UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

ELIZANDRA PACCOLA MORETTO DE ALMEIDA

**Estudo dos efeitos da injeção intravascular de drogas
vasoconstritoras associadas a anestésicos locais, sobre a pressão
arterial de ratos hipertensos renais e fumantes passivos**

BAURU
2012

ELIZANDRA PACCOLA MORETTO DE ALMEIDA

**Estudo dos efeitos da injeção intravascular de drogas
vasoconstritoras associadas a anestésicos locais, sobre a pressão
arterial de ratos hipertensos renais e fumantes passivos**

Dissertação apresentada a Faculdade de
Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Estomatologia
e Biologia oral - Área de concentração: Biologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria

Versão Corrigida

BAURU
2012

M817e

Moretto-Almeida, Elizandra Paccola
Estudo dos efeitos da injeção intravascular de
drogas vasoconstritoras associadas a anestésicos
locais, sobre a pressão arterial de ratos hipertensos
renais e fumantes passivos / Elizandra Paccola
Moretto de Almeida. – Bauru, 2012.
145 p. : il. ; 31cm.

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

Orientador: Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso
de Faria

Nota: A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

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

Assinatura:

Data:

Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em
Animais, da FOB-USP
Protocolo nº: 010/2010
Data de aprovação: 05/05/2010

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Euricléia Aparecida Paccola Moretto e Horácio Moretto Filho, que me deram não somente a vida, mas principalmente educação, caráter e condições para estudar e chegar até aqui.

Ao meu marido André Lombardi de Almeida, por sua extensa paciência, pelo seu amor, por estar sempre disposto a me ajudar em qualquer situação e, principalmente, pelo seu apoio que me deixa mais forte para superar os desafios e dificuldades. E à sua família que está sempre torcendo por mim.

Ao meu filho amado, Lucas, que ainda está na barriga, mas que vai nascer no mês seguinte da minha defesa.

Aos meus queridos irmãos, Ediza Paccola Moretto e Otávio Paccola Moretto, por sempre me apoiarem e estarem ao meu lado.

E aos meus familiares que se preocupam e me encorajam a seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por me iluminar e guiar em todos os passos da minha vida.

Ao meu orientador, professor Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria, pela oportunidade oferecida, pela amizade e pelo bom convívio nestes anos de trabalho. Com ele tive a oportunidade de enriquecer meu conhecimento, com suas argumentações científicas e sugestões, e aprender muito com seu exemplo de professor humano, que se preocupa com os alunos e a faculdade.

Em especial à Camila de Assis Fleury, minha amiga de mestrado, muito competente, solícita e dedicada. Agradeço pelo convívio e apoio durante o desenvolvimento da pesquisa. Sua ajuda foi muito importante para que esse trabalho fosse realizado.

Agradeço a todos os colegas do curso, pela convivência durante os anos de mestrado e àqueles que direta ou indiretamente me ajudaram na elaboração desta pesquisa.

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

Aos funcionários das disciplinas de Farmacologia e Fisiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, em especial ao Thiago José Dionísio que, por ser um excelente técnico, me auxiliou nos experimentos e na obtenção dos mais variados materiais, e à Vera Lúcia Rufino, por seu auxílio às questões burocráticas.

À Profa. Dra. Sandra Lia do Amaral Cardoso, da Faculdade de Ciências da UNESP/ Campus Bauru, que nos emprestou seu laboratório e o aparelho para medida de pressão indireta dos ratos.

A todos funcionários do biotério, que me ajudaram na manipulação dos animais e me cederam um espaço para eu colocar os ratos para fumar diariamente durante minha pesquisa.

Agradeço ao colega e graduando, Lucas Ferreira de Almeida, pela importantíssima ajuda no tratamento diário dos ratos, quando eu não pude ir para Bauru aos finais de semana.

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

Às amigas Flávia, Daniela e Susana pelos momentos divertidos que passamos juntas e pela paciência nas horas de estresse e desabafo.

Aos colegas de trabalho do UBAS, que muitas vezes me apoiaram e resolveram problemas na minha ausência.

Às amigas e primas Renata, Paty, Dany, Carol e Débora pela amizade sólida e verdadeira, pela nossa alegre e tranquila convivência, pela energia positiva e pelo carinho.

A todos vocês, o meu muito obrigada!!

***“A vida nos oferece todas as peças para a montagem da felicidade.
Mas nem todos se dispõem à tarefa de encaixá-las”.***

Horácio Moretto

RESUMO

O anestésico local é o medicamento mais utilizado na Odontologia e sua associação com vasoconstrictores aumenta a duração da anestesia, diminuindo seus efeitos sistêmicos. A hipertensão e o tabagismo são freqüentes na população, sendo responsáveis por complicações sistêmicas. A felipressina, por não interferir com receptores simpáticos, poderia ser um vasoconstrictor indicado para pacientes hipertensos. O objetivo deste trabalho foi estudar a reatividade cardiovascular de animais simultaneamente hipertensos e fumantes passivos aos agentes vasoconstrictores associados aos anestésicos locais, verificando também o efeito do tratamento com atenolol. Foram utilizados ratos Wistar machos, divididos em 5 grupos: 1) normotensos não fumantes; 2) normotensos fumantes passivos; 3) hipertensos não fumantes; 4) hipertensos fumantes passivos; 5) hipertensos fumantes passivos tratados com atenolol. A hipertensão renal foi induzida pela remoção do rim direito e instalação de clip de prata (abertura 0,25mm) na artéria renal esquerda, após anestesia com quetamina e xilazina. Os ratos fumantes passivos foram colocados diariamente por 10 minutos, durante 28 dias, em caixa de madeira de 30cmX25cmX15cm dividida em dois compartimentos. Em um deles, eram acesos 10 cigarros e no outro ficavam os animais. A tampa da caixa era fechada e um sistema de ventilação lançava fumaça dos cigarros para o compartimento dos ratos, num fluxo de 10l/min. Após medida indireta da pressão arterial, 14 dias após a cirurgia, o grupo tratado com atenolol foi medicado durante 14 dias seguintes (90 mg/Kg) por "gavage". No 28º dia, todos receberam catéter de polietileno na artéria carótida esquerda (para medida de pressão) e outro na veia jugular direita (para injeção de drogas). Para os 5 grupos foram utilizadas: adrenalina (80, 160, 320, 640 e 1280ng) e felipressina (0,125, 0,25, 0,5, 1, 2 e 3 x 10⁻³UI). O catéter arterial era conectado a transdutor de pressão e o registro realizado por software específico. Foram analisadas: menor resposta hipotensora, maior resposta hipertensora e duração de resposta para cada dose. Os dados foram analisados por análise de variância de medidas repetidas, seguida do teste de Tuckey ou Holm-Sidack, com nível de significância de 5%. Os resultados mostraram que o fumo passivo reduziu significativamente a resposta vasodilatadora produzida pela adrenalina, em animais normotensos e hipertensos, potencializou suas respostas hipertensoras e aumentou a duração das respostas à adrenalina,

ampliadas ainda mais pelo tratamento com atenolol. O tratamento com atenolol promoveu aumento adicional das respostas hipertensoras à adrenalina nos hipertensos-fumantes. A felipressina não apresentou ações vasodilatadoras e suas ações hipertensoras foram potencializadas pelo fumo passivo, em amplitude e duração. O atenolol não promoveu aumento adicional da amplitude das respostas à felipressina. Nos animais hipertensos, o tratamento com atenolol associado ao fumo passivo teve efeito expressivo, aumentando significativamente a duração total das respostas à felipressina. A felipressina, quando comparada à adrenalina, não apresentou efeitos hipotensores diretos, a resposta hipertensora máxima foi nitidamente inferior e a duração das respostas à felipressina foi o dobro da adrenalina. Dessa forma, a felipressina se torna uma droga interessante na hipertensão, devido a sua capacidade de promover vasoconstrição prolongada, sem potencializar a atividade simpática sistêmica.

Palavras-Chave: Hipertensão, tabagismo, drogas vasoconstritoras.

ABSTRACT

Study of the effects of the intravascular injection of vasoconstrictors drugs present in local anesthetics on the arterial pressure of renal hypertensive and passive smoker rats.

The local anesthetic is the most common drug in dentistry and the associated vasoconstrictors increase the duration of anesthesia, decreasing its systemic effects. Hypertension and smoking are problems commonly found in the general population, being responsible for systemic complications. Felypressin, a vasoconstrictor that does not interact with sympathetic receptors, could be indicated to hypertensive patients. This study investigated the cardiovascular reactivity of hypertensive and passive smoker animals under atenolol treatment to epinephrine and felypressin. Male wistar rats were divided into five groups: 1) normotensive and non-smokers, 2) normotensive and passive smokers, 3) hypertensive and non-smokers, 4) hypertensive and passive smokers; 5) hypertensive, passive smokers and treated with atenolol. Renal hypertension was induced by removal of the right kidney and installation of a silver clip (with 0.25-mm opening) in the left renal artery, after anesthesia with ketamine and xylazine. The passive smoker rats were placed, 10 minutes per day, during 28 days in a 30cmX25cmX15cm wood box divided into two compartments. Ten cigarettes were lit in one compartment, and the rats were placed in the other. The box lid was closed and a ventilation system threw the cigarette smoke to the rat compartment. After indirect measurement of blood pressure, 14 days after the surgery, the group of rats treated with atenolol was medicated during the following fourteen days (90 mg/kg) by gavage. On the 28th day, a polyethylene catheter was inserted into the left carotid artery (for direct blood pressure measurements) and into the right jugular vein (for drug injection). The groups received epinephrine (80, 160, 320, 640 and 1280ng) or felypressin (0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 and 3 x 10⁻³UI). The arterial catheter was connected to a pressure transducer and recording was made by a specific computer software. The following parameters were analyzed for all groups: lower hypotensive response, higher hypertensive response and duration of response for each dose. Data were statistically analyzed by repeated measures analysis of variance, followed by Tukey test or Holm-Sidack test, at a significance level of 5%. The results showed that passive smoking significantly

decreased the vasodilator response produced by epinephrine in normotensive and hypertensive animals, increasing their hypertensive responses and increased the duration of response to epinephrine, that was further increased by atenolol treatment. Atenolol treatment increased the hypertensive responses in hypertensive-smokers rats. The felypressin did not show vasodilator responses and its hypertensive responses were increased by passive smoking. The atenolol did not cause additional increase in felypressin responses. In hypertensive animals, the atenolol treatment associated with passive smoking had expressive effects, significantly increasing the total duration of response to felypressin. Felypressin, when compared with epinephrine, did not show direct hypotensive effects, the higher hypertensive responses were smaller and the duration of response to felypressin was twice the epinephrine time. Then, felypressin becomes an interesting drug to hypertensive patients, due to its capacity to promote prolonged vasoconstrictor effect without increasing the sympathetic nerve activity.

Key words: Hypertension, cigarette smoke, vasoconstrictors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

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.	55
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.	56
Figura 3 -	Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos em animais normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia). Média $\pm$ epm (erro padrão da média). * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. † $p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes. ‡ $p < 0,05$ em comparação com hipertensos e hipertensos-fumantes.	57
Figura 4 -	Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos com adrenalina em animais normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. † $p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes. ‡ $p < 0,05$ em comparação com hipertensos e hipertensos-fumantes.	59
Figura 5 -	Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos com felipressina em animais normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. † $p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes.	60
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.	63
Figura 7 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos-fumantes, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	63
Figura 8 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	64
Figura 9 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-fumantes, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	64

Figura 10 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	65
Figura 11 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.	65
Figura 12 -	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 $\pm$ epm. *p<0,05.	66
Figura 13 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos-fumantes, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. *p<0,05.	67
Figura 14 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,001.	67
Figura 15 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-fumantes, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,001.	68
Figura 16 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. *p<0,05.	68
Figura 17 -	Curva dose-resposta para a adrenalina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.	69
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.	70
Figura 19 -	Curva dose-resposta para animais normotensos-fumantes, 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.	71
Figura 20 -	Curva dose-resposta para animais hipertensos, 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<0,001.	71
Figura 21 -	Curva dose-resposta para animais hipertensos-fumantes, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a	72

administração intravenosa de diferentes concentrações de adrenalina. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,001$.

Figura 22 -	Curva dose-resposta para animais hipertensos-fumantes 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.	72
Figura 23 -	Curvas dose-resposta para animais normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes 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.	73
Figura 24 -	Curva dose-resposta para a felipressina, 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.	76
Figura 25 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos-fumantes, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	76
Figura 26 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	77
Figura 27 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-fumantes, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	77
Figura 28 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	78
Figura 29 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	78
Figura 30 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,001$.	79
Figura 31 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos-fumantes, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,001$.	80
Figura 32 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,001$.	80

Figura 33 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-fumantes, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,001$.	81
Figura 34 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,001$.	81
Figura 35 -	Curva dose-resposta para a felipressina, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,01$.	82
Figura 36 -	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. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	83
Figura 37 -	Curva dose-resposta para animais normotensos-fumantes, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $*p<0,05$.	84
Figura 38 -	Curva dose-resposta para animais hipertensos, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $*p<0,05$.	84
Figura 39 -	Curva dose-resposta para animais hipertensos-fumantes, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	85
Figura 40 -	Curva dose-resposta para animais hipertensos-fumantes 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. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	85
Figura 41 -	Curvas dose-resposta para animais normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes 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. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,01$	86
Figura 42 -	Comparação entre as curvas correspondentes às menores respostas hipotensoras de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).	88
Figura 43 -	Comparação entre as curvas correspondentes às maiores respostas hipertensoras de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). $*p<0,05$; $**p<0,01$.	89

Figura 44 -	Comparação entre as curvas correspondentes à duração das respostas pressoras de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).	90
Figura 45 -	Comparação entre as curvas correspondentes às menores respostas hipotensoras de animais normotensos-fumantes às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).	92
Figura 46 -	Comparação entre as curvas correspondentes às maiores respostas hipertensoras de animais normotensos-fumantes às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$	93
Figura 47 -	Comparação entre as curvas correspondentes à duração das respostas pressoras de animais normotensos-fumantes às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). * $p < 0,05$.	94
Figura 48 -	Comparação entre as curvas correspondentes às menores respostas hipotensoras de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).	96
Figura 49 -	Comparação entre as curvas correspondentes às maiores respostas hipertensoras de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). ** $p < 0,01$.	97
Figura 50 -	Comparação entre as curvas correspondentes à duração das respostas pressoras de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.	98
Figura 51 -	Comparação entre as curvas correspondentes às menores respostas hipotensoras de animais hipertensos-fumantes às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).	100
Figura 52 -	Comparação entre as curvas correspondentes às maiores respostas hipertensoras de animais hipertensos-fumantes às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). ** $p < 0,01$.	101
Figura 53 -	Comparação entre as curvas correspondentes à duração das respostas pressoras de animais hipertensos-fumantes às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). ** $p < 0,01$.	102
Figura 54 -	Comparação entre as curvas correspondentes às menores respostas hipotensoras de animais hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg de peso) às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).	104
Figura 55 -	Comparação entre as curvas correspondentes às maiores respostas hipertensoras de animais hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg de peso) às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). ** $p < 0,01$.	105
Figura 56 -	Comparação entre as curvas correspondentes à duração das respostas pressoras de animais hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg de peso) às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Número de ratos utilizados nos diversos grupos experimentais	47
Tabela 2 -	Valores basais dos diferentes grupos nos experimentos com adrenalina e felipressina: pressão arterial média (PA média), sistólica e diastólica obtidos durante os primeiros cinco (5) minutos de registro dos animais normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. † $p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes. ‡ $p < 0,05$ em comparação com hipertensos e hipertensos-fumantes	57
Tabela 3 -	Valores basais dos diferentes grupos nos experimentos com adrenalina ou felipressina: pressão arterial média (PA média), sistólica e diastólica obtidos durante os primeiros cinco (5) minutos de registro dos animais normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. † $p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes. ‡ $p < 0,05$ em comparação com hipertensos e hipertensos-fumantes	58
Tabela 4 -	Valores obtidos nos experimentos com animais normotensos após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=7). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	61
Tabela 5 -	Valores obtidos nos experimentos com animais normotensos-fumantes após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=7). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	61
Tabela 6 -	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=8). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	62
Tabela 7 -	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos-fumantes após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=6). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	62
Tabela 8 -	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos-fumantes-tratados com atenolol (90 mg/kg/dia) após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=6). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	62
Tabela 9 -	Valores obtidos nos experimentos com animais normotensos após injeção intravenosa de felipressina nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3x10-3UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=7). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	74

Tabela 10 -	Valores obtidos nos experimentos com animais normotensos-fumantes após injeção intravenosa de felipressina nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3x10-3UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=5). Média $\pm$ epm. *p<0,05, **p<0,001, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	74
Tabela 11 -	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos após injeção intravenosa de felipressina nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3x10-3UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=8). Média $\pm$ epm. * p<0,05, **p<0,001, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	75
Tabela 12 -	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos-fumantes após injeção intravenosa de felipressina nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3x10-3UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=7). Média $\pm$ epm. ** p<0,001, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	75
Tabela 13 -	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos-fumantes tratados com atenolol (90 mg/kg/dia) após injeção intravenosa de felipressina nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3x10-3UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=5). Média $\pm$ epm. **p<0,001, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses	75

