomotor (LOPES, 2004).

Estudos a respeito do mecanismo de ação e uso terapêutico da acupuntura sobre o sistema cardiovascular são importantes pois a acupuntura é uma técnica de baixo custo, fácil aplicação e praticamente isenta de efeitos colaterais, podendo ser utilizada em todos os pacientes, independente de espécie, raça e sexo, onde atua reestabelecendo o equilíbrio energético do organismo a fim de atingir o efeito terapêutico desejado. Desta forma, pode diminuir a quantidade de medicamentos utilizados para controle de sintomatologia em pacientes com doença crônica, mostrando-se uma ferramenta potencialmente eficaz na prevenção e tratamento de afecções do sistema cardiovascular, dentre elas as arritmias cardíacas.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Eletrofisiologia Cardíaca**

O músculo cardíaco é dotado de automaticidade, ou seja, capacidade de gerar seus próprios estímulos elétricos, o que ocorre no nodo sinoatrial (SA), marcapasso do coração. As células do músculo cardíaco são conectadas entre si, representando um sincício, conduzindo o estímulo gerado às células vizinhas, promovendo, deste modo, a contração da musculatura (CUNNINGHAM, 2004).

Para adequada condução do impulso elétrico por todo o miocárdio, o coração apresenta um sistema de condução do impulso elétrico, onde o estímulo elétrico cardíaco origina-se no nodo SA, situado no átrio direito, sendo propagado pelos átrios através dos feixes internodais, chegando ao nodo atrioventricular (AV), onde ocorre retardo fisiológico na condução do mesmo. Do nodo AV, o estímulo é transmitido através do Feixe de *Hiss*, localizado no septo interventricular, que se divide em ramos direito e esquerdo, terminando nas fibras de *Purkinje*, que levam então os estímulos à musculatura cardíaca, ocorrendo assim a contração do coração (PAGE et al., 2004).

### **2.2 Eletrocardiograma**

A eletrocardiografia é o registro de campos elétricos gerados pelo coração a partir da superfície corpórea, registrada sob a forma de ondas específicas (GOODWIN, 2002). O eletrocardiograma (ECG) fornece uma representação gráfica dos processos de despolarização e repolarização do miocárdio, que proporciona informações a respeito da frequência e ritmo cardíacos (WARE, 2006).

O eletrocardiógrafo, por definição, é um aparelho (voltímetro) que capta o potencial elétrico gerado pela atividade cardíaca, que se propaga até a superfície do corpo, convertendo-a num registro gráfico da amplitude em função do tempo, denominado eletrocardiograma. Com o avanço da informática, a eletrocardiografia computadorizada tem sido utilizada como método diagnóstico auxiliar e, atualmente, vem sendo cada vez mais empregada na medicina veterinária (WOLF; CAMACHO; SOUZA, 2000).

A eletrocardiografia computadorizada ou informatizada apresenta maior acurácia em relação ao método convencional, pois a mensuração das ondas do ECG detecta leituras de 1 milissegundo, enquanto na convencional a leitura só pode ser realizada a partir de 5 milissegundos, com papel em velocidade de 100 mm/s (SHIWEN et al., 1996). Apresenta também algumas vantagens como uso em serviços eletrocardiográficos de emergência, resultados mais rápidos e capacidade de armazenar e realizar grandes volumes de eletrocardiogramas em menor tempo (WOLF; CAMACHO; SOUZA, 2000), além de apresentar progresso em qualidade (MILLER; TILLEY, 1995).

Em Medicina Veterinária o ECG vem sendo utilizado crescentemente como exame complementar, seja para o diagnóstico de arritmias, como também para a avaliação pré-operatória de pacientes (TARRAGA; SPINOSA; CAMACHO, 2000), e ainda na obtenção de informações que sugiram dilatação ou hipertrofia das câmaras cardíacas. Deve-se ressaltar que um ECG normal não exclui a possibilidade de doença cardíaca, bem como arritmias significativas podem ter origem não cardíaca, incluindo situações de desequilíbrio eletrolítico, neoplasias, síndrome dilatação volvulo-gástrica e septicemia (GOODWIN, 2002).

### **2.3 Arritmias**

As arritmias cardíacas são consideradas distúrbios na geração e/ou propagação do impulso elétrico. Incluem anormalidades na frequência, ritmo e local de origem do mesmo (HOFFMAN; CRANFIELD, 1964). Várias são causas que podem originar as arritmias cardíacas, que variam desde alterações cardíacas primárias, até situações como hipóxia, desequilíbrios eletrolíticos, choque elétrico e efeitos de fármacos (WARE, 2006). Algumas arritmias são insignificantes e mesmo benéficas, não necessitando de terapias específicas; mas outras podem causar sinais clínicos severos ou evoluir para arritmias malignas levando à parada cardíaca ou à morte súbita (MUIR; SAMS; MOISE, 1999).

As arritmias variam no seu local de origem, que pode ser atrial, juncional, supraventricular e ventricular, bem como no período, ou seja, se ocorre antes do próximo impulso sinusal esperado (premature) ou após uma longa pausa (tardio ou de escape). Uma contração prematura é aquela que ocorre antes do momento em que deveria ocorrer uma contração normal, sendo também conhecida

como extra-sístole, batimento prematuro ou ectópico e pode ser de origem atrial (contração atrial prematura – CAP) ou ventricular (contração ventricular prematura – CVP ou extra-sístole ventricular – ES) (GUYTON; HALL, 1996). As arritmias são classificadas também como ritmos rápidos (taquiarritmias) ou lentos (bradiarritmias). A taquicardia e a bradicardia sinusal são ritmos originados no nó sinusal e conduzidos normalmente, porém a frequência cardíaca é mais rápida ou lenta, respectivamente, que o normal para a espécie (WARE, 2010).

Dentre as bradiarritmias, destacam-se a bradicardia sinusal e os bloqueios da condução atrioventricular (WARE, 2010). As arritmias conseqüentes a problemas na condução do impulso elétrico entre átrios e ventrículos são denominadas bloqueios, caracterizados pelo atraso ou impossibilidade em propagar o estímulo despolarizante do coração (BONHORST, 2000; FAUCI et al., 2008). São divididos em três grupos (primeiro, segundo ou terceiro grau), segundo modelo para os defeitos na região átrio-ventricular (BONHORST, 2000). O bloqueio de primeiro grau é caracterizado pela lenta condução dos átrios para os ventrículos, todos os impulsos são conduzidos aos ventrículos, entretanto o intervalo PR é mais longo que o normal. O bloqueio de segundo grau (BAV2) é caracterizado por condução átrio-ventricular intermitente, onde algumas ondas P não são conduzidas e seguidas por complexo QRS. E o bloqueio de terceiro grau representa falha completa na condução átrio-ventricular, onde nenhum impulso sinusal é conduzido para os ventrículos, originando ondas P não relacionadas aos complexos QRS, que são resultantes de ritmo de escape ventricular (WARE, 2010).

Dentre as taquiarritmias destacam-se a taquicardia sinusal, fibrilação atrial e taquicardias supraventricular e ventricular, que podem ser sustentadas ou não. A fibrilação atrial é caracterizada por ativação elétrica rápida e caótica dentro do átrio, não se observando ondas P no ECG, e resposta ventricular alta (WARE, 2010). As taquiarritmias supraventriculares são taquicardias em que a participação de alguma porção de tecido atrial é necessária para a manutenção da arritmia, em contraste com as taquicardias ventriculares (TV), que necessitam somente de estruturas ventriculares para sua manutenção (MIRANDA; RODRIGUES; GRILLO, 1999). A taquicardia ventricular consiste em uma série de complexos ventriculares prematuros e pode ser sustentada (mais de 30 segundos) ou não sustentada (WARE, 2010).

### 2.3.1 Modelos de indução de arritmias

Os modelos de arritmias permitem estudar fenômenos detalhados em situações relativamente controladas, já que algumas arritmias são difíceis ou impossíveis de serem avaliadas na prática clínica ou nos casos de emergência (HAMLIN, 1992). Alguns modelos experimentais de indução de arritmias têm sido desenvolvidos em animais visando à aplicação de resultados no homem (JANSE; OPTHOF; KLEBER, 1998). O conhecimento acumulado com estudos em animais tem auxiliado no planejamento de estratégias diagnósticas e terapêuticas, para o controle de arritmias cardíacas supraventriculares e ventriculares (DZIELSKA-OLSZAK; POLAKOWSKI; KUBIK-BOGUCA, 1998; JANSE; OPTHOF; KLEBER, 1998).

A indução cirúrgica da arritmia, através da oclusão temporária da artéria coronária é bem descrita em cães (HASHIMOTO, 2007) e ratos (ZORNIK et al., 2010). Entretanto, a mortalidade de animais neste tipo de modelo é elevada (ZORNOFF et al., 2009). Nestes modelos experimentais para indução de arritmias em ratos, a mortalidade verificada nas primeiras 24 horas após a cirurgia situa-se comumente entre 40 e 60% (ZORNOFF et al., 2009). Deste modo, modelos experimentais de arritmias, menos invasivos, foram desenvolvidos por Ferreira e Camacho (2001), que padronizaram a dose de 3 mg/kg de cloreto de bário por via intravenosa (IV) para induzir arritmias ventriculares em cães anestesiados com halotano.

Modelos que usam a adrenalina em doses crescentes, em animais anestesiados com halotano, têm sido usados em cães (REZENDE et al., 2002; HASHIMOTO, 2007), em porquinhos da Índia (HASHIMOTO, 2007) e em ratos (TAKADA et al., 1993; KAWAI et al., 2002). Estudos parecidos já haviam sido desenvolvidos por Pace et al. (1979), ao padronizarem a dose arritmogênica da adrenalina em cães anestesiados com halotano, que foram utilizados por Lemke et al. (1993), para estudar os efeitos da xilazina e da medetomidina em cães anestesiados com halotano e isoflurano, e por Teixeira Neto et al. (2001), para estudar os efeitos da atropina e da metotrimetoprima em doses arritmogênicas seriadas de adrenalina.

## **2.4 Adrenalina**

A adrenalina é o modelo dos agentes simpatomiméticos de ação direta, pois ativa todos os subtipos de receptores adrenérgicos. É endógena e as formas sintéticas são largamente empregadas na Medicina Veterinária (VITAL, 1996). Possui efeito inotrópico e cronotrópico positivo (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2002; DUKES, 1993). É um agente simpatomimético de ação direta (VITAL, 1999), que provoca aumento do ritmo e débito cardíaco, do consumo de oxigênio e aumenta a irritabilidade das células marcapasso, levando a um maior risco de arritmias (MALAMED, 1997).

### **2.4.1 Reflexo de Bezold-Jarisch**

A região cardiopulmonar contém numerosos mecanorreceptores e receptores quimiossensitivos localizados nas câmaras cardíacas e pulmão, cujas fibras são em sua maioria amielinizadas (fibras C) que trafegam via nervo vago até o núcleo do trato solitário (NTS), no bulbo, onde fazem sua primeira sinapse (PERSSON; EHMKE; KIRCHEIM, 1989). A ativação de fibras C cardiopulmonares é estimulada por substâncias químicas e por alterações de volume (EVANS; LUDBROOK; MICHALICEK, 1991; VERBENE; GUYENET, 1992; COLLINS; DICARLO, 1993; MARK; DUNLAP, 2008). No bulbo, acontece uma série de eventos neuronais e uma complexa interação entre diferentes áreas, que desencadeiam uma resposta eferente tônico-inibitória para o coração, que culmina em apnéia e bradicardia, promovendo redução do débito cardíaco e, conseqüentemente, hipotensão, que caracteriza o reflexo cardiopulmonar de Bezold-Jarisch (THOREN, 1979; AVIADO; GUEVARA, 2001). A ativação desses receptores exerce um controle tônico da função cardíaca e contribui para manutenção do volume fisiológico, principalmente via atividade simpática para o nervo renal (VASQUEZ, 1994; DITTING et al., 2006).

Os reflexos cardiopulmonares podem ser testados experimentalmente pela injeção endovenosa de substâncias químicas, provocando bradicardia e hipotensão, ou pela expansão do volume plasmático, aumentando o retorno venoso e a pressão de enchimento atrial e ventricular, provocando inibição reflexa da atividade simpática (bradicardia e vasodilatação) e estimulação parassimpática

(bradicardia) (IRIGOYEN; MOREIRA; KRIEGER, 1992). Freqüentemente utilizadas em associação com anestésicos locais, a adrenalina e a noradrenalina elevam a freqüência cardíaca, a força de contração do coração e a pressão arterial, podendo, através de reflexo vagal, induzir a uma bradicardia reflexa (KROEGER, 1983; WEINER, 1987; KRIEGER; BRUM; NEGRÃO, 1998). Reação vasodilatadora e cárdio-inibitória pode ocorrer em qualquer situação em que exista expansão do volume intracardíaco combinada com estimulação beta-adrenérgica (PINTON et al., 1998).

## 2.5 Acupuntura

A acupuntura faz parte de um conjunto de conhecimentos teórico-empíricos, a Medicina Tradicional Chinesa (MTC) (SCHWARTZ, 2008), sendo uma das terapias mais utilizadas em medicina complementar e alternativa (ASTIN et al., 1998). Derivada dos radicais latinos *acus* e *pungere*, que significam agulha e puncionar, respectivamente, a acupuntura visa à terapia e cura de enfermidades pela aplicação de estímulos através da pele, com a inserção de agulhas em pontos específicos (SCHWARTZ, 2008). Entretanto, além do sentido restrito de agulhamento, a palavra acupuntura pode ter sentido mais amplo, o do estímulo do acuponto segundo as várias técnicas disponíveis (agulhamento, alterações de temperatura, pressão e eletricidade) (ALTMAN, 1997). A estimulação dos pontos de acupuntura especiais sobre a superfície do corpo com agulhas, calor ou pressão tem sido utilizada na China há mais de 2.500 anos (SCHOEN, 2006; MACIOCIA, 2007), inicialmente para reduzir a dor e mais recentemente, para tratar uma variedade de problemas clínicos, que vão desde o controle sintomático de náuseas e vômitos, até hipertensão e arritmias, entre outras condições (LONGHURST, 1998).

