

Estresse Físico Agudo Precondiciona o Coração Contra a Injúria por Isquemia/Reperusão Através da Ativação do Sistema Nervoso Simpático

Acute Physical Stress Preconditions the Heart Against Ischemia/Reperfusion Injury Through Activation of Sympathetic Nervous System

Alireza Imani,^{1,2,10} Hoda Parsa,^{1*} Leila Gholami Chookalaei,^{1*} Kamran Rakhshan,³ Masoomeh Golnazari,⁴ Mahdieh Faghihi¹

Departamento de Fisiologia - Faculdade de Medicina - Tehran University of Medical Sciences,¹ Tehran – Irã

Centro de Pesquisa do Sono Ocupacional - Tehran University of Medical Sciences,² Tehran – Irã

Departamento de Fisiologia - Faculdade de Medicina - Tehran University of Medical Sciences,³ Tehran – Irã

Departamento de Biologia - Faculdade de Ciências Básicas - Hamedan Branch of Islamic Azad University,⁴ Hamedan – Irã

* Contribuíram igualmente para este trabalho

Resumo

Fundamento: O estresse é definido como um estado complicado de distúrbios da homeostase, hiperatividade do sistema nervoso simpático e das respostas do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O pré-condicionamento cardíaco diminui os danos do miocárdio.

Objetivo: Esse estudo avaliou os efeitos cardioprotetores do estresse físico agudo contra a lesão por isquemia-reperusão (I/R) através da ativação do sistema nervoso simpático.

Métodos: Trinta e dois ratos machos Wistar foram divididos em quatro grupos; (1) IR (n = 8): ratos submetidos a I/R, (2) Estresse agudo (St+IR) (n = 8): estresse físico induzido 1 hora antes da I/R, (3) Simpatectomia (Symp+IR) (n = 8): a simpatectomia química foi realizada 24 horas antes da I/R e (4) Simpatectomia-estresse físico (Symp+St+IR) (n = 8): simpatectomia induzida antes do estresse físico e da I/R. A simpatectomia química foi realizada com 6-hidroxi-dopamina (100 mg/kg, SC). Em seguida, os corações foram isolados e colocados em aparato de Langendorff por 30 minutos para induzir isquemia, seguida de reperusão por 120 minutos. Os fluxos coronarianos, os parâmetros hemodinâmicos, o tamanho do infarto e os níveis de corticosterona plasmática foram investigados. Valores de p < 0,05 foram considerados significativos.

Resultados: O estresse físico anterior à I/R pode melhorar a pressão desenvolvida no ventrículo esquerdo (PDVE) e duplo produto (DP), respectivamente, (63 ± 2 versus 42 ± 1,2, p < 0,05, 70 ± 2 versus 43 ± 2,6, p < 0,05) e reduzir o tamanho do infarto (22,16 ± 1,3 versus 32 ± 1,4, p < 0,05) quando comparado com a I/R isoladamente. A simpatectomia química antes do estresse físico eliminou o efeito protetor do estresse físico sobre os danos cardíacos induzidos pela I/R (DP: 21 ± 6,6 versus 63 ± 2, p < 0,01) (PDVE: 38 ± 4,5 versus 43 ± 2,6, p < 0,01) (tamanho do infarto: 35 ± 3,1 versus 22,16 ± 1,3, p < 0,01).

Conclusão: Os achados indicam que o estresse físico agudo pode funcionar como um estimulador pré-condicional e, provavelmente, a presença do sistema nervoso simpático é necessária. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):401-408)

Palavras-chave: Estresse Mecânico; Sistema Nervoso Simpático; Sistema Hipotálamo Hipofisário; Isquemia; Simpatectomia.

Abstract

Background: Stress is defined as a complicated state that related to homeostasis disturbances, over-activity of the sympathetic nervous system and hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses. Cardiac preconditioning reduces myocardial damages.

Objective: This study was designed to assess the cardioprotective effects of acute physical stress against ischemia/reperfusion (I/R) injury through the activation of the sympathetic nervous system.

Methods: Thirty-two male Wistar rats were divided into four groups; (1) IR (n = 8): rats underwent I/R, (2) Acute stress (St+IR) (n = 8): physical stress induced 1-hour before I/R, (3) Sympathectomy (Symp+IR) (n = 8): chemical sympathectomy was done 24-hours before I/R and (4) Sympathectomy- physical stress (Symp+St+IR) (n = 8): chemical sympathectomy induced before physical stress and I/R. Chemical sympathectomy was performed using 6-hydroxydopamine (100 mg/kg, sc). Then, the hearts isolated and located in the Langendorff apparatus to induce 30 minutes ischemia followed by 120 minutes reperfusion. The coronary flows, hemodynamic parameters, infarct size, corticosterone level in serum were investigated. P < 0.05 demonstrated significance.

Results: Physical stress prior to I/R could improve left ventricular developed pressure (LVDP) and rate product pressure (RPP) of the heart respectively, (63 ± 2 versus 42 ± 1.2, p < 0.05, 70 ± 2 versus 43 ± 2.6, p < 0.05) and reduces infarct size (22.16 ± 1.3 versus 32 ± 1.4, p < 0.05) when compared with the I/R alone. Chemical sympathectomy before physical stress eliminated the protective effect of physical stress on I/R-induced cardiac damages (RPP: 21 ± 6.6 versus 63 ± 2, p < 0.01) (LVDP: 38 ± 4.5 versus 43 ± 2.6, p < 0.01) (infarct size: 35 ± 3.1 versus 22.16 ± 1.3, p < 0.01).

Conclusion: Findings indicate that acute physical stress can act as a preconditional stimulator and probably, the presence of sympathetic nervous system is necessary. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):401-408)

Keywords: Stress, Mechanical; Sympathetic Nervous System; Hypothalamo-Hypophyseal System; Ischemia; Sympathectomy.

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

Correspondência: Alireza Imani •

Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran – Iran.