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

A	adrenalina
α	alfa
β	beta
μg	micrograma
1R-1C	um-rim, um clip
ANOVA	análise de variância
bpm	batimentos por minuto
cm	centímetros
Diast	diastólica
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
epm	erro padrão da média
F	felipressina
FOB	Faculdade de Odontologia de Bauru
g	grama
JNC 7	Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
Kg	quilograma
KCl	Cloreto de potássio
L	Litro
Ltda	Limitada
mg	miligrama
mL	mililitro
mmHg	milímetro de mercúrio
n	número de animais empregados
Na^+	Sódio
ng	nanograma
p	nível de significância
PA	pressão arterial
PE-50	polietileno com 0,58mm de diâmetro interno
RS	Rio Grande do Sul
s	segundo
Sist.	Sistólica

S.A.	Sociedade Anônima
UI	Unidade Internacional
USP	Universidade de São Paulo
U.S.	United States
W	Watt
µg	micrograma

LISTA DE SÍMBOLOS

- * nível de significância a 5% / comparação com grupo normotenso.
- ** nível de significância a 1%.
- † nível de significância a 5% comparando-se ao grupo normotenso e fumante.
- ‡ nível de significância a 5% comparando-se aos grupos hipertensos (tanto fumante como não fumante).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
	<u>2.1 – Anestésicos locais e drogas vasoconstritoras</u>	31
	<u>2.2 – Hipertensão</u>	34
	<u>2.3 – Tabagismo</u>	36
3	PROPOSIÇÃO	41
4	MATERIAL E MÉTODOS	45
	<u>4.1 – Animais utilizados</u>	47
	<u>4.2 – Grupos experimentais</u>	47
	<u>4.3 – Produção da hipertensão 1R-1C</u>	48
	<u>4.4 – Exposição dos animais à fumaça do cigarro</u>	48
	<u>4.5 – Implantação dos cateteres e registro da Pressão Arterial</u>	49
	<u>4.6 – Tratamento farmacológico</u>	50
	<u>4.7 – Teste das drogas vasoconstritoras (Adrenalina e Felipressina)</u>	50
	<u>4.8 – Substâncias utilizadas</u>	51
	<u>4.9 – Sacrifício dos animais</u>	52
	<u>4.10 – Análise estatística</u>	52
5	RESULTADOS	53
	<u>5.1 – Registro dos experimentos</u>	55
	<u>5.2 – Valores Basais</u>	56
	<u>5.3 – Curvas de variação de pressão arterial após injeção venosa de vasoconstritores</u>	61
	5.3.1- Curvas dose-resposta para adrenalina	61
	5.3.1.a – Menor resposta hipotensora	63
	5.3.1.b – Maior resposta hipotensora	66
	5.3.1.c – Duração da Resposta Pressora Total	70
	5.3.2- Curvas dose-resposta para felipressina	74
	5.3.2.a – Menor resposta hipotensora	76
	5.3.2.b – Maior resposta hipertensora	79
	5.3.2.c – Duração da Resposta Pressora Total	83

	<u>5.4. Comparação das curvas dose-resposta obtidas com a</u>	
	<u>injeção de adrenalina e felipressina nos diferentes grupos</u>	87
	5.4.1 – Normotensos	88
	5.4.2 – Normotensos-fumantes	92
	5.4.3 – Hipertensos	96
	5.4.4– Hipertensos-fumantes	100
	5.4.5 – Hipertensos-fumantes tratados com atenolol	104
6	DISCUSSÃO	109
7	CONCLUSÕES	131
	REFERÊNCIAS	135
	ANEXOS	143

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Os anestésicos locais seguramente são as drogas mais utilizadas pelo cirurgião-dentista, dentre todas aquelas que fazem parte do conjunto de medicamentos prescritos por este profissional de saúde. Esse medicamento é indispensável no cotidiano do consultório e, apesar de ter uma boa margem de segurança em relação à quantidade a ser administrada a um paciente, sua injeção acidental por via intravenosa, mesmo em pequena quantidade, pode ser fatal (COVINO, 1987).

Ainda que possam ser administrados diversos tubetes de anestésico numa única sessão de atendimento (HAAS, 2002), essas substâncias não são metabolizadas e inativadas no local de administração. Todos os anestésicos locais classificados como amidas, largamente empregados nas clínicas odontológicas, são metabolizados no fígado e, portanto, conduzidos até este órgão por meio da corrente sanguínea. Desta forma, as moléculas do anestésico são absorvidas ainda ativas para a circulação e, no trajeto até o fígado, onde serão metabolizadas, podem encontrar outros locais de ligação, provocando efeitos sistêmicos. Apesar de receberem o nome de “anestésicos locais”, podemos assegurar que seus efeitos apenas se iniciam no “local” onde foram administrados, uma vez que todos, fatalmente, serão absorvidos pela circulação sistêmica.

Os anestésicos locais têm como característica serem altamente lipossolúveis, ou seja, apresentam grande facilidade para atravessar as barreiras biológicas, como por exemplo, a barreira hemato-encefálica e placentária (RANG et al., 2007a). Pelo fato de permanecerem na corrente sanguínea por certo período, ainda na forma ativa, possuem grande probabilidade de se distribuir por todos os tecidos, ligando-se aos canais de sódio de células excitáveis, como as do Sistema Nervoso Central e do coração (SINGH; LEE, 1998).

O ideal e mais seguro para o paciente é que houvesse uma quantidade mínima de anestésico local livre e disponível na circulação e de preferência, pelo menor tempo possível. Para isso, sua velocidade de absorção para a corrente sanguínea deveria ser a mais lenta possível, aumentando o tempo de sua permanência no local administrado, ficando mais tempo ligado aos nervos locais, e prolongando o tempo de anestesia.

Devemos também salientar que os anestésicos locais, com exceção da cocaína, apresentam ação vasodilatadora, o que facilita ainda mais seu acesso à corrente sanguínea (CATERRAL; MACKIE, 2006).

Para resolver esse problema, os laboratórios farmacêuticos acrescentaram drogas vasoconstritoras aos tubetes de anestésicos locais. Seu papel é o de aumentar o tempo de permanência dos anestésicos no local de administração, ou seja, diminuir sua velocidade de absorção. Sendo assim, a quantidade de anestésico administrada cairá aos poucos na corrente sanguínea e será distribuída mais lentamente pelos demais tecidos do corpo, incluindo o fígado, onde sofrerá o processo de metabolismo e inativação (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Porém, essas drogas vasoconstritoras também serão absorvidas e poderão apresentar efeitos sistêmicos e, exatamente por isso, deve-se tomar certo cuidado com a dose, ou quantidade de tubetes administrados.

A adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, felipressina e levonordefrin são os vasoconstritores mais utilizados em associação com os anestésicos locais, aumentando a duração da anestesia dos mesmos e diminuindo sua toxicidade sistêmica (SUN et al., 2001).

Em pacientes hipertensos ou portadores de outras doenças cardiovasculares o uso de drogas vasoconstritoras associadas aos anestésicos locais ainda causa controvérsia. Em princípio, seu uso é absolutamente recomendável, visto que ocorre a diminuição da toxicidade sistêmica dos anestésicos locais (CATTERALL; MACKIE, 2006). No entanto, alguns autores entendem que essas drogas podem provocar o aumento da pressão arterial sistêmica, bem como aumentar a frequência cardíaca e a força de contração do miocárdio, a ponto de prejudicar a função cardiovascular em pacientes portadores de doenças desse sistema (LITTLE, 2000).

A American Dental Association admite que a adrenalina seria o vasoconstritor mais seguro para pacientes com problemas cardiovasculares, notadamente os hipertensos, preconizando a dose de 40 µg como o limite máximo de administração (HERMAN et al., 2004). Ainda que esta substância seja considerada como agonista adrenérgico inespecífico, apresenta marcante ação sobre os receptores β_2 presentes na musculatura lisa dos vasos que nutrem os músculos esqueléticos, e também nos brônquios (RANG et al.(b), 2007). Desta forma, ao contrário da noradrenalina, a adrenalina tem importante ação dilatadora

nestes vasos dos músculos esqueléticos, promovendo diminuição da pressão diastólica, o que acaba contribuindo para que a elevação da pressão arterial média, produzida após a injeção de adrenalina, não seja tão significativa (RANG et al. (c), 2007).

Essa quantidade está presente em um pouco mais que dois tubetes de anestésico local associado à adrenalina na concentração de 1:100.000 (10 µg/mL). Isto equivale dizer que, em pacientes hipertensos, deve-se utilizar no máximo dois tubetes de anestésicos locais, com adrenalina nesta concentração, deixando a critério do cirurgião-dentista utilizar até mais um tubete ou simplesmente encerrar a sessão e atendê-lo em outra oportunidade (LITTLE, 2000). Alternativamente, o cirurgião-dentista pode escolher uma solução com menor concentração de adrenalina, como 1:200.000 (5 µg/mL), aplicando com segurança até quatro tubetes.

O tabagismo é um hábito muito comum na população. Ele representa a principal causa de enfermidades evitáveis e incapacidades prematuras, e a primeira causa de morte evitável no mundo. A cada ano morrem cerca de três milhões de pessoas em todo o mundo em razão do tabaco (SEGAT et al., 1998). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), nos próximos 30 a 40 anos, a epidemia tabágica será responsável por 10 milhões de mortes por ano e 70% delas ocorrerão nos países em desenvolvimento. Além do mais, o tabagismo é considerado como grande fator de risco no desenvolvimento e prognóstico da hipertensão e de outras doenças cardiovasculares (AHA, 2012). Indivíduos fumantes apresentam enorme risco de desenvolverem aterosclerose que, por sua vez, poderia levar ao aparecimento de isquemia miocárdica, infarto e problemas vasculares cerebrais. O fumo é considerado como grande potencializador do processo hipertensivo e de suas consequências funcionais.

Em função do grande número de pacientes hipertensos que buscam atendimento odontológico, dentre eles havendo grande percentual de fumantes, seria imprescindível que a Odontologia, por meio de pesquisas científicas, conseguisse definir qual o limite de segurança para utilização de anestésicos locais associados aos vasoconstritores, notadamente nesta parcela da população.

Determinados procedimentos clínicos, como por exemplo, cirurgias de enxerto ósseo, implantes e exodontias de terceiros molares impactados, necessitam de maior quantidade de tubetes de anestésico, em função do tempo necessário para realização destes procedimentos, evidentemente maior. Desta forma, não seria

conveniente realizá-los sem a associação de um vasoconstritor, pois poderia ocorrer absorção de grandes quantidades de anestésico local, com consequente aumento de sua toxicidade.

Por outro lado, modelos experimentais em animais, que simulem estas condições clínicas, contribuiriam, sem dúvida alguma, para aumentar a segurança de futuros ensaios clínicos em humanos. O presente estudo procura, desta forma, estabelecer um modelo experimental que simule as condições simultâneas de hipertensão e tabagismo, testando, nesta população de animais, drogas vasoconstritoras normalmente associadas aos anestésicos locais de uso odontológico.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anestésicos locais e drogas vasoconstritoras

Na odontologia, os anestésicos locais são as drogas utilizadas para que o paciente não apresente sintomatologia dolorosa, durante os procedimentos que serão realizados pelo Cirurgião-Dentista. A anestesia local pode ser definida como o estado em que ocorre um bloqueio reversível da condução nervosa, ocasionando a perda temporária das sensações sem alterar a consciência do indivíduo (FERREIRA, 1999).

Malamed (2005) relatou que os anestésicos locais, quando aplicados em terminações nervosas ou em troncos nervosos condutores de sensibilidade, são capazes de bloquear, temporariamente, o potencial de ação em todas as membranas nervosas excitáveis.

Os sais anestésicos locais são classificados de acordo com a estrutura química de sua cadeia intermediária, podendo ser éster ou amida. Cada molécula de anestésico local é dividida em três partes: um grupo aromático, uma cadeia intermediária e um grupo terminal de amina secundária ou terciária (CARVALHO et al. 2010). No Brasil, os sais mais utilizados na Odontologia são a lidocaína, articaína, mepivacaína e a bupivacaína, todos do tipo amida (ANDRADE, 2000).

Para ser considerado um bom agente anestésico, a substância deve ter como característica um baixo poder de toxicidade sistêmica, não ser irritante aos tecidos e não causar lesões permanentes às estruturas nervosas. Além disso, o tempo da anestesia deve ser o mais curto possível e ter a duração suficiente para realizar o procedimento cirúrgico, com ação reversível (FARIA; MARZOLA, 2001; MALAMED, 2005).

O mecanismo de ação dessas drogas ocorre através da estabilização dos canais de Na⁺ dependentes da variação de voltagem, mantendo-os na conformação fechada, impedindo, assim, a entrada do íon sódio para o interior da célula e evitando sua despolarização (CATTERALL; MACKIE, 2006). Dessa maneira, todas as células excitáveis do organismo, que possuem os canais de Na⁺ descritos, podem sofrer os efeitos farmacológicos dos anestésicos locais, principalmente as células do Sistema Nervoso Central e as do sistema de condução cardíaco. A

aplicação acidental intravascular de um único tubete de anestésico local pode provocar convulsões e parada cardíaca no paciente (COVINO, 1987).

Os anestésicos locais, apesar de ter como benefício o bloqueio das sensações, têm um efeito muito rápido, pois são absorvidos rapidamente para a corrente sanguínea. Por esse motivo, o sistema nervoso central e o cardiovascular são os mais susceptíveis às ações dos anestésicos locais (ANJOS; CARVALHO, 2007). Com o objetivo de manter o agente anestésico por mais tempo no seu local de administração e por menos tempo ativo na circulação sanguínea, drogas vasoconstritoras passaram a ser associadas às soluções anestésicas.

Uma droga vasoconstritora, de acordo com sua própria denominação, constrita os vasos sanguíneos, diminuindo assim o fluxo de sangue na área e retardando a absorção dos anestésicos para a corrente sanguínea. Dessa forma, aumenta a profundidade e duração da anestesia e minimiza os riscos de toxicidade para o paciente. Os principais vasoconstritores associados aos anestésicos locais são aminas simpaticomiméticas ou adrenérgicas, devido à ação semelhante à da ativação do sistema nervoso autônomo simpático (MALAMED, 2005).

As drogas vasoconstritoras comumente associadas aos anestésicos locais são: adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, felipressina e levonordefrin. A adrenalina e a noradrenalina são agonistas inespecíficos do sistema simpático, interagindo com os receptores alfa e beta adrenérgicos. Portanto, são capazes de mimetizar completamente a atividade simpática, favorecendo o aumento de frequência cardíaca e 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 (CASTILLO et al., 1997; SUN et al., 2001).

A fenilefrina pode ser definida como um agonista que age especificamente em receptores α_1 , interagindo com esses receptores vasculares e promove apenas vasoconstrição. A fenilefrina não interage com os receptores β , sobretudo os do coração, não tendo nenhum efeito sobre a frequência cardíaca ou sobre a força de contração do miocárdio (WESTFALL; WESTFALL, 2006).

A felipressina ou octapressin é um análogo sintético da vasopressina, hormônio produzido pela neurohipófise e liberado no organismo quando ocorre o aumento de osmolaridade plasmática, hipovolemia, hipotensão acentuada

(JACKSON, 2006). A vasopressina ou hormônio antidiurético, por sua vez, é muito semelhante quimicamente à oxitocina, outro hormônio peptídico produzido pela neurohipófise, daí a semelhança de muitos de seus efeitos. A oxitocina desempenha importante papel na lactação e possivelmente contribua para o nascimento do bebê, graças à sua forte ação constritora da musculatura uterina. No entanto, esta ação sob o útero grávido só ocorre nas fases finais da gravidez (GUYTON; HALL, 2006b).

A felipressina, análogo sintético dos dois hormônios anteriormente mencionados, atua especificamente sobre uma classe de receptores, denominados V_{1a} , e não exibe nenhum tipo de interação com os receptores alfa e beta adrenérgicos, não provocando alterações significativas na frequência cardíaca, pois sua ação ocorre quase que exclusivamente na musculatura lisa vascular (BROWNN, 1968; GOLDMAN, 1969; NEDER et al., 1989; CECANHO et al., 2006). Essa característica é que torna essa droga interessante para pesquisas, devido à sua capacidade de promover vasoconstrição sem potencializar a atividade simpática sistêmica.

Um procedimento sem anestesia ou com baixa eficácia do anestésico local pode ocasionar estresse no paciente, resultando em liberação de maior quantidade de catecolaminas endógenas do que a contida em um tubete de anestésico (HIROTA et al, 1986). Porém, os vasoconstritores adrenérgicos podem oferecer um risco maior em pacientes com angina instável, arritmia refratária, infarto do miocárdio e hipertensão grave não tratada ou não controlada (PERUSSE et al., 1992). A American Heart Association recomenda o uso de vasoconstritores associados aos anestésicos locais, pois a anestesia sem vasoconstritor tem uma rápida absorção, diminuindo assim a eficácia do processo anestésico, aumentando o estresse e a consequente liberação de catecolaminas pela suprarenal, além de aumentar a toxicidade sistêmica do próprio anestésico (AHA, 2008).

