UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

CAMILA DE ASSIS FLEURY

Avaliação dos efeitos da injeção intravascular de drogas vasoconstritoras, presentes nas soluções anestésicas locais, sobre a pressão arterial e glicemia de ratos normotensos, diabéticos, hipertensos renais um-rim, um clip (1R-1C) e 1R-1C diabéticos

BAURU
2012

CAMILA DE ASSIS FLEURY

Avaliação dos efeitos da injeção intravascular de drogas vasoconstritoras, presentes nas soluções anestésicas locais, sobre a pressão arterial e glicemia de ratos normotensos, diabéticos, hipertensos renais um-rim, um clip (1R-1C) e 1R-1C diabéticos

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

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

Versão corrigida

BAURU
2012

F639a Fleury, Camila de Assis
Avaliação dos efeitos da injeção intravascular
de drogas vasoconstritoras, presentes nas
soluções anestésicas locais, sobre a pressão
arterial e glicemia de ratos normotensos,
diabéticos, hipertensos renais um-rim, um clip
(1R-1C) e 1R-1C diabéticos – Bauru, 2010.
182 p. : il. ; 31 cm.

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/tese 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:

Comitê de Ética de Pesquisa em Animais da FOB-USP
Protocolo nº: 032/2009
Data: 13/11/2009

(Cole aqui sua folha de aprovação)

ERRATA

DEDICATÓRIA

“À minha família, pela base da minha educação, pelo exemplo e apoio que sempre recebi.”

“Ao meu marido e sua família que sempre me encorajaram a seguir em diante. Sem esse suporte nada disso seria possível.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me acompanharam nesta jornada, peço desculpas se esquecer de mencionar alguém.

Primeiramente a Deus, que é o princípio de tudo e permitiu que eu realizasse este trabalho.

Aos professores da Faculdade de Odontologia de Bauru, que demonstram em suas aulas a importância da pesquisa científica.

Aos funcionários das disciplinas de Farmacologia e Fisiologia do departamento de Biologia Oral da Faculdade de Odontologia de Bauru, em especial à Vera Lúcia Rufino que nos ajuda sempre, e ao Thiago José Dionísio, sempre presente para auxiliar nos experimentos ou em dúvidas sobre a pesquisa.

Aos meus colegas de curso e de laboratório com quem convivi durante estes anos, obrigada pelo companheirismo. Obrigada aos colegas Elizandra, Vagner e Bella que ajudaram nos experimentos e formulação deste texto.

Obrigada ao meu marido que sempre esteve ao meu lado garantindo que tivesse tranquilidade para trabalhar.

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

Finalmente, agradeço a oportunidade que me foi dada e confiança que recebi do meu professor orientador, Prof. Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria. Além de amigo, vejo seu exemplo de dedicação aos alunos e à faculdade como modelo que seguirei por toda a vida. Obrigada pela paciência.

“Existem duas maneiras de viver:
Pode-se viver como
se nada fosse um milagre,
ou viver como se tudo o fosse.”

Albert Einstein.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo associar modelos indutivos de diabetes e hipertensão, analisar e comparar o efeito de agentes vasoconstritores presentes nas soluções anestésicas locais, injetados por via intravenosa nas doses de 80, 160, 320, 640 e 1280ng (adrenalina) ou 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3 $\times 10^{-3}$ UI (felipressina), sobre a pressão arterial de ratos normotensos, diabéticos, hipertensos renais um-rim, um clip (1R-1C) e hipertensos 1R-1C-diabéticos, além de verificar a glicemia após injeção de doses correspondentes a 20 e 80% da resposta pressora máxima. Ratos Wistar machos pesando 110-160g, foram anestesiados com mistura de quetamina e xilazina (50+10mg/ml/kg de peso), tiveram seu abdômen aberto e receberam um “clip” de prata com abertura 0,25mm na artéria renal esquerda, removendo-se cirurgicamente o rim direito (ratos 1R-1C). Após 14 dias, receberam injeção subcutânea de estreptozotocina (50 e 60mg/kg de peso) para indução do *diabetes mellitus* sendo a glicemia testada pela veia caudal previamente aos experimentos (diabéticos). Após 28 dias da implantação do “clip”, todos os grupos foram novamente anestesiados e implantaram-se cânulas de polietileno (PE-50) na artéria carótida esquerda e veia jugular direita, para registro direto da pressão arterial e injeção de drogas, respectivamente. Animais controle sofreram cirurgia sem implantação do “clip” (normotensos). O cateter arterial foi conectado ao sistema de registro computadorizado (PowerLab®) utilizando software específico (Chart 5Pro®). A pressão arterial registrada durante os primeiros 5 minutos foi considerada como valor basal. Analisaram-se: a integral da resposta, menor resposta hipotensora, maior resposta hipertensora, duração e intervalo de tempo para atingir respostas máxima e mínima, em todos os grupos, para cada dose injetada dos dois vasoconstritores. No dia seguinte, foi medida a glicemia inicial e após a injeção das doses de 160 e 640ng (adrenalina) ou 0,25 e 2 $\times 10^{-3}$ UI (felipressina). Os dados foram submetidos à análise de variância de medidas repetidas (ANOVA), seguida do teste de Holm-Sidak (distribuição normal) ou de Mann-Whitney (paramétrico), quando apropriado, nível de significância de 5%. A felipressina, ao contrário da adrenalina, não apresentou ação hipotensora além de apresentar menor efeito hipertensor global e maior duração da resposta. Animais diabéticos e hipertensos-diabéticos apresentaram menor resposta hipotensora à adrenalina, maior resposta hipertensora e respostas significativamente mais duradouras, evidenciando maior

sensibilidade aos efeitos deste vasoconstritor. Animais hipertensos apresentaram aumento da integral das respostas, especialmente com grandes doses, evidenciando maior sensibilidade aos efeitos da administração exógena de adrenalina. Nos animais hipertensos-diabéticos a resposta pressora à felipressina foi potencializada. Animais diabéticos e hipertensos-diabéticos apresentaram resposta hiperglicêmica após injeção de 640ng de adrenalina, enquanto apenas o grupo de hipertensos-diabéticos apresentou elevação da glicemia após injeções de ambas as doses de felipressina. Os resultados apontam, de modo geral, para um aumento da sensibilidade aos agentes vasoconstritores na presença simultânea de hipertensão e diabetes. Além disso, somente os hipertensos-diabéticos tiveram elevação da glicemia após injeção de doses baixas de felipressina (0,25mUI). Entretanto, a felipressina demonstrou menores picos hipertensivos, apesar de sua longa duração, nos grupos estudados, o que a coloca como um possível vasoconstritor a ser utilizado em portadores de cardiopatias, incluindo diabéticos.

Palavras-chave: felipressina, adrenalina, hipertensão renal 1R-1C, *diabetes mellitus*, experimental.

ABSTRACT

Blood Pressure and glycemic evaluation levels after intravenous injection of adrenaline and felypressin in normotensive, diabetic, 1K-1C hypertensive and 1K-1C hypertensive-diabetic rats.

The present study was designed to induce arterial hypertension associated with diabetes mellitus, analyze and compare the effects of vasoconstrictors drugs, presents in anesthetic cartridge, injected by intravenous route (IV), in doses of 80, 160, 320, 640 and 1280ng (epinephrine) or 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI (felypressin) on arterial pressure (AP) of normotensive, diabetic, one-kidney,one-clip (1K-1C) hypertensive and 1K-1C hypertensive-diabetic rats. The blood glucose levels were determined after IV injection of both drugs in doses that produced 20 and 80% of maximal pressure response. Male Wistar rats weighing 110-160g were anesthetized with a ketamine and xylazine mixture (50+10mg/ml/kg de peso). After abdominal incision, a silver clip with 0.25-mm gap was implanted in the main left renal artery and right kidney was removed (1K-1C rats). Fourteen days after, some animals received subcutaneous injection of streptozotocin (50 and 60mg/kg weight) to induce *diabetes mellitus*. Tail blood glucose was tested before experiments (diabetics rats). Four weeks after clip implantation all rats were anesthetized again and a catheter (PE50) was inserted into the left carotid artery and right jugular vein, respectively to obtain a direct arterial pressure register and to inject drugs. Control groups were submitted to surgery procedures without clip installation (normotensive). The arterial catheter was then connected to the transducer and to the computer register system (PowerLab®) using a Chart 5 Pro® software. The AP registered in the first five minutes was considered as a basal value. The following parameters were registered: integral of complete response, minimal hypotensive response, maximal hypertensive response, response length (duration) and duration of time to attain maximum and minimum responses, in all animals groups, to every injected dose of both vasoconstrictor drugs. In the next day blood glucose levels were determined initially and after venous injection of 160 e 640ng (adrenaline) or 0,25 an 2×10^{-3} UI (felipressin). Data were analyzed by one and two ways repeated measures ANOVA followed by Holm-Sidak (normal distribution) or Mann-Whitney (parametric) test, when appropriated. The significance level was 5%. Felypressin didn't show hypotensive effects and produced lower hypertensive responses with prolonged time

lengths when compared with epinephrine. The hypotensive response to epinephrine was reduced in diabetic and hypertensive-diabetic rats, and the hypertensive responses were higher and prolonged. These results together suggest increased sensibility to the pressure effects of epinephrine. Hypertensive rats showed increased integral of pressures responses, especially in higher doses, also suggesting increased sensibility to epinephrine. Felypressin responses were potentiated in hypertensive-diabetic group. Diabetic and hypertensive-diabetic rats showed increased blood glucose levels after 640ng epinephrine injection, whereas only hypertensive-diabetic rats had increased values of blood glucose after felypressin injections, at both doses. These results together indicate increased sensibility to both drugs in diabetes association with arterial hypertension. Felypressin presented less hypertensive peak and longer length of activity in all studied groups, what suggests that felypressin, in the concentration used in dental anesthetic solutions, may be a secure vasoconstrictor drug in cardiac patients, including diabetics.

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1	Exemplo de registro de pressão arterial direta, obtida por meio do software <i>Chart 5 Pro®</i> 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.	53
Figura 2	Exemplo de registro de pressão arterial direta, obtida por meio do software <i>Chart 5 Pro®</i> 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	54
Figura 3	Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos em animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos . Média $\pm$ epm. *p<0,05 em comparação com normotensos. [†] p<0,05 em comparação com diabéticos.	55
Figura 4	Índice de ganho de peso dos animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos entre os dias 45 e 75 após o nascimento. Média $\pm$ epm. *p<0,05 em comparação com os normotensos.	56
Figura 5	Glicemia medida por sangue da veia caudal, momentos antes dos experimentos, nos animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos acordados. Média $\pm$ epm. *p<0,05 comparado aos normotensos. [†] p<0,05 comparado aos hipertensos.	56
Figura 6	Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos com adrenalina e felipressina em animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos . Média $\pm$ epm. * p<0,05 comparado aos normotensos. [†] p<0,05 comparado aos diabéticos.	58
Figura 7	Glicemia medida por sangue da veia caudal, momentos antes dos experimentos, nos animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos acordados. Média $\pm$ epm. * p<0,05 comparado aos normotensos. [†] p<0,05 comparado aos hipertensos.	59
Figura 8	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos , considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	62
Figura 9	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos diabéticos , considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	62
Figura 10	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos , considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * p<0,05.	63
Figura 11	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-diabéticos , considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	63
Figura 12	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos , considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. *p<0,05.	64
Figura 13	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos , considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.	65
Figura 14	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos diabéticos , considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.	65
Figura 15	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.	66

Figura 16	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-diabéticos , considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05.	66
Figura 17	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos , considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	67
Figura 18	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos , considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.	68
Figura 19	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos diabéticos , considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.	68
Figura 20	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 ± epm. **p<0,01.	69
Figura 21	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-diabéticos , considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.	69
Figura 22	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos , considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.	70
Figura 23	Curva dose-resposta para a adrenalina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos , considerando-se a diferença entre a maior resposta hipertensora e a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	71
Figura 24	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 ± epm.	72
Figura 25	Curva dose-resposta para animais diabéticos , analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de adrenalina . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	72
Figura 26	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 ± epm. **p<0,01.	73
Figura 27	Curva dose-resposta para animais hipertensos-diabéticos , analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de adrenalina . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	73
Figura 28	Curvas dose-resposta para animais normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos , analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de adrenalina . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.	74
Figura 29	Curvas dose-resposta para animais normotensos , analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de adrenalina . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. ** p<0,01.	75
Figura 30	Curvas dose-resposta para animais diabéticos , analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes	76

- concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.
- Figura 31 Curvas dose-resposta para animais **hipertensos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. 77
- Figura 32 Curvas dose-resposta para animais **hipertensos 1R1C-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$. 78
- Figura 33 Curvas dose-resposta para animais **normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$. 79
- Figura 34 Curvas dose-resposta para animais **normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipertensora máxima verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. 80
- Figura 35 Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. 83
- Figura 36 Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$. 83
- Figura 37 Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$. 84
- Figura 38 Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos-diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. 84
- Figura 39 Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$. 85
- Figura 40 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. 86
- Figura 41 Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. 86
- Figura 42 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. 87
- Figura 43 Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. 87
- Figura 44 Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número 88

	de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	
Figura 45	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<0,01.	89
Figura 46	Curva dose-resposta para a felipressina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos diabéticos , considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.	89
Figura 47	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<0,01.	90
Figura 48	Curva dose-resposta para a felipressina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos hipertensos-diabéticos , considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.	90
Figura 49	Curva dose-resposta para a felipressina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos , considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.	91
Figura 50	Curva dose-resposta para a felipressina , injetada diretamente na veia jugular direita de ratos normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos , considerando-se a diferença entre a maior resposta hipertensora e a menor resposta hipotensora obtidas. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	92
Figura 51	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.	93
Figura 52	Curva dose-resposta para animais diabéticos , 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.	93
Figura 53	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.	94
Figura 54	Curva dose-resposta para animais hipertensos-diabéticos , 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.	94
Figura 55	Curvas dose-resposta para animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos , 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.	95
Figura 56	Curvas dose-resposta para animais normotensos , analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina . Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * p<0,05.	96
Figura 57	Curvas dose-resposta para animais diabéticos , analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina . Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * p<0,05.	97

Figura 58	Curvas dose-resposta para animais hipertensos , analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	98
Figura 59	Curvas dose-resposta para animais hipertensos-diabéticos , analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	99
Figura 60	Curvas dose-resposta para animais normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos , analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.	100
Figura 61	Curvas dose-resposta para animais normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos , analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipertensora máxima que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de felipressina . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	101
Figura 62	Valores de glicemia obtidos em animais normotensos em condições iniciais (0ng) e após a injeção de 160 e 640ng de adrenalina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	103
Figura 63	Valores de glicemia obtidos em animais diabéticos em condições iniciais (0ng) e após a injeção de 160 e 640ng de adrenalina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05, comparado à glicemia basal, †p<0,05 comparado à dose 160ng de adrenalina.	103
Figura 64	Valores de glicemia obtidos em animais hipertensos em condições iniciais (0ng) e após a injeção de 160 e 640ng de adrenalina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora).Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	104
Figura 65	Valores de glicemia obtidos em animais hipertensos-diabéticos em condições iniciais (0ng) e após a injeção de 160 e 640ng de adrenalina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora).Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05, comparado à glicemia basal.	104
Figura 66	Valores de glicemia obtidos em animais normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos em condições basais (0ng) e após a injeção de 160 e 640ng de adrenalina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora).Número de animais entre parêntesis (n).	105
Figura 67	Valores de glicemia obtidos em animais normotensos em condições iniciais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 x 10 ⁻³ UI de felipressina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora).Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	106
Figura 68	Valores de glicemia obtidos em animais diabéticos em condições iniciais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 x 10 ⁻³ UI de felipressina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora).Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	106
Figura 69	Valores de glicemia obtidos em animais hipertensos em condições iniciais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 x 10 ⁻³ UI de felipressina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora).Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.	107
Figura 70	Valores de glicemia obtidos em animais hipertensos-diabéticos em condições iniciais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 x 10 ⁻³ UI de felipressina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05, comparado à glicemia basal.	107

Figura 71	Valores de glicemia obtidos em animais normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos em condições basais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2×10^{-3} UI de felipressina (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.	108
Figura 72	Comparação entre glicemia inicial e após injeção de doses de adrenalina e felipressina correspondentes a 20 e 80% da resposta pressora (160 e 640ng de adrenalina e 0,25 e 2×10^{-3} UI de felipressina). * $p < 0,05$ em comparação à glicemia inicial do mesmo grupo, $^{\dagger}p < 0,05$ em comparação à glicemia em 20% da resposta pressora do mesmo grupo.	109
Figura 73	Comparação entre as curvas correspondentes às integrais das respostas pressoras de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina .	111
Figura 74	Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipotensoras mínimas de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . ** $p < 0,01$.	112
Figura 75	Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipertensoras máximas de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . ** $p < 0,01$.	113
Figura 76	Comparação entre as curvas correspondentes às diferenças entre as maiores respostas hipertensoras e menores respostas hipotensoras de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . ** $p < 0,01$.	114
Figura 77	Comparação entre as curvas correspondentes às durações das respostas pressoras de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina .	115
Figura 78	Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a menor resposta hipotensora de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.	116
Figura 79	Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a maior resposta hipertensora de animais normotensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina .	117
Figura 80	Comparação entre as curvas correspondentes às integrais das respostas pressoras de animais diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . * $p < 0,05$.	120
Figura 81	Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipotensoras mínimas de animais diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . ** $p < 0,01$.	121
Figura 82	Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipertensoras máximas de animais diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . ** $p < 0,01$.	122
Figura 83	Comparação entre as curvas correspondentes às diferenças entre as maiores respostas hipertensoras e menores respostas hipotensoras de animais diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . ** $p < 0,01$.	123
Figura 84	Comparação entre as curvas correspondentes às durações das respostas pressoras de animais diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . * $p < 0,05$.	124
Figura 85	Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a menor resposta hipotensora de animais diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . * $p < 0,05$.	125
Figura 86	Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a maior resposta hipertensora de animais diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . * $p < 0,05$.	126
Figura 87	Comparação entre as curvas correspondentes às integrais das respostas pressoras de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . * $p < 0,05$.	128
Figura 88	Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipotensoras mínimas de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina .	129

Figura 89	Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipertensoras máximas de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . **p<0,01.	130
Figura 90	Comparação entre as curvas correspondentes às diferenças entre as maiores respostas hipertensoras e menores respostas hipotensoras de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . *p<0,05. **p<0,01.	131
Figura 91	Comparação entre as curvas correspondentes às durações das respostas pressoras de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . *p<0,05. **p<0,01.	132
Figura 92	Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a menor resposta hipotensora de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . **p<0,01.	133
Figura 93	Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a maior resposta hipertensora de animais hipertensos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . *p<0,05.	134
Figura 94	Comparação entre as curvas correspondentes às integrais das respostas pressoras de animais hipertensos-diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina .	136
Figura 95	Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipotensoras mínimas de animais hipertensos-diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . *p<0,05.	137
Figura 96	Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipertensoras máximas de animais hipertensos-diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . **p<0,01.	138
Figura 97	Comparação entre as curvas correspondentes às diferenças entre as maiores respostas hipertensoras e menores respostas hipotensoras de animais hipertensos-diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . **p<0,01.	139
Figura 98	Comparação entre as curvas correspondentes às durações das respostas pressoras de animais hipertensos-diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina .	140
Figura 99	Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a menor resposta hipotensora de animais hipertensos-diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina . *p<0,05.	141
Figura 100	Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a maior resposta hipertensora de animais hipertensos-diabéticos às injeções intravenosas de adrenalina e felipressina .	142

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores basais dos diferentes grupos de animais 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 , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. * p<0,05 em comparação aos normotensos. †p<0,05 em comparação aos diabéticos.	55
Tabela 2	Valores basais dos diferentes grupos experimentais, experimentos com adrenalina e felipressina : peso aos 45 dias, peso aos 75 dias, ganho de peso e glicemia basal obtida de sangue colhido da veia caudal, momentos antes dos experimentos com animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05 comparado com normotensos. †p<0,05 comparado com hipertensos.	55
Tabela 3	Valores basais dos diferentes grupos de animais 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 , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05 em comparação com normotensos. †p<0,05 em comparação com diabéticos.	57
Tabela 4	Valores basais dos diferentes grupos de animais nos experimentos com adrenalina ou felipressina : peso aos 45 dias, peso aos 75 dias, ganho de peso e glicemia basal obtida de sangue colhido da veia caudal, momentos antes dos experimentos com animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05 em comparação com normotensos-felipressina. †p<0,05 em comparação com hipertensos.	58
Tabela 5	Valores obtidos nos experimentos com animais normotensos após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng. (n=7). Média ± epm. *p<0,05, **p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.	60
Tabela 6	Valores obtidos nos experimentos com animais diabéticos após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng. (n=9). Média ± epm. *p<0,05, **p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.	60
Tabela 7	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng. (n=8). Média ± epm. *p<0,05, **p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.	61
Tabela 8	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos-diabéticos após injeção intravenosa de adrenalina nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280ng. (n=7). Média ± epm. *p<0,05, **p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.	61
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. (n=8). Média ± epm. * p<0,05, ** p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.	81
Tabela 10	Valores obtidos nos experimentos com animais diabéticos após injeção intravenosa de felipressina nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI. (n=8). Média ± epm. * p<0,05, ** p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.	81
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. (n=8). Média ± epm. * p<0,05, ** p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.	82
Tabela 12	Valores obtidos nos experimentos com animais hipertensos 1R1C-diabéticos após injeção intravenosa de felipressina nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI. (n=8). Média ± epm. ** p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.	82
Tabela 13	Glicemia (mg/dL) em níveis basais no início do experimento, após as doses de 160 e 640ng de adrenalina e 0,25 e 2×10^{-3} UI de felipressina em animais normotensos , diabéticos , hipertensos e hipertensos-diabéticos . Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05, comparado à glicemia inicial, †p<0,05 comparado à dose 160ng de adrenalina.	102

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

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

LISTA DE SÍMBOLOS

- * nível de significância a 5%
- ** nível de significância a 1%
- † nível de significância a 5% comparando-se a grupo específico
- ‡ nível de significância a 5% comparando-se a grupo específico

