UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

VAGNER CAETANO ANDREO

**Estudo dos efeitos da injeção intravascular de drogas
vasoconstrictoras, presentes nas soluções anestésicas locais,
sobre a pressão arterial de ratos normotensos, hipertensos renais
um-rim, um clip (1R-1C) e 1R-1C tratados com atenolol**

BAURU
2010

VAGNER CAETANO ANDREO

**Estudo dos efeitos da injeção intravascular de drogas
vasoconstrictoras, presentes nas soluções anestésicas locais,
sobre a pressão arterial de ratos normotensos, hipertensos renais
um-rim, um clip (1R-1C) e 1R-1C tratados com atenolol**

Dissertação apresentada a Faculdade de Odontologia
de Bauru da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Odontologia

Área de concentração: Biologia Oral
Orientador: Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria

BAURU
2010

An25e

Andreo, Vagner Caetano

Estudo dos efeitos da injeção intravascular de drogas vasoconstrictoras, presentes nas soluções anestésicas locais, sobre a pressão arterial de ratos normotensos, hipertensos renais um-rim, um clip (1R-1C) e 1R-1C tratados com atenolol – Bauru, 2010.

137 p. : 54 il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética de Pesquisa em Animais da FOB-USP
Protocolo nº: 027/2007
Data: 31/01/2008

(Cole a cópia de sua folha de aprovação aqui)

DEDICATÓRIA

“Aos meus pais, que apesar de todas as dificuldades me deram educação e condições de ter chegado até aqui e ser digno de seus ensinamentos.”

“ À minha esposa e filhos, que durante todo esse período me deram a força suficiente para ir em frente. É por vocês que tudo isso fará sentido .”

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos aqueles que de forma direta ou indireta me ajudaram na elaboração deste trabalho, todos foram muito importantes.

Primeiramente à Deus , que me permitiu a oportunidade deste convivo com todos vocês.

Aos meus colegas de curso com quem convivi durante estes anos, obrigado pelo companheirismo.

Aos professores do curso de Biologia Oral da Faculdade de Odontologia de Bauru, agradeço pelo empenho em sua capacidade de ensino que enriqueceu e contribuiu para nossos trabalhos de pesquisa.

Aos funcionários do departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, em especial à Vera Lúcia Rufino sempre presente no auxílio às questões burocráticas.

Agradeço imensamente ao técnico de laboratório de Farmacologia, Thiago José Dionísio, que com seu conhecimento e capacidade técnica nos auxiliou em nossos procedimentos de pesquisa laboratorial.

Muito obrigado às colegas Bella e Camila que por vezes nos ajudaram nos experimentos laboratoriais, a colaboração foi de muita valia. Agradeço à Eliene pela ajuda em muitos trabalhos.

Nossos agradecimentos, também, à Dentsplay Pharmaceutical, setor industrial de Catanduva – SP, que através do Doutor Pedro Clapis Lomba nos cedeu matéria – prima para realização dos experimentos.

Por fim, meu maior reconhecimento é para àquele responsável por todo esse trabalho científico, orientador desta tese, Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria. Caro amigo, muito obrigado pela paciência que teve

comigo e me desculpe pelos contratempos. Saiba que sua dedicação e capacidade de ensino são estímulo a futuros pesquisadores. O ensino universitário precisa de pessoas como você, que Deus te conserve assim.

*“ Já podaram seus momentos
Desviaram seu destino
Teu sorriso de menino
Quantas vezes se escondeu
Mas renova-se a esperança
Nova aurora a cada dia
E há que se cuidar do broto
Já que a vida nos deu flor e fruto “*

Milton Nascimento.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo analisar e comparar o efeito de agentes vasoconstrictores presentes nas soluções anestésicas locais, injetados por via intravenosa nas doses de 80, 160, 320, 640 e 1280 ng (adrenalina) ou 0.5, 1, 2, 3 e 4 UI (felipressina), sobre a pressão arterial de ratos, hipertensos renais um-rim, um clip (1R-1C) e 1R-1C tratados com atenolol, comparando com animais normotensos de mesmo peso e lote. Ratos Wistar machos pesando 150g, foram anestesiados com mistura de igual quantidade de quetamina e xilazina (1mL da mistura/kg), tiveram seu abdômen aberto e receberam um “clip” de prata com abertura 0,25mm na artéria renal esquerda, removendo-se cirurgicamente o rim direito (ratos 1R-1C). Alguns desses animais, depois de 14 dias, tiveram sua pressão sistólica indireta registrada pela pletismografia de cauda e começaram a receber tratamento com atenolol (90 mg/kg/dia) por “gavage” (1R-1C tratados). Após 28 dias da implantação do “clip”, todos os grupos foram novamente anestesiados e implantaram-se cânulas de polietileno (PE-50) na artéria carótida esquerda e veia jugular direita, para registro direto da pressão arterial e injeção de drogas, respectivamente. Animais de mesmo lote e peso serviram como controle (normotensos). O catéter arterial foi então conectadas ao sistema de registro computadorizado (PowerLab®) utilizando software específico (Chart 5Pro ®). A pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) registradas durante os primeiros 5 minutos, foram consideradas como valores basais. Analisaram-se: a menor resposta hipotensora, maior resposta hipertensora, frequência cardíaca média e duração da resposta, nos três grupos de animais, para cada dose injetada dos dois vasoconstrictores. Os dados foram submetidos à análise de variância de medidas repetidas (ANOVA), seguida do teste de Holm-Sidak ou de Mann-Whitney, quando apropriado, a um nível de significância de 5%. A felipressina, ao contrário da adrenalina, não apresentou ação hipotensora; por outro lado, ambas apresentaram respostas hipertensoras de magnitude semelhante nos 3 grupos de animais, notando-se tendência para menores respostas nos animais tratados com atenolol. A felipressina provocou queda de FC significativa ($p < 0,01$) nos animais normotensos e tratados, causando aumento de FC nos hipertensos apenas com as maiores doses, enquanto que a adrenalina provocou aumento de FC dose-dependente nos normotensos e hipertensos, sem promover alteração da FC nos ratos tratados. A duração da resposta hipertensora provocada pela felipressina

foi significativamente maior que a provocada pela adrenalina ($p < 0,01$) em todos os grupos de animais, indicando possível efeito vasoconstrictor prolongado. Os resultados permitem afirmar que a felipressina apresenta ações semelhantes à adrenalina, com resposta hipertensora mais prolongada, nas populações de animais analisadas. Em função das doses e da via empregada nesse estudo, pode-se sugerir que a felipressina é bastante segura para populações hipertensas ou que estejam recebendo atenolol.

Palavras-chave: felipressina, adrenalina, hipertensão renal 1R-1C

ABSTRACT

Pressure effects of vasoconstrictors in normotensive, 1K-1C hypertensive and 1K-1C rats treated with atenolol.

The present study was designed to analyze and compare the effects of some vasoconstrictors, injected by intravenous route in the doses of 80, 160, 320, 640 and 1280 ng (epinephrine) or 0.5, 1, 2, 3 and 4 IU (felypressin) upon the arterial pressure of normotensive, 1K-1C hypertensive and 1K-1C rats treated with atenolol. Male Wistar rats weighting 150g were anesthetized with a mixture of equal proportion of ketamine and xylazine by intraperitoneal injection (1mL/kg) and 1K1C hypertension was surgically induced by means of partial constriction of the main left renal artery with a silver clip with a 0.25-mm gap. The right kidney was surgically removed. Fourteen days after surgical procedures arterial pressure (AP) was indirectly measured (tail– cuff method) to monitor the development of hypertension. Only 1K1C rats with AP more than 150mm Hg were included in the protocol and received by gavage (1mL/d), for the next 14 days, atenolol (90 mg/kg/day). The treatments were carried out always between 8 and 9 AM. Four weeks after the surgical procedure all rats were anesthetized again with the same mixture and a catheter (PE50) was inserted into the left carotid artery and right jugular vein, respectively to obtain a AP register and to inject drugs. The arterial catheter was then connect to the transducer and to computer register system (PowerLab®) using a Chart 5 Pro® software. The AP and heart rate (HR) registered in the first five minutes were considered basal values. The following parameters were registered: minimal hypotensive response, maximal hypertensive response, mean HR and response lenght (duration), in all animals groups, to every injected dose of epinephrine and felypressin. The data were analyzed by two ways repeated measures ANOVA followed by Holm-Sidak or Mann-Whitney test, when appropriated. The significance level was 5%. Epinephrine, but not felypressin, presents some hypotensive action with the lowest doses. However, both of them present hypertensive responses of same magnitudes in all groups, with non-significant reduced responses noted in the 1K-1C atenolol group. The HR was significantly lowered by felypressin in the normotensive and 1K-1C atenolol group; this vasoconstrictor agent produced elevated HR in hypertensive rats only with the greatest doses. Epinephrine caused dose-dependent increases in HR in

normotensive and 1K-1C without modifying the HR of 1K-1C atenolol treated rats. The felypressin response length were significantly longer than that produced by epinephrine in all groups ($p<0,01$), indicating a prolonged vasoconstrictor effect. Our results suggest that felypressin has equipotent pressure responses when compared with epinephrine, showing greater extent of action. Considering the administration route, the doses used in this study and the concentration in local anesthetics cartridges, we suggest that felypressin was safe enough to be one of the vasoconstrictors of choice in hypertensive subjects and in those who received atenolol as a medication to lower their pressure.

Key words: Felypressin, Epinephrine, 1K-1C Hypertension.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

- Figura 1 Exemplo de registro de pressão arterial direta, obtida por meio do software *Chart 5 Pro®* em rato **normotenso**, com injeções de **adrenalina**. 47
- Figura 2 Exemplo de registro de pressão arterial direta, obtida por meio do software *Chart 5 Pro®* em rato **normotenso**, com injeções de **felipressina**. 48
- Figura 3 Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de **adrenalina**, em animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol**. 49
- Figura 4 Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de **adrenalina**, em animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol**. Comparação entre grupos. 50
- Figura 5 Frequência cardíaca basal registrada durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de **adrenalina**, em animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol**. 51
- Figura 6 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a **menor resposta hipotensora** obtida. 53
- Figura 7 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, considerando-se apenas a **menor resposta hipotensora** obtida. 54
- Figura 8 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a **menor resposta hipotensora** obtida. 55

- Figura 9 Curvas dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a **menor resposta hipotensora** obtida. 56
- Figura 10 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a **maior resposta hipertensora** obtida. 57
- Figura 11 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, considerando-se apenas a **maior resposta hipertensora** obtida. 58
- Figura 12 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a **maior resposta hipertensora** obtida. 59
- Figura 13 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a **maior resposta hipertensora** obtida. 60
- Figura 14 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, analisando a **frequência cardíaca média** observada ao longo da resposta pressora obtida. 61
- Figura 15 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, analisando a **frequência cardíaca média** observada ao longo da resposta pressora obtida. 62
- Figura 16 Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a **frequência cardíaca média** observada ao longo da resposta pressora obtida. 63
- Figura 17 Curvas dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a 64

freqüência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida.

- Figura 18 Curva dose-resposta para animais **normotensos**, analisando a **duração** (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. 66
- Figura 19 Curva dose-resposta para animais **hipertensos 1R-1C**, analisando a **duração** (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. 67
- Figura 20 Curva dose-resposta para animais **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a **duração** (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. 68
- Figura 21 Curvas dose-resposta para animais **normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a **duração** (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. 69
- Figura 22 Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de **felipressina**, em animais **normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). 71
- Figura 23 Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de **felipressina**, em animais **normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Comparação por grupos. 72
- Figura 24 Freqüência cardíaca basal registrada durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de **felipressina**, em animais **normotensos, hipertensos 1R-1C** 73

e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia).

- Figura 25 Curva dose-resposta para a **felipressina** (doses expressas em 75
Unidades Internacionais), injetada diretamente na veia jugular
direita de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a **menor
resposta hipotensora** obtida.
- Figura 26 Curva dose-resposta para a **felipressina** (doses expressas em 76
Unidades Internacionais), injetada diretamente na veia jugular
direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, considerando-se apenas a
menor resposta hipotensora obtida.
- Figura 27 Curva dose-resposta para a **felipressina** (doses expressas em 77
Unidades Internacionais), injetada diretamente na veia jugular
direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia),
considerando-se apenas a **menor resposta hipotensora** obtida.
- Figura 28 Curvas dose-resposta para a **felipressina** (doses expressas em 78
Unidades Internacionais), injetada diretamente na veia jugular
direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C
tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas
a **menor resposta hipotensora** obtida.
- Figura 29 Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades 79
Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita
de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a **maior
resposta hipertensora** obtida.
- Figura 30 Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades 80
Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita
de **ratos hipertensos 1R-1C**, considerando-se apenas a **maior
resposta hipertensora** obtida.
- Figura 31 Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades 81
Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita
de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia),
considerando-se apenas a **maior resposta hipertensora** obtida.
- Figura 32 Curvas dose-resposta para a **felipressina** (expressa em 82
Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia
jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R1C e 1R-**

1C tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas **a maior resposta hipertensora** obtida.

- Figura 33 Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, analisando a **freqüência cardíaca média** observada ao longo da resposta pressora obtida. 83
- Figura 34 Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, analisando a **freqüência cardíaca média** observada ao longo da resposta pressora obtida. 84
- Figura 35 Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol (90 mg/kg/dia)**, analisando a **freqüência cardíaca média** observada ao longo da resposta pressora obtida. 85
- Figura 36 Curvas dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol (90 mg/kg/dia)**, analisando a **freqüência cardíaca média** observada ao longo da resposta pressora obtida. 86
- Figura 37 Curva dose-resposta para animais **normotensos**, analisando a **duração** (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. 88
- Figura 38 Curva dose-resposta para animais **hipertensos 1R-1C**, analisando a **duração** (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. 89
- Figura 39 Curva dose-resposta para animais **1R-1C tratados com atenolol (90 mg/kg/dia)**, analisando a **duração** (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de 90

felipressina.