Cobertt et al. (2005) realizaram estudo com o objetivo de identificar quais soluções de anestésicos locais foram utilizadas por cirurgiões-dentistas no Reino Unido e determinar seus critérios de seleção. Além disso, foram investigadas as diferenças de escolha entre recém-graduados (há menos de 5 anos) e os mais experientes. A amostra foi composta por 506 cirurgiões-dentistas que frequentavam os cursos de pós-graduação e que preencheram um questionário relacionado ao controle da dor em Odontologia. Nesse questionário, os voluntários responderam sobre o ano e instituição onde se graduou, soluções anestésicas disponíveis em

suas cirurgias e os critérios para determinar a escolha dos anestésicos locais. A associação de lidocaína com epinefrina foi aquela mais disponível (94%), seguida da solução de prilocaína com felipressina (74%). A maioria dos profissionais relataram ter dois ou mais tipos de anestésicos locais disponíveis em seus consultórios. Os profissionais formados nos últimos 5 anos (14%) relataram ter a articaína também disponível. Em relação aos critérios de escolha nas condições médicas mais frequentes, como idosos, crianças, gestantes, hipertensos, infartados, diabéticos controlados ou não, foi relatada preferência para o uso de prilocaína/felipressina, embora esta combinação seja evitada em mulheres grávidas por recém-formados. Os autores concluíram que a associação lidocaína e epinefrina ainda é a solução mais utilizada pelos cirurgiões-dentistas, de maneira geral. O principal critério para a seleção de uma solução anestésica foi a sua eficácia e que a associação de prilocaína e felipressina é comumente selecionada como uma alternativa na presença de alguma alteração sistêmica.

2.2 Hipertensão

A hipertensão sistêmica pode ser definida como uma condição clínica multifatorial, tendo como características os elevados e sustentados níveis de pressão arterial. Normalmente é associada a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e alterações metabólicas, podendo aumentar o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2010). Entre os principais fatores de risco associados à hipertensão arterial sistêmica pode-se destacar a idade, gênero e etnia, excesso de peso e obesidade, ingestão de sal, ingestão de álcool, sedentarismo, fatores socioeconômicos, genética e outros fatores de risco cardiovascular. Uma importante característica da hipertensão arterial é a sua correlação com o sistema simpático. Ainda é desconhecida a causa da hipertensão e um dos fatores mais estudados é a hiperatividade simpática que ocorre nos animais hipertensos, bem como nos seres humanos (FARIA; SALGADO, 1992). Esse aumento da atividade simpática nos pacientes hipertensos ainda não foi bem esclarecido, se é a causa do processo hipertensivo ou se é uma consequência dele (RHAN et al., 1999).

Embora predomine na idade adulta, a hipertensão arterial em crianças e adolescentes não é desprezível. Varia amplamente nos relatos de autores nacionais e estrangeiros, de 1 a 13%, dependendo, sobretudo, da metodologia empregada (critérios de normalidade adotados, faixa etária, número de visitas médicas, número de medidas por visita e tempo de acompanhamento). As taxas mais elevadas de prevalência são encontradas em estudos baseados em visita única (OLIVEIRA et al., 1999).

Estudos epidemiológicos de hipertensão arterial na infância têm sido fonte importante de subsídios, fornecendo indícios consistentes de que a hipertensão arterial sistêmica do adulto começa na infância. Diversos estudos longitudinais demonstram que a criança, com níveis de pressão arterial mais elevados, mesmo que nos limites considerados normais, tende a evoluir ao longo da vida mantendo uma pressão arterial mais elevada do que as demais, e apresentando maior probabilidade de se tornar um adulto hipertenso (OLIVEIRA, 1999; ALMEIDA, 2003).

A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco que podem ser modificados para a prevenção do primeiro acidente vascular cerebral (AVC). O controle da pressão arterial elevada contribui não apenas para a prevenção do AVC, mas também para a prevenção ou redução de danos em alguns órgãos, como por exemplo, a insuficiência renal e a insuficiência cardíaca (VASAN et al., 2002).

Para reproduzir experimentalmente a hipertensão arterial em ratos, um dos modelos empregados, que provavelmente mais se aproxime da hipertensão essencial exibida por humanos é o modelo um rim, um clip (1R-1C), descrito por Goldblatt por volta de 1950 (LEENEN; MYERS, 1984). Este foi o modelo adotado no presente trabalho e será completamente descrito no capítulo de Material e Métodos.

O tratamento da hipertensão arterial pode ser iniciado através de medidas não medicamentosas, que consistem em recomendações para mudar o estilo de vida, principalmente nos indivíduos que estão com a pressão arterial limítrofe. Essas recomendações são: manter hábitos saudáveis desde a infância e a adolescência, alimentação saudável, consumo controlado de sódio e de álcool, controle da ingestão de potássio, controle do peso e do tabagismo. Já o tratamento medicamentoso tem como objetivo reduzir a morbidade e mortalidade cardiovasculares, ou seja, os anti-hipertensivos devem reduzir a pressão arterial, os eventos cardiovasculares fatais e não fatais e se possível a taxa de mortalidade. A escolha do medicamento vai depender das condições de saúde do paciente e deve

seguir rigorosamente as indicações e contra-indicações relatadas pelo laboratório. Os anti-hipertensivos são classificados de acordo com a sua função: diuréticos; inibidores adrenérgicos de ação central, betabloqueadores e alfabloqueadores; vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores de enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II; inibidor direto da renina (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2010).

O “Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure” (JNC 7) de agosto de 2004, nos Estados Unidos, estabelece que os valores limites para atendimento eletivo odontológico seriam 160/ 100 mmHg, respectivamente para a pressão arterial sistólica e diastólica (GLICK, 2004). Neste relatório também se define que a quantidade de adrenalina, presente em alguns poucos tubetes de anestésicos, não deveria ser capaz de promover alterações cardiovasculares significativas em pacientes hipertensos. A American Dental Association considera a adrenalina como o vasoconstritor mais seguro para pacientes hipertensos, aceitando a aplicação de até 40 µg, o que corresponde a pouco mais que dois tubetes de anestésico local com adrenalina na proporção 1:100.000 (HERMAN; KONZELMAN; PRISANT, 2004). Um número significativo de pacientes com pressão arterial elevada ainda não diagnosticada, ou mesmo que já estão cientes do quadro hipertensivo e não tomam medicamentos regularmente, procuram com maior frequência o cirurgião-dentista do que outros serviços médicos (LITTLE, 2000).

2.3 Tabagismo

Um hábito muito comum na população é o tabagismo, que tem a capacidade de provocar inúmeros problemas de ordem sistêmica, dentre eles, alterações morfológicas no trato respiratório, insuficiência respiratória, aumento da espessura da parede das arteríolas pulmonares e consequentemente o aumento da pressão pulmonar, câncer de pulmão e problemas vasculares generalizados (SU et al., 1998).

O tabagismo representa um problema de saúde pública, não somente nos países desenvolvidos como também em países em desenvolvimento, como o Brasil.

O tabaco, em todas as suas formas, aumenta o risco de mortes prematuras e limitações físicas por doença coronariana, hipertensão arterial, acidente vascular encefálico, bronquite, enfisema e câncer. Entre os tipos de câncer relacionados ao uso do tabaco incluem-se os de pulmão, boca, laringe, faringe, esôfago, estômago, fígado, pâncreas, bexiga, rim e colo de útero (MORAES, 2006).

Dados do Ministério da Saúde apontam que no Brasil, cerca de 63% dos homens e 33% das mulheres adultas fumam cigarro e, dentre estes, os com menores condições socioeconômicas e níveis educacionais fumam mais. O cigarro brasileiro tem o preço muito baixo, sendo o sexto mais barato do mundo em comparação com países desenvolvidos e em desenvolvimento, tornando-o um produto de acesso físico simples, facilitando a iniciação entre crianças e adolescentes (BRASIL, 2003).

Pelo seu caráter de imaturidade, os adolescentes são compelidos a iniciarem-se no vício, o que ocorre com mais de 90% dos fumantes adultos, que experimentaram o primeiro cigarro na faixa de 12 aos 18 anos (TORRES; CRUZ; HUGGINS, 1998).

Pasqualotto et al. (2002) realizaram uma pesquisa com 1.019 escolares, com idade entre 10 e 19 anos, oriundos de escolas públicas e particulares da cidade de Santa Maria, RS. Verificaram que a prevalência de tabagismo foi de 10,4%, e que 31,6% dos adolescentes já haviam tido contato com o cigarro. Os autores relataram que a iniciação ao tabagismo aumenta rapidamente após os 11 anos de idade e alcança um pico entre 17 e 19 anos. A renda familiar foi um forte fator correlacionado à incidência do hábito de fumar e outros fatores biopsicossociais, como baixo nível educacional e baixa expectativa em relação à vida acadêmica, são importantes contribuintes para a iniciação ao tabagismo.

Malcon, Menezes e Chatkin (2003) desenvolveram um estudo com o objetivo de determinar a prevalência e fatores de risco para tabagismo em adolescentes de Pelotas, RS. A amostra foi composta de 1.187 adolescentes entre 10 e 19 anos. Obteve-se uma prevalência de tabagismo na amostra de 12,1%. A maioria dos adolescentes (55%) começou a fumar entre 13 e 15 anos, e 22,5% entre 7 e 12 anos. Na amostra estudada, 15,6% dos adolescentes não frequentavam a escola, observando-se que a prevalência de fumo entre eles foi de 36,2%, ou seja, mais elevada do que entre aqueles que frequentavam a escola (7,7%).

Al-Safi (2005) verificou que o tabagismo é um grande fator de risco cardiovascular, para doença arterial coronariana e doenças tromboembólicas. Relatou que, na literatura, há provas contundentes da associação do cigarro com o desenvolvimento de problemas cardiovasculares e tromboembólicos. Diante disso, investigou o efeito do tabagismo na pressão sanguínea e na frequência cardíaca de indivíduos da Jordânia, através de estudo transversal epidemiológico randomizado. A amostra foi composta por indivíduos do gênero feminino e masculino de diferentes regiões da Jordânia e a avaliação foi realizada através de entrevista e aferição da pressão arterial. A frequência cardíaca foi calculada a partir dos registros de pressão arterial sistólica e diastólica. Os resultados mostraram que os indivíduos fumantes, independente do gênero, apresentaram valores significativamente maiores de pressão arterial (tanto sistólica como diastólica), quando comparados com o grupo de não fumantes. Em relação à frequência cardíaca, pode-se também observar diferença estatisticamente significativa, sendo os valores maiores em fumantes do gênero masculino. Estes resultados sugerem que indivíduos fumantes apresentam pressão arterial e frequência cardíaca mais elevada do que indivíduos não fumantes.

Alguns estudos sugerem que a hipertensão pulmonar possa ser consequência da doença pulmonar obstrutiva crônica (WRIGHT; TAI; CHURG, 2006), evidenciando a estreita relação existente entre o tabagismo e a hipertensão.

Cendon et al., 1997, descreveram um modelo para a indução do enfisema pulmonar, em ratos, em curto espaço de tempo, através da inalação crônica da fumaça do cigarro. Para esse estudo foi utilizado um grupo controle com 8 ratos, um grupo intoxicado por 45 dias, com 7 ratos e outro intoxicado por 90 dias, com 8 ratos. Os animais foram expostos à fumaça do cigarro 3 vezes ao dia (10 cigarros por período de exposição) por 5 dias na semana. Os danos pulmonares foram avaliados através de testes funcionais e da análise da anatomia patológica quantitativa das vias aéreas e do parênquima pulmonar. Os grupos de 45 e 90 dias, em relação à capacidade pulmonar residual funcional, corrigida para o peso corporal, tiveram resultados semelhantes. Quando foram comparados com o grupo controle, pode-se observar que os ratos fumantes mostraram uma redução da elasticidade do pulmão e um aumento da média linear interceptar. Também apresentaram maior inflamação em nível lateral e hipertrofia do músculo liso no nível axial. Os autores ressaltaram que essa técnica pode ser um modelo útil para

obtenção de novas informações sobre a remodelação do espaço aéreo devido ao uso crônico de cigarro.

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

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

- 1) Definir, em animais, um modelo experimental simultâneo, de baixo custo, de fumo passivo e hipertensão arterial, com possível hiperatividade simpática.
- 2) Estudar os efeitos da adrenalina e da felipressina, injetadas por via intravenosa, sobre a pressão arterial de animais normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos renais, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados com atenolol.
- 3) Comparar a efetividade de ambas e verificar eventuais diferenças entre as respostas aos dois agentes vasoconstritores.

Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1- 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, i.e., livre acesso à ração e água e ciclo de 12 horas com luz e 12 horas em ambiente escuro.

4.2- Grupos experimentais

Os ratos utilizados foram separados em 5 grupos experimentais a seguir:

4.2.1 – Grupo 1 (ratos normotensos e não fumantes).

4.2.2 – Grupo 2 (ratos normotensos e fumantes passivos).

4.2.4 - Grupo 3 (ratos hipertensos 1R-1C e não fumantes).

4.2.3 – Grupo 4 (ratos hipertensos 1R-1C e fumantes passivos).

4.2.4 – Grupo 5 (ratos hipertensos 1R-1C fumantes passivos e tratados com atenolol).

Tabela 1 – Número de ratos utilizados nos diversos grupos experimentais:

Grupo	Pressão arterial	Fumaça do cigarro	Droga vasoconstritora
Grupo 1 (n=12)	<i>Normotensos</i>	Não fumantes	<i>Adrenalina</i> <i>Felipressina</i>
Grupo 2 (n=14)	<i>Normotensos</i>	Fumantes passivos	<i>Adrenalina</i> <i>Felipressina</i>
Grupo 3 (n=16)	<i>Hipertensos 1R-1C</i>	Não fumantes	<i>Adrenalina</i> <i>Felipressina</i>
Grupo 4 (n=11)	<i>Hipertensos 1R-1C</i>	Fumantes passivos	<i>Adrenalina</i> <i>Felipressina</i>
Grupo 5 (n=13)	<i>Hipertensos 1R-1C</i> <i>tratados com atenolol</i>	Fumantes passivos	<i>Adrenalina</i> <i>Felipressina</i>

Os experimentos com o grupo hipertenso 1R-1C tratado com atenolol (não fumante) foram realizados neste laboratório na tese de mestrado de ANDREO, (2010), sendo utilizados como referência para o presente estudo.

4.3- Produção da hipertensão 1R-1C

Ratos Wistar machos, dos grupos 3, 4 e 5, pesando de 140 a 160g foram anestesiados com uma mistura, em igual proporção, de cloridrato de quetamina (116 mg/mL - Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal) e cloridrato de xilazina (23 mg/mL - Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal) (1 ml da mistura/ kg de peso), administrada por via intramuscular. Após a anestesia, cada rato do grupo foi submetido a uma cirurgia na qual o abdômen foi aberto e exposto o rim esquerdo. Um “clip” de prata com abertura de 0,25mm foi instalado ao redor da artéria renal esquerda. O rim contralateral foi removido e a cavidade abdominal suturada. Todos os ratos receberam uma dose de pentabiótico veterinário para animais de pequeno porte (Fontoura Wyeth S.A.), na dose 22,5mg/Kg peso, num volume de 0,1 ml por animal, ao final da cirurgia. Os ratos que receberam o clip de prata e tiveram o rim contralateral removido foram chamados de hipertensos 1R-1C (um rim, um clip). 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 Cardiovascular 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, não havendo por isso, necessidade de cirurgia fictícia (“*sham operated*”) nos animais controle.

4.4- Exposição dos animais à fumaça do cigarro

De acordo com o modelo de Cendon *et al*, 1997, para indução de tabagismo crônico, com algumas modificações, foi desenvolvido um sistema de inalação para indução do fumo passivo nas pesquisas da Área de Farmacologia da FOB-USP.

O sistema de inalação foi constituído de uma caixa de madeira (30 cm X 25 cm X 15 cm) dividida em duas partes por uma divisória toda perfurada. Em um dos compartimentos, 10 cigarros de papel (DERBY) foram acesos e colocados simultaneamente para queimar. No outro compartimento foram colocados os animais, a serem expostos à fumaça resultante da queima dos cigarros (fumantes

passivos). O compartimento dos cigarros foi conectado, por uma abertura lateral, a um sistema de ventilação, que bombeava ar comprimido num fluxo de 10 L/min para o interior da caixa. Este ar, passando pelos cigarros e pela divisória perfurada, levava a fumaça para o compartimento onde estavam os animais. Na parede lateral deste último compartimento existiam algumas perfurações para permitir o escape da fumaça. A caixa ficava fechada durante todo o experimento com uma tampa de madeira e os animais eram expostos à fumaça por 10 minutos (CENDON et al., 1997).

No dia seguinte à implantação do “clip” de prata, os animais dos grupos 4 e 5 (hipertensos 1R-1C fumantes e hipertensos 1R-1C fumantes e tratados com atenolol), e também o grupo 2 (normotensos e fumantes) que não foram operados, eram colocados para serem expostos diariamente, por 10 minutos, à fumaça do cigarro, compondo os grupos de ratos fumantes passivos. Após 28 dias de exposição, eram realizados os experimentos verificando os efeitos da injeção intravenosa das drogas vasoconstritoras sobre a pressão arterial destes animais.