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	29
	<u>1.1 – Uso clínico de vasoconstritores</u>	30
	<u>1.2 – Riscos e limitações do uso de vasoconstritores em pacientes com diabetes mellitus</u>	31
	<u>1.3 – Riscos e limitações do uso de vasoconstritores em pacientes hipertensos</u>	34
2.	PROPOSIÇÃO	41
3.	MATERIAL E MÉTODOS	45
	<u>3.1 – Animais utilizados</u>	45
	<u>3.2 – Produção da Hipertensão 1R1C</u>	45
	<u>3.3 – Indução do Diabetes Mellitus</u>	46
	<u>3.4 – Implantação dos cateteres e registro da Pressão Arterial</u>	46
	<u>3.5 – Grupos experimentais</u>	47
	<u>3.6 – Teste de glicemia</u>	48
	<u>3.7 – Substâncias Utilizadas</u>	49
	<u>3.8 – Sacrifício dos Animais</u>	49
	<u>3.9 – Análise Estatística</u>	49
4.	RESULTADOS	
	<u>4.1 – Registro dos experimentos</u>	53
	<u>4.2 – Valores Basais</u>	54
	<u>4.3 – Curvas de variação de pressão arterial após injeção venosa de vasoconstritores</u>	60
	4.3.1- Curvas dose-resposta para adrenalina	60
	4.3.1.a – Integral da Resposta Pressora	62
	4.3.1.b – Menor resposta hipotensora	65
	4.3.1.c – Maior resposta hipertensora	68
	4.3.1.d – Duração da Resposta Pressora Total	72
	4.3.1.e – Intervalo de Tempo para Respostas Máximas e Mínimas	75
	4.3.2- Curvas dose-resposta para felipressina	81
	4.3.1.a – Integral da Resposta Pressora	83

4.3.1.b – Menor resposta hipotensora	86
4.3.1.c – Maior resposta hipertensora	89
4.3.1.d – Duração da Resposta Pressora Total	93
4.3.1.e – Intervalo de Tempo para Respostas Máximas e Mínimas	96
<u>4.4. Testes de glicemia</u>	102
4.4.a – Teste de glicemia após injeção de adrenalina	103
4.4.b – Teste de glicemia após injeção de felipressina	106
<u>4.5. Comparação das curvas dose-resposta obtidas com a injeção de adrenalina e felipressina</u>	110
5. DISCUSSÃO	147
6. CONCLUSÕES	171
7. REFERÊNCIAS	177

*1 Introdução e
Revisão da Literatura*

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A anestesia local, muito utilizada em procedimentos odontológicos, apresenta a vantagem de oferecer analgesia suficiente para procedimentos extensos na cavidade oral, com rápida resolução. Seu uso não requer estrutura hospitalar e pode ser considerado relativamente seguro, ainda que sua injeção acidental por via intravenosa possa ser fatal (COVINO, 1988). O mecanismo de ação destas drogas se deve à ligação das mesmas aos canais de sódio voltagem-dependente dos nervos sensoriais que conduzem informações nociceptivas, estabilizando-os na sua conformação fechada e impedindo assim que o potencial de ação se propague (CATTERALL; MACKIE, 2006). Contudo, o sítio de ligação dos anestésicos nestes canais iônicos, localiza-se internamente à membrana plasmática, permitindo afirmar que, quanto mais lipofílica for a molécula de anestésico, maior sua capacidade de atravessar a membrana e atingir o sítio de ação. Esta solubilidade em lipídeos parece também ser determinante na sua ação preferencial em fibras de baixo calibre, como aquelas envolvidas na nocicepção (RANG et al., 2004a). O próprio mecanismo de ação deste grupo de moléculas define seus efeitos colaterais: bradicardia, arritmias cardíacas, convulsões, chegando finalmente à parada cardíaca devido ao bloqueio da transmissão dos potenciais de ação nos neurônios centrais e sobretudo, no sistema de condução cardíaco (COVINO, 1988).

Os principais grupos de anestésicos são aqueles cuja ligação entre as porções aromática e cadeia lateral amina se dá por ligação éster ou amida, sendo tais grupos denominados, respectivamente, de anestésicos ésteres ou amídicos. O tecido conjuntivo e o plasma sangüíneo dispõem de muitas enzimas esterases inespecíficas; devido a este fato, o tempo de ação dos anestésicos ésteres é menor que o dos anestésicos do tipo amida (RANG et al., 2004a). Com isto se explica o uso de anestésicos ésteres apenas em formulações tópicas como a benzocaína e uso predominante dos anestésicos amídicos; porém, estas moléculas deverão ser absorvidas pelo sangue para serem biotransformadas, preferencialmente no fígado, exigindo que se distribuam por diferentes tecidos até sua completa metabolização e excreção. Quando aplicados próximo ao nervo com a finalidade de provocar a anestesia, estes fármacos também causam um efeito colateral: vasodilatação, devido ao relaxamento da musculatura lisa, pois apenas a cocaína apresenta ações vasoconstritoras diretas (CATTERALL; MACKIE, 2006). Somando-se este efeito à

sua lipossolubilidade característica, os anestésicos apresentam grande probabilidade de se ligar aos canais de sódio das células excitáveis do Sistema Nervoso Central e do coração (SINGH; LEE, 1998).

Para contrabalançar o efeito vasodilatador dos anestésicos e aumentar o tempo de permanência destas drogas no local de ação, passou-se a utilizar vasoconstritores associados a estas substâncias.

1.1 – Uso clínico de vasoconstritores

Os vasoconstritores são largamente utilizados em soluções anestésicas locais, com indicação, por exemplo, em cirurgias odontológicas (MEECHAN; ROBB; SEYMOUR, 1998). Por meio da constrição vascular do local, promovem alguns efeitos vantajosos para a anestesia: maior eficiência e duração da anestesia, diminuição dos efeitos tóxicos e menor perda de sangue durante os procedimentos. A diminuição dos efeitos tóxicos se deve ao fato de a quantidade de anestésico administrada ganhar, aos poucos, acesso à corrente sangüínea, que por sua vez a distribui por todos os demais tecidos do corpo, incluindo o fígado, onde é metabolizada e inativada (WESTFALL; WESTFALL, 2006).

Os agentes vasoconstritores mais utilizados podem ser divididos em dois grupos: agonistas de receptores adrenérgicos (adrenalina, noradrenalina, levonoderfrin e fenilefrina) e derivados sintéticos da vasopressina, que agem diretamente em receptores V1 nas células musculares lisas (octapressina ou felipressina). A noradrenalina possui pouca ação vasodilatadora por apresentar menor afinidade pelos receptores β_2 -adrenérgicos, enquanto a adrenalina liga-se, de forma inespecífica, aos receptores α_1 , α_2 , β_1 e β_2 . O levonordefrin (alfa-metilnoradrenalina) é um análogo sintético da noradrenalina, apresentando praticamente os mesmos efeitos que esta última, parecendo agir pela ligação específica com receptores α_1 e α_2 (SUN et al., 2001; CASTILLO et al., 1997). A fenilefrina é um agonista específico para receptores α_1 , interagindo com esses receptores vasculares e promovendo apenas vasoconstrição (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Não interage com receptores beta-adrenérgicos, sobretudo os do coração, não tendo nenhum efeito sobre a frequência cardíaca ou sobre a força de contração do miocárdio.

O segundo grupo de vasoconstritores é mais recente; a felipressina é um derivado sintético da vasopressina ou hormônio antidiurético, sendo este último produzido pela neuro-hipófise e liberado no organismo em situações de aumento de osmolaridade plasmática ou, quando de hipovolemia e hipotensão acentuada (JACKSON, 2006). Naftalin e Yagiela (2002) classificam a felipressina como um vasoconstritor não simpatomimético, análogo sintético da vasopressina. Esta droga atua especificamente sobre uma classe de receptores denominada V_1 , não exibindo nenhum tipo de interação com os receptores do sistema simpático (CECANHO; DE LUCA; RANALLI, 2006). Em função de não apresentar influência significativa direta sobre o coração e ser capaz de produzir outros efeitos, que limitam o aumento da resistência periférica (como a inibição da liberação do neurotransmissor simpático), nas doses habituais apresenta poucos efeitos sobre a frequência cardíaca, pressão arterial ou mesmo sobre o ritmo cardíaco. As limitações sobre o uso de felipressina são a menor disponibilidade de estudos sobre sua segurança e o preço elevado, devido a sua estrutura peptídica. Já os do primeiro grupo (agonistas adrenérgicos) são mais comumente utilizados devido ao menor preço e maior disponibilidade.

Ainda que se espere uma ação vasoconstritora apenas no local da administração, foi demonstrado que parte da dose atinge a circulação sangüínea, o que pode significar ação sistêmica dos vasoconstritores, bem como dos anestésicos locais (TOLAS; PFLUG; HALTER, 1982; SALONEM; FERSSELL; SCHEININ, 1988). Os efeitos das substâncias adrenérgicas na circulação são diversos, e os pontos principalmente discutidos são alterações metabólicas e hemodinâmicas: hiperglicemia, hipocalemia e aumento da pressão sangüínea (RANG et al., 2004b). A administração de adrenalina pode aumentar a incidência de arritmias, tanto diretamente, pelo aumento da frequência cardíaca, quanto indiretamente, pela diminuição da concentração sangüínea de potássio (STRUTHERS et al., 1983).

1.2 – Riscos e limitações do uso de vasoconstritores em pacientes com diabetes mellitus

O *diabetes mellitus* é uma doença sistêmica caracterizada pelo aumento constante da concentração sangüínea de glicose. Atribui-se esta elevação à destruição das células- β do pâncreas, produtoras de insulina (por ação auto-imune), no caso do diabetes tipo I, ou à relativa deficiência na produção de insulina, associada a um quadro prévio de tolerância periférica à ação deste hormônio, no

caso do diabetes tipo II. Neste último tipo, os níveis de insulina podem ser normais ou até mesmo elevados, o que demonstra que as células- β do pâncreas são absolutamente funcionais e que os níveis elevados de insulina não são suficientes para compensar a resistência à sua ação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008). A Associação Americana de Diabetes (2007) indica que, nos Estados Unidos, 20,8 milhões de pessoas apresentam *diabetes mellitus*, ou 7,0% da população, sendo 14,6 milhões deles diagnosticados. A prevalência no Brasil está próxima, sendo estimada em 7,6% pelos dados de 2006 e gerando taxa específica de mortalidade de 21,62 óbitos por 100.000 habitantes em 2004 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Little e Wallace (apud MALAMED, 2000) estimaram que um serviço odontológico que atendesse 2000 adultos teria, dentre eles, 40 a 70 pacientes diabéticos, e metade sem saber de sua situação. Sabe-se que o diabetes, especialmente do tipo II, está associado a uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença periodontal, o que foi demonstrado em modelos animais (PONTES ANDERSEN et al., 2007) e em estudos clínicos (SOUTHERLAND; TAYLOR; OFFENBACHER, 2005).

Um dos riscos do uso de vasoconstritores em pacientes diabéticos é o aumento da pressão sangüínea devido à vasoconstrição sistêmica, visto que alguns estudos mostram que a reatividade vascular de pacientes diabéticos pode estar alterada. A resposta vasoconstritora à adrenalina no antebraço, apresentou-se aumentada no diabetes tipo 2 e diminuída no diabetes tipo 1 (SIVITZ et al., 2007; VAN GURP et al., 2006). As curvas dose-resposta obtidas em aortas isoladas de ratos Zucker diabéticos, modelo geneticamente modificado de hiperinsulinemia, quando da administração de fenilefrina, estão deslocadas para a esquerda. Esses resultados indicam aumento de sensibilidade aos agonistas específicos dos receptores α_1 adrenérgicos (TURNER; WHITE, 1996).

Outros estudos em camundongos diabéticos geneticamente modificados para diabetes tipo I, não obesos, demonstram que a ação da adrenalina seria reduzida, devido a uma menor expressão de receptores (BUCCI et al., 2004). Existem indícios de que o relaxamento da musculatura lisa vascular também estaria alterado, havendo maior produção de óxido nítrico devido à ativação da proteína quinase C (FERRER; MARIN; BALFAGON, 2000). Contudo, há maior presença de radicais

livres no diabetes e isto pode diminuir a ação do óxido nítrico nas células musculares lisas (HATTORI et al., 1991).

A maior preocupação com a utilização de vasoconstritores em pacientes diabéticos seria um possível aumento da glicemia, aumentando o risco de falha do tratamento. A hiperglicemia causada pela adrenalina em homens saudáveis e em modelos experimentais ocorre principalmente por meio da ativação do receptor adrenérgico α_2 em células β pancreáticas, com a decorrente inibição da liberação de insulina (STRUTHERS et al., 1985; JOHN et al., 1990). Descobriu-se, posteriormente, que se tratava do subtipo α_{2A} , pois nem todos os antagonistas α_2 apresentam ação bloqueadora desta hiperglicemia (ANGEL; NIDDAM; LANGER, 1990). Estudos em camundongos obesos, considerados como modelos experimentais de hiperinsulinemia, mostram maior resposta hiperglicêmica à adrenalina, evidenciando aumento de sensibilidade a esta catecolamina e predisposição ao desenvolvimento do diabetes (KUHN et al., 1987). Este efeito estaria relacionado à maior sensibilidade das ilhotas pancreáticas (LIANG; CINCOTTA, 2001).

Em pessoas atendidas em serviços odontológicos, não foi definido o papel hiperglicemiante da adrenalina em pacientes diabéticos medicados e controlados: Meechan e Welbury, em 1992, mostram que a administração de 4,4 ml de solução a 2% de lidocaína contendo adrenalina na concentração de 1:80.000, em pacientes sedados com midazolam e submetidos a cirurgia oral, aumenta a glicemia e diminui a concentração sanguínea de potássio, se comparada a uma anestesia contendo 3% de prilocaína com 0.03 UI/mL de felipressina. Por outro lado, Tily e Thomas (2007) demonstraram que a administração de solução anestésica contendo 1:80.000 de adrenalina não alterou a glicemia de pacientes diabéticos, quando comparados a pacientes saudáveis submetidos a extração dental. Apenas os pacientes diabéticos que não tomaram sua medicação no dia da cirurgia tiveram um significativo aumento da glicemia em comparação com os outros pacientes. Teoricamente, pacientes diabéticos tipo I não devem apresentar hiperglicemia decorrente da administração de adrenalina, uma vez que suas células β pancreáticas estão destruídas. Isto foi demonstrado por Rengo e colaboradores (1984), e em ratos cujo diabetes foi induzida por haloxano por Esmerino, Ranali e Rodrigues (1998).

1.3 – Riscos e limitações do uso de vasoconstritores em pacientes hipertensos

A hipertensão arterial é definida por pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg e pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg (ROGER et al., 2011). Apresenta uma taxa de prevalência de 29,3% para a cidade de São Paulo (não estão disponíveis dados por Estado). Constitui também um dos fatores principais para ocorrência de doenças isquêmicas do coração, doenças vasculares cerebrais e doenças do aparelho circulatório, as quais apresentam as respectivas taxas de mortalidade de 47,74; 50,03 e 157,03 por 100.000 habitantes no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Segundo a projeção de Mathers e Loncar (2006), as duas primeiras doenças serão as principais causas de morte até 2030, respondendo respectivamente por 13,4% e 10,6%.

As estatísticas acima mostram que a hipertensão arterial está muito disseminada e sua causa, na maioria das vezes, não é conhecida, recebendo por isso o nome de “hipertensão essencial”. Por afetar o funcionamento cardíaco, o uso de catecolaminas como vasoconstritores poderia levar à arritmia cardíaca ou mesmo fibrilação ventricular, pela ação no receptor β_1 . Este fato provoca muitas discussões quanto ao uso de vasoconstritores em cirurgias orais de pacientes hipertensos.

O “Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of HighBlood Pressure” (JNC 7) de agosto de 2004, 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 até três 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 56 μg (HERMAN; KONZELMAN; PRISANT, 2004), considerando que um tubete (1,8ml) contendo adrenalina na proporção 1:100.000 que é correspondente a 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ apresenta um total de 18 μg , no máximo deveriam ser aplicados 3 tubetes. Devemos lembrar que existem disponíveis formulações com 1:200.000 de adrenalina. 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).

Bader, Bonito e Shugars (2002), em revisão sistemática dos efeitos cardiovasculares da adrenalina em pacientes odontológicos portadores de hipertensão, procuraram identificar qualquer tipo de reação adversa cardiovascular que ocorresse em pacientes hipertensos descontrolados, quando do uso de anestésicos locais contendo adrenalina ou de fios de retração gengival impregnados dessa substância. Em 373 casos descritos em 6 diferentes estudos, o uso de adrenalina na anestesia dentária desses pacientes não controlados, provocou pequenos aumentos não significativos da pressão arterial sistólica e diastólica. Nenhuma reação adversa mais séria foi identificada. Herman e Konzelman (1996), em revisão dos diferentes tipos de angina e sua importância para o profissional da Odontologia, afirmam que, em tais pacientes, o medo e a dor são os principais fatores desencadeantes de crises anginosas. Dessa maneira, recomendam a sedação pré-operatória com benzodiazepínicos ou óxido nitroso e enfatizam a importância de um bom controle da dor trans-operatória.

Outra opção seria o uso de felipressina, já que não interfere no funcionamento do sistema nervoso autônomo, por não interagir com receptores adrenérgicos. Em estudos sobre a segurança do atendimento odontológico em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio a menos de 6 meses, ou portadores de angina pectoris instável, quando da realização de extrações dentárias ou pulpectomias sob anestesia local, foi relatada a utilização de 1 a 2 tubetes de prilocaína com felipressina em todos os pacientes. Num total de 79 procedimentos, não aconteceu nenhuma complicação intraoperatória (NIWA; SATO; MATSUURA, 2000). Apesar de sua capacidade bem descrita na literatura para constriar o leito coronariano, nenhum paciente apresentou dor no peito ou qualquer alteração significativa do eletrocardiograma, depois da anestesia com felipressina. Meechan et al. (1997), em estudo realizado em pacientes que sofreram transplantes cardíacos, notaram menores efeitos hemodinâmicos da felipressina, quando comparada à adrenalina. Por outro lado, Inagawa, Ichinohe e Kaneko (2010), verificaram que a felipressina injetada na língua de coelhos em associação com a prilocaína, na proporção utilizada nas soluções anestésicas odontológicas, provocou redução do fluxo sanguíneo aórtico e coronariano, além de reduzir a tensão tissular de oxigênio no miocárdio. A adrenalina, sob as mesmas condições, aumentou os fluxos sanguíneos

e não produziu alteração na tensão de oxigênio do músculo cardíaco. Aponta também redução da frequência cardíaca produzida pela injeção de felipressina.

Diante dos dados expostos anteriormente, não há uma conduta definida para o uso de vasoconstritores em cirurgias orais de pacientes diabéticos e hipertensos. A prevalência da hipertensão arterial é desproporcionalmente maior em diabéticos do que na população em geral (SOWERS; HAFFNER, 2002), e nenhum estudo anteriormente citado aborda a reatividade vascular das duas doenças associadas. Sendo duas doenças crônicas e sistêmicas que danificam o sistema circulatório, e especialmente o endotélio vascular, faz-se necessária a verificação de uma possível sinergia entre elas na alteração da reatividade vascular.

Outro ponto ainda a ser discutido é a hiperglicemia causada por substâncias adrenérgicas, o que faz dos peptídeos análogos da vasopressina uma boa opção para evitar falhas do tratamento hipoglicêmico. Contudo, no diabetes tipo I esta complicação parece inexistente, embora não existam estudos na literatura que confirmem tal hipótese. Sem dúvida nenhuma, as evidências científicas em favor desta suposição resultariam numa prática clínica mais adequada, utilizando substâncias com menor toxicidade nos pacientes portadores do diabetes tipo I.

Os efeitos colaterais dos vasoconstritores na circulação sangüínea trazem um problema clínico: é indicado aplicar anestesia local contendo vasoconstritores em pacientes diabéticos e hipertensos? Os riscos de aumento da glicemia em pacientes diabéticos (MEECHAN; WELBURY, 1992) e de distúrbios hemodinâmicos em pacientes hipertensos (VERNALE, 1960) levam ao uso de soluções anestésicas sem vasoconstritores. Contudo, tal procedimento exige aplicação de maior dose de anestésicos locais, o que pode levar a arritmia e, seguramente, ao aumento das ações tóxicas sistêmicas deste grupo de drogas. Em pacientes cardiopatas, grande parcela dos diabéticos e hipertensos, esse efeito colateral é preocupante (BAKTH et al., 1986).

Com o intuito de contribuir para o avanço do conhecimento sobre o uso de anestésicos locais e drogas vasoconstritoras associadas, em pacientes exibindo simultaneamente quadro de diabetes e hipertensão, procuraremos estudar a reatividade vascular e os níveis glicêmicos em modelos animais que simulem as duas situações clínicas.

Os modelos experimentais utilizados neste estudo serão a hipertensão renovascular e o diabetes induzido por estreptozotocina. O modelo de hipertensão

renovascular descrito por Goldblatt, hipertensão um-rim, um clip (1R1C), é interessante por apresentar desenvolvimento semelhante ao da hipertensão essencial exibida pelos seres humanos (LEENEN; MYERS, 1984), e neste modelo, tem sido estudada a hiperatividade simpática que ocorre nos animais hipertensos (FARIA; SALGADO, 1992). Não se sabe se isto é causa ou consequência do processo hipertensivo, mas é fato que a atividade simpática está aumentada nos pacientes hipertensos (RAHN; BARENBROCK; HOUSBERG, 1999). O diabetes experimental induzido por estreptozotocina, um análogo da N-acetilglucosamina, causadora de apoptose das células β pancreáticas (LEE et al., 2006), se aproxima do diabetes tipo I e caracteriza-se por forte hiperglicemia, que pode ser observada um dia após a injeção intraperitoneal, além de alterações renais e vasculares (TESCH; ALLEN, 2007).