- Figura 40 Curvas dose-resposta para animais ***normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol*** (90 mg/kg/dia), analisando a ***duração*** (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de ***felipressina***. 91
- Figura 41 Comparação entre as curvas de ***menor resposta hipotensora*** provocadas pela injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***normotensos***. 92
- Figura 42 Comparação entre as curvas de ***maior resposta hipertensora*** provocadas pela injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***normotensos***. 94
- Figura 43 Comparação entre as curvas de ***frequência cardíaca média*** registradas durante as respostas à injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***normotensos***. 95
- Figura 44 Comparação entre as curvas de ***duração*** da resposta pressora provocadas pela injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***normotensos***. 96
- Figura 45 Comparação entre as curvas de ***menor resposta hipotensora*** provocadas pela injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***hipertensos 1R-1C***. 97
- Figura 46 Comparação entre as curvas de ***maior resposta hipertensora*** provocadas pela injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***hipertensos 1R-1C***. 98
- Figura 47 Comparação entre as curvas de ***frequência cardíaca média*** registradas durante as respostas à injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***hipertensos 1R-1C***. 100
- Figura 48 Comparação entre as curvas de ***duração*** da resposta pressora provocadas pela injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***hipertensos 1R-1C***. 101
- Figura 49 Comparação entre as curvas de ***menor resposta hipotensora*** provocadas pela injeção intravenosa de ***adrenalina*** e ***felipressina*** em ratos ***1R-1C tratados com atenolol***. 102

- Figura 50 Comparação entre as curvas de **maior resposta hipertensora** 103
provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e
felipressina em ratos **1R-1C tratados com atenolol**.
- Figura 51 Comparação entre as curvas de **frequência cardíaca média** 104
registradas durante as respostas à injeção intravenosa de
adrenalina e **felipressina** em ratos **1R-1C tratados com**
atenolol.
- Figura 52 Comparação entre as curvas de **duração** da resposta pressora 105
provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e
felipressina em ratos **1R-1C tratados com atenolol**.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Experimentos com ***adrenalina***. Valores basais da pressão arterial 52
média, sistólica, diastólica e frequência cardíaca basal, obtidos
durante os primeiros cinco (5) minutos de registro dos animais
normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com
atenolol (90 mg/kg/dia).
- Tabela 2 - Experimentos com ***felipressina***. Valores basais da pressão arterial 74
média, sistólica, diastólica e frequência cardíaca basal, obtidos
durante os primeiros cinco (5) minutos de registro dos animais
normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com
atenolol (90 mg/kg/dia).

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

α	alfa
β	beta
μg	micrograma
1K-1C	One-kidney, one clip
1R-1C	um-rim, um clip
ANOVA	análise de variância
BP	Blood pressure
bpm	batimentos por minuto
ECA	enzima conversora de angiotensina
epm	erro padrão da média
HR	Heart rate
JNC 7	Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
JNC6	Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
kg	quilograma
L	levógira
Ltda.	Limitada
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
n	número de animais empregados
Na^+	Sódio
ng	nanograma
PA	pressão arterial
PE-50	polietileno com 0,58mm de diâmetro interno
s	segundo
S.A.	Sociedade Anônima
SP	São Paulo
UI	Unidade Internacional
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

- * nível de significância a 5%
- ** nível de significância a 1%

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	25
2	PROPOSIÇÃO	35
3	MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1	ANIMAIS UTILIZADOS	41
3.2	PRODUÇÃO DA HIPERTENSÃO 1R1C IMPLANTAÇÃO DOS CATÉTERES E REGISTRO DA	41
3.3	PRESSÃO ARTERIAL	41
3.4	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	42
3.5	GRUPOS EXPERIMENTAIS	42
	a) Curvas dose-resposta à adrenalina	42
	b) Curvas dose-resposta à felipressina	43
3.6	SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS	43
3.7	SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS	44
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
4	RESULTADOS	45
4.1	Registros dos experimentos.	47
4.2	Experimentos com injeção intravenosa de adrenalina	49
	a) Valores basais	49
	b) Curvas dose-resposta	53
	b.1) Menor resposta hipotensora	53
	b.2) Maior resposta hipertensora	56
	b.3) Frequência cardíaca média	60
	b.4) Duração da resposta	66
4.3	Experimentos com injeção intravenosa de felipressina	71
	a) Valores basais	71
	b) Curvas dose-resposta	75
	b.1) Menor resposta hipotensora	75
	b.2) Maior resposta hipertensora	79
	b.3) Frequência cardíaca média	83
	b.4) Duração da resposta	88
4.4	Comparação das curvas dose-resposta obtidas com a	92

	injeção de adrenalina e felipressina	
	a) Ratos normotensos	92
	b) Ratos hipertensos 1R-1C	97
	c) Ratos 1R-1C tratados com atenolol	102
5	DISCUSSÃO	107
6	CONCLUSÕES	129
	REFERÊNCIAS	133

1 Introdução e
Revisão da Literatura

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Dentre as drogas utilizadas pelo Cirurgião-Dentista, sem sombra de dúvida as mais utilizadas são os anestésicos locais. Medicamentos indispensáveis no dia a dia do consultório, embora apresentem boa margem de segurança no que diz respeito à quantidade a ser administrada a um paciente, sua injeção acidental, mesmo em pequenas quantidades, por via intravenosa, pode ser fatal (COVINO, 1987). Este grupo de drogas tem como mecanismo de ação característico a estabilização dos canais de Na^+ dependentes de variação de voltagem, mantendo-os na conformação fechada. Impedem assim a entrada do íon sódio para o interior da célula e previnem sua despolarização (CATTERALL; MACKIE, 2006). Assim, todas as células excitáveis do organismo que apresentem em sua membrana estes canais de Na^+ descritos, podem sofrer os efeitos farmacológicos dos anestésicos locais e, dentre elas, destacam-se aquelas do Sistema Nervoso Central e as do sistema de condução cardíaco. Consequentemente, a injeção acidental intravascular de um simples tubete de anestésico local poderia provocar convulsões e parada cardíaca no paciente (COVINO, 1987).

Ainda que apresentem certa margem de segurança, o que possibilita a administração de diversos tubetes numa única sessão de atendimento (HAAS, 2002), estas drogas não são metabolizadas e inativadas no local de administração. Isto significa que estes medicamentos são absorvidos ainda na forma ativa pela circulação da área onde foram administrados e podem, com isso, apresentar efeitos sistêmicos, apesar do nome “anestésicos locais”. Sendo altamente lipossolúveis, apresentam enorme facilidade para atravessar as barreiras biológicas, tais como a barreira hemato-encefálica e placentária (RANG et al., 2007a). Desta maneira, neste período de tempo em que permanecem na corrente sangüínea, enquanto ainda não foram inativadas, estas drogas apresentam grande probabilidade de se ligar aos canais de sódio das células excitáveis do Sistema Nervoso Central e do coração (SINGH; LEE, 1998).

A dedução até certo ponto lógica é a de que, seria mais interessante que uma pequena quantidade de anestésico estivesse presente na forma livre na circulação, e ainda, de preferência, que lá permanecesse por um tempo

relativamente curto. Para isso, a absorção desta droga, a partir do seu local de administração, deve ser a mais lenta possível. Clinicamente, este fato é interessantíssimo, pois, diminuindo a velocidade de absorção para a corrente sangüínea, aumenta o tempo de sua permanência na área, ligada aos nervos locais, o que mantém a anestesia da área por um período mais prolongado.

Para conseguir este objetivo, os laboratórios farmacêuticos acrescentaram drogas vasoconstrictoras aos tubetes anestésicos. Assim sendo, poderíamos dizer que com o auxílio dessas substâncias, a quantidade de anestésico administrada vai ganhando, aos poucos, acesso à corrente sangüínea, que por sua vez a distribui por todos os demais tecidos do corpo, incluindo o fígado, onde é metabolizada e inativada (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Graças à adição de drogas vasoconstrictoras, corre-se menor risco de efeitos sistêmicos indesejáveis.

Por outro lado, existe a preocupação de que estas drogas vasoconstrictoras também sejam absorvidas, caiam na circulação e apresentem efeitos sistêmicos.

Dentre as drogas vasoconstrictoras associadas aos anestésicos locais encontramos a adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, felipressina e o levonordefrin. Adrenalina e noradrenalina são agonistas inespecíficos do sistema simpático, interagindo com receptores alfa e beta adrenérgicos (RANG et al., 2007d). São capazes, portanto, de mimetizar completamente a atividade simpática, favorecendo o aumento de frequência cardíaca e a elevação da pressão arterial, dentre outros efeitos. O levonordefrin (alfa-metilnoradrenalina) é um análogo sintético da noradrenalina, apresentando praticamente os mesmos efeitos que esta última, parecendo agir pela ligação específica com receptores α_1 e α_2 (SUN et al., 2001; CASTILLO et al., 1997)

A fenilefrina é um agonista específico para receptores α_1 , interagindo com esses receptores vasculares e promovendo apenas vasoconstricção (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Não interagem com os receptores beta adrenérgicos, sobretudo os do coração, não tendo nenhum efeito sobre a frequência cardíaca ou sobre a força de contração do miocárdio.

Talvez a droga vasoconstrictora mais interessante seja a felipressina, também chamada de octapressin. Trata-se de um derivado sintético da vasopressina ou hormônio antidiurético, produzida pela neuro-hipófise e

liberada no organismo em situações de aumento de osmolaridade plasmática ou, quando de hipovolemia e hipotensão acentuada (JACKSON, 2006). Esta droga atua especificamente sobre uma classe de receptores denominada V_1 , não exibindo nenhum tipo de interação com os receptores do sistema simpático (CECANHO; DE LUCA; RANALLI, 2006). Este é o seu grande atrativo, visto que é capaz de promover vasoconstrição sem potencializar a atividade simpática sistêmica. Assim, embora possa ocorrer constrição de outros leitos arteriais, quando da absorção desta droga a partir de seu local de aplicação, esta droga não interfere com a atividade simpática global.

A utilização de drogas vasoconstrictoras associadas aos anestésicos locais sempre suscitou muita controvérsia, especialmente em pacientes hipertensos ou portadores de outras doenças cardiovasculares. Por um lado, seu emprego é absolutamente recomendável, visto diminuir a velocidade de absorção sistêmica, aumentando a duração da anestesia e diminuindo a toxicidade sistêmica dos anestésicos locais. Por outro lado, estas drogas poderiam provocar aumento da pressão arterial sistêmica, aumentar a frequência cardíaca e a força de contração miocárdica, bem como promover vasoconstrição em certas áreas do organismo, a ponto de prejudicar a função cardiovascular em pacientes portadores de doenças deste sistema. Fica sempre a pergunta se os vasoconstrictores podem ou não ser utilizados nesta população de pacientes que requerem cuidados especiais.

Bader, Bonito e Shugars (2002), em revisão sistemática dos efeitos cardiovasculares da adrenalina em pacientes odontológicos portadores de hipertensão, procurou identificar qualquer tipo de reação adversa cardiovascular que ocorresse em pacientes hipertensos descontrolados, quando do uso de anestésicos locais contendo adrenalina ou de fios de retração gengival impregnados dessa substância. Em 373 casos descritos em 6 estudos diferentes, o uso de adrenalina na anestesia dentária desses pacientes não controlados, provocou pequenos aumentos não significativos da pressão arterial sistólica e diastólica. Nenhuma reação adversa mais séria foi identificada. Nessa revisão, os autores enfatizam a necessidade de mais estudos analisando o comportamento de parâmetros cardiovasculares em pacientes hipertensos recebendo medicação anti-hipertensiva, quando submetidos à anestesia dentária.

Little (2000) em artigo de revisão, afirma que um número significativo de pacientes com pressão arterial elevada, ainda não diagnosticada, ou mesmo que já estão cientes do quadro hipertensivo, mas não tomam medicamentos regularmente, tem procurado o Cirurgião-Dentista com muita frequência. Estes pacientes apresentam alto risco para complicações cardiovasculares sérias, como acidentes vasculares cerebrais, doenças cardíacas, doenças renais e da retina, entre outras. Desta forma, ressalta que o conhecimento desse assunto, a correta medida rotineira da pressão arterial do paciente, bem como seu adequado manejo, é um imperativo para o Cirurgião-Dentista nos dias de hoje. Apresenta nesse artigo interessante tabela, extraída das recomendações do “Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure” (JNC6, 1997) orientando o tratamento odontológico eletivo ou de urgência, em pacientes hipertensos controlados ou não. Estabelece como limite de segurança para tratamento eletivo os valores de 180/ 110 mmHg de pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. Até este valor, ressalta que a quantidade de adrenalina presente em 2 tubetes de anestésico com concentração de 1:100.000 poderia ser utilizada.

Entretanto, o “Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) em dezembro de 2003, estabelece que os valores limites para atendimento eletivo odontológico seriam 160/ 100 mmHg, respectivamente para a pressão arterial sistólica e diastólica (GLICK, 2004).

Herman e Konzelman (1996), em revisão dos diferentes tipos de angina e sua importância para o profissional da Odontologia, afirma que, em tais pacientes, o medo e a dor são os principais fatores desencadeantes de crises anginosas. Dessa maneira, recomenda a sedação pré-operatória com benzodiazepínicos ou óxido nitroso e enfatiza a importância de um bom controle da dor trans-operatória. Preconiza que a utilização de até 3 tubetes de anestésicos locais, contendo adrenalina na concentração de 1:100.000, seria segura para esse grupo de pacientes.

Rhodus e Little (2003), analisando os tipos e casos de arritmias cardíacas e suas implicações para a clínica odontológica, também manifesta sua preocupação com o uso da menor quantidade possível de

vasoconstrictores nesta população de pacientes. Contudo, também afirma que a dor e a ansiedade são os principais eventos desencadeadores de crises de arritmia. Desta forma, recomenda a sedação pré-operatória com benzodiazepínicos, bem como admite o uso de até 3 tubetes de anestésico local contendo adrenalina, na concentração e 1:100.000.

Opinião semelhante encontramos em Rose, Mealey e Minsk (2002), em artigo que comenta sobre o cuidado odontológico para pacientes portadores de doenças cardiovasculares e de acidentes vasculares cerebrais. Enfatizam a necessidade de anestesia profunda, para evitar qualquer tipo de estresse, que dificilmente é conseguida com anestésicos desprovidos de vasoconstrictores.

Niwa, Sato e Matsuura (2000), discorrendo sobre a segurança do atendimento odontológico em pacientes com que sofreram infarto agudo do miocárdio a menos de 6 meses ou portadores de angina pectoris instável, quando da realização de extrações dentárias ou pulpectomias sob anestesia local, relata utilização de 1 a 2 tubetes de prilocaína com felipressina em todos os pacientes. Num total de 79 procedimentos, não aconteceu nenhuma complicação intraoperatoria. Na discussão de seu artigo afirma que a felipressina é um análogo da vasopressina com potente ação vasoconstrictora, com capacidade bem descrita na literatura para constrictar o leito coronariano. Contudo, afirma também que, nas doses empregadas em seu estudo, nenhum pacientes apresentou dor no peito ou qualquer alteração significativa do eletrocardiograma, depois da anestesia. Complementa dizendo que os efeitos hemodinâmicos da anestesia local realizada com prilocaína e felipressina foram muito pequenos.

Meechan et al. (1999), em estudo realizado em pacientes que sofreram transplantes cardíacos, notaram menores efeitos hemodinâmicos da felipressina, quando comparada à adrenalina. Por outro lado, Inagawa, Ichinohe e Kaneko (2010), verificaram que a felipressina injetada na língua de coelhos em associação com a prilocaína, na proporção utilizada nas soluções anestésicas odontológicas, provocou redução do fluxo sanguíneo aórtico e coronariano, além de reduzir a tensão tissular de oxigênio no miocárdio. A adrenalina, sob as mesmas condições, aumentou os fluxos sanguíneos e não produziu alteração na tensão de oxigênio do músculo cardíaco. Aponta também redução da frequência cardíaca produzida pela injeção de felipressina.