E-mail:aimani@tums.ac.ir

Artigo recebido em 26/08/2018, revisado em 18/11/2018, aceito em 16/10/2018

Introdução

A doença isquêmica do coração é o principal problema de saúde no mundo.¹ Embora a reperfusão, que se refere ao rápido reestabelecimento do fluxo sanguíneo, seja um dos métodos mais eficazes contra as lesões letais,² ela está associada com danos adicionais ao miocárdio.³ Foram propostos muitos métodos para minimizar os efeitos deletérios das lesões por isquemia/reperfusão (I/R) e aumentar a resistência cardíaca. Com base nesses avanços, a indução de episódios de curto prazo de I/R ou o uso precoce de agentes farmacológicos, ao invés de períodos prolongados de I/R, induz o pré-condicionamento cardíaco, que pode atenuar a necrose celular e conservar níveis altos de energia com sucesso.^{4,5}

O sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) são dois sistemas de defesa coordenados. Eles podem mediar a comunicação bidirecional entre cérebro e corpo durante situações de estresse.⁶ A ativação do sistema autonômico contribui para as respostas comportamentais em animais e promove a regulação da homeostase e a melhora da resistência.⁷ O estresse é caracterizado por uma resposta geral do eixo HHA contra estímulos potenciais e deletérios.⁸ De fato, o estresse, através do aumento da atividade do eixo HHA e da liberação de corticosterona, desempenha um papel fundamental na coordenação das funções neuroendócrina, autonômica e comportamental e resulta em respostas adaptativas.^{9,10} A ocorrência de estresse aumenta a atividade do sistema nervoso simpático bem como altera a secreção de neurotransmissores.¹¹ Vários sistemas corporais, tais como os sistemas nervoso, cardiovascular e imunológico são influenciados pelo estresse. Além disso, são observadas alterações significativas nos parâmetros hemodinâmicos, tais como frequência cardíaca (FC) e pressão arterial, durante o estresse, que podem causar doenças do coração.¹² Por outro lado, a liberação de norepinefrina do sistema nervoso simpático aumenta na isquemia letal e contribui para a indução de lesões por I/R através da produção de radicais livres de hidroxila. Este estudo foi elaborado com a finalidade de avaliar o papel do sistema nervoso simpático na mediação da cardioproteção induzida por estresse agudo contra lesões por I/R em corações isolados de ratos.

Métodos

No total, 32 ratos machos Wistar (200-250 g) foram mantidos em ambiente com ar condicionado, com ciclo de 12h de luz e 12h de escuridão, a uma temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, com livre acesso a água e comida. Os protocolos experimentais seguidos nesse estudo estão em conformidade com as Diretrizes para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório publicadas pelo *National Institutes of Health* (NIH publicação no. 85-23, revista em 1996) e foram posteriormente aprovados pelo comitê de ética institucional da Universidade de Ciências Médicas de Tehran (Tehran, Irã).

Uma caixa com dispositivo estressor foi usada para exposição ao estresse físico. Ela continha barras de aço inoxidável na parte inferior, ligadas a um dispositivo de eletrochoque através de um cabo de conexão. O estresse físico foi induzido através de choque elétrico nas patas (1mA) por 10 segundos com 50 segundos de intervalos durante 1 hora. Depois disso, os

animais foram anestesiados com tiopental sódico (60 mg/kg, i.p.)¹³ e colocados na prancha cirúrgica. O tórax foi aberto e a sutura de seda 6-0 foi colocada sob a raiz da artéria coronária descendente anterior esquerda (DAE). Finalmente, o coração foi removido do tórax e ligado a um aparelho de perfusão de Langendorff. O coração foi perfundido de forma retrógrada com tampão de bicarbonato de Krebs-Henseleit (em mmol/l): bicarbonato de sódio = 25, cloreto de sódio = 118,5, cloreto de potássio = 4,7, sulfato de magnésio = 1,2, glicose = 11, borbulhada com uma combinação de 95% O₂ e 5% CO₂ (pH = 7,3-7,4, a 37°C). Depois disso, as extremidades da sutura foram passadas por uma pipeta de plástico para formar um laço para indução da isquemia. A reperfusão foi realizada através da liberação do laço. Um balão de látex foi inserido no ventrículo esquerdo e conectado a um transdutor de pressão (Harvard, March-Hugstetten, Alemanha), o aparato da Biolab foi usado para o registro das pressões ventriculares. Durante o procedimento cirúrgico, o registro foi feito ao longo de três períodos determinados: 20-30 minutos nos momentos basais (período sem qualquer manipulação), 30 minutos da isquemia local e 120 minutos da reperfusão. Após a reperfusão, a artéria coronária DAE foi ocluída novamente; foi administrado 3mL da solução de azul de Evans a 1,5% para diferenciar a zona isquêmica (a área sob risco; [ASR]) da zona não isquêmica.¹⁴ Após congelado (-20°C por 24 horas), o coração foi cortado em seções paralelas de 2mm e mantido em 2,3,5-cloreto de trifeniltetrazólio (1%) (TTC em tampão fosfato 0,1M, pH 7,4 - Sigma) por 15-20 min a 37°C para separar a zona isquêmica da zona de infarto.¹⁵ Ao final dos experimentos, a razão do tamanho do infarto sobre a área sob risco (TI/ASR %) foi calculada usando o programa Photoshop.

Os animais foram alocados em 4 grupos:

1. Grupo IR (n = 8): Os ratos foram mantidos em caixas com dispositivo estressor (sem exposição ao estresse) durante 1 hora e, em seguida, os corações foram removidos do tórax e submetidos a isquemia e reperfusão.
2. Grupo Estresse agudo (St+IR) (n = 8): Os ratos foram expostos a choques elétricos nas patas na caixa estressora durante 1 hora e, em seguida, os corações foram removidos do tórax e submetidos a isquemia e reperfusão.
3. Grupo Simpatectomia (Symp+IR) (n = 8): a simpatectomia química foi realizada através de injeção de 6 hidroxidopamina (6-OHDA, 100 mg/kg, SC) 24 horas antes da indução da I/R.¹⁶
4. Grupo Simpatectomia-estresse físico (Symp+St+IR) (n = 8): a simpatectomia química foi realizada 24 horas antes do estresse físico e da indução da I/R.