A técnica da acupuntura baseia-se na estimulação orgânica de pontos específicos do corpo, com o objetivo de atingir um efeito terapêutico ou homeostático (SCHOEN, 2006; MACIOCIA, 2007; XIE; PREAST, 2007). Segundo a teoria da MTC, o campo eletromagnético da vida (*Qi*) no organismo flui por todos os órgãos, e a comunicação entre estes ocorre pelos meridianos (DRAEHMPAEL; ZOHMANN, 1997; ULETT et al., 1998; LIN, 2006; POVOLNY, 2008). O tratamento envolve o uso de agulhas que são introduzidas em pontos localizados ao longo da

superfície do corpo, os meridianos ou canais para restabelecer o equilíbrio energético (LI et al., 2006; TJEN-A-LOOI et al., 2006).

A acupuntura emprega a estimulação através da punção com agulhas filiformes de aço inoxidável de diversos comprimentos e diâmetros, em torno de 2 a 3 décimos de milímetro (BENSOUSSAN, 1991). Os comprimentos são determinados de acordo com o porte do animal e localização dos acupontos, variando de 1,25 até 5 centímetros. A inserção, profundidade, ângulo adequado, manipulação e remoção das agulhas requerem treinamento apropriado e prática (ALTMAN, 1997). A manipulação da agulha de acupuntura provoca uma deformação do tecido conjuntivo, transmissão de sinal mecânico dentro de fibroblastos e outras células aderidas às fibras de colágeno, estimulando mecanorreceptores e nociceptores. Este efeito não se restringe ao local da agulha de acupuntura, podendo se espalhar a planos de tecido conjuntivo intersticial. Gera também alterações no fluxo sanguíneo, citocinas e/ou fatores de crescimento que resultam na modulação em longo prazo da informação sensorial e o efeito da acupuntura que pode durar horas ou dias (LANGEVIN; CHURCHILL; CIPOLLA, 2001).

Outros recursos terapêuticos utilizados na acupuntura são a eletroacupuntura (EA) e moxabustão (PEREIRA, 2005). Aparelhos eletrônicos podem ser utilizados nos acupontos, com a finalidade de promover estímulos mais intensos do que a manipulação manual das agulhas de acupuntura. Outra forma de estímulo utilizada na MTC é a moxabustão, indicada tradicionalmente em patologias crônicas e em alguns processos dolorosos, cuja piora ocorre com clima frio e úmido. Consiste de uma erva, *Artemísia vulgaris*, enrolada em forma de bastão, o qual é queimado e colocado sobre o acuponto, aquecendo a agulha (ALTMAN, 1997). Os resultados da acupuntura estão relacionados ao estímulo que é feito no acuponto, ou seja, intensidade, duração e frequência do estímulo (YAMAMURA, 2002).

A acupuntura produz respostas reflexas, mediadas por centros superiores do controle central, sistema endócrino e imunológico (MOYA, 2005). É indicada para o tratamento de doenças e distúrbios no que se refere à sua etiologia, diferenciação da patologia, princípio e método de tratamento e seleção dos pontos (WEN, 1995), sendo uma técnica de custo acessível e praticamente isenta de efeitos colaterais (ARAI et al., 2008). Seus efeitos sobre a atividade cerebral têm sido demonstrados através de eletroencefalografia e ressonância magnética e sua

eficácia no tratamento da dor de diversas etiologias está bem demonstrada (WEN, 1995).

A acupuntura é uma prática aceita pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que relaciona cerca de 40 doenças para as quais há comprovação de eficácia com a acupuntura (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003) e pela Agência de Fiscalização e Controle de Alimento dos Estados Unidos (Food and Drug Administration – FDA). A acupuntura também se acha regulamentada em termos de sua utilização pelas unidades de saúde brasileiras pela portaria nº 971/2006 do Ministério da Saúde.

### **2.5.1 Acupontos**

Os locais ou regiões anatômicas onde são realizadas as punções com agulhas são conhecidos como “pontos de acupuntura” ou “acupontos”. Os acupontos são microzonas cutâneas de aproximadamente 10mm<sup>2</sup> de superfície, que são localizados por referência anatômica, havendo descrição cartográfica para cada espécie animal (RUBIN, 1983). São regiões da pele em que é grande a concentração de terminações nervosas sensoriais, em relação íntima com nervos, vasos sanguíneos, tendões, periosteos e cápsulas articulares (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2001).

Possuem propriedades elétricas diversas das áreas adjacentes: condutância elevada, menor resistência, padrões de campo organizados e diferenças de potencial elétrico. Por isso, são denominados pontos de baixa resistência elétrica da pele (PBRP) e podem ser localizados na superfície da pele através de um localizador de pontos (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2001). A inserção da agulha no ponto de acupuntura altera a carga elétrica da hipoderme gerando uma corrente, com o objetivo de igualar a diferença de potencial entre a pele e a agulha (ALTMAN, 1997). A introdução de agulhas nestes pontos gera liberação de bradicinina, histamina, substância P, leucotrienos, prostaglandina e fator de ativação plaquetária (KOVACS et al., 1992).

A medicina veterinária estabelece 32 pontos simples e 40 bilaterais, selecionados e possíveis de usar em pequenos animais. Cada acuponto tem uma ou

várias funções quando estimulado e podem ser combinados para tratar um órgão (FOGANHOLLI; RODRIGUES; PROCÓPIO, 2007).

### **2.5.2 Meridianos**

De acordo com a teoria dos meridianos, o corpo é percorrido em toda sua extensão por um sistema de caminhos, vias ou canais, que possibilitam uma rede de comunicação entre as diferentes partes do organismo. Por essas vias, denominadas meridianos, a energia flui pelo corpo (ERNST; WHITE, 2001). O sistema de meridianos é composto por doze meridianos principais, meridianos secundários (que acompanham e unem os meridianos principais) e oito meridianos extraordinários (DARELLA, 2000).

O sistema de canais e colaterais consiste numa rede de pontos e linhas que ligam os acupontos, distribuída tão amplamente pelo nosso corpo quanto o sistema nervoso ou o sistema circulatório. Seu papel é de interligar e integrar todas as partes de nosso organismo, permitindo que funcione como um todo (PEREIRA, 2005). Os meridianos comunicam a superfície com o interior do corpo, relacionam órgãos e vísceras, órgãos dos sentidos, músculos e tendões. Através deles, a energia circula sempre em um mesmo sentido e o conhecimento preciso de seu trajeto é de grande importância para o diagnóstico e tratamento (LIMA, 2007). Os meridianos acompanham os planos das fáscias (entre músculos, ossos e tendões) (LANGEVIN; YANDOW, 2002) e consistem em vias de baixa resistência com funções de transferência específicas (NASCIMENTO, 2006).

### **2.5.3 Acupuntura e o sistema cardiovascular**

A acupuntura foi utilizada inicialmente em humanos, tendo posteriormente seu uso expandido para outras espécies animais, para tratamento de arritmias cardíacas e outros problemas cardiovasculares (TANG, 1987; SCHOEN, 2001; LOPES, 2004). Estudos desenvolvidos no homem e em animais têm relatado seus efeitos promissores para o tratamento de alterações cardiovasculares, como alterações de pressão sanguínea arterial, arritmias, e hipóxia do miocárdio (TAM; YIU, 1975; BALLEGAARD et al., 1986; RICHTER; HERLITZ; HJALMARSON, 1991; BAO et al., 1992; SYUU et al., 2003; SYUU et al., 2005; VOGEL et al., 2005). Tem

sido utilizada para o tratamento de distúrbios cardiovasculares em animais, aumentando a sobrevivência de cães submetidos ao choque hemorrágico (ANON, 1973), bem como para a parada cardíaca por hipóxia (LEE; LEE; CLIFFORD, 1974) e o tratamento da hipertensão arterial em cães (MATSUMOTO, 1973).

A acupuntura modula o tônus do sistema autônomo (HAKER; EGEKVIST; BJERRING, 2000; AGELINK et al., 2003; LOPES, 2004), possibilitando correção de anormalidades na pressão sanguínea, através de alterações na frequência e contratilidade cardíacas e tônus vasomotor. Os efeitos benéficos da acupuntura são mediados, em parte, pela inibição simpática (MIDDLEKAUFF et al., 2002), que pode resultar em reduções no cálcio intracelular (ZHANG et al., 1995). Seus efeitos sobre o sistema cardiovascular provavelmente começam com a excitação das lâminas III e IV do corno dorsal da medula espinhal, estimuladas através das fibras aferentes, que estão na base dos acupontos (LIU; LANG, 1986; LI et al., 1998) e fornecem entrada para um grande número de regiões do hipotálamo, mesencéfalo e tronco cerebral, que estão envolvidos com a regulação cardiovascular (LI et al., 2006; TJEN-A-LOOI et al., 2006). A estimulação destes grupos, em fibras dos nervos medianos, ativa os receptores opióides e nociceptina na área rostroventrolateral da medula (RVLM), levando a inibição do fluxo simpático e redução das necessidades metabólicas cardiovasculares (LI et al., 1998; CHAO et al., 1999; CRISOSTOMO et al., 2005; TJEN-A-LOOI et al., 2005; TJEN-A-LOOI et al., 2006).

A acupuntura também ativa o sistema inibitório simpático descendente central, resultando na liberação de opióides endógenos, gama-amino-N-butírico e serotonina (LI, 1991), mediadores que são parcialmente responsáveis pela manutenção da pressão vascular e integram reflexos cardiovasculares (STORNETTA et al., 1989). Adicionalmente, a acupuntura é capaz de inibir arritmias cardíacas, por produzir aumento de endorfinas e dinorfinas, o que reduz os níveis de norepinefrina e dopamina, reduzindo conseqüentemente a estimulação simpática sobre o coração (LOPES, 2004).

A eficácia da acupuntura é maior em certos pontos cardiovasculares, como aqueles ao longo do meridiano do pericárdio, que recobrem o nervo mediano do antebraço - meridiano do pericárdio (Pc) 5 e 6, chamado Jianshi e Neiguan, e aqueles que ao longo do meridiano do estômago sobrepujam o nervo fibular profundo na perna (ST 36, chamado Zusanli). Esta capacidade de alguns pontos de

acupuntura para influenciarem o sistema cardiovascular está relacionada com uma maior entrada de aferentes em nervos subjacentes a estes acupontos, para regiões reguladoras do sistema cardiovascular no cérebro (LI et al., 2006; ZHOU; TJEN-A-LOOI; LONGHURST, 2005).

O coração é o “príncipe da circulação”, conduzindo o sangue através dos vasos do corpo. De todos os órgãos, ele é considerado a base do Yang, cujo calor e atividade mantêm o fogo no corpo. Além de suas responsabilidades circulatórias, é dito na MTC que o coração é o guardião do espírito ou Shen. Em animais, o estado Shen é visto em seus padrões de comportamento. Respostas mentais e emocionais normais são guiadas pelo coração e, também, pelo seu protetor, o pericárdio. Desta forma, dentre os pontos usados em alterações cardíacas destacam-se o Coração 7 (C7), conhecido como “porta do espírito”, que acalma o Shen e diminui as palpitações. Ele equilibra o coração enquanto estabiliza as emoções, e o Pericárdio 6 (Pc6), conhecido como “portão interno”, que acalma e regula o fluxo de Qi por todo o corpo (SCHWARTZ, 2008).

As referências da aplicação da acupuntura em Pc6 e C7 são importantes por sua conhecida função cardiovascular na MTC (ZHOU; TJEN-A-LOOI; LONGHURST, 2005). Sabe-se que a aplicação de acupuntura nestes pontos diminui a atividade inotrópica do coração e a frequência cardíaca e modula a pressão arterial e, em pacientes cardiopatas e/ou com isquemia coronariana. O ponto C7 pode modificar a resposta fisiológica do sistema neurovegetativo e provocar melhor resposta cardiovascular (VAN, 1981; CHONGHUO et al., 1988).

O ponto Pc6 é um dos pontos tradicionalmente utilizados para o tratamento de doenças relacionadas ao sistema cardiovascular (SYUU et al., 2003; TJEN-A-LOOI et al., 2006; LI et al., 2006). Evidências clínicas indicam que este ponto tem efeitos terapêuticos concretos em alguns tipos de hipertensão arterial, arritmias cardíacas, angina de peito e infarto do miocárdio em humanos (TAM; YIU, 1975; RICHTER; HERLITZ; HJALMARSON, 1991; LI; YAO, 1992). A acupuntura em Pc6 gera um efeito simpaticolítico em indivíduos saudáveis (ABAD-ALEGRIA et al., 2001), demonstrando eficácia na manipulação de funções cardíacas (KONG, 1988; TSOU et al., 2004), possivelmente através da inibição de neurônios cardiovasculares na RVLM (TSOU et al., 2004; ZHOU; TJEN-A-LOOI; LONGHURST, 2005; LI et al., 2006).

O estímulo do Pc6 interfere na resposta pressórica vascular, bem como nas respostas simpáticas cardiovasculares, resultando no incremento do volume sistólico e débito cardíaco (SYUU et al., 2003; TJEN-A-LOOI et al., 2006; LI et al., 2006). Além disso, a estimulação elétrica de Pc6 impediu a diminuição na pressão arterial média, do volume diastólico final, da frequência cardíaca, do volume sistólico, do débito cardíaco e da pressão no final da sístole, induzida por sangramento em cães hípidos, anestesiados com pentobarbital e fentanil (SYUU et al., 2001).

