

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**MECANISMOS PERIFÉRICOS ENVOLVIDOS  
NA RESPOSTA CARDIOVASCULAR AO  
ESTRESSE POR RESTRIÇÃO**

**Daniel Gustavo dos Reis**

**Ribeirão Preto  
2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**MECANISMOS PERIFÉRICOS ENVOLVIDOS  
NA RESPOSTA CARDIOVASCULAR AO  
ESTRESSE POR RESTRIÇÃO**

**Daniel Gustavo dos Reis**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do grau de Mestre em Ciências, Área de concentração: Farmacologia.

Orientador:  
Prof. Dr. Fernando Morgan de Aguiar Corrêa

Ribeirão Preto  
2008

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

### **FICHA CATALOGRÁFICA**

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto/USP

Reis, Daniel Gustavo dos

Mecanismos periféricos envolvidos na resposta cardiovascular ao estresse por restrição. Ribeirão Preto, 2008.

112 p.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Farmacologia.

Orientador: Corrêa, Fernando Morgan de Aguiar

1. cardiovascular. 2. estresse por restrição. 3. simpático . 4. parassimpático.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Daniel Gustavo dos Reis

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do grau de Mestre, pelo curso de Pós-graduação em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof.º Dr. Fernando Morgan de Aguiar Corrêa

Instituição: FMRP-USP      Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.º Dr. Benedito Honório Machado

Instituição: FMRP-USP      Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sâmia Regiane Lourenço Joca

Instituição: UNESP      Assinatura: \_\_\_\_\_

***“O Homem é do tamanho do seu sonho.” Fernando Pessoa***

***Dedico,***

*A minha mãe Daisy, pelo amor, dedicação e carinho incondicional. Por ser o alicerce sob o qual construí minha vida e não medir esforços para que eu realizasse todos meus sonhos, por aliviar minhas angustias, por me ajudar e incentivar nos momentos difíceis.*

*Ao meu pai Devanir que me ensinou que é necessário esforço e dedicação para alcançar um objetivo, pelos conselhos dados com sabedoria, por me ensinar principalmente o que é ter dignidade e o que a maior herança que podemos deixar a nossos filhos é a educação.*

*Ao meu irmão David, por toda a torcida e apoio em todos os momentos, pelo nosso amor e amizade.*

*A minha namorada Rubinéia, pela força e apoio em todos os momentos, por ser compreensiva, por todo o carinho e amor que me dedicou.*

*A DEUS, por ter colocado cada uma dessas pessoas na minha vida.*

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Fernando Morgan de Aguiar Corrêa, por me receber em seu laboratório, por todo o respeito com que sempre me tratou, respeitando minhas dificuldades e procurando saná-las, principalmente pela paciência com que sempre me orientou, pela conduta profissional que muito me ensina e se torna espelho para minha formação científica. Muito Obrigado

Ao Prof. Dr. Francisco Silveira Guimarães pela acessória durante a realização desse trabalho.

Aos membros da banca examinadora: Prof. Dr. Benedito Honório Machado e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sâmia Regiane Lourenço Joca, pelas sugestões que muito contribuíram para melhoria deste trabalho.

A todos os meus amigos pós-graduandos do departamento de farmacologia, em particular a, Sabrina Lisboa, Thiago Garlet, Daniele Aguiar, Carlos Dias Junior, Ana Terzian, Karina Abdo, Flavia Lima, Renato Leonardo, Thiago Cunha e Silvio Vieira, pela amizade.

A Ivanilda A.C. Fortunato pelo cuidado com a preparação dos cortes histológicos pela amizade e carinho e Idália I.B. Aguiar pela amizade, carinho e pela assistência na realização dos procedimentos cirúrgicos.

A Simone S. Guilhaume, pela, atenção, disponibilidade e ensinamentos.

Aos funcionários Sônia Andrade, José Waldik Ramon e Fátima Petean, por toda competência, disponibilidade, atenção com que atendem as nossas necessidades burocráticas.

As “tias” Eliana e Maria Inês, por cuidarem dos animais com atenção e respeito.

A Diva por todo cuidado na lavagem do nosso material e por proporcionar boas risadas.

Aos meus amigos e companheiros de laboratório:

- Rodrigo Tavares, por sua paciência e disponibilidade em me ensinar praticamente tudo, por resolver todos os problemas que foram aparecendo ao longo da minha formação e por toda a amizade.
- Leonardo Resstel, por estar sempre pronto a ensinar e ajudar, pelas colaborações, e principalmente pela amizade dentro e fora do laboratório, por todo o incentivo, pelos ensinamentos que muito tem contribuído em minha formação.
- Fernando Alves meu grande amigo desde a infância, se não fosse pelo seu incentivo não teria vindo para Ribeirão Preto, por ser meu grande amigo, por me proporcionar momentos muito agradáveis e inesquecíveis.
- A América Scopinho, por “dividir a área septal lateral comigo”, pela sua grande amizade e pelos ensinamentos.
- Cristiane Busnardo, por todo o carinho, amizade e por me dar a oportunidade de ser minha grande amiga.
- Carlos Crestani por estar sempre disposto a me ajudar em todas as dificuldades.
- Gislaine Garcia pela disponibilidade e paciência em me ensinar e ajudar.
- Eduardo Fortaleza pela agradável convivência.

A todos os meus familiares, em especial, aos meus avós e tios, tanto de Adamantina, quanto de Porto Ferreira, agradeço pelo carinho que sempre me deram e pela contribuição para o meu crescimento.

Aos meus grandes amigos, Marcelo Giorgiani, Hermínio Mazzaro, Jorge Amaral, Laura Alves Stanquini, Agenor Alves, Maria José Alves, Carlos Stanquini, Maria de Fatima Alves Stanquini, Eduardo Camilo, Fernando Bueno, Éder Bonfim,

por sempre me apoiarem e incentivarem, pela amizade e carinho que compartilhamos.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

A CAPES, pelo auxílio financeiro durante a realização deste trabalho.

# SUMÁRIO

## RESUMO

## ABSTRACT

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
-------------------------	----

<b>OBJETIVOS</b> .....	23
------------------------	----

<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	27
---------------------------------	----

1. Animais .....	28
------------------	----

2. Implantação de cânulas (cateteres) na artéria para registro da pressão arterial e frequência cardíaca e na veia femoral para a injeção de drogas sistemicamente .....	28
--	----

3. Registro de pressão arterial e frequência cardíaca .....	29
---	----

4. Estresse por Restrição.....	29
--------------------------------	----

5. Desmedulação das glândulas adrenais .....	29
--	----

6. Desnervação das aferências dos barorreceptores.....	30
--	----

7. Drogas utilizadas .....	31
----------------------------	----

8. Análise estatística.....	32
-----------------------------	----

<b>PROTÓCOLOS EXPERIMENTAIS</b> .....	34
---------------------------------------	----

1. Efeito da administração sistêmica de pentolínio, um bloqueador ganglionar, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição....	35
---	----

2. Efeito da desmedulação das glândulas adrenais sobre as respostas cardiovasculares ao estresse por restrição.....	35
---	----

3. Efeito da administração sistêmica de prazosin, um antagonista $\alpha_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição....	36
---	----

4. Efeito da desnervação sino-aórtica sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição .....	36
---	----

5. Efeito da administração sistêmica de metilbrometo de homatropina, um antagonista muscarínico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição .....	37
---	----

6. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição....	37
--	----

7. Efeito da administração sistêmica de prazosin, um antagonista $\alpha_1$ -adrenérgico seguido da administração de atenolol, um antagonista $\beta_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição....	37
8. Efeito da administração sistêmica de propranolol, um antagonista $\beta$ -adrenérgico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.....	38
9. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ -adrenérgico seguido da administração de metilbrometo de homatropina, um antagonista muscarínico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição .....	38
10. Efeito da administração sistêmica de propranolol, um antagonista $\beta$ -adrenérgico não seletivo, em animais submetidos a desmedulação das glândulas adrenais sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição .....	39
11. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ adrenérgicos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca ao longo do tempo de animais não estressados. ....	40
<b>RESULTADOS</b> .....	41
1. Efeito da administração sistêmica de pentolínio, um bloqueador ganglionar, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição .....	42
2. Efeito da desmedulação das glândulas adrenais sobre as respostas cardiovasculares ao estresse por restrição.....	47
3. Efeito da administração sistêmica de prazosin, um antagonista $\alpha_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição....	51
4. Efeito da desnervação sino-aórtica sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição .....	54
5. Efeito da administração sistêmica de metilbrometo de homatropina, um antagonista muscarínico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição .....	57
6. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição ....	60

7. Efeito da administração sistêmica de prazosin, um antagonista $\alpha_1$ -adrenérgico seguido da administração de atenolol, um antagonista $\beta_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição....	66
8. Efeito da administração sistêmica de propranolol, um antagonista $\beta$ -adrenérgico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.....	71
9. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ -adrenérgico seguido da administração de metilbrometo de homatropina, um antagonista muscarínico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição .....	74
10. Efeito da administração sistêmica de propranolol, um antagonista $\beta$ -adrenérgico não seletivo, em animais submetidos a desmedulação das glândulas adrenais sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.....	79
11. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ adrenérgicos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca ao longo do tempo de animais não estressados. ....	86
<b>DISCUSSÃO</b> .....	90
<b>CONCLUSÃO</b> .....	102
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	104

## RESUMO

O sistema cardiovascular tem a função de suprir as necessidades dos tecidos a fim de manter um ambiente adequado para a sobrevivência e funcionamento das células, mesmo frente a desafios. Estímulos estressantes podem causar alterações cardiovasculares tais como aumento na pressão arterial (PA) e na frequência cardíaca (FC). Os efeitos cardiovasculares do estresse agudo são decorrentes principalmente de aumento na atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático e parassimpático. Diferentes estímulos estressantes podem causar respostas diferentes. O estresse por restrição (ER) é amplamente utilizado como modelo experimental, porém os mecanismos neurais ou hormonais periféricos pelos quais o ER causa respostas cardiovasculares ainda não foram plenamente estudados, sendo assim nosso objetivo foi verificar os mecanismos periféricos envolvidos na resposta cardiovascular ao ER. Para isso, estudamos os efeitos dos seguintes procedimentos: 1) administração intravenosa (i.v.) de pentolínio (bloqueador ganglionar), o qual reduziu a elevação na PA e na FC associadas ao ER; 2) desmedulação das glândulas adrenais, procedimento, o qual reduziu a elevação na PA e não alterou a elevação da FC; 3) administração do antagonista  $\alpha_1$ -adrenérgico seletivo prazosin, o qual reduziu a elevação na PA e aumentou a elevação da FC; 4) desnervação sino-aórtica aumentou a elevação na PA e na FC; 5) administração do antagonista muscarínico não seletivo metilbrometo de homatropina, o qual não alterou a elevação da PA, mas aumentou a elevação da FC; 6) administração i.v. do antagonista  $\beta_1$ -adrenérgico seletivo atenolol, o qual na dose menor não alterou a elevação da PA, mas reduziu a elevação da FC; 7) a administração concomitante i.v. de atenolol e prazosin, os quais reduziram as elevações na PA e na FC; 8) administração do

antagonista  $\beta$ -adrenérgico não seletivo propranolol, o qual reduziu as elevações na PA e FC; 9) administração concomitante de metilbrometo de homatropina e atenolol, a qual não alterou a elevação na PA, nem alterou o perfil da resposta de FC ao ER dos animais tratados somente com atenolol; 10) administração de propranolol em ratos com as glândulas adrenais desmeduladas, procedimento que não alterou o perfil das respostas de elevação da PA e da FC de animais SHAM tratados com propranolol; 11) administração de atenolol em animais imperturbados causou um aumento na FC similar ao observado em outros animais tratados com  $\beta$ -bloqueadores submetidos ao ER. Em suma, nossos resultados mostraram que o ER causa uma resposta de elevação na PA e na FC e que essas respostas cardiovasculares são decorrentes da ativação do SNA simpático neuronal (cardíaco e vascular) e adrenal (hormonal), bem como a participação do SNA parassimpático via ativação do barorreflexo.

Palavras Chave: cardiovascular, estresse por restrição, simpático, parassimpático.

## ABSTRACT

Stressful stimuli can cause cardiovascular changes such as increases in blood pressure (MAP) and heart rate (HR). The cardiovascular effects of acute stress are due to increased activity of the autonomic nervous system (ANS) both sympathetic and parasympathetic. Different stressful stimuli can cause different responses. The restraint stress (RS) is widely used as an experimental model, but the neural and hormonal peripheral mechanisms by which the RS cause cardiovascular responses have not yet been fully studied, so our goal was to verify the peripheral mechanisms involved in the cardiovascular response to the RS. Therefore, we studied the effects of the following procedures: 1) intravenous (i.v) administration of pentolinium (ganglion blocker), which reduced the elevation in the MAP and HR associated with the RS; 2) the adrenal glands demedullation, procedure which reduced the elevation in the MAP, but did not change the elevation in HR; 3) administration of the selective  $\alpha$ 1-adrenergic antagonist prazosin, which reduced the elevation in the MAP and increased the elevation in HR; 4) the sino-aortic denervation increased the elevation in the MAP and the HR; 5) administration of non selective muscarinic antagonist homatropine methylbromide, which did not change the elevation of the MAP, but increased the elevation of HR; 6) i.v. administration of the selective  $\beta$ 1-adrenergic antagonist atenolol, which in the lower dose did not change the elevation of the MAP, but reduced the elevation of HR; 7) concomitant i.v. administration atenolol and prazosin, which reduced the elevation in the MAP and HR; 8) administration of the non selective  $\beta$ -adrenergic antagonist propranolol, which reduced the elevations in the MAP and HR; 9) concomitant administration of homatropine methylbromide and atenolol, which did not alter the increase in PAM, or alter the shape of the HR

response for RS of the animals treated only with atenolol; 10) the administration of propranolol in rats with the adrenal glands desmedullated, this procedure did not alter the shape of the responses of elevation in the PAM and HR when compared to animals SHAM treated with propranolol; 11) administration of atenolol in animals undisturbed caused an increase in HR similar to others observed in animals treated with  $\beta$ -blockers submitted to the RS. In summary, our results indicate that the elevation in MAP caused by the RS results mainly from the activation both sympathetic nervous system vascular (neural) and adrenal (hormonal), whereas the increased HR is the resultant from the activation of the cardiac sympathetic nervous system and that of the vagal parasympathetic, with involvement of baroreflex activation caused by the increase in arterial pressure associated with the RS.

Keywords: cardiovascular, restraint stress, sympathetic, parasympathetic.

## ***INTRODUÇÃO***

Em 1936 Selye descreveu que a exposição a diferentes estímulos nocivos poderia levar a uma resposta fisiológica envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, visando permitir a adaptação do organismo a novas condições, chamando-a de "síndrome geral de adaptação" (SELYE, 1998). Essa adaptação segundo Selye, seria uma reação inespecífica do corpo a qualquer demanda, enfatizando que as respostas observadas por ele resultariam da exposição a qualquer estímulo nocivo, estímulos esses chamados de estressantes (PACAK, 2001).