Os níveis séricos de corticosterona foram medidos usando o método de ELISA. Além disso, a pressão arterial sistólica foi medida usando uma técnica não-invasiva (Tail Cuff e power lab) para confirmar a simpatectomia química (n = 4).

Análise estatística

O tamanho da amostra e as divisões dos grupos foram definidos com base em estudos anteriores.¹⁷ Todos os dados foram relatados como média \pm DP. A normalidade foi checada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, software SPSS versão 20. Para comparação dos parâmetros entre os

diferentes grupos foi utilizado o teste One-way ANOVA e teste Post-Hoc de Tukey. A análise das alterações nos valores médios por mais de três vezes foi feita utilizando ANOVA de medição repetida dentro de cada grupo. O teste t da amostra foi usado para comparar a pressão arterial sistólica antes e depois da simpatectomia. Foram consideradas alterações significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

Efeito do estresse físico agudo sobre o fluxo coronariano e a frequência cardíaca

A Figura 1 mostra o fluxo coronariano (FCo) no final dos períodos de baseline, isquemia e reperfusão. Não foram encontradas diferenças significativas para o FCo no final da isquemia e reperfusão quando comparado com o final do período de baseline entre os grupos ($p < 0,01$). A FC diminuiu significativamente no final tanto da isquemia quanto da reperfusão em relação ao final do período de baseline entre os grupos ($p < 0,01$), mas nenhuma mudança significativa foi observada entre grupos diferentes (Figura 2).

Efeito do estresse físico agudo sobre os parâmetros hemodinâmicos cardíacos

A pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (PDVE, a diferença entre as pressões intraventriculares sistólica e diastólica), duplo produto (DP, PDVE multiplicada pela FC) diminuíram no final da reperfusão em relação ao final do período de baseline entre os grupos.

As quantidades de DP e PDVE no grupo de estresse agudo aumentaram significativamente em comparação com o grupo IR ($p < 0,05$). Na indução da simpatectomia química anterior ao estresse físico, o DP e a PDVE diminuíram consideravelmente em comparação com o grupo estresse físico ($p < 0,05$), mas não foram encontradas diferenças acentuadas entre o grupo simpatectomia em comparação com o grupo IR (Figura 3).

Efeito do estresse físico agudo no tamanho do infarto (TI/ASR %)

A Figura 4 mostra o tamanho do infarto (TI/ASR %) nos diferentes grupos.

O tamanho do infarto foi muito menor no grupo estresse agudo se comparado com o grupo IR ($p < 0,05$), mas não

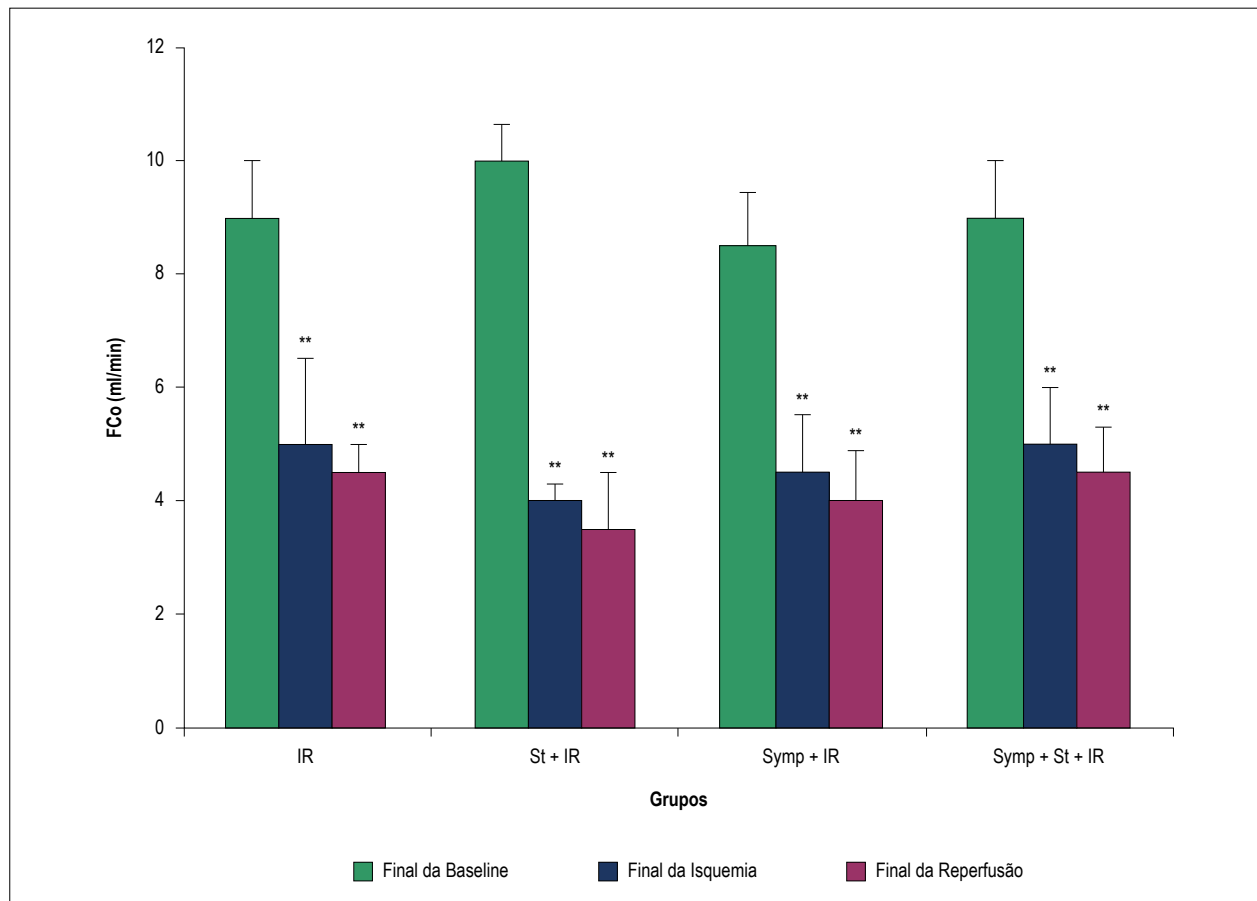


Figura 1 – Fluxo coronariano (FCo) no final do período basal, períodos de isquemia e reperfusão. IR: Isquemia/reperfusão; St: estresse físico; Symp: Simpatectomia. ** $p < 0,01$ vs fase basal dentro do mesmo grupo.