#### **2.5.4 Mecanismo de ação da acupuntura no sistema cardiovascular a nível central**

A acupuntura age por uma complexa via aferente e eferente, por meio de neurotransmissores e outras substâncias endógenas (NASCIMENTO, 2006). Portanto, consiste na estimulação sensorial ou estímulo neural periférico, provocando liberação de neuropeptídeos locais e à distância, devido ao envolvimento do sistema nervoso central e periférico (DAWIDSON et al., 1999). É por isso considerada uma terapia reflexa, em que o estímulo de uma região age sobre outras (CASSU et. al., 2008).

Estudos demonstraram que a estimulação de pontos de acupuntura exerce seu efeito aumentando a liberação de neuropeptídeos de terminações nervosas (DAWIDSON et al., 1999) (encefalinas, betaendorfinas, dinorfina) (ERNST; WHITE, 2001; JACQUES, 2005; NASCIMENTO, 2006). Para essa finalidade, utiliza principalmente o estímulo nociceptivo discreto, que é reconhecido em receptores específicos para a dor e terminações nervosas livres de fibras aferentes A delta e C, que transformam os estímulos mecânico, térmico ou químico em impulso nervoso (CASSU et. al., 2008). Este impulso ativa três níveis do sistema nervoso: região da medula espinhal, região supra-espinhal (substância cinzenta periaquedutal) e o complexo hipófise-hipotálamo. Quando cada um desses níveis é estimulado, endorfinas específicas e monoaminas, serotonina e adrenalina são liberadas (EZZO et al., 1998). A neuromodulação em nível da medula espinhal promove normalização da atividade autonômica simpática e parassimpática (CARNEIRO, 2003).

Sua participação na estimulação do córtex cerebral tem sido investigada por diferentes exames de imagem, tais como: tomografia por emissão de

pósitrons, ressonância magnética funcional, técnicas de monitoramento neural acopladas a computadores, tais como espectroscopia e sonografia transcranial com Doppler (JACQUES, 2005; NASCIMENTO, 2006).

### **3. OBJETIVO**

Os detalhes de alguns dos mecanismos de ação da acupuntura ainda não são muito compreendidos e pesquisas em animais mostram, às vezes, descobertas contraditórias. Deste modo, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da acupuntura na prevenção de arritmias cardíacas induzidas por doses crescentes de adrenalina, em ratos Wistar.

## REFERÊNCIAS

ABAD-ALEGRIA, F. et al. Objective assessment of the sympatholytic action of the Nei-Kuan acupoint. **American Journal Chinese Medicine**, v. 29, p. 201-210, 2001.

AGELINK, M. W. et al. Does acupuncture influence the cardiac autonomic nervous system in patients with minor depression or anxiety disorders? **Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie**, v. 71, n. 3, p. 141-149, mar. 2003.

ALTMAN, S. Acupuncture therapy in small animal practice. **The compendium in continuing education**, v. 19, n. 11, p. 1233- 45, 1997.

ANON. Veterinary acupuncture: old cuive's tale or new tool. **Modern Veterinary Practice**, v. 54, p. 37-42, 1973.

ARAI, Y. C. P. et. al. Transcutaneous electrical nerve stimulation at the PC-5 e PC-6 acupoints reduced the severity of hipotension after spinal anaesthesia in pacientes undergoing caesarean section. **British Journal of Anaesthesia**, v. 100, p. 78-81, 2008.

ASTIN, J. A. et. al. A review of the incorporation of complementary and alternative medicine by mainstream physicians. **Archives of Internal Medicine**, v. 21, n. 158, p. 2303–2310, 1998.

AVIADO, D. M.; GUEVARA, A. D. The Bezold-Jarisch reflex: a historical perspective of cardiopulmonary reflexes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 940, p. 48-58, 2001.

BALLEGAARD, S. et al. Acupuncture in severe, stable angina pectoris: a randomized trial. **Acta Medica Scandinavica**, v. 220, p. 307-313, 1986.

BAO, Y. X. et al. Acupuncture in acute myocardial infarction. **Chinese Medical Journal (English Edition)**, v. 95, p. 824–828, 1982.

BENSOUSSAN, A. **The vital meridian: a modern exploration of acupuncture**. London: Churchill Livingstone, 1991.

BONHORST, D. Fisiopatologia das arritmias cardíacas. **Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa**, v. 5, n. 1, p. 13-21, 2000.

- CARNEIRO, N. M. The biological mechanisms of acupuncture. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONGRESS ON VETERINARY ACUPUNCTURE, 29, 2003, Santos. **Proceedings**. Santos: International Veterinary Acupuncture Society, 2003. p. 83-92.
- CASSU, R. N. et al. Electroacupuncture analgesia in dogs: is there a difference between uni or bilateral stimulation? **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 56-61, 2008.
- CHAO, D. M. et al. Naloxone reverses inhibitory effect of electroacupuncture on sympathetic cardiovascular reflex responses. **American Journal Physiology Heart and Circulatory Physiology**, v. 276, p. 2127–2134, 1999.
- CHONGHUO, T. et al. **Tratado de Acupuntura**. Madrid: Alhambra AS, 1988.
- COLLINS, H. L.; DICARLO, S. E. Attenuation of postexertional hypotension by cardiac afferent blockade. **American Journal Physiology**, v. 265, p. 1179-1183, 1993.
- CRISOSTOMO, M. et al. Nociceptin in rVLM mediates electroacupuncture inhibition of cardiovascular reflex excitatory response in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, p. 2056–2063, 2005.
- CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 580.
- DARELLA, M. L. **Efeitos da acupuntura na qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) na dor crônica em ambulatório da rede pública, Florianópolis**. 2000. 106 f. Tese (Mestrado em Acupuntura) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2000.
- DAWIDSON, R. et al. Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of calcitonin gene-related peptide in the saliva of xerostomia sufferers. **Neuropeptides**, v.33, n. 3, p. 244-250, 1999.
- DITTING, T. et al. Influence of short-term versus prolonged cardiopulmonary receptor stimulation on renal and preganglionic adrenal sympathetic nerve activity in rats. **Basic Research in Cardiology**, v. 101, n. 3, p. 223-234, 2006.
- DRAEHMPAEL, D.; ZOHMANN, A. **Acupuntura no cão e no gato: princípios básicos e prática científica**. São Paulo: Roca, 1997. 254 p.

DUKES, H. H. **Fisiologia dos animais domésticos**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p. 163-165.

DZIELSKA-OLSZAK, M.; POLAKOWSKI, P.; KUBIK-BOGUCA, E. Evaluation of antiarrhythmic activity of captopril and enalaprilat in experimental cardiac arrhythmias in rabbits. **Polish Journal of Pharmacology**, v. 50, p. 225-231, 1998.

ERNST, E.; WHITE, A. **Acupuntura uma avaliação científica**. São Paulo: Manole, 2001.

EVANS, R. G.; LUDBROOK, J.; MICHALICEK, J. Use de nicotine, bradykinin and veratridine to elicit cardiovascular chemoreflexes in unanaesthetized rabbits. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 18, p. 245-254, 1991.

EZZO, J. et al. Acupuncture for osteoarthritis (Protocol). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, n. CD001977, 1998.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos inalatórios. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 105- 116.

FAUCI, A. S et al. **Harrison medicina interna**. 17.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill do Brasil, 2008.

FERREIRA, W. L.; CAMACHO, A. A. Utilizacion del clorato de bario como modelo experimental de arritmias ventriculares en caninos monitorados por ecg computadorizada. **Selecting Veterinarian**, v. 9, p. 246-252, 2001.

FLACHSKAMPF, F. A. et al. Randomized trial of acupuncture to lower blood pressure. **Circulation**, v. 115, n. 3, 2007, p. 121-129.

FOGANHOLLI, J.; RODRIGUES, R.; PROCÓPIO, V. A utilização da acupuntura no tratamento de patologias na medicina veterinária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 5, n. 9, 2007.

GOODWIN, J. K. Eletrocardiografia. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3 ed. São Paulo: Rocca, 2002. p. 39-65.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

HAKER, E.; EGEKVIST, H.; BJERRING, P. Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 79, p. 52-59, 2000.

HAMLIN, R. L. Current uses and hazards of ventricular antiarrhythmic therapy. In: KIRK, R. W. **Current veterinary therapy XI: small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. p. 694-700.

HASHIMOTO, K. Arrhythmia models for drug research: classification of antiarrhythmic drugs. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 103, n. 4, p. 333-346, 2007.

HOFFMAN, B. F.; CRANFIELD, P. F. The physiological basis of cardiac arrhythmias. **American Journal of Medicine**, v. 37, p. 670-684, 1964.

IRIGOYEN, M. C.; MOREIRA, R. D.; KRIEGER, E. M. Funções do nervo renal. In: CRUZ, J. et al. **Atualidades em nefrologia II**. São Paulo: Sarvier, 1992. p. 43-51.

JACQUES, L. M. **As bases científicas da medicina tradicional chinesa**. São Paulo: Annablume, 2005.

JANSE, M. J.; OPTHOF, T.; KLEBER, A. G. Animal models of cardiac arrhythmias. **Cardiovascular Research**, v. 39, p. 165-177, 1998.

KAWAI, Y. et al. Nicorandil prevents epinephrine-induced arrhythmias in halothane-anesthetized rats by nitric oxide-dependent mechanism. **Archives Pharmacology**, v. 366, p. 522-7, 2002.

KONG, S. M. Heart rate power spectral analysis during homeostatic action of Neiguan acupoint-role played by cardiac vagus nerve. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 8, p. 271-276, 1988.

KOVACS, F. M. et al. Experimental study on radioactive pathways of hipodermically injected technetium-99m. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 33, n. 3, p. 403-407, 1992.

KRIEGER, E. M.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E. Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. **Biological Research**, v. 31, p. 273-279, 1998.

KROEGER, C. D. Fármacos adrenérgicos. In: NEIDLE, E. A.; KROEGER, D. C.; YAGIELA, J. A. (Ed.). **Farmacologia e terapêutica para dentistas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p.106-119.

LANGEVIN, H. M.; CHURCHILL, D. L.; CIPOLLA, M. J. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. **The FASEB Journal**, v. 15, n. 12, p. 2275-2282, 2001.

LANGEVIN, H. M.; YANDOW, J. A. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. **The Anatomical Record**, v. 269, n. 6, p. 257-265, dec. 2002.

LEE, D. C.; LEE, M. O.; CLIFFORD, D. H. Cardiovascular effects of acupuncture in anesthetize dogs. **American Journal of Chinese Medicine.**, v. 2, n. 3, p. 271-83, 1974.

LEMKE, K. A. et al. Alterations in the arrhythmogenic dose of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in halothaneanesthetized dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 54, n. 12, p. 2132-2149, 1993.

LI, P. et al. Inhibitory effect of electroacupuncture (EA) on the pressor response induced by exercise stress. **Clinical Autonomic Research Society**, v. 14, p. 2535-2542, 2006.

LI, P. et al. Reversal of reflex-induced myocardial ischemia by median nerve stimulation- a feline model of electro-acupuncture. **Circulation**, n. 97, p. 1186–1194, 1998.

LI, P. Modulatory Effect of Somatic Inputs on Medullary Cardiovascular Neuronal Function. **International Union of Physiological Sciences**, v.6, n.269-272, 1991.

LI, P.; TJEN-A-LOOI, S.; LONGHURST, J. Excitatory projections from arcuatus and ventrolateral periaqueductal gray in electroacupuncture inhibition of cardiovascular reflexes. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, p. 2535–2542, 2006.

LI, P.; YAO, T. **Mechanism of the modulatory effect of acupuncture on abnormal cardiovascular functions**. Shanghai, PRC: Shanghai Medical University Press, 1992. p. 13-31.

LIMA, J. H. C. **Estudo da demanda de tratamento por acupuntura no hospital universitário da Universidade Federal de Santa Catarina**. 2007. 86f. Monografia (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

LIN, Y. C. Perioperative usage of acupuncture. **Pediatric Anesthesia**, v. 16, p. 231-235, 2006.

LIU, R. T.; LANG, M. Effect of electrical needling “Neiguan” point on the promotion of the recovery of acute myocardial ischemia in cats: analysis of afferent pathways. **Acupuncture Research**, v. 11, p. 229-233, 1986.

LONGHURST, J. Acupuncture’s beneficial effects on the cardiovascular system. **Preventive Cardiology**, v. 1, p. 21–33, 1998.

LOPES, T. F. T. **Acupuntura no tratamento de arritmias cardíacas**. 2004. 38f. Monografia (Especialização Latu Sensu) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2004.

MACIOCIA, G. **Os fundamentos da medicina chinesa: um texto abrangente para acupunturistas e fisioterapeutas**. São Paulo: Roca, 2007. 1000 p.

MALAMED, S. F. **Manual de Anestesia Local**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

MARK, E.; DUNLAP, M. D. Cardiopulmonary baroreflexes. **Hypertension primer**, v. 39, p. 123-125, 2008.

MATSUMOTO, T. Acupuncture, electronic phenomenon of the skin, and postvagotomy gastrointestinal atony. **American Journal of Surgery**, v. 125, p. 176-80, 1973.

MIDDLEKAUFF, H. R. et al. Acupuncture inhibits sympathetic activation during mental stress in advanced heart failure patients. **Journal of Cardiac Failure**, v. 8, p. 399-406, 2002.

MILLER, M. S.; TILLEY, L. P. **Manual of canine and feline cardiology**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995.

MIRANDA, R. C.; RODRIGUES, T. R.; GRILLO, T. A. Taquiarritmias supraventriculares. **Revista brasileira de medicina**. v. 56, n. 7., p. 612-624, 1999.

MOYA, E. G. Bases científicas de la analgesia acupuntural. **Revista Médica Uruguay**, v. 21, p. 282-290, 2005.