Oliveira, Gazola e Singi (2002) utilizando corações isolados e perfundidos de ratos, observaram que a felipressina nas doses maiores que 1.6 UI, diminuiu a frequência cardíaca e a força de contração miocárdica.

Com base nos apontamentos anteriores, é indispensável que a Odontologia tenha parâmetros científicos para responder esta questão. É preciso definir limites de segurança que permitam a utilização dos anestésicos locais associados aos vasoconstrictores nos pacientes portadores de moléstias cardiovasculares. Determinados procedimentos clínicos odontológicos, especialmente cirurgias de enxerto ósseo, implantes e remoção de terceiros molares impactados, necessitam de uma maior quantidade de tubetes de anestésicos. Não seria conveniente realizá-las sem a associação de um vasoconstrictor, pois poderíamos incorrer num excesso de anestésicos locais, com o conseqüente aumento de sua toxicidade sistêmica.

A literatura tem buscado responder esta questão, mas sempre de uma maneira empírica. A American Dental Association admite que a adrenalina seria o vasoconstrictor mais seguro para pacientes cardiovasculares, notadamente os hipertensos, aceitando como limite máximo de administração a dose de 56 µg (HERMANN; KONZELMAN; PRISANT, 2004). Esta quantidade está presente em três tubetes de anestésico local associados à adrenalina na concentração de 1:100.000. Alguns trabalhos tomam como referência este valor, estabelecendo que até três tubetes poderiam ser utilizados num paciente hipertenso, deixando à critério do Cirurgião-Dentista utilizar até mais um tubete ou simplesmente encerrar a sessão para atender o paciente em outra oportunidade (LITTLE, 2000).

Desta maneira, o presente trabalho teve como objetivo iniciar uma investigação mais detalhada da reatividade cardiovascular aos agentes vasoconstrictores, associados aos anestésicos locais, utilizando como grupo de estudo animais hipertensos renais. O modelo de hipertensão escolhido será o da hipertensão um-rim, um-clip (1R1C), descrito por Goldblatt, por ser um modelo cujo desenvolvimento se aproxima da hipertensão essencial exibida pelos seres humanos (LEENEN; MYERS, 1984).

Uma característica interessante da hipertensão é a sua marcante correlação com o sistema simpático. Embora não se conheça a causa da doença hipertensiva, e daí a sua denominação de “hipertensão essencial”, um dos

fatores bastante estudado é a hiperatividade simpática que ocorre nos animais hipertensos, bem como nos seres humanos (FARIA; SALGADO, 1992). Não se sabe se isto é causa ou consequência do processo hipertensivo, mas é fato que a atividade simpática está aumentada nos pacientes hipertensos (RAHN; BARENBROCK; HOUSBERG, 1999).

Seria, portanto, interessante, estudar a reatividade cardiovascular desta população aos agentes vasoconstrictores associados aos anestésicos locais, dando enfoque especial para a felipressina (octapressin), droga que não exhibe nenhum tipo de interação com receptores do sistema simpático.

2 Proposição

2 PROPOSIÇÃO

Em virtude do pequeno número de estudos na literatura que demonstram efeitos diretos dos vasoconstrictores, presentes nas soluções anestésicas locais, sobre a pressão arterial de populações portadoras de quadro hipertensivo não tratadas ou sob algum tipo de tratamento, o presente trabalho teve como objetivos:

- 1) Estudar os efeitos da adrenalina, injetada por via intravenosa, sobre a pressão arterial de animais normotensos, hipertensos renais 1R-1C e 1R-1C sob tratamento com o atenolol, droga de ampla utilização no controle da hipertensão essencial humana.
- 2) Estudar os efeitos da felipressina, injetada por via intravenosa, sobre a pressão arterial das mesmas populações de animais descritas anteriormente.
- 3) Comparar a efetividade de ambas e verificar eventuais diferenças entre as respostas aos dois agentes vasoconstrictores, correlacionando com seu uso na espécie humana em associação com os agentes anestésicos locais.

3 Material e Métodos

3 MATERIAL E MÉTODOS

1) ANIMAIS UTILIZADOS

Nos diversos grupos experimentais deste trabalho, foram utilizados ratos da cepa Wistar, machos, com peso corporal entre 140 e 320 g., provenientes do Biotério da Faculdade de Odontologia de Bauru e submetidos à dieta habitual, com livre acesso à ração e água.

2) PRODUÇÃO DA HIPERTENSÃO 1R1C

Ratos Wistar machos, pesando de 140 a 180 g. foram anestesiados com uma mistura, em igual proporção, de cloridrato de quetamina (Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda., Divisão Vetbrands Saúde Animal) e cloridrato de xilazina (Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda., Divisão Vetbrands Saúde Animal) (1 mL da mistura/ kg de peso) e tiveram o abdômen aberto, para a exposição do rim esquerdo. Um “clip” de prata com abertura de 0,25mm foi instalado ao redor da artéria renal esquerda, enquanto o rim direito foi removido cirurgicamente e a cavidade abdominal suturada em seguida. Todos os ratos receberam uma dose de pentabiótico veterinário para animais de pequeno porte (Fontoura Wyeth S.A.), num volume de 0,1 mL, ao final da cirurgia. Os animais controle foram de mesmo lote e peso que os anteriores, e não sofreram nenhum tipo de manipulação cirúrgica. Resultados anteriores, obtidos pelo Laboratório de Farmacologia Córdio-Vascular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), mostraram que animais submetidos apenas à nefrectomia unilateral direita, apresentam registros de pressão arterial e reatividade vascular semelhantes aos animais intactos (Faria e Salgado, 1992).

3) IMPLANTAÇÃO DOS CATÉTERES E REGISTRO DA PRESSÃO ARTERIAL

Para a medida direta da pressão arterial, os animais de todos grupos tiveram um cateter de polietileno PE-50 (Diâmetro Externo=0,97mm e Diâmetro Interno=0,58mm; Clay Adams) implantado em sua artéria carótida esquerda sob anestesia pela mistura de quetamina e xilazina, sendo essa cânula preenchida com solução fisiológica e ocluída na sua extremidade distal. Todos os experimentos foram realizados 28 dias após a implantação do “clip” de prata, período necessário para que o quadro hipertensivo estivesse bem caracterizado, com a pressão arterial

média dos animais acima de 150 mmHg, (Faria and Salgado, 1992). Nesta mesma oportunidade, os animais receberam também uma cânula de polietileno (PE-50) em sua veia jugular. Esta cânula venosa foi utilizada para injeção de drogas, enquanto que a cânula arterial foi utilizada para o registro direto da pressão arterial do animal. O experimento de medida de pressão arterial direta foi realizado com o animal anestesiado, logo após a implantação dos catéteres.

Para o registro da pressão arterial o cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão (Physiological Pressure Transducer – ADInstruments Pty. Ltd. – Australia) acoplado ao sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de Pressão arterial (ADInstruments Pty. Ltd), utilizando software adequado (Chart Pro – ADInstruments Pty. Ltd). Em medida basal de pressão arterial os animais do grupo 1R-1C que não apresentaram pressão média igual ou superior a 150 mmHg foram descartados.

Para o registro não invasivo da pressão arterial (medida indireta), os animais foram aquecidos em caixa de madeira, contendo lâmpada de 100W sob um alcapão. Após este procedimento, a cauda aquecida foi envolta por manguito pneumático conectado a um manômetro de mercúrio. A pressão aplicada ao manguito foi superior àquela esperada para o valor de pressão sistólica do animal. Quando o manguito era desinflado lentamente, a coluna de mercúrio sofria ligeira oscilação ao ser atingida a pressão equivalente à pressão sistólica do animal. Foram utilizados nos experimentos apenas os animais 1R-1C que apresentaram pressão sistólica igual ou superior a 150 mmHg.

4) TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Animais hipertensos 1R1C, com pressão arterial média igual ou superior a 150 mmHg, verificada por medida indireta, 15 dias após a implantação do “clip” de prata, foram tratados diariamente com atenolol (Cristália – Produtos Químicos e Farmacêuticos), na dose de 90 mg/kg/dia, administrados por “gavage” num volume de 1 mL/dia (Nobre et al., 2006).

5) GRUPOS EXPERIMENTAIS

a) Curvas dose-resposta à adrenalina: logo após à implantação dos cateteres arterial e venoso, os animais normotensos (controle), hipertensos 1R1C e hipertensos 1R1C tratados com atenolol, já conectados ao sistema de registro,

receberam injeções “in bolus” de adrenalina exógena (Adren® - Hipolabor Farmacêutica Ltda), aplicadas por via intravenosa, nas doses de 80, 160, 320, 640 e 1280 ng, diluídas em solução salina fisiológica. As injeções foram realizadas de forma aleatória, não existindo nenhuma seqüência específica para administração das diferentes doses, respeitando-se sempre um intervalo mínimo de 3 minutos após a estabilização da pressão arterial para administrar-se nova dose. Para cada dose administrada, fez-se a análise concomitante da alteração de frequência cardíaca produzida pela droga em teste. Ao final de cada experimento, neste e nos demais grupos experimentais, os animais foram sacrificados por dose excessiva da mistura anestésica.

b) Curvas dose-resposta à felipressina (octapressin): de modo semelhante aos demais grupos, animais normotensos (controle), hipertensos 1R1C e hipertensos 1R1C tratados com atenolol, receberam injeções “in bolus” de felipressina exógena, diluídas em solução salina fisiológica, aplicadas por via intravenosa nas doses de 0.5, 1, 2, 3 e 4 Unidades Internacionais – UI. Para cada dose administrada, fez-se a análise concomitante da alteração de frequência cardíaca produzida.

Em todos os grupos experimentais procedeu-se à análise da:

- 1) Menor resposta hipotensora obtida com a respectiva dose.
- 2) Maior resposta hipertensora obtida com a respectiva dose.
- 3) Frequência cardíaca média verificada ao longo de cada resposta.
- 4) Duração total da resposta, compreendendo o intervalo de tempo correspondente entre a injeção da droga e o retorno da pressão arterial aos seus valores basais pré-injeção.

6) SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS

Foram utilizadas as seguintes substâncias:

- a) cloridrato de quetamina (Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal)
- b) cloridrato de xilazina (Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal) pentabiótico veterinário para animais de pequeno porte (Fontoura Wyeth S.A.)
- c) atenolol (Cristália – Produtos Químicos e Farmacêuticos)
- d) adrenalina (Adren® - Hipolabor Farmacêutica Ltda)

-
- e) felipressina (fornecida pela Dentsply Pharmaceutical, fábrica de Catanduva - SP)
 - f) solução salina fisiológica

7) SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS

Ao final dos experimentos, os animais serão sacrificados pela administração de dose excessiva da mistura anestésica

8) ANÁLISE ESTATÍSTICA

Nos grupos experimentais em que mais de uma resposta foi mensurada num mesmo animal (curvas dose-resposta), foi utilizada análise de variância de medidas repetidas (Armitage and Berry, 1987) a um critério de classificação (Repeated Measures ANOVA One Way). Quando as curvas completas de dois ou mais grupos foram comparadas, utilizou-se a análise de variância de medidas repetidas a dois critérios de classificação (Repeated Measures ANOVA Two Ways).

Para comparação dos resultados de grupos independentes, foi utilizada a análise de variância a um critério de classificação (ANOVA One Way). Havendo diferença significativa entre as doses em cada curva ou entre grupos independentes e distribuição normal dos dados, a comparação entre os pares foi realizada pelo método de Holm-Sidak ou de Tuckey. Em casos onde não ocorreu distribuição normal, os dados foram analisados por testes não paramétricos como o teste de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis (Wallestein et al., 1980). O nível de significância estabelecido foi de 5%.

4 Resultados

4 RESULTADOS

1) Registros dos experimentos.

Apresentam-se, nas figuras abaixo, exemplos dos registros de pressão arterial direta realizados com o software Chart 5 Pro®, respectivamente, para os experimentos onde se fez a injeção intravenosa de adrenalina e de felipressina, em ratos normotensos.

Figura 1: Exemplo de registro de pressão arterial direta, obtida por meio do software *Chart 5 Pro®* em rato **normotenso**. As alterações de pressão observadas são decorrentes de injeções de diferentes doses de **adrenalina**. Escala do eixo vertical em mmHg. Escala do eixo horizontal em minutos.

Figura 2: Exemplo de registro de pressão arterial direta, obtida por meio do software *Chart 5 Pro®* em rato *normotenso*. As alterações de pressão observadas são decorrentes de injeções de diferentes doses de *felipressina*. Escala do eixo vertical em mmHg. Escala do eixo horizontal em minutos

2) Experimentos com injeção intravenosa de adrenalina

a) valores basais

Figura 3 – Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de adrenalina, em diferentes concentrações, em animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm (erro padrão da média).

Figura 4 - Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de adrenalina, em diferentes concentrações, em animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). ** $p < 0,01$. Média $\pm$ epm (erro padrão da média)

Figura 5 – Frequência cardíaca basal registrada durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de adrenalina, em diferentes concentrações, em animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). * $p < 0,05$. Média $\pm$ epm (erro padrão da média)

Uma vez introduzidos os catéteres na artéria carótida esquerda e na veia jugular direita, os animais, sob anestesia, foram conectados ao sistema de registro. Exemplos do registro final de experimentos com a injeção de adrenalina e de felipressina constam das **figuras 1 e 2**, respectivamente.

As médias dos valores de pressão arterial e de frequência cardíaca obtidos durante os primeiros cinco (5) minutos de experimento, quando ainda não havia sido realizada nenhuma injeção de adrenalina, estão representadas graficamente nas **figuras 3, 4 e 5**, exibidas nas páginas anteriores. Estes valores (basais) foram tomados como referência inicial e estão descritos na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1 – Experimentos com **adrenalina**. Valores basais da pressão arterial média, sistólica, diastólica e frequência cardíaca basal, obtidos durante os primeiros cinco (5) minutos de registro dos animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

	PA Média (mmHg)	PA Sistólica (mmHg)	PA Diastólica (mmHg)	FC Basal (bpm)
Normotensos (7)	121,40 $\pm$ 7,57	131,68 $\pm$ 7,34	108,42 $\pm$ 7,42	227,04 $\pm$ 9,81
1R-1C (7)	172,42 $\pm$ 4,88	188,08 $\pm$ 5,86	157,15 $\pm$ 3,99	219,35 $\pm$ 13,02
Tratados Atenolol (7)	157,14 $\pm$ 4,18	171,38 $\pm$ 4,29	143,34 $\pm$ 4,92	186,52 $\pm$ 9,72

Na **figura 4**, estes mesmos resultados foram expressos de forma a comparar os três grupos de animais. Pode-se verificar a existência de diferença significativa (**p<0,01) entre os grupos, para os valores registrados de pressão arterial média, sistólica e diastólica. O tratamento com atenolol não foi suficiente para reduzir de forma significativa estes valores de pressão dos animais **1R-1C tratados**, quando comparados com o grupo **1R-1C**. Verificou-se também que, tanto os animais **1R-1C tratados com atenolol** como os **1R-1C**, apresentaram valores de pressão arterial (média, sistólica e diastólica) significativamente maiores do que aqueles encontrados nos animais **normotensos** (**p<0,01).