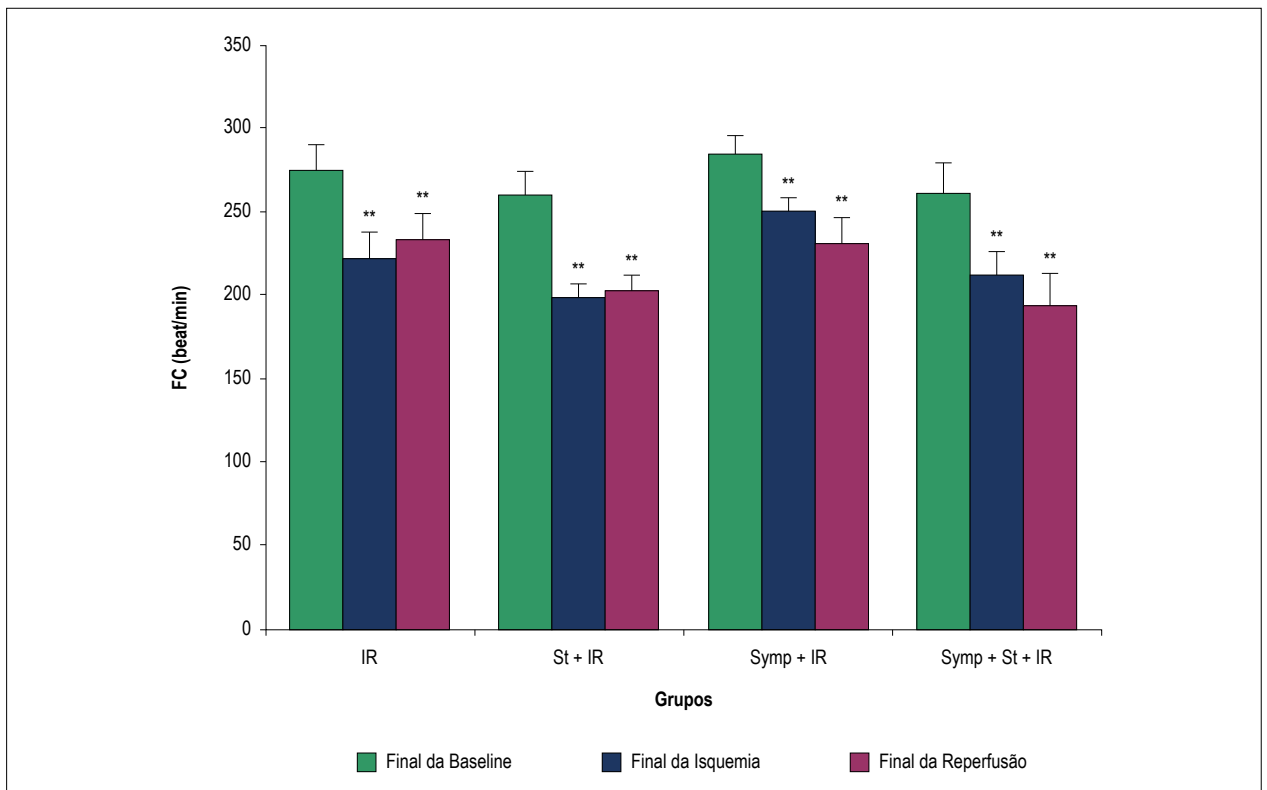


Figura 2 – Frequência cardíaca (FC) no final do período basal, períodos de isquemia e reperusão. IR: Isquemia/reperusão, St: estresse físico; Symp: Simpatectomia. ** $p < 0,01$ vs. fase de linha de base dentro do mesmo grupo.