MUIR, W. W.; SAMS, R. A.; MOISE, N. S. Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, N. S. **Textbook of canine and feline cardiology**. 2.ed. Philadelphia: W. B Saunders, 1999. p.307-330.

NASCIMENTO, M. C. **As duas faces da montanha**: estudos sobre medicina chinesa e acupuntura. São Paulo: Haucitec, 2006.

PACE, N. L.; OHMURA, A.; WONG, K. C. Epinephrine-induced arrhythmias: effect of exogenous prostaglandins and prostaglandin synthesis inhibition during halothane O<sub>2</sub> anesthesia in the dog. **Anesthesie Analgesie**, v. 58, n. 5, p. 401-404, 1979.

PAGE, C. et al. **Farmacologia Integrada**. 2.ed. São Paulo: Manole. 2004. p. 671.

PEREIRA, F. A. O. Evidências científicas da ação da acupuntura. **Perspectivas**, Campos dos Goytacazes, v. 4, n. 7, p. 88-105, jan./jul. 2005.

PERSSON, P. B.; EHMKE, H.; KIRCHEIM, H. R. Cardiopulmonary-arterial baroreceptor interaction in control of blood pressure. **News Physiology Science**, v. 4, p. 56-59, 1989.

PINTON, R. et al. Assistolia durante ecocardiograma de estresse com dobutamina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 6, p. 435-436, 1998.

POVOLNY, B. Acupuncture and traditional chinese medicine: an overview. **Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management**, v. 12, n. 2, p. 109-110, 2008.

REZENDE, M. L. et al. Levomepromazina e acepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo halotano. **Ciência Rural**, v. 32, n. 3, p. 433-438, 2002.

RICHTER, A.; HERLITZ, J.; HJALMARSON, A. Effect of acupuncture in patients with angina pectoris. **European Heart Journal**, v. 12, p. 175-178, 1991.

RUBIN, M. **Manual de Acupuntura Veterinária**. São Paulo: Andrei, 1983. 159 p.

SCHOEN, A. **Acupuntura veterinária da arte antiga à medicina moderna**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2006. p. 91-108.

SCHOEN, A. M. **Veterinary acupuncture: ancient art to modern medicine**. St. Louis, Missouri, U.S.A: Mosby, 2001.

SCHWARTZ, C. **Quatro patas, cinco direções: um guia de medicina chinesa para cães e gatos**. São Paulo: Ícone, 2008. 470 p.

SCOGNAMILLO-SZABÓ, M. V. R.; BECHARA, G. H. Acupuntura: bases científicas e aplicações. **Ciência Rural**, v. 31, n. 6, p. 1091-1099, 2001.

SHIWEN, Y. et al. Clinical application of a microcomputer system for analysis of monophasic action potentials. **PACE**, v. 19, p. 297-308, 1996.

STORNETTA, R. L. et al. Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex. **American Physiological Society**, v. 256, n. 2, p. 448-462, 1989.

SYUU, Y. et al. Cardiovascular beneficial effects of electroacupuncture at Neiguan (PC-6) acupoint in anesthetized open-chest dog. **Japanese Journal of Physiology**, v. 51, p. 231-238, 2001.

SYUU, Y. et al. Pressor effect of electroacupuncture on hemorrhagic hypotension. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 285, p. 1446–1452, 2003.

SYUU, Z. et al. Role of unmyelinated fibers in eletroacupuncture cardiovascular responses. **Autonomic Neuroscience**, v. 31, p. 43-50, 2005.

TAFFAREL, M. O. et al. Efeitos da eletroacupuntura, aquapuntura e farmacopuntura em cadelas anestesiadas com isoflurano e submetidas à ovário-histerectomia. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 1, p. 23-31, 2012.

TAKADA, K. et al. Comparative efficacy of antiarrhythmic agents in preventing halothane-epinephrine arrhythmias in rats. **Anesthesiology**, v. 79, p. 563-570, 1993.

TAM, K. C.; YIU, H. H. The effect of acupuncture on essential hypertension. **American Journal of Chinese Medicine**, v. 3, p. 369-375, 1975.

TANG, Z. L. Assessment of acupuncture in the prevention of sudden death from coronary heart disease. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 7, p. 143-146, 1987.

TARRAGA, K. M.; SPINOSA, H. S.; CAMACHO, A. A. Electrocardiographic evaluation of two anesthetic combinations in dogs. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 52, n. 2, p. 138-143, 2000.

TEIXEIRA NETO, F. J. et al. The effects of atropine and methotrimeprazine on the epinephrine-induced arrhythmias in halothane-anesthetized dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 65, p. 116-124, 2001.

THOREN, P. Role of cardiac C-fibers in cardiovascular control. **Physiology, Biochemistry & Pharmacology**, v. 86, p. 1-94, 1979.

TJEN-A-LOOI, S. C. et al. Role of unmyelinated fibers in electroacupuncture cardiovascular responses. **Autonomic Neuroscience**, v. 118, p. 43-50, 2005.

TJEN-A-LOOI, S. C.; LI, P.; LONGHURST, J. Midbrain vIPAG inhibits rVLM cardiovascular sympathoexcitatory. **American Journal of Physiology**, v. 290, p. 2543-2553, 2006.

TJEN-A-LOOI, S. C.; LI, P.; LONGHURST, J. C. Midbrain vIPAG inhibits rVLM cardiovascular sympathoexcitatory responses during electroacupuncture. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, p. 2543- 2553, 2006.

TSOU, M. T.; HUANG, C. H.; CHIU, J. H. Electroacupuncture on PC-6 (Neiguan) attenuates ischemia/reperfusion injury in rat hearts. **American Journal of Chinese Medicine**, v. 32, p. 951-965, 2004.

ULETT, G. A. et al. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. **Biological Psychiatry**, v. 44, p. 129-138, 1998.

VAN, N. G. H. I. **Patogenia y patología energética em medicina china en tratamiento por acupuntura y masaje**. Madrid: Cabal, 1981.

VASQUEZ, E. C. Contribution of the cardiopulmonary reflex to the cardiovascular regulation in normal and pathophysiological states. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 27, n. 4, p. 1049-1064, 1994.

VERBENE, A. J. M.; GUYENET, P. G. Medullary pathway of the Bezold-Jarisch reflex in the rat. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 263, p. 1195-1202, 1992.

VITAL, M. A. B. F. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: SPINOSA, H. S. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 54-63.

VITAL, M. A. B. F. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 71-84.

VOGEL, J. H. et al. Integrating complementary medicine into cardiovascular medicine. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (Writing Committee to Develop an Expert Consensus Document on complementary and Integrative Medicine). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, p. 184-221, 2005.

WARE, W. A. Exames diagnósticos do sistema cardiovascular. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p.13-47.

WARE, W. A. Testes diagnósticos para o sistema cardiovascular. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p.12-25.

WEINER, N. Noradrenalina, adrenalina e aminas simpatomiméticas. In: GILMAN, A. G. et al. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. p. 96-118.

WEN, T. **Acupuntura clássica chinesa**. 2.ed. São Paulo: Cultrix, 1995.

WOLF, R.; CAMACHO, A. A.; SOUZA, R. C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 52, p. 610-615, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.

XIE, H.; PREAST, V. **Xie's veterinary acupuncture**. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. 376 p.

YAMAMURA, Y. **Efeitos da acupuntura evidenciados por estudos clínicos e experimentais controlados e realizados na Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, no período de 1992 a 2002.** 2002. 81f. Tese (Livre-Docência em Ortopedia e Traumatologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.

ZHANG, Y. et al. Influence of changing Ca concentration in neiguan (PC 6) on the effect of acupuncture treating experimental arrhythmia of rabbits. **Zhen Ci Yan Jiu**, v. 20, p. 63–67, 1995.

ZHOU, W.; TJEN-A-LOOI, S.; LONGHURST, J. C. Brain stem mechanisms underlying acupuncture modality-related modulation of cardiovascular responses in rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, p. 851-860, 2005.

ZORNIK, M. et al. Comparison of Thiopental, Urethane, and Pentobarbital in the study of experimental cardiology in rats in vivo. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 56, p. 38-44, 2010.

ZORNOFF, L. A. M. et al. Infarto do miocárdio experimental em ratos: análise do modelo. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v. 93, n. 4, p. 434-440, 2009.

### 3. ARTIGO CIENTÍFICO

#### Uso da acupuntura na prevenção de arritmias cardíacas em ratos Wistar

#### Use of acupuncture in the cardiac arrhythmias prevention in Wistar rats

M.P., Rodrigues<sup>1\*</sup>; A., Melchert<sup>2</sup>; R. N., Cassu<sup>2</sup>; H.K., Araújo<sup>3</sup>; S.A., Freire<sup>3</sup>; A. R. M., Bonacasata<sup>3</sup>; T.C., Gasparim<sup>3</sup>.

1- Aluna de Pós-graduação – Curso de Mestrado em Ciência Animal. Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Presidente Prudente – SP.

2- Docentes – Mestrado em Ciência Animal e Curso de Medicina Veterinária. UNOESTE. Presidente Prudente – SP.

3- Alunos de Graduação – Curso de Medicina Veterinária. UNOESTE. Presidente Prudente – SP.

\* autor para correspondência. Email: [mariana-paz@bol.com.br](mailto:mariana-paz@bol.com.br).

#### RESUMO

Este estudo avalia o efeito da acupuntura na prevenção de arritmias induzidas por doses crescentes de adrenalina em ratos. Foram estudados 26 ratos Wistar, hígidos, machos, divididos em 2 grupos: Grupo 1 (G1) - acupuntura por 30 minutos, nos pontos Pericárdio 6 (Pc6) e Coração 7 (C7), antes da administração intravenosa de adrenalina; Grupo 2 (G2) – administração de adrenalina, sem realização de acupuntura (controle). Em ambos os grupos, foi realizada a administração de adrenalina, na dose inicial de 10 ug/Kg, adicionando-se 5 ug/Kg, a cada 5 minutos, até a dose final de 40 ug/Kg. Realizou-se eletrocardiograma em monitorização contínua, comparando-se o número de registros de alterações em ambos os grupos. Observou-se que as principais alterações produzidas pela adrenalina foram ocorrência de bloqueio átrio-ventricular de 2º grau (BAV2) (G1: 92,3% e G2: 100%) e bradicardia (G1: 69,2% e G2: 92,3%) nos 2 grupos. Em menor frequência, verificou-se ocorrência de taquicardia ventricular (TV) não sustentada (G1: 7,7% e G2: 23,1%), extra-sístoles (ES) isoladas (G1: 92,3% - 14,5±11,7 e G2:100% - 24,9±13,9) (p<0,05) e complexos atriais prematuros (CAP) (G1: 92,3% - 5,6±7,2 e G2: 84,6% - 9,5±12,5). Durante os episódios de BAV2 e bradicardia, foi avaliado o tempo (em

segundos) para restauração da frequência cardíaca a níveis fisiológicos (G1:  $137,3 \pm 117,4$  e G2:  $253,5 \pm 151,1$ ) ( $p < 0,05$ ). Conclui-se que a acupuntura é eficaz em reduzir ocorrências de ES, além de atenuar os efeitos do reflexo de Bezold-Jarisch, sendo capaz de retardar a ocorrência de BAV2 e bradicardia e reduzir o tempo de recuperação para ritmo fisiológico, mostrando-se como ferramenta promissora na prevenção de arritmias cardíacas.

**Palavras-chave:** Acupontos. PC6. C7. Adrenalina. Eletrocardiograma.

## **ABSTRACT**

This study evaluates acupuncture effect in the prevention of arrhythmias induced by epinephrine crescent doses in rats. Were studied 26 Wistar rats, healthy males were divided into 2 groups: Group 1 (G1) - acupuncture for 30 minutes, points Pericardium 6 (Pc6) and Heart 7 (C7) before the intravenous administration of epinephrine, Group 2 (G2) - adrenaline, without performing acupuncture (control). In both groups, epinephrine was administered at an initial dose of 10 ug / kg by adding 5 ug / kg every 5 minutes until the final dose of 40 ug / kg. The ECG was recorded on continuous monitoring comparing the number of records changes in both groups. It was observed that the main changes produced by adrenaline were the occurrence of atrioventricular block of second degree (BAV2) (G1: 92.3% and G2: 100%) and bradycardia (G1: 69.2% and G2: 92.3%) in two groups. Less frequently, there was occurrence of nonsustained ventricular tachycardia (VT) (G1, G2 7.7% and 23.1%), extrasystoles (ES) isolated (G1: 92.3% -  $14.5 \pm 11.7$  and G2: 100% -  $24.9 \pm 13.9$ ) ( $p < 0.5$ ) and premature atrial complexes (PAC) (G1: 92.3% -  $5.6 \pm 7.2$  and G2: 84.6% -  $12.5 \pm 9.5$ ). During episodes of bradycardia and BAV2, we measured the time (in seconds) to restore the heart rate to physiological levels (G1:  $137.3 \pm 117.4$  and G2:  $253.5 \pm 151.1$ ) ( $p < 0, 5$ ). It was concluded that acupuncture is effective in reducing occurrences of ES, and mitigate the effects of the Bezold-Jarisch reflex, being able to delay the occurrence of bradycardia and BAV2 and reduce recovery time until physiological rhythm, showing up as a promising tool in the prevention of cardiac arrhythmias.

**Key-words:** Acupoints. PC6. C7. Adrenaline. Electrocardiogram.

## 1. INTRODUÇÃO

As arritmias cardíacas são consideradas distúrbios na geração e/ou propagação do impulso elétrico, onde se observam anormalidades na origem, frequência e ritmo do mesmo<sup>[1]</sup>. Estudos que avaliam alternativas para correção das arritmias cardíacas são frequentemente realizados, necessitando de modelos experimentais que a induzam. Modelos cirúrgicos em ratos, que utilizam oclusão coronariana, são eficientes na obtenção de arritmias; entretanto estão associados à elevada mortalidade<sup>[2]</sup>. Deste modo, modelos experimentais que usam a adrenalina em doses crescentes têm sido usados em cães<sup>[3, 4]</sup>, em porquinhos da Índia<sup>[5]</sup> e em ratos<sup>[6]</sup>.