2 Proposição

2. 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 e glicemia de populações portadoras de quadro hipertensivo e diabético isolado ou combinado, o presente trabalho teve como objetivos:

- 1) Definir um modelo experimental simultâneo, de baixo custo, de *diabetes mellitus* e hipertensão arterial, pela associação de induções de estados hiperglicêmicos e de quadros hipertensivos, com possível hiperatividade simpática.
- 2) Estudar os efeitos da adrenalina e da felipressina, injetada por via intravenosa, sobre a pressão arterial de animais normotensos, diabéticos, hipertensos renais 1R-1C e 1R-1C diabéticos.
- 3) Estudar os efeitos da adrenalina e da felipressina, injetadas por via intravenosa, sobre a glicemia de animais normotensos, diabéticos, hipertensos renais 1R-1C e 1R-1C diabéticos.

3 Material e Métodos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – Animais utilizados

Nos diversos grupos experimentais deste trabalho, foram utilizados ratos da cepa Wistar, machos, com peso corporal entre 110 e 320 g., provenientes do Biotério da Faculdade de Odontologia de Bauru e submetidos à dieta habitual, com livre acesso à ração e água e ciclo de 12 horas com luz e 12 horas em ambiente escuro.

Dentro de cada lote os animais foram randomicamente divididos em 8 grupos: controle (grupos 1A e 1F), ratos diabéticos (grupos 2A e 2F), ratos hipertensos (grupos 3A e 3F) e ratos diabéticos e hipertensos (grupos 4A e 4F). Os grupos assinalados com a letra “A” foram utilizados na determinação da curva dose-resposta da pressão arterial após a administração de adrenalina. Os grupos assinalados com a letra “F” foram utilizados para a curva de felipressina. Os animais de todos os grupos foram pesados e identificados aos 45 dias após seu nascimento.

3.2 – Produção da Hipertensão 1R1C

Ratos Wistar machos (grupos 3 e 4), pesando de 110 a 170 g foram anestesiados com uma mistura, em igual proporção, de cloridrato de quetamina (Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda., Divisão Vetbrands Saúde Animal) e cloridrato de xilazina (Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda., Divisão Vetbrands Saúde Animal) (50mg+10mg/ml/kg de peso) injetada por via intramuscular na pata traseira, e tiveram o abdômen aberto, para a exposição do rim esquerdo. Um “clip” de prata com abertura de 0,25mm foi instalado ao redor da artéria renal esquerda, enquanto o rim direito foi removido cirurgicamente e a cavidade abdominal suturada em seguida. Todos os ratos receberam uma dose de pentabiótico veterinário para animais de pequeno porte (Fontoura Wyeth S.A.), num volume de 0,1 mL, ao final da cirurgia.

Os animais normotensos (grupos 1 e 2) foram de mesmo lote e peso que os anteriores, e sofreram procedimento cirúrgico idêntico ao anteriormente descrito, porém a artéria renal foi isolada sem a colocação do clip de prata (cirurgia *sham*). Apesar de resultados anteriores, obtidos pelo Laboratório de Farmacologia Cárdio-Vascular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), terem mostrado que animais submetidos apenas à nefrectomia unilateral direita, apresentam registros de

pressão arterial e reatividade vascular semelhantes aos animais intactos (Faria e Salgado, 1992), o tratamento teve intenção de mostrar que o trauma pós cirúrgico não alteraria a glicemia posteriormente.

3.3 – Indução do Diabetes Mellitus

Duas semanas após a cirurgia de indução à hipertensão 1R1C ou cirurgia sham (animais normotensos), ratos Wistar foram pesados e novamente identificados para o cálculo da quantidade de estreptozotocina a ser utilizada. Os frascos de estreptozotocina (Streptozotocin - Sigma-Aldrich Co. LLC.) foram armazenados entre 0 e -20 °C antes de sua utilização. No dia da indução, a quantidade total de estreptozotocina foi pesada e diluída em solução fisiológica estéril para obtenção de uma solução mãe de 50mg/ml. Alíquotas foram separadas em seringas de 1ml para injeção via subcutânea, com quantidades equivalentes à dose de 60mg/kg de peso para ratos íntegros e dose de 50mg/kg de peso para ratos uninefrectomizados. A dose foi baseada no projeto piloto do Laboratório de Histologia da FOB-USP; contudo, observou-se maior resistência de ratos mais jovens (60dias) em induzir o diabetes.

A injeção de estreptozotocina foi realizada logo após a separação das alíquotas em seringas, armazenadas em gelo, através da via subcutânea, na região abdominal. Uma semana após a injeção, a glicemia basal foi testada através de sangue periférico da cauda dos animais, após limpeza da mesma com álcool 70%, utilizando o aparelho glicosímetro OneTouch Ultra (OneTouch® - Johnson & Johnson, Medical Devices & Diagnostic Group). Ratos com a glicemia acima de 178mg/dl foram aceitos nos grupos 2 e 4 e animais com valores intermediários, entre 120 e 170mg/dl, sofreram novo processo de indução, com dose de 40mg/kg de peso, testando-se novamente a glicemia antes da cirurgia para inserção dos cateteres.

3.4 – Implantação dos cateteres e registro da Pressão Arterial

Para a medida direta da pressão arterial, os animais de todos os grupos tiveram um cateter de polietileno PE-50 (Diâmetro Externo=0,97mm e Diâmetro Interno=0,58mm; Clay Adams) implantado em sua artéria carótida esquerda, sob anestesia, pela mistura de quetamina e xilazina, sendo essa cânula heparinizada com pequena quantidade de heparina sódica (Billi Farmacêutica Ltda, frasco-ampola

com 5.000 UI/mL), preenchida com solução fisiológica e ocluída na sua extremidade distal. Todos os experimentos foram realizados 28 dias após a implantação do “clip” de prata, período necessário para que o quadro hipertensivo estivesse bem caracterizado, com a pressão arterial média dos animais acima de 150 mmHg, (Faria and Salgado, 1992). Nesta mesma oportunidade, os animais receberam também uma cânula de polietileno (PE-50) em sua veia jugular direita. Esta cânula venosa foi utilizada para injeção de drogas, enquanto que a cânula arterial foi utilizada para o registro direto da pressão arterial do animal. O experimento de medida de pressão arterial direta foi realizado com o animal anestesiado, logo após a implantação dos cateteres.

Para o registro da pressão arterial o cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão (Physiological Pressure Transducer – ADInstruments Pty. Ltd. – Australia) acoplado ao sistema PowerLab 4/30 de registro invasivo de Pressão Arterial (ADInstruments Pty. Ltd), utilizando software adequado (Chart Pro – ADInstruments Pty. Ltd). Em medida basal de pressão arterial, os animais do grupo 1R-1C que não apresentaram pressão média igual ou superior a 140 mmHg foram descartados.

3.5 – Grupos experimentais

a) Curvas dose-resposta à adrenalina: logo após a implantação dos cateteres arterial e venoso, os animais normotensos (controle), diabéticos, hipertensos 1R1C e hipertensos 1R1C-diabéticos, já conectados ao sistema de registro, receberam injeções “in bolus” de adrenalina exógena (Adren® - Hipolabor Farmacêutica Ltda), aplicadas por via intravenosa, nas doses de 80, 160, 320, 640 e 1280ng, diluídas em solução salina fisiológica. As injeções foram realizadas de forma aleatória, não existindo nenhuma seqüência específica para administração das diferentes doses, respeitando-se sempre um intervalo mínimo de 3 minutos após a estabilização da pressão arterial para administrar-se nova dose. Cinco animais de cada grupo tiveram as cânulas passadas para o dorso por meio de um trocarte e suturadas junto à pele do animal. Estas cânulas foram utilizadas para realizar o teste de glicemia no dia seguinte ao experimento, evitando-se desta forma a interferência da anestesia na resposta glicêmica. Os animais não utilizados para teste de glicemia foram sacrificados por dose excessiva da mistura anestésica.

b) Curvas dose-resposta à felipressina (octapressin): de modo semelhante aos demais grupos, animais normotensos (controle), diabéticos, hipertensos 1R1C e hipertensos 1R1C-diabéticos, receberam injeções “in bolus” de felipressina exógena, diluídas em solução salina fisiológica, aplicadas por via intravenosa nas doses de 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 3×10^{-3} Unidades Internacionais – UI.

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

- I. Integral da resposta pressora (área sob a curva) obtida após a dose administrada.
- II. Menor resposta hipotensora (mínima) obtida com a respectiva dose.
- III. Maior resposta hipertensora (máxima) obtida com a respectiva dose.
- IV. Diferença em mmHg entre as respostas mínima e máxima.
- V. 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.
- VI. Intervalos de tempo para atingir a menor resposta hipotensora (mínima) e maior resposta hipertensora (máxima).

3.6 – Teste de glicemia

Estes testes foram realizados no dia seguinte ao experimento para estudo das respostas pressoras, utilizando-se os mesmos animais. Cinco animais de cada grupo foram selecionados; as cânulas foram ocluídas e passadas para o dorso do animal por meio de um trocarte, suturando-as junto à pele para evitar que este pudesse removê-las. Os valores de glicemia foram determinados por meio de glicosímetro digital, com amostra de sangue arterial proveniente da cânula implantada na artéria carótida esquerda. Determinou-se a glicemia inicial (anterior à administração das drogas), bem como após injeção, pelo cateter venoso, de adrenalina, nas doses de 160 e 640ng, e de felipressina, nas doses de 0,25 e 2×10^{-3} UI. Estas doses foram selecionadas depois de estabelecida a curva dose-resposta para os dois agentes vasoconstritores, e corresponderam, respectivamente, a 20% e 80% da resposta máxima.

As doses de adrenalina e felipressina foram injetadas aleatoriamente e as medidas de glicemia foram realizadas 5 minutos após a administração da droga. Foi

utilizado um intervalo de 20 minutos entre uma medida e outra para normalização da glicemia.

A utilização do sangue arterial se deu pela facilidade de obtenção, uma vez que o cateter arterial já estava instalado, evitando assim novo estresse do animal, que poderia influenciar no valor obtido. As medidas de glicemia foram realizadas com glicosímetro OneTouch Ultra (OneTouch® - Johnson & Johnson, Medical Devices & Diagnostic Group).

3.7 – Substâncias Utilizadas

Foram utilizadas as seguintes substâncias:

- a) cloridrato de quetamina (Dopalen® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal)
- b) cloridrato de xilazina (Anasedan® - Sespo Indústria e Comércio Ltda, Divisão Vetbrands Saúde Animal)
- c) pentabiótico veterinário para animais de pequeno porte (Fontoura Wyeth S.A.)
- d) estreptozotocina (Streptozotocin - Sigma-Aldrich Co. LLC.)
- e) adrenalina (Adren® - Hipolabor Farmacêutica Ltda)
- 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

3.8 – Sacrifício dos Animais

Ao final dos experimentos, os animais foram sacrificados pela administração de dose excessiva da mistura anestésica por via intravenosa.

3.9 – 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, ZUCKER, FLEISS, 1980). O nível de significância estabelecido foi de 5%.

4 Resultados

4. RESULTADOS

4.1 – Registro dos experimentos

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

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

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

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

4.2 – 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 1**. Valores de peso aos 45 e 75 dias, ganho de peso no período e glicemia, serão expressos na **Tabela 2**, como a média de todos os animais empregados, sem diferenciar os participantes da curva dose-resposta para adrenalina ou felipressina.

Nas figuras 3, 4 e 5 seguintes, também é possível analisar estes valores basais de forma comparativa.

Tabela 1 – Valores basais dos diferentes grupos de animais 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**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação aos normotensos. $^{\dagger}p < 0,05$ em comparação aos diabéticos.

	PA Média	Sistólica	Diastólica
Normotenso (n=15)	116,95 $\pm$ 2,44	128,35 $\pm$ 2,92	106,80 $\pm$ 2,39
Diabético (n=17)	107,13 $\pm$ 3,54	118,48 $\pm$ 4,03	97,05 $\pm$ 3,47
Hipertenso (n=16)	162,48 $\pm$ 4,47 ^{*†}	181,06 $\pm$ 4,83 ^{*†}	146,86 $\pm$ 4,03 ^{*†}
Hipertenso-Diabético (n=15)	158,29 $\pm$ 2,56 ^{*†}	177,65 $\pm$ 3,01 ^{*†}	141,63 $\pm$ 2,46 ^{*†}

Tabela 2 – Valores basais dos diferentes grupos experimentais, experimentos com **adrenalina** e **felipressina**: peso aos 45 dias, peso aos 75 dias, ganho de peso e glicemia basal obtida de sangue colhido da veia caudal, momentos antes dos experimentos com animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ comparado com normotensos. $^{\dagger}p < 0,05$ comparado com hipertensos

	Peso 45 dias(g)	Peso 75 dias(g)	Índice de ganho de peso	Glicemia (mg/dL)
Normotenso (n=15)	118,80 $\pm$ 4,65	235,07 $\pm$ 6,67	2,00 $\pm$ 0,06	112,53 $\pm$ 3,57
Diabético (n=17)	144,41 $\pm$ 7,54	232,06 $\pm$ 8,91	1,67 $\pm$ 0,10 [*]	351,00 $\pm$ 33,77 ^{*†}
Hipertenso (n=16)	180,69 $\pm$ 6,10	271,25 $\pm$ 7,36	1,53 $\pm$ 0,06 [*]	109,73 $\pm$ 4,02
Hipertenso-Diabético (n=15)	164,93 $\pm$ 5,86	254,93 $\pm$ 7,13	1,56 $\pm$ 0,04 [*]	301,20 $\pm$ 26,90 ^{*†}

Pressão Arterial Basal

Figura 3 – Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos em animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. $^{\dagger}p < 0,05$ em comparação com diabéticos.

Pode-se verificar a existência de diferença significativa (* $p < 0,05$) entre os grupos, para os valores registrados de pressão arterial sistólica, média e diastólica. Na **figura 3** é possível também verificar que a indução do *diabetes mellitus* não

alterou significativamente os valores de pressão arterial sistólica, média ou diastólica, uma vez que os dados obtidos nos animais **normotensos** foram semelhantes aos encontrados nos ratos **diabéticos**. O mesmo pode ser dito para a indução do diabetes em ratos hipertensos, pois os valores de pressão arterial dos animais **hipertensos** foram semelhantes aos **hipertensos-diabéticos**.

Figura 4 – Índice de ganho de peso dos animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos** entre os dias 45 e 75 após o nascimento. Média ± epm. *p<0,05 em comparação com os normotensos.

Figura 5 – Glicemia medida por sangue da veia caudal, momentos antes dos experimentos, nos animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos** acordados. Média ± epm. *p<0,05 comparado aos normotensos. †p<0,05 comparado aos hipertensos.

Os valores de glicemia foram significativamente diferentes entre os grupos normoglicêmicos (**controle normotensos** e **hipertensos**) e diabéticos (**diabéticos** e **hipertensos diabéticos**). Não houve diferença estatisticamente significativa entre normotensos e hipertensos, bem como entre diabéticos e hipertensos-diabéticos.

O peso inicial dos animais aos 45 dias pós-nascimento, data da implantação do “clip” de prata na artéria renal, foi significativamente diferente entre os grupos. Desta forma, para excluir a interferência do valor inicial na variação de peso, um índice de ganho de peso foi estabelecido, com a divisão do peso aos 75 dias pelo peso aos 45 dias. Com este índice, foi possível verificar que o ganho de peso dos três grupos experimentais, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, foi significativamente inferior ao do grupo **controle normotenso**. Este resultado sugere que as doenças metabólicas e/ou vasculares abordadas por este estudo, podem afetar o desenvolvimento do animal.

As Tabelas 3 e 4 seguintes mostram os valores basais de pressão arterial, peso e glicemia, para os diferentes grupos, quando analisados apenas os experimentos realizados com adrenalina ou felipressina.

Tabela 3 – Valores basais dos diferentes grupos de animais 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**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos. $^{\dagger}p < 0,05$ em comparação com diabéticos.

		PA Média	Sistólica	Diastólica
Adrenalina	<i>Normotenso (n=7)</i>	117,58 $\pm$ 4,38	129,1 $\pm$ 5,09	107,21 $\pm$ 4,36
	<i>Diabético (n=9)</i>	113,83 $\pm$ 3,05	125,41 $\pm$ 3,04	102,65 $\pm$ 3,58
	<i>Hipertenso (n=8)</i>	168,66 $\pm$ 8,02 [*]	185,16 $\pm$ 9,04 [*]	154,34 $\pm$ 6,81 [*]
	<i>Hipertenso-Diabético (n=7)</i>	154,56 $\pm$ 4,33 [*]	174,50 $\pm$ 5,67 [*]	138,81 $\pm$ 3,40 [*]
Felipressina	<i>Normotenso (n=8)</i>	116,40 $\pm$ 2,82	127,70 $\pm$ 3,53	106,44 $\pm$ 2,67
	<i>Diabético (n=8)</i>	99,59 $\pm$ 5,79	110,68 $\pm$ 7,11	90,75 $\pm$ 5,58
	<i>Hipertenso (n=8)</i>	156,30 $\pm$ 3,22 [*]	176,96 $\pm$ 3,64 [*]	139,38 $\pm$ 2,65 [*]
	<i>Hipertenso-Diabético (n=8)</i>	160,05 $\pm$ 3,04 [*]	180,41 $\pm$ 2,75 [*]	144,10 $\pm$ 3,49 [*]

Tabela 4 – Valores basais dos diferentes grupos de animais nos experimentos com **adrenalina** ou **felipressina**: peso aos 45 dias, peso aos 75 dias, ganho de peso e glicemia basal obtida de sangue colhido da veia caudal, momentos antes dos experimentos com animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ em comparação com normotensos-felipressina. $^{\dagger}p < 0,05$ em comparação com hipertensos.

		Peso 45 dias(g)	Peso 75 dias(g)	Índice de ganho de peso	Glicemia (mg/dL)
Adrenalina	Normotenso (n=7)	132,14 $\pm$ 4,80	241,71 $\pm$ 10,66	1,84 $\pm$ 0,08	114,14 $\pm$ 5,46
	Diabético (n=9)	147,67 $\pm$ 10,95	231,67 $\pm$ 16,39	1,61 $\pm$ 0,13*	360,11 $\pm$ 49,52* †
	Hipertenso (n=8)	176,63 $\pm$ 8,50	253,00 $\pm$ 8,27	1,46 $\pm$ 0,10*	105,29 $\pm$ 4,56
	Hipertenso-Diabético (n=7)	165,29 $\pm$ 9,40	244,00 $\pm$ 10,85	1,49 $\pm$ 0,07*	337,00 $\pm$ 31,16* †
Felipressina	Normotenso (n=8)	107,13 $\pm$ 4,68	229,25 $\pm$ 8,45	2,15 $\pm$ 0,06	111,13 $\pm$ 4,97
	Diabético (n=8)	140,75 $\pm$ 10,87	232,50 $\pm$ 6,37	1,74 $\pm$ 0,16	340,75 $\pm$ 41,31* †
	Hipertenso (n=8)	184,75 $\pm$ 9,07	289,50 $\pm$ 8,26	1,59 $\pm$ 0,08*	113,63 $\pm$ 6,35
	Hipertenso-Diabético (n=8)	164,63 $\pm$ 7,89	264,50 $\pm$ 8,61	1,62 $\pm$ 0,04*	269,88 $\pm$ 41,06* †

Figura 6 – Pressão Arterial Sistólica, Média e Diastólica (basal) registradas durante os primeiros cinco (5) minutos dos experimentos com **adrenalina** e **felipressina** em animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$ comparado aos normotensos. $^{\dagger}p < 0,05$ comparado aos diabéticos.

Figura 7 – Glicemia medida por sangue da veia caudal, momentos antes dos experimentos, nos animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos** acordados. Média ± epm. * $p < 0,05$ comparado aos normotensos. † $p < 0,05$ comparado aos hipertensos.

Nas **tabelas 3 e 4**, bem como nas **figuras 6 e 7** anteriores, quando foram analisados os valores basais dos grupos de animais utilizados nos experimentos com adrenalina ou felipressina, pode-se verificar a homogeneidade dos dados, não havendo nenhuma diferença significativa entre tais valores quando se comparam os grupos de mesmo nome.