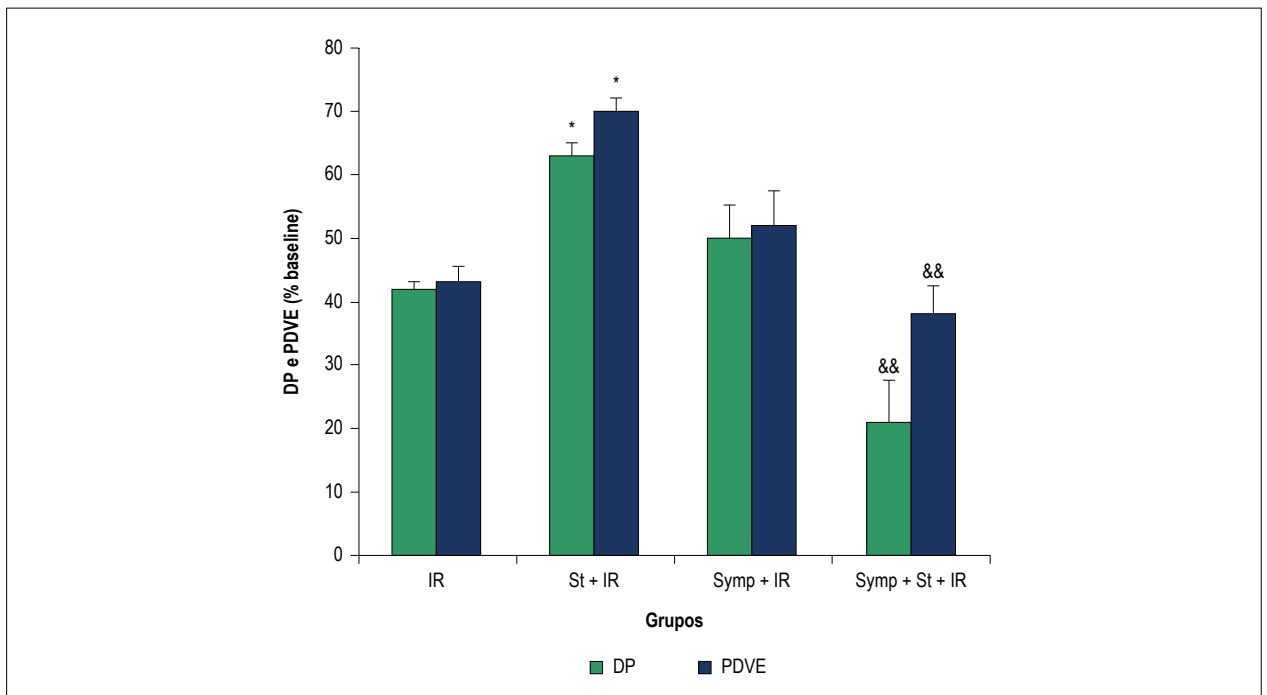


Figura 3 – Pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (PDVE) e taxa de duplo produto (DP) no final da reperusão. IR: Isquemia/reperusão; St: estresse físico; Symp: Simpatectomia. * $p < 0,05$ comparado ao IR, && $p < 0,01$ comparado a St + IR.

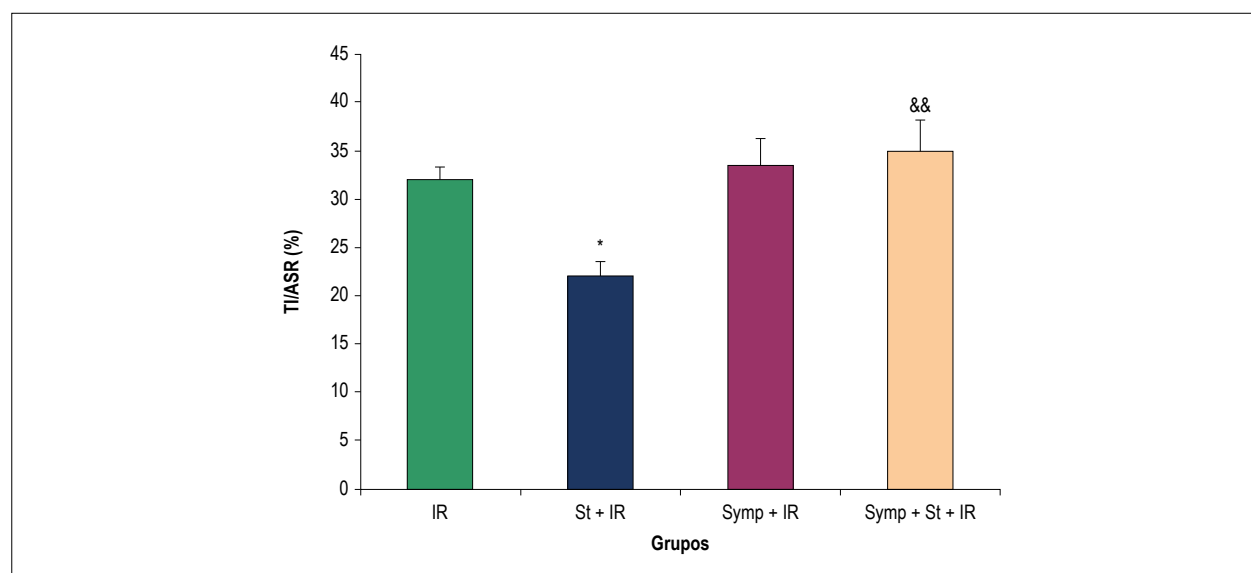


Figura 4 – A porcentagem de tamanho do infarto (TI/ASR%). IR: Isquemia/reperfusão; St: estresse físico; Symp: Simpatectomia. * $p < 0,05$ comparado ao IR, && $p < 0,01$ comparado a St + IR.

houve alteração considerável no grupo simpatectomia química quando comparado com o grupo controle. A simpatectomia química anterior ao estresse físico agudo não representou nenhuma alteração extrema se comparado com o grupo IR, ao passo que foi demonstrada diminuição significativa no tamanho do infarto quando comparado com o estresse físico agudo isoladamente ($p < 0,01$).

Efeito do estresse físico agudo nos níveis séricos de corticosterona

A Figura 5 mostra o nível sérico de corticosterona nos diferentes grupos. A indução do estresse físico agudo, com ou sem simpatectomia química nos grupos St e St+Symp+IR, aumentou a quantidade de corticosterona sérica quando comparado com o grupo IR ($p < 0,01$).

Efeito da simpatectomia química na pressão arterial sistólica

A Figura 6 representa a redução significativa da pressão arterial sistólica após a indução da simpatectomia química ($p < 0,05$).

Discussão

Atualmente a vida cotidiana está associada com o estresse, que é dividido em estresse agudo e estresse crônico, dependendo da duração da exposição.¹⁸ O estresse agudo medeia várias vias neurogênicas.¹⁹ Registros eletrofisiológicos revelaram que o estresse agudo pode ter efeitos positivos, tais como favorecer maior estimulação e aumentar a flexibilidade cognitiva em tarefas de mudança de configuração atencional.²⁰ Sob outro ponto de vista, o estresse é dividido em físico e psicológico. Um estressor físico, como uma cirurgia, um trauma e atividade física pesada podem desencadear muitos eventos cardíacos.²¹ O estresse psicológico pode afetar o sistema cardiovascular através de fatores metabólicos, inflamatórios e hormonais.^{22,23} Nesse estudo, foram avaliados os efeitos

do estresse físico agudo anteriores à simpatectomia sobre as lesões por isquemia-reperfusão no coração isolado de ratos.