A adrenalina é um agente simpatomimético de ação direta, sendo capaz de ativar todos os subtipos de receptores adrenérgicos<sup>[7]</sup>. Sobre o sistema cardiovascular, provoca aumento do ritmo e débito cardíaco, do consumo de oxigênio e aumenta a irritabilidade das células marcapasso, levando a um maior risco de arritmias<sup>[8]</sup>. É agonista dos receptores alfa-adrenérgicos localizados nos vasos periféricos, o que causa vasoconstrição, resultando em aumentos na pressão sanguínea<sup>[9]</sup>.

A acupuntura é uma técnica da medicina tradicional chinesa (MTC) que utiliza a estimulação de pontos específicos do corpo, chamados acupontos, para o tratamento de enfermidades<sup>[10]</sup>. Estudos clínicos têm demonstrado que a acupuntura tem efeito terapêutico em situações de hipertensão<sup>[11]</sup>, isquemia do miocárdio, em alguns tipos de arritmias<sup>[12]</sup>, além de produzir maior estabilidade cardiovascular em cães anestesiados<sup>[13]</sup>.

A técnica foi utilizada inicialmente em humanos, tendo posteriormente seu uso expandido para outras espécies<sup>[14]</sup>. Em estudos clínicos com animais, a acupuntura e estimulação elétrica cutânea de nervos periféricos foram eficazes no tratamento de alterações cardiovasculares<sup>[15]</sup>. Os efeitos benéficos da acupuntura são atribuídos, em parte, pela inibição simpática<sup>[16]</sup>. A acupuntura modula o tônus do sistema autônomo, possibilitando correção de anormalidades na pressão sanguínea, através de alterações na frequência, contratilidade cardíaca e tônus vasomotor<sup>[14]</sup>.

Os detalhes de alguns dos mecanismos de ação da acupuntura ainda não são muito compreendidos e pesquisas em animais mostram, às vezes, descobertas contraditórias. Deste modo, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da

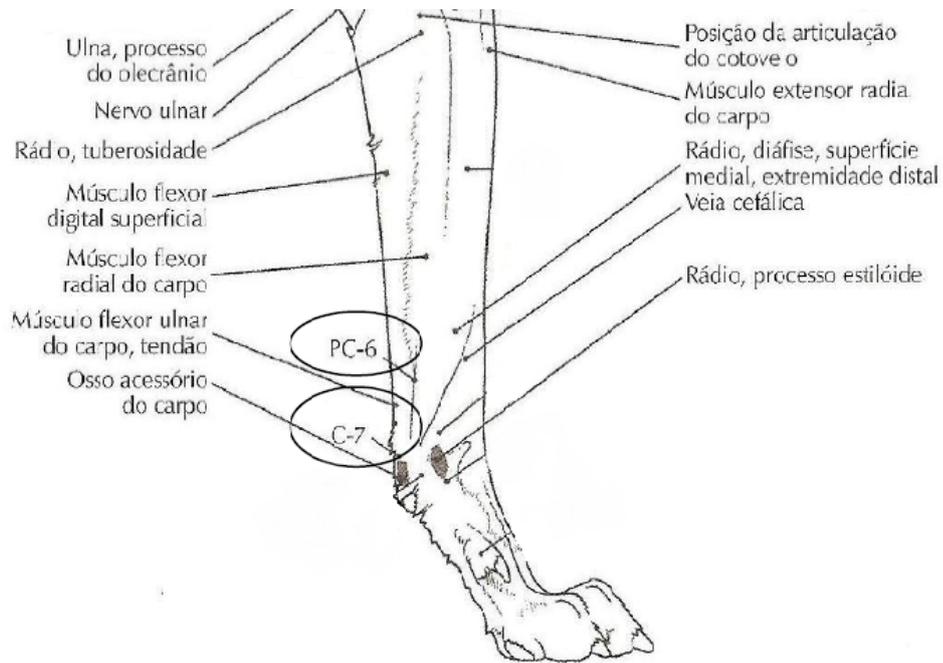
acupuntura na prevenção de arritmias cardíacas induzidas por doses crescentes de adrenalina em ratos Wistar.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi protocolado na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade do Oeste Paulista, sob número 757, e cumpriu integralmente os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pela Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL). Foram utilizados 26 ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar), hípidos, adultos, machos, com peso corporal entre 200 e 300 gramas, provenientes do Biotério Central da Instituição de origem. Durante o experimento os animais foram mantidos em gaiolas coletivas de polipropileno (5 animais/gaiola), recebendo água e ração comercial (Labina®, Purina, Brasil) *ad libitum*, com controle de luz (ciclos de 12h claro/escuro) e de temperatura ( $\pm 25^{\circ}\text{C}$ ).

Os animais foram anestesiados com a associação de tiopental sódico (30 mg/Kg), via intraperitoneal (IP) e tiletamina-zolazepan (Zoletil®, Virbac, Brasil) (10 mg/Kg), administrado por via intramuscular (IM) <sup>[17]</sup>. A seguir, foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos (n=13): Grupo 1 (G1): submetido à acupuntura durante 30 minutos (min) e, a seguir, induzida a arritmia com doses crescentes de adrenalina. Grupo 2 (G2): induzida a arritmia com doses crescentes de adrenalina, sem realização prévia de acupuntura (controle).

Nos ratos do G1, imediatamente após a anestesia, foi realizada a acupuntura manual, durante 30 min, com agulhas de aço inox especiais para acupuntura (DBC 25x15, cabo espiral inox, DongBang®, Xuli Comércio Importação e Exportação Ltda., Brasil), que foram inseridas bilateralmente nos pontos: Coração 7 (C7), localizado proximal à articulação carpo-metacarpiana, abaixo do tendão flexor digital superficial, encontrado proximal à depressão triangular formada entre o tendão e o carpo; Pericárdio 6 (Pc6), localizado na face caudal, região proximal da articulação carpo-metacarpiana, proximal ao coxim acessório do carpo, entre os tendões flexor ulnar e flexor radial do carpo, que correm juntos<sup>[18]</sup> (Fig. 1 e 2). Para estimulação dos pontos, as agulhas foram rotacionadas manualmente até o final do período de tratamento com a acupuntura (30 min). Os ratos do G2 permaneceram em repouso durante 30 min, imediatamente após a anestesia, e foram utilizados como controle.



Fonte: Adaptado de Schoen<sup>[19]</sup>.

Figura 1 - Localização anatômica dos acupontos Coração 7 (C7) e Pericárdio 6 (Pc6).

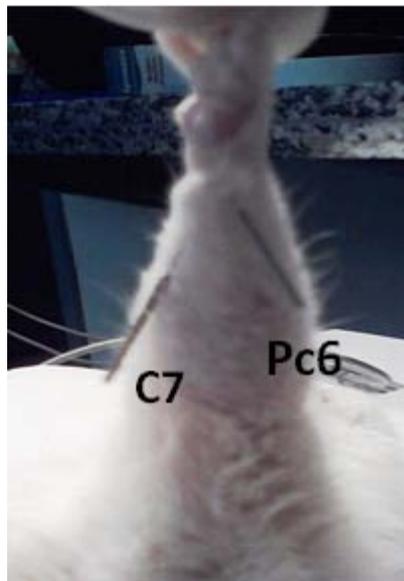


Figura 2 - Agulhas inseridas nos acupontos Coração 7 (C7) e Pericárdio 6 (Pc6) em membro anterior de rato.

Iniciou-se então, em ambos os grupos, a indução de arritmias, realizada a partir do uso de adrenalina na dose inicial de 10ug/kg, via intravenosa (IV), pela canulação da veia peniana com cateter intravenoso periférico calibre 24G (Jelco®,

Smiths Medical North America, USA). A seguir, doses cumulativas de 5ug/kg de adrenalina foram ministradas a cada 5 min, pelo período de 35 min, atingindo a dose máxima de 40ug/kg<sup>[5]</sup>.

Antes e durante todo o período de administração da adrenalina foi realizado o registro contínuo do eletrocardiograma (ECG) nos momentos (M) a seguir descritos: M0: antes da administração de adrenalina, onde os animais que apresentassem quaisquer distúrbios de ritmo cardíacos seriam excluídos (ECG de exclusão); M1 (5 min): administração de 10 ug/kg de adrenalina; M2 (10 min): administração de 15 ug/kg de adrenalina; M3 (15 min): administração de 20 ug/kg de adrenalina; M4 (20 min): administração de 25 ug/kg de adrenalina; M5 (25 min) administração de 30 ug/kg de adrenalina; M6 (30 min) administração de 35 ug/kg de adrenalina; M7 (35 min): administração de 40 ug/kg de adrenalina. Com os animais anestesiados, após a avaliação dos parâmetros do último momento (M7), procedeu-se a eutanásia dos animais por exsanguinação total, através de punção cardíaca.

Foi realizada eletrocardiografia computadorizada (eletrocardiógrafo ECGPC TEB®, Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda., Brasil), com os animais posicionados em decúbito dorsal e os eletrodos fixados na região do olecrano em membros torácicos, e da patela em membros pélvicos, similar ao realizado em cães<sup>[20]</sup>. Registraram-se as derivações bipolares (I, II e III) e unipolares aumentadas (avR, avL e avF).

Foram avaliados: o ritmo cardíaco (sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular não sustentada e bloqueio atrioventricular de segundo grau - BAV2), o número de ocorrências isoladas de extra-sístoles (ES) e complexos atriais prematuros (CAP) em cada momento avaliado, bem como a somatória da ocorrência de ES e CAP em cada um dos ratos estudados. Por ser o BAV2 a arritmia mais frequente do estudo, foi analisada a somatória do número de ocorrências da mesma, nos oito momentos avaliados (M0 a M7), em cada um dos ratos. Além disto, avaliou-se o tempo para restauração bradicardia nos ratos que apresentaram BAV2 e/ou bradicardia sinusal.

A análise estatística foi realizada com o programa SAS (Statistical Analysis System 9.1 – SAS Institute Inc., North Carolina, USA). A análise do ritmo cardíaco foi descritiva. Para comparação da somatória da ocorrência de ES, CAP e BAV2 nos oito momentos estudados, bem como do tempo de duração da bradicardia, entre os dois grupos, foi utilizado o teste de T não-pareado. Para comparação da ocorrência

de ES, CAP e duração da bradicardia entre os diferentes momentos estudados dentro de cada um dos grupos, foi utilizada análise de variância (ANOVA), e para comparar estes parâmetros em cada um dos momentos avaliados, entre os 2 grupos, foi usado o teste de T não-pareado. Para comparar a ocorrência ou não de BAV2 (1- ausente; 2- presente) ao longo dos momentos (M0-M7), dentro de cada grupo, foi usado o Teste de Friedman, e para comparar esta variável em cada um dos momentos (M0 a M7), entre os 2 grupos, foi usado o teste de Mann-Whitney. Para todas as avaliações foi considerado nível de 5% de significância ( $p < 0,05$ ).

### 3. RESULTADOS

No momento inicial do estudo, que antecedeu a administração intravenosa de adrenalina (M0), todos os ratos apresentaram como único ritmo, o sinusal (Fig. 3). Também, não foram observadas ES ou CAP neste momento, em ambos os grupos. Na avaliação do ritmo cardíaco no decorrer do estudo (M1 a M7), apenas um rato (7,7%) do G1 não revelou qualquer distúrbio do mesmo, quando submetido às crescentes doses de adrenalina. Durante o experimento foram observados cinco tipos de alteração no ritmo cardíaco, sendo elas os BAV2, ES, taquicardia ventricular (TV) não-sustentada, CAP e bradicardia.

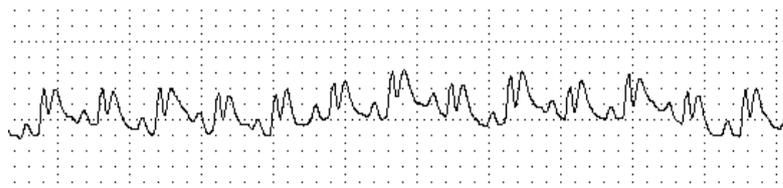


Figura 3 - Ritmo sinusal registrado no rato 14 (G2) em M4. Derivação II. N. 25mmseg.

Observou-se que a principal alteração produzida pela adrenalina sobre o ritmo cardíaco foi ocorrência de BAV2 (Fig. 4A e 4B) e bradicardia (valores de frequência cardíaca (FC) inferiores ao basal de 250-350 batimentos/minuto em ratos anestesiados segundo Flecnell *et al.*<sup>[21]</sup>), nos dois grupos estudados.

Treze ratos do grupo controle (G2) (100%) e 12 do grupo acupuntura (G1) (92,3%) apresentaram pelo menos uma ocorrência de BAV2, no decorrer dos 07 momentos avaliados (M1 a M7). A maioria dos ratos apresentou BAV2 no momento inicial dos bolus, evoluindo para bradicardia sinusal, que gradativamente cedeu até a normalização da frequência cardíaca (FC) e retorno ao ritmo sinusal.



Figura 4 - A) Início do BAV2 (Seta) no rato 20 do G2 em M5. Derivação II. 2N. 25mmseg. B) BAV2 com várias ondas p bloqueadas (setas) no rato 80 do G1 em M3. Derivação II. 2N. 25mmseg.