4.3 – Curvas de variação de pressão arterial após injeção venosa de vasoconstritores

4.3.1- Curvas dose-resposta para adrenalina

As Tabelas 5, 6, 7 e 8 mostram, respectivamente, os valores obtidos durante os experimentos com injeção intravenosa de adrenalina em animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Foram registrados os seguintes parâmetros: *integral da resposta pressora, pressão diastólica mínima, pressão sistólica máxima, variação entre pressão máxima-mínima, duração da resposta pressora total e intervalo de tempo para atingir os valores mínimo e máximo.*

Tabela 5 – Valores obtidos nos experimentos com animais **normotensos** após injeção intravenosa de **adrenalina** nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280 ng. (n=7). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Integral (mmHg.s)	51796 $\pm$ 8091	45439 $\pm$ 4989	41318 $\pm$ 4629	45039 $\pm$ 4709	52330 $\pm$ 4873
Pressão Diastólica Mínima (mmHg) **	-32,10 $\pm$ 3,59	-23,42 $\pm$ 2,54	-20,35 $\pm$ 3,77	-13,01 $\pm$ 3,34	-10,85 $\pm$ 4,16
Pressão Sistólica Máxima (mmHg) **	11,21 $\pm$ 4,06	11,43 $\pm$ 2,95	27,29 $\pm$ 4,93	45,49 $\pm$ 2,73	64,73 $\pm$ 2,41
Variação máxima- mínima (mmHg) **	43,31 $\pm$ 3,29	34,85 $\pm$ 1,55	47,63 $\pm$ 4,67	58,50 $\pm$ 3,17	75,59 $\pm$ 3,91
Duração da resposta (s)	423,37 $\pm$ 55,98	405,50 $\pm$ 23,00	392,16 $\pm$ 27,50	423,71 $\pm$ 28,43	493,20 $\pm$ 34,78
Tempo de resposta mínima(s) **	17,14 $\pm$ 0,96	105,86 $\pm$ 65,46	72,71 $\pm$ 15,83	126,86 $\pm$ 8,11	410,67 $\pm$ 63,33
Tempo de resposta máxima(s)	67,43 $\pm$ 30,88	59,71 $\pm$ 43,13	25,14 $\pm$ 4,67	32,71 $\pm$ 5,40	27,33 $\pm$ 8,81

Tabela 6 – Valores obtidos nos experimentos com animais **diabéticos** após injeção intravenosa de **adrenalina** nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280 ng. (n=9). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Integral (mmHg.s)	44510 $\pm$ 5957	35959 $\pm$ 6001	39350 $\pm$ 7193	38177 $\pm$ 4963	44524 $\pm$ 5306
Pressão Diastólica Mínima (mmHg) **	-18,96 $\pm$ 4,16	-13,72 $\pm$ 2,62	-8,02 $\pm$ 2,15	-10,01 $\pm$ 2,10	-3,79 $\pm$ 1,47
Pressão Sistólica Máxima (mmHg) **	22,19 $\pm$ 1,68	27,41 $\pm$ 2,45	33,49 $\pm$ 3,16	45,22 $\pm$ 3,50	61,61 $\pm$ 2,71
Variação máxima-mínima (mmHg) **	41,15 $\pm$ 3,98	41,13 $\pm$ 2,27	41,51 $\pm$ 4,21	55,23 $\pm$ 3,60	65,41 $\pm$ 2,83
Duração da resposta (s)	374,40 $\pm$ 42,21	335,60 $\pm$ 40,41	370,72 $\pm$ 40,75	358,09 $\pm$ 30,53	399,68 $\pm$ 39,72
Tempo de resposta mínima(s) *	61,10 $\pm$ 31,33	134,80 $\pm$ 62,63	96,11 $\pm$ 17,39	134,78 $\pm$ 14,79	234,44 $\pm$ 48,03
Tempo de resposta máxima(s)	35,40 $\pm$ 17,00	28,00 $\pm$ 14,75	25,22 $\pm$ 3,72	24,00 $\pm$ 5,92	24,33 $\pm$ 3,59

Tabela 7 – Valores obtidos nos experimentos com animais *hipertensos* após injeção intravenosa de *adrenalina* nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280 ng. (n=8). Média $\pm$ epm. *p<0,05, **p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Integral (mmHg.s) *	47074 $\pm$ 7275	47761 $\pm$ 6970	52590 $\pm$ 4503	58260 $\pm$ 5360	69249 $\pm$ 5390
Pressão Diastólica 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
Pressão Sistólica 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
Variação máxima- mínima (mmHg) **	34,73 $\pm$ 2,94	42,09 $\pm$ 4,78	54,99 $\pm$ 4,74	57,74 $\pm$ 5,74	64,41 $\pm$ 5,76
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
Tempo de resposta mínima(s) **	18,25 $\pm$ 1,75	48,33 $\pm$ 16,35	134,63 $\pm$ 31,57	134,63 $\pm$ 31,57	246,63 $\pm$ 34,75
Tempo de resposta máxima(s) *	65,88 $\pm$ 23,15	16,11 $\pm$ 5,85	20,75 $\pm$ 5,69	20,75 $\pm$ 5,69	31,63 $\pm$ 8,77

Tabela 8 – Valores obtidos nos experimentos com animais *hipertensos-diabéticos* após injeção intravenosa de *adrenalina* nas doses 80, 160, 320, 640 e 1280 ng. (n=7). Média $\pm$ epm. *p<0,05, **p<0,01, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Adrenalina (ng)	80	160	320	640	1280
Integral (mmHg.s)	84321 10101	78409 5256	83326 9341	71143 6193	81019 6959
Pressão Diastólica Mínima (mmHg) *	-19,99 $\pm$ 3,68	-8,78 $\pm$ 2,39	-10,73 $\pm$ 2,58	-13,05 $\pm$ 2,01	-6,69 $\pm$ 1,85
Pressão Sistólica Máxima (mmHg) **	18,96 $\pm$ 2,33	32,10 $\pm$ 4,90	35,50 $\pm$ 4,20	46,73 $\pm$ 3,57	60,54 $\pm$ 3,31
Variação máxima- mínima (mmHg) **	38,94 $\pm$ 3,29	40,88 $\pm$ 4,44	46,23 $\pm$ 3,88	59,78 $\pm$ 3,96	67,23 $\pm$ 3,84
Duração da resposta (s)	563,16 $\pm$ 74,47	539,86 $\pm$ 47,93	576,14 $\pm$ 67,82	521,29 $\pm$ 48,43	599,57 $\pm$ 56,37
Tempo de resposta mínima(s) *	249,1 $\pm$ 113,3	265,7 $\pm$ 108,9	309,7 $\pm$ 104,4	215,4 $\pm$ 79,9	414,6 $\pm$ 97,6
Tempo de resposta máxima(s)	64,14 $\pm$ 14,89	23,57 $\pm$ 7,71	47,86 $\pm$ 10,21	52,43 $\pm$ 15,76	50,29 $\pm$ 20,67

4.3.1.a – Integral da Resposta Pressora

Integral da Resposta Pressora

Figura 8: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Integral da Resposta Pressora

Figura 9: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora 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**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$

Figura 11: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos-diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 12: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$

Nas **figuras 8, 9, 10 e 11** são apresentadas as integrais das respostas pressoras (áreas sob a curva), que equivalem às respostas obtidas multiplicadas pelo tempo de duração das mesmas (mmHg.s), após a injeção intravenosa de adrenalina nas diferentes doses (80, 160, 320, 640 e 1280 ng). Apenas o grupo de animais **hipertensos** apresentou um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) da integral de acordo com a dose administrada. Quando estas curvas dose-resposta dos diferentes grupos são comparadas (**figura 12**), observa-se que há uma diferença significativa entre as mesmas ($p < 0,05$). Nesta figura pode-se perceber que as respostas dos animais **hipertensos-diabéticos** e **hipertensos** são maiores do que aquelas encontradas nos animais normotensos e diabéticos. Este dado aponta para uma maior sensibilidade dos animais hipertensos ao agente vasoconstritor, que parece ter sido mesmo potencializada pelo diabetes, conforme pode ser verificado nas respostas pressoras às menores doses de adrenalina.

4.3.1.b – Menor resposta hipotensora

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 13: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 14: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 15: 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.

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 16: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora 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**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Nas **figuras 13, 14, 15 e 16** 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 nas **figuras 13 e 14** que, nos **animais normotensos** e **diabéticos**, ocorreu diferença significativa ($p < 0,01$) entre as respostas obtidas, assim como no grupo **hipertensos-diabéticos**, (**figura 16** - $p < 0,05$). No grupo de animais **hipertensos**, não foram encontradas diferenças significativas (**figura 15**). Na **figura 17**, quando se comparam as curvas obtidas para os diferentes grupos, não se encontra diferença significativa entre elas. Contudo, observa-se tendência para menores respostas hipotensoras, com todas as doses administradas, nos animais **diabéticos** e **hipertensos-diabéticos** quando comparados aos animais **normotensos** ou **hipertensos**. Estes dados parecem apontar para uma redução da resposta vasodilatadora da adrenalina na vigência do diabetes.

4.3.1.c – Maior resposta hipertensora

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 18: 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. ** $p < 0,01$.

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 19: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **diabéticos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$.

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 20: 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. $**p<0,01$.

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 21: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. $**p<0,01$.

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 22: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ****** $p < 0,01$.

Nas **figuras 18, 19, 20 e 21** 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 que existe diferença significativa (****** $p < 0,01$) entre as respostas obtidas com as diferentes doses, nos quatro grupos de animais, quando analisados individualmente. As curvas obtidas apresentam padrão sigmoidal característico, como pode ser verificado nas figuras anteriores. Na **figura 22**, quando essas mesmas curvas são representadas em conjunto, percebe-se diferença significativa entre elas (****** $p < 0,01$). Quando comparados entre si, os grupos de animais **diabéticos** e **hipertensos-diabéticos** apresentam-se significativamente diferentes do grupo dos **hipertensos**, não havendo diferenças significativas entre os **normotensos** e outros grupos. Desta forma, os animais que sofreram indução pela injeção de estreptozotocina

apresentam respostas hipertensoras maiores, especialmente com as doses mais baixas de adrenalina (80 e 160ng).

Diferença de Pressão Máxima-Mínima

Figura 23: Curva dose-resposta para a **adrenalina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, considerando-se a diferença entre a maior resposta hipertensora e a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Na **figura 23** são apresentadas em forma de curvas dose-resposta as diferenças entre valores máximos e mínimos de resposta pressora, após a injeção de adrenalina na veia jugular direita dos animais dos diferentes grupos, nas doses definidas neste estudo (80, 160, 320, 640 e 1280 ng). As curvas, quando analisadas em conjunto, não apresentam diferenças significativas entre si. Contudo, analisadas individualmente, todos os grupos de animais apresentaram diferenças significativas (** $p < 0,01$) com relação às respostas verificadas ao longo das diferentes doses.

4.3.1.d – Duração da Resposta Pressora Total

Duração da resposta

Figura 24: 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 25: Curva dose-resposta para animais **diabéticos**, 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 26: 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. ** $p < 0,01$.

Duração da resposta

Figura 27: Curva dose-resposta para animais **hipertensos-diabéticos**, 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 28: Curvas dose-resposta para animais **normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos**, analisando a duração (em segundos) da alteração de pressão arterial que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$

Na **figura 26**, quando analisamos individualmente o grupo de animais **hipertensos**, pode-se observar que as respostas provocadas pela injeção de adrenalina foram progressivamente mais duradouras, de forma diretamente proporcional à dose empregada. Verifica-se diferença significativa (** $p < 0,01$) entre a duração da resposta produzida pelas diferentes doses. Este resultado sugere que a duração da resposta é o principal fator que garante a elevação significativa da integral da resposta pressora, apresentada na **figura 10**. Os demais grupos, quando observados individualmente, não apresentaram alterações estatisticamente significativas neste aspecto analisado. Na **figura 28**, quando as curvas dose-resposta são comparadas entre si, encontra-se diferença significativa entre elas (** $p < 0,01$), sendo as respostas dos animais **hipertensos-diabéticos** significativamente mais duradouras que as dos demais grupos. As curvas representativas dos animais **normotensos, hipertensos e diabéticos**, não apresentam diferenças significativas quando comparadas entre si.

4.3.1.e – Intervalo de Tempo para Respostas Máximas e Mínimas

Figura 29: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$.

Figura 30: Curvas dose-resposta para animais **diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.
* $p < 0,05$

Figura 31: Curvas dose-resposta para animais **hipertensos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Figura 32: Curvas dose-resposta para animais **hipertensos 1R1C-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 33: Curvas dose-resposta para animais **normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 34: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipertensora máxima verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **adrenalina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Nas **figuras 29, 30, 31 e 32** apresentam-se os intervalos de tempo para resposta pressora mínima e máxima após a injeção de adrenalina, nas doses empregadas neste estudo, para os diferentes grupos experimentais. O intervalo de tempo para resposta mínima varia significativamente de acordo com a dose para o grupo **normotensos** e **hipertensos** ($p < 0,01$), bem como para os grupos **diabéticos** e **hipertensos-diabéticos** ($p < 0,05$). A curva dose-resposta do intervalo de tempo para resposta hipertensora máxima foi significativa apenas para o grupo de animais **hipertensos** ($p < 0,05$).

Nas **figuras 33 e 34** os intervalos de tempo para resposta hipotensora mínima e resposta hipertensora máxima foram analisados de forma comparativa entre os quatro grupos. As curvas do intervalo de tempo para resposta hipotensora mínima apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). É possível observar que, nas primeiras doses, os grupos de animais **normotensos**, **diabéticos**

e **hipertensos** apresentam a resposta hipotensora mínima previamente à resposta hipertensora máxima. Porém, o grupo de animais **hipertensos-diabéticos** não segue este padrão, apresentando inicialmente respostas hipertensoras, com pequenas respostas hipotensoras mais tardias.

4.3.2- Curvas dose-resposta para felipressina

As Tabelas 9, 10, 11 e 12 mostram, respectivamente, os valores obtidos durante os experimentos de injeção intravenosa de felipressina em animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Foram registrados os seguintes parâmetros: *integral da resposta pressora, pressão diastólica mínima, pressão sistólica máxima, variação entre pressão máxima-mínima, duração da resposta pressora total e intervalo de tempo para atingir os valores mínimo e máximo.*

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. (n=8). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Felipressina ($\times 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Integral (mmHg.s)	79422 $\pm$ 6800	75062 $\pm$ 6360	65186 $\pm$ 6226	62085 $\pm$ 10422	73972 $\pm$ 5645	86790 $\pm$ 4489
Pressão Diastólica Mínima (mmHg)	-3,45 $\pm$ 2,18	-3,35 $\pm$ 1,91	-3,71 $\pm$ 1,78	-0,55 $\pm$ 1,11	-2,47 $\pm$ 1,34	-0,94 $\pm$ 2,08
Pressão Sistólica Máxima (mmHg) **	11,24 $\pm$ 1,80	11,08 $\pm$ 1,84	14,06 $\pm$ 1,97	25,28 $\pm$ 3,74	30,46 $\pm$ 2,46	35,23 $\pm$ 3,12
Variação máxima- mínima (mmHg) **	14,73 $\pm$ 1,74	14,65 $\pm$ 1,15	17,74 $\pm$ 2,74	25,83 $\pm$ 3,56	32,19 $\pm$ 2,90	36,17 $\pm$ 1,47
Duração da resposta (s)	663,70 $\pm$ 41,74	659,82 $\pm$ 45,49	568,40 $\pm$ 46,70	611,90 $\pm$ 42,65	647,75 $\pm$ 46,04	741,99 $\pm$ 23,85
Tempo de resposta mínima(s) *	441,50 $\pm$ 87,60	509,11 $\pm$ 74,27	525,00 $\pm$ 76,66	497,63 $\pm$ 49,56	548,63 $\pm$ 51,56	713,13 $\pm$ 38,31
Tempo de resposta máxima(s)	200,88 $\pm$ 79,41	94,44 $\pm$ 72,30	33,63 $\pm$ 9,95	34,13 $\pm$ 9,63	35,50 $\pm$ 6,81	49,75 $\pm$ 12,47

Tabela 10 – Valores obtidos nos experimentos com animais **diabéticos** após injeção intravenosa de **felipressina** nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI. (n=8). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Felipressina ($\times 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Integral (mmHg.s) *	41275 $\pm$ 3835	39126 $\pm$ 3616	45653 $\pm$ 6018	43939 $\pm$ 4350	49178 $\pm$ 6306	60753 $\pm$ 8620
Pressão Diastólica Mínima (mmHg)	0,75 $\pm$ 1,14	-2,54 $\pm$ 1,31	-0,86 $\pm$ 0,82	-4,32 $\pm$ 2,05	-0,28 $\pm$ 1,84	0,20 $\pm$ 0,91
Pressão Sistólica Máxima (mmHg) **	12,73 $\pm$ 3,19	10,50 $\pm$ 1,95	13,43 $\pm$ 1,94	19,38 $\pm$ 1,96	25,54 $\pm$ 3,02	27,68 $\pm$ 2,76
Diferença máximo- mínimo (mmHg) **	11,98 $\pm$ 3,24	13,04 $\pm$ 1,67	14,29 $\pm$ 2,25	23,70 $\pm$ 3,59	25,82 $\pm$ 2,88	27,48 $\pm$ 2,15
Duração da resposta (s)*	406,75 $\pm$ 38,15	377,70 $\pm$ 29,66	432,18 $\pm$ 45,32	411,11 $\pm$ 28,63	463,24 $\pm$ 40,62	554,48 $\pm$ 53,96
Tempo de resposta mínima(s) *	271,63 $\pm$ 38,16	337,88 $\pm$ 26,04	454,25 $\pm$ 59,21	441,25 $\pm$ 41,23	403,00 $\pm$ 54,40	504,38 $\pm$ 80,39
Tempo de resposta máxima(s)*	109,13 $\pm$ 46,22	52,25 $\pm$ 29,17	29,50 $\pm$ 11,90	27,50 $\pm$ 7,99	25,14 $\pm$ 5,75	30,00 $\pm$ 5,17

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. (n=8). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Felipressina ($\times 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Integral (mmHg.s) *	56837 $\pm$ 6753	57309 $\pm$ 6444	62573 $\pm$ 7782	68511 $\pm$ 8168	65033 $\pm$ 8540	91936 $\pm$ 14024
Pressão Diastólica 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
Pressão Sistólica 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
Diferença máximo- mínimo (mmHg) *	12,81 $\pm$ 3,80	9,66 $\pm$ 1,69	11,20 $\pm$ 1,10	15,45 $\pm$ 2,33	21,33 $\pm$ 2,35	21,37 $\pm$ 2,76
Duração da resposta (s) *	386,33 $\pm$ 45,31	406,69 $\pm$ 39,54	445,60 $\pm$ 50,66	521,76 $\pm$ 65,72	452,56 $\pm$ 66,91	612,30 $\pm$ 93,87
Tempo de resposta mínima(s)	289,00 $\pm$ 78,72	232,63 $\pm$ 50,33	402,38 $\pm$ 75,83	373,00 $\pm$ 87,62	466,50 $\pm$ 66,84	417,71 $\pm$ 108,70
Tempo de resposta máxima(s)	30,78 $\pm$ 8,26	77,63 $\pm$ 32,80	78,13 $\pm$ 25,26	81,86 $\pm$ 27,14	54,25 $\pm$ 22,37	30,2 $\pm$ 97,51

Tabela 12 – Valores obtidos nos experimentos com animais **hipertensos 1R1C-diabéticos** após injeção intravenosa de **felipressina** nas doses 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI. (n=8). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$, quando comparadas todas as respostas obtidas com as diferentes doses.

Felipressina ($\times 10^{-3}$ UI)	0,125	0,25	0,5	1	2	3
Integral (mmHg.s)	89566 $\pm$ 10357	93671 $\pm$ 12637	96624 $\pm$ 11702	98216 $\pm$ 7186	97861 $\pm$ 8621	97848 $\pm$ 9848
Pressão Diastólica Mínima (mmHg)	-1,77 $\pm$ 2,05	-3,94 $\pm$ 1,45	-6,96 $\pm$ 2,26	-3,45 $\pm$ 3,42	-2,64 $\pm$ 2,93	-1,09 $\pm$ 1,69
Pressão Sistólica Máxima (mmHg) **	7,98 $\pm$ 1,11	9,84 $\pm$ 1,82	13,74 $\pm$ 1,67	21,85 $\pm$ 1,67	25,65 $\pm$ 3,04	29,88 $\pm$ 3,07
Diferença máximo- mínimo (mmHg) **	9,75 $\pm$ 1,83	13,79 $\pm$ 2,12	20,70 $\pm$ 1,79	25,30 $\pm$ 3,69	28,29 $\pm$ 5,04	30,97 $\pm$ 2,46
Duração da resposta (s)	562,43 $\pm$ 55,18	560,78 $\pm$ 63,81	587,25 $\pm$ 55,21	619,13 $\pm$ 30,88	620,75 $\pm$ 36,83	616,38 $\pm$ 50,63
Tempo de resposta mínima(s)	387,00 $\pm$ 68,60	519,33 $\pm$ 66,84	516,75 $\pm$ 96,44	592,63 $\pm$ 52,42	620,50 $\pm$ 44,98	541,75 $\pm$ 70,74
Tempo de resposta máxima(s)	174,00 $\pm$ 66,96	156,11 $\pm$ 65,02	40,13 $\pm$ 9,43	48,501 $\pm$ 0,83	69,00 $\pm$ 38,41	46,75 $\pm$ 6,94

4.3.2.a – Integral da Resposta Pressora

Integral da Resposta Pressora

Figura 35: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Integral da Resposta Pressora

Figura 36: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$

Figura 37: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$

Figura 38: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos-diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 39: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, considerando-se a integral (área sob a curva) da resposta pressora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$.

Nas **figuras 35, 36, 37 e 38** são apresentadas as integrais das respostas pressoras (áreas sob a curva), que equivalem às respostas obtidas multiplicadas pelo tempo de duração das mesmas (mmHg.s), após a injeção intravenosa de felipressina nas diferentes doses (0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3×10^{-3} UI). Os grupos de animais **diabéticos** e **hipertensos** apresentaram aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) da integral da resposta, de acordo com a dose administrada. Quando as curvas dose-resposta da integral da resposta pressora dos diferentes grupos são comparadas na **figura 39**, percebe-se diferença significativa entre elas ($p < 0,05$). Os animais **hipertensos-diabéticos** apresentaram respostas significativamente maiores que todos os demais grupos ($p < 0,05$). Por outro lado, os animais **diabéticos** apresentaram respostas significativamente reduzidas ($p < 0,05$), quando comparados aos demais, excetuando-se o grupo de animais **hipertensos**.

4.3.2.b – Menor resposta hipotensora

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 40: 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.

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 41: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 42: 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.

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 43: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Resposta Hipotensora Mínima

Figura 44: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a menor resposta hipotensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Nas **figuras 40, 41, 42 e 43** 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 $\times 10^{-3}$ UI). Em todos os grupos de animais, as respostas hipotensoras foram muito reduzidas, independentemente da dose empregada. Na **figura 45**, quando todos os grupos são comparados, é possível observar que as menores respostas hipotensoras para a felipressina se aproximam de zero.

4.3.2.c – Maior resposta hipertensora

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 45: 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 ± epm. **p<0,01.

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 46: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **diabéticos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01.

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 47: 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<0,01.

Resposta Hipertensora Máxima

Figura 48: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. **p<0,01.

Figura 49: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, considerando-se apenas a maior resposta hipertensora obtida. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. **p<0,01

Nas **figuras 45, 46, 47 e 48** 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 x 10⁻³UI). Pode-se verificar nestas figuras que existe diferença significativa (**p<0,01) entre as respostas obtidas com as diferentes doses, nos quatro grupos de animais, quando analisados individualmente. As curvas obtidas apresentam padrão sigmoidal característico, como pode ser verificado nas figuras anteriores. Na **figura 49**, quando essas mesmas curvas são representadas em conjunto, observa-se diferença significativa entre elas (p<0,01) com o grupo de animais **hipertensos** apresentando respostas pressoras máximas significativamente menores que as verificadas nos demais grupos.

Figura 50: Curva dose-resposta para a **felipressina**, injetada diretamente na veia jugular direita de ratos **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, considerando-se a diferença entre a maior resposta hipertensora e a menor resposta hipotensora obtidas. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Na **figura 50** são apresentadas em forma de curvas dose-resposta as diferenças entre valores máximos e mínimos de resposta pressora após a injeção de felipressina na veia jugular direita dos animais dos diferentes grupos, nas doses definidas neste estudo (0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3 $\times 10^{-3}$ UI). As curvas, quando analisadas em conjunto, apresentam diferença significativa ($p < 0,05$), sendo as respostas dos animais **normotensos** diferentes daquelas dos animais **hipertensos**, não havendo diferença significativa quando da comparação dos demais grupos.