4.5- Implantação dos catéteres e registro da pressão arterial

Para a medida direta da pressão arterial, todos animais de todos os grupos receberam um cateter de polietileno PE-50 (DE=0,97mm e DI=0,58mm; Clay Adams) implantado em sua artéria carótida esquerda, sob anestesia pela mistura de xilazina e quetamina. No caso dos animais hipertensos, a pressão era medida 28 ou 29 dias após a implantação do “clip” de prata, período necessário para que o quadro hipertensivo estivesse bem caracterizado, com valores de pressão arterial média acima de 145 mmHg (FARIA; SALGADO, 1992). A cânula era previamente preenchida com solução fisiológica e ocluída na sua extremidade distal. Nesta mesma oportunidade, o animal recebeu também uma cânula de polietileno (PE-50) em sua veia jugular. Esta cânula venosa serviu para injeção de drogas e a cânula arterial para o registro direto da pressão arterial do animal.

Para o registro da pressão arterial no rato anestesiado, o catéter arterial foi conectado a um transdutor de pressão (Physiological Pressure Transducer – ADInstruments Pty. Ltd. – Austrália) acoplado ao sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de Pressão arterial (ADInstruments Pty. Ltd), utilizando software adequado (Chart Pro – ADInstruments Pty. Ltd).

Os animais do grupos 5 (hipertensos 1R-1C fumantes passivos e tratados com atenolol), 14 dias após a implantação do “clip” na artéria renal, foram submetidos à medida da pressão arterial sistólica por método indireto, no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular da Faculdade de Ciências da UNESP – Bauru. Para este registro não invasivo da pressão arterial (medida indireta), os animais foram aquecidos em caixa de madeira, contendo lâmpada de 100 W sob um alçapão. Após este procedimento, a cauda do rato aquecido era envolta por manguito pneumático conectado a um aparelho digital para medir sua pressão sistólica (pletismógrafo LE 5001/BLOOD PRESSURE - METTER V23\04 \08, ANLAB SI - HARVARD APARATUS).

4.6- Tratamento farmacológico

Os animais pertencentes ao grupo 5 (hipertensos 1R-1C fumantes passivos e tratados com atenolol), cuja pressão arterial sistólica, verificada por medida indireta 14 dias após a implantação do “clip” de prata, fosse igual ou superior a 145 mmHg, passaram a receber tratamento diário com atenolol 100 mg (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) durante 14 dias.

4.7- Teste das drogas vasoconstritoras (Adrenalina e Felipressina)

Os experimentos descritos a seguir foram realizados em todos os grupos deste estudo. Entretanto, cada animal foi submetido a apenas um dos procedimentos (uma única curva dose-resposta), recebendo injeção de apenas um tipo de fármaco vasoconstritor. Com isso, procurou-se evitar a interação entre as drogas testadas, o que dificultaria a análise da influência das mesmas sobre a pressão arterial.

- a) Curva dose-resposta à adrenalina: em seguida à implantação dos catéteres arterial e venoso, os animais foram conectados ao sistema de registro e receberam injeções “in bolus” de adrenalina exógena (Adren® - Hipolabor Farmacêutica Ltda), aplicadas por via intravenosa, em doses capazes de produzir desde a menor até a

máxima resposta de variação de pressão arterial. As injeções foram feitas de forma aleatória, não existindo nenhuma seqüência específica para administração das diferentes doses, respeitando-se sempre um intervalo de 3 minutos após a estabilização da pressão arterial para injeção de nova dose. As doses de adrenalina utilizadas nestes experimentos foram: 80, 160, 320, 640 e 1280ng, diluídas em solução salina fisiológica.

- b) Curvas dose-resposta à felipressina (octapressin): de modo semelhante, todos os grupos de animais receberam injeções “in bolus” de felipressina exógena aplicada por via intravenosa, em doses capazes de produzir desde a menor até a máxima resposta de variação de pressão arterial. As doses de felipressina utilizadas foram: 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 e 3×10^{-3} UI (Unidades Internacionais), diluídas em solução salina fisiológica.

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

- I. Menor resposta hipotensora obtida com a respectiva dose.
- II. Maior resposta hipertensora obtida com a respectiva dose.
- III. 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.

4.8- Substâncias utilizadas

Foram utilizadas as seguintes substâncias para os experimentos:

- a) Cloridrato de quetamina - 1,16 g / 10mL (Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal)
- b) Cloridrato de xilazina - 2,3 g / 100mL (Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal)
- c) Pentabiótico veterinário para animais de pequeno porte (Fontoura Wyeth S.A.)

- d) Atenolol – comprimidos de 100 mg (Cristália – Produtos Químicos e Farmacêuticos)
- e) Adrenalina exógena (Adren® - Hipolabor Farmacêutica Ltda), ampolas com 1 mg/mL
- f) Felipressina (fornecida pela Dentsply Pharmaceutical, fábrica de Catanduva - SP)
- g) Heparina sódica (Billi Farmacêutica Ltda, frasco-ampola com 5.000 UI/mL)
- h) Solução salina fisiológica
- i) Cigarros (DERBY)

4.9- *Sacrifício dos animais*

Ao final dos experimentos, os animais foram sacrificados por excesso de injeção da mistura anestésica de xilazina e quetamina, por via intravenosa.

4.10- *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; 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%.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Registros dos experimentos.

Após serem introduzidos os catéteres, tanto na artéria carótida esquerda, quanto na veia jugular direita, os animais anestesiados foram conectados ao sistema de registro de pressão arterial direta, que empregou o software Chart 5 Pro®. Apresentam-se exemplos desses registros, nas **figuras 1 e 2** seguintes, de 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

5.2 Valores basais

Os valores basais de Pressão Arterial Média, Sistólica e Diastólica determinados durante os primeiros cinco minutos de registro serão apresentados inicialmente na **Tabela 2** como a média de todos os animais, não sendo diferenciados os participantes da curva dose-resposta para adrenalina ou felipressina, nem para os diferentes grupos experimentais.

Tabela 2 – Valores basais dos diferentes grupos nos experimentos com **adrenalina** e **felipressina**: pressão arterial média (PA média), sistólica e diastólica obtidos durante os primeiros cinco (5) minutos de registro dos animais **normotensos**, **normotensos-fumantes**, **hipertensos**, **hipertensos-fumantes** e **hipertensos-fumantes tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. $^{\dagger}p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes. $^{\ddagger}p < 0,05$ em comparação com hipertensos e hipertensos-fumantes.

	PA Média	Sistólica	Diastólica
Normotenso (n=12)	122,51 $\pm$ 3,38	138,78 $\pm$ 3,84	106,04 $\pm$ 2,78
Normotenso-fumante (n=14)	101,31 $\pm$ 4,78	115,89 $\pm$ 5,36	85,41 $\pm$ 4,33
Hipertenso (n=16)	162,48 $\pm$ 4,47 *†	181,06 $\pm$ 4,83 *†	146,86 $\pm$ 4,03 *†
Hipertenso-fumante (n=11)	159,21 $\pm$ 3,49 *†	175,08 $\pm$ 4,43 *†	144,93 $\pm$ 3,48 *†
Hipertenso-tratado-fumante (n=13)	134,41 $\pm$ 6,82 *†‡	148,64 $\pm$ 7,97 *†‡	121,50 $\pm$ 5,98 *†‡

Figura 3 – Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos em animais **normotensos**, **normotensos-fumantes**, **hipertensos**, **hipertensos-fumantes** e **hipertensos-fumantes tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Média $\pm$ epm (erro padrão da média). * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. $^{\dagger}p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes. $^{\ddagger}p < 0,05$ em comparação com hipertensos e hipertensos-fumantes.

Na **figura 3**, pode-se verificar a existência de diferença significativa (* $p < 0,05$) entre os grupos, quando se comparam os valores registrados de pressão

arterial sistólica, média e diastólica de todos eles. Quando os grupos são comparados entre si, percebe-se que os animais **normotensos-fumantes** passivos tiveram redução, não significativa, dos valores de pressão registrados, quando comparados aos animais **normotensos não fumantes**. Animais **hipertensos** e **hipertensos-fumantes** apresentaram pressão arterial elevada, quando comparado aos dois grupos de **normotensos** ($p < 0,05$), sem exibir nenhuma diferença entre seus próprios valores. Além disso, o tratamento com atenolol foi suficiente para reduzir a pressão arterial dos ratos **hipertensos-fumantes**, quando comparado aos demais grupos de animais hipertensos. Este tratamento foi capaz de diminuir os valores de pressão para níveis comparáveis aos normais, visto não haver diferença significativa entre este grupo e o de **normotensos** não fumantes. Contudo, em função da ligeira redução dos valores registrados para os animais **normotensos-fumantes**, mesmo com o tratamento com atenolol, os **hipertensos-fumantes** ainda apresentaram valores elevados, quando comparados aos **normotensos-fumantes**.

A Tabela 3 seguinte mostra estes mesmos valores basais separadamente, nos experimentos realizados com adrenalina ou felipressina.

Tabela 3 – Valores basais dos diferentes grupos nos experimentos com **adrenalina** ou **felipressina**: pressão arterial média (PA média), sistólica e diastólica obtidos durante os primeiros cinco (5) minutos de registro dos animais **normotensos**, **normotensos-fumantes**, **hipertensos**, **hipertensos-fumantes** e **hipertensos-fumantes tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. $^{\dagger}p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes. $^{\ddagger}p < 0,05$ em comparação com hipertensos e hipertensos-fumantes

		PA Média	Sistólica	PA Diastólica
Adrenalina	Normotenso (n=7)	126,73 $\pm$ 3,61	143,81 $\pm$ 4,24	109,30 $\pm$ 2,45
	Normotenso-fumante (n=7)	101,72 $\pm$ 5,02	117,35 $\pm$ 5,66	84,85 $\pm$ 4,72
	Hipertenso (n=8)	168,66 $\pm$ 8,02 [*] †	185,16 $\pm$ 9,04 [*] †	154,34 $\pm$ 6,81 [*] †
	Hipertenso-fumante (n=6)	158,12 $\pm$ 5,64 [*] †	174,05 $\pm$ 6,79 [*] †	142,52 $\pm$ 5,75 [*] †
	Hipertenso-tratado-fumante (n=6)	124,06 $\pm$ 11,91 [*] ‡	140,77 $\pm$ 12,49 [*] ‡	110,82 $\pm$ 11,16 [*] ‡
Felipressina	Normotenso (n=5)	116,60 $\pm$ 5,76	131,74 $\pm$ 6,20	101,48 $\pm$ 5,42
	Normotenso-fumante (n=7)	100,90 $\pm$ 8,58	114,43 $\pm$ 9,58	85,96 $\pm$ 7,68
	Hipertenso (n=8)	156,30 $\pm$ 3,22 [*] †	176,96 $\pm$ 3,64 [*] †	139,37 $\pm$ 2,65 [*] †
	Hipertenso-fumante (n=5)	160,52 $\pm$ 4,31 [*] †	176,32 $\pm$ 6,18 [*] †	147,82 $\pm$ 3,62 [*] †
	Hipertenso-tratado-fumante (n=7)	143,27 $\pm$ 6,57 [*] ‡	155,39 $\pm$ 10,38 [*] ‡	130,64 $\pm$ 3,72 [*] ‡

Figura 4 – Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos com *adrenalina* em animais *normotensos*, *normotensos-fumantes*, *hipertensos*, *hipertensos-fumantes* e *hipertensos-fumantes tratados com atenolol* (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. † $p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes. ‡ $p < 0,05$ em comparação com hipertensos e hipertensos-fumantes.

Figura 5 – Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos com *felipressina* em animais *normotensos*, *normotensos-fumantes*, *hipertensos*, *hipertensos-fumantes* e *hipertensos-fumantes tratados com atenolol* (90 mg/kg/dia). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. † $p < 0,05$ em comparação com normotensos-fumantes.

Nas **figuras 4 e 5** anteriores temos representados os valores basais de pressão arterial, separando-se os grupos de animais que participaram dos experimentos com injeções de adrenalina ou felipressina. Percebe-se na **figura 4** que os animais *hipertensos-fumantes tratados* com atenolol (experimentos com adrenalina), mostraram expressiva redução da pressão arterial, uma vez que não existe diferença estatisticamente significativa entre este grupo e os grupos normotensos. Por outro lado, na **figura 5** (experimentos com felipressina), percebe-se que o tratamento com o atenolol não foi efetivo, provocando apenas ligeira redução dos níveis de pressão arterial, quando comparado com os grupos de animais hipertensos.

5.3 Curvas de variação de pressão arterial após injeção intravenosa de vasoconstritores

Os resultados obtidos nos experimentos foram ilustrados na forma de tabelas (com os dados numéricos das respostas) e figuras (com as curvas dose-resposta para as drogas vasoconstritoras utilizadas), tanto para injeções de adrenalina quanto de felipressina. Vale destacar que os gráficos mostram as curvas dose-resposta como função da melhor equação calculada para os valores obtidos.

5.3.1 Curvas dose-resposta para adrenalina

As **Tabelas 4, 5, 6, 7 e 8** mostram, respectivamente, os valores obtidos durante os experimentos de injeção intravenosa de adrenalina em animais **normotensos**, **normotensos-fumantes**, **hipertensos**, **hipertensos-fumantes** e **hipertensos-fumantes tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia).

Tabela 4 – Valores obtidos nos experimentos com animais **normotensos** após injeção intravenosa de **adrenalina** nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=7). Média $\pm$ epm. *p<0,05, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-32,16 $\pm$ 6,01	-23,40 $\pm$ 4,29	-26,20 $\pm$ 7,43	-29,45 $\pm$ 9,01	-18,28 $\pm$ 8,14
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) *	19,63 $\pm$ 9,22	18,21 $\pm$ 2,53	26,82 $\pm$ 2,56	41,73 $\pm$ 5,37	59,16 $\pm$ 3,19
Duração da resposta (s)	363,29 $\pm$ 43,34	430,00 $\pm$ 36,84	433,57 $\pm$ 30,60	471,29 $\pm$ 25,24	460,29 $\pm$ 23,19

Tabela 5 – Valores obtidos nos experimentos com animais **normotensos-fumantes** após injeção intravenosa de **adrenalina** nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=7). Média $\pm$ epm. *p<0,05, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-16,02 $\pm$ 5,33	-16,40 $\pm$ 4,50	-18,39 $\pm$ 5,61	-15,23 $\pm$ 4,58	-8,12 $\pm$ 4,32
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) *	29,19 $\pm$ 5,18	32,79 $\pm$ 3,54	39,93 $\pm$ 5,35	57,51 $\pm$ 4,36	70,24 $\pm$ 5,66
Duração da resposta (s)*	325,14 $\pm$ 38,94	304 $\pm$ 26,40	288,86 $\pm$ 35,11	367,75 $\pm$ 41,35	420 $\pm$ 45,72

Tabela 6 – Valores obtidos nos experimentos com animais **hipertensos** após injeção intravenosa de **adrenalina** nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=8). Média $\pm$ epm. ** p<0,001, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-22,76 $\pm$ 4,05	-22,93 $\pm$ 5,04	-24,13 $\pm$ 6,58	-26,31 $\pm$ 4,52	-14,95 $\pm$ 4,94
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) **	11,96 $\pm$ 2,36	19,17 $\pm$ 1,97	30,86 $\pm$ 2,78	31,43 $\pm$ 4,74	49,46 $\pm$ 3,64
Duração da resposta (s) **	278,76 $\pm$ 32,98	312,39 $\pm$ 25,95	347,40 $\pm$ 30,76	391,14 $\pm$ 37,17	465,53 $\pm$ 42,07

Tabela 7 – Valores obtidos nos experimentos com animais **hipertensos-fumantes** após injeção intravenosa de **adrenalina** nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=6). Média $\pm$ epm. **p<0,001, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-6,967 $\pm$ 4,99	-17,87 $\pm$ 3,47	-15,54 $\pm$ 5,18	-11,40 $\pm$ 5,15	-10,32 $\pm$ 2,13
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) **	25,35 $\pm$ 6,80	19,25 $\pm$ 4,24	33,92 $\pm$ 6,08	49,16 $\pm$ 6,10	54,12 $\pm$ 6,48
Duração da resposta (s)**	413,50 $\pm$ 57,27	400,00 $\pm$ 43,24	444,50 $\pm$ 40,03	447,66 $\pm$ 41,19	592,33 $\pm$ 12,57

Tabela 8 – Valores obtidos nos experimentos com animais **hipertensos-fumantes-tratados com atenolol** (90 mg/kg/dia) após injeção intravenosa de **adrenalina** nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=6). Média $\pm$ epm. *p<0,05, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-9,25 $\pm$ 4,60	-8,55 $\pm$ 3,56	-1,14 $\pm$ 1,75	-2,25 $\pm$ 0,87	-2,13 $\pm$ 1,21
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) *	41,77 $\pm$ 7,13	45,60 $\pm$ 4,16	51,50 $\pm$ 4,12	56,08 $\pm$ 4,87	68,88 $\pm$ 4,88
Duração da resposta (s)	459,66 $\pm$ 52,64	506,50 $\pm$ 57,88	486,33 $\pm$ 31,15	556,66 $\pm$ 29,11	608,00 $\pm$ 49,57

5.3.1.a – 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.

Figura 7: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos-fumantes**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 8: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 9: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos-fumantes**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 10: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 11: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.