Porém, outros autores notaram que em resposta a diferentes estímulos estressantes, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal poderia aumentar, diminuir ou permanecer inalterada, indicando que as respostas ao estresse não são essencialmente as mesmas (PACAK, 2001). Por exemplo, o estado de ansiedade ativa tanto o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal como o simpático-adrenal, enquanto que o estado de pânico causa uma grande ativação simpática, mas tem pequeno efeito no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (GRAEFF, 2007).

A palavra "Estresse" vem do inglês "Stress". Esse termo foi usado inicialmente na física para traduzir o grau de deformidade sofrido por um material quando submetido a um esforço ou tensão (PACAK, 2001). O uso do termo na medicina e na biologia passou a significar situações que o indivíduo considere uma ameaça, real ou potencial, à sua integridade física e/ ou mental, visando à manutenção do seu equilíbrio interno. Assim, o estresse pode ser descrito como um desafio à homeostasia (MCEWEN et al 2000), desafio este que gera respostas que envolvem o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o sistema nervoso autônomo, o sistema cardiovascular, o metabolismo e o sistema imune, servindo para proteger o organismo de estresse interno ou externo (MCEWEN et al 1998).

Em essência, todos os órgãos e tecidos do corpo desempenham funções que ajudam a manter a homeostasia. O termo homeostasia (homeo = igual; stasis = ficar parado) foi criado em 1932 pelo fisiologista norte americano Walter Bradford Cannon e publicado em seu livro *"The Wisdom of the Body"* pode ser descrito como a propriedade de um sistema aberto, seres vivos especialmente, de regular o seu ambiente interno de modo a manter uma condição estável, mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmicos, controlados por mecanismos de regulação inter-relacionados (BROTMAN, 2007), ou seja, a manutenção de uma estreita faixa de parâmetros fisiológicos vitais, necessários para a sobrevivência (MCEWEN et al 2000).

Em geral, estímulos estressantes podem ser divididos em quatro categorias principais: 1) estresse físico, como frio ou calor intenso, barulho, vibração entre outros; 2) estresse psicológico, como resultado de estados de ansiedade, medo ou frustração; 3) estresse social, no que diz respeito ao ser humano, desemprego, separação marital, perda de algum ente querido; 4) estresse que desafiam o sistema cardiovascular e metabólico, como exercício, hipoglicemia e hemorragia dentre outros (PACAK, 2001). Muitos modelos de estresse são usados em pesquisas com animais, sendo que algumas vezes misturam diferentes tipos de estresse, como a manipulação dos animais, estresse de imobilização, antecipação de um estímulo doloroso, ou hemorragia hipotensiva. Já em termos de duração, estresse pode ser dividido em duas principais categorias: agudo e crônico (PACAK, 2001).

As respostas cardiovasculares se inserem no componente fisiológico da resposta autonômica a um estímulo estressante. Está bem descrito na literatura que estímulos estressantes como jatos de ar no focinho dos animais, exposição a

um campo aberto, estresse por imobilização, associação a um estímulo aversivo (medo condicionado), estresse por restrição de movimentos dentre outros, são capazes de promover alterações no sistema cardiovascular (LAM et al., 1995; VAN DE BUUSE et al., 2001; KAPUSTA et al., 2001; MULLER et al., 2001; KAEHLER et al., 2000, KUBO et al., 2002, RESSTEL, et al., 2006).

De fato desde a antiguidade, já havia uma percepção intuitiva da associação entre estresse e sistema cardiovascular. Sir William Osler, em seu livro *Os Princípios e Prática da Medicina de 1892* diz que “Emoções fortes, exercício violento e febre causam um grande aumento na frequência cardíaca” (BROTMAN 2007).

As respostas fisiológicas cardiovasculares provocadas pelo estresse podem ter conseqüências graves e permanentes em casos de predisposição genética ou patológica. Por exemplo, em pacientes com doença coronariana pré-existente, eventos cardiovasculares agudos após estresse físico ou emocional poderiam resultar em um aumento do estresse de cisalhamento em um local fraco de uma placa aterosclerótica com subseqüente ruptura e isquemia regionais miocárdicas (HUANG et al. 2001) ou vasoconstrição coronariana que podem levar a uma disritmia ventricular (KARIO et al 1997).

Mesmo na ausência de predisposições patológicas o estresse emocional agudo pode resultar em conseqüências graves, tais como a disfunção do miocárdio chamada Síndrome da Disfunção Apical Reversível, também conhecida como Cardiomiopatia de Takotsubo, Síndrome do “Coração Partido”, Síndrome do Balonamento Apical Ventricular Esquerdo ou Cardiomiopatia do Estresse Humano (Human Stress Cardiomyopathy) (GUTTORMSEN et al 2006). Semanticamente, a palavra japonesa takotsubo é utilizada devido à semelhança do ventrículo

esquerdo, na angiografia contrastada, com uma armadilha de pescar polvo. Trata-se de uma disfunção ventricular esquerda transitória, inicialmente descrita no Japão (GUTTORMSEN et al 2006), a qual é precipitada, na maioria das vezes, por estresse físico ou emocional (TSUCHIHASHI et al 2001, KURISU et al 2002). Essa síndrome se manifesta sob a forma de dor torácica associada a alterações eletrocardiográficas e elevação de enzimas cardíacas compatíveis com infarto agudo do miocárdio, porém sem obstruções coronarianas significativas.

O controle do sistema cardiovascular envolve a participação do sistema nervoso central (SNC) e de mecanismos humorais, que mantêm a pressão arterial dentro de uma estreita faixa de variação, fazendo os ajustes necessários para o exercício físico ou reações comportamentais a estímulos aversivos (estresse) (BROTMAN, 2007). Este controle pode ser dividido em níveis distintos: controle local exercido pela atividade miogênica do músculo liso vascular e do miocárdio, assim como por substâncias vasoativas liberadas pelo endotélio vascular; controle por estruturas neurais localizadas no bulbo e controle por centros neurais suprabulbares (FOLKOW, 1998).

O bulbo contém estruturas que são responsáveis pelo controle agudo e vegetativo da atividade cardiovascular (DAMPNEY, 1994; GUYENET, 1989). O núcleo do trato solitário (NTS) é uma importante região bulbar que atua como centro integrador de aferências sensoriais periféricas, tais como as provenientes dos barorreceptores. Além disso, o NTS é uma das estruturas responsáveis pela geração e controle da atividade autonômica tanto simpática quanto parassimpática (GUYENET, 2006). O núcleo rostroventrolateral do bulbo (RVLM) é responsável pela geração tônica da atividade simpática vasomotora e conseqüentemente pela manutenção do tônus vascular. Os neurônios presentes

nesta área determinam a frequência de despolarização dos neurônios pré-ganglionares simpáticos (GUERTZENSTEIN & SILVER, 1974; REIS, 1984; SPYER, 1994).

Estruturas supra-bulbares também são capazes de atuar sobre a atividade cardiovascular através da modulação de centros bulbares (HILTON et al., 1966). Entre essas se encontram estruturas mesencefálicas, incluindo o complexo do núcleo parabraquial (LOEWY, 1991), o núcleo de Kolliker-Füse (LOEWY & MCKELLAR, 1980), a substância cinzenta periaquedutal (PELOSI et al., 2005), bem como estruturas prosencefálicas incluindo o hipotálamo, o núcleo central da amígdala (FUKUMORI et al., 2004) o córtex cerebral (RESSTEL et al., 2005), a área septal (SCOPINHO et al., 2006), e o núcleo do leito da estria terminal (ALVES et al., 2007; CRESTANI et al., 2007). Além disso, essas estruturas também atuando como moduladoras das respostas cardiovasculares observadas durante reações de defensivas (KUBO et al., 2002; TAVARES e CORRÊA, 2006; RESSTEL et al., 2008; WALKER E CARRIVE, LeDOX et al., 1988). Esses dados mostram que a ativação dessas estruturas parece ser importante para a manutenção não apenas de respostas comportamentis, mas também para manter a atividade cardiovascular durante situações de risco.