4.3.2.d – Duração da Resposta Pressora Total

Duração da resposta

Figura 51: 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.

Duração da resposta

Figura 52: Curva dose-resposta para animais **diabéticos**, 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. * $p < 0,05$.

Duração da resposta

Figura 53: 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. * $p < 0,05$.

Duração da resposta

Figura 54: Curva dose-resposta para animais **hipertensos-diabéticos**, 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.

Duração da Resposta

Figura 55: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, 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. ** $p < 0,01$.

Nas **figuras 52 e 53**, quando analisamos individualmente os grupos de animais **diabéticos** e **hipertensos**, pode-se observar que as respostas provocadas pela injeção de felipressina foram progressivamente mais duradouras. Verifica-se diferença significativa ($*p < 0,05$) com relação à duração da resposta produzida pelas diferentes doses. Este resultado sugere que a duração da resposta é o principal fator que garante a elevação significativa da integral da resposta pressora, apresentada nas **figuras 36 e 37**. Os demais grupos não apresentaram alterações estatisticamente significativas para duração da resposta pressora, em função da dose de felipressina empregada. Na **figura 55**, quando as curvas dose-resposta são comparadas entre si, houve diferença significativa entre elas ($p < 0,01$). É possível observar que os animais **normotensos** e **hipertensos-diabéticos** apresentam respostas significativamente ($*p < 0,05$) mais duradouras, quando comparados aos demais grupos. O dado mais interessante a ser observado nesta figura é que os

animais **diabéticos** e **hipertensos** apresentaram diminuição significativa da duração da resposta, quando comparados aos animais **normotensos** (* $p < 0,05$).

4.3.2.e – Intervalo de Tempo para Respostas Máximas e Mínimas

Figura 56: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 57: Curvas dose-resposta para animais **diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$.

Figura 58: Curvas dose-resposta para animais **hipertensos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 59: Curvas dose-resposta para animais **hipertensos-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima (a) e resposta hipertensora máxima (b) verificados com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Figura 60: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipotensora mínima que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. ** $p < 0,01$.

Figura 61: Curvas dose-resposta para animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**, analisando os intervalos de tempo (em segundos) para resposta hipertensora máxima que se verificou com a administração intravenosa de diferentes concentrações de **felipressina**. Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Nas **figuras 56, 57, 58 e 59** foram apresentados os intervalos de tempo necessários para atingir as resposta pressoras mínima e máxima, após a injeção de felipressina nas doses determinadas (0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 e 3 $\times 10^{-3}$ UI), para os diferentes grupos experimentais. O intervalo de tempo para a mínima resposta hipotensora foi muito prolongado em todos os grupos estudados, variando de mais de 200 até cerca de 800 segundos. Além do mais, essa resposta hipotensora foi bastante reduzida, em todos os grupos, como podemos verificar na **figura 44**. Certamente, não se trata de resposta vasodilatadora, uma vez que a felipressina não apresenta esta ação farmacológica. Observa-se, contudo, tendência para aumento dessa resposta hipotensora de acordo com a dose administrada, significativa (* $p < 0,05$) para animais **normotensos** e **diabéticos**, que talvez possa ser creditada a reflexos hipotensores, após a elevação da pressão arterial. Na **figura 60**, quando todas as curvas correspondentes à menor resposta hipotensora são comparadas,

percebe-se diferença significativa entre os grupos (** $p < 0,01$). Nos animais **hipertensos**, o tempo para que fosse atingida a menor resposta hipotensora foi significativamente menor, quando comparado com os **normotensos** e **hipertensos-diabéticos**.

Na **figura 61**, quando são comparadas as curvas relativas aos tempos necessários para atingir a maior resposta pressora, não se observa nenhuma diferença significativa entre elas. Percebe-se que, com doses baixas, a resposta máxima é atingida mais lentamente, enquanto que, com as maiores doses, a resposta máxima é mais prontamente atingida. Somente os animais **diabéticos** apresentaram diferença significativa (* $p < 0,05$), quando essas respostas são analisadas para as diferentes doses administradas.

4.4. Testes de glicemia

Os testes de glicemia foram realizados no dia seguinte aos experimentos de injeção intravenosa de adrenalina e felipressina, através das mesmas cânulas que, ao final do experimento, foram transfixadas por meio de um trocarte, posicionadas na parte superior do dorso dos animais e suturadas na pele da região. As medidas de glicemia foram realizadas com os animais acordados, usando uma gota de sangue arterial. Em cada animal foram realizadas 3 medidas, sendo a primeira inicial, e as demais após a injeção intravenosa do vasoconstritor (adrenalina ou felipressina), em doses que, nas curvas dose-resposta mostradas anteriormente, provocaram 20 e 80% da resposta hipertensora máxima.

A **Tabela 13** seguinte resume os resultados obtidos nos testes de glicemia com os diferentes grupos.

Tabela 13: Glicemia (mg/dL) em níveis basais no início do experimento, após as doses de 160 e 640 ng de adrenalina e 0,25 e 2 x 10⁻³UI de felipressina em animais **normotensos**, **diabéticos**, **hipertensos** e **hipertensos-diabéticos**. Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. * $p < 0,05$, comparado à glicemia inicial, † $p < 0,05$ comparado à dose 160ng de adrenalina.

		Glicemia Inicial	160ng	640ng
Adrenalina	<i>Normotenso (n=5)</i>	125,20 ± 7,93	103,20 ± 5,38	108,40 ± 15,60
	<i>Diabético (n=5)</i>	125,60 ± 14,42	126,00 ± 22,81	157,40 ± 21,22*†
	<i>Hipertenso (n=5)</i>	109,00 ± 5,08	106,80 ± 6,04	122,80 ± 6,17
	<i>Hipertenso-Diabético (n=5)</i>	122,20 ± 17,07	153,60 ± 16,73	170,80 ± 11,88*
		Glicemia Inicial	0,25x10-3UI	2x10-3UI
Felipressina	<i>Normotenso (n=5)</i>	125,20 ± 7,93	118,20 ± 8,84	100,00 ± 3,58
	<i>Diabético (n=5)</i>	125,60 ± 14,42	122,00 ± 20,23	119,60 ± 27,09
	<i>Hipertenso (n=5)</i>	109,00 ± 5,08	94,40 ± 8,07	106,80 ± 8,108
	<i>Hipertenso-Diabético (n=5)</i>	122,20 ± 17,07	148,20 ± 9,84*	152,20 ± 11,01*

4.4.a Teste de glicemia após injeção de adrenalina

Teste de Glicemia

Figura 62: Valores de glicemia obtidos em animais **normotensos** em condições iniciais (0 ng) e após a injeção de 160 e 640 ng de **adrenalina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Teste de Glicemia

Figura 63: Valores de glicemia obtidos em animais **diabéticos** em condições iniciais (0 ng) e após a injeção de 160 e 640 ng de **adrenalina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm. *p<0,05, comparado à glicemia basal, †p<0,05 comparado à dose 160ng de adrenalina.

Teste de Glicemia

Figura 64: Valores de glicemia obtidos em animais **hipertensos** em condições iniciais (0 ng) e após a injeção de 160 e 640 ng de **adrenalina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Teste de Glicemia

Figura 65: Valores de glicemia obtidos em animais **hipertensos-diabéticos** em condições iniciais (0 ng) e após a injeção de 160 e 640 ng de **adrenalina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, comparado à glicemia basal.

Figura 66: Valores de glicemia obtidos em animais **normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos** em condições basais (0 ng) e após a injeção de 160 e 640 ng de **adrenalina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n).

Nas **figuras 62, 63, 64 e 65** são apresentados os resultados de glicemia (mg/dL) obtidos com animais acordados, na condição controle inicial e após as injeções de **adrenalina** nas doses citadas. O grupo de animais **diabéticos** apresentou aumento significativo de glicemia na dose de 640 ng quando comparado ao valor inicial e à glicemia após injeção intravenosa de 160ng de adrenalina. Já o grupo de animais **hipertensos-diabéticos** apresentou aumento significativo da glicemia apenas na dose de 640ng quando comparada ao valor inicial. Na **figura 66** anterior, quando todos os grupos são comparados, não se observa diferença significativa entre eles; contudo, os animais **diabéticos** e **hipertensos-diabéticos** parecem apresentar tendência para aumento mais expressivo da glicemia após as injeções intravenosas de adrenalina.

Nestes experimentos, observa-se que a glicemia inicial dos grupos **diabéticos** e **diabéticos-hipertensos**, após a cirurgia de implantação dos cateteres e os experimentos de análise das respostas pressoras, ($125,60 \pm 14,42$ e $122,20 \pm 17,07$ mg/dL), apresenta-se muito alterada em comparação à glicemia basal, obtida previamente aos experimentos, quando o sangue foi colhido com o animal acordado por punção da veia caudal ($360,11 \pm 49,52$ e $337,00 \pm 31,16$ mg/dL). Além da diferença da origem do sangue nestas duas ocasiões, pois o primeiro era de origem

venosa e o segundo, arterial, é preciso também considerar o estresse pós-operatório e perda de sangue decorrente da cirurgia.

4.4.b. Teste de glicemia após injeção de felipressina

Teste Glicemia

Figura 67: Valores de glicemia obtidos em animais **normotensos** em condições iniciais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 x 10⁻³ UI de **felipressina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Teste de Glicemia

Figura 68: Valores de glicemia obtidos em animais **diabéticos** em condições iniciais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 x 10⁻³ UI de **felipressina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Teste de Glicemia

Figura 69: Valores de glicemia obtidos em animais **hipertensos** em condições iniciais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 $\times 10^{-3}$ UI de **felipressina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm.

Teste de Glicemia

Figura 70: Valores de glicemia obtidos em animais **hipertensos-diabéticos** em condições iniciais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 $\times 10^{-3}$ UI de **felipressina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média $\pm$ epm. * $p < 0,05$, comparado à glicemia basal.

Teste de Glicemia

Figura 71: Valores de glicemia obtidos em animais **normotensos, diabéticos, hipertensos e hipertensos-diabéticos** em condições basais (0 UI) e após a injeção de 0,25 e 2 x 10⁻³ UI de **felipressina** (correspondentes a 20 e 80% da maior resposta hipertensora). Número de animais entre parêntesis (n). Média ± epm.

Nas **figuras 67, 68, 69 e 70** são apresentados os resultados de glicemia (mg/dL) obtidos com animais acordados na condição controle inicial e após as injeções de felipressina nas doses de 0,25 e 2 x 10⁻³UI. Apenas o grupo de animais **hipertensos-diabéticos** apresentou aumento significativo da glicemia em ambas as doses, quando comparada à glicemia basal inicial. Nestes experimentos também se pode perceber que a glicemia inicial dos grupos **diabéticos** e **hipertensos-diabéticos**, após a cirurgia de implantação dos cateteres e os experimentos de análise das respostas pressoras (125,60 ± 14,42 e 122,20 ± 17,07mg/dL), apresenta-se muito alterada em comparação à glicemia basal, obtida previamente aos experimentos, quando o sangue foi colhido com o animal acordado por punção da veia caudal (340,75 ± 41,31 e 269,88 ± 41,06mg/dL). Estes dados são semelhantes àqueles obtidos nos testes com injeção de adrenalina, também mostrados na Tabela 13. Fatores como o estresse pós-operatório, a perda de sangue durante a cirurgia, a origem do sangue para o teste, bem como a falta de alimentação no pós-operatório, podem ser responsáveis por esta alteração.

Na **figura 71**, quando os grupos de animais são comparados, não se observa diferença estatisticamente significativa entre eles. No entanto, chama à atenção o

fato de que os animais **hipertensos-diabéticos** apresentam aumento significativo da glicemia com as injeções de felipressina, ao contrário dos demais grupos.

Teste de glicemia a 20 e 80% da Resposta Pressora

Figura 72: Comparação entre glicemia inicial e após injeção de doses de adrenalina e felipressina correspondentes a 20 e 80% da resposta pressora (160 e 640 ng de adrenalina e 0,25 e 2×10^{-3} UI de felipressina). * $p < 0,05$ em comparação à glicemia inicial do mesmo grupo, † $p < 0,05$ em comparação à glicemia em 20% da resposta pressora do mesmo grupo.

Na **figura 72** acima, temos a representação gráfica dos dados presentes na **Tabela 13** anterior. Quando analisamos as respostas às doses estabelecidas de adrenalina, percebemos que os animais **diabéticos** e **hipertensos-diabéticos** apresentaram aumento significativo de glicemia, quando comparados aos seus próprios valores basais. Dado interessante a ser observado nesta figura é o aumento significativo de glicemia verificado nos animais **hipertensos-diabéticos** quando da injeção de felipressina, com as duas doses utilizadas. Somente este grupo de animais exibiu este padrão de respostas. Percebe-se também que a glicemia inicial de todos os grupos animais estava dentro dos padrões de normalidade, incluindo aqui os grupos de animais **diabéticos** e **hipertensos-diabéticos**. Como já comentado, as medidas de glicemia realizadas neste experimento utilizaram uma gota de sangue arterial, quando a glicemia inicial utilizou sangue da veia caudal. Além disso, o experimento em questão foi realizado no dia seguinte, após o estresse

da anestesia prolongada e da realização das curvas dose-resposta para adrenalina ou felipressina.

4.5. Comparação das curvas dose-resposta obtidas com a injeção de adrenalina e felipressina

Nesta seção comparamos as curvas de resposta de variação de pressão posteriormente à injeção de adrenalina e felipressina visualmente devido à impossibilidade de comparação estatística pela diferença nas unidades de medida de dose para os dois vasoconstritores. Importa ressaltar que nenhum animal morreu durante os experimentos de medida direta de pressão, sobrevivendo ainda até o dia seguinte para os testes de glicemia caso não ocorresse problemas com as cânulas de polietileno.

Figura 73: Comparação entre as curvas correspondentes às integrais das respostas pressoras de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**.

Figura 74: Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipotensoras mínimas de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. ** $p < 0,01$.

Figura 75: Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipertensoras máximas de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. ** $p < 0,01$.

Figura 76: Comparação entre as curvas correspondentes às diferenças entre as maiores respostas hipertensoras e menores respostas hipotensoras de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. **p<0,01.

Figura 77: Comparação entre as curvas correspondentes às durações das respostas pressoras de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**.

Figura 78: Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a menor resposta hipotensora de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

Figura 79: Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a maior resposta hipertensora de animais **normotensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**.

Nas **figuras 73 a 79**, 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.

Na **figura 73**, por exemplo, fica nítido que a integral da resposta pressora é muito maior para as injeções de **felipressina** do que para a **adrenalina**, em todas as doses administradas. Na **figura 74** podemos observar que a **felipressina** praticamente não apresenta respostas hipotensoras, ao contrário da **adrenalina**, que apresenta respostas hipotensoras de forma dose-dependente. Na **figura 75**, notamos que as duas substâncias vasoconstritoras apresentam respostas hipertensoras dependentes da dose administrada. Contudo, o efeito hipertensor é muito mais evidente no grupo de animais que recebeu injeção de **adrenalina**.

Como consequência dos efeitos hipotensores e hipertensores nota-se, na **figura 76**, que a diferença entre a menor a maior resposta pressora é muito maior no grupo de animais que recebeu injeções de **adrenalina**. A **figura 77**, por sua vez, mostra que a duração total da resposta pressora é muito maior no grupo de animais que recebeu injeções de **felipressina**, em todas as doses administradas. Este fator explicaria porque a integral da resposta está bastante elevada neste grupo, visto que na **figura 75**, o efeito hipertensor da **felipressina** é bastante reduzido, se comparado com aquele da **adrenalina**. Assim, a duração da resposta assume papel importante na determinação da “área sob a curva” de resposta pressora.

Na **figura 78** verificamos que a resposta hipotensora é rapidamente obtida com as injeções de pequenas doses de **adrenalina**. Na última dose empregada neste estudo (1200 ng), o efeito hipertensor foi muito rápido (**figura 79**) enquanto que a menor resposta foi obtida depois de alguns minutos. Provavelmente estas respostas hipotensoras obtidas longo tempo depois da administração da droga, devam-se a mecanismos reflexos e não a efeitos diretos das drogas estudadas. Este longo tempo para obter respostas hipotensoras pode ser visto na **figura 78**, na curva correspondente aos animais que receberam injeções de **felipressina**, ressalte-se que estas respostas hipotensoras foram extremamente reduzidas em magnitude. Além disso, na **figura 79**, ainda verificamos que os picos das respostas

hipertensoras foram rapidamente obtidas, com todas as doses empregadas de **adrenalina**. A **felipressina**, quando injetada por via venosa, também provocou rápidas respostas hipertensoras, com exceção das primeiras doses utilizadas neste estudo.

Figura 80: Comparação entre as curvas correspondentes às integrais das respostas pressoras de animais **diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. * $p < 0,05$

Figura 81: Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipotensoras mínimas de animais **diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. **p<0,01.

Figura 82: Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipertensoras máximas de animais **diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. ** $p < 0,01$.

Figura 83: Comparação entre as curvas correspondentes às diferenças entre as maiores respostas hipertensoras e menores respostas hipotensoras de animais **diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. ** $p < 0,01$.

Figura 84: Comparação entre as curvas correspondentes às durações das respostas pressoras de animais **diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. * $p < 0,05$.

Figura 85: Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a menor resposta hipotensora de animais **diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. *p<0,05.

Figura 86: Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a maior resposta hipertensora de animais **diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. *p<0,05.

Nas **figuras 80 a 86**, podemos comparar os resultados obtidos com as injeções de **adrenalina** e **felipressina** nos animais **diabéticos**. Quando analisamos a integral da resposta, na **figura 80**, percebemos que os valores obtidos após as injeções dos dois agentes vasoconstritores são muito próximos, destacando-se apenas o discreto aumento da resposta para a **felipressina** com as maiores doses empregadas neste estudo.

Na **figura 81**, verificamos que praticamente não ocorreram respostas hipotensoras com as injeções de **felipressina**. Por outro lado, a injeção intravenosa de **adrenalina** produziu respostas hipotensoras dependentes da dose empregada, destacando-se aquelas verificadas no início da curva, com as menores doses.

Na **figura 82**, nota-se que os dois agentes vasoconstritores produziram respostas hipertensivas de forma dose-dependente. No entanto, as respostas obtidas com a injeção de **adrenalina** foram expressivamente maiores que aquelas verificadas após a administração de **felipressina**.

Como consequência dos efeitos hipertensores e hipotensores, podemos verificar na **figura 83** que a diferença entre a maior e menor resposta pressora é visivelmente mais ampla no grupo de animais que recebeu injeções de **adrenalina**. Detalhe interessante pode ser visto na **figura 84**, onde a duração das respostas aos dois agentes, com as menores doses, tende a ser semelhante. Este perfil só é modificado com as grandes doses de **felipressina**, que provocam respostas mais prolongadas do que as verificadas com a **adrenalina**.

Analisando o tempo necessário para atingir a menor resposta hipotensora, na **figura 85**, verificamos que estas eram obtidas mais rapidamente com as injeções de doses baixas de **adrenalina**. Por outro lado, como a **felipressina** praticamente não produzia respostas hipotensoras, a curva correspondente a este agente mostra valores muito elevados, que provavelmente correspondem a mecanismos reflexos tardios compensatórios, após a elevação da pressão arterial. Na **figura 86**, o tempo necessário para obter a resposta pressora máxima é reduzido para os dois grupos, indicando efeitos hipertensores imediatos. No entanto, no caso da **felipressina**, as menores doses levaram tempo consideravelmente maior para produzir o pico de resposta pressora.

Figura 87: Comparação entre as curvas correspondentes às integrais das respostas pressoras de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. * $p < 0,05$.

Figura 88: Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipotensoras mínimas de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**.

Figura 89: Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipertensoras máximas de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. ** $p < 0,01$.

Figura 90: Comparação entre as curvas correspondentes às diferenças entre as maiores respostas hipertensoras e menores respostas hipotensoras de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

Figura 91: Comparação entre as curvas correspondentes às durações das respostas pressoras de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

Figura 92: Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a menor resposta hipotensora de animais **hipertensos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. ** $p < 0,01$.

Figura 93: Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a maior resposta hipertensora de animais *hipertensos* às injeções intravenosas de *adrenalina* e *felipressina*. * $p < 0,05$

Os resultados comparativos mostrados nas **figuras 87 a 93**, para os animais **hipertensos**, assemelham-se bastante aos descritos para os grupos anteriores. A curva representativa da integral das respostas pressoras é ligeiramente maior nos animais que receberam **felipressina**, especialmente com as maiores doses administradas (**figura 87**). A **felipressina** também não apresentou respostas hipotensoras (**figura 88**), fato também demonstrado nos demais grupos, ao contrário dos animais que receberam **adrenalina**. Os dois agentes vasoconstritores produziram respostas hipertensoras dose-dependentes, embora a amplitude das respostas verificadas para a **adrenalina** tenha sido muito maior do que aquelas observadas com a **felipressina** (**figura 89**).

Como consequência dos efeitos hipertensores e hipotensores, podemos verificar na **figura 90** que a diferença entre a maior e menor resposta pressora é muito mais evidente no grupo de animais que recebeu injeções de **adrenalina**, com todas as doses administradas. Chama à atenção o achatamento da curva correspondente à **felipressina**. Além disso, a duração das respostas pressoras é visivelmente maior naquele grupo de animais que recebeu **felipressina** (**figura 91**).

As respostas hipotensoras mínimas foram rapidamente conseguidas após as injeções das menores doses de **adrenalina**, ao contrário do que ocorreu com o grupo que recebeu **felipressina** (**figura 92**), onde todas as menores respostas ocorreram muito tempo depois das respostas hipertensoras (**figura 93**). Da mesma forma como verificado nos demais grupos de animais, a maior resposta hipertensora é prontamente atingida, após as injeções dos dois agentes em estudo (**figura 93**). No caso da **adrenalina**, a menor dose empregada provocou resposta que diferiu daquelas produzidas pelas demais doses, levando tempo significativamente maior para produzir a resposta máxima. Por outro lado, a **felipressina**, em todas as doses administradas, pareceu levar mais tempo para produzir a máxima resposta hipertensora.