Os efeitos do estresse

Os resultados mostraram que a indução do estresse agudo antes do período isquemia-reperfusão levou a uma diminuição no tamanho do infarto, melhorou os parâmetros hemodinâmicos e aumentou os níveis séricos de corticosterona quando comparado com os grupos IR e Symp+IR. Duas teorias paradoxais foram propostas para explicar tanto os efeitos vantajosos e desvantajosos do estresse para o coração. A FC extremamente elevada, a contratilidade cardíaca e a resistência periférica decorrentes da exposição ao estresse podem aumentar a carga cardíaca e o consumo de oxigênio. Em contrapartida, existem indícios crescentes do efeito oposto, por exemplo; o estresse de contenção no frio induz a proteção das células do coração²⁴ e pode diminuir o tamanho do infarto como parâmetro principal do dano cardíaco.²⁵

A este respeito, Abe et al. demonstraram que o estresse agudo atenua a lesão por isquemia-reperfusão no rim através da ativação da via simpática e antiinflamatória.²⁶

Além disso, a exposição para intermediar o estresse envolve a proteção celular contra uma isquemia letal posterior, como um conceito, e fenômeno pré-condicionante.^{27,28} Parece que a exposição ao estresse físico como um agente pré-condicionante protege o coração contra a I/R. Foi observado um aumento das quantidades de DP e PDVE em decorrência da indução do estresse agudo no grupo St+IR em comparação com o grupo IR, indicando que o estresse agudo desencadeou mecanismos para preparar o corpo para respostas adequadas aos estímulos, uma vez que a melhora da função cardíaca é importante. Consequentemente, parece que a eficácia da indução do estresse está associada com; 1. natureza do estressor, 2. duração do episódio de estresse, 3. intensidade do estímulo e 4. previsibilidade ou imprevisibilidade do estresse. De fato,

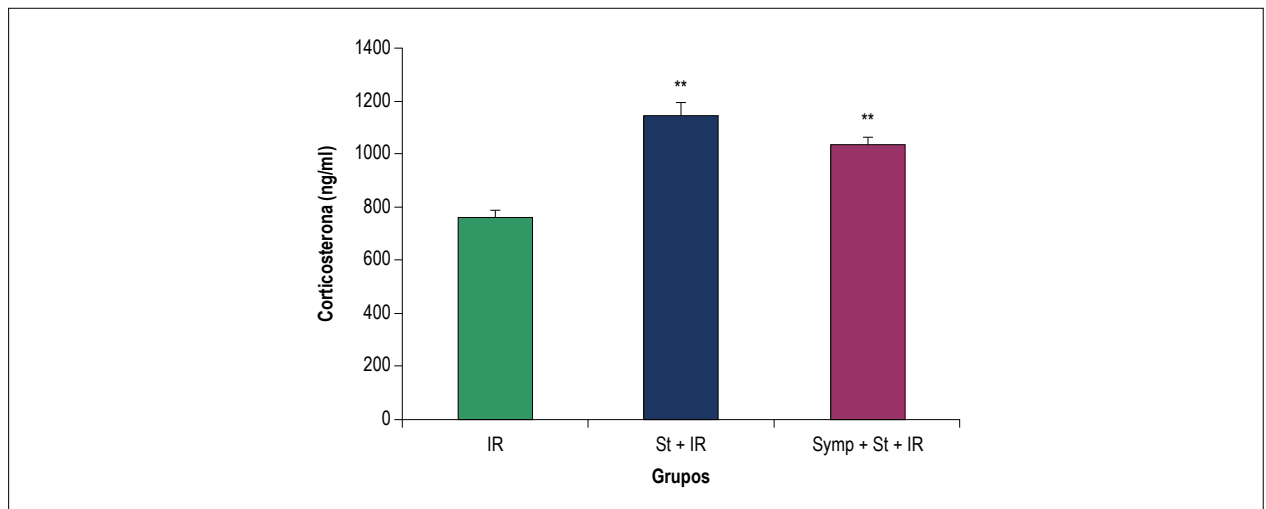


Figura 5 – Nível de corticosterona no soro. IR: Isquemia/reperfusão; St: estresse físico; Symp: Simpatectomia. ** $p < 0,01$ comparado ao IR.

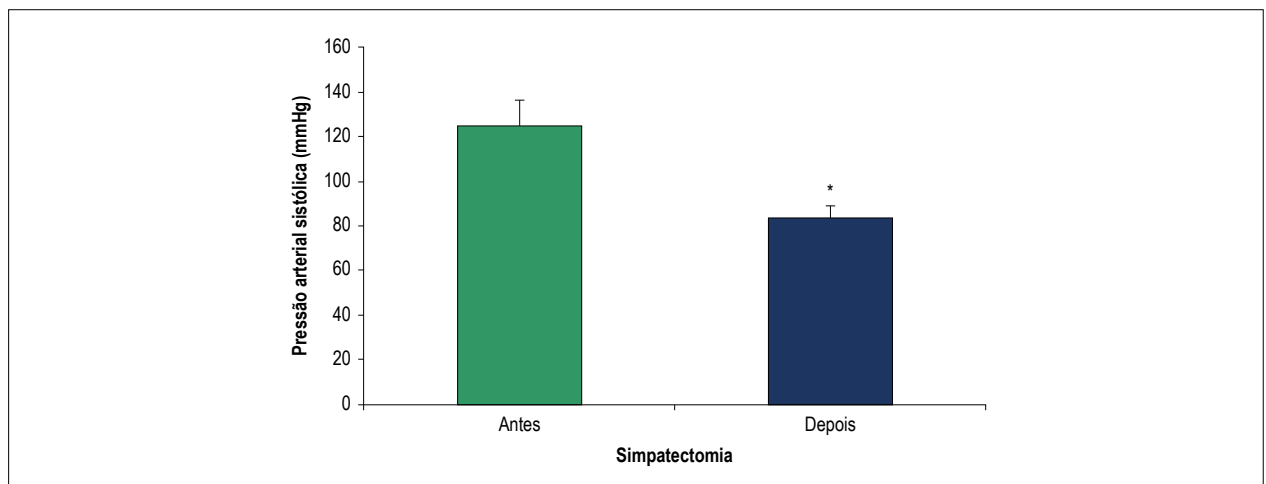


Figura 6 – Pressão arterial sistólica antes e após a simpatectomia química. * $p < 0,05$ comparado antes da simpatectomia.