As alterações cardiovasculares, taquicardia e aumento da pressão arterial, observadas durante o estresse agudo são decorrentes principalmente de aumento na atividade autonômica simpática (IRVINE et Al., 1997; NAKATA et Al., 1993; TSIGOS et. Al, 2002). Tanto no estresse agudo quanto no estresse crônico, a medula das adrenais tem função de liberar catecolaminas, predominantemente a adrenalina, na circulação sistêmica (TAYLOR et AL., 1989), enquanto que os terminais dos neurônios pós-ganglionares simpáticos, que inervam o coração e

vasos sanguíneos, liberam noradrenalina localmente (KAWASHIMA, 2005). O sistema nervoso simpático neuronal possui mecanismos cárdio-estimulatórios diretos, cronotropismo e inotropismo mediados via receptores  $\beta_1$ - adrenérgicos (HUANG et al 2000). Já os mecanismos pressores são mediados via receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, principalmente  $\alpha_1$ -adrenérgicos (HUANG et al 2000).

Modelos animais são utilizados para estudar as alterações fisiológicas geradas por diferentes tipos de estresse. Um modelo de estresse que apresenta um estímulo não nocivo é o estresse por “novidade”, quando se expõe um rato a uma situação de “campo aberto”. Essa simples exposição a um ambiente novo é um estímulo aversivo que causa elevação na pressão arterial e na frequência cardíaca, principalmente pelo aumento da atividade autonômica simpática, além de também causar respostas comportamentais características. (VAN DEN BUUSE et al., 2001).

Outro modelo de estresse que promove alterações cardiovasculares e comportamentais é o estresse por medo condicionado ao contexto. Esse modelo apresenta uma forte resposta emocional que pode ser evocada re-exposição de um rato na mesma caixa em que ele tenha recebido previamente choque elétrico nas patas (RESSTEL et al., 2006). A memória do estímulo aversivo trazida pelo contexto causa o medo de ser eletrocutado novamente é o que produz a resposta emocional (FENDT et al., 1999). Do mesmo modo eu o modelo de estresse por novidade, a resposta cardiovascular se caracteriza por aumento de pressão arterial e frequência cardíaca. Além disso, nesses dois modelos às respostas cardiovasculares são mediadas pelo sistema nervoso autonômico, já que experimentos farmacológicos mostraram que essas respostas podem ser abolidas com um bloqueador ganglionar (VAN DEN BUUSE et AL., 2001; CARRIVE,

2002). Assim, esses resultados mostram que apesar desses modelos apresentarem paradigmas diferentes como, por exemplo, o medo condicionado ser um modelo dependente de memória, o aumento da atividade autonômica é responsável por modular as respostas cardiovasculares observadas durante a exposição dos animais a esses modelos.

Um modelo muito utilizado como modelo experimental de estresse é o estresse por restrição (ER). Trata-se de um estímulo aversivo inescapável amplamente utilizado como modelo de estresse que consiste em colocar o animal em um tubo plástico ou metálico que restringe seus movimentos (CONTI et al., 2001; YOSHINO et al., 2005). Esse modelo provoca alterações comportamentais (PADOVAN et al., 2000), alterações hormonais (TAYLOR et al., 1988) e também respostas cardiovasculares caracterizadas por elevação da pressão arterial e frequência cardíaca (KUBO et al., 2002; TAVARES e CORRÊA, 2006).

Apesar do padrão de resposta cardiovascular ser igual no modelo de ER e medo condicionado ao contexto, trabalhos recentes de nosso laboratório mostraram que sua modulação por parte do sistema nervoso central não é igual. Esses resultados demonstraram que a inibição do córtex pré-frontal medial promovia redução da resposta cardiovascular observada no medo condicionado e potencializava a taquicardia no ER sem alterar a resposta pressora (TAVARES e CORRÊA, 2006; RESSTEL et al., 2006). Reforçando essas diferenças neurais da modulação autonômica cardiovascular durante situações de estresse, o padrão de ativação de estruturas envolvidas com a modulação comportamental e autonômica durante o ER e o condicionamento não é igual. Um exemplo é o núcleo leito da estria terminal (NLET), que é ativado durante o condicionamento ao contexto (HSU et al., 2007), mas não durante o ER (BECK e FIBIGER, 1995).

Essa estrutura é o principal núcleo que liga a amígdala e o hipocampo, estruturas envolvidas com respostas cardiovasculares associadas ao estresse (LeDOUX et al., 1988; RESSTEL et al., 2008b), com o hipotálamo e as estruturas bulbares (Herman et al. 1994; Davis et al. 1997). Além disso, o BNET é fundamental para a manutenção das respostas cardiovasculares observadas no modelo do medo condicionado ao contexto (RESSTEL et al., 2008). Assim, como mencionado anteriormente, mesmo os diferentes modelos de estresse terem respostas cardiovasculares similares, seus substratos neurais podem modular o sistema nervoso autônomo de forma diferente.

Diferente do modelo de estresse por “novidade” e o do medo condicionado ao contexto, os mecanismos neurais ou hormonais associados a atividade autonômica que modulam as respostas cardiovasculares associadas ao ER ainda não foram estudados. Assim, uma vez que diferentes estímulos estressantes podem promover respostas cardiovasculares similares, porém com substratos neurais e comportamentais diferentes (PACAK, 2001; GRAEFF, 2007), a hipótese de nosso trabalho foi de que apesar das respostas cardiovasculares observadas no modelo do ER serem similares as dos outros modelos já estudados, a atividade autonômica pode ser diferente. Para tanto, decidimos avaliar o papel desempenhado pelo sistema nervoso simpático neuronal e adrenal e pelo sistema parassimpático cardíaco durante as respostas cardiovasculares associadas ao ER.

## ***OBJETIVOS***

O presente trabalho tem por objetivo estudar os mecanismos periféricos envolvidos na resposta cardiovascular ao estresse por restrição. Para isso, vamos:

- 1) Verificar a participação do sistema nervoso autônomo nas respostas cardiovasculares ao estresse por restrição.
- 2) Verificar a participação dos componentes neuronais vascular e cardíaco, assim como o componente adrenal do sistema nervoso simpático na resposta cardiovascular ao estresse por restrição.
- 3) verificar a participação do sistema nervoso parassimpático na resposta cardiovascular ao estresse por restrição.
- 4) verificar a participação da atividade barorreflexa na resposta cardiovascular ao estresse por restrição.

## ***MATERIAL E MÉTODOS***

## **1. Animais.**

Nos experimentos foram utilizados ratos Wistar com peso variando entre 220 e 280g. Os animais foram fornecidos pelo biotério central da USP de Ribeirão Preto, sendo mantidos em caixas individuais com livre acesso a ração e água. Os animais foram submetidos à alternância de luz (12 h claro/ 12 h escuro). Todos os protocolos passaram pela aprovação do comitê de ética da Faculdade de Medicina de Ribeirão preto, processo nº 150/2007.

## **2. Implantação de cânulas na artéria femoral para registro da pressão arterial e frequência cardíaca e na veia femoral para a injeção de drogas.**

Os animais foram anestesiados com tribromoetanol (Aldrich Chemical Co. Inc., USA), na dose de 250 mg/kg, por via intraperitoneal e cateteres foram implantados na artéria e na veia femoral. Os cateteres foram fabricados a partir de segmentos de polietileno PE-10 (4-5 cm) soldados a segmentos de polietileno PE-50 (12-13 cm). Antes da implantação os cateteres foram preenchidos com solução salina e anticoagulante (15 U/mL de heparina) e obstruídos com um pequeno pino de aço.

Após a implantação dos cateteres, os mesmos foram exteriorizados na região dorsal do animal utilizando um trocater e fixados à pele por sutura cirúrgica.