Nas **figuras 6, 7, 8, 9 e 10** 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 que nenhum grupo experimental apresentou variações significativas de resposta hipotensora dependente da dose de adrenalina. No entanto, na **figura 11**, quando se comparam as curvas dose-resposta obtidas para os diferentes grupos, nota-se diferença significativa ($p < 0,01$) entre elas. Animais **hipertensos-fumantes-tratados** apresentam respostas hipotensoras significativamente menores que as encontradas nos animais **normotensos** e **hipertensos**. Animais **hipertensos-fumantes** e **normotensos-fumantes** também apresentam respostas hipotensoras significativamente menores do que aquelas verificadas com os animais **normotensos**. Estes dados apontam para redução significativa das respostas hipotensoras provocadas pela adrenalina em animais fumantes passivos, tanto normotensos como hipertensos. No caso da hipertensão, este mecanismo foi ainda potencializado pela utilização do antagonista β adrenérgico.

5.3.1.b – Maior resposta hipertensora

Figura 12: 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 $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 13: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos-fumantes**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 14: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$.

Figura 15: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos-fumantes**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$.

Figura 16: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 17: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$.

Nas **figuras 12, 13, 14, 15 e 16** 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 em todas elas a significativa relação dose-resposta, após injeções deste agente vasoconstritor (* $p < 0,05$ ou ** $p < 0,01$) nos cinco grupos de animais, quando analisados individualmente. As curvas obtidas apresentam padrão sigmoidal característico. Na **figura 17**, quando essas mesmas curvas são representadas em conjunto, verificamos diferença significativa entre elas (** $p < 0,01$). Animais **hipertensos-fumantes-tratados** apresentaram respostas hipertensoras significativamente maiores que aquelas apresentadas pelos grupos normotensos, hipertensos e hipertensos-fumantes. Os animais **normotensos-fumantes** também apresentaram respostas significativamente mais elevadas do que aquelas encontradas nos animais hipertensos. Nesta figura 17 é também interessante notar que os animais hipertensos foram os que apresentaram tendência para menor conjunto de respostas hipertensoras, quando comparados com os demais grupos,

exibindo curva bastante próxima àquela dos animais normotensos. Ao que parece, animais fumantes passivos (normotensos ou hipertensos) responderam melhor aos efeitos hipertensores da adrenalina. O tratamento com atenolol também parece ter potencializado bastante esta resposta.

5.3.1.c – Duração da Resposta Pressora Total

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.

Duração da resposta

Figura 19: Curva dose-resposta para animais **normotensos-fumantes**, 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. * $p < 0,05$.

Duração da resposta

Figura 20: Curva dose-resposta para animais **hipertensos**, 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. ** $p < 0,001$.

Figura 21: Curva dose-resposta para animais **hipertensos-fumantes**, 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. ** $p < 0,001$.

Figura 22: Curva dose-resposta para animais **hipertensos-fumantes 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.

Figura 23: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, **normotensos-fumantes**, **hipertensos**, **hipertensos-fumantes** e **hipertensos-fumantes 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.

Nas **figuras 20 e 21**, quando analisamos individualmente o grupo de animais **hipertensos 1R-1C** fumantes ou não, pode-se observar que as respostas provocadas pela injeção de adrenalina foram progressivamente mais duradouras, de forma diretamente proporcional à dose empregada ($**p < 0,01$). Na **figura 19**, nota-se que os animais **normotensos-fumantes** também apresentaram significativa variação da duração da resposta, dependente da dose empregada ($*p < 0,05$). Animais **normotensos** apresentaram tendência para máxima duração de resposta já com as doses intermediárias de adrenalina. Animais **hipertensos-fumantes tratados** mostraram tendência para elevação constante da duração das respostas, embora não apresentem significativa relação dose-dependente.

Quando as curvas dose-resposta dos diferentes grupos são comparadas entre si (**figura 23**), percebe-se diferença significativa ($**p < 0,01$) entre elas. Animais **hipertensos-fumantes tratados** apresentam duração da resposta pressora significativamente maior do que aquela encontra nos animais **normotensos-fumantes** e **hipertensos**. Por outro lado, a duração das respostas de animais

hipertensos-fumantes foi significativamente maior do que as verificadas nos animais **normotensos-fumantes**. Animais **normotensos-fumantes** apresentaram duração das respostas significativamente menor do que as encontradas em animais **normotensos**. De maneira geral, a hipertensão associada ao tabagismo, bem como o tratamento com atenolol, pareceram aumentar de forma significativa a duração das respostas pressoras à adrenalina.

5.3.2 Curvas dose-resposta para felipressina

As Tabelas 9, 10, 11, 12 e 13 mostram, respectivamente, os valores obtidos durante os experimentos com injeção intravenosa de felipressina em animais **normotensos**, **normotensos-fumantes**, **hipertensos**, **hipertensos-fumantes** e **hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia).

Tabela 9 – Valores obtidos nos experimentos com animais **normotensos** após injeção intravenosa de **felipressina** nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=7). Média $\pm$ epm. **p<0,001, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses

Felipressina ($\cdot 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-6,085 $\pm$ 2,76	-2,94 $\pm$ 2,70	-4,45 $\pm$ 0,82	-5,83 $\pm$ 2,44	-1,14 $\pm$ 1,46	-1,35 $\pm$ 0,77
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) **	12,22 $\pm$ 3,91	9,79 $\pm$ 3,89	8,72 $\pm$ 2,49	18,26 $\pm$ 3,34	25,72 $\pm$ 4,16	36,65 $\pm$ 4,91
Duração da resposta (s)	757,4 $\pm$ 103,2	817,8 $\pm$ 162,7	782,2 $\pm$ 70,3	744,6 $\pm$ 43,0	777,0 $\pm$ 80,4	749,7 $\pm$ 125,5

Tabela 10 – Valores obtidos nos experimentos com animais **normotensos-fumantes** após injeção intravenosa de **felipressina** nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=5). Média $\pm$ epm. *p<0,05, **p<0,001, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Felipressina ($\cdot 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-3,66 $\pm$ 1,44	-3,30 $\pm$ 1,17	-2,56 $\pm$ 1,60	-1,40 $\pm$ 1,34	0,86 $\pm$ 0,79	-0,00 $\pm$ 1,81
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) **	30,83 $\pm$ 3,78	28,59 $\pm$ 4,10	26,68 $\pm$ 4,04	34,18 $\pm$ 3,82	43,59 $\pm$ 5,37	52,89 $\pm$ 6,22
Duração da resposta (s)*	807,5 $\pm$ 65,4	781,5 $\pm$ 87,8	872,1 $\pm$ 40,0	848,1 $\pm$ 73,6	1002,0 $\pm$ 81,3	1079,7 $\pm$ 72,5

Tabela 11 – Valores obtidos nos experimentos com animais **hipertensos** após injeção intravenosa de **felipressina** nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=8). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Felipressina ($\cdot 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-7,49 $\pm$ 3,07	-4,20 $\pm$ 1,68	-3,18 $\pm$ 0,97	-4,05 $\pm$ 1,22	-4,87 $\pm$ 1,56	-0,97 $\pm$ 1,39
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) **	4,82 $\pm$ 2,04	6,74 $\pm$ 1,47	8,59 $\pm$ 0,52	9,41 $\pm$ 1,81	16,46 $\pm$ 2,14	20,09 $\pm$ 2,62
Duração da resposta (s)*	386,3 $\pm$ 45,3	406,6 $\pm$ 39,5	445,6 $\pm$ 50,6	521,7 $\pm$ 65,7	452,5 $\pm$ 66,9	612,3 $\pm$ 93,8

Tabela 12 – Valores obtidos nos experimentos com animais **hipertensos-fumantes** após injeção intravenosa de **felipressina** nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=7). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Felipressina ($\cdot 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	-3,83 $\pm$ 3,61	-4,92 $\pm$ 4,01	-4,70 $\pm$ 1,34	-1,41 $\pm$ 1,63	-1,70 $\pm$ 1,47	-3,60 $\pm$ 1,00
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) **	13,73 $\pm$ 4,05	16,30 $\pm$ 2,47	21,24 $\pm$ 3,93	26,08 $\pm$ 3,45	30,90 $\pm$ 7,52	37,50 $\pm$ 7,26
Duração da resposta (s)	725,4 $\pm$ 220,6	714,4 $\pm$ 192,8	614,2 $\pm$ 77,9	573,6 $\pm$ 73,1	683,6 $\pm$ 60,0	767,8 $\pm$ 70,0

Tabela 13 – Valores obtidos nos experimentos com animais **hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia) após injeção intravenosa de **felipressina** nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI: resposta hipotensora mínima, resposta hipertensora máxima, duração de resposta. (n=5). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Felipressina ($\cdot 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Resposta Hipotensora Mínima (mmHg)	1,67 $\pm$ 1,38	-0,45 $\pm$ 1,45	-0,27 $\pm$ 2,04	-0,85 $\pm$ 1,22	-1,93 $\pm$ 1,87	-1,23 $\pm$ 1,86
Resposta Hipertensora Máxima (mmHg) **	17,84 $\pm$ 3,81	19,18 $\pm$ 3,01	26,37 $\pm$ 2,87	33,18 $\pm$ 2,21	40,20 $\pm$ 1,90	42,93 $\pm$ 2,38
Duração da resposta (s)	850,8 $\pm$ 95,2	971,0 $\pm$ 96,1	898,4 $\pm$ 53,9	994,7 $\pm$ 60,9	1043,5 $\pm$ 87,6	1116,0 $\pm$ 85,3

5.3.2.a – Menor resposta hipotensora

Figura 24: Curva dose-resposta para a **felipressina**, 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.

Figura 25: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos-fumantes**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

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

Figura 28: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 29: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes 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 24, 25, 26, 27 e 28** anteriores são analisadas, por meio de curvas dose-resposta, as menores respostas hipotensoras produzidas pela injeção de doses pré-determinadas de felipressina (0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI). Pode-se verificar que nenhum grupo experimental apresentou variações significativas de resposta hipotensora de maneira dependente da dose de felipressina, sendo todas próximas de zero. Na **figura 29**, quando se comparam as curvas dose-resposta obtidas para os diferentes grupos, não se encontra diferença significativa entre elas. As pequenas respostas hipotensoras que se verificaram após a injeção de **felipressina**, ocorreram longo tempo depois da injeção intravenosa deste agente, sendo provavelmente devidas a reflexos vasodilatadores tardios, uma vez que a resposta hipertensora foi de longa duração.

5.3.2.b – Maior resposta hipertensora

Figura 30: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$.

Figura 31: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos-fumantes**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$.

Figura 32: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$.

Figura 33: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos-fumantes**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$.

Figura 34: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,001$.

Figura 35: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de **ratos normotensos, normotensos-fumantes, hipertensos, hipertensos-fumantes e hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg/dia), considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$.

Nas **figuras 30, 31, 32, 33 e 34** anteriores são analisadas, por meio de curvas dose-resposta, as maiores respostas hipertensoras produzidas pela injeção de diferentes doses de **felipressina** (0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3 $\times 10^{-3}$ UI). Pode-se verificar em todas estas figuras a existência de diferença significativa (** $p < 0,001$) entre as respostas obtidas com as diferentes doses, nos cinco grupos de animais, quando analisados individualmente. As curvas obtidas apresentam padrão sigmoidal característico. Na **figura 35**, quando essas mesmas curvas são representadas em conjunto, notamos diferença significativa entre elas (** $p < 0,01$). Na análise de variância de medidas repetidas a dois critérios de classificação (ANOVA Two Ways Repeated Measures), teste utilizado para comparar tais curvas, percebe-se a existência de interação significativa entre os dois critérios de classificação (* $p < 0,05$), isto é, a dose empregada e o grupo experimental em análise. Isto significa dizer que as curvas como um todo apresentam diferenças entre si, contudo, podem existir diferenças significativas entre as respostas de alguns grupos com uma determinada dose, mas não com outras. Esta interação significativa indica que as respostas

obtidas para cada dose foram dependentes do grupo experimental estudado. De maneira geral, pode-se observar que os animais **hipertensos** apresentaram as menores respostas hipertensoras, mostrando curva comparável com aquela dos animais **normotensos**, exceto pela resposta a maior dose de felipressina (3×10^{-3} UI), onde existe diferença significativa entre as respostas destes dois grupos, para esta dose em questão. Pode-se também perceber que os **animais fumantes passivos** tiveram suas respostas à **felipressina** potencializadas, o mesmo ocorrendo após o tratamento dos animais hipertensos fumantes com **atenolol**, visto que aparentemente, com as maiores doses de **felipressina** empregadas neste estudo ($1, 2$ e 3×10^{-3} UI), ratos **hipertensos-fumantes tratados** apresentaram respostas hipertensoras ligeiramente maiores do que os animais **hipertensos fumantes**.

5.3.2.c – Duração da Resposta Pressora Total

Figura 36: 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**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 37: Curva dose-resposta para animais **normotensos-fumantes**, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 38: Curva dose-resposta para animais **hipertensos**, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 39: Curva dose-resposta para animais **hipertensos-fumantes**, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 40: Curva dose-resposta para animais **hipertensos-fumantes 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**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 41: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, **normotensos-fumantes**, **hipertensos**, **hipertensos-fumantes** e **hipertensos-fumantes 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**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$

As **figuras 36, 37, 38, 39 e 40** anteriores mostram a duração das respostas pressoras após injeção intravenosa de diferentes doses de felipressina, nos grupos experimentais empregados neste estudo. Animais **normotensos**, **hipertensos-fumantes** e **hipertensos-fumantes tratados** não apresentaram variação significativa da duração das respostas em função da dose empregada, ao contrário dos ratos **normotensos-fumantes** e **hipertensos** (* $p < 0,05$). Na **figura 41**, onde as curvas dose-resposta são comparadas entre si, percebemos diferença estatisticamente significativa entre elas (** $p < 0,01$). Os ratos **hipertensos-fumantes tratados** e **normotensos-fumantes** apresentaram respostas significativamente mais duradouras do que as dos animais **hipertensos**, sem diferença significativa para os demais grupos. Percebe-se também que os animais **hipertensos** foram aqueles que apresentaram respostas menos duradouras. O fumo passivo provocou aumento da duração das respostas nestes animais (**hipertensos-fumantes**), ao passo que o tratamento com **atenolol**, prolongou ainda mais a duração destas

respostas pressoras (***hipertensos-fumantes tratados***). Nos animais ***normotensos***, da mesma forma que verificamos em ratos hipertensos, o fumo passivo também aumentou a duração das respostas pressoras à felipressina (***normotensos-fumantes***).

5.4 Comparação das curvas dose-resposta obtidas com a injeção de adrenalina e felipressina nos diferentes grupos

5.4.1 – Normotensos

5.4.2 – Normotensos-fumantes

5.4.3 – Hipertensos

5.4.4 – Hipertensos-fumantes

5.4.5 – Hipertensos-fumantes tratados com atenolol.

5.4.1 – Normotensos

Figura 42: Comparação entre as curvas correspondentes às **menores respostas hipotensoras** de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média ± epm. Número de animais entre parêntesis (n).

Figura 43: Comparação entre as curvas correspondentes às **maiores respostas hipertensoras** de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). *p<0,05; **p<0,01.

Figura 44: Comparação entre as curvas correspondentes à **duração das respostas pressoras** de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).

Nas **figuras 42, 43 e 44**, podemos comparar todos os parâmetros analisados até agora por meio de curvas dose-resposta, no grupo de animais **normotensos**, após as injeções de **adrenalina** e **felipressina**. Dispostas lado a lado, utilizando escalas idênticas para as respectivas respostas, as curvas podem ser visualmente comparadas. A análise estatística para comparar os dois conjuntos de respostas não pode ser realizada, em função da diferença de unidades das doses de **adrenalina** e **felipressina**. Mesmo assim, alguns aspectos podem ser destacados.

Analisando as três figuras anteriores percebe-se que a **adrenalina** provoca respostas **hipotensoras** importantes, com todas as doses empregadas neste estudo, ao contrário da **felipressina**, cuja resposta hipotensora foi próxima de zero. Além do mais, estas respostas **hipotensoras** à **adrenalina** ocorreram logo após sua injeção intravenosa, ao contrário da **felipressina**, cuja discreta resposta hipotensora ocorreu muito tardiamente.

A **adrenalina** também produziu respostas **hipertensoras máximas** de maior magnitude que aquelas produzidas pela **felipressina**, especialmente se compararmos as respostas às maiores doses dos dois agentes vasoconstritores. No entanto, fica claro pela análise da **figura 44**, que as respostas pressoras à **felipressina** apresentam praticamente o dobro da **duração** daquelas verificadas após a injeção de **adrenalina**. Resumindo, podemos inferir de nossos resultados que a **felipressina**, nos animais **normotensos**, em comparação com a **adrenalina**, não apresenta efeitos hipotensores, provoca reduzidas respostas hipertensoras, sendo estas, contudo, de muito longa duração.

5.4.2 – Normotensos-fumantes

Figura 45: Comparação entre as curvas correspondentes às **menores respostas hipotensoras** de animais **normotensos-fumantes** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média ± epm. Número de animais entre parêntesis (n).

Figura 46: Comparação entre as curvas correspondentes às **maiores respostas hipertensoras** de animais **normotensos-fumantes** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Figura 47: Comparação entre as curvas correspondentes à **duração das respostas pressoras** de animais **normotensos-fumantes** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). *p<0,05.