Figura 94: Comparação entre as curvas correspondentes às integrais das respostas pressoras de animais **hipertensos-diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**.

Figura 95: Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipotensoras mínimas de animais **hipertensos-diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. * $p < 0,05$.

Figura 96: Comparação entre as curvas correspondentes às respostas hipertensoras máximas de animais **hipertensos-diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. ** $p < 0,01$.

Figura 97: Comparação entre as curvas correspondentes às diferenças entre as maiores respostas hipertensoras e menores respostas hipotensoras de animais **hipertensos-diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. ** $p < 0,01$.

Figura 98: Comparação entre as curvas correspondentes às durações das respostas pressoras de animais **hipertensos-diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**.

Figura 99: Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a menor resposta hipotensora de animais **hipertensos-diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**. * $p < 0,05$.

Figura 100: Comparação entre as curvas correspondentes ao intervalo de tempo necessário para obter-se a maior resposta hipertensora de animais **hipertensos-diabéticos** às injeções intravenosas de **adrenalina** e **felipressina**.

Os resultados comparativos mostrados nas **figuras 94 a 100**, para os animais **hipertensos-diabéticos**, assemelham-se bastante aos descritos para os grupos anteriores, com pequenos detalhes que devem ser evidenciados. A curva representativa da integral das respostas pressoras é ligeiramente maior nos animais que receberam **felipressina**, com todas as doses administradas (**figura 94**). A **felipressina** apresentou respostas hipotensoras bastante reduzidas (**figura 95**), fato também demonstrado nos demais grupos, ao contrário dos animais que receberam **adrenalina**. Os dois agentes vasoconstritores produziram respostas hipertensoras dose-dependentes, embora a amplitude das respostas verificadas para a **adrenalina** tenha sido muito maior do que aquela observada com a **felipressina** (**figura 96**).

Como consequência dos efeitos hipertensores e hipotensores, podemos verificar na **figura 97** a evidente diferença entre a maior e menor resposta pressora no grupo de animais que recebeu injeções de **adrenalina**, com todas as doses administradas. No entanto, quando analisamos a duração das respostas pressoras (**figura 98**), a diferença entre os dois grupos é muito pequena, como consequência do aumento da duração das respostas no grupo de animais **hipertensos-diabéticos** que recebeu **adrenalina**, quando comparado aos animais **normotensos, diabéticos** e **hipertensos** (**figura 28**).

De forma diferente do encontrado nos demais grupos de animais (**figura 33**), as respostas hipotensoras mínimas após as injeções de **adrenalina**, no grupo de animais **hipertensos-diabéticos**, levaram um tempo considerável para serem atingidas. Contudo, na **figura 99**, a curva representativa da **felipressina** se encontra bastante deslocada no eixo do tempo, mostrando que estas respostas hipotensoras sempre eram muito tardias (**figura 100**). Da mesma forma como verificado nos demais grupos de animais, a maior resposta hipertensora é prontamente atingida, após as injeções dos dois agentes em estudo (**figura 100**). No caso da **felipressina**, as respostas às menores doses levaram tempo maior para produzir a resposta máxima, ao contrário do que se verificou com a **adrenalina**.

5 Discussão

5. DISCUSSÃO

A evolução das cirurgias no âmbito da saúde humana dependeu da disponibilidade de métodos analgésicos e anestésicos, com o objetivo de evitar a dor e o estresse do organismo, diminuindo inclusive a possibilidade de morte durante os procedimentos mais delicados.

Podem ser definidos três tipos de dor: dor aguda fisiológica nociceptiva, dor patofisiológica nociceptiva (inflamatória) e dor espontânea (hiperalgesia e alodinia). O primeiro tipo é imediato e tem a função de evitar que a lesão do tecido aumente. Os neurônios envolvidos na nocicepção apresentam porção terminal periférica com receptores polimodais, ativados por diversos estímulos, a partir de certo limite. Como estas terminações simplesmente se ramificam pelos tecidos, sem nenhuma definição morfológica característica, tais fibras nociceptivas geralmente são denominadas “fibras nuas” da dor. As fibras A δ e C, chamadas respectivamente de fibras rápidas e lentas da transmissão da dor, são os axônios de menor diâmetro do sistema nervoso periférico. Estas características da nocicepção aguda serão importantes na ação de anestésicos locais (YANAGIDATE; STRICHARTZ, 2007).

Os anestésicos locais ligam-se aos canais de sódio voltagem-dependentes, responsáveis pela propagação do potencial de ação ao longo da fibra nervosa, estabilizando-os na conformação fechada (BALSER, 1998). Os anestésicos locais dependem de sua lipossolubilidade relativa para atingir seu local de ação, na porção interna da membrana plasmática dos axônios, no canal iônico acima mencionado. Porém, a quantidade normalmente utilizada em procedimentos clínicos é apenas suficiente para que a molécula ultrapasse fibras pouco mielinizadas, o que garante que outros axônios sensoriais ou mesmo motores não sejam bloqueados facilmente, quando se infiltra a solução anestésica próxima ao nervo alvo. Geralmente, os nervos envolvidos com outras aferências, não nociceptivas, ou aqueles motores, apresentam maior diâmetro e, portanto, maior dificuldade para que todos os axônios constituintes do feixe nervoso sejam bloqueados pelo agente anestésico (CATTERALL; MACKIE, 1986).

Contudo, esta característica lipossolúvel também facilita sua absorção para a circulação sangüínea, após a injeção por infiltração, possibilitando sua distribuição por diferentes tecidos. A consequência seria a ligação destas moléculas

a outros canais de sódio voltagem-dependentes do organismo, podendo mesmo acarretar arritmias cardíacas e convulsões (COVINO, 1987).

A associação de vasoconstritores tem o efeito de contrapor a vasodilatação causada pelos anestésicos locais, além de aumentar a permanência da solução anestésica em contato com o nervo a ser bloqueado. Com a vasoconstrição, a absorção dos anestésicos locais pelos vasos sanguíneos da área seria mais lenta e gradual, garantindo que a concentração plasmática seja menor e, ao mesmo tempo, equilibrada com o metabolismo hepático e a excreção destas drogas. O resultado final consiste na diminuição dos efeitos tóxicos dos anestésicos locais, incluindo a vantagem dos vasoconstritores diminuírem o sangramento durante a cirurgia (MEECHAN; ROBB; SEYMOUR, 1998). Uma importante consideração é que um tubete de anestésico associado a vasoconstritor dura consideravelmente mais do que a anestesia promovida por um tubete de anestésico local isolado (GÓMEZ-MORENO et al., 2009).

As drogas vasoconstritoras, porém, apesar de apresentar o papel de diminuir o calibre dos vasos e retardar a absorção sistêmica dos anestésicos locais, serão também absorvidas pela corrente sanguínea e 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, muitas vezes, diminuindo o aporte sanguíneo para determinados tecidos. Tais fatos poderiam ser preocupantes, especialmente nos pacientes portadores de doenças cardiovasculares, onde a isquemia é um fator complicador do processo. Incluiríamos aqui os casos de hipertensão, *diabetes mellitus*, doenças vasculares cerebrais isquêmicas, isquemia miocárdica, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, doenças ateroscleróticas, entre tantos outros. Além do efeito vasoconstritor, substâncias agonistas dos receptores do sistema nervoso simpático podem ainda alterar a glicemia, causando possível falha no tratamento hipoglicêmico (RANG et al., 2004b).

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. A dose total absorvida definirá o efeito a ser observado, de acordo com a relação dose-resposta de cada substância vasoconstritora.

A distribuição pelos tecidos dos receptores específicos para cada substância é também relevante para definir o efeito da mesma, uma vez que a ligação entre as duas moléculas leva à sinalização para a resposta celular. Os receptores adrenérgicos são amplamente distribuídos pelo corpo, aumentando a probabilidade de que uma molécula com a qual tenha afinidade o encontre ao distribuir-se pelos tecidos. O sistema nervoso simpático está envolvido em uma gama de sinalizações endógenas descritas como reação de alarme (COOPER, 2008): vasoconstrição periférica, dilatação dos brônquios, aumento da frequência e da força de contração da musculatura miocárdica, hiperglicemia e dilatação dos vasos responsáveis pela nutrição da musculatura esquelética, dentre outros efeitos sistêmicos (RANG et al., 2004b). Estes efeitos cardiovasculares são os que causam maior preocupação, quando do uso de substâncias agonistas de adrenoceptores (receptores do sistema nervoso simpático) associadas a anestésicos locais. Já Os receptores V_{1A} para vasopressina, ligantes da felipressina, não apresentam efeitos cardíacos diretos, sendo menos distribuídos pelo organismo (JACKSON, 2006).

A noradrenalina é o principal neurotransmissor das fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. A ativação deste sistema leva à liberação de adrenalina na corrente sangüínea pela glândula adrenal. Sabe-se que a adrenalina também funciona como neurotransmissor no Sistema Nervoso Central. Estas duas substâncias adrenérgicas endógenas, adrenalina e noradrenalina, diferem entre si pela maior afinidade da adrenalina aos receptores β_2 -adrenérgicos, envolvidos na vasodilatação dos leitos vasculares que alimentam músculos esqueléticos e, também, na broncodilatação (HOFFMAN, 2005). Os principais receptores adrenérgicos foram divididos entre α e β , sendo atualmente conhecidos alguns subtipos, como os receptores α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 e β_3 . Os receptores α_1 estão envolvidos na constrição de vasos periféricos, sendo aparentemente o subtipo α_{1D} localizado nos vasos coronários, determinando sua vasoconstrição (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, além de estar presente nas células β das ilhotas pancreáticas

diminuindo a excreção de insulina. Atualmente, reconhece-se a presença do subtipo α_{2B} na parede muscular de artérias e arteríolas, participando também da resposta vasoconstritora (WESTFALL; WESTFALL, 2006). Os receptores β_1 estão envolvidos com o aumento da frequência cardíaca e da força de contração miocárdica, enquanto que os β_2 , com a broncodilatação e dilatação de leitos vasculares que alimentam músculos esqueléticos (RANG et al., 2004b). O receptor β_3 foi recentemente identificado e possui uma relação maior com adipócitos e com a sinalização metabólica da noradrenalina e adrenalina (COMAN et al., 2009).

Observa-se que a adrenalina apresenta imensa gama de efeitos. Ligando-se aos receptores β_2 produz efeito vasodilatador e com isso, o aumento de pressão arterial, causado especialmente pelo aumento da resistência periférica, pelo aumento da frequência cardíaca (efeito cronotrópico positivo) e da força de contração miocárdica (efeito inotrópico positivo), acabaria sendo de certa forma compensado. Na concentração fisiológica de adrenalina, leitos vasculares contendo receptores do tipo α_1 e β_2 apresentam predomínio da ação vasodilatadora, porém, com o aumento da concentração plasmática da adrenalina, passa a haver maior resposta vasoconstritora, ativando os receptores α_1 (HOFFMAN, 2005).

Já a noradrenalina não apresenta muita afinidade pelos receptores β_2 e praticamente não apresenta efeito vasodilatador. Portanto, sua administração intravenosa causa significativo aumento da pressão arterial. Para pacientes portadores de doenças cardiovasculares, a utilização de noradrenalina associada a anestésicos locais é contraindicada (LITTLE, 2000).

A quantidade de adrenalina administrada a pacientes com doenças cardiovasculares também é de extrema importância, definindo seus possíveis efeitos sistêmicos. 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. 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, o que corresponde à quantidade presente em três tubetes na concentração 1:100.000 (HERMANN; KONZELMAN; PRISANT, 2004).

Um agente vasoconstritor independente de ações adrenérgicas é 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). A felipressina apresenta estrutura polipeptídica e pode ser inativada no local da infiltração por peptidases teciduais. Sabe-se que a vasopressina apresenta meia-vida plasmática em torno de 17 a 35 minutos; portanto, espera-se que também seu análogo sintético seja parcialmente metabolizado pelo próprio tecido onde foi infiltrado (JACKSON, 2006). Quando absorvido pela corrente sanguínea, da mesma forma que a adrenalina, a felipressina também poderia provocar a constrição de outros leitos vasculares, levando aos mesmos problemas de isquemia.

Devido ao menor número de efeitos causados pela felipressina, seu uso em pacientes com doenças cardiovasculares poderia ser indicado, pois seriam evitados os efeitos cardíacos de aumento da frequência ou da força de contração miocárdica, além de efeitos metabólicos, como o aumento da glicemia. A adrenalina, por outro lado, agindo no coração, pode aumentar o débito cardíaco, pela elevação marcante do trabalho do coração e do consumo de oxigênio pelas células miocárdicas. Este fato acaba provocando certa redução da eficiência do trabalho cardíaco, havendo gasto maior de glicose e maior produção de radicais livres, o que indica estresse para as células miocárdicas e maior necessidade de aporte sanguíneo (HOFFMAN, 2005).

O presente trabalho analisou os efeitos da adrenalina e da felipressina sobre a pressão arterial e glicemia de animais normotensos, diabéticos, hipertensos 1R-1C e hipertensos 1R1C-diabéticos. Tais agentes vasoconstritores foram administrados por injeção intravenosa, em animais sob anestesia, e a pressão arterial direta foi registrada por intermédio de software específico. Certamente, sob essas condições experimentais, a anestesia com quetamina e xilazina contribuiu para certa redução da pressão arterial registrada, provavelmente por mecanismos de ação centrais (LUNA et al., 2000). Esta condição, no entanto, foi comum a todos os grupos experimentais, igualando essa possível interferência. A manutenção da anestesia, com injeção de pequenas doses da mistura a cada 30 minutos, permitiu a

estabilidade do registro de pressão ao longo dos experimentos com injeção intravenosa dos vasoconstritores. Já os testes de glicemia foram realizados no dia seguinte, com os animais acordados e com ambos os cateteres, arterial e venoso, suturados no dorso do animal, sendo a glicemia medida a partir de amostra de sangue arterial. O efeito da cirurgia sobre os valores glicêmicos devem ser considerados, devido à perda de sangue e estresse, normais no pós-operatório.

A pressão arterial pode ser definida, em termos numéricos, como o valor do débito cardíaco (produto da frequência cardíaca e do volume sistólico) multiplicado pela resistência periférica total ao fluxo de sangue (GUYTON; HALL, 2006; ROCHA E SILVA JR., 1973). Os receptores adrenérgicos sinalizam para alterações que interferem com todas as variáveis desta equação: vasoconstrição periférica, que aumenta a resistência vascular através dos receptores α_1 e α_{2B} ; vasodilatação em leitos musculares esqueléticos pelo receptor β_2 , que diminui a resistência vascular localizada, reduzindo os valores de pressão arterial; aumento da frequência cardíaca e da força de contração miocárdica, através dos receptores β_1 . Já a felipressina, possui inicialmente apenas o efeito de aumentar a resistência periférica, através da vasoconstrição decorrente da ativação dos receptores V_{1A} . Contudo, assim como a vasopressina, sua ação no sistema nervoso central pode ser significativa, modulando o sistema nervoso autônomo (JACKSON, 2006) e influenciando indiretamente a frequência cardíaca e a pressão arterial. Mas, devido à sua estrutura peptídica e à sua curta meia-vida, a felipressina pode ter seus efeitos no SNC limitados, em função da via de administração. Rang et al. (2011) afirmam que drogas peptídicas usualmente apresentam meia-vida biológica muito curta, graças à sua hidrólise pelas peptidases plasmáticas e teciduais. Neste estudo, por se utilizar a via de administração intravenosa, pouco efeito central seria esperado na resposta pressora à felipressina, uma vez que esta substância poderia ser rapidamente inativada por inúmeras peptidases presentes no próprio plasma. Além do mais, estes autores também afirmam (RANG et al., 2011) que a capacidade de drogas peptídicas para cruzar a barreira hematoencefálica é imprevisível, sendo certamente muito menor do que a da grande maioria das demais substâncias de pequeno peso molecular, visto depender de proteínas transportadoras e sujeita, portanto, ao processo de saturação.

Nos dados basais foi possível observar que a pressão arterial média, sistólica e diastólica foi significativamente diferente nos grupos de animais

hipertensos 1R-1C e 1R1C-diabéticos em relação aos grupos normotensos e diabéticos. Fato interessante a ser notado é que o grupo de animais onde as duas patologias foram associadas, não apresentou níveis mais elevados de pressão arterial do que os ratos apenas hipertensos. Sabe-se que o diabetes é grande fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares, notadamente nos indivíduos já portadores de hipertensão. Nossos dados mostraram que, ao menos os níveis de pressão arterial sistólica, média e diastólica, não foram elevados pela concomitância dos dois processos.

Percebe-se também que, nos grupos induzidos ao *diabetes mellitus*, a pressão arterial foi ligeiramente inferior àquela registrada nos grupos não diabéticos, sem haver, contudo, diferença estatisticamente significativa. Pode-se imaginar possível inferência entre ambos os modelos experimentais utilizados neste trabalho: a hipertensão arterial, segundo modelo de Goldblatt e o *diabetes mellitus*, induzido pela injeção de estreptozotocina.

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

Em contrapartida, a injeção de estreptozotocina causa a morte das células β pancreáticas em quantidade significativa, levando à forte hiperglicemia que

se assemelha ao *diabetes mellitus* tipo I. Em decorrência da forte hiperglicemia, há também glicosúria neste modelo, graças à grande filtração glomerular e baixa reabsorção de glicose pelos túbulos renais. Devido à glicosúria o volume de urina aumenta, compensando relativamente a retenção de líquido promovida pela sinalização decorrente da cirurgia de implantação do “clip” de prata. Contudo, esta compensação se restringe pela lesão glomerular que a hiperglicemia constante causa no rim remanescente (UTIMURA et al., 2003).

Outra diferença significativa encontrada entre os valores basais foi a glicemia elevada nos grupos diabéticos e 1R1C-diabéticos, conforme esperado, e o índice de ganho de peso entre os 45 e 75 dias após o nascimento, significativamente inferior nos três grupos experimentais, quando comparados com o grupo controle. Foi necessário estabelecer o índice de ganho de peso, dividindo-se o peso aos 75 dias pós-nascimento pelo peso aos 45 dias, em função da variabilidade observada no peso inicial dos diferentes grupos. O *diabetes mellitus*, enquanto doença metabólica não tratada, é um possível causador de emagrecimento ou de menor ganho de peso, nos animais diabéticos comparados aos não diabéticos. A hipertensão renal 1R-1C também foi demonstrada como fator capaz de afetar o desenvolvimento de ratos Wistar (FARIA, 1990). Porém, não foi observado diferença do índice de ganho de peso entre os três grupos experimentais, portanto, temos que ambas as doenças associadas não causaram maior impacto no desenvolvimento dos animais estudados. O mesmo pode ser verificado para a glicemia basal, onde a concomitância dos dois processos não provocou elevação adicional dos níveis glicêmicos, quando comparados com os animais apenas diabéticos.

Quando analisamos as respostas pressoras à adrenalina, vemos na figura 12 que a curva correspondente à integral da resposta de animais hipertensos-diabéticos está significativamente deslocada para valores maiores, quando comparada aos demais grupos. Lembremos que a integral (área sob a curva) corresponde ao produto do valor da resposta pressora (em mmHg) multiplicado pela duração da mesma. Em nosso estudo, todos os grupos apresentaram tendência a maiores respostas vasodilatadoras com as menores doses de adrenalina e predomínio de respostas hipertensoras com as doses mais elevadas (Figura 1), de maneira semelhante a resultados já existentes na literatura, de que menores quantidades de adrenalina na corrente sangüínea levam predominantemente à

ativação dos receptores β_2 , enquanto que o aumento da concentração sérica favorece a resposta mediada por receptores α_1 (HOFFMAN, 2005).

Na figura 17, animais diabéticos e hipertensos-diabéticos parecem apresentar, ainda que de forma não significativa, tendência para menores respostas hipotensoras que os demais. Por outro lado, na figura 22, estes mesmos dois grupos apresentam elevação significativa das respostas hipertensoras, quando comparados aos normotensos e hipertensos. Também se pode observar na figura 28 que os animais hipertensos-diabéticos apresentam respostas significativamente mais duradouras que a dos demais grupos. Outro detalhe interessante deste grupo de animais hipertensos-diabéticos é que suas menores respostas hipotensoras são muito tardias. Como comentamos anteriormente no capítulo de Resultados, estas respostas hipotensoras tardias provavelmente sejam devidas a reflexos hipotensores após a resposta hipertensiva, como o dos barorreceptores, e não especificamente a efeito tardio direto da droga, uma vez que as reduções de pressão obtidas com estas grandes doses de adrenalina foram muito pequenas. Estes dados, tomados em conjunto, revelam que a associação das duas patologias, hipertensão e diabetes, ao menos com os modelos experimentais utilizados neste estudo, provocou menor resposta hipotensora à adrenalina, maior resposta hipertensora e respostas significativamente mais duradouras, evidenciando maior sensibilidade aos efeitos deste agente vasoconstritor sobre a pressão arterial. Hong, Huang e Villafañá (2010) também relatam que o diabetes normalmente tem sido associado com alterações das respostas vasculares, principalmente com aumento de respostas vasoconstritoras e diminuição das respostas vasodilatadoras.

Nossos resultados permitem especular que a interação da adrenalina com receptores β_2 adrenérgicos estaria ligeiramente reduzida nesta associação de diabetes e hipertensão, em função das menores respostas hipotensoras encontradas neste grupo. Contudo, outras vias sinalizadoras na vasodilatação ou vasoconstrição também poderiam estar comprometidas. Isto parece também ser uma característica do próprio diabetes, como nos mostram os resultados das figuras 17 e 22. Pode-se também perceber que, a associação das duas doenças ou mesmo apenas o diabetes, parece favorecer a interação da adrenalina com receptores α_1 e α_{2B} simpáticos, ou mesmo com receptores β_1 cardíacos, em função do significativo aumento da resposta hipertensora verificada na figura 22.