O cateter arterial foi utilizado para registro da pressão arterial e o venoso para injeção de drogas. O registro da pressão arterial foi realizado 24 h após o procedimento cirúrgico para implantação do cateter na artéria femoral, permitindo a recuperação dos animais dos efeitos do anestésico. Os animais foram mantidos

em caixas individuais durante todo o período pós-operatório e de registro da pressão arterial.

### **3. Registro da pressão arterial e frequência cardíaca.**

Antes do início dos registros, 0,1 mL de solução salina heparinizada foi injetada nos ratos para evitar a obstrução do cateter. O cateter implantado na artéria femoral foi conectado a um transdutor de pressão acoplado a um amplificador HP7754-A (Hewlett Packard) o qual foi conectado a um sistema de aquisição de dados computadorizado (Biopac, EUA).

Os registros de pressão arterial pulsátil (PAP) e de frequência cardíaca (FC) foram iniciados em média 30 min após os animais serem levados para a sala de experimentação, quando sua pressão arterial e frequência cardíaca basais estivessem estabilizadas, para que pudéssemos iniciar os protocolos experimentais. A partir do registro de PAP foi derivada a pressão arterial média (PAM) dos animais.

### **4. Estresse por Restrição.**

O tubo de restrição foi constituído por um cilindro de plástico, medindo 15 cm de comprimento e 6,5 cm de diâmetro. O rato permanecia no tubo por período de uma hora, sendo a pressão arterial e a frequência cardíaca registradas continuamente durante a sua permanência no tubo.

### **5. Desmedulação das glândulas adrenais.**

As glândulas adrenais foram expostas através de uma incisão longitudinal na região dorsal do animal sob anestesia com tribromoetanol (250 mg/Kg i.p.;

Aldrich Chemical Co. Inc., USA). Após a sua exposição, manipulação dos rins, fez-se uma pequena incisão no córtex das glândulas e a medula foi inteiramente retirada aplicando-se leve pressão de ambos os lados da glândula. Os animais foram submetidos à cirurgia para implantação de cânulas na artéria e veia femorais, uma semana após a desmedulação das adrenais. Ao final do experimento, os animais foram anestesiados com uretana (1,25 g/Kg i.p.; Sigma Chemical, St. Louis, USA), e as glândulas adrenais foram retiradas e pós-fixadas em formalina a 10% por 48h. A seguir, as glândulas foram seccionadas em um criostato e cortes de 40 µm de espessura foram corados com hematoxilina-eosina e analisados em microscópio de luz para comprovar a eficácia da cirurgia de desmedulação.

## **6. Desnervação das aferências dos baroreceptores**

A desnervação dos baroreceptores aórticos e carotídeos (desnervação sino-aórtica) foi feita de acordo com a técnica descrita por KRIEGER (1964). Os ratos foram anestesiados com quetamina-xilasina e imobilizados em posição supina na mesa de cirurgia. Inicialmente foi feita uma incisão de aproximadamente três centímetros na linha média do pescoço, expondo os músculos que cobrem a traquéia e a região da bifurcação carotídea. Após a secção do músculo esternohyoideus, a artéria carótida comum e o tronco vagal foram cuidadosamente isolados. Assim, o nervo depressor aórtico (exceto aqueles cursando com os nervos laríngeo recorrente e laríngeo superior) foi cortado. Em seguida as bifurcações carotídeas foram isoladas e cuidadosamente dissecadas para a secção do nervo carotídeo. Esses procedimentos foram feitos bilateralmente e em seguida a pele dos animais foi suturada. Nos animais

controles, ou seja “falsas operadas”, foram feitas as incisões na linha média do pescoço, a ressecção do músculo e então os animais foram suturados.

Todos os ratos receberam 0,2 mL de pentabiótico veterinário e analgésico por via intramuscular.

## **7. drogas utilizadas.**

As drogas foram dissolvidas em salina e as concentrações ajustadas para que se pudesse injetar a solução final em 1mL/kg de animal.

- Pentolínio (Sigma, USA), bloqueador ganglionar. A dose de 5 mg/Kg i.v. foi determinada em experimentos realizados em nosso laboratório, a partir de trabalhos descritos na literatura (MORIGUCHI et al., 1998; MATSUMURA et al., 2000; VAN DEN BUUSE.,2001).
- Prazosin (Sigma, USA), bloqueador  $\alpha$ 1-adrenérgico seletivo. A dose de 0,5 mg/Kg foi utilizada tendo por referência trabalho relatado na literatura (MANION et al, 2007).
- Atenolol (Sigma, USA), bloqueador  $\beta$ 1-adrenérgico seletivo. As doses de 1, 2 e 3 mg/Kg foram utilizadas levando-se em conta experimentos realizados em nosso laboratório, a partir de trabalhos descritos na literatura (VAN DEN BUUSE .,2001; RESSTEL et al 2005)
- Metilbrometo de homatropina (Sigma, USA), bloqueador muscarínico não seletivo. A dose de 0,2 mg/Kg foi utilizada levando-se em conta experimentos realizados em nosso laboratório (TAVARES et al, 2006, RESSTEL et al. 2005).
- Propranolol (Aldrich Chemical Co. Inc., USA), bloqueador  $\beta$ -adrenérgico não seletivo. A dose de 2mg/Kg foi utilizada levando-se em conta experimento relatado na literatura (WHALEN et al, 2006).

- Uretana (Sigma, USA), anestésico utilizado para o sacrifício dos animais.
- Tribromoetanol (Aldrich Chemical Co. Inc., USA), anestésico utilizado para os procedimentos cirúrgicos.
- Pentabiótico veterinário (Fontoura-Wyeth, Brasil), antibiótico administrado como profilático.
- Banamine (Schering-Plough Veterinária, Brasil), analgésico administrado como profilático.

## **8. Análise estatística.**

O teste utilizado para verificar as alterações na PAM e FC com relação a linha basal por tratamento farmacológico foi o teste t de Student pareado (média de 5 min antes do tratamento comparada a média 5 min após). Para condição cirúrgica, os dois grupos foram comparados com a utilização do teste t de Student não pareado (médias 10 min antes da restrição).

Os valores de PAM e FC foram continuamente registrados por 10 minutos antes (basal) e 60 minutos durante a restrição. Os dados foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) das variações de PAM ou das variações da FC da linha basal ( $\Delta$ PAM e  $\Delta$ FC), de onde foi retirada uma amostra de 70 pontos (um ponto por minuto). Para propósitos estatísticos, as curvas foram geradas com seis pontos, correspondente ao número de animais por grupo. O 1º ponto (0 a 5), 2º ponto (6 a 10), 3º ponto (11), 4º ponto (12 a 30), 5º ponto (31 a 50), e o 6º ponto (51 a 70). Os dois primeiros correspondem ao período basal que antecede o início da restrição, enquanto os quatro últimos correspondem ao período de restrição. As figuras ilustrativas mostradas nos resultados foram geradas com os 70 pontos para melhor apreciação do registro. A comparação estatística entre os

grupos foi feita uma análise de variância de dois fatores (ANOVA) utilizando o programa "Prism" (Graph, USA), tendo como fator variável o tratamento (salina ou droga) ou a condição (sham ou operado), e o fator tempo como medida repetida. Apenas no protocolo 10 foi feita uma análise de variância de três fatores utilizando o programa SPSS, tendo como fatores principais, tratamento (salina ou propranolol) e a condição (sham ou operado) e o fator tempo como medida repetida. Foi considerado como significativo os resultados que apresentaram  $p < 0,05$ .