As **figuras 45, 46 e 47** anteriores comparam os resultados obtidos após as injeções de **adrenalina** e **felipressina** em animais **normotensos-fumantes**, destacando cada um dos parâmetros analisados das respostas pressoras. Pode-se perceber, pela análise da **figura 45**, que as respostas hipotensoras à **felipressina** são próximas de zero, com todas as doses empregadas neste estudo. No entanto, a **adrenalina** foi capaz de produzir respostas hipotensoras de certa magnitude, especialmente com as menores doses. Destaque-se também que, ao longo do experimento, as respostas hipotensoras à **adrenalina** eram imediatas, ao contrário daquelas produzidas pela **felipressina**, que ocorriam longo tempo depois da respostas hipertensora.

Na **figura 46** percebe-se que os dois agentes vasoconstritores são capazes de produzir respostas hipertensoras, sendo aquelas produzidas pela **adrenalina** de maior amplitude que as produzidas pela **felipressina**. Contudo, pode-se também perceber na **figura 47** que estas respostas hipertensoras à **felipressina** são extremamente prolongadas, variando de 13 a mais de 16 minutos, ao contrário da **adrenalina**, cuja duração máxima da resposta não passou de 7 minutos, aproximadamente. Comparando estes resultados com aqueles mostrados nas **figuras 42, 43 e 44** para animais **normotensos**, parece que o fumo passivo aumenta, de forma significativa, a duração das respostas pressoras à **felipressina**, especialmente aquelas obtidas após injeções de grandes doses deste agente vasoconstritor, pouco interferindo com a amplitude das mesmas.

5.4.3 – Hipertensos

Figura 48: Comparação entre as curvas correspondentes às **menores respostas hipotensoras** de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).

Figura 49: Comparação entre as curvas correspondentes às **maiores respostas hipertensoras** de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). **p<0,01.

Figura 50: Comparação entre as curvas correspondentes à **duração das respostas pressoras** de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). * p<0,05; **p<0,01.

Nas **figuras 48, 49 e 50** são apresentadas, de forma comparativa, as curvas dose-resposta obtidas após as injeções de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **hipertensos**. O padrão de respostas é semelhante aos descrito para os grupos anteriores. A **felipressina** praticamente não apresenta respostas hipotensoras, ao contrário da **adrenalina**, que exibiu marcantes efeitos hipotensores com todas as doses empregadas neste estudo (**figura 48**). Interessante é observar na **figura 49** as reduzidas respostas hipertensoras produzidas pela **felipressina** neste grupo de animais. A **adrenalina** mostrou-se muito mais efetiva do que a **felipressina** neste aspecto. Na **figura 50**, destaca-se outro aspecto interessante que ocorreu nas respostas dos animais **hipertensos**: embora a duração das respostas seja sempre maior após as injeções de **felipressina**, as curvas comparativas para a duração das respostas à **adrenalina** e **felipressina** estão mais próximas uma da outra. Provavelmente, esta aproximação se deve à diminuição na duração das respostas pressoras à **felipressina** neste grupo de animais (**figura 41**).

5.4.4– Hipertensos-fumantes

Figura 51: Comparação entre as curvas correspondentes às **menores respostas hipotensoras** de animais **hipertensos-fumantes** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média ± epm. Número de animais entre parêntesis (n).

Figura 52: Comparação entre as curvas correspondentes às **maiores respostas hipertensoras** de animais **hipertensos-fumantes** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). **p<0,01.

Figura 53: Comparação entre as curvas correspondentes à **duração das respostas pressoras** de animais **hipertensos-fumantes** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). **p<0,01.

Nas **figuras 51, 52 e 53** anteriores são comparadas as respostas pressoras após a injeção de **adrenalina** e **felipressina** em ratos **hipertensos-fumantes**. O padrão de respostas é bastante semelhante ao descrito para os grupos anteriores. A **felipressina** não apresenta ações hipotensoras, ao contrário da **adrenalina** (**figura 51**). Os efeitos hipertensores da **adrenalina** são mais expressivos do que aqueles produzidos pela **felipressina**, onde a resposta máxima é evidentemente menor (**figura 52**). A duração das respostas à **felipressina**, da mesma forma que nos demais grupos, é significativamente maior do que aquelas da **adrenalina** (**figura 53**). No entanto, nesta última figura, chama à atenção a grande variabilidade da duração das respostas pressoras à **felipressina**, especialmente com as menores doses empregadas.

5.4.5 – Hipertensos-fumantes tratados com atenolol

Figura 54: Comparação entre as curvas correspondentes às **menores respostas hipotensoras** de animais **hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg de peso) às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).

Figura 55: Comparação entre as curvas correspondentes às **maiores respostas hipertensoras** de animais **hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg de peso) às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n). **p<0,01.

Figura 56: Comparação entre as curvas correspondentes à **duração das respostas pressoras** de animais **hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg de peso) às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. Média $\pm$ epm. Número de animais entre parêntesis (n).

Nas **figuras 54, 55 e 56** são apresentadas, de forma comparativa, as curvas dose-resposta após injeções de **adrenalina** e **felipressina** em animais **hipertensos-fumantes tratados** com **atenolol** (90 mg/kg de peso). O padrão das respostas também é semelhante aos anteriores. A **felipressina** praticamente não apresenta respostas hipotensoras, ao contrário da **adrenalina** (**figura 54**). Nesta figura, chama à atenção o fato de que a **adrenalina**, mesmo com as doses intermediárias, apresentou respostas hipotensoras discretas, ao contrário do verificado nos demais grupos. Por outro lado, as respostas hipertensoras aos dois agentes mantiveram o mesmo padrão, sendo as respostas à **adrenalina** muito mais efetivas do que aquelas à **felipressina** (**figura 55**). Finalmente, na **figura 56** pode-se perceber a grande diferença no aspecto duração da resposta, tendo as respostas à **felipressina** praticamente o dobro da duração do que aquelas à **adrenalina**.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

No campo da Odontologia, o atendimento de pacientes hipertensos, recebendo ou não tratamento farmacológico para controle da hipertensão e suas consequências, sempre foi tema de intensa discussão e preocupação (LITTLE, 2000). Naturalmente, modelos experimentais que procurem simular as condições clínicas de atendimento destes pacientes são interessantes, e este foi um dos objetivos deste trabalho. Procuramos desenvolver um modelo onde a hipertensão experimental foi associada ao fumo passivo, uma vez que o hábito de fumar está comprovadamente ligado ao desenvolvimento e exacerbação do quadro hipertensivo, segundo a American Heart Association

O modelo de hipertensão 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, bem como a remoção cirúrgica do rim contralateral, reduz profundamente a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal. Neste modelo, o rim remanescente necessita normalizar seu fluxo sanguíneo para manter, de forma constante e eficaz, o processo de filtração glomerular. Assim, como resposta a esses eventos, esse rim remanescente libera renina, enzima que promove a conversão do angiotensinogênio plasmático em angiotensina I. Este peptídeo assim liberado, sob a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), é transformado em angiotensina II, um potente agente vasoconstritor com forte ação 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, aumentando a reabsorção de sódio e água. Desta forma, 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 à custa 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 do clip de prata era aquela que permitia a manutenção do animal vivo 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).

O modelo para indução de enfisema pulmonar descrito por Cendon et al. (1997) foi utilizado em nosso estudo para promover a exposição crônica passiva ao cigarro. Neste modelo, os ratos acabam desenvolvendo redução da capacidade elástica pulmonar, com aumento do processo inflamatório local e espessamento das paredes musculares lisas de brônquios (CENDON et al., 1997). O fumo passivo também tem sido associado ao desenvolvimento de complicações cardiovasculares (DIETRICH et al., 2007). Estudos realizados em humanos com mais de 50 anos, expostos por dois anos à fumaça de cigarro ambiental, revelaram ocorrer diminuição da variabilidade de frequência cardíaca, com aumento muito grande da frequência nestas populações idosas. Segundo os autores (DIETRICH et al., 2007), esta exposição passiva ao fumo poderia aumentar o risco cardíaco, provavelmente promovendo distúrbios no funcionamento do sistema nervoso autônomo.

Toda; Toda (2010), em revisão publicada sobre a regulação do fluxo sanguíneo pelo óxido nítrico, mostram que não somente a nicotina, mas também outros componentes do cigarro poderiam participar das alterações hemodinâmicas que ocorrem em fumantes crônicos, agindo tanto diretamente sobre os vasos sanguíneos como também modulando a ação da própria nicotina.

Em estudo da interação entre a exposição ao monóxido de carbono e a hipertensão arterial, Penney; Howley (1991) mostraram que o monóxido de carbono estaria relacionado à redução da pressão e a nicotina, ao aumento da pressão arterial. Desta forma, esses dois componentes do cigarro teriam efeito compensatório sobre a pressão arterial.

Iida et al. (1998) demonstraram experimentalmente em ratos anestesiados recebendo a fumaça direta de cigarros, por meio de uma cânula traqueal ligada à máquina de ventilação, que este procedimento poderia produzir efeito bifásico sobre a circulação cerebral, com aumento inicial do fluxo, mas com grande redução posterior. Da mesma forma, evidenciaram que a fumaça do cigarro poderia apresentar efeitos vasoconstritores por aumentar a produção e liberação de tromboxana A₂, conhecida substância vasoconstritora.

Desta maneira, o presente estudo procurou associar estes dois modelos experimentais (hipertensão e tabagismo), com a finalidade de simular situação

clínica muito comum em consultórios odontológicos, que frequentemente, tem sido ligada a complicações do quadro hipertensivo, pois acelera o desenvolvimento de aterosclerose, aumentando assim o risco de isquemia miocárdica, infarto e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AHA, 2012). Com relação à pressão arterial aqui registrada, algumas considerações são necessárias para a discussão dos resultados. Certamente, sob as condições experimentais deste estudo, a anestesia com quetamina e xilazina interferiu nos níveis de pressão arterial, 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 da pressão arterial ao longo do experimento. Em termos numéricos, a pressão arterial poderia ser definida como o produto da frequência cardíaca e volume sistólico (débito cardíaco), multiplicado pela resistência periférica total ao fluxo de sangue (GUYTON; HALL, 2006a; SILVA JR., 1973). Desta forma, todo agente capaz de aumentar o trabalho do coração ou de promover vasoconstrição periférica poderia elevar a pressão arterial, enquanto que, de maneira oposta, a vasodilatação e bradicardia provocariam sua diminuição.

Os resultados mostrados na **Tabela 2** e na **Figura 3** indicam que o tabagismo passivo, durante os 28 dias de exposição à fumaça do cigarro, provocou redução, não significativa, da pressão arterial dos animais normotensos (**normotensos-fumantes**), sem potencializar os valores aumentados de pressão observados nos animais hipertensos (**hipertensos-fumantes**). Aparentemente, esta exposição não foi suficiente para provocar alterações detectáveis da pressão arterial basal destes grupos de animais. Por outro lado, a indução da hipertensão experimental foi significativa, pois todos os animais apresentaram níveis de pressão sistólica acima de 150 mmHg.

Um medicamento ainda bastante utilizado no controle da hipertensão arterial é o atenolol, antagonista competitivo específico de receptores β_1 adrenérgicos (WADWORTH, 1991). Este fármaco não apresenta atividade simpatomimética intrínseca nem tampouco efeito estabilizador de membranas; é droga bastante hidrofílica, penetrando o Sistema Nervoso Central com bastante dificuldade (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Suas ações bloqueadoras ocorrem preferentemente sobre o receptor adrenérgico do subtipo β_1 , pois apresenta maior afinidade por esta classe de receptores. Entretanto, é importante lembrar que esta

seletividade não é absoluta, podendo também ligar-se a outros subtipos de receptores β adrenérgicos (WESTFALL; WESTFALL, 2006).

Sob as condições basais, o atenolol parece ter sido efetivo em reduzir a pressão arterial dos animais hipertensos submetidos à exposição da fumaça do cigarro (**hipertensos-fumantes tratados**) (**figura 3**). Nota-se que após duas semanas de uso deste antagonista β -adrenérgico, a pressão arterial deste grupo de animais diminuiu para valores próximos daqueles considerados normais. No entanto, quando analisamos os animais tratados submetidos aos experimentos com adrenalina ou felipressina, vemos que o tratamento não apresentou o mesmo resultado para os dois grupos. Na **Tabela 3** e nas **figuras 4 e 5**, podemos perceber que o tratamento foi efetivo para o grupo de animais submetido às injeções de adrenalina, mas não para aqueles que receberam posteriormente as injeções de felipressina. Trabalhos anteriores do Laboratório de Farmacologia da FOB – USP (ANDREO, 2010) também não obtiveram sucesso na redução da pressão arterial de ratos hipertensos 1R-1C com o uso de atenolol, sob as mesmas condições do presente estudo.

Entretanto, este mesmo esquema terapêutico foi utilizado por Nobre et al. (2006) em animais dois rim, um-clip (2R-1C), tendo sido eficiente para reduzir significativamente a pressão arterial, fazendo-a retornar para valores semelhantes aos dos animais normotensos.

Inicialmente poderíamos pensar que o efeito do atenolol poderia ser dependente do modelo de hipertensão em estudo, uma vez que a hipertensão 1R-1C, como discutido anteriormente, é dependente de renina nas suas fases iniciais, mas torna-se volume-dependente em poucos dias, graças à intensa constrição das arteríolas eferentes renais. Desta forma, diuréticos talvez fossem medicamentos mais apropriados para o tratamento destes animais 1R-1C. Assim, seria admissível que o atenolol, pela sua atividade bloqueadora dos receptores β_1 -adrenérgicos do coração, pudesse diminuir a força e a frequência de contração, diminuindo assim o débito cardíaco e, por conseguinte, a pressão arterial, em alguns animais e não em outros. Na hipertensão humana também ocorre fato semelhante. Como se sabe, a hipertensão não apresenta uma única causa aparente, sendo por isso denominada “hipertensão essencial”. Diversos mecanismos contribuem, simultaneamente, para a elevação dos níveis pressóricos e, certamente, isto está ocorrendo com esta população de animais utilizada no presente estudo.

De qualquer maneira, ao analisarmos os demais resultados, devemos levar em consideração que aqueles animais tratados com atenolol que receberam injeções de adrenalina, tinham sua pressão arterial normalizada, ao contrário do que ocorreu com os animais que receberam, posteriormente, injeções de felipressina. Nestes últimos a pressão arterial foi ligeiramente reduzida, mas permanecia elevada, apesar do tratamento.

A utilização de vasoconstritores na Odontologia é de fundamental importância para a realização da grande maioria dos procedimentos operatórios. Pelo fato de promoverem vasoconstrição no local de sua administração, aumentam a permanência dos anestésicos locais na área, aumentando consequentemente o tempo de anestesia, e diminuem o sangramento local, em função da vasoconstrição produzida.

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 para 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, realizada 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 a 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).

Em função justamente desta toxicidade “sistêmica” de um anestésico “local”, é que se adicionam drogas vasoconstritoras. Ressaltamos aqui a importância dessas substâncias como fator de segurança para a anestesia local.

Contudo, essas drogas vasoconstritoras, embora tenham o papel de constriar 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 constriam os vasos da área onde foram infiltradas, poderão constriar outros vasos pelo corpo, aumentando a resistência periférica ao fluxo de sangue e diminuindo 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 vasoconstritores 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 vasoconstritores 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.

Apenas para efeito de comparação e formulação de hipóteses, a dose máxima de felipressina utilizada neste estudo (3×10^{-3} UI) pode ser comparada com aquela presente em um tubete de solução anestésica de prilocaína associada à felipressina (0,03 UI/mL). Esta dose é 18 vezes menor do que aquela presente em 1 tubete. No entanto, imaginemos que fosse injetada por via intravenosa em um homem, a quantidade de felipressina presente em 1 tubete (0,054 UI). Considerando que um homem apresenta peso corporal médio de 70 Kg e um rato 300 g, fazendo a comparação por Kg de peso corporal, a quantidade equivalente que deveria ser injetada hipoteticamente por via intravenosa em um rato, seria de 0,00023 UI ou $2,3 \times 10^{-4}$ UI. Desta forma, a dose máxima utilizada nos ratos de nosso estudo (0,003 UI ou 3×10^{-3} UI) foi cerca de 13 vezes maior do que aquela que deveria hipoteticamente ter sido injetada (presente em 1 tubete de solução anestésica para os ratos). Nossos experimentos teriam simulado desta maneira, uma condição de injeção intravenosa em seres humanos da quantidade de felipressina presente em 13 tubetes de solução anestésica, considerando-se o peso corporal. Se, por outro lado, considerássemos o volume de sangue corporal, lembrando que um homem de 70 Kg possui aproximadamente 5 L de sangue, enquanto um rato de 300 g possui apenas 6 mL, comparativamente, poderíamos dizer que a dose máxima utilizada em nossos estudos (0,003 UI) foi cerca de 46 vezes maior do que aquela presente em 1 tubete de anestésico que, hipoteticamente seria injetado em um rato. Portanto, simulamos a injeção intravenosa em seres humanos da quantidade de felipressina presente em 46 tubetes de anestésico, considerando-se o volume de sangue.