As alterações vasculares que ocorrem na vigência do *diabetes mellitus* levam à importante angiopatia, tanto na micro quanto na macroestrutura do vaso (COOPER et al., 2001). As alterações do endotélio causadas pela hiperglicemia e produtos finais de glicosilação, formadas inespecificamente na superfície, precedem o crescimento da camada média (hipertrofia da porção muscular), aumentando seu diâmetro e resistência, conforme demonstrado na diabetes experimental no leito mesentérico de ratos (RUMBLE et al., 1997; TAYLOR; POSTON, 1994). O relaxamento vascular sinalizado pela acetilcolina está também prejudicado, uma vez que há formação de radicais livres, tal como o ânion superóxido, que reage inativando o óxido nítrico, necessário para relaxamento da musculatura lisa dos vasos (DIEDERICH et al., 1994).

A resposta adrenérgica também aparenta estar alterada nesta doença metabólica: estudos apontam que a noradrenalina produziu contrações de maior magnitude em aortas de ratos diabéticos, dependendo da presença de meio rico em cálcio (ABEBE; HARRIS; MACLEOD, 1990). Em camundongos este dado foi confirmado, sendo dependente apenas da instalação do quadro hiperglicêmico, uma vez que camundongos resistentes a haloxano para indução do diabetes não apresentaram hipercontratilidade das aortas (ABE et al., 1998). Em contrapartida, alguns trabalhos mostram que ratos diabéticos, tratados ou não com dieta hipercalórica rica em frutose, apresentaram declínio de resposta vasoconstritora da noradrenalina através dos receptores α_1 (LEUNG et al., 2010).

A redução do efeito vasodilatador da adrenalina também foi observada na retina de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (NAKAZAWA et al., 2008). Além disso, também se demonstrou que a expressão e atividade dos receptores β_1 foram reduzidas em ratos diabéticos, o que poderia reduzir o efeito hipertensor total (ALTAN et al., 2007). Este estudo também mostra que o único receptor β -adrenérgico que não tem sua expressão ou atividade alteradas, em corações de portadores de *diabetes mellitus*, é o subtipo β_3 -adrenérgico, que apresenta atividade cronotrópica e inotrópica negativa. Se associarmos os resultados deste trabalho aos resultados do nosso estudo, podemos supor que o aumento da resposta pressora à adrenalina, encontrado nos animais diabéticos e hipertensos-diabéticos, deve ter ocorrido por aumento da expressão ou da atividade de receptores α_1 -adrenérgicos e não pelo aumento de sua interação com os receptores β_1 .

Cerca de 70% dos pacientes diabéticos tipo II acabam desenvolvendo hipertensão, ao passo que aproximadamente 40% dos diabéticos tipo I também podem desenvolver processo hipertensivo (COOPER, 1998). Este dado enfatiza a importância do desenvolvimento de modelos experimentais que associem as duas patologias, conforme buscamos realizar no presente estudo. Armenia et al. (2008) estudaram as respostas do fluxo sanguíneo renal após estimulação elétrica e injeções de agonistas adrenérgicos, na presença ou não de antagonistas deste sistema, empregando o modelo experimental da hipertensão 2R-1C, induzidos ou não ao diabetes por injeções de estreptozotocina. Seus resultados mostraram que os receptores α_{1a} são aqueles mais envolvidos com a resposta simpática vasoconstritora renal nos ratos simultaneamente diabéticos e hipertensos.

Um estudo realizado em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina e espontaneamente hipertensos (linhagem geneticamente alterada, SHR), testou a reatividade vascular à noradrenalina em ratos descerebrados (pithed rats) após vagotomia e simpatectomia bilateral, e obteve como resultado a diminuição da resposta vasoconstritora após injeções intravenosas de noradrenalina nos animais diabéticos e hipertensos-diabéticos (HONG; HUANG; VILLAFÑA, 2010). Na análise deste resultado é importante lembrar que a noradrenalina age preferencialmente em receptores do subtipo α . Ao que parece, neste outro modelo de hipertensão arterial (SHR) associada ao diabetes, a resposta vasoconstritora adrenérgica parece ser diferente daquela encontrada nos nossos experimentos, onde ratos diabéticos e diabéticos-hipertensos apresentaram aumento das respostas hipertensoras. Contudo, devemos enfatizar que os modelos de hipertensão utilizados foram diferentes, além do tempo de indução do diabetes que, no caso de Hong e colaboradores (2010) foi de 4 semanas, enquanto que nosso estudo utilizou período menor (2 semanas).

Na hipertensão essencial humana parece haver marcante hiperatividade simpática, sendo a desnervação simpática do rim uma possível abordagem a ser utilizada no tratamento da hipertensão resistente, em que a terapia medicamentosa tenha falhado (ESLER et al., 2010). O desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial podem ter relação com alterações da produção, armazenamento e metabolismo das catecolaminas endógenas (CURRIE et al., 2011). Estudo com jovens hipertensos demonstrou que situações de estresse podem levar à maior

descarga de noradrenalina dos neurônios cerebrais simpáticos, o que resulta em maiores concentrações de noradrenalina no plasma (ESLER et al., 1991).

Em estudos com leitos arteriais mesentéricos isolados de animais 1R-1C observou-se maior sensibilidade à noradrenalina administrada de forma exógena, sendo esses resultados atribuídos a um possível aumento de espessura da parede muscular das artérias e arteríolas (FARIA, 1990). A transmissão noradrenérgica também poderia estar alterada em modelos experimentais como o da hipertensão 1R-1C, possivelmente pela atuação da angiotensina II gerada localmente, facilitando a liberação do transmissor ou potencializando a resposta pós-sináptica (FARIA; SALGADO, 1992). Os resultados da figura 12 do presente estudo mostram que após injeção de adrenalina, no grupo de animais hipertensos, verificamos valores mais elevados da integral da resposta pressora do que aqueles encontrados nos animais normotensos e diabéticos, especialmente com as maiores doses de adrenalina. Este fato sugere maior sensibilidade dos animais hipertensos à administração exógena de adrenalina.

A felipressina não apresenta ação vasodilatadora, conforme mostrado na figura 2. Quando analisamos as respostas pressoras à felipressina, verificamos na figura 39 que os animais diabéticos, de forma interessante, apresentam curva dose-resposta para a integral da resposta pressora significativamente diminuída em relação aos demais grupos. Por outro lado, nas curvas correspondentes aos animais onde experimentalmente se associou hipertensão e diabetes, a curva da integral da resposta está significativamente deslocada para valores mais altos. Se nos recordarmos que a integral leva em consideração o fator amplitude da resposta e duração da mesma, estes dois dados associados também permitem sugerir que a associação das patologias pode potencializar as respostas pressoras à felipressina. Como a resposta a este agente vasoconstritor é quase que somente relacionada à ocupação de receptores do tipo V_{1a} para a vasopressina, a concomitância destas patologias parece favorecer a interação com tais receptores. Não se podem descartar eventuais alterações em outras vias sinalizadoras, que diminuam a resposta vasodilatadora na vigência do diabetes, como a do óxido nítrico, por exemplo, como já discutido anteriormente (DIEDERICH et al., 1994).

Detalhe interessante também pode ser visto na figura 49, onde a curva das máximas respostas hipertensoras correspondente aos animais hipertensos, apresenta-se significativamente reduzida quando comparada a dos outros grupos de

animais. Contudo, na concomitância do diabetes, esta curva pareceu ser restaurada para valores equivalentes aos dos animais normotensos e diabéticos. De certa forma, parece que as reduzidas respostas pressoras à felipressina, encontradas nos animais hipertensos, foram exacerbadas pela associação do diabetes. Isto nos remete novamente à discussão sobre as possíveis causas, lembrando que as respostas da pressão arterial após administração de felipressina, provavelmente sejam devidas apenas à interação com receptores V_{1a} , localizados nos vasos de resistência. Ainda que não se descarte nenhuma ação no SNC, esta influência central parece ser mínima (JACKSON, 2006).

Nota-se também na figura 55 que, tanto o diabetes como a hipertensão, levaram a uma redução significativa na duração da resposta pressora à felipressina. No entanto, quando estas duas patologias foram associadas, esta duração foi aumentada, em praticamente toda a curva, fazendo com que os dados correspondentes aos animais hipertensos-diabéticos atingissem valores próximos aos obtidos com os animais normotensos. De certa forma, pode-se também dizer que os resultados obtidos apontam para um aumento da sensibilidade da resposta à felipressina, na vigência simultânea dos dois processos.

Sempre é importante lembrar que a felipressina praticamente não apresenta respostas hipotensoras diretas, ao contrário do que foi observado com a adrenalina. Suas ações são apenas hipertensoras e de longa duração.

De acordo com os resultados encontrados neste trabalho, a associação das duas patologias também parece potencializar a ação hipertensora da felipressina, aumentando não só a amplitude da resposta como também sua duração. Mecanismos ligados aos receptores V_{1a} merecem ser melhor investigados para se compreender a base farmacológica desta hiperreatividade. Devem ser também levadas em consideração as alterações morfológicas que ocorrem nas paredes dos vasos, nas duas patologias (RUMBLE et al., 1997; TAYLOR; POSTON, 1994). Podemos especular que o espessamento exacerbado das paredes musculares dos vasos seja um dos fatores responsáveis pela potencialização inespecífica dos efeitos vasoconstritores.

Nos nossos resultados, a máxima resposta hipertensora à felipressina observada foi visivelmente inferior ao aumento de pressão provocado pela adrenalina, em todos os grupos analisados. Aparentemente, a vasoconstrição isolada produzida pela felipressina, provocou aumento gradual da pressão arterial,

sendo a maioria das respostas hipertensoras mais tardia do que as respostas à adrenalina, mostrando que o aumento de pressão foi sustentado e não em formato de pico. Provavelmente, nas doses estudadas, a concentração de felipressina não foi suficiente para alterar a sinalização da glândula supra-renal ou promover efeitos no sistema nervoso central que favorecessem o aumento de pressão arterial (JAKSON, 2006).

Jackson (2006) indica que a vasopressina pode indiretamente provocar redução do débito e da frequência cardíaca, como resultado da vasoconstrição das coronárias, com conseqüente redução de fluxo sanguíneo coronariano, além de promover alteração do tônus simpático e vagal. Este efeito poderia explicar o fato de a resposta hipertensora à felipressina ser inferior à de adrenalina, que apresenta efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos. Oliveira, Gazola e Singi (2002) já haviam verificado redução significativa da frequência cardíaca de corações isolados de ratos com a dose de 1,6 UI de felipressina, além de redução da força de contração utilizando dose maior (5,5 UI). Maxwell (1965) descrevendo os efeitos cardiovasculares “in vivo” da felipressina em coração de cão, também já havia notado efeito inotrópico e cronotrópico negativo. A hipótese também levantada por Oliveira (2002) para explicar os efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos, toma por base o trabalho de Agata et al. (1999), que mostra redução de fluxo sanguíneo coronariano e diminuição da tensão tissular de oxigênio durante anestesia, em cães. Estudos com injeção intramuscular na língua de coelhos mostraram que a felipressina reduziu o fluxo sanguíneo aórtico, miocárdico e a tensão de oxigênio no coração, em concentrações normalmente utilizadas para anestesia local em humanos (INAGAWA, ICHINOHE, KANEKO, 2010). Contudo, apesar desta influência indireta sobre a atividade cardíaca, Kawano et al. (1997) afirmam não existirem evidências convincentes da participação da vasopressina na gênese ou manutenção da hipertensão essencial humana.

Possivelmente os efeitos de diminuição da frequência cardíaca e da força de contração miocárdica, através da redução da tensão de oxigênio no tecido cardíaco, sejam mais significativos no grupo hipertenso, uma vez que neste modelo de hipertensão renovascular (1R-1C) demonstrou-se a existência de um mecanismo intrínseco de aumento de frequência cardíaca, que contribui para a manutenção da pressão arterial elevada (SOUZA et al., 2008). Analisando estes estudos anteriormente apresentados em conjunto com nossos resultados, podemos sugerir

que os animais hipertensos 1R-1C apresentaram respostas hipertensoras à felipressina significativamente inferiores à dos outros grupos experimentais, em função da redução da frequência e força de contração cardíaca, que parecem ser mais impactantes nos portadores de hipertensão renovascular.

Em estudos com ratos diabéticos submetidos a choque séptico por administração de endotoxinas (LPS), demonstrou-se melhor restauração do fluxo sanguíneo renal quando se administrou vasopressina, isolada ou associada a inibidores da NO-sintase, se comparada à noradrenalina sob as mesmas condições (HINOHARA et al., 2010). Este trabalho mostra que o NO pode ser um dos responsáveis pela redução da sensibilidade às ações da vasopressina durante o choque séptico, em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina. Parece realmente haver certa correlação entre o diabetes experimental e a via de sinalização do óxido nítrico.

Aparentemente no grupo 1R1C-diabéticos, onde as duas patologias foram associadas, os efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos não foram suficientes para reduzir a resposta vasoconstritora à felipressina, que resulta em aumento da pressão arterial. O efeito sinérgico do *diabetes mellitus* e da hipertensão arterial pode explicar este fato: a sinalização de vasodilatação através de óxido nítrico parece estar alterada, a quantidade de radicais livres significativamente elevada, somada à hipertrofia de vasos de resistência, além de marcante dano endotelial (CURRIE et al., 2011). Com estas alterações, a tensão de oxigênio reduzida pela administração endovenosa de felipressina pode não ter sido suficiente para promover redução de frequência cardíaca ou da força de contração miocárdica, além do fato que a felipressina, teoricamente, poderia atingir seu receptor na camada média de músculo liso dos vasos (RANG, 2004c) com maior facilidade, uma vez que o endotélio apresenta-se danificado.

Analisando os testes de glicemia após injeções intravenosas de adrenalina e felipressina, podemos verificar na Tabela 13 e nas figuras 66 e 71, que os valores iniciais de glicemia, para todos os grupos de animais, encontram-se dentro da faixa de normalidade. Este dado, de certa forma, é surpreendente, mas algumas considerações devem ser feitas. Recordemos que, nos testes iniciais (resultados basais), realizados com os animais acordados, momentos antes da implantação dos cateteres, com amostra de sangue proveniente da veia caudal,

todos os animais que sofreram indução do diabetes tinham glicemia média em torno de 300 mg/dL. Estes dados comprovam que o processo de indução foi eficiente.

As medidas da glicemia realizadas após as injeções intravenosas dos vasoconstritores foram realizadas no dia seguinte aos experimentos de registro das curvas dose-resposta. Desta forma, ao final destes experimentos, as cânulas eram transfixadas para o dorso do animal por meio de um trocarte, heparinizadas e suturadas junto à pele do dorso. Ao mesmo tempo, as áreas de incisão para implantação dos cateteres eram suturadas e os animais mantidos em gaiolas individuais, em recuperação, para os testes de glicemia do dia seguinte.

Após 24 horas, com os animais já recuperados da cirurgia e acordados, as cânulas eram novamente heparinizadas e a glicemia inicial medida com uma amostra do sangue proveniente da cânula arterial. Esta é a primeira diferença entre o teste basal realizado no dia anterior e este teste inicial, depois da recuperação do animal. O sangue para medida basal era de origem venosa e este último de origem arterial. Outro detalhe a ser comentado diz respeito ao procedimento experimental realizado no dia anterior, muitas vezes de longa duração, com a implantação dos cateteres e registro das curvas dose-resposta. Talvez a perda de sangue decorrentes deste procedimento possa ter algum papel nesta “normalização” da glicemia nos animais diabéticos e diabéticos-hipertensos. Detalhe interessante a ser observado é que a utilização de xilazina provoca marcante aumento da glicemia (ANASEDAN, 2011) devido a sua ação sobre os receptores α_2 adrenérgicos das células beta pancreáticas, inibindo assim a secreção de insulina. Também causa aumento das concentrações plasmáticas de glicose e do hormônio do crescimento. Entretanto, esta substância é rapidamente metabolizada, tendo sido descrito que sua meia-vida em ovinos é de cerca de 23 minutos, ou de 50 minutos em eqüinos (ANASEDAN, 2011). Seria pouco provável que seus efeitos sistêmicos se prolongassem por mais de 24 horas em ratos Wistar. Mesmo assim, caso esses efeitos farmacológicos se prolongassem, deveríamos ter resultados iniciais de hiperglicemia, em todos os grupos. Nossos resultados mostraram praticamente a normalização da glicemia nos animais que sofreram indução do diabetes, talvez devido à perda de sangue, natural do procedimento cirúrgico que envolve artérias de grande calibre, e falta de alimentação, decorrente da anestesia e dor pós-operatória. Ressalte-se que foram oferecidas a todos os animais, no período de recuperação, água e alimentação “ad libitum”.

De qualquer forma, alguns resultados interessantes foram obtidos. Na figura 66 pode-se perceber que animais diabéticos e diabéticos-hipertensos apresentam tendência para apresentar resposta hiperglicêmica após a injeção de adrenalina. Com a maior dose testada (640 ng), este aumento da glicemia foi significativamente diferente do valor inicial verificado neste experimento. Como já mencionamos no capítulo de Introdução e Revisão da Literatura, a hiperglicemia causada pela adrenalina, em homens saudáveis e em modelos experimentais, ocorre principalmente através da ativação do receptor adrenérgico α_2 em células β pancreáticas, com a decorrente inibição da liberação de insulina (STRUTHERS et al., 1985; JOHN et al., 1990). No entanto, estes animais tratados com estreptozotocina tiveram suas células β pancreáticas destruídas, em quantidade significativa, levando a forte hiperglicemia que se assemelha ao *diabetes mellitus* tipo I. Desta forma, a adrenalina injetada teria muito poucos receptores α_2 disponíveis nas células β pancreáticas para poder provocar resposta hiperglicêmica. Mesmo assim, ela ocorreu de forma significativa com a maior dose testada. Estes resultados parecem indicar que nem todas as células β pancreáticas foram destruídas pela injeção da estreptozotocina. No entanto, é interessante verificar que esta resposta hiperglicêmica só ocorreu nos grupos de animais que sofreram indução do diabetes, associado ou não à hipertensão. Estes resultados parecem demonstrar um aumento de sensibilidade ao efeito hiperglicêmico da adrenalina em animais diabéticos, em modelo experimental semelhante ao diabetes tipo I.

Analisando a figura 71, percebemos um dado bastante interessante. A felipressina, nas duas doses empregadas neste experimento (0,25 e 2×10^{-3} UI), provocou aumento significativo da glicemia apenas dos animais hipertensos-diabéticos. Jackson (2006) afirma que a ativação de receptores V_1 nos hepatócitos pode estimular a glicogenólise, embora ainda não se conheça o significado funcional deste achado. Se a felipressina produziu respostas hiperglicêmicas apenas nos animais hipertensos-diabéticos, pode-se presumir que a associação destas duas patologias favoreça esse tipo de interação com receptores V_1 hepáticos e possa levar ao aumento de glicemia.

Enhörning et al. (2010) publicaram estudo mostrando que um peptídeo denominado coceptina, estruturalmente relacionado à vasopressina, poderia ser considerado fator de risco para o desenvolvimento de diabetes. Outros autores, em anos anteriores, também sugeriram uma possível participação da vasopressina no

desenvolvimento do diabetes, em função de suas ações hiperglicemiantes (ZERBE et al., 1979; BANKIR et al., 2001; WHITTON et al., 1978). Roussel (2011), em estudo realizado com humanos, correlacionou a baixa ingestão de água com maior risco de episódios de hiperglicemia em pacientes pré-diabéticos. A baixa ingestão de água levaria ao aumento da liberação de vasopressina (hormônio antidiurético), produzindo assim efeitos hiperglicemiantes. Desta forma, a injeção intravenosa de felipressina, na dependência da dose utilizada, poderia produzir episódios hiperglicêmicos, sobretudo em populações mais predispostas a isto, como sugerem nossos resultados.

Ainda assim, há que se considerar o valor da glicemia inicial, lembrando que todos estes testes partiram de valores “normalizados” de glicemia. Talvez, se os valores estivessem semelhantes aos basais, a resposta obtida pudesse ser diferente. Portanto, estes testes deverão ser novamente realizados em outros grupos de animais, considerando-se as curvas dose-resposta já analisadas e as doses pré-determinadas. Ao mesmo tempo, um novo protocolo experimental deverá ser desenvolvido no laboratório de Farmacologia da FOB – USP para realizar este experimento, sem o estresse da cirurgia realizada no dia anterior, ou mesmo, utilizando-se diferentes anestésicos, que não interfiram com a glicemia. Pode-se também pensar em outra via de administração para o agente vasoconstritor, dispensando mesmo a implantação do cateter e realizando os procedimentos com o animal acordado.

Apesar dos objetivos de manutenção da glicemia em taxas entre 100 e 200mg/dL, a hipoglicemia consiste em fator de risco para o tratamento de pacientes diabéticos. A adrenalina apresenta um importante papel na sinalização para que a concentração de glicose no sangue seja normalizada, sendo parte de sua liberação decorrente do estresse causado pela própria hipoglicemia e importante para evitar danos cerebrais ou nervosos, com episódios recorrentes (ADLER et al., 2008). Szepietowska e colaboradores (2011), em estudo realizado com ratos, demonstrou a importância da via de sinalização noradrenérgica através de receptores β_2 , localizados na área ventro-medial do hipotálamo, participando da resposta regulatória a estímulos hipoglicemiantes.

Contudo, na Odontologia, a grande preocupação com a aplicação de adrenalina associada a anestésicos locais seria o risco de hiperglicemia e falha do tratamento hipoglicêmico, que poderia acarretar na alteração da cicatrização da área

operada. Em pacientes diabéticos foi encontrado aumento de glicemia, com a administração de um tubete de prilocaína associada à adrenalina na concentração de 1:100.000, apenas naqueles indivíduos que não fizeram uso correto do medicamento hipoglicemiante, anteriormente à cirurgia de extração dental (TILY; THOMAS, 2007). Segundo Meechan e Welbury (1992), a injeção de 4,4 mL de solução anestésica de lidocaína contendo adrenalina na concentração de 1:80.000 foi suficiente para aumentar consideravelmente a glicemia e diminuir a concentração plasmática de potássio durante procedimentos dentais, em pacientes sob sedação com midazolam, para afastar o efeito endógeno da adrenalina devido à ansiedade. Neste mesmo trabalho, a injeção de 4,4 mL de prilocaína associada à felipressina (0,03 UI), produziu redução significativa da glicemia medida dez minutos após a infiltração da solução anestésica.

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. 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.