cada um dos fatores acima tem efeitos sobre as respostas neurais e hormonais ao estresse. Nossos resultados mostraram que a corticosterona aumenta após a indução de estresse, e no grupo Symp+St+IR ela é mais elevada do que no grupo IR. É um fato que o estresse melhora a atividade do eixo HPA que resulta no aumento da secreção da corticosterona^{22,29} que pode ter um efeito protetor uma vez que prepara o organismo para lidar com desafios. Com base nos nossos resultados, a simpatectomia não teve efeito na corticosterona elevada por indução de estresse possivelmente porque o estresse afeta o eixo HPA por meio de diferentes mecanismos, tais como alterações nos fatores metabólicos e inflamatórios além do aumento do sistema nervoso simpático.²² Ademais, esse hormônio induz mudanças na redistribuição das células imunes que melhoram a função imunológica.³⁰ Foram demonstradas uma diminuição no tamanho do infarto no grupo St+IR em relação ao grupo IR e uma melhora dos parâmetros hemodinâmicos no grupo St+IR em comparação com o grupo IR. A diminuição no

tamanho do infarto levou à redução de ocorrência de arritmia cardíaca^{31,32} e também melhorou a contratilidade cardíaca.³³ Parece que os efeitos benéficos da indução do estresse agudo podem estar relacionados com a melhora da função do sistema imunológico como consequência do encontro do nível elevado de corticosterona com fatores inflamatórios, desencadeando as lesões por I/R.

Os efeitos da simpatectomia

Já foi estabelecido que a exposição a condições estressantes aumenta a atividade do sistema nervoso autônomo.³⁰ A cardioproteção da atividade simpática foi estudada³⁴ e nós utilizamos a simpatectomia química após a indução do estresse agudo para confirmar os efeitos protetivos do sistema nervoso simpático. Os animais no grupo Symp+IR foram submetidos à simpatectomia química antes da indução da I/R e não houve mudança significativa no tamanho do infarto em relação ao

grupo IR, indicando que a denervação simpática química não tem nenhum efeito sobre a lesão por IR. Adicionalmente, a simpatectomia química anterior ao estresse físico agudo removeu o efeito de cardioproteção do estresse agudo sobre o tamanho do infarto no grupo Symp+St+IR, o que enfatiza que a presença do sistema simpático é necessária para os efeitos cardioprotetores do estresse agudo. Foi constatado que a indução do estresse agudo após a simpatectomia química superou os efeitos nocivos do sistema simpático suprimido sobre os parâmetros hemodinâmicos no grupo Symp+St+IR quando comparado com o grupo Symp+IR, indicando o papel primordial da atividade fisiológica do sistema simpático na regulação da FC, da pressão e do fluxo.³⁵ Hara e Abiko²⁸ declarou que a norepinefrina tem dois efeitos positivos sobre os danos conforme a duração da isquemia, o que significa que a isquemia curta pode proteger o coração e a isquemia prolongada, aumentar as lesões.²⁸ As propriedades positiva e negativa do sistema nervoso simpático estão associadas com o tempo de exposição ao estímulo. Na isquemia de longo prazo, grandes quantidades de norepinefrina são liberadas do sistema nervoso simpático, agindo como uma fonte de radical livre e geração subsequente do radical livre OH.³⁶ O efeito protetor da norepinefrina pode surgir da produção de energia para o músculo cardíaco em episódios de isquemia de curto prazo.³⁷ Além disso, a administração de ioimbina (como antagonista dos receptores alfa-2) reduziu a incidência de arritmia através do aumento da liberação da norepinefrina simpática.^{37,38} De acordo com estudos prévios, o pré-tratamento com agonistas do receptor alfa, tais como a fenilefrina, pode proteger os cardiomiócitos contra os danos da I/R na FC isolada.³⁹ A ativação da proteína quinase-C (PKC) via de sinalização⁴⁰ e a liberação de NO⁴¹ pela norepinefrina, estão envolvidas na abertura de canais KATP mitocondriais, que por sua vez podem reduzir a carga mitocondrial de cálcio⁴² e causar a atenuação dos efeitos benéficos da norepinefrina. Também foi demonstrado que a pressão arterial sistólica diminuiu após a simpatectomia química, corroborando o fato de que a descarga simpática muscular é responsável pela regulação da pressão arterial.⁴³ As limitações desse estudo foram o método de indução de estresse físico que não ocorre normalmente na vida cotidiana. Infelizmente, nós não tínhamos os dados do nível de corticosterona no grupo Symp+IR, de modo que não foi possível discutir o efeito da simpatectomia no nível de corticosterona e a comparação entre o grupo St+IR e o grupo Symp+St+IR não foi significativa. Em consonância com

nosso resultados, Lowrance *et al.* mostraram que o nível de corticosterona induzido por estresse não sofreu alteração após a simpatectomia farmacológica.⁴⁴

Conclusão

O presente estudo mostrou que a indução de estresse físico agudo anterior à I/R teve como consequência a cardioproteção e a simpatectomia química removeu esse efeito benéfico do estresse agudo físico.

Agradecimentos

Esse estudo foi financiado pela Universidade de Ciências Médicas de Tehran.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Imani A, Faghihi M; Obtenção de dados: Rakhshan K, Golnazzari M; Análise e interpretação dos dados: Imani A, Parsa H, Chookalaei LG, Faghihi M; Análise estatística e Redação do manuscrito: Imani A, Parsa H, Chookalaei LG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Imani A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Alireza Imani pela Tehran University of Medical Sciences.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Tehran University of Medical Sciences sob o número de protocolo 30486. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Referências

1. Rochette L, Moreau D, Opie LH. Effect of repeated regional myocardial ischemia in the rat heart on reperfusion arrhythmias and release of norepinephrine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38(1):78-89.
2. Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 1994;94(4):1621-8.
3. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol.* 1990;52:561-76.
4. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124-36.
5. Anvari MA, Imani A, Faghihi M, Karimian SM, Moghian M, Khansari M. The administration of oxytocin during early reperfusion, dose-dependently protects the isolated male rat heart against ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol.* 2012;682(1-3):137-41.
6. Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT. The hypothalamic–neurohypophysial system regulates the hypothalamic–pituitary–adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25(3-4):132-49.
7. Parker VJ, Douglas AJ. Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. *J Reprod Immunol.* 2010;85(1):86-92.
8. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav.* 2007;91(4):449-58.