Na **figura 5**, são apresentados os dados referentes à frequência cardíaca basal, registrada durante os primeiros cinco (5) minutos. Nota-se variação significativa (**p<0,01) com relação a este critério, quando comparamos os três grupos de animais. Nesta análise, o tratamento com atenolol reduziu de forma significativa

(* $p < 0,05$) a frequência cardíaca dos animais **1R-1C tratados** quando comparados com o grupo **1R-1C** e **normotensos**. Não foram encontradas diferenças entre a frequência cardíaca basal de animais **normotensos** e **1R-1C**.

b) Curvas dose-resposta

b.1 – Menor resposta hipotensora

Figura 6: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$

Figura 7: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Figura 8: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Menor Resposta Hipotensora

Figura 9: Curvas dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Nas figuras 6, 7, 8 e 9 anteriores são analisadas, por meio de curvas dose-resposta, as menores respostas hipotensoras produzidas pela injeção de doses pré-determinadas de adrenalina (80, 160, 320, 640 e 1280 ng). Pode-se verificar na **figura 6** que, nos **animais normotensos**, ocorreu diferença significativa (** $p < 0,01$) entre as respostas obtidas com as diferentes doses de adrenalina empregadas neste estudo. Nos demais grupos, não foram encontradas diferenças significativas (**figuras 7 e 8**). Na **figura 9**, quando se comparam as curvas dose-resposta obtidas para os diferentes grupos, também não se encontra diferença significativa entre elas. No entanto, pode-se observar uma certa tendência do grupo de **animais 1R-1C**

tratados com atenolol para menores respostas hipotensoras, ao passo que o grupo de animais *hipertensos renais 1R-1C* exibe respostas hipotensoras mais amplas, sobretudo com as menores doses.

b.2 – Maior resposta hipertensora

Figura 10: Curva dose-resposta para a *adrenalina*, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.

Figura 11: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.

Figura 12: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.

Maior Resposta Hipertensora

Figura 13: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol (90 mg/kg/dia)**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Nas **figuras 10, 11, 12 e 13** anteriores são analisadas, por meio de curvas dose-resposta, as maiores respostas hipertensoras produzidas pela injeção de diferentes doses de adrenalina (80, 160, 320, 640 e 1280 ng). Pode-se verificar nas **figuras 10, 11 e 12** que existe diferença significativa (** $p < 0,01$) entre as respostas obtidas com as diferentes doses, nos três grupos de animais, quando analisados individualmente. As curvas obtidas apresentam padrão sigmoide característico, como pode ser verificado nas figuras anteriores. Na **figura 13**, quando essas mesmas curvas são representadas em conjunto, comparando os três grupos, não se observa diferença significativa entre elas, parecendo apenas haver uma pequena

tendência para achatamento da curva dos **animais 1R-1C tratados com atenolol**, onde as menores doses provocam respostas ligeiramente maiores e, as maiores doses de adrenalina, respostas um pouco menores, embora não haja diferença significativa em comparação com as demais curvas.

b.3 – Frequência Cardíaca Média

Figura 14: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, analisando a frequência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 15: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, analisando a frequência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 16: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a frequência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 17: Curvas dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol (90 mg/kg/dia)**, analisando a frequência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.

Nas **figuras 14, 15, 16 e 17** anteriores são analisadas, por meio de curvas dose-resposta, as frequências cardíacas médias observadas no espaço de tempo compreendido entre a injeção intravenosa e o retorno da pressão arterial ao seu valor basal, para as diferentes doses de adrenalina (80, 160, 320, 640 e 1280 ng). Para proceder à descrição desses resultados, é importante recordar os dados da **Tabela 1**, onde podem ser observados os valores para a frequência cardíaca basal. Assim, os animais **normotensos** partiram de um frequência inicial de $227,04 \pm 9,81$ bpm, os **hipertensos 1R-1C** apresentaram $219,35 \pm 13,02$, enquanto que os **1R-1C tratados com atenolol**, tiveram $186,52 \pm 9,72$ bpm como frequência basal. Os resultados expressos nas **figuras 14 e 15**, referentes aos animais **normotensos e hipertensos 1R-1C**, mostram tendência para um discreto aumento da frequência cardíaca, de forma diretamente proporcional à dose de adrenalina empregada, sem haver, contudo, diferença significativa entre as respostas encontradas. Na **figura 16**, onde se encontram os dados relativos aos **animais 1R-1C tratados com atenolol**, percebe-se que a frequência cardíaca permaneceu praticamente inalterada, com ligeiro decréscimo quando da administração da dose de 1280 ng de adrenalina. No gráfico exibido na **figura 17**, quando se comparam as curvas dose-resposta relativas aos três grupos de animais, nota-se diferença significativa (** $p < 0,01$) entre elas. A análise estatística revela que a curva referente aos **animais 1R-1C tratados com atenolol** é significativamente diferente (* $p < 0,05$) daquela calculada para os **animais 1R1C e normotensos**. Por outro lado, não se observa diferença significativa entre as curvas de frequência cardíaca média dos animais **normotensos e hipertensos 1R-1C**.

b.4 – Duração da resposta

Figura 18: Curva dose-resposta para animais **normotensos**, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.

Figura 19: Curva dose-resposta para animais **hipertensos 1R-1C**, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 20: Curva dose-resposta para animais **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Figura 21: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.

Na **figura 18**, quando analisamos individualmente o grupo de animais **normotensos**, pode-se observar que as respostas provocadas pela injeção de adrenalina foram progressivamente mais duradouras, de forma diretamente proporcional à dose empregada. Verifica-se diferença significativa (** $p < 0,01$) com relação à duração da resposta produzida pelas diferentes doses. Na **figura 19**, quando os dados relativos aos animais **hipertensos 1R-1C** foram representados graficamente, encontramos padrão de respostas semelhante ao do grupo anterior (* $p < 0,05$). Na **figura 20**, representam-se os dados obtidos no grupo de animais **1R-1C tratados com atenolol** e os dados também indicam aumento da duração da resposta de forma diretamente proporcional à dose empregada. Entretanto, a menor duração verificada com a dose de 1280 ng, fez com que não houvesse diferença significativa entre as respostas, mudando ligeiramente o perfil da curva calculada.

Quando se comparam as curvas dos três grupos de animais (**figura 21**) pode-se perceber o grande aumento de duração da resposta, observado no grupo de animais **1R-1C tratados com atenolol** (** $p < 0,01$). O tempo de alteração da pressão arterial, verificado com a injeção de adrenalina neste último grupo de animais, praticamente dobrou. As curvas dose-resposta dos grupos de animais **normotensos** e **hipertensos 1R-1C** estão praticamente superpostas, revelando não haver diferença entre eles com relação a este quesito.

3) Experimentos com injeção intravenosa de felipressina

a) valores basais

Figura 22: Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de felipressina, em diferentes concentrações, em animais *normotensos*, *hipertensos 1R-1C* e *1R-1C tratados com atenolol* (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm (erro padrão da média).

Figura 23: Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de felipressina, em diferentes concentrações, em animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). ** $p < 0,01$. Média $\pm$ epm (erro padrão da média)

Felipressina

Figura 24: Frequência cardíaca basal registrada durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos onde se fez a injeção intra-venosa de felipressina, em diferentes concentrações, em animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). *Média ± epm (erro padrão da média).*

As médias dos valores de pressão arterial e de frequência cardíaca obtidos durante os primeiros cinco (5) minutos de experimento, quando ainda não havia sido realizada nenhuma injeção de felipressina, estão representadas graficamente nas **figuras 22, 23 e 24**, exibidas anteriormente. Estes valores (basais) foram tomados como referência inicial e estão descritos na **Tabela 2** seguinte.

Tabela 2 – Experimentos com **felipressina**. Valores basais da pressão arterial média, sistólica, diastólica e frequência cardíaca basal, obtidos durante os primeiros cinco (5) minutos de registro dos animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

	PA Média (mmHg)	PA Sistólica (mmHg)	PA Diastólica (mmHg)	FC Basal (bpm)
Normotensos (10)	110,58 $\pm$ 4,13	123,06 $\pm$ 4,40	96,19 $\pm$ 3,86	203,59 $\pm$ 6,46
1R-1C (5)	160,12 $\pm$ 2,40	179,28 $\pm$ 3,24	141,58 $\pm$ 2,69	176,02 $\pm$ 10,51
Tratados Atenolol (6)	149,81 $\pm$ 6,68	161,86 $\pm$ 6,93	136,38 $\pm$ 6,57	196,95 $\pm$ 7,54

Na **figura 22** exibida anteriormente, estão representados os dados relativos às Pressões Arteriais Média, Sistólica e Diastólica registradas nos primeiros cinco (5) minutos de cada experimento (basal). Na **figura 23**, estes mesmos dados estão dispostos de modo a permitir a comparação entre os três grupos de animais. Pode-se perceber que existe diferença significativa (**p<0,01) entre os mesmos, nos três quesitos analisados. A análise estatística indica que os valores encontrados nos animais **normotensos** são significativamente diferentes (*p<0,05) daqueles verificados nos animais **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol**. No entanto, não se observam diferenças significativas entre estes dois últimos grupos, revelando que o tratamento com atenolol não foi suficiente para diminuir a pressão arterial dos animais do grupo tratado. Na **figura 24**, estão representados os valores da frequência cardíaca basal, registrada nos primeiros cinco (5) minutos de cada experimento. Não se encontra diferença estatisticamente significativa entre os três grupos.

b) Curvas dose-resposta**b.1 – Menor resposta hipotensora**

Figura 25: Curva dose-resposta para a **felipressina** (doses expressas em Unidades Internacionais), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Menor Resposta Hipotensora

Figura 26: Curva dose-resposta para a **felipressina** (doses expressas em Unidades Internacionais), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 27: Curva dose-resposta para a *felipressina* (doses expressas em Unidades Internacionais), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Menor Resposta Hipotensora

Figura 28: Curvas dose-resposta para a **felipressina** (doses expressas em Unidades Internacionais), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

As **figuras 25, 26 e 27** anteriores mostram que a felipressina, nas doses empregadas neste estudo (0.5, 1, 2, 3 e 4 Unidades Internacionais – UI), não apresenta ação hipotensora significativa, em nenhum dos grupos de animais estudados. Da mesma maneira, quando se analisam as curvas dose-resposta dos três grupos de animais simultaneamente, não se observa entre elas nenhuma diferença significativa (**figura 28**).

b.2 – Maior resposta hipertensora

Figura 29: Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.

Figura 30: Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.

Figura 31: Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05.

Maior Resposta Hipertensora

Figura 32: Curvas dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R1C e 1R-1C tratados com atenolol (90 mg/kg/dia)**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

As **figuras 29, 30 e 31** mostram que a felipressina, nas doses empregadas neste estudo (0,5, 1, 2, 3 e 4 UI), apresenta ação hipertensora diretamente proporcional à dose empregada. Pode-se observar diferença estatisticamente significativa (** $p < 0,01$) entre as respostas produzidas, nas curvas dos grupos dos animais **normotensos e hipertensos 1R-1C (figuras 29 e 30, respectivamente)**. Também se observa diferença significativa (* $p < 0,05$) entre as respostas representadas na **figura 31**, na curva dose-resposta do grupo de animais **1R-1C tratados com atenolol**. Quando as curvas dos três grupos estudados são

comparadas (**figura 32**), não se observa diferença significativa entre elas. Entretanto, é nítido o achatamento da curva correspondente aos animais **1R-1C tratados com atenolol**, com diminuição visível da resposta máxima.

b.3 – Frequência cardíaca média

Figura 33: Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, analisando a frequência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01

Figura 34: Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos 1R-1C**, analisando a frequência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$

Figura 35: Curva dose-resposta para a **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a frequência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01

Frequência Cardíaca Média

Figura 36: Curvas dose-resposta para a *felipressina* (expressa em Unidades Internacionais – UI), injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a frequência cardíaca média observada ao longo da resposta pressora obtida. Número de animais entre parênteses (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Antes de proceder à descrição desses resultados, é importante recordar os valores expressos na **Tabela 2**, onde podemos observar a frequência cardíaca basal de cada um dos grupos. Assim, os animais **normotensos** partiram de uma frequência inicial de $203,59 \pm 6,46$ bpm; os **hipertensos 1R-1C**, de $176,02 \pm 10,51$, enquanto que os **1R-1C tratados com atenolol** apresentaram $196,95 \pm 7,54$ como frequência cardíaca inicial.

Os resultados mostrados pela **figura 33**, revelam que a felipressina, durante sua resposta pressora, diminui significativamente a frequência cardíaca média de animais **normotensos**, de maneira dose-dependente. Padrão semelhante de resposta pode ser encontrado na **figura 35**, onde estão representados os dados referentes aos animais **1R-1C tratados com atenolol** (** $p < 0,05$). Os animais **hipertensos 1R-1C**, ao contrário dos demais, apresentaram redução da frequência, em relação ao valor basal ($176,02 \pm 10,51$), durante as respostas às primeiras doses de felipressina. Porém, parece haver certa tendência para aumento de frequência cardíaca, com as maiores doses de felipressina empregadas (3 e 4 UI) (**figura 34**). Quando as três curvas são comparadas entre si (**figura 36**), pode-se notar um quase paralelismo entre os dados referentes aos animais **1R-1C tratados com atenolol** e **normotensos**. A análise estatística demonstra a existência de diferença significativa (* $p < 0,05$) entre elas, em todos os pontos da curva, com exceção da primeira dose (0.5 UI). As respostas dos animais **hipertensos 1R-1C** começam a se diferenciar daquelas obtidas nos animais **normotensos** nas doses maiores (3 e 4 UI), onde se observa diferença significativa entre as curvas (* $p < 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre as curvas de animais **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol**.

b.4 – Duração da resposta

Figura 37: Curva dose-resposta para animais **normotensos**, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 38: Curva dose-resposta para animais **hipertensos 1R-1C**, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 39: Curva dose-resposta para animais **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Duração da Resposta (Total)

Figura 40: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia), analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina** (expressa em Unidades Internacionais – UI). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

As **figuras 37, 38 e 39** revelam não haver diferença significativa com relação à duração das respostas pressoras, provocadas pela administração intravenosa de felipressina, respectivamente, nos animais **normotensos**, **hipertensos 1R-1C** e **1R-1C tratados com atenolol**. Quando as curvas dose-resposta correspondentes aos três grupos de animais são comparadas (**figura 40**), percebe-se proximidade muito grande entre os dados, não existindo diferenças significativas entre elas. No entanto, chama à atenção a grande duração média da resposta, por volta de 1000s, muito maior do que aquela verificada com as maiores doses de adrenalina.

4) Comparação das curvas dose-resposta obtidas com a injeção de adrenalina e felipressina

a) Ratos normotensos

Figura 41: Comparação entre as curvas de menor resposta hipotensora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **normotensos**.