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 18µg. Imaginemos, portanto, a injeção intravenosa desta quantidade em um homem de 70 Kg. Calculando a dose equivalente para um rato de 300g teríamos um resultado aproximado de 0,078µg. A dose máxima de adrenalina empregada em ratos neste estudo, por via intravenosa, foi de 1,28 µg, aproximadamente 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. Devemos ressaltar que apesar de as doses utilizadas neste estudo serem extremamente superiores ao que poderia mimetizar um acidente no consultório odontológico, nenhum animal morreu durante a injeção das mesmas e permaneceram vivos até o dia seguinte para os testes de glicemia.

Em nossos testes de glicemia, os animais diabéticos e hipertensos diabéticos responderam significativamente com aumento da glicemia, 5 minutos após a injeção da dose de 640 ng de adrenalina (0,64µg), dose 8 vezes maior (peso/peso) do que hipoteticamente estaria presente em 1 tubete para os ratos, simulando assim, a injeção intravenosa em humanos da quantidade de adrenalina presente em 8 tubetes de solução anestésica a 1:100.000. Caso utilizássemos o cálculo por volume sanguíneo, seria o equivalente a 29,5 tubetes.

Nos testes com felipressina, apenas os animais hipertensos-diabéticos apresentaram aumento significativo de glicemia, com ambas as doses administradas. Reparemos que a dose de $0,25 \times 10^{-3}$ UI, teoricamente já seria aquela presente em 1 simples tubete para os ratos. Desta forma, poderíamos inferir que a quantidade de felipressina presente em um tubete de solução anestésica com felipressina, já poderia ser suficiente para produzir episódios hiperglicêmicos em pacientes com presença simultânea de hipertensão e diabetes.

Certamente, novos estudos precisam ser realizados para garantir que a glicemia inicial destes animais diabéticos seja adequada ao quadro de hiperglicemia.

Quando verificamos as variáveis analisadas nas curvas dose-resposta, comparando visualmente o efeito da adrenalina e da felipressina, em cada grupo de animais individualmente, temos, a grosso modo, perfil de respostas mais ou menos semelhantes para todos os grupos. Em linhas gerais, a curva correspondente à

integral das respostas é deslocada para valores mais altos, em todos os grupos de animais onde se fez injeções de felipressina, como podemos verificar nas figuras 73, 80, 87 e 94. Estes altos valores da integral são especialmente devidos à longa duração das respostas pressoras a este agente, como pode ser visto nas figuras 77, 84, 91 e 98.

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, analisado 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 75, 82, 89 e 96).

Outro aspecto interessante para ser observado diz respeito ao tempo necessário para se atingir o pico hipertensivo. Ainda que de forma não significativa, a adrenalina, nas doses menores, parece atingir a máxima resposta mais rapidamente que a felipressina, em todos os grupos estudados, excetuando-se talvez o grupo dos hipertensos, conforme podemos observar nas figuras 79, 86, 93 e 100. Com as maiores doses, todos os grupos estudados parecem atingir o pico da resposta hipertensiva muito rapidamente. No entanto, quando feita a análise estatística, nenhuma diferença significativa foi encontrada na comparação dos grupos. 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.

Analizados 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. Contudo, esta característica poderia limitar seu uso a procedimentos odontológicos onde houvesse pouco sangramento, em função desta reduzida capacidade vasoconstritora local, conforme os dados mostrados neste estudo. Entretanto, a ação prolongada pode ter um peso significativo na escolha deste agente, pois, de certa forma, compensaria sua menor capacidade vasoconstritora.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho permitem concluir que:

- 1) Foi possível estabelecer um modelo de associação de hipertensão arterial e diabetes em que ambas as induções fossem independentes. A associação destas patologias não provocou elevação adicional dos níveis de pressão arterial e da glicose sanguínea.
- 2) Tanto a hipertensão quanto o diabetes produziram redução do ganho de peso dos animais, interferindo com seu desenvolvimento corporal. A associação das duas patologias não produziu nenhum efeito adicional.
- 3) A associação das duas patologias, com os modelos experimentais utilizados neste estudo, provocou menor resposta hipotensora à adrenalina, maior resposta hipertensora e respostas significativamente mais duradouras, evidenciando maior sensibilidade aos efeitos deste agente vasoconstritor sobre a pressão arterial.
- 4) Animais hipertensos apresentaram maior sensibilidade aos efeitos da administração exógena de adrenalina.
- 5) Os resultados obtidos apontam para um aumento da sensibilidade da resposta pressora à felipressina, na vigência simultânea dos dois processos, favorecendo aparentemente a interação com receptores do tipo V_{1a} da vasopressina, embora não se descartem eventuais alterações em outras vias sinalizadoras, que diminuem a resposta vasodilatadora na vigência do diabetes.
- 6) A felipressina praticamente não apresenta respostas hipotensoras diretas, ao contrário do que foi observado com a adrenalina. Suas ações são apenas hipertensoras e de longa duração. De acordo com os resultados encontrados neste trabalho, a associação das duas patologias parece potencializar não só a amplitude da resposta como também sua duração.
- 7) Animais diabéticos e diabéticos-hipertensos apresentam resposta hiperglicêmica após a injeção de doses elevadas de adrenalina. Estes resultados parecem demonstrar um aumento de sensibilidade ao efeito hiperglicêmico deste agente em animais diabéticos, no modelo experimental empregado neste estudo.

-
- 8) A associação destas duas patologias pode favorecer a interação da felipressina com receptores V_1 hepáticos levando ao aumento de glicemia.
 - 9) Realizando uma hipotética transposição dos resultados obtidos para seres humanos, a quantidade de felipressina presente em um tubete de solução anestésica, já poderia ser suficiente para produzir episódios hiperglicêmicos em pacientes com presença simultânea de hipertensão e diabetes.
 - 10) Ainda que a felipressina não apresente efeitos hipotensores diretos, o que poderia ser um fator complicador no tratamento odontológico de pacientes hipertensos e cardiopatas, sua máxima resposta hipertensora foi nitidamente menor, o que poderia compensar de certa forma a ausência de atividade vasodilatadora.

Referências

REFERÊNCIAS

- Abe A, Kawazoe C, Kondo Y, Sato K. Vascular responsiveness in alloxan-induced diabetes-susceptible (ALS) and resistant (ALR) mice. *J Vet Med Sci.* 1998;60(10):1119-25.
- Abebe W, Harris KH, MacLeod KM. Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to alpha 1-adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16(2):239-48.
- Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes.* 2009;58(2):360-6.
- Agata H, Ichinohe T, Kaneko Y. Felypressin-induced reduction in coronary blood flow and myocardial tissue oxygen tension during anesthesia in dogs. *Can J Anaesthesiol* 1999;46:1070-5.
- Altan VM, Arioglu E, Guner S, Ozcelikay AT. The influence of diabetes on cardiac beta-adrenoceptor subtypes. *Heart Fail Rev.* 2007;12(1):58-65.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(Supl.1):12-54.
- Anasedan. Injetável: uso veterinário [Bula de remédio]. Responsável Técnico Mauricio Del Bigio. São Paulo: Sespo Indústria e Comércio LTDA, Divisão Vetbrands Saúde Animal; 2011.
- Angel I, Niddam R, Langer SZ. Involvement of alpha-2 adrenergic receptor subtypes in hyperglycemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 254 (3):877-82.
- Armenia A, Sattar MA, Abdullah NA, Khan MA, Johns EJ. Functional subtypes of renal alpha1-adrenoceptor in diabetic and non-diabetic 2K1C Goldblatt renovascular hypertension. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(5):564-72.
- Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987.
- Bader JD, Bonito AJ, Shugars DA. A systematic review of cardiovascular effects of epinephrine on hypertensive dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:647-53.
- Bakth S, Arena J, Lee W, Torres R, Haider B, Patel BC, et al. Arrhythmia susceptibility and myocardial composition in diabetes: Influence of physical conditioning. *J Clin. Invest.* 1986; 77(2):382-95.
- Balser JR. The molecular interaction between local anesthetic/antiarrhythmic agents and voltage-gated sodium channels. *Trends Cardiovasc Med.* 1998;8(2):83-8.
- Bankir L, Bardoux P, AhloulayM. Vasopressin and diabetes mellitus. *Nephron* 2001;87(1):8-18
- Bucci M, Roviezzo F, Brancaleone V, Lin MI, Di Lorenzo A, Cicala C, et al. Diabetic mouse angiopathy is linked to progressive sympathetic receptor deletion coupled to an enhanced caveolin-1 expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(4):721-6.

- Castillo EF, Valencia I, Bobadilla RM, Villalon CM, Castillo C. Alpha Methylnoradrenaline-induced contractions in rat aorta are mediated via alpha 1D adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol*. 1997;11(4):339-45.
- Catterall WA, Mackie K. Local Anesthetics. In Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006, p. 369-86.
- Cecanho R, De Luca LA Jr, Ranali J. Cardiovascular effects of felypressin. *Anesth Prog*. 2006;53(4):119-25.
- Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman L, Bădărăru A, Fulga I. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(2):169-79.
- Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet*. 1998;352(9123):213-9.
- Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens*. 2001;14(5 Pt 1):475-86.
- Cooper SJ. From Claude Bernard to Walter Cannon: Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite*. 2008;51:419-27.
- Covino BG. Toxicity of local anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1988;39(3 Suppl 2):159-64.
- Currie G, Freel EM, Perry CG, Dominiczak AF. Disorders of Blood Pressure Regulation: Role of Catecholamine Biosynthesis, Release, and Metabolism. *Curr Hypertens Rep*. In Press 2011.
- Diederich D, Skopec J, Diederich A, Dai FX. Endothelial dysfunction in mesenteric resistance arteries of diabetic rats: role of free radicals. *Am J Physiol*. 1994;266(3 Pt 2):H1153-61.
- Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* 2010; 121(19):2102-8.
- Esler M, Ferrier C, Lambert G, Eisenhofer G, Cox H, Jennings G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension. *Hypertension*. 1991; 17(4 Suppl):III29-35.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9756):1903-9.
- Esmerino LA, Ranali J, Rodrigues AL Jr. Blood glucose determination in normal and alloxan-diabetics rats after administration of local anesthetics containing vasoconstrictors. *Braz Dent J*. 1998; 9:33-7.
- Faria, FAC. Interação entre a angiotensina e o sistema nervoso simpático periférico na hipertensão um-rim, um clip [Tese]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, FMRP/USP. 1990.
- Faria FAC, Salgado MCO. Facilitation of noradrenergic transmission by angiotensin in hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19(suppl II):II-30-II-35.

- Ferrer M, Marín J, Balfagón G. Diabetes alters neuronal nitric oxide release from rat mesenteric arteries: Role of protein kinase C. *Life Science* 2000; 66(4):337-345.
- Glick M. The new blood pressure guidelines: a digest. *J Am Dent Assoc.* 2004 May;135(5):585-6.
- Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of vasoconstrictors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Jan 1;14(1):E20-7.
- Guyton AC, Hall JE. Overview of the Circulation; Medical Physics of Pressure, Flow, and Resistance. In Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 11th ed. New York: Elsevier Saunders 2006.
- Hattori Y, Kawasaki H, Abe K, Kanno M. Superoxide dismutase recovers altered endothelium-dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Am J Physiol.* 1991; 261(4 Pt 2):H1086-94.
- Herman WW, Konzelman JL. Angina: an update for dentistry. *J Am Dent Assoc* 1996;127;98-104.
- Herman WW, Konzelman Jr JL, Prisant LM. New national guidelines on hypertension: A summary for dentistry. *JADA.* 2004;135:576-84
- Hinohara H, Kadoi Y, Tokue A, Saito S, Kawauchi C, Mizutani A. Comparison of the effects of vasopressin and norepinephrine on organ perfusion during septic shock in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Anesth.* 2010;24(4):553-63.
- Hoffman BB. Catecolaminas, fármacos simpatomiméticos e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica* 10^aed. Trad. CM Vorsatz, CH Cosendey, DC Rodrigues, MA Valejo, PL Voeux. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2005. p. 89-117.
- Hong E, Huang F, Villafañá S. Effect of early diabetes on the response to norepinephrine and dopamine in pithed Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(6):390-4.
- Inagawa, M, Ichinohe T, Kaneko Y. Felypressin, but not epinephrine, reduces myocardial oxygen tension after an injection of dental local anesthetic solution at routine doses. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:1013-17.
- Indicadores e dados básicos – Brasil 2006. [texto na internet] Ministério da Saúde do Brasil, IDB 2006. [acesso em 2008 mai 7]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2006/matriz.htm#morb>.
- Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006, p. 771-88.
- 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. [acesso em 2008 mai 5] disponível em: "www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/index.htm".
- John GW, Doxev JC, Walter DS, Reid JL. The role of alpha- and beta-adrenoceptor subtypes in mediating the effects of catecholamines on fasting glucose and insulin concentrations in the rat. *Br. Journal Pharmacol.* 1990; 100(4):699-704.

- Kawano Y, Matsuoka H, Nishikimi T, Takishita S, Omae T. The role of vasopressin in essential hypertension: Plasma levels and effects of the V₁ receptor antagonist OPC-21268 during different dietary sodium intakes. *Am. J. Hypertens.*, 1997, 10:1240-4.
- Kuhn CM, Cochrane C, Feinglos MN, Surwit RS. Exaggerated peripheral responses to catecholamines contributes to stress-induced hyperglycemia in the ob/ob mouse. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987; 26(3):491-5.
- Lee TN, Alborn WE, Knierman MD, Konrad RJ. The diabetogenic antibiotic streptozotocin modifies the tryptic digest pattern for peptides of the enzyme O-G1cNAc-selective N-acetyl-beta-d-glucosaminidase that contain amino acid residues essential for enzymatic activity. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 710-8.
- Leenen FHH, Myers MG. Pressor mechanisms in renovascular hypertensive rats, In de Jong W (ed): *Handbook of Hypertension, Volume 4, Experimental and Genetic Models of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1984, p. 24-53.
- Leung JY, Kwok EW, Liu GY, Pang CC. Attenuated alpha-adrenoceptor-mediated arterial and venous constrictions in rat models of diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2010;642(1-3):128-33.
- Liang Y, Cincotta AH. Increased responsiveness to the hyperglycemic, hyperglucagonemic and hyperinsulinemic effects of circulating norepinephrine in ob/ob mice. *Int J Obesity Relat Metab Disord.* 2001; 25(5):698-704.
- Little JW. The impact on dentistry of recent advances in the management of Hypertension. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:591-9
- Luna SPL, Nogueira CS, Cruz ML, Massone F, Castro GB. Romifidine or xylazine combined with ketamine in dogs premedicated with methotrimeprazine. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2000;37(2).
- Malamed SF. *Medical Emergencies in the dental office*, 5thed. St Louis: Mosby, 2000. p. 251-71.
- Malhotra R, Sadoshima J, Brosius FC, Izumo S. Mechanical stretch and angiotensin II differentially upregulate the renin-angiotensin system in cardiac myocytes in vitro. *Circ Res* 1999; 85:137-46.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006; 3 (11):2011-30.
- Maxwell GM. The cardiovascular effects of octapressin. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1965; 158: 17-23.
- Meechan JG, Welbury RR. Metabolic Responses to Oral Surgery Under Local Anesthesia and Sedation with Intravenous Midazolam: The Effects of Two Different Local Anesthetics. *Anesth Prog.* 1992; 39:9-12
- Meechan JG, Thomason JM, Rattray DTR, Parry G. The use of dental local anesthesia in cardiac transplant patients. *J Dent Res* 1997;76: 1125-54.
- Meechan JG, Robb ND, Seymour RA. *Pain and anxiety control for the conscious dental patient*. Oxford: University Press, 1998. p. 29-42.
- Naftalin LW, Yagiela JA. Vasoconstrictors: indications and precautions. *Dent Clin North Am.* 2002;46(4):733-46.

- Nakazawa T, Sato A, Mori A, Saito M, Sakamoto K, Nakahara T, et al. Beta-adrenoceptor-mediated vasodilation of retinal blood vessels is reduced in streptozotocin-induced diabetic rats. *Vascul Pharmacol*. 2008;49(2-3):77-83..
- Niwa H, Sato Y, Matsuura H. Safety of dental treatment in patients with previously diagnosed acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:35-41.
- Oliveira NS, Gazola R, Singi G. Effects of vasoconstrictors used in local anesthesia upon isolated rat heart. *Pharmacol Res*. 2002;46(1):15-8.
- Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K, Holmstrup P. Periodontitis is associated with aggravation of prediabetes in Zucker fatty rats. *J Periodontol*. 2007 Mar; 78(3):559-65.
- Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M. The sympathetic nervous system in the pathogenesis of hypertension. *J Hypertens* 1999;17(Suppl.):11-4.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ(a). Anestésicos locais. In Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia 5ªed*. Trad. Voeux PL, Moreira AJMS. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 696-702.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ(b). Transmissão noradrenérgica. In Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia 5ªed*. Trad. Voeux PL, Moreira AJMS. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 182-224.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ(c). A hipófise e o córtex supra-renal. In Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia 5ªed*. Trad. Voeux PL, Moreira AJMS. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 462-79.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Peptides and Proteins as mediators* In. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Pharmacology 7ªed*. New York: Elsevier, 2011, p. 228-36.
- Rengo S, De Fazio P, Bucci E, Corso G. Variazioni della glicemia in pazienti diabetici (insulino-dipendente) dopo anestesia loco-regionale con vasocostrittore. *Riv. Ital. Stomatol*. 1984; 53:439-443.
- Rocha e Silva Jr. M. Hemodinâmica e a física da circulação. In Rocha e Silva Jr. M. *Fisiologia da Circulação*. São Paulo: EDART São Paulo – Livraria Editora, 1973, p. 1-36.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown JD. Heart Disease and Stroke Statistics--2011 Update : A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; Feb 1;123(4):e18-e209.
- Roussel R, Fezeu L, Bouby N, Balkau B, Lantieri O, Alhenc-Gelas F, Marre M, Bankir L; D.E.S.I.R. Study Group. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2011 Dec;34(12):2551-4.
- Rumble JR, Cooper ME, Soulis T, Cox A, Wu L, Youssef S, et al. Vascular hypertrophy in experimental diabetes: Role of advanced glycation end products. *J Clin Invest*. 1997; 99(5):1016-27.
- Salonen M, Ferssell H, Scheinin M. Local dental anaesthesia with lidocaine and adrenaline. Effects on plasma catecholamines, heart rate and blood pressure. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1988; 17(6):392-4.

- Singh P, Lee JS. Cardiovascular and Central Nervous System Toxicity of Local Anesthetics. In *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 1998;17(1): 18-23.
- Sivitz WI, Wayson SM, Bayless ML, Sinkey CA, Haynes WG. Obesity impairs vascular relaxation in human subjects: hyperglycemia exaggerates adrenergic vasoconstriction arterial dysfunction in obesity and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2007; 21(3):149-57.
- Souza HC, Martins-Pinge MC, Dias da Silva VJ, Borghi-Silva A, Gastaldi AC, Blanco JH, et al. Heart rate and arterial pressure variability in the experimental renovascular hypertension model in rats. *Auton Neurosci*. 2008 May 30;139(1-2):38-45.
- Southerland JH, Taylor GW, Offenbacher S. Diabetes and periodontal infection: making the connection. *Clin Diabetes* 2005; 23(4):171-8.
- Sowers JR, Haffner S. Treatment of cardiovascular and renal risk factors in the diabetic hypertensive. *Hypertension* 2002; 40:781-8.
- Struthers AD, Reid JL, Whitesmith R, Rodger JL. Effect of intravenous adrenaline on electrocardiogram, blood pressure and serum potassium. *Br Heart J*. 1983;49:90-3.
- Struthers AD, Brown DC, Brown MJ, Schumer B, Bloom SR. Selective alpha 2 receptor blockade facilitates the insulin response to adrenaline but not to glucose in man. *Clin Endocrinol*. 1985; 23(5):539-46.
- Sun S, Weil MH, Tang W, Kamohara T, Klouche K. Alpha methylnorepinephrine, a selective alpha2-adrenergic agonist for cardiac resuscitation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3): 951-6.
- Szepietowska B, Zhu W, Chan O, Horblitt A, Dziura J, Sherwin RS. Modulation of β -Adrenergic Receptors in the Ventromedial Hypothalamus Influences Counterregulatory Responses to Hypoglycemia. *Diabetes*. 2011;60(12):3154-8.
- Taylor PD, Poston L. The effect of hyperglycaemia on function of rat isolated mesenteric resistance artery. *Br J Pharmacol*. 1994; 113(3):801-8.
- Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Nephrology* 2007; 12 (3):261-6.
- Tily FE, Thomas S. Glycemic effect of administration of epinephrine-containing local anaesthesia in patients undergoing dental extraction, a comparison between healthy and diabetic patients. *Int Dent J* 2007; 57(2):77-83.
- Tolas AG, Pflug AE, Halter JB. Arterial plasma epinephrine concentrations and hemodynamic responses after dental injection of local anesthetic with epinephrine. *J Am Dental Assoc*. 1982; 104:41-3.
- Total prevalence of diabetes and pre-diabetes. [texto da internet] American Diabetes Association, 2007. [acesso em 2008 mai 5] disponível em <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp>.
- Turner NC, White P. Effects of streptozotocin-induced diabetes on vascular reactivity in genetically hyperinsulinaemic obese Zucker rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 27(6):884-90.
- Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DMAC, Noronha IL, Zatz R. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int*. 2003; 63:209-16.

-
- Van Gurp PJ, Willemsen JJ, Lenders JW, Ross HA, Sweep CG, Smits P, et al. Forearm vasoconstrictor response in uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Eur J Invest.* 2006; 36(10):674-81.
- Vernale CA. Cardiovascular responses to local dental anesthesia with epinephrine in normotensive and hypertensive subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1960; 13:942-52.
- Wallenstein S, Zucker CL, Fleiss JL. Some statistical methods in circulation research. *Circ. Res.* 1980; 47:1-9
- Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006, p. 237-95.
- Whitton PD, Rodrigues LM, Hems DA. Stimulation by vasopressin, angiotensin and oxytocin of gluconeogenesis in hepatocyte suspensions. *Biochem J* 1978; 176(3):893-8.
- Yanagidate F, Strichartz GR. Local anesthetics. *Handb Exp Pharmacol.* 2007;(177):95-127.
- Zerbe RL, Vinicor F, Robertson GL. Plasmavasopressin in uncontrolled diabetes mellitus. *Diabetes* 1979;28:503-8.