# ***PROCOLOS EXPERIMENTAIS***

Em todos os protocolos os animais foram levados, em suas respectivas caixas, à sala de experimentação e mantidos por cerca de 30 min antes do experimento, para ambientação. Cada animal foi conectado ao sistema de registro da pressão arterial em sua respectiva caixa e após a estabilização da pressão arterial e frequência cardíaca foi administrado o tratamento endovenoso, seguido de registro da pressão arterial basal por 10 min. Em seguida, ainda conectado ao sistema de registro da pressão arterial, o rato foi transferido para o tubo de restrição, onde permaneceu por 1 h. A pressão arterial e frequência cardíaca foram registradas durante todo o período de restrição.

### **1. Efeito da administração sistêmica de pentolínio, um bloqueador ganglionar, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo estudar a participação do sistema nervoso autônomo nas alterações cardiovasculares causadas pelo estresse por restrição. Os animais foram divididos em dois grupos. Em um grupo foi administrada salina (NaCl a 0.9%), enquanto que no outro foi administrado pentolínio na dose de 5 mg/Kg. Neste protocolo foi feita apenas uma administração de droga ou salina por rato, antes da restrição.

### **2. Efeito da desmedulação das glândulas adrenais sobre as respostas cardiovasculares ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo estudar a participação do componente adrenal do sistema nervoso simpático nas alterações cardiovasculares causadas pelo ER. Os animais foram divididos em dois grupos. Um grupo foi submetido à cirurgia sendo a medula da glândula adrenal removida (DESM), enquanto no

grupo controle os animais foram submetidos à cirurgia fictícia, permanecendo a glândula adrenal intactas (“falso operados” ou Sham). Neste protocolo não houve administração de drogas ou salina.

### **3. Efeito da administração sistêmica de prazosin, um antagonista $\alpha_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo verificar a participação do componente vascular do sistema nervoso simpático nas alterações cardiovasculares causadas pelo ER. Os animais foram divididos em dois grupos. Em um grupo foi administrada salina (NaCl a 0.9%), enquanto que no outro foi administrado prazosin na dose de 0,5 mg/Kg. Neste protocolo foi feita apenas uma administração de droga ou salina por rato, antes da restrição.

### **4. Efeito da desnervação sino-aórtica sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo estudar o efeito da retirada do barorreflexo na resposta cardiovascular ao estresse por restrição e verificar se o aumento exacerbado na frequência cardíaca observado nos animais tratados com prazosin e submetidos ao estresse por restrição seria pela não ativação do barorreflexo. Os animais foram divididos em dois grupos. Os que tiveram seccionadas as aferências do barorreflexo (desnervação sino-aórtica) e os animais submetidos à cirurgia fictícia, ou seja, sem lesão dos nervos. Após o experimento, os animais foram submetidos à teste de atividade barorreflexa por meio da injeção endovenosa do agonista  $\alpha_1$ -adrenérgico fenilefrina (50  $\mu$ g/ Kg/ mL), a fim de comprovar a eficácia da desnervação sino-aórtica.

**5. Efeito da administração sistêmica de metilbrometo de homatropina, um antagonista muscarínico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo verificar a participação do sistema nervoso parassimpático nas alterações cardiovasculares causadas pelo estresse por restrição. Os animais foram divididos em dois grupos. Em um grupo foi administrada salina (NaCl a 0.9%), enquanto que no outro foi administrado metilbrometo de homatropina na dose de 0,2 mg/Kg. Neste protocolo foi feita apenas uma administração de droga ou salina por rato, antes da restrição.

**6. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista  $\beta_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo verificar a participação do componente cardíaco do sistema nervoso simpático nas alterações cardiovasculares causadas pelo estresse por restrição, assim como verificar se a elevação tardia na frequência cardíaca observada na dose de 1 mg/Kg não seria uma questão de dose. Os animais foram divididos em quatro grupos. Em um grupo foi administrada salina, enquanto nos outros três foram tratados com atenolol nas doses de 1, 2 e 3 mg/Kg, respectivamente. Neste protocolo foi feita apenas uma administração de droga ou salina por rato, antes da restrição.

**7. Efeito da administração sistêmica de prazosin, um antagonista  $\alpha_1$ -adrenérgico seguido da administração de atenolol, um antagonista  $\beta_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo verificar o bloqueio dos dois principais componentes efetadores da resposta cardiovascular ao estresse por restrição, o

componente cardíaco e o componente vascular do sistema nervoso simpático. Os animais foram divididos em quatro grupos. O primeiro grupo recebeu uma administração de salina e outra de salina. O segundo grupo recebeu uma administração de prazosin (0,5 mg/Kg) e outra de salina. O terceiro grupo recebeu uma administração de atenolol (1 mg/Kg) e outra de salina. O quarto grupo recebeu uma administração de atenolol (1 mg/Kg) e outra de prazosin (0,5 mg/Kg). Para controle, cada animal recebeu duas administrações, sendo que, o volume administrado em todos os animais dos quatro grupos foi o mesmo.

#### **8. Efeito da administração sistêmica de propranolol, um antagonista $\beta$ -adrenérgico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo verificar se o aumento tardio na frequência cardíaca observado ao longo da restrição de animais tratados com antagonista  $\beta_1$ -adrenérgico seria decorrente da ativação receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos presentes no coração. Os animais foram divididos em dois grupos. Em um grupo foi administrada salina, enquanto que no outro foi administrado propranolol na concentração de 2 mg/Kg.

#### **9. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ -adrenérgico seguido da administração de metilbrometo de homatropina, um antagonista muscarínico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo verificar se o aumento tardio na frequência cardíaca observado ao longo da restrição de animais tratados com atenolol seria

decorrente de uma adaptação do sistema nervoso parassimpático. Os animais foram divididos em quatro grupos. O primeiro grupo recebeu uma administração de salina e outra de salina. O segundo grupo recebeu uma administração de atenolol (1 mg/Kg) e outra de salina. O terceiro grupo recebeu uma administração de metilbrometo de homatropina (0,2 mg/Kg) e outra de salina. O quarto grupo recebeu uma administração de atenolol (1 mg/Kg) e outra de metilbrometo de homatropina (0,2 mg/Kg). Para controle, cada animal recebeu duas administrações, sendo que, o volume administrado em todos os animais dos quatro grupos foi o mesmo.

#### **10. Efeito da administração sistêmica de propranolol, um antagonista $\beta$ -adrenérgico não seletivo, em animais submetidos a desmedulação das glândulas adrenais sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Este protocolo teve por objetivo verificar se o aumento tardio na frequência cardíaca observado durante a restrição em animais tratados com antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos seria decorrente de um possível deslocamento do antagonista de seu receptor no coração pela adrenalina liberada pelas glândulas adrenais. Oito dias antes do experimento os animais foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo foi submetido a uma cirurgia fictícia (SHAM) e o outro foi submetido à cirurgia de desmedulação das glândulas adrenais (DESM). No dia do experimento esses dois grupos foram novamente divididos formando quatro grupos. O primeiro grupo foi de animais SHAM que receberam administração de salina. O segundo grupo foi de animais SHAM que receberam administração de propranolol (2 mg/Kg). O terceiro grupo foi de animais DESM que receberam administração de

salina. O quarto grupo foi de animais DESM que receberam administração de propranolol (2 mg/Kg). Neste protocolo foi feita apenas uma administração de droga ou salina por rato, antes da restrição.

**11. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista  $\beta_1$  adrenérgicos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca ao longo do tempo de animais não estressados.**

Este protocolo teve por objetivo verificar se o aumento tardio na frequência cardíaca observado em animais tratados com antagonistas  $\beta$ -adrenérgico e submetidos à restrição seria dependente do modelo de estresse ou se apresentaria também em animais não estressados, caracterizando uma resposta inerente à classe de droga. Os animais foram divididos em dois grupos. Em um grupo foi administrada salina, enquanto que no outro foi administrado atenolol na concentração de 1 mg/Kg. Neste protocolo foi feita apenas uma administração de droga ou salina por rato, antes da restrição.