Não foi observada diferença significativa na somatória de ocorrência de BAV2 entre G2 e G1, que apresentaram médias de  $5,1 \pm 2,1$  e  $3,5 \pm 2,1$ , respectivamente. Na evolução ao longo dos momentos, o G2 apresentou maior ocorrência de BAV2 em M4, M6 e M7, e o G1 em M2, M5, M6 e M7, todos em relação ao M0 (Tab. 1). Não foram observadas diferenças significantes quando comparados os dois grupos em cada um dos momentos do estudo.

Tabela 1 - Valores de médias  $\pm$  desvios-padrão da duração da bradicardia (segundos) e medianas e percentis (P25; P75) da ocorrência de bloqueio atrioventricular de segundo grau (BAV2) dos ratos dos grupos acupuntura (G1) e controle (G2), submetidos a doses crescentes de adrenalina, avaliados nos oito momentos do estudo (M0 a M7).

	Duração de bradicardia		BAV2	
	G1	G2	G1	G2
M0	0	0	1 (1; 1)	1 (1; 1)
M1	$10,8 \pm 24,5$	$35,5 \pm 38,0$	1 (1; 2)	2 (1; 2)
M2	$20,5 \pm 26,1$	$45,8 \pm 53,5^{**}$	2 (1; 2)*	2 (1; 2)
M3	$25,8 \pm 36,9^*$	$37,2 \pm 29,3^*$	2 (1; 2)	2 (1; 2)
M4	$28,1 \pm 34,5^{**}$	$34,8 \pm 32,3$	1 (1; 2)	2 (1; 2)*
M5	$17,9 \pm 14,6$	$33,5 \pm 29,0$	2 (1; 2)*	2 (1; 2)
M6	$16,5 \pm 15,8^{\bullet}$	$31,7 \pm 19,1$	1 (1; 2)*	2 (1; 2)*
M7	$26,2 \pm 21,0^*$	$35,0 \pm 40,8$	2 (1; 2)*	2 (1; 2)*

\* ( $p < 0,05$ ) x M0; \*\* ( $p < 0,01$ ) x M0;  $\bullet$  ( $p < 0,05$ ) x G2. 1- ausente; 2- presente.

A bradicardia sinusal (Fig. 5A) ocorreu em 12 ratos do G2 (92,3%) e em 9 do G1 (69,2%), sendo que a maioria das ocorrências foi consecutiva ao registro do BAV2. Outra alteração de ritmo presente no estudo, entretanto em frequência bem inferior ao BAV-2 e a bradicardia, foi a TV não sustentada (Fig. 5B) que ocorreu em três ratos do G2 (23,1%) e em um do G1 (7,7%).

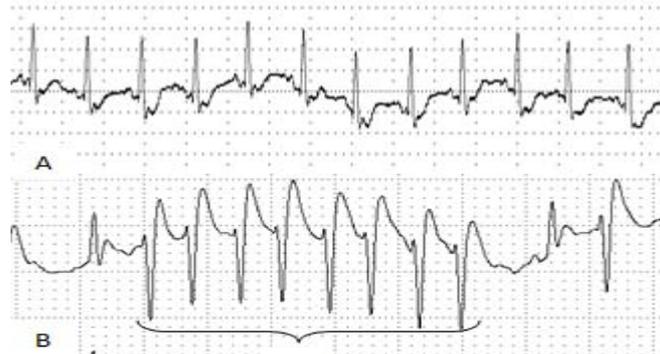


Figura 5 - A) Bradicardia sinusal, registrada no rato 14 do G2 em M6. Derivação avL. N. 25mmseg. B) Episódio de taquicardia ventricular não sustentada (\*) no rato 35 do G2 em M1. Derivação II. 2N. 25mmseg

Durante os episódios de BAV2 e bradicardia, foi avaliado o tempo em segundos para restauração da bradicardia até níveis fisiológicos. A acupuntura foi capaz de reduzir o tempo de duração da bradicardia, em comparação com o controle. A duração média da bradicardia no G1 foi de  $137,3 \pm 117,4$  enquanto no G2 foi de  $253,5 \pm 151,1$  ( $p < 0,05$ ). Na evolução dos momentos, em cada um dos grupos, observou-se que os períodos de maior duração da bradicardia ocorreram em M2 e M3 (15 e 20ug/Kg de adrenalina) no G2, e em M3, M4 e M7 (20, 25 e 40 ug/Kg de adrenalina) no G1, todos em relação ao M0 (Tab. 1). Na comparação entre os dois grupos em cada um dos momentos, houve redução significativa da duração da bradicardia no M6 do grupo acupuntura (G1), em relação ao Controle (G2).

Adicionalmente às alterações de ritmo observadas entre M1 e M7, foi registrada a presença de ES isoladas (Fig. 6) no ECG de todos os ratos do G2 (100%) e em 12 ratos do G1 (92,3%), que apresentaram valores médios do número total desta ocorrência de  $24,9 \pm 13,9$  e  $14,5 \pm 11,7$ , respectivamente, e redução significativa no G1 ( $p < 0,05\%$ ). Nos momentos M1 e M2 houve redução da ocorrência de ES no G1, quando comparado ao G2. Na progressão dos bolus de adrenalina, não houve diferença entre os diferentes momentos no G1, enquanto o G2 apresentou maior ocorrência de ES em M1, em relação ao M0 e M7 (Tab. 2).



Figura 6 - Extra-sístoles isoladas no rato 27 do G2 (M3). Derivação II. 2N. 25mmseg.

Tabela 2 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros número de ocorrências de extra-sístoles (ES) e número de complexos atriais prematuros (CAP), dos ratos dos grupos acupuntura (G1) e controle (G2), avaliados nos oito momentos do estudo (M0 a M7).

	ES		CAP	
	G1	G2	G1	G2
M0	0	0	0	0
M1	2,3±4,3 *	7,8±7,1 ▲●	0,1±0,3	1,1±2,4
M2	1,1±1,9 **	3,2±2,9	0,4±0,9	0,69±1,3
M3	2,0±2,7	4,3±3,9	0,6±1,1	1,3±3,0
M4	1,8±2,6	5,1±11,3	0,5±1,4	0,5±1,1
M5	2,0±2,6	1,9±1,5	0,7±1,4	1,7±3,2
M6	2,7±4,11	1,5±1,2	0,6±1,5	1,1±3,0
M7	3,5±10,42	1,1±2,1	1,3±2,3	0,1±0,3

\* (p<0,01) x G2; \*\* (p<0,05) x G2; ▲ (p<0,05) x M0; ● (p<0,05) x M7

Ocorrência de CAP (Fig. 7) em G2 e G1 também foi notada, com médias de 9,5±12,5 e 5,6±7,2, respectivamente. Apenas um animal do G1 (7,7%) e dois do G2 (15,4%) não apresentaram nenhuma ocorrência de CAP ao longo do estudo. Na comparação entre os dois grupos, em cada momento, bem como entre os momentos dentro de cada grupo, não foram observadas diferenças significantes. Os valores de médias e desvios-padrão da ocorrência de CAP em todos os momentos estão descritos na Tabela 2.



Figura 7 - Ocorrências de complexos atriais prematuros (setas), seguidos de pausa compensatória (\*), no rato 20 do G2 (M3). Derivação avL. N. 25mmseg.

#### 4. DISCUSSÃO

No presente estudo, as anormalidades de ritmo cardíaco ocorridas durante o período experimental de indução com adrenalina, foram: BAV2, ES ventriculares, TV não-sustentada, CAP e bradicardia, sendo a bradicardia e os BAV2 encontrados com maior frequência. Estes achados corroboram com os resultados de Thiesen *et al.* [4] que também encontraram BAV2 e ES em cães submetidos a doses crescentes de adrenalina, anestesiados com isoflurano e pré-tratados com lidocaína. A presença destas alterações de ritmo reflete que a indução de arritmia com adrenalina em ratos no presente estudo foi efetiva.

A frequência cardíaca (FC) observada neste estudo diminuiu nos momentos seguintes à administração da adrenalina. A adrenalina é um fármaco agonista dos receptores alfa-adrenérgicos, localizados nos vasos periféricos, com ação vasoconstritora<sup>[9]</sup>. Tem como efeitos cardiovasculares o aumento da FC, da força de contração do coração e da pressão arterial (PA) e, através de reflexo vagal, induz a bradicardia reflexa<sup>[22]</sup>. Durante a elevação da PA, nervos aferentes que compõem o sistema barorreflexo são estimulados<sup>[23]</sup> a partir de um estímulo sensorial proveniente dos pulmões e da parede do ventrículo esquerdo, desencadeando uma resposta eferente tônico-inibitória para o coração. As respostas culminam em apnéia e bradicardia, o que leva a redução do débito cardíaco e consequente hipotensão<sup>[20]</sup>. Esta tríade é observada na estimulação de reflexo cardiopulmonar conhecido como reflexo Bezold-Jarisch<sup>[24, 25]</sup>. Este fenômeno também foi relatado por Teixeira Neto *et al.* [3] e Thiesen *et al.* [4], que verificaram bradicardia causada pela infusão contínua de adrenalina em cães anestesiados com halotano e isoflurano, respectivamente.

Após a infusão de adrenalina, em consequência do mecanismo compensatório ao aumento da pressão, observa-se redução da FC<sup>[9]</sup> e

desenvolvimento de BAV2, arritmias que ocorrem devido a falha de propagação do impulso do átrio para o ventrículo e refletem uma anormalidade no nodo atrioventricular ou no sistema His-Purkinje<sup>[26]</sup>, além de estímulo vagal<sup>[27]</sup>. Dresel<sup>[28]</sup> demonstrou, em cães, que os BAV resultantes da ação vagal poderiam aumentar a propensão de adrenalina para produzir arritmias. Teixeira Neto *et al.*<sup>[3]</sup> também relataram o aparecimento de bradiarritmias, geralmente associadas a BAV2, em animais que receberam infusão de adrenalina. Outro estudo relatou aparecimento de BAV2 após a infusão de adrenalina em cães<sup>[4]</sup>. Os achados do presente estudo concordam com os dos autores supracitados. Apesar de observar-se uma redução no número de BAV2 nos animais tratados com acupuntura neste estudo, não houve diferença significativa entre os grupos. Não foram encontrados na literatura outros estudos que correlacionassem a ocorrência de episódios de BAV2 em grupos tratados ou não com acupuntura.

Não apenas o ponto, mas também o tipo de estímulo pode alterar o efeito da acupuntura<sup>[29]</sup>, cuja definição varia em função da condição a ser tratada<sup>[30]</sup> e alguns estudos demonstram diferenças na estimulação com eletroacupuntura (EA) ou estimulação manual ao se estudar seus efeitos sobre o sistema cardiovascular, por exemplo, Syuu *et al.*<sup>[29]</sup>, em estudo realizado em cães anestesiados, submetidos ao choque hemorrágico, observaram aumento nas variáveis hemodinâmicas após aplicação de estímulo elétrico no acuponto Pc6, enquanto o estímulo manual das agulhas resultou em efeito contrário, com redução das mesmas variáveis. Outro fator que pode influenciar no efeito da acupuntura sobre o sistema cardiovascular é o tempo de manutenção das agulhas no acuponto. Neste estudo empregou-se a rotação manual de Pc6 e C7, durante 30 minutos, e este pré-tratamento foi suficiente para inibir o aparecimento dos eventos arrítmicos supracitados, corroborando com outros autores que demonstraram que o tempo médio para obtenção de efeito cardiovascular com EA foi de 30 min após o início do tratamento<sup>[31, 32]</sup>. Sugere-se que trabalhos posteriores comparem a estimulação manual empregada neste estudo com outros tipos de manipulação, como a EA e utilização de tempos distintos de permanência da agulha no acuponto, a fim de investigar se o efeito observado no presente estudo é dependente do tipo ou tempo de estímulo empregado ao acuponto.

Verificou-se, no presente estudo, que a acupuntura reduziu de forma significativa o tempo de duração da bradicardia reflexa em relação ao grupo controle

e retardou o aparecimento de BAV2 e bradicardia. Lin *et al.*<sup>[33]</sup> relataram que o início da bradicardia em gatos anestesiados com quetamina, seguida por injeções intravenosas de  $\alpha$ -cloralose, foi adiada em aproximadamente 4 segundos no grupo tratado com acupuntura no ponto Pc6. Neste mesmo estudo, durante o estímulo com acupuntura manual por 10 min, o período de bradicardia foi diminuído em aproximadamente 10 segundos. Nos estudos de Zhou *et al.*<sup>[34]</sup>, com 30 minutos de EA de baixa corrente e frequência, no ponto Jianshi-Neiguan (Pc5–6), houve decréscimo significativo na bradicardia reflexa em ratos. Os achados do presente estudo corroboram com a literatura citada.

A ocorrência de TV foi menos frequente em ambos os grupos e observou-se diminuição no número de alterações no grupo que recebeu acupuntura (G1) em relação ao grupo controle (G2). Estudo terapêutico de arritmias não induzidas, em pacientes humanos com taquicardia supraventricular, demonstraram que, quando utilizados, os acupontos C7, Pc6 e vaso concepção 17 (Vc17) produziam efeito depressivo<sup>[15]</sup>. A acupuntura bilateral nos pontos Pc6 e C7, foi eficiente para o tratamento de TV em equinos anestesiados com halotano, sendo também efetiva para redução do tempo de desaparecimento da TV após a infusão de dopamina<sup>[27]</sup>. Lujan *et al.*<sup>[35]</sup> verificaram que 100% dos ratos do grupo controle e 25% dos ratos durante EA apresentaram TV após a liberação de oclusão coronária. Os resultados observados revelam que, independente do estímulo deflagrador de TV, o tratamento com acupuntura é considerado efetivo em seu tratamento.