Os resultados expressos na **figura 41** mostram que a **adrenalina**, sobretudo nas menores doses empregadas neste estudo, provocou diminuição da pressão arterial dos animais **normotensos**. Com a dose de 320 ng, foi possível observar uma diminuição da ordem de $15,63 \pm 2,49$ mmHg. Esta foi a máxima redução de pressão arterial verificada com as injeções intravenosas de **adrenalina**. A **felipressina**, por outro lado, provocou redução máxima de $4,63 \pm 1,81$ mmHg, com a dose de 3 UI. Se compararmos esta máxima redução da pressão arterial obtida com estas duas drogas, notamos diferença estatisticamente significativa (** $p < 0,01$) entre elas. Desta forma, a **adrenalina** é capaz de provocar respostas hipotensoras, ao contrário da **felipressina**, que apresenta pouca ou nenhuma ação nesse sentido.

Figura 42: Comparação entre as curvas de maior resposta hipertensora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **normotensos**.

Os resultados expressos na **figura 42** indicam que a **adrenalina** foi capaz de provocar resposta máxima aparente de $59,35 \pm 1,48$ mmHg, com a dose de 1280 ng. No caso da **felipressina**, esta resposta máxima foi da ordem de $50,38 \pm 4,27$ mmHg, com a dose de 4 UI. Comparando estas máximas respostas hipertensoras, não se percebe nenhuma diferença estatística significativa entre elas ($p=0,10$). Desta forma, pode-se afirmar que a **adrenalina** e a **felipressina**, com as doses empregadas neste estudo, não apresentam diferenças significativas no que diz respeito à máxima resposta hipertensora.

Figura 43: Comparação entre as curvas de frequência cardíaca média registradas durante as respostas à injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **normotensos**.

Os dados mostrados pela **figura 43** indicam que a **adrenalina** apresenta tendência não significativa para elevar a frequência cardíaca, com o aumento da dose empregada. De maneira totalmente oposta, a **felipressina**, quando injetada por via intravenosa, reduz a frequência cardíaca de forma significativa (** $p < 0,01$) e proporcional à dose empregada.

Figura 44: Comparação entre as curvas de duração da resposta pressora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **normotensos**.

Os dados expressos na **figura 44** mostram que a **adrenalina**, com o aumento da dose, apresenta aumento significativo (** $p < 0,01$) da duração da resposta pressora. Ao contrário, a **felipressina** parece exibir tendência para diminuição da duração da resposta, com pouca variação entre as doses. No entanto, chama à

atenção a duração da resposta pressora produzida pelas injeções de **felipressina**. Comparando a duração máxima da resposta provocada pela **felipressina** ($1366,66 \pm 202,30$ s, produzida com dose de 0,5 UI), com aquela provocada pela **adrenalina** ($231,57 \pm 16,42$ s, produzida com a dose de 1280 ng), nota-se diferença significativa (** $p < 0,01$) entre ambas.

b) Ratos hipertensos 1R-1C

Figura 45: Comparação entre as curvas de menor resposta hipotensora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **hipertensos 1R-1C**.

Os dados expressos na **figura 45** indicam que a **adrenalina** e a **felipressina** mantiveram, nos animais **hipertensos 1R-1C**, o mesmo padrão de resposta

verificada nos animais **normotensos**. A **adrenalina** apresenta resposta máxima hipotensora da ordem de $27,03 \pm 11,78$ mmHg, com a dose de 160 ng, enquanto que a **felipressina** apresenta máxima resposta hipotensora de $4,94 \pm 1,93$ mmHg, com a dose de 1 UI. Comparando estas duas respostas, não existe diferença estatisticamente significativa entre ambas ($p=0,07$), embora possa perceber-se visualmente a maior tendência hipotensora da adrenalina.

Figura 46: Comparação entre as curvas de maior resposta hipertensora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **hipertensos 1R-1C**.

Os dados expressos na **figura 46** indicam que, nos animais **hipertensos 1R-1C**, a **adrenalina** e a **felipressina** produzem respostas hipertensoras dependentes da dose empregada. A curva correspondente à **felipressina** parece haver chegado à resposta máxima, ao passo que aquela da **adrenalina** ainda mostra indícios de que doses maiores pudessem produzir respostas ainda maiores. O valor máximo obtido para a **adrenalina** foi de $60,94 \pm 6,04$ mmHg, com a dose de 1280 ng, enquanto que para a **felipressina**, a resposta máxima foi de $49,56 \pm 4,93$, com a dose de 3 UI. Comparando estas duas respostas, não se observa diferença estatisticamente significativa entre ambas ($p=0,20$).

Figura 47: Comparação entre as curvas de frequência cardíaca média registradas durante as respostas à injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **hipertensos 1R-1C**.

Os dados expressos pela **figura 47** indicam que a **adrenalina**, nos animais **hipertensos 1R-1C**, apresenta tendência dose dependente para aumentar a frequência cardíaca média. A **felipressina**, ao contrário do que havia ocorrido com os animais **normotensos**, provoca elevação significativa da frequência cardíaca (**p<0,01) nos animais **hipertensos 1R-1C**, apenas com a maior dose empregada neste estudo (4 UI). Aparentemente, com maiores doses de **felipressina**, parece haver maior tendência para aumentar a frequência cardíaca.

Figura 48: Comparação entre as curvas de duração da resposta pressora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **hipertensos 1R-1C**.

Os dados expressos na **figura 48** indicam que a **adrenalina** apresenta padrão significativo ($*p < 0,05$) de aumento da duração da resposta pressora, ao passo que a **felipressina** não exibe alterações significativas. Chama à atenção a prolongada duração da resposta pressora produzida pela injeção intravenosa de **felipressina**. Esta substância apresenta pico de duração da resposta com a dose de 1UI (1334 ± 135 s), enquanto que a **adrenalina** apresenta duração máxima com a

dose de 640 ng ($241,69 \pm 32,54$ s). Comparando estes dois valores, notamos diferença significativa (** $p < 0,01$) entre eles.

c) Ratos 1R-1C tratados com atenolol

Figura 49: Comparação entre as curvas de menor resposta hipotensora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **1R-1C tratados com atenolol**.

Os resultados expressos na **figura 49** indicam que tanto a **adrenalina** como a **felipressina** produziram respostas hipotensoras muito pequenas, no grupo de animais **1R-1C tratados com atenolol**. Segundo a análise estatística, estas

respostas não foram dose-dependentes, não havendo variação significativa das respostas com as diferentes doses empregadas, tanto de **adrenalina** como de **felipressina**.

Figura 50: Comparação entre as curvas de maior resposta hipertensora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **1R-1C tratados com atenolol**.

Os resultados expressos na **figura 50** indicam que a **adrenalina** e a **felipressina** produziram respostas hipertensoras dose dependentes, no grupo de animais **1R-1C tratados com atenolol**. A resposta máxima provocada pela injeção de **adrenalina** foi da ordem de $50,92 \pm 7,29$ mmHg, com a dose de 1280 ng. Com a

felipressina, a máxima resposta hipertensora foi de $34,28 \pm 6,95$ mmHg, com a dose de 4 UI. Nota-se que a curva obtida com as injeções de **felipressina** parece já haver atingido resposta máxima, ao contrário daquela para a **adrenalina**. No entanto, quando se comparam essas respostas máximas, não se observa diferença significativa entre elas ($p=0,13$).

Figura 51: Comparação entre as curvas de frequência cardíaca média registradas durante as respostas à injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **1R-1C tratados com atenolol**.

Os resultados expressos na **figura 51** indicam que a **adrenalina** não provocou nenhuma alteração significativa de frequência cardíaca média, nos animais **1R-1C tratados com atenolol**, ao longo das respostas produzidas pelas diferentes

doses. No entanto, a **felipressina** demonstrou padrão dose dependente significativo (** $p < 0,01$) de redução da frequência cardíaca, atingindo redução máxima com a dose de 3 UI.

Figura 52: Comparação entre as curvas de duração da resposta pressora provocadas pela injeção intravenosa de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **1R-1C tratados com atenolol**.

Os resultados expressos na **figura 52** indicam que a **adrenalina** e a **felipressina** apresentam curvas dose-resposta com padrões semelhantes. Em ambos os grupos não foram encontradas diferenças significativas ao longo das doses administradas, quando se analisa o aspecto duração da resposta. Chama à atenção a duração prolongada das respostas provocadas pela injeção de **felipressina**, quando comparada com todas as doses empregadas de **adrenalina**. A maior duração de resposta provocada pela **adrenalina** foi de $602,61 \pm 90,24$ s, com a dose de 640 ng, ao passo que, no caso da **felipressina** foi de $1220 \pm 172,88$ s, com a dose de 2 UI. Quando se comparam estas máximas respostas, nota-se diferença significativa (** $p < 0,01$) entre elas. Desta maneira, a **felipressina**, em comparação com a **adrenalina**, parece produzir respostas pressoras muito mais duradouras nos animais **1R-1C tratados com atenolol**,

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

A presença de drogas vasoconstrictoras associadas aos anestésicos locais é importantíssima, no contexto da Odontologia e da Medicina. Muitos dos procedimentos médicos e odontológicos não poderiam ser realizados a contento, se não houvesse drogas capazes de manter o anestésico no local de sua aplicação.

Apesar da designação de “anestésicos locais”, tais substâncias não exercem seus efeitos apenas no local onde foram administradas. Como todas as substâncias injetadas no organismo, sofrem processo de absorção, passando à corrente sanguínea e distribuindo-se por todas as células do corpo.

Anestésicos do tipo “éster” são metabolizados rapidamente no plasma ou nos próprios tecidos do organismo, especialmente no fígado. As enzimas responsáveis por esse processo são chamadas genericamente de “esterases”, sendo a colinesterase plasmática, provavelmente, a principal delas (RANG et al., 2007a; CATTERALL; MACKIE, 2006). Desta forma, tais anestésicos não são apropriados aos procedimentos odontológicos de média e longa duração.

Em função disso, outro tipo de anestésico é preconizado para a prática da Odontologia. Trata-se do tipo “amida”, caracterizado por uma ligação amida entre a parte aromática e o nitrogênio secundário ou terciário terminal da molécula (RANG et al., 2007a). Aparentemente, não existem enzimas capazes de metabolizar este tipo de anestésico no tecido onde foi infiltrado ou mesmo no plasma. Assim sendo, seu efeito farmacológico é mais prolongado.

No entanto, mesmo com essa peculiaridade, essa droga do tipo amida é ainda absorvida e levada ao fígado, onde sofre processo final de metabolismo, sendo normalmente desalquilada e, posteriormente, hidrolisada (ARTHUR, 1987). Até o momento desta reação hepática, levada a efeito pelas enzimas do citocromo P450, esta molécula de anestésico ainda mantém suas propriedades bloqueadoras dos canais de sódio. Isso significa que, durante seu trajeto do local da infiltração até as células do fígado, esta droga pode ser distribuída para outras regiões do organismo que possuam tais canais. Em decorrência de sua elevada lipossolubilidade (CATTERALL; MACKIE, 2006), essas moléculas anestésicas ultrapassam com facilidade as barreiras teciduais, podendo penetrar no sistema nervoso central, exercendo efeitos bloqueadores nos canais de sódio presentes

nesta região. O mesmo pode ser esperado para outras áreas do corpo que contenham esses canais, tais como as células do sistema de condução cardíaco.

Diante dessas considerações, fica claro que uma quantidade exagerada de anestésicos na corrente sanguínea pode ser fatal, levando o paciente à convulsões ou mesmo, parada cardíaca (CATTERALL; MACKIE, 2006).

Ressalta-se assim, a importância de substâncias que limitem a absorção sistêmica dessas drogas, realizando um duplo papel: aumentar sua permanência na área, o que aumentaria a duração e o efeito anestésico, mas, principalmente, retardar sua absorção sistêmica, o que aumentaria sobremaneira sua segurança. É importante também recordar que, com exceção da cocaína, todos os demais anestésicos locais em uso clínico são, por si, vasodilatadores, o que facilita ainda mais sua absorção sistêmica (RANG et al., 2007a).

Neste ponto, com essas finalidades anteriormente descritas, se incluem as drogas vasoconstrictoras. Ressaltamos aqui a importância dessas substâncias como fator de segurança para a anestesia local.

Contudo, essas drogas vasoconstrictoras, embora tenham o papel de constrictar os vasos e retardar a absorção sistêmica dos anestésicos locais, serão também eventualmente absorvidas, caindo na corrente sanguínea e sendo distribuídas para todos os tecidos. Da mesma maneira que constrictam os vasos da área onde foram infiltradas, poderão constrictar outros vasos pelo corpo, aumentando a resistência periférica ao fluxo de sangue e, muitas vezes, diminuir o aporte sanguíneo para determinados tecidos. Tais fatos poderiam ser preocupantes, especialmente nos pacientes portadores de doenças cardiovasculares, onde a isquemia fosse um fator complicador do processo. Incluiríamos aqui os casos de hipertensão, doenças vasculares cerebrais isquêmicas, isquemia miocárdica, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, doenças ateroscleróticas, entre tantos outros.

Ainda que sejam absorvidas, são necessárias algumas considerações. Primeiramente, tais agentes vasoconstrictores poderiam ser metabolizados no próprio tecido onde foram infiltrados e, se isso ocorresse, não haveria efeitos sistêmicos significativos. Por outro lado, se não forem destruídos no tecido onde são aplicados, seria importante considerar a quantidade total de vasoconstrictores administrada por infiltração. Sempre é oportuno recordar a clássica relação dose-efeito preconizada pela Farmacologia, que estabelece claramente que o efeito final

dependerá da ligação da droga ao seu receptor e que, na grande maioria das vezes, será proporcional à quantidade de substância administrada.

A ligação da droga ao seu receptor é outro aspecto importante a ser considerado. Receptores presentes em grande número pelos diversos tecidos do corpo, poderiam ser mais facilmente “encontrados” por drogas que se liguem especificamente a eles. Tal é o caso dos receptores adrenérgicos, distribuídos amplamente por todos os órgãos e tecidos, incluindo importantes áreas do sistema nervoso central e as terminações nervosas simpáticas. Tais receptores, uma vez ativados por agonistas adrenérgicos, poderiam produzir uma gama imensa de efeitos sistêmicos, descrita por Walter Cannon em 1915 e chamada por este pesquisador de “reação de alarme”, preparando o indivíduo para a “luta ou fuga” (COOPER, 2008). Desta maneira, teríamos vasoconstricção periférica, dilatação dos brônquios, aumento da frequência e da força de contração da musculatura miocárdica, hiperglicemia, contração da cápsula esplênica e dilatação dos vasos responsáveis pela nutrição da musculatura esquelética, dentre outros efeitos sistêmicos (RANG et al., 2007d).

Limitamo-nos à descrição desses efeitos simpáticos, pois são os eventos mais importantes que poderiam influenciar direta ou indiretamente todo o sistema cardiovascular. A consequência direta e imediata da ligação de drogas agonistas aos receptores adrenérgicos seria o aumento da pressão arterial, taquicardia e vasoconstricção periférica, com aumento da pressão de perfusão de certos tecidos e, eventualmente, em áreas onde a circulação esteja comprometida, poderia ainda ocorrer insuficiente fluxo sanguíneo, levando a problemas isquêmicos como o acidente vascular cerebral (AVC) e o infarto do miocárdio (WESTFALL; WESTFALL, 2006).