## ***RESULTADOS***

## **1. Efeito da administração sistêmica do bloqueador ganglionar pentolínio, sobre a resposta cardiovascular ao estresse por restrição.**

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle e de um animal tratado com pentolínio e submetido ao ER são apresentados na FIGURA 1.

As PAM e FC basais dos animais antes da administração endovenosa de pentolínio foram  $97 \pm 4$  mmHg e  $353 \pm 13$  bpm ( $n=6$ ), respectivamente. O teste t de Student indicou uma redução significativa na PAM basal dos animais tratados com pentolínio ( $69 \pm 4$  mmHg,  $t=13,29$ ,  $p<0,0001$ ). O tratamento com pentolínio não causou alteração significativa na FC basal, a qual foi  $351 \pm 14$  bpm ( $t=0,6118$ ,  $p=0,5674$ ), FIGURA 2.

O ER causou elevação na PAM e FC tanto nos animais controles quanto nos tratados com pentolínio. Entretanto, a elevação na PAM dos animais tratados com pentolínio foi menor do que a observada nos animais controles, sendo que aplicação do teste de ANOVA de dois fatores revelou diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,60)}=110,4$ ,  $p<0,0001$ ) e ao fator tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,60)}=28,94$ ,  $p<,0001$ ). Além disso, indicou haver interação entre os dois fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,60)}=14,76$ ,  $p<,0001$ ), FIGURA 3.

A resposta de FC dos animais tratados com pentolínio também foi menor quando comparada à observada nos animais controles, sendo que aplicação do teste de ANOVA de dois fatores revelou diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,60)}=24,85$ ,  $p<0,0001$ ) e ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=22,53$ ,  $p<0,0001$ ). Além disso, indicou haver interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=2,99$ ,  $p=0,0178$ ), FIGURA 3.

A pressão arterial diferencial, calculada a partir da variação da pressão arterial sistólica subtraída da variação da pressão arterial diastólica, dos animais tratados com salina não foi alterada durante o ER. ( $p=0,76$ ,  $n=6$ ; análise de correlação de Pearson) FIGURA 4.

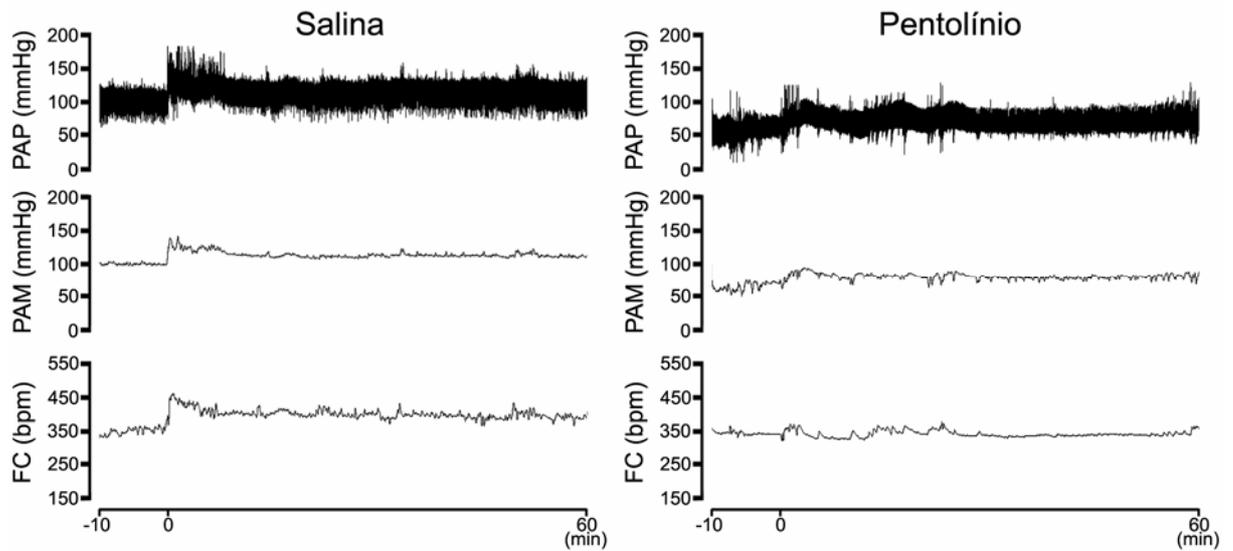


FIGURA 1. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e de frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato tratado com pentolínio submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min. O zero marca o início da restrição

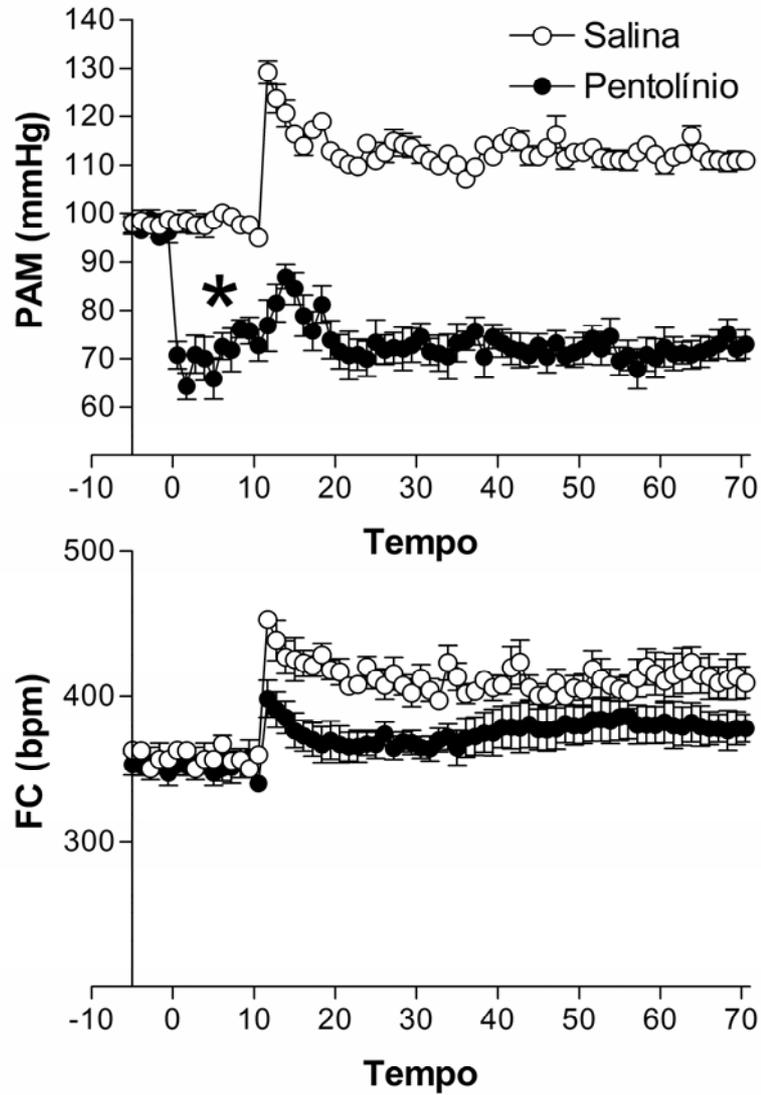


FIGURA 2. Variações na pressão arterial média (PAM) e freqüência cardíaca (FC) de ratos tratados com pentolínio (5mg/Kg, i.v., n=6) e submetidos ao ER, sendo possível a visualização do efeito da administração de pentolínio sobre a PAM basal. A administração ocorreu no tempo 0 e a restrição iniciou-se no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica uma diferença significativa na PAM basal após a administração de pentolínio (teste t de Student,  $p < 0,05$ ).