O mesmo cálculo pode ser feito para as injeções de adrenalina intravenosa. A quantidade de adrenalina presente em 1 tubete de solução anestésica a 1:100.000 é igual a 18 µg. Imaginemos, portanto, a injeção intravenosa desta quantidade em um homem de 70 Kg. Calculando a dose equivalente para um rato de 300 g teríamos um resultado aproximado de 0,078 µg. A dose máxima de adrenalina empregada em ratos neste estudo, por via intravenosa, foi de 1,28 µg,

cerca de 16 vezes maior. Nossos estudos simularam, de certa forma, a injeção da quantidade de adrenalina presente em 16 tubetes de anestésicos com adrenalina a 1:100.000. Caso façamos os cálculos pensando na equivalência por volume sanguíneo, teremos com resultado 59 tubetes de anestésicos com adrenalina a 1:100.000.

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 vasoconstrição 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., 2007c).

Estes eventos promovidos pela ativação dos receptores adrenérgicos são muito importantes e 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 vasoconstrição periférica, 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, liberados 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 vasoconstrição. Dentre seus subtipos, parece que o α_{1A} é aquele predominante na musculatura lisa de artérias e veias, sendo o principal responsável pela vasoconstrição. O subtipo α_{1D} ao que tudo indica é o receptor predominante na aorta e coronárias, promovendo sua constrição 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 vasoconstritora (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, promovendo 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 vasoconstritores 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., 2007c). Conseqüentemente, 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 vasoconstritor associado aos anestésicos locais, para procedimentos odontológicos realizados em pacientes portadores das cardiopatias mais frequentes. 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 vasoconstritor 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 vasoconstritora 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 vasoconstritores 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 vasoconstrição 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 vasoconstritores 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 diferentes grupos de animais, normotensos e hipertensos, fumantes e não fumantes. Tais agentes vasoconstritores foram administrados por injeção intravenosa, imitando uma situação clínica acidental de injeção intravascular da anestesia odontológica, em animais anestesiados, e a pressão arterial direta foi registrada por intermédio de software específico. 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.

Analisando inicialmente as respostas às injeções de adrenalina, vemos, na **figura 11**, que o fumo passivo diminuiu de forma significativa as respostas hipotensoras à adrenalina, tanto nos animais normotensos como hipertensos. Estas respostas hipotensoras produzidas pela adrenalina devem-se, provavelmente, à sua ligação com receptores β_2 adrenérgicos, presentes na musculatura lisa de vasos que nutrem os músculos esqueléticos (WESTFALL; WESTFALL, 2006). A ativação destes receptores provoca vasodilatação significativa, que contribui para que a pressão arterial média não se eleve em demasia, quando da injeção deste agente vasoconstritor. Exatamente por esta propriedade é que a adrenalina é o vasoconstritor de escolha para pacientes portadores de doenças cardiovasculares (LITTLE, 2000).

De acordo com nossos resultados, o fumo passivo prejudica de maneira significativa esta ação vasodilatadora da adrenalina. A fumaça do cigarro, segundo lida e colaboradores (1998) pode conter mais de 4000 constituintes, além da nicotina. Alguns desses componentes poderiam agir de maneira direta nestes receptores β_2 adrenérgicos, atuando como antagonistas desta subclasse de receptores.

Por outro lado, existem relatos na literatura da interação da nicotina com receptores β adrenérgicos. Chen et al. (2010), estudando a resistência à quimioterapia verificada em pacientes fumantes sob tratamento de câncer de bexiga, demonstraram, em linhagem de células cancerígenas, que a nicotina pode diminuir significativamente a sinalização celular em função da perda da ativação da proteína-quinase 1/2 extracelular, atuando através de receptores nicotínicos e de receptores β adrenérgicos.

Shin et al. (2007), em estudo realizado com cultura de células de adenocarcinoma gástrico humano, demonstraram que a nicotina estimula o crescimento dessas células cancerígenas pela ativação de receptores β_1 e β_2 adrenérgicos. As vias de sinalização celulares envolvidas provavelmente seriam a da proteína quinase C, proteína quinase 1/2 extracelular e o aumento da expressão da COX-2.

Crystal et al. (1983) em estudo do fluxo sanguíneo cerebral de cães anestesiados, após injeções intravenosas de nicotina, demonstraram que este composto aumenta o fluxo de sangue para o córtex cerebral por provocar vasodilatação, mediada por receptores β adrenérgicos. Ainda que aparentemente os

resultados de Crystal et al. sejam conflitantes com os obtidos no presente estudo, nossa intenção neste momento foi demonstrar relatos de interação entre componentes do cigarro e os receptores β adrenérgicos. Nosso trabalho, ao contrário do de Crystal et al., utilizou a fumaça do cigarro, com seus inúmeros componentes. Ainda que não se descarte uma ação da nicotina, esta não foi a única substância à qual os animais foram expostos.

Nossos resultados também parecem apontar para possível interação entre componentes da fumaça e os receptores β_2 adrenérgicos. De forma interessante, o uso do atenolol, um conhecido bloqueador de receptores β_1 adrenérgicos, diminuiu ainda mais este efeito vasodilatador nos ratos hipertensos-fumantes, tratados por 14 dias com este medicamento. Caso a nicotina ou outro componente da fumaça estivesse agindo como agonista nos receptores β adrenérgicos, o atenolol deveria reverter o efeito anteriormente citado, da diminuição das respostas vasodilatadoras à adrenalina. No entanto, o beta bloqueador potencializou este processo. Isto nos faz supor que o atenolol, apesar de ser considerado um antagonista competitivo específico para receptores adrenérgicos do subtipo β_1 , pode também ter atuado, neste caso, como antagonista da subclasse de receptores β_2 . Westfall e Westfall (2006) comentam sobre esta possibilidade, afirmando que este antagonismo não é específico, mas sim preferencial. Este fato também reforça a idéia que componentes da fumaça possam também agir como antagonistas diretos desses receptores β_2 .

Trabalho anterior realizado no Laboratório de Farmacologia da FOB – USP (ANDREO, 2010) analisou experimentos em animais hipertensos, não fumantes, submetidos ao tratamento com atenolol. Ainda que de forma não significativa, este bloqueador adrenérgico também produziu visível redução das respostas vasodilatadoras à adrenalina, evidenciando bloqueio direto de receptores β_2 adrenérgicos.

Outra possibilidade que não pode ser excluída é que componentes da fumaça possam potencializar vias que aumentem o tônus da musculatura lisa do vaso, tais como o aumento da produção de tromboxana A₂ (IIDA et al., 1998) ou mesmo reduzir a formação de compostos conhecidamente vasodilatadores, como o óxido nítrico (TODA; TODA, 2010).

Futuras investigações devem ser conduzidas para melhor elucidar esta interação de componentes do cigarro com mecanismos vasodilatadores e/ou vasoconstritores.

Na **figura 17**, quando comparamos as curvas dose resposta para a adrenalina de todos os grupos de animais, verificamos que as respostas hipertensoras à adrenalina também foram potencializadas pelo fumo passivo e pelo tratamento com atenolol. Verificamos que animais normotensos e hipertensos apresentam padrão semelhante de respostas; hipertensos-fumantes tiveram ligeiro aumento destas respostas hipertensoras, enquanto que os normotensos-fumantes apresentaram aumento significativo. Da mesma forma, o tratamento com atenolol potencializou bastante as respostas hipertensoras à adrenalina em animais hipertensos-fumantes. Andreo (2010) mostrou que as respostas hipertensoras à adrenalina, em animais hipertensos não fumantes tratados com atenolol, mantiveram-se bastante semelhantes àquelas verificadas em ratos normotensos e hipertensos não tratados. Desta forma, podemos supor que, no caso dos hipertensos-fumantes, o bloqueio dos receptores β adrenérgicos parece potencializar significativamente a ação de componentes do cigarro sobre as respostas vasculares.

Vale lembrar que, em decorrência do bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos localizados no coração, a força de contração e a frequência cardíaca estariam reduzidas nos animais tratados com atenolol. Desta forma, após a injeção de adrenalina, as respostas hipertensoras poderiam ter sido menores do que aquelas encontradas nos animais não tratados. Comparando as respostas de animais hipertensos-fumantes tratados com animais hipertensos fumantes (não tratados) na **figura 17**, vemos que, ao contrário do previsto, as respostas pressoras foram potencializadas na vigência do tratamento com atenolol. Este dado enfatiza a importância do controle vascular local, em detrimento do controle cardíaco, para as respostas pressoras à adrenalina.

Conforme discutido anteriormente, existem mais de 4000 diferentes compostos provenientes da combustão do cigarro, além da própria nicotina. Esta substância, atuando através de receptores nicotínicos ganglionares, poderia aumentar a pressão arterial dos indivíduos de forma direta, pela estimulação de todos os gânglios simpáticos (RANG et al., 2007b). Da mesma forma, poderia agir sobre os receptores nicotínicos presentes na medula da supra-renal, estimulando a liberação de adrenalina e noradrenalina para a circulação. No entanto, nossos

registros basais de pressão arterial não mostram elevação adicional da pressão nos animais hipertensos fumantes, quando comparados aos animais hipertensos.

Desta forma, poderíamos supor modificações estruturais na parede do vaso, que aumentassem o tônus da musculatura e fizessem com que estes respondessem melhor a qualquer agente vasoconstritor. De fato, quando observamos a **figura 35**, as respostas hipertensoras à felipressina também parecem estar potencializadas em animais fumantes.

O hábito de fumar é reconhecidamente um dos fatores de risco para desenvolvimento de aterosclerose. O endotélio vascular, por sua vez, participa ativamente da manutenção do tônus da musculatura lisa dos vasos, através da produção de uma série de substâncias, algumas vasodilatadoras, como o óxido nítrico, e outras vasoconstritoras, como a endotelina. Puranik; Celermajer (2003), afirmam que tanto o fumo ativo como passivo estão ligados a profundas alterações da fisiologia do endotélio, de maneira dose-dependente, predispondo os indivíduos a problemas aterogênicos e trombóticos. Portanto, a perda ou redução da atividade de mecanismos vasodilatadores e/ou o aumento da atividade de substâncias ou vias vasoconstritoras, poderia estar relacionado com o aumento das respostas pressoras encontradas à adrenalina em animais fumantes passivos, normotensos e hipertensos.

Além do mais, o bloqueio dos receptores β adrenérgicos potencializou tais mecanismos estimulados pelo fumo passivo, revelando que a vasodilatação mediada por receptores β_2 é importante mecanismo para manutenção do tônus vascular nesta população de animais.

A **figura 23** analisa de modo comparativo a duração das respostas à adrenalina em todos os grupos de animais. De maneira interessante, o fumo passivo por si, tanto em animais normotensos como hipertensos, não alterou de forma expressiva a duração das respostas, comparando-se com o grupo de animais normotensos não fumantes. Contudo, o tratamento com atenolol fez com que as respostas pressoras à adrenalina tivessem duração ampliada, nos animais hipertensos fumantes, quando comparados com normotensos não fumantes. Se compararmos os resultados apenas dos animais hipertensos (não fumantes, fumantes e tratados), vemos que o fumo passivo por si aumentou a duração das respostas, enquanto que o tratamento com atenolol nos fumantes fez com que a duração das respostas aumentasse ainda mais, de forma significativa. ANDREO

(2010), analisando a duração das respostas à adrenalina em animais hipertensos não fumantes tratados com atenolol, também encontrou aumento significativo da duração destas respostas neste grupo de animais. Desta forma, o fumo passivo pode aumentar a duração das respostas pressoras à adrenalina, mas o tratamento com atenolol, com conseqüente bloqueio dos receptores β adrenérgicos, parece exercer forte influência sobre o tempo total da resposta. Estes dados sugerem a importância de mecanismos vasodilatadores, ativados por receptores β_2 adrenérgicos, no controle do tônus vascular, especialmente na população de animais hipertensos.

Passando à discussão dos resultados verificados após a injeção de felipressina, vemos na **figura 29** que este agente não possui ações hipotensoras, uma vez que suas ações são eminentemente periféricas e devem-se, quase que exclusivamente, à sua ligação com receptores do subtipo V_{1a} da vasopressina (JACKSON, 2006). Nossos resultados, em todos os grupos de animais, corroboram estas informações e também mostram que o fumo passivo, a hipertensão experimental ou o tratamento farmacológico com atenolol, de forma isolada ou associado ao fumo passivo, não promoveram nenhuma alteração nestas respostas “hipotensoras”.

Na **figura 35**, quando se analisam as respostas hipertensoras à felipressina nos diferentes grupos, percebemos que o fumo passivo, de forma mais expressiva que o tratamento com atenolol, potencializou estas respostas. Por outro lado, chama à atenção que os animais hipertensos apresentaram as menores respostas hipertensoras à felipressina. Analisando apenas os animais hipertensos (não fumantes, fumantes e fumantes tratados com atenolol), percebemos que os componentes do cigarro fizeram com que os animais hipertensos-fumantes apresentassem respostas significativamente maiores que os hipertensos, com as doses de 2 e 3×10^{-3} UI utilizadas neste estudo. O tratamento com atenolol não aumentou de forma significativa tais respostas. O mesmo pode ser dito para os animais normotensos fumantes, pois a ação dos componentes do cigarro fez com que tais respostas hipertensoras fossem significativamente potencializadas, quando comparadas com aquelas dos normotensos não fumantes.

Analisando a resposta hipertensora produzida pela felipressina, não existe nenhum tipo de ação cardíaca inotrópica ou cronotrópica direta deste peptídeo. Este agente somente é capaz de promover vasoconstrição 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.

Desta maneira, os componentes do cigarro podem ter estimulado mecanismos vasculares, que seriam assim responsáveis por facilitar a ação vasoconstrictora da felipressina. Não se tem notícia na literatura de que estes componentes possam aumentar a expressão de receptores V_{1A} , embora esta fosse uma das possibilidades a ser estudada. Possivelmente, as alterações endoteliais produzidas pelo cigarro, aumentando a atividade de vias vasoconstrictoras e diminuindo a produção e ativação de mecanismos vasodilatadores, sejam responsáveis por esta potencialização dos efeitos pressores da felipressina. Desta forma, como discutido nos resultados anteriores obtidos após a injeção de adrenalina, pode-se supor que estes efeitos sejam inespecíficos, independentemente do agente vasoconstritor utilizado. No entanto, Shimosato et al. (2012), em trabalho recentemente publicado, analisaram respostas constritoras de anéis de aorta de rato que haviam sido submetidos a injeções crônicas de extratos de cigarro livre de nicotina. Mecanismos vasodilatadores dependentes do endotélio estavam prejudicados nesta população de animais, que apresentaram reduzida resposta vasodilatadora à acetilcolina, comparados com animais que não receberam os extratos de cigarro. As respostas vasodilatadoras ao nitroprussiato de sódio, que não dependem do endotélio, não foram diferentes entre animais tratados e não tratados. Contudo, respostas constritoras à fenilefrina, angiotensina II e KCl não foram diferentes entre os dois grupos. Os resultados deste trabalho sugerem que as alterações vasculares que ocorrem após a exposição a componentes do cigarro, podem provocar respostas vasculares, dilatadoras ou constritoras, dependentes do agente utilizado.

Com base neste último trabalho (SHIMOSATO et al., 2012), os resultados do presente estudo poderiam sugerir algum tipo de interação específica entre componentes do cigarro e as respostas vasoconstritoras à felipressina, que deverá ser melhor estudada em trabalhos futuros utilizando órgãos isolados, como o leito vascular mesentérico.

A **figura 41** apresenta as curvas dose-resposta obtidas após as injeções de felipressina nos diferentes grupos de animais, analisando o aspecto da duração das respostas pressoras. Na análise destes resultados, chama à atenção o fato de que os animais hipertensos apresentaram expressiva redução da duração destas respostas, em comparação com animais normotensos não fumantes. Analisando apenas os grupos de animais hipertensos (não fumantes, fumantes e fumantes tratados com atenolol), percebemos que a exposição crônica à fumaça fez com que estas respostas ficassem mais duradouras. O tratamento com atenolol, associado à exposição crônica ao fumo, fez com as respostas ficassem significativamente mais duradouras que aquelas verificadas nos animais hipertensos não fumantes. Desta maneira, tanto o fumo passivo como o tratamento com atenolol, aumentaram a duração das respostas pressoras à felipressina. Comparando-se as curvas dos animais hipertensos-fumantes tratados e normotensos-fumantes com a dos animais normotensos não fumantes, não encontramos diferença significativa. Entretanto, verificando as respostas às maiores doses de felipressina, percebemos nítida tendência para o aumento da duração.

Estes resultados mostram que os mecanismos de vasoconstrição acionados pela felipressina são potencializados pela exposição crônica à fumaça do cigarro, e que o bloqueio dos receptores β adrenérgicos contribui para respostas mais prolongadas. Possivelmente, alterações vasculares produzidas por componentes da fumaça do cigarro sejam as responsáveis pelo aumento da duração destas respostas. Certamente o déficit de mecanismos vasodilatadores compensatórios ou o aumento da atividade de outras vias constritoras, talvez dependentes de endotélio, estão envolvidos nesta potencialização da resposta. Novamente, destaca-se o papel dos mecanismos vasodilatadores controlados por receptores do tipo β_2 adrenérgicos, influenciando de forma significativa o controle do tônus vascular e a resposta pressora de maneira geral.

Quando verificamos as variáveis analisadas nas curvas dose-resposta, comparando visualmente o efeito da adrenalina e da felipressina, em cada grupo de

animais isoladamente, temos, a grosso modo, perfil de respostas mais ou menos semelhantes para todos os grupos.