Em relação ao aparecimento de ES isoladas, houve redução significativa no G1 em relação ao G2. Esta redução, ocorrida no grupo tratado com acupuntura, sugere que ela foi capaz de inibir a formação deste tipo de distúrbio de condução. A acupuntura tem sido utilizada para aumentar o efeito terapêutico de antiarrítmicos para ES ventricular freqüente<sup>[36]</sup>. Outros estudos têm mostrado que a EA em acupontos localizados ao longo dos nervos somáticos profundos, como o nervo mediano (Pc6) ou o nervo fibular profundo (St36), reduz a resposta simpato-excitatória e a frequência de extra-sístoles ventriculares<sup>[37, 38]</sup>.

Os ritmos irregulares são frequentemente causados por contrações cardíacas prematuras<sup>[39]</sup>. Os CAP são complexos que se originam fora do nó-sinusal e interrompem o ritmo cardíaco normal<sup>[40]</sup>. Apesar de não haver diferença estatística, pode-se observar que os animais submetidos à acupuntura obtiveram redução no número de ocorrências de CAP. Na literatura consultada, não foram encontrados

dados sobre os efeitos da acupuntura na ocorrência de CAP. Desta forma, é importante que sejam realizados mais estudos a fim de investigar os efeitos da acupuntura no complexo atrial prematuro.

Syuu *et al.*<sup>[41]</sup> recomendam a utilização do ponto Pc6 para o tratamento de arritmias cardíacas em cães, enquanto Sternfeld *et al.*<sup>[15]</sup> indicam o uso do C7 para tratamento de arritmias supraventriculares não induzidas em pacientes humanos. Neste estudo, a associação dos pontos Pc6 e C7 foi eficaz no controle das arritmias produzidas pela adrenalina, nos ratos avaliados. Cárdenas<sup>[42]</sup>, ao avaliar os efeitos da associação destes pontos, para tratamento de taquicardia ventricular induzida por dobutamina em equinos anestesiados com halotano, descreve benefício no controle da TV, mas relata que não foi possível esclarecer se a associação dos pontos Pc6 e C7 apresentou um sinergismo favorável no tratamento da TV ou se o efeito isolado dos mesmos teria a mesma eficácia. De modo similar, o presente estudo não avaliou o estímulo isolado dos referidos acupontos e, assim, não se pode afirmar que a associação de ambos foi o fator responsável por uma resposta favorável na atenuação das arritmias.

Em nível supra-espinhal, a neuromodulação atinge a região do tronco cerebral e diretamente no diencéfalo, pelo eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, tem repercussões nas funções viscerais, atuando nos sistemas autonômico, endócrino e neuroimunitário<sup>[43]</sup>. Os efeitos da acupuntura e EA no sistema cardiovascular, através do envolvimento das lâminas III e IV do corno dorsal da medula espinhal através do estímulo de fibras aferentes dos nervos medianos subjacentes ao ponto de acupuntura<sup>[44,45]</sup> ativam receptores opióides na região rostral ventrolateral da medula (RVLM) para inibir resposta simpática cardiovascular excitatória<sup>[46, 47, 48, 49]</sup>, resultando na liberação de opióides endógenos, ácido gama-amino-N-butírico e serotonina<sup>[50]</sup>. Quando há a lesão pela agulha de acupuntura, ocorre a transmissão deste impulso pelas fibras A-delta e C dos nervos periféricos, através das raízes dorsais. Os terminais centrais destes neurônios sensoriais fazem sinapse com neurônios excitatórios ou inibitórios no corno dorsal da medula espinhal. Destas áreas, os sinais são transmitidos para outras regiões basais do cérebro e ao córtex somatosensorial<sup>[19]</sup>, o que foi refletido no presente estudo pela ação inibitória da acupuntura em relação à ocorrência de ES e TV após a lesão pela agulha. Além disso, Tjen-A-Looi *et al.*<sup>[51]</sup> relataram que a estimulação de Pc6 reduz a atividade neuronal na RVLM promotora simpática. Estes dados corroboram com os do

presente estudo, visto que o estímulo dos pontos utilizados promovem efeitos de inibição simpática, que explicam a redução da ocorrência de ES ventriculares, nos ratos pré-tratados com acupuntura.

Estudos que demonstram que a acupuntura modifica funções fisiológicas relacionadas com o sistema nervoso autônomo<sup>[52]</sup> confirmam o efeito inibitório da acupuntura sobre a atividade simpática, como, por exemplo, Middlekauff *et al.*<sup>[16]</sup> em pacientes com insuficiência cardíaca em situações de estresse mental e Wang *et al.*<sup>[53]</sup>, que relataram que a acupuntura aumenta a atividade vagal e diminui a atividade simpática em humanos saudáveis<sup>[54, 55, 56]</sup>. O aumento da atividade vagal produzido pela acupuntura, descrito pela literatura, é contrário ao observado no presente estudo, uma vez que o estímulo manual dos pontos Pc6 e C7 foi capaz de atenuar o reflexo de Bezold-Jarisch, observando-se redução da duração da bradicardia.

A escolha do ponto na metodologia utilizada é justificada pela demonstração da entrada do nervo mediano (subjacente de Pc6) sobre as estruturas centrais envolvidas na neuromodulação decorrente do estímulo realizado pela acupuntura. Tal fato é explicado através de estudos eletrofisiológicos que demonstram que a entrada aferente de estimulação do nervo esplâncnico e uma série de pontos de acupuntura localizados sobre diferentes caminhos neurais somáticos convergem para neurônios arqueados comuns. Observou-se que, enquanto apenas 75% dos neurônios do ARC recebem entrada do nervo esplâncnico, 100% dos neurônios desta região recebem entrada do nervo mediano<sup>[57]</sup>.

O uso da acupuntura como terapia complementar está bem estabelecido, porém o desenvolvimento de pesquisas no campo da acupuntura é muito importante, pois apesar da eficácia demonstrada em várias situações clínicas, a carência nas bases científicas e a falta de conhecimento dos mecanismos pelos quais ocorrem os efeitos da acupuntura podem restringir seu uso. De acordo com o exposto neste estudo, pode-se perceber que os efeitos da acupuntura não podem ser explicados por um mecanismo simples. Um estímulo que começa como um evento local difunde-se pelo sistema nervoso, cria alterações endócrinas e imunológicas, afetando o organismo como um todo. Assim, são necessários ainda mais estudos avaliando a função da acupuntura na fisiologia cardiovascular e os mecanismos subjacentes, para analisar se a acupuntura pode reduzir a incidência ou gravidade de arritmias.

## 5. CONCLUSÃO

O estímulo manual dos acupontos Pc6 e C7 é eficaz como pré-tratamento à prevenção de arritmias induzidas pela infusão de doses crescentes de adrenalina em distúrbios do ritmo cardíaco. Os dados demonstram que houve redução na ocorrência de bloqueios atrioventriculares de 2º grau, extrassístoles, complexos atriais prematuros e taquicardia ventricular não sustentada, além da atenuação dos efeitos do reflexo de Bezold-Jarisch.

## 6. REFERÊNCIAS

<sup>1</sup> HOFFMAN, B.F.; CRANFIELD, P.F. The physiological basis of cardiac arrhythmias. **American Journal of Medicine**, v.37, p.670-684, 1964.

<sup>2</sup> ZORNOFF, L.A.M.; PAIVA, S.A.R.; MINICUCCI, M.F.; SPADARO, J. Infarto do Miocárdio Experimental em Ratos: Análise do Modelo. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v.93, n.4, p.434-440, 2009.

<sup>3</sup> TEIXEIRA NETO, F.J.; MASSONE, F.; LUNA, S.P.; CAMACHO, A.A.; ISHIY, H.M. The effects of atropine and methotrimeprazine on the epinephrine-induced arrhythmias in halothane-anesthetized dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v.65, p.116-124, 2001.

<sup>4</sup> THIESEN, R.; NUNES, N.; BELMONTE, E. A.; BARBOSA, V. F.; CONCEIÇÃO, E. D. V.; MORO, J. V. Efeitos cardiovasculares da infusão contínua de lidocaína em cães anestesiados com isoflurano e submetidos a doses crescentes de adrenalina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.1, 2006.

<sup>5</sup> HASHIMOTO, K. Arrhythmia models for drug research: classification of antiarrhythmic drugs. **Journal of Pharmacological Sciences**, v.103, n.4, p.333-346, 2007.

<sup>6</sup> KAWAI, Y.; HAYASHI, Y.; ITO, I.; YASHI, T.K.; TAKADA, K.; KAGAWA, K.; YAMATODANI, A.; MASHIMO, T. Nicorandil prevents epinephrine-induced arrhythmias in halothane-anesthetized rats by nitric oxide-dependent mechanism. **Archives Pharmacology**, v.366, p.522-7, 2002.

<sup>7</sup> VITAL, M.A.B.F. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: SPINOSA, H.S. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1996. p.54-63.

<sup>8</sup> MALAMED, S.F. **Manual de Anestesia Local**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

- <sup>9</sup> LASTE, N. J. Cardiovascular pharmacotherapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.31, n.6, p.1231-1254, 2001.
- <sup>10</sup> KOO, S.T.; LIM, K.S.; CHUNG, K. Electroacupuncture-induced analgesia in a rat model of ankle sprain pain is mediated by spinal alpha-adrenoceptors. **Pain**, v.135, p.11-19, 2008.
- <sup>11</sup> FLACHSKAMPF, F.A.; GALLASCH, J.; GEFELLER, O.; GAN, J.; MAO, J.; PFAHLBERG, A.B.; WORTMANN, A.; KLINGHAMMER, L.; PFLEDERER, W.; DANIEL, W.G. Randomized Trial of Acupuncture to Lower Blood Pressure. **Circulation**, v.115, n.3, p.121–3129, 2007.
- <sup>12</sup> RICHTER, A.; HERLITZ, J.; HJALMARSON, A. Effect of acupuncture in patients with angina pectoris. **European Heart Journal**, v.12, p.175-178, 1991.
- <sup>13</sup> TAFFAREL, M.O.; SALGADO, A. E. P.; MELO FILHO, E. V.; TEIXEIRA, L. R.; FRACALLOSSI, L. D. C.; LUZ, M. R.; FREITAS, P. M. C. Efeitos da eletroacupuntura, aquapuntura e farmacopuntura em cadelas anestesiadas com isofluorano e submetidas à ovário-histerectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.1, p.23-31, 2012 .
- <sup>14</sup> LOPES, T.F.T. **Acupuntura no tratamento de arritmias cardíacas**. 2004. 38f. Monografia (Especialização Latu sensu) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2004.
- <sup>15</sup> STERNFELD, M. Acupuncture & Supraventricular tachicardia. **American Journal of Acupuncture**, v.17, p.119-24, 1989.
- <sup>16</sup> MIDDLEKAUFF, H.R.; HUI, K.; YU, J.L.; HAMILTON, M.A.; FONAROW, G.C.; MORIGUCHI, J.; MACLELLAN, W.R.; HAGE, A. Acupuncture inhibits sympathetic activation during mental stress in advanced heart failure patients. **Journal of Cardiac Failure**, v.8, p.399-406, 2002.
- <sup>17</sup> KANASHIRO, G. P.; CASSU, R. N. Anestesia em animais de laboratório. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. p.727-745.
- <sup>18</sup> SCHWARTZ, C. **Quatro patas, cinco direções: um guia de medicina chinesa para cães e gatos**. São Paulo: Ícone, 2008. 470p.
- <sup>19</sup> SCHOEN, A. **Acupuntura veterinária da arte antiga à medicina moderna**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2006. p.91-108.
- <sup>20</sup> ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tumores hematopoiéticos. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.545-546.

- <sup>21</sup> FLECNELL, P. A.; RICHARDSON, C. A.; POPOVIC, A. Laboratory Animals. In: Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia. Edited by Tranquilli, W. J.; Thurmon, J. C.; Grimm, K. A. Fourth Edition. Blackwell Publishing, USA. 2007, p. 765-784.
- <sup>22</sup> WEINER, N. Noradrenalina, adrenalina e aminas simpatomiméticas. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, M. (Ed.). **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. p.96-118.
- <sup>23</sup> KRIEGER, E.M.; BRUM, P.C.; NEGRÃO, C.E. Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. **Biological Research**, v.31, p.273-279, 1998.
- <sup>24</sup> AVIADO, D.M.; GUEVARA A.D. The Bezold-Jarischreflex. A historical perspective of cardiopulmonary reflexes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.940, p.48-58, 2001.
- <sup>25</sup> MARK, E.; DUNLAP, M.D. Cardiopulmonary baroreflexes. **Hypertension primer A39**, p.123-125, 2008.
- <sup>26</sup> RODEN, D.M. Fármacos antiarrítmicos. In: GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. p.616-642.
- <sup>27</sup> CÁRDENAS, J.; LUNA, S.P.L.; TEIXEIRA NETO, F; BEIER, S.L. Comparação entre a lidocaína e a acupuntura no tratamento da taquicardia ventricular induzida com dopamina em equinos anestesiados com halotano. **Arquivos Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, n.4, p.777-784, 2009.
- <sup>28</sup> DRESEL, P. E. Sites of vagal action in adrenaline-induced cardiac arrhythmias. **Canadian Journal of Biochemistry and Physiology**, v.40, 1655-1661, 1962.
- <sup>29</sup> SYUU, Y.; MATSUBARA, H.; KIYOOKA, T.; HOSOGI, S.; MOHRI, S.; ARAKI, J.; OHE, T.; SUGA, H. Cardiovascular beneficial effects of electroacupuncture at Neiguan (PC-6) acupoint in anesthetized open-chest dog. **Japanese Journal of Physiology**, v.51, p.231-238, 2001.
- <sup>30</sup> JAEGER, G.T. *et al.* Two years follow-up study of the painrelieving effect of gold bead implantation in dogs with hipjoint arthritis. **Acta Veterinaria Scandinavica**, n.49, p.9, 2007.
- <sup>31</sup> GAO, Z.W.; YU, X.Z.; SHEN, A.X.; BAO, L.E.; LING, X.C. Clinical observations on treatment of 220 cases of arrhythmia with acupuncture. Compilation of the abstract of acupuncture and moxibustion papers (Abstract). **The First World Conference on Acupuncture-Moxibustion**, p.13-14, 1987.