A adrenalina e a noradrenalina são hormônios produzidos pela medula da glândula supra-renal, liberadas também durante a “reação de alarme” e responsáveis por grande parte dos efeitos sistêmicos decorrentes da estimulação simpática. A adrenalina é ainda um neurotransmissor produzido e liberado em várias regiões do sistema nervoso central, enquanto que a noradrenalina é o neurotransmissor presente em quase todas as fibras simpáticas pós-ganglionares. Suas ações farmacológicas dependem diretamente de sua ligação com os receptores α e β adrenérgicos (RANG et al., 2007 b).

São hoje conhecidos alguns subtipos de receptores α e β , como os receptores α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 e β_3 (WESTFALL; WESTFALL, 2006). A localização específica de cada um dos subtipos, bem como a afinidade de uma substância por cada um deles, determina o efeito farmacológico final. Sabe-se, por exemplo, que os receptores α_1 estão localizados na musculatura lisa dos vasos de resistência e que a ligação de agonistas é responsável pela vasoconstricção. Dentre seus subtipos, parece que o α_{1A} é aquele predominante na musculatura lisa de artérias e veias, sendo o principal responsável pela vasoconstricção. O subtipo α_{1D} ao que tudo indica é o receptor predominante na aorta e coronárias, promovendo sua constricção quando estimulado por agonistas (WESTFALL; WESTFALL, 2006).

Os receptores α_2 foram originalmente descritos como pré-sinápticos, sendo responsáveis pela sinalização de “feedback” negativo na fenda sináptica noradrenérgica, diminuindo a liberação do transmissor. Atualmente, reconhece-se a presença do subtipo α_{2B} na parede muscular de artérias e arteríolas, participando também da resposta vasoconstrictora (WESTFALL; WESTFALL, 2006).

No coração, o subtipo presente de forma predominante é o β_1 . A ligação de agonistas com este receptor aumenta a frequência e a força de contração miocárdica. Outro subtipo de receptor adrenérgico que merece algum comentário é o β_2 , localizado especialmente nos vasos responsáveis pela nutrição dos músculos esqueléticos, onde se incumbe da vasodilatação, indispensável para a atividade muscular da reação de alarme. Este subtipo de receptor também pode ser encontrado na musculatura lisa dos brônquios, promovendo relaxamento muscular e dilatação brônquica (RANG et al., 2007 b).

Retornando aos agentes vasoconstrictores associados aos anestésicos locais, seria importante fazer alguns comentários sobre a adrenalina, uma das substâncias utilizadas nesse estudo. Este fármaco é considerado agonista inespecífico para os receptores adrenérgicos, possuindo capacidade de ligar-se a todos os subtipos de receptores (RANG et al., 2007d). Consequentemente, os efeitos farmacológicos decorrentes de sua administração seriam tão amplos quanto aqueles produzidos pelo estímulo simpático generalizado. Obviamente, deve-se levar em consideração a dose administrada, quando se pensa na magnitude desse efeito, lembrando sempre que o efeito final será proporcional a essa dose.

Não existe consenso na literatura sobre a quantidade máxima de adrenalina que poderia ser administrada a um paciente portador de doença cardiovascular. Trabalhos recentes, com base no “Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure” (JNC7, 2004), amparado pela “American Heart Association”, aconselham o uso da adrenalina, como agente vasoconstrictor associado aos anestésicos locais. Segundo este guia de conduta, uma dose de até 56 µg de adrenalina poderia ser considerada segura para pacientes portadores de doenças cardiovasculares, especialmente hipertensos (HERMANN; KONZELMAN; PRISANT, 2004). Sua indicação como agente vasoconstrictor de escolha se deve ao fato da sua ligação com os receptores β_2 da musculatura lisa dos vasos que nutrem os músculos esqueléticos. Graças a isso, a adrenalina pode apresentar ação vasodilatadora nesses segmentos vasculares. Assim, embora apresente intensa atividade vasoconstrictora periférica, além de aumentar a frequência e força de contração do miocárdio, ela é capaz de acrescentar mais um fator ao jogo de forças que estabelece a pressão arterial: a dilatação dos leitos vasculares presentes nos músculos esqueléticos. Essa dilatação contribui para diminuir a resistência periférica total, diminuindo a pressão diastólica e fazendo com que a pressão arterial média não se eleve significativamente (WESTFALL; WESTFALL, 2006).

A noradrenalina, por não apresentar ação expressiva nos receptores β_2 , teria efeito muito mais intenso sobre a pressão arterial. Desta forma, nos pacientes portadores de doenças cardiovasculares, seria preferível utilizar a adrenalina ao invés da noradrenalina (LITTLE, 2000).

Contudo, outros agentes vasoconstrictores estão disponíveis no mercado e poderiam ser empregados com certas vantagens nessa população especial de pacientes. Dentre eles, inclui-se a felipressina, um derivado sintético da vasopressina (*2-(L-Phenylalanine)-8-L-lysinevasopressin*). Esta substância provoca vasoconstricção por se ligar aos receptores V_{1a} para a vasopressina, largamente distribuídos pela musculatura lisa de capilares, arteríolas e vênulas. Apresenta a grande vantagem de não interagir com os receptores adrenérgicos, não aumentando desta maneira a atividade simpática (OLIVEIRA; GAZOLA; SINGI, 2002; JACKSON, 2006).

Tal como qualquer outro agente injetado no organismo, esta substância também será absorvida e levada pela circulação a todos os tecidos e células.

Entretanto, como se trata de um peptídeo análogo à vasopressina, pode ser inativado por peptidases teciduais. Sabe-se que a vasopressina apresenta meia-vida em torno de 17 a 35 minutos. Logo, espera-se que este peptídeo sintético seja, em parte, metabolizado pelo próprio tecido onde foi infiltrado (JACKSON, 2006). Quando absorvido pela corrente sanguínea, da mesma forma que a adrenalina, este agente também poderia provocar a constrição de outros leitos vasculares, levando aos mesmos problemas de isquemia.

Sua grande vantagem nesse caso é a de não se ligar aos receptores β_1 cardíacos, não promovendo taquicardia. Essa característica é muito interessante, especialmente para os pacientes com problemas cardiovasculares, destacando-se dentre eles os portadores de arritmia cardíaca. Existem referências na literatura mostrando que grandes doses de adrenalina podem produzir contrações ventriculares prematuras, levando a arritmias muitas vezes sérias (WESTFALL; WESTFALL, 2006; LITTLE, 2000). Isso raramente é visto com as doses convencionais de adrenalina administradas a humanos, mas a condição de isquemia miocárdica pode facilitar o aparecimento dessas crises (LITTLE, 2000). Ressalta-se assim a importância clínica de agentes vasoconstrictores não adrenérgicos alternativos e de estudos que procurem comparar sua ação farmacológica com a dos agentes convencionais.

O presente trabalho analisou os efeitos da adrenalina e da felipressina sobre a pressão arterial de animais normotensos, hipertensos 1R-1C e 1R-1C tratados cronicamente com atenolol (90 mg/kg/dia). Tais agentes vasoconstrictores foram administrados por injeção intravenosa, em animais sob anestesia, e a pressão arterial direta foi registrada por intermédio de software específico. Com relação à pressão arterial aqui registrada, algumas considerações são necessárias antes de discutirmos os resultados desse trabalho. Certamente, sob essas condições experimentais, a anestesia com ketamina e xilazina contribuiu para certa redução da pressão arterial registrada, provavelmente por mecanismos de ação centrais (LUNA et al., 2000). Esta condição, no entanto, foi comum a todos os grupos experimentais, igualando essa possível interferência. A manutenção da anestesia com injeção de pequenas doses da mistura, a cada 30 minutos, permitiu a estabilidade do registro de pressão ao longo do experimento.

Com relação aos demais determinantes da pressão arterial, devemos considerar que a adrenalina ou a felipressina poderiam alterar a pressão arterial por

interferir direta ou indiretamente com o débito cardíaco, por promover alteração da resistência periférica, ou por agir em receptores centrais responsáveis pelo controle cardiovascular.

Como sabemos, a pressão arterial poderia ser definida, em termos numéricos, como o produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico (débito cardíaco), multiplicado pela resistência periférica total ao fluxo de sangue (GUYTON; HALL, 2006; ROCHA E SILVA JR., 1973). Desta forma, todo agente capaz de aumentar o trabalho do coração ou capaz de promover vasoconstricção periférica, poderia elevar a pressão arterial. De maneira oposta, a vasodilatação e bradicardia diminuiriam a pressão arterial. Pensando nos dois agentes utilizados nesse estudo, verificamos que a adrenalina promove vasoconstricção periférica, por atuar nos receptores α_{1A} e α_{2B} , presentes nas paredes dos vasos de resistência, além de apresentar efeito inotrópico e cronotrópico positivo, aumentando a frequência e a força de contração cardíaca (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Desta maneira, a adrenalina é capaz de incrementar todos os componentes da fórmula que define o valor numérico da pressão arterial, contribuindo para um aumento significativo da mesma. Apresenta apenas um atenuante: sua atuação em receptores β_2 dos vasos que irrigam a musculatura esquelética, promovendo intensa vasodilatação e, com isso, contribuindo para diminuir a resistência periférica total. Atuando dessa forma, sua ação vasoconstrictora em α_{1A} e α_{2B} é contrabalançada pela ação vasodilatadora em β_2 , diminuindo de certa forma o peso do componente “resistência periférica total” na determinação do valor da pressão arterial. Apresenta, contudo, como já discutido nos parágrafos anteriores, forte ação inotrópica e cronotópica positiva sobre o coração, pela sua ligação com receptores do subtipo β_1 . Considerando a via de administração utilizada nesse trabalho, seria improvável uma ação da adrenalina, injetada por via intravenosa, em estruturas do sistema nervoso central, em função da enorme polaridade apresentada pela molécula, o que praticamente impede o cruzamento da barreira hemato-encefálica (WESTALL; WESTFALL, 2006).

No caso da felipressina, não existe nenhum tipo de ação cardíaca inotrópica ou cronotrópica direta. Este agente somente é capaz de promover vasoconstricção periférica, graças à sua interação com receptores do tipo V_{1A} , de vasopressina. Assim, teoricamente, este peptídeo sintético dependeria apenas de sua ação vasoconstrictora para promover alterações da pressão arterial. Ações

diretas no sistema nervoso central não podem ser descartadas; a vasopressina pode modular as atividades autonômicas centrais responsáveis pelo controle da frequência cardíaca e da pressão arterial (JACKSON, 2006). Acredita-se que a felipressina possua padrão semelhante de comportamento farmacológico. No entanto, dada a sua curta meia-vida, a via de administração que foi utilizada nesse trabalho e sua característica peptídica, parece haver certa dificuldade em atingir as estruturas centrais, promovendo qualquer tipo de alteração na pressão arterial por mecanismos dependentes do sistema nervoso central.

Outro ponto a ser discutido nesse trabalho é o modelo de hipertensão experimental utilizado. O modelo um-rim, um clip (1R-1C) idealizado por Goldblatt na década de 50, é inicialmente dependente da renina liberada pelos rins. A instalação do “clip” de prata com abertura de 0,25 mm na artéria renal esquerda e a remoção cirúrgica do rim contralateral, faz com que a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal sejam bastante reduzidos, inicialmente. Como resposta a esses eventos, o rim remanescente libera renina, enzima que promove a conversão do angiotensinogênio plasmático em angiotensina I. Este peptídeo, por sua vez, sob a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), é transformado em angiotensina II, um potente agente vasoconstrictor que exerce forte ação constrictora sobre a arteríola eferente renal, aumentando assim a pressão de filtração no glomérulo. Com a constrição da arteríola eferente, ocorre grande redução do fluxo sanguíneo pelos capilares peritubulares, o que aumenta a reabsorção de sódio e água. Desta maneira, com a retenção de líquido, este modelo de hipertensão experimental passa a ser volume-dependente, pois a filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal são normalizados às custas do aumento de volume líquido corporal e do aumento da pressão arterial sistêmica (FARIA, 1990; FARIA; SALGADO, 1992).

Estudos anteriores, realizados no Laboratório de Farmacologia Cardiovascular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, mostraram que a abertura de 0,25 mm era aquela que permitia a manutenção do animal por um período máximo de 60 dias. Aberturas maiores produziam hipertensão muito discreta e, aberturas menores, provocavam a morte dos animais por insuficiência renal aguda. Trata-se, portanto, de um modelo experimental de preparo relativamente fácil, de baixo custo, que se aproxima bastante da hipertensão essencial humana (LEENEN; MYERS, 1984).

Por outro lado, escolheu-se o tratamento da hipertensão com atenolol, por ser este um dos principais fármacos utilizados no controle da doença humana. Este estudo procurou aplicar um modelo e um delineamento experimental que se aproximasse das reais condições clínicas encontradas pelo Cirurgião-Dentista nas suas atividades. O atenolol é um antagonista seletivo para os receptores adrenérgicos β_1 cardíacos. Por ser uma droga bastante hidrofílica, dificilmente atinge concentrações significativas no sistema nervoso central. Logo, suas ações são eminentemente periféricas (WESTFALL; WESTFALL, 2006; SIEGEMUND, 1997). Tem sido bastante empregado para controle da pressão arterial em humanos, com bons resultados, associado ou não a diuréticos.

O esquema terapêutico com atenolol, utilizado nos ratos 1R-1C no presente estudo, foi o mesmo empregado por Nobre et al. (2006) em ratos 2R-1C. Naquele trabalho, o emprego do atenolol na dose de 90 mg/kg diários por “gavage”, durante 15 dias, foi suficiente para normalizar a pressão arterial dos animais tratados, quando comparados com animais que não receberam tratamento.

Os experimentos do presente trabalho foram agrupados em função da droga vasoconstrictora utilizada nas injeções intravenosas. Inicialmente foram apresentados os experimentos realizados com a adrenalina. Nota-se, pelos resultados expressos nas figuras 3 e 4, que o tratamento com atenolol, segundo o esquema terapêutico descrito, não foi suficiente para reduzir de forma significativa a pressão arterial média, sistólica e diastólica dos animais 1R-1C tratados. No entanto, pelo exposto na figura 5, esse mesmo grupo de animais teve sua frequência cardíaca basal reduzida de forma significativa, o que implica ter ocorrido algum tipo de bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos. Ao que parece, este bloqueio não foi suficiente para, de forma isolada, diminuir significativamente a pressão arterial desse grupo de animais. O modelo experimental utilizado por Nobre et al. (2006) foi diferente daquele utilizado no presente estudo e, esta diferença poderia justificar insucesso do tratamento com a dose de atenolol aqui empregada. Em muitos pacientes humanos, o bloqueio isolado dos receptores β_1 adrenérgicos também não é suficiente para, de forma isolada, controlar a pressão arterial. Frequentemente se recorre à associação com diuréticos para um melhor controle dos pacientes hipertensos. Independentemente do sucesso ou não do tratamento, o fato aparente é que houve bloqueio significativo dos receptores cardíacos, mostrado pela

diferença significativa da frequência cardíaca basal entre normotensos/ hipertensos e animais 1R-1C tratados com atenolol.