A felipressina, se comparada à adrenalina, não apresentou efeitos hipotensores diretos, muito provavelmente por não apresentar nenhum efeito vasodilatador ou redução significativa do débito cardíaco. Esta substância vasoconstritora não apresenta atividade em receptores adrenérgicos e, exatamente por este motivo, tem sido apontada como uma alternativa ao uso de agonistas adrenérgicos, quando em associação com anestésicos locais, especialmente no caso de pacientes portadores de cardiopatias. No entanto, analisando por este ponto de vista, isto pode ser um fator complicador no tratamento odontológico deste grupo de pacientes, justamente pela ausência da vasodilatação compensatória produzida pela adrenalina, agindo em receptores β_2 .

Por outro lado, a máxima resposta hipertensora produzida foi nitidamente menor para a felipressina, em todos os grupos de animais, o que poderia compensar de certa forma, a ausência de atividade vasodilatadora (figuras 43, 46, 49, 52 e 55).

Analisando a duração das respostas, ficou evidente em todos os grupos que a duração das respostas pressoras, após a injeção de felipressina, apresenta praticamente o dobro do tempo daquela verificada após injeção de adrenalina. Considerando-se que as respostas à felipressina devam ser desprovidas de componentes centrais (JACKSON, 2006), conclui-se que seu efeito vasoconstritor é extremamente prolongado.

Desta forma, nossos resultados mostraram que os dois agentes vasoconstritores, quando comparados entre si nas variáveis analisadas, mantiveram certo conjunto padrão de respostas, independentemente do grupo de animais analisado, destacando-se a maior amplitude de respostas e a vasodilatação produzida pela adrenalina e, por outro lado, a grande duração da resposta, com ausência de efeito vasodilatador e evidente redução do máximo efeito hipertensor da felipressina.

Analisados em conjunto, estes resultados permitem sugerir que a felipressina pode ser uma boa alternativa como agente vasoconstritor em pacientes portadores de cardiopatias, visto que não apresenta efeito hipertensor de grande magnitude, ao contrário da adrenalina. Sua ação prolongada pode ter um peso significativo na escolha deste agente, pois, de certa forma, compensaria sua menor capacidade vasoconstritora.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

1. Nosso estudo permitiu estabelecer um modelo experimental simultâneo de hipertensão e fumo passivo para pesquisas nessa área.
2. Nas presentes condições experimentais, o fumo passivo não aumentou a pressão arterial basal de animais normotensos ou hipertensos renais 1R-1C.
3. O fumo passivo reduziu as respostas vasodilatadoras, potencializou respostas hipertensoras e aumentou a duração das respostas pressoras à adrenalina, em animais normotensos e hipertensos, evidenciando ser fator agravante às respostas de agonistas do sistema nervoso simpático.
4. O tratamento com atenolol promoveu aumento adicional da amplitude e da duração das respostas hipertensoras à adrenalina, na população de animais hipertensos-fumantes, demonstrando a importância da participação de receptores β adrenérgicos no controle do tônus da musculatura lisa vascular, nesta população de animais.
5. A felipressina não apresenta ações vasodilatadoras e suas ações hipertensoras, bem como a duração das respostas, tanto em animais normotensos como hipertensos, foram potencializadas pelo fumo passivo. O tratamento com atenolol não promoveu aumento adicional da amplitude da resposta.
6. Nos animais hipertensos, o tratamento com atenolol associado ao fumo passivo teve efeito bastante expressivo, aumentando significativamente a duração total das respostas pressoras à felipressina.
7. A felipressina apresentou máxima resposta hipertensora nitidamente inferior à da adrenalina, ao passo que a duração das respostas foi praticamente o dobro do tempo das respostas à adrenalina.
8. Considerando-se que as respostas à felipressina devam ser desprovidas de componentes centrais, conclui-se que seu efeito vasoconstritor é extremamente prolongado.
9. Pelo fato de apresentar respostas hipertensoras de reduzida magnitude e de longa duração, a felipressina poderia ser utilizada como agente vasoconstritor alternativo em pacientes hipertensos, fumantes ou não, mesmo sob tratamento com atenolol.

Referências

REFERÊNCIAS

AHA - AMERICAN HEART ASSOCIATION, disponível em: <http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/QuitSmoking/QuitSmoking_UCM_001085_SubHomePage.jsp> Acesso em: 10 fev. 2011.

AL-SAFI, S. A. Does smoking affect blood pressure and heart rate? **Europ J Cardiovasc Nurs**, European, v. 4, n. 4, p. 286-289, Dec. 2005.

ALMEIDA, F. A. et al. Distribuição dos valores pressóricos e prevalência de hipertensão arterial em jovens de escolas do ensino médio em Sorocaba, SP. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 179-87, dez. 2003.

ANDRADE, E. D. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000. 240p.

ANDREO, V. C. **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**. 2010. Dissertação (Mestrado em Biologia Oral) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2010. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/25/25142/tde-01062011-093936/>>. Acesso em: 2012-01-10.

ANJOS, E. D.; CARVALHO, R. W. F. **Complicações sistêmicas em anestesia**. In: Lubiana N.B. Pro Odonto Cirurgia. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, p. 143-178.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. (1987): **Statistical methods in medical research**, 2th ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford.

ARTHUR, G. R. Pharmacokinetics. In **Local Anesthetics**. (Strichartz, G.R., ed.) Handbook of Experimental Pharmacology, V. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, p. 165-186.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto nacional do câncer-inca. **Programa de controle do tabagismo: modelo lógico e avaliação**. 2ª edição, Rio de Janeiro: Inca, 2003.

BROWNN, G. Prilocaine- Fellypressin denta I anaesthesia (A preliminary study). **J Oral Ther Pharmacol**, Baltimore, v. 4, n. 6, p. 439-442, May. 1968.

CARVALHO, R. W. F. et al. Anestésicos locais: como escolher e prevenir complicações sistêmicas. **Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac**, Porto, v. 51, n. 2, p.76-80, 2010.

CASTILLO, E. F. et al. Alpha Methylnoradrenaline-induced contractions in rat aorta are mediated via alpha 1D adrenoceptors. **Fundam Clin Pharmacol**, Paris, v. 11, n. 4, p. 339-45, 1997.

- CATTERALL, W. A.; MACKIE, K. Local Anesthetics. In GOODMAN & GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 11th edition, McGraw-Hill, 2006, p. 369-386.
- CECANHO, R. et al. Cardiovascular effects of felypressin. **Anesth Prog.**, Chicago, v. 53, n. 4, p. 119-25, 2006.
- CENDON, S. P. et al. Pulmonary emphysema induced by passive smoking: an experimental study in rats. **Braz J Med Biol Res.** São Paulo, v. 30, n. 10, p. 1241-1247, Oct. 1997.
- CHEN, R. J. et al. Long-term Nicotine Exposure–Induced Chemoresistance Is Mediated by Activation of Stat3 and Downregulation of ERK1/2 via nAChR and Beta-Adrenoceptors in Human Bladder Cancer Cells. **Toxicol Sci**, Orlando, v. 115, n. 1, p. 118–130, May. 2010.
- COBERTT, I.P.; RAMACCIATO, J.C.; GROPPPO, F.C.; MEECHAN, J.G. a survey of local anaesthetic use among general dental practitioners in the UK attending postgraduate courses on pain control. **Brit Dent J**, London , v.199, n.12, p.784-787, 2005
- COOPER, S. J. From Claude Bernard to Walter Cannon: Emergence of the concept of homeostasis. **Appetite**, London, v. 51, n. 3 p. 419-27, Nov. 2008.
- COVINO, B. G. Toxicity and systemic effects of local anesthetics agents. In Local Anesthetics. (Strichartz, G.R., ed) **Hand Experiment Pharmacol**, Springer-Verlag, Berlin. v. 81, p.187-212, 1987.
- CRYSTAL, G. J. et al. Regional blood flow in canine brain during nicotine infusion: effect of autonomic blocking drugs. **Stroke**, New York, v. 14, n. 6, p. 941-947, Nov/Dec 1983.
- DIETRICH, D. F.; SCHWARTZ, J.; SCHINDLER, C. **Int J Epidemiol**, London, v. 36, n. 4, p. 834-40, Aug. 2007.
- VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO. **Braz J Hypert**, v. 17, n.1, 2010.
- FARIA, F. A. C. **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, F. A. C.; SALGADO, M. C. O. Facilitation of noradrenergic transmission by angiotensin in hypertensive rats. **Hypertension**, Dallas, v. 19, suppl II, p. 30-35, 1992.
- FARIA, F. A. C.; MARZOLA, C. Farmacologia dos anestésicos locais: considerações gerais. **BCI**, Curitiba, v. 8, n. 29, p. 19-30, 2001.

FERREIRA, M. B. C. Anestésicos locais. In WANNAMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia clínica para dentistas**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. Cap.16.p.104-116.

GLICK, M. The new blood pressure guidelines: a digest. **Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 135, p. 585-586, 2004.

GOLDMAN, V. Prilocaine-felypressin: a new combination for dental analgesia. **Dental Practit**, v. 19, n. 7, p. 225-231, 1969.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Overview of the Circulation; Medical Physics of Pressure, Flow, and Resistance. In: **Textbook of Medical Physiology**, 11th Edition. Elsevier Saunders 2006a.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Pituitary Hormones and Their Control by the Hypothalamus. In **Textbook of Medical Physiology**, Elsevier-Saunders, 2006b . Pag 918 – 930.

HAAS, D. A. An Update on Local Anesthetics in Dentistry. **J Can Dent Assoc**, v. 68, n. 9, p. 546-51, 2002.

HERMAN, W. W.; KONZELMAN Jr, J. L.; PRISANT, L. M. New national guidelines on hypertension - A summary for dentistry. **J Am Dent Assoc**, v. 135, n. 5, p. 576-84, 2004.

HIROTA, Y. et al. An echocardiographic study of patients with cardiovascular disease during dental treatment using local anesthesia. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 44, p. 116-121, 1986.

IIDA, M. et al. Mechanisms underlying cerebrovascular effects of cigarette smoking in rats in vivo. **Stroke**, v. 29, p.1656-1665, 1998.

JACKSON, E. K. 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.

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>. Acesso em: 15 jan. 2011.

LEENEN, F. H. H.; MYERS M. G. Pressor mechanisms in renovascular hypertensive rats, In de Jong W (ed): **Handbook of Hypertension**, V. 4, Experimental and Genetic Models of Hypertension. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1984, p. 24-53.

LITTLE, J. W. The impact on dentistry of recent advances in the management of Hypertension. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 90, n. 5, p. 591-9, 2000.

LUNA, S. P. L. et al. Romifidine or xylazine combined with ketamine in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Braz J Vet Res Anim Sci.** v.37, n.2, p.78-81, 2000.

MALAMED, S. F. **Manual de anestesia local.** 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
MALCON, M. C.; MENEZES, A. M. B.; CHATKIN, M. Prevalência e fatores de risco para tabagismo em adolescentes. **Revista de Saúde Pública,** São Paulo, v. 37,n. 1, p. 1-7, 2003.

MORAES, M. A. **Avaliação da implantação do programa de controle do tabagismo no hospital Santa Cruz–São Paulo.** Doutorado, Faculdade de Serviços de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

NEDER, A. C. et al. Citanest 3% (pH elevado com felipressina. Estudo comparativo com outras preparações similares no mercado. Observações clínicas com 653 pacientes. **Rev Paul de Odont,** São Paulo, v. 11, n. 1, p. 34-37, 1989.

NOBRE, F. et al. Antihypertensive agents have different ability to modulate arterial pressure and heart rate variability in 2K1C rats. **Am J Hypert,** New York, v. 19, n. 10, p. 1079-1083, Oct. 2006.

OLIVEIRA, R. G. et al. Pressão arterial em escolares e adolescentes - o estudo de Belo Horizonte. **J Pediat** Rio de Janeiro, v. 75, p. 256-266, 1999.

OLIVEIRA, N. S.; GAZOLA, R.; SINGI, G. Effects of vasoconstrictors used in local anesthesia upon isolated rat heart. **Pharmacol Res,** London, v. 46, n. 1, p. 15-18, 2002.

PASQUALOTTO, A. C. et al. Relação entre adolescentes e o tabaco: estudo de fatores sociodemográficos de escolares em Santa Maria, RS. **Pediatria,** São Paulo, v. 24, p. 11-16, 2002.

PERUSSE R.; GOULET, J. P.; TURCOTTE, J. Y. Contraindications to vasoconstrictor in dentistry: part I. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol,** v. 74, n. 5, p. 679-697, 1992.

PENNEY, D. G.; HOWLEY, J. W. Is There a Connection between Carbon Monoxide Exposure and Hypertension? **Envir Health Perspect,** Research Triangle Park, v. 95, p. 191-198, 1991.

PURANIK, R.; CELERMAJER, D. S. Smoking and Endothelial Function. **Progr Cardio Dis,** v. 45, n. 6, p. 443-458, May/June, 2003.

RANG, H. P. et al.(a) Local anaesthetics and other drugs affecting sodium channels. In **Pharmacology.** Elsevier, 2007, p. 638-644.

RANG H. P. et al.(b). Chemical mediators and the autonomic nervous system. In **Pharmacology.** Elsevier, 2007, p. 131-143.

-
- RANG H. P. et al.(c). Noradrenergic transmission. In **Pharmacology**. Elsevier, 2007, p. 168-188.
- RAHN, K.H.; BARENbroCK, M.; HAUSBERG, M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. **J Hypertens**, New York, v.17, suppl, p.S11-4,1999.
- SEGAT, F. M. et al. Fatores de risco associados ao tabagismo em adolescentes. **Adolesc Latinoam**, Buenos Aires, v. 1, n. 3, p. 163-169, oct. 1998.
- SHIMOSATO, T. et al. Chronic Administration of Nicotine-Free Cigarette Smoke Extract Impaired Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Rats via Increased Vascular Oxidative Stress. **J Pharmacol Sci**, Kyoto, v. 118, p. 206-214, 2012.
- SHIN, V. Y. et al. Functional Role of b-Adrenergic Receptors in the Mitogenic Action of Nicotine on Gastric Cancer Cells. **Toxicol sci**, Orlando, v. 96, n. 1, p. 21–29, 2007.
- SILVA Jr. M. R. E. Hemodinâmica e a física da circulação. In **Fisiologia da Circulação**, EDART São Paulo,1973, p. 1-36.
- SINGH, P.; LEE, J. S. Cardiovascular and Central Nervous System Toxicity of Local Anesthetics - **Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain**, v. 17, n. 1, p 18-23, 1998.
- SU, Y. et al. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. **Am J Resp cell Mol Biol**, New York, v. 18, n. 5, p. 819-825 Nov. 1998.
- SUN, S. et al. Alpha methylnorepinephrine, a selective alpha2-adrenergic agonist for cardiac resuscitation. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 37, n. 3, p. 951-956, Mar. 2001.
- TODA, N.; TODA, H. - Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine. **Europ J Pharmacol**, v. 649, p.1-13, Dec. 2010.
- TORRES, B. S.; CRUZ, R. C. S.; HUGGINS, G. Tabagismo na adolescência: fatores determinantes. **RBM Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 55, n. 4,p. 251-253, abr. 1998.
- VASAN, R. S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham heart study. **J Am Med Assoc**, Chicago, v. 287, n. 8, p.1003-1010, Feb. 2002.
- WADWORTH, A. N.; MURDOCH, D.; BROGDEN, R. N. Atenolol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. **Drugs**, v. 42, n. 3, p. 468-510, Sept. 1991.
- WALLENSTEIN, S.; ZUCKER, C. L.; FLEISS, J. L. Some statistical methods in circulation research. **Circ Res**, New York, v.47, p.1-9, 1980.

WESTFALL, T. C.; WESTFALL, D.P. Adrenergic agonists and antagonists. In Goodman & Gilman's **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 11th edition, McGraw-Hill. p. 237-295, 2006.

WRIGHT, J. L.; TAI, H.; CHURG, A. Vasoactive mediator and pulmonary hypertension after cigarette smoke exposure in the guinea pig. **J Appl Physiol**, Bethesda, v. 100, n. 2, p. 672-678, Feb. 2006.

Anexos

**ANEXO A – Aprovação da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em
Animais – FOB/USP**

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 - Bauru-SP - CEP 13012-901 - C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 - FAX (0XX14)3235-4619

Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais
Fone: (14)3235-3350
e mail: comrad@fob.usp.br

CEEA-Proc. Nº 410/2010.

Bauru, 5 de maio de 2010.

Serão Respeitosos,

O projeto de pesquisa encaminhado a esta Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais, denominado "Estudo dos efeitos da injeção intravascular de anestésicos locais e drogas vasoconstritoras associadas, sobre a pressão de ratos hipertensos renais e fumantes passivos", de autoria do Eltonir Ricardo Morozo de Almeida, foi enviado ao relator para avaliação.

O parecer do Relator, aprovando o projeto, foi lido em reunião desta Comissão realizada no dia 4 de maio de 2010, considerando que não há impedimentos éticos.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Gustavo Prippentiaier Garlet
Presidente da Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

Prof. Dr. Cláudio Augusto Cardoso de Faria

Docente do Departamento de Ciências Biológicas