9. Angelucci L. The glucocorticoid hormone: from pedestal to dust and back. *Eur J Pharmacol.* 2000;405(1-3):139-47.
10. Korte SM. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001;25(2):117-42.
11. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998;338(3):171-9.
12. Lampert R, Jain D, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 2000;101(2):158-64.
13. Todd MM, Chadwick H, Shapiro HM, Dunlop BJ, Marshall LF, Dueck R. The neurologic effects of thiopental therapy following experimental cardiac arrest in cats. *Anesthesiology.* 1982;57(2):76-86.
14. Mullane KM, Read N, Salmon JA, Moncada S. Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;228(2):510-22.
15. Mello MT, Silva NPM. The use of triphenyltetrazolium chloride in the study of dehydrogenase activity of Brucellae. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1955;53(1):45-58.
16. Headrick JP. Ischemic preconditioning: bioenergetic and metabolic changes and the role of endogenous adenosine. *J Mol Cell Cardiol.* 1996;28(6):1227-40.
17. Choopani S, Imani A, Faghihi M, Askari S, Edalatyzadeh Z. chronic sleep deprivation and ventricular arrhythmias: effect of sympathetic nervous system. *J Cell Mol Anesthesia.* 2016;1(2):56-61.
18. Wu S, Wong MC, Chen M, Cho CH, Wong TM. Role of opioid receptors in cardioprotection of cold-restraint stress and morphine. *J Biomed Sci.* 2004;11(6):726-31.
19. Hering D, Lachowska K, Schlaich M. Role of the sympathetic nervous system in stress-mediated cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rev.* 2015;17(10):80.
20. Wood SK, Valentino RJ. The brain norepinephrine system, stress and cardiovascular vulnerability. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):393-400.
21. Moghimian M, Faghihi M, Karimian SM, Imani A. The effect of acute stress exposure on ischemia and reperfusion injury in rat heart: role of oxytocin. *Stress.* 2012;15(4):385-92.
22. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(12):H1476-98.
23. Hewagalamulage SD, Lee TK, Clarke IJ, Henry BA. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. *Domest Anim Endocrinol.* 2016;56(Suppl):S112-20.
24. Wilson TE, Crandall CG. Effect of thermal stress on cardiac function. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011;39(1):12-7.
25. Broadley K, Penson P. The roles of α - and β -adrenoceptor stimulation in myocardial ischaemia. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2004;24(4):87-93.
26. Abe C, Inoue T, Inglis MA, Viar KE, Huang L, Ye H, et al. C1 neurons mediate a stress-induced anti-inflammatory reflex in mice. *Nat Neurosci.* 2017;20(5):700-7.
27. Nonomura M, Nozawa T, Matsuki A, Nakadate T, Igarashi N, Kato B, et al. Ischemia-induced norepinephrine release, but not norepinephrine-derived free radicals, contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circ J.* 2005;69(5):590-5.
28. Hara A, Abiko Y. Role of the sympathetic nervous system in the ischemic and reperfused heart. *EXS.* 1996;76:285-97.
29. Gong S, Miao Y-L, Jiao G-Z, Sun MJ, Li H, Lin J, et al. Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117503.
30. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res.* 2014;58(2-3):193-210.
31. Muscatell KA, Eisenberger NI. A social neuroscience perspective on stress and health. *Soc Personal Psychol Compass.* 2012;6(12):890-904.
32. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism.* 2002;51(6 Suppl):5-10.
33. Kario K, McEwen BS, Pickering TG. Disasters and the heart: a review of the effects of earthquake-induced stress on cardiovascular disease. *Hypertens Res.* 2003;26(5):355-67.
34. Abdul-Ghani S, Fleishman AN, Khaliulin I, Meloni M, Angelini GD, Suleiman M. Remote ischemic preconditioning triggers changes in autonomic nervous system activity: implications for cardioprotection. *Physiol Rep.* 2017;5(3):pii13085.
35. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt B):321-9.
36. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374-81.
37. Heyndrickx GR, Vilaine JP, Moerman EJ, Leusen I. Role of prejunctional alpha 2-adrenergic receptors in the regulation of myocardial performance during exercise in conscious dogs. *Circ Res.* 1984;54(6):683-93.
38. Végh Á, Parratt JR. Noradrenaline, infused locally, reduces arrhythmia severity during coronary artery occlusion in anaesthetised dogs. *Cardiovasc Res.* 2002;55(1):53-63.
39. Naderi R, Imani A, Faghihi M, Moghimian M. Phenylephrine induces early and late cardioprotection through mitochondrial permeability transition pore in the isolated rat heart. *J Surg Res.* 2010;164(1):e37-42.
40. Tsuchida A, Liu Y, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. alpha 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. *Circ Res.* 1994;75(3):576-85.
41. Imani A, Faghihi M, Sadr SS, Niaraki SS, Alizadeh AM. Noradrenaline protects in vivo rat heart against infarction and ventricular arrhythmias via nitric oxide and reactive oxygen species. *J Surg Res.* 2011;169(1):9-15.
42. Imani A, Faghihi M, Sadr SS, Keshavarz M and Niaraki SS. Noradrenaline reduces ischemia-induced arrhythmia in anesthetized rats: involvement of α 1-adrenoceptors and mitochondrial KATP channels. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(3):309-15.
43. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1974-82b.
44. Lowrance SA, Ionadi A, McKay E, Douglas X and Johnson JD. Sympathetic nervous system contributes to enhanced corticosterone levels following chronic stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Jun;68:163-70.