As figuras 6, 7, 8 e 9 seguintes procuraram verificar a ação vasodilatadora da adrenalina, primariamente mediada por receptores do tipo β_2 adrenérgicos. Como seria de se esperar, a curva correspondente aos animais 1R-1C tratados com atenolol não apresentou diferença significativa com relação à curva dos animais normotensos. Aspecto interessante a ser observado na figura 9 é a ligeira tendência, não significativa, para maiores respostas hipotensoras nos animais 1R-1C. Segundo os dados apresentados, esta tendência parece ser antagonizada pelo tratamento por 15 dias com atenolol. Este aspecto necessita de maiores estudos para sua confirmação, pois não existem relatos na literatura que proponham a presença em vasos de resistência ou a participação de receptores β_1 adrenérgicos em mecanismos vasodilatadores. Outra hipótese é a de que o atenolol, na dose empregada nesse estudo, possa ter também bloqueado receptores do subtipo β_2 . Anderson (1982), em estudo sobre a farmacologia de agonistas e antagonistas dos β receptores adrenérgicos, afirma que o atenolol exerce ações antagonistas seletivas, mas não específicas dos receptores β_1 . Em doses mais altas, este bloqueio pode ser não seletivo. Como não foram encontradas diferenças significativas entre elas, esse resultados apresentados podem ser considerados como simples acaso.

As figuras 10, 11, 12 e 13 mostraram que a adrenalina foi igualmente efetiva, nos três grupos de animais, promovendo respostas hipertensoras muito semelhantes. Notamos uma quase superposição das curvas correspondentes aos animais normotensos e hipertensos 1R-1C. Faria (1990) demonstrou que leitos arteriais isolados de animais 1R-1C exibiram maior sensibilidade à noradrenalina administrada de forma exógena, atribuindo esse fato a um possível aumento de espessura da parede muscular das artérias e arteríolas. No presente trabalho, os resultados obtidos apontam para uma resposta hipertensora global semelhante entre os dois grupos de animais, normotensos e hipertensos 1R-1C. No caso presente, certamente outros fatores, além da reatividade vascular, devem ser levados em consideração para a determinação da pressão arterial. Embora não tenha se tenha encontrado diferença significativa, quando se analisam as curvas mostradas na figura 13, pode-se perceber certo achatamento das respostas obtidas nos animais 1R-1C tratados com atenolol. Chama à atenção a aparente diminuição da resposta

máxima, que poderia ser explicada pelo bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos cardíacos, levando à diminuição do trabalho realizado pelo coração e, conseqüentemente, reduzindo a resposta pressora.

Nas figuras 14, 15, 16 e 17, encontram-se expressos os valores para a frequência cardíaca média verificada ao longo da resposta pressora às diferentes doses de adrenalina. Quando analisadas individualmente, as curvas dose-resposta não mostraram alterações significativas. No entanto, quando se comparam os três grupos de animais, percebe-se o menor valor de frequência cardíaca, a cada resposta pressora, exibido pelos animais 1R-1C tratados com atenolol. Certamente, esta diminuição se deve ao bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos cardíacos, mostrando a efetividade do bloqueio com a dose administrada. Este bloqueio efetivo ajuda a explicar a tendência para diminuição da resposta máxima hipertensora, verificada na figura 13. Sempre é importante lembrar que o parâmetro analisado nesse trabalho é pressão arterial sistêmica, sujeita a inúmeros controles reflexos, periféricos e centrais. Fica muito difícil isolar um dos componentes reguladores dessa resposta e atribuir a ele determinada ação, esquecendo dos demais fatores que estão envolvidos nesse mecanismo regulatório.

As figuras 18, 19, 20 e 21 expressam dados interessantes, pois indicam a duração da resposta pressora verificada em cada grupo de animais. Quando analisadas individualmente, percebe-se aumento significativo de duração dose-dependente, com exceção da curva correspondente aos animais 1R-1C tratados com atenolol. Mesmo assim, se desconsiderarmos a duração da resposta para a última dose do estudo (1280 ng), existe diferença visível entre os valores obtidos. O resultado mais interessante é aquele mostrado pela figura 21, onde as curvas dose-resposta dos três grupos são comparadas. Nota-se um grande aumento da duração da resposta pressora após o bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos. Relembrando dados já discutidos anteriormente, há um menor valor para a frequência cardíaca a cada resposta pressora (quando comparado com os demais grupos), um aparente achatamento da resposta pressora total (ligeiro aumento de resposta para as doses menores e diminuição para as doses maiores), uma tendência aparente para diminuição da resposta hipotensora (figura 9), além de um grande aumento na duração total da mesma. Estes dados em conjunto podem levar a uma suposição

interessante: o tratamento com atenolol, com bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos, poderia levar a um aumento de expressão de receptores α ?

O aumento da expressão desse último tipo de receptores poderia explicar porque as respostas hipotensoras são menores, porque as respostas hipertensoras são maiores, com as menores doses e, finalmente, porque as respostas pressoras são mais duradouras. Poderíamos supor que, as menores respostas hipertensoras seriam mais dependentes da vasoconstrição, enquanto que as maiores respostas, dependeriam da atividade cardíaca, bloqueada pelo atenolol.

Outra hipótese que poderia explicar os resultados obtidos seria a do bloqueio inespecífico dos receptores β adrenérgicos. O atenolol, na dose empregada, poderia também bloquear os receptores β_2 adrenérgicos, localizados na parede dos vasos que nutrem a musculatura esquelética. Esses receptores, quando ativados, promovem vasodilatação e diminuição da resistência periférica total. Caso fossem também antagonizados pelo atenolol, poder-se-ia explicar porque esses animais tratados tiveram menor resposta hipotensora (bloqueio da vasodilatação), maior resposta hipertensora com as doses iniciais de adrenalina (pelo bloqueio da vasodilatação) e, ainda porque a duração da resposta pressora foi mais prolongada (não haveria vasodilatação compensatória).

Dentre as duas hipóteses aventadas, acreditamos que o bloqueio inespecífico dos receptores β adrenérgicos seja a mais plausível. Novos estudos poderiam ser delineados para compreender melhor esse mecanismo.

Passando à análise dos experimentos realizados com a injeção intravenosa de felipressina, verificamos nas figuras 22 e 23 que o atenolol, nas doses administradas, também não foi capaz de reduzir de forma significativa a pressão arterial dos animais 1R-1C tratados, quando comparados aos hipertensos 1R-1C, em concordância com o que foi verificado no grupo de experimentos com adrenalina. De modo semelhante, a figura 24 mostra que a frequência cardíaca basal dos animais 1R-1C tratados não foi alterada de forma significativa, o que indica ausência de efetividade do bloqueio β adrenérgico.

Nas figuras 25, 26, 27 e 28 seguintes, pode-se verificar que a felipressina praticamente não produz nenhuma resposta hipotensora, não exibindo, portanto, nenhuma atividade vasodilatadora. Esta propriedade não se modificou, independentemente do grupo analisado.

As figuras 29, 30 e 31, indicam que a felipressina também foi capaz de promover respostas hipertensoras dose-dependentes, em todos os grupos estudados. Quando as três curvas são comparadas (figura 32), ainda que não se encontre diferença estatisticamente significativa entre elas, parece evidente o achatamento das respostas hipertensoras verificadas com as maiores doses de felipressina nos animais 1R-1C tratados com atenolol. Isto poderia indicar que certo bloqueio da população de receptores β adrenérgicos está ocorrendo, apesar de não termos notado redução da frequência cardíaca basal. Outro detalhe bastante interessante é que a felipressina, teoricamente, para exercer suas ações farmacológicas, ligar-se-ia exclusivamente a receptores do subtipo V_{1A} , para a vasopressina. Contudo, os resultados mostrados por esta figura, parecem indicar certa dependência dos receptores β adrenérgicos para que seus efeitos hipertensores se manifestem. Este detalhe pode ser notado com as maiores doses de felipressina empregadas. Seriam essas respostas pressoras da felipressina, sobretudo aquelas para as grandes doses, dependentes da atividade cardíaca? Existem indícios de que a vasopressina poderia liberar catecolaminas a partir da medula da supra-renal, bem como de que poderia modular a atividade autonômica central responsável pelo controle da frequência cardíaca e da pressão arterial (JACKSON, 2006). Assim ocorrendo, o bloqueio dos receptores β adrenérgicos verificado neste grupo de animais 1R-1C tratados com atenolol, poderia diminuir este componente “indireto” da ação da felipressina.

A figura 33 mostra que a felipressina, em ratos normotensos, reduziu de forma significativa a frequência cardíaca média verificada ao longo de cada resposta. Jackson (2006) indica que a vasopressina pode provocar redução do débito e da frequência cardíaca, mas afirma que tais efeitos são indiretos, resultado da vasoconstrição das coronárias, com conseqüente redução de fluxo sanguíneo coronariano, além da alteração do tônus simpático e vagal. Os resultados apresentados nesse trabalho parecem estar de acordo com essa observação.

Na figura 34, contudo, os animais hipertensos 1R-1C parecem exibir padrão completamente diferente de resposta. Sua frequência cardíaca diminui em comparação com a frequência basal ao início do experimento, com as primeiras doses de felipressina. No entanto, tende a aumentar de forma exponencial com as maiores doses (3 e 4 UI). Kawano et al. (1997) afirmam não existirem evidências

convincentes da participação da vasopressina na gênese ou manutenção da hipertensão essencial humana. Aparentemente, pelos resultados aqui apresentados, durante a hipertensão 1R-1C entram em cena mecanismos capazes de aumentar a frequência cardíaca em resposta às injeções de grandes doses de felipressina ou, por outro lado, mecanismos que bloqueiem a ação cronotrópica negativa da felipressina. Parece que, na hipertensão, a felipressina está impedida de diminuir a frequência cardíaca, em relação ao valor basal. Essa diminuição da frequência é bastante evidente na curva correspondente aos animais normotensos. O mesmo impedimento pode ser verificado na curva de animais 1R-1C tratados com atenolol. Se nos recordarmos que o tratamento, aparentemente, foi ineficaz, poderíamos considerar estes animais tratados como hipertensos 1R-1C, uma vez que sua pressão arterial não foi normalizada pelo atenolol. Desta forma, os resultados do presente trabalho apontam para um possível mecanismo, na hipertensão 1R-1C, bloqueador das ações da vasopressina e de seus análogos.

Analisando em conjunto os dados das figuras 32 e 36, vemos que o grupo de animais hipertensos 1R-1C foi o único a apresentar, com as doses de 3 e 4 UI, grande resposta hipertensora e aumento de frequência cardíaca em relação ao valor basal. Os demais grupos apresentaram aumento de pressão com queda de frequência cardíaca, em relação ao valor basal. Poder-se-ia pensar de início, nesses dois grupos, na hipótese de bradicardia reflexa em decorrência do aumento de pressão. Entretanto, se repararmos nas figuras 13 e 17, que retratam experimentos semelhantes realizados com a injeção de adrenalina, veremos que os animais normotensos e hipertensos, apesar do aumento de pressão provocado pela adrenalina, apresentaram tendência para aumento da frequência cardíaca. Desta maneira, essa hipótese de bradicardia reflexa poderia ser deixada de lado ou minimizada. Ao que tudo indica, esse efeito cronotrópico negativo é devido, de fato, à ação da felipressina, de forma direta ou indireta.

Assim, poderíamos pensar na hipótese de ação indireta, imaginando que a felipressina promoveria inibição da atividade simpática para o coração, ou então, aumento da atividade vagal. Os dados aqui obtidos poderiam sinalizar que, na vigência da hipertensão 1R-1C, este efeito bloqueador simpático ou modulador vagal estariam impedidos, por algum mecanismo próprio da hipertensão. Nesse caso, estaríamos assumindo que o tratamento com atenolol não influenciou de forma nenhuma essa resposta. Os animais 1R-1C tratados com atenolol partiram de uma

freqüência basal por volta de 196 bpm e, com a dose de 3 UI, mostraram redução da freqüência cardíaca média para cerca de 180 bpm. No caso dos animais normotensos, a freqüência basal era de aproximadamente 203 bpm e, com a dose de 3 UI, caiu para cerca de 135 bpm. Se considerarmos que os valores basais dos dois grupos são bastante semelhantes (196 e 203 bpm), a redução de freqüência ocorrida nos animais normotensos foi muito mais significativa do que a ocorrida nos animais tratados. Assim, poderíamos concluir que o tratamento com atenolol, um conhecido bloqueador dos receptores β_1 adrenérgicos, impediu a queda de freqüência cardíaca vista nos animais normotensos. Isso seria um absurdo do ponto de vista farmacológico, pois o bloqueio desses receptores, classicamente, diminui a freqüência cardíaca. Portanto, em função do absurdo dessa proposição, podemos concluir que o tratamento com atenolol não influiu, de forma nenhuma nesses resultados. Assim sendo, os resultados obtidos podem ser interpretados como provenientes de animais hipertensos 1R-1C.

As figuras 37, 38, 39 e 40 analisam a duração da resposta pressora decorrente da injeção de felipressina. Não foram encontradas diferenças significativas entre as respostas obtidas dentro de cada grupo nem tampouco quando se comparam os grupos experimentais. O único detalhe que chama à atenção, em todos os grupos, é a duração extremamente longa da resposta, mostrando efeito hipertensor bastante prolongado (aproximadamente 1000 s em média).

Passamos, em seguida, à comparação dos efeitos da adrenalina e da felipressina no mesmo grupo de animais. Analisando primeiramente os animais normotensos, notamos pela figura 41 que a adrenalina exerce algum tipo de efeito hipotensor, ao passo que a felipressina pouco ou nenhum efeito aparenta. Quando se comparam as respostas máximas, percebe-se diferença significativa entre elas. Esse efeito hipotensor, como já discutimos, é decorrente da ligação da adrenalina com receptores adrenérgicos do subtipo β_2 . A felipressina, em princípio, liga-se a receptores não adrenérgicos do subtipo V_{1A} , próprios para a vasopressina, distribuídos amplamente pelos leitos vasculares. Assim, os resultados do presente estudo estão de acordo com o conhecimento atualmente descrito pela literatura.

Na figura 42, podemos comparar o efeito hipertensor de ambas as substâncias. Notamos que não existe diferença significativa entre as maiores respostas hipertensoras conseguidas, o que indica que adrenalina e felipressina

produzem respostas de magnitude semelhante. Embora estas substâncias exerçam suas ações farmacológicas pela ligação com populações diferentes de receptores, o efeito pressor provocado por ambas é semelhante. Nota-se, apenas, quando se comparam as duas curvas, que aquela referente à adrenalina parece ainda não haver atingido a resposta máxima, ao contrário do que pode ser visto com a felipressina, embora não exista diferença significativa entre ambas.