- <sup>32</sup> SYUU, Y.; MATSUBARA, H.; HOSOGI, S.; SUGA, H.. Pressor effect of electroacupuncture on hemorrhagic hypotension. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.285, p.1446–1452, 2003.
- <sup>33</sup> LIN, J.H.; SHIH, C.H.; KAPHLE, K.; WU, L.S.; TSENG, W.Y.; CHIU, J.W.; LEE, T.C.; WU, Y.L. Acupuncture Effects on Cardiac Functions Measured by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in a Feline Model. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v.7, n.2, p.169-76, 2010.
- <sup>34</sup> ZHOU, W.; FU, L.W.; LOI, S.C.T.; LI, P.; LONGHURST, C. Afferent mechanism underlying stimulation-modality related modulation of acupuncture-related cardiovascular response. **Journal of Applied Physiology**, v.98, p.872-880, 2005.
- <sup>35</sup> LUJAN, H.L.; KRAMER, V.J.; DICARLO, S.E. Sex influences the susceptibility to reperfusion-induced sustained ventricular tachycardia and beta-adrenergic receptor blockade in conscious rats. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v.293, n.5, p.2799-2808, 2007.
- <sup>36</sup> ZHANG, J.; XU, W. Frequent ventricular extrasystole treated by needling neiguan (PC 6) plus oral administration of mexiletine -a report of 30 cases. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v.24, p.40-41, 2004.
- <sup>37</sup> GUO, X.Q.; JAI, R.J.; CAO, Q.Y.; GUO, Z.D.; LI, P. Inhibitory effect of somatic nerve afferent impulses on the extrasystole induced by hypothalamic stimulation. **Acta Physiologica Sínica**, v.33, p.343-350, 1981.
- <sup>38</sup> GUO, X.Q.; XIA, Y.; LI, P. Role of arcuatus area in inhibitory action of somatic nerve stimulation on ventricular extrasystoles induced by hypothalamic stimulation in rabbits. **Acta Physiologica Sínica**, v.36, p.9-15, 1984.
- <sup>39</sup> KOKOLIS, S.; CLARK, L. T.; KOKOLIS, R.; KASSOTIS, J. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. **Progress in Cardiovascular Disease**, v.48, n.6, p.426-444, 2006.
- <sup>40</sup> CAMACHO, A.A.; MUCHA, C.J. Semiologia do sistema circulatório de cães e gatos. In: FEITOSA, F.L. **Semiologia veterinária a arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2004. p.282-311.
- <sup>41</sup> SYUU, Y.; MORI, S.; TAKESHI, M.; JUN'ICHI, A.; HIDEO, S.; HIROYUKI, S. Effects of acupuncture on Cardiovascular Function. **Circulation Control**, v. 19, n.04, p. 509-518, 1998.
- <sup>42</sup> CÁRDENAS, J. J. **Estudo comparativo entre a lidocaína e a acupuntura no tratamento da taquicardia ventricular induzida com infusão contínua de dopamina em eqüinos sob anestesia geral com halotano**. 2006. 68f. Tese

(Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2006.

<sup>43</sup> CARNEIRO, N. M. The biological mechanisms of acupuncture. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONGRESS ON VETERINARY ACUPUNCTURE, 29, 2003, Santos. **Proceedings**. Santos: **International Veterinary Acupuncture Society**, 2003. p.83-92.

<sup>44</sup> LI, P.; PITSILLIDES, K.F.; RENDIG, S.V.; PAN, H.L.; LONGHURST, J.C. Reversal of reflex-induced myocardial ischemia by median nerve stimulation- a feline model of electro-acupuncture. **Circulation**, n.97, p.1186–1194, 1998.

<sup>45</sup> LIU, R.T.; LANG, M. Effect of electrical needling “Neiguan” point on the promotion of the recovery of acute myocardial ischemia in cats: analysis of afferent pathways. **Acupuncture Research**, v.11, p.229-233, 1986.

<sup>46</sup> CHAO, D.M.; SHEN, L.L.; TJEN-A-LOOI, S.; PITSILLIDES, K.F.; LI, P.; LONGHURST, J.C. Naloxone reverses inhibitory effect of electroacupuncture on sympathetic cardiovascular reflex responses. **Am J Physiol Heart Circ Physiol Suplemento**, v.276, p.2127–2134, 1999.

<sup>47</sup> CRISOSTOMO, M.; LI, P.; TJEN-A-LOOI, S.C.; LONGHURST, J.C. Nociceptin in rVLM mediates electroacupuncture inhibition of cardiovascular reflex excitatory response in rats. **Journal of Applied Physiology**, v.98, p.2056–2063, 2005.

<sup>48</sup> LI, P.; TJEN-A-LOOI, S.; LONGHURST, J.C. Rostral ventrolateral medullary opioid receptor subtypes in the inhibitory effect of electroacupuncture on reflex autonomic response in cats. **Autonomic Neuroscience**, v.89, n.1-2, p.38-47, 2001.

<sup>49</sup> TJEN-A-LOOI, S.; FU, L.W.; ZHOU, W.; LONGHURST, J.C. Role of unmyelinated fibers in electroacupuncture cardiovascular responses. **Autonomic Neuroscience**, v.118, p.43–50, 2005.

<sup>50</sup> LI, P. Modulatory effect of somatic inputs on the medullary cardiovascular neuronal function. **News Physiology Scienci**, v.6, p.69-72, 1991.

<sup>51</sup> TJEN-A-LOOI, S.C.; LI, P.; LONGHURST, J.C. Medullary substrate and differential cardiovascular responses during stimulation of specific acupoints. **American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.287, p.852-862, 2004.

<sup>52</sup> MORI, H.; NISHIJO, K.; KAWAMURA, H.; ABO, T. Unique immunomodulation by electro-acupuncture in humans possibly via stimulation of the autonomic nervous system. **Neuroscience Letters**, v.320, p.21-24, 2002.

- <sup>53</sup> WANG, J.D.; KUO, T.B.; YANG, C.C. An alternative method to enhance vagal activities and suppress sympathetic activities in humans. **Autonomic Neuroscience**, v.100, p.90-95, 2002.
- <sup>54</sup> HOLADAY, J.W. Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.23, p.541–594, 1983.
- <sup>55</sup> MORILAK, D.A.; DROLET G.; CHALMERS, J. Cardiovascular effects of opioid antagonist naloxone in rostral ventrolateral medulla of rabbits. **American Journal of Physiology**, v.258 (Regulatory Integrative Comp Physiol 27), p.325–331, 1990.
- <sup>56</sup> PUNNEN, S.; WILLETTE, R.; KRIEGER, A.J.; SAPRU, H.N. Cardiovascular response to injections of enkephalin in the pressor area of the ventrolateral medulla. **Neuropharmacology**, v.23, p.939–946, 1984.
- <sup>57</sup> LI, P.; TJEN-A-LOOI, S.; LONGHURST, J. Excitatory projections from arcuatus and ventrolateral periaqueductal gray in electroacupuncture inhibition of cardiovascular reflexes. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, v.290, p.2535–2542, 2006.

## **ANEXO**

### **Normas para Publicação**

#### **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCAM)**

### **Diretrizes para Autores**

#### **Submissão**

Os manuscritos devem ser apresentados por um dos autores do manuscrito através do sistema on-line de rastreamento de manuscritos (MTS). Independentemente da fonte da ferramenta de processamento de texto, só PDF eletrônico (. Pdf) ou Word (. Doc, Docx,. RTF) podem ser enviados através do MTS. Não há limite páginas. Somente são aceitas submissões on-line para facilitar a rápida publicação e minimizar os custos administrativos. Submissão de propostas por qualquer outra pessoa que não um dos autores não será aceita. O autor assume a responsabilidade de apresentar o papel durante a apresentação e revisão por pares. Se por algum motivo a apresentação técnica por meio da MTS não é possível, o autor pode entrar em contato [ecam@hindawi.com](mailto:ecam@hindawi.com) de apoio.

#### **Termos de submissão**

Os trabalhos devem ser apresentados no entendimento de que não ter sido publicado anteriormente (exceto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada, revisão ou tese) e não estão atualmente sendo analisados por outra revista publicada pela Hindawi ou qualquer outro editor. O autor da apresentação é responsável por garantir que a publicação do artigo foi aprovada por todos os outros co-autores. Também é de responsabilidade dos autores para garantir que os artigos provenientes de uma determinada instituição são submetidos, com a aprovação da instituição necessária. Apenas um aviso do escritório editorial oficialmente estabelece a data de recepção. Outra correspondência e as provas serão enviadas para o autor (s) antes da publicação, a menos que indicado de outra forma. É uma condição de submissão de um documento que os autores permitem a

edição de papel para facilitar a leitura. Todas as questões relativas à publicação de artigos aceitos devem ser encaminhadas para [ecam@hindawi.com](mailto:ecam@hindawi.com).

### **Revisão**

Todos os manuscritos são submetidos a uma revisão e espera-se atender aos padrões de excelência acadêmica. As inscrições serão consideradas por um editor e "se não rejeitou de imediato" por peritos-avaliadores, cujas identidades permanecerão anônimas aos autores.

### **Processamento de Encargos do Artigo**

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCAM) é uma revista de acesso aberto. Tarifas de acesso abertas permitem que os editores tornem o material publicado disponível gratuitamente para todos os visitantes online interessados. Para mais detalhes sobre as acusações de processamento de artigos da Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, visite a página do artigo de processamento de informações de encargos.

### **Unidades de Medidas**

Unidades de medidas devem ser apresentadas de forma simples e concisa, usando o Sistema Internacional (SI) de unidades.

### **Título e informações de autoria**

As seguintes informações devem ser incluídas:

Título do trabalho

Nomes completos do autor

Endereços institucionais completos para correspondência

Endereços de email

### **Resumo**

O manuscrito deve conter um resumo. O resumo deve ser auto-suficiente e livre de citação e não deve exceder 200 palavras.

### **Introdução**

Esta seção deve ser sucinta, sem subtítulos.

**Materiais e Métodos**

Esta parte deve conter detalhes suficientes para que todos os procedimentos possam ser repetidos. Ela pode ser dividida em subsecções se vários métodos são descritos.

**Resultados e Discussão**

Esta secção pode ser dividido por cada subtítulo ou podem ser combinados.

**Conclusões**

Isso deve explicar claramente as principais conclusões do trabalho destacando sua importância e relevância.

**Agradecimentos**

Todos os agradecimentos (se houver) devem ser incluídos no final do papel antes das referências e podem incluir doações de apoio, apresentações, e assim por diante.

**Referências**

Os autores são responsáveis por garantir que as informações de cada referência são completas e exatas. Todas as referências devem ser numeradas consecutivamente e citações de referências no texto devem ser identificadas com números entre colchetes (por exemplo, "como discutido por Smith [9]"; conforme discutido em outro lugar [9, 10]"). Todas as referências devem ser citadas no texto, caso contrário, essas referências serão automaticamente removidas.

**Preparação das Figuras**

Após a apresentação de um artigo, os autores devem incluir todas as figuras e tabelas no arquivo PDF do manuscrito. Figuras e tabelas não devem ser submetidas em arquivos separados. Se o artigo for aceito, os autores serão convidados a fornecer os arquivos de origem dos números. Cada figura deve ser fornecida em um arquivo separado eletrônico. Todas as figuras devem ser citadas no papel em uma

ordem consecutiva. As figuras devem ser fornecidas no formato de arte do vetor (Illustrator, EPS, WMF, FreeHand, CorelDraw, PowerPoint, Excel, etc) ou formatos bitmap (Photoshop, TIFF, GIF, JPEG, etc.) As imagens de bitmap deve ser de 300 dpi de resolução, pelo menos, a menos que a resolução é intencionalmente definido para um nível inferior por razões científicas. Se uma imagem bitmap tem rótulos, a imagem e os rótulos devem ser incorporados em camadas separadas.

### **Preparação das Tabelas**

As tabelas devem ser citadas consecutivamente no texto. Cada tabela deve ter um título descritivo e se medidas numéricas são dadas, as unidades devem ser incluídas no título da coluna. Regras verticais não devem ser usadas.

### **Provas**

As correções das provas devem ser devolvidas à editora dentro de 2-3 dias após o recebimento. A editora irá fazer todo o possível para assegurar a publicação imediata. Será, portanto, avaliada, se os manuscritos e figuras estiverem em conformidade com o estilo da revista.

### **Direitos autorais**

Autores retêm os direitos autorais de seus trabalhos, e todos os artigos com acesso aberto distribuídos sob os termos da licença de atribuição “*Creative Commons*”, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original, devidamente citada.

### **Política de Divulgação**

Um interesse conflitante existe quando o julgamento profissional sobre a validade da pesquisa é influenciado por um interesse secundário, como o ganho financeiro. Exigimos que os nossos autores revelem todos os possíveis conflitos de interesse em seus manuscritos submetidos.

### **Diretrizes Éticas**

Em todos os estudos que envolvem experimentos com seres humanos ou animais, as seguintes diretrizes éticas devem ser observadas. Para todas as experiências humanas, todo o trabalho deve ser realizado em conformidade com a Declaração de

Helsinki (1964). Artigos descrevendo trabalho experimental em seres humanos que carregam um risco de dano deve incluir uma declaração de que o experimento foi realizado com a compreensão e o consentimento da pessoa humana, bem como uma declaração de que o Comitê de Ética responsável aprovou os experimentos. No caso de quaisquer experiências com animais, os autores devem fornecer uma descrição completa de qualquer procedimento anestésico e cirúrgico utilizado, bem como evidência de que todos os passos foram tomadas medidas para evitar o sofrimento dos animais em cada fase da experiência.