Quando comparamos a ação da adrenalina e da felipressina em animais normotensos, no que diz respeito ao efeito sobre a frequência cardíaca, vemos que as duas apresentam perfis opostos. A adrenalina tende a aumentar a frequência cardíaca, com o aumento das doses, ao passo que a felipressina diminui de forma significativa, conforme mostram os resultados desse trabalho. Já discutimos anteriormente que esse efeito da felipressina pode ser indireto, decorrente da constrição do leito coronariano (com conseqüente redução de fluxo sanguíneo) ou por ação central, alterando o tônus simpático e vagal. Oliveira, Gazola e Singi (2002) já haviam verificado redução significativa da frequência cardíaca de corações isolados de ratos com a dose de 1,6 UI, além de redução da força de contração utilizando dose maior (5,5 UI). Maxwell (1965) descrevendo os efeitos cardiovasculares “in vivo” da felipressina em coração de cão, também já havia notado efeito inotrópico e cronotrópico negativo. A hipótese também levantada por Oliveira (2002) para explicar os efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos, toma por base o trabalho de Agata et al. (1999), que mostra redução de fluxo sanguíneo coronariano e diminuição da tensão tissular de oxigênio durante anestesia, em cães.

Ainda na figura 44, quando comparamos a duração total da resposta pressora, verificamos que a duração do efeito pressor da felipressina é imensamente maior do que aquele produzido pela adrenalina, como já comentado anteriormente nessa discussão. Jackson (2006) aponta que as ações antidiuréticas da vasopressina injetada por via muscular ou subcutânea, podem perdurar por até 8 horas. Contudo, quando administrada por via oral, é rapidamente destruída pela tripsina; além disso, peptidases teciduais, particularmente nos rins e fígado podem metabolizar essa substância, resultando em meia vida de 17 a 35 minutos. No presente trabalho, como as injeções foram realizadas por via intravenosa, a prolongada resposta hipertensora pode ser conseqüência da dificuldade de remover esta substância da ligação com seu receptor. Isto provavelmente se deve à falta de mecanismos para sua destruição enzimática junto aos receptores vasculares ou de

proteínas transportadoras que removam o ligante da fenda sinática. Sabe-se que o “turnover” de mediadores peptídicos é muito mais lento do que os mediadores convencionais e, além disso, não existem mecanismos capazes de recapturá-los para o terminal pré-sináptico, exigindo assim, nova síntese do transmissor (RANG et al., 2007c). Os resultados do presente trabalho parecem estar de acordo com essas observações.

A figura 45, na parte relativa aos experimentos realizados com animais hipertensos 1R-1C, mostra ações hipotensoras da adrenalina semelhantes às aquelas verificadas nos animais normotensos. Nesta mesma figura fica também evidente que a felipressina, neste grupo de animais, não apresenta ações vasodilatadoras ou hipotensoras significativas, a exemplo do que ocorreu com os animais normotensos.

Analisando neste grupo de animais hipertensos 1R-1C a máxima resposta hipertensora produzida pelos dois agentes vasoconstrictores (figura 46), não se encontra diferença significativa entre as respostas máximas de ambas as curvas, muito embora pareça, à primeira vista, que a curva da felipressina já tenha atingido seu máximo, ao contrário do que se observa com a adrenalina. No entanto, os resultados do presente trabalho permitem afirmar que não existem diferenças entre as respostas máximas, indicando que a felipressina e a adrenalina são igualmente eficazes nesta população de animais.

Na análise relativa à frequência cardíaca média (figura 47), percebe-se que a adrenalina mostra tendência não significativa para aumentá-la, em relação ao valor basal registrado no início do experimento. Já a felipressina, nas doses iniciais, promove ligeira queda da frequência, se comparada com os valores basais. No entanto, como já discutido anteriormente, as doses maiores de felipressina (3 e 4 UI) aumentam significativamente a frequência. Da mesma maneira que foi descrito na discussão dos quesitos anteriores, não se encontrou diferença estatística significativa entre as respostas máximas das duas curvas, de maneira que o resultado final comparativo de ambas, no que diz respeito à frequência cardíaca máxima produzida, não parece ter importância fisiológica.

Com relação à duração da resposta pressora, o efeito da felipressina é expressivamente mais duradouro do que aquele verificado com a adrenalina, também nessa população de animais. Uma possível explicação para isso, como já discutido anteriormente, seria a ausência de mecanismos enzimáticos ou de transportadores específicos junto aos receptores, para a remoção do mediador.

Nas figuras seguintes (49, 50, 51 e 52) são comparados os efeitos da adrenalina e felipressina em ratos 1R-1C tratados com atenolol. Não foram verificadas diferenças com relação ao efeito hipotensor, extremamente limitado para ambos os agentes, indicando que o comportamento farmacológico de ambos é semelhante, sem diferenças significativas. Com relação ao efeito hipertensor, embora não se encontre diferença significativa entre os valores máximos das duas curvas, é nítido o achatamento da resposta na curva da felipressina.

Com relação à frequência cardíaca, ambos os agentes vasoconstrictores apresentaram tendência para diminuição desse parâmetro cardiovascular, no grupo de animais tratados, sem diferença significativa entre as respostas para ambos.

No que diz respeito à duração da resposta, o mesmo fato verificado para os demais grupos de animais também aqui ficaram evidentes. A ação da felipressina é significativamente mais duradoura (** $p < 0,05$) do que aquela da adrenalina, nesta população de animais. As curvas para cada agente vasoconstrictor, nas doses empregadas, mostraram certo paralelismo, tendo a da curva da felipressina praticamente o dobro da duração do que a da adrenalina.

Ainda é importante fazer mais uma consideração com relação ao intervalo de doses de adrenalina e de felipressina utilizadas nos experimentos do presente trabalho. Um tubete de anestésico local com a concentração de 1:100.000, apresenta 18 µg de adrenalina. O intervalo de doses aqui empregado foi de 0,08 µg a 1,2 µg, injetados por via intravenosa em ratos com aproximadamente 300g de peso corporal. No entanto é preciso considerar que a dose presente em um tubete é 15 vezes maior do que a dose máxima aqui empregada, mas que o peso médio de um adulto jovem humano é cerca de 230 vezes maior do que o de um rato. Além do mais, a via de administração utilizada neste trabalho foi por via intravenosa, ao contrário daquilo que normalmente se realiza em Odontologia com os tubetes de anestésicos locais. Portanto, pode-se considerar bastante seguro utilizar dois a três tubetes de anestésicos locais contendo adrenalina como vasoconstrictor, na concentração de 1:100.000, conforme preconizam alguns autores, mesmo em pacientes portadores de doenças cardiovasculares (HERMANN, 2004; LITTLE, 2000).

Com relação à felipressina, o intervalo de doses aqui utilizado foi de 0.5 a 4 UI. Cada tubete de prilocaína associada à felipressina contém 0.054 UI de felipressina. A dose máxima aqui administrada foi setenta e quatro (74) vezes maior

do que aquela que existe em um (1) tubete de anestésico. Considerando ainda que o peso corporal médio de um homem adulto é cerca de 30 vezes maior do que o de um rato, e de que esta droga foi administrada ao rato por via intravenosa, ao contrário do que ocorre com um tubete de anestésico, estes resultados indicam a enorme margem de segurança deste vasoconstrictor, na forma como é comercializado.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho permitem concluir que:

- 1) A felipressina, agente vasoconstrictor presente nas soluções anestésicas locais associada à prilocaína, apresentou efeito hipertensor sistêmico semelhante ao verificado para a adrenalina, mesmo na população de animais hipertensos 1R-1C.
- 2) A felipressina, não apresentou praticamente ações vasodilatadoras.
- 3) Ao contrário da adrenalina, a injeção de felipressina diminuiu a frequência cardíaca, especialmente na população de ratos normotensos. Nos ratos hipertensos, o aumento de frequência só foi visível com doses altas desse agente. Extrapolando esse resultado para populações humanas, diríamos que esse agente vasoconstrictor pode ser benéfico para diminuir o desconforto produzido pela taquicardia, decorrente do estresse do procedimento odontológico.
- 4) A felipressina, em todas as populações de animais estudadas, apresentou efeito hipertensor muito mais duradouro do que aquele produzido pela adrenalina, mesmo em pequenas doses. A duração da ação hipertensora não foi diferente em animais normotensos ou hipertensos. Portanto, a utilização de baixas doses desse agente pode ser interessante como vasoconstrictor alternativo em pacientes portadores de doenças cardiovasculares.
- 5) Nos animais tratados com atenolol, a felipressina apresentou tendência para menores respostas hipertensoras, sem alteração da frequência cardíaca. Estes resultados sugerem que esse vasoconstrictor seja bastante seguro em populações recebendo este tipo de medicação anti-hipertensiva.
- 6) Em função das doses de felipressina empregadas nesse estudo e da via pela qual foram administradas aos animais, parece ficar claro que a dose presente em um tubete de anestésico local é extremamente baixa, apresentando grande margem de segurança, inclusive para populações portadoras de doenças cardiovasculares.

Referências

REFERÊNCIAS

- Agata H, Ichinohe T, Kaneko Y. Felypressin-induced reduction in coronary blood flow and myocardial tissue oxygen tension during anesthesia in dogs. *Can J Anaesthesiol* 1999; 46: 1070–5.
- Anderson KE. Aspects of the pharmacology of beta-adrenoceptor agonists and antagonists. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1982;76 (supplement): S12-S19.
- Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research, 2th ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1987.
- Arthur, GR. Pharmacokinetics. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 165-186.
- Bader JD, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of cardiovascular effects of epinephrine on hypertensive dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:647–53.
- Castillo EF, Valencia I, Bobadilla RM, Villalon CM, Castillo C. *Alpha Methylnoradrenaline-induced contractions in rat aorta are mediated via alpha 1D adrenoceptors*. *Fundam Clin Pharmacol*. 1997;11(4):339-45.
- Catterall WA, Mackie K. Local Anesthetics. In *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th edition, McGraw-Hill, 2006, pp 369-386.
- Cecanho R, De Luca LA Jr, Ranali J. *Cardiovascular effects of felypressin*. *Anesth Prog*. 2006 Winter;53(4):119-25.
- Cooper SJ. From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite* 51 (2008) 419–427
- Covino BG. Toxicity and sistemic effects of local anesthetics agents. In *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp 187-212.
- Faria, FAC. Interação entre a angiotensina e o sistema nervoso simpático periférico na hipertensão um-rim, um clip [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, FMRP/USP.1990.
- Faria FAC, Salgado MCO. Facilitation of noradrenergic transmission by angiotensin in hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19(suppl II):II-30-II-35.
- Glick M. The new blood pressure guidelines: a digest. *JADA*, Vol. 135, May 2004.
- Guyton AC, Hall JE. Overview of the Circulation; Medical Physics of Pressure, Flow, and Resistance. In *Textbook of Medical Physiology*, 11th Edition. Elsevier Saunders 2006.
- Haas DA. An Update on Local Anesthetics in Dentistry. *J Can Dent Assoc* 2002; 68(9):546-51
- Herman WW, Konzelman Jr JL, Prisant LM. New national guidelines on hypertension - A summary for dentistry. *JADA*, Vol. 135, May 2004, 576-84
- Herman WW and Konzelman JL. Angina: an update for dentistry. *J Am Dent Assoc* 1996;127;98-104.

Inagawa, M, Ichinohe T, Kaneko Y. Felypressin, but Not Epinephrine, Reduces Myocardial Oxygen Tension After an Injection of Dental Local Anesthetic Solution at Routine Doses. *J Oral Maxillofac Surg* 68:1013-1017, 2010

Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th edition, McGraw-Hill, 2006. p. 771-788.

JNC6. "The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC6). U. S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program 1997. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/jnc6/jnc6_archive.pdf

JNC7. "The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC 7). U. S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. 2004. Disponível em: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/index.htm.

Kawano Y, Matsuoka H, Nishikimi T. *et al.* The role of vasopressin in essential hypertension: Plasma levels and effects of the V₁ receptor antagonist OPC-21268 during different dietary sodium intakes. *Am. J. Hypertens.*, 1997, 10:1240-1244.

Leenen FHH, Myers MG. Pressor mechanisms in renovascular hypertensive rats, In de Jong W (ed): *Handbook of Hypertension*, Volume 4, Experimental and Genetic Models of Hypertension. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1984, pp 24—53.

Little JW. The impact on dentistry of recent advances in the management of Hypertension. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:591-9

Luna SPL, Nogueira CS, Cruz ML, Massone F, Castro GB. Romifidine or xylazine combined with ketamine in dogs premedicated with methotrimeprazine - *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.* vol.37 n.2 São Paulo 2000

Maxwell GM. The cardiovascular effects of octapressin. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1965; 158: 17—23.

Meechan JG, Thomason JM, Rattray DTR, Parry G. The use of dental local anesthesia in cardiac transplant patients. *J Dent Res* 1997;76:abstract 1125, 154.

Niwa H, Sato Y, Matsuura H. Safety of dental treatment in patients with previously diagnosed acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:35-41.

Nobre F Silva CAA, Coelho EB, Salgado HC, Fazan Jr. R. Antihypertensive agents have different ability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. *Am J Hypertens*, 2006; 19:1079—1083

Oliveira NS, Gazola R, Singi G. Effects of vasoconstrictors used in local anesthesia upon isolated rat heart. *Pharmacological Research*, Vol. 46, No. 1, 2002, p. 15-18.

Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M. *The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension*. *J Hypertens* 1999;17:S11-4.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ(a). Local anaesthetics and other drugs affecting sodium channels. In *Pharmacology*. Elsevier, 2007, p. 638-644.

-
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ(b). Chemical mediators and the autonomic nervous system. *In Pharmacology*. Elsevier, 2007, p. 131-143.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ(c). Peptides and proteins as mediators. *In Pharmacology*. Elsevier, 2007, p. 256-264.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ(d). Noradrenergic transmission. *In Pharmacology*. Elsevier, 2007, p. 168-188.
- Rhodus NL, Little JW. Dental management of the patient with cardiac arrhythmias: An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:659-68.
- Rocha e Silva Jr. M. Hemodinâmica e a física da circulação. *In Fisiologia da Circulação*, EDART São Paulo – Livaria Editora, 1973, p. 1-36.
- Rose LF, Mealey B, Minsk L, Cohen DW. Oral care for patients with cardiovascular disease and stroke. *J Am Dent Assoc* 2002;133:37S-44S.
- Siegemund M. Oral anti-hypertensive drugs and anaesthesia. *Baillikre's Clinical Anaesthesiology*, Vol. 11, No. 4, December 1997 p. 731.
- Singh P, Lee JS. Cardiovascular and Central Nervous System Toxicity of Local Anesthetics - Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain, Vol 17, No 1 (March), 1998: p 18-23
- Sun S, Weil MH, Tang W, Kamohara T, Klouche K. *Alpha methylnorepinephrine, a selective alpha2-adrenergic agonist for cardiac resuscitation*. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 37, Issue 3, March 2001, Pages 951-956
- Wallenstein S, Zucker CL, Fleiss JL. *Some statistical methods in circulation research*. *Circ. Res.* 1980; 47:1-9
- Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th edition, McGraw-Hill, 2006. p. 237-295.