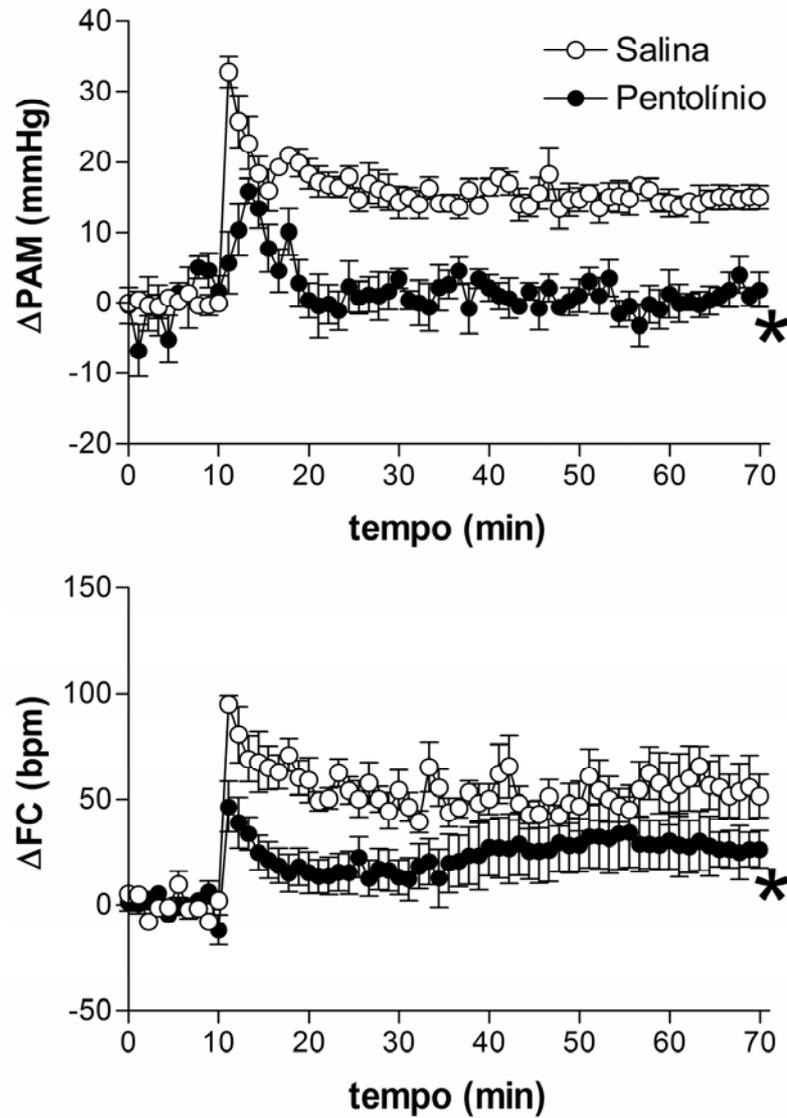


FIGURA 3. Variações na pressão arterial média ( $\Delta$ PAM) e frequência cardíaca ( $\Delta$ FC) em função do tempo, causadas pelo ER em ratos controles (n=6) e em ratos tratados com pentolínio (5 mg/Kg, i.v., n=6). A administração de pentolínio ocorreu no tempo 0 min, sendo a restrição iniciada no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ ).

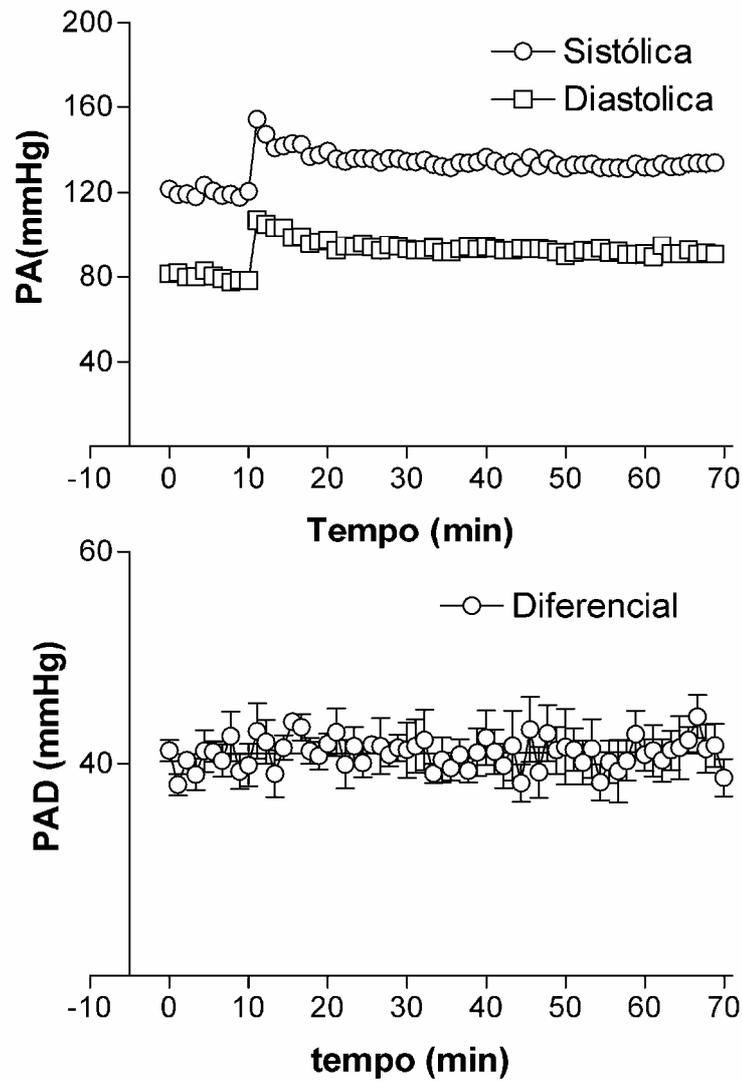


FIGURA. 4. Variações na pressão arterial (PA) sistólica, diastólica e pressão arterial diferencial (PAD) de animais controle tratados com salina em função do tempo (n=6).

## 2. Efeito da desmedulação das glândulas adrenais sobre as respostas cardiovasculares ao ER.

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle e de um animal submetido à cirurgia para desmedulação das adrenais, ao ER são mostrados na FIGURA 5.

As PAM e FC basais dos animais “falso operados” foram  $98 \pm 2$  mmHg e  $356 \pm 6$  bpm (n=6), respectivamente. As PAM e FC basais dos animais submetidos à desmedulação das adrenais foram  $96 \pm 3$  mmHg e  $359 \pm 11$  bpm, respectivamente. O teste t de Student não indicou diferenças significativas na PAM (t=2,103, p=0,0618) ou na FC (t=0,3849, p=0,7084) basais entre esses dois grupos.

O estresse por restrição causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais “falso operados” quanto nos desmedulados. A elevação na PAM dos animais desmedulados foi reduzida quando comparada à observada nos animais “falso operados”, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores revelou diferenças significativas para o fator cirurgia ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,60)}=44,87$ ,  $p<0,0001$ ) e o fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=119,7$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=5,2$ ,  $p<0,0001$ ), FIGURA 6.

A elevação na FC dos animais desmedulados durante o ER não foi alterada quando comparada à observada nos animais “falso operados”, sendo que a ANOVA de dois fatores não revelou diferença significativa para o fator cirurgia ( $\Delta$ FC,  $F_{(1,60)}=3,99$ ,  $p<0,0001$ ), mas revelou quanto ao fator tempo ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,60)}=67,73$ ,  $p<0,0001$ ). Não houve interação entre os fatores ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,60)}=1,459$ ,  $p<0,2168$ ), FIGURA 6.

Fotomicrografias de cortes histológicos das glândulas adrenais de um animal controle e de um animal desmedulado são mostradas na FIGURA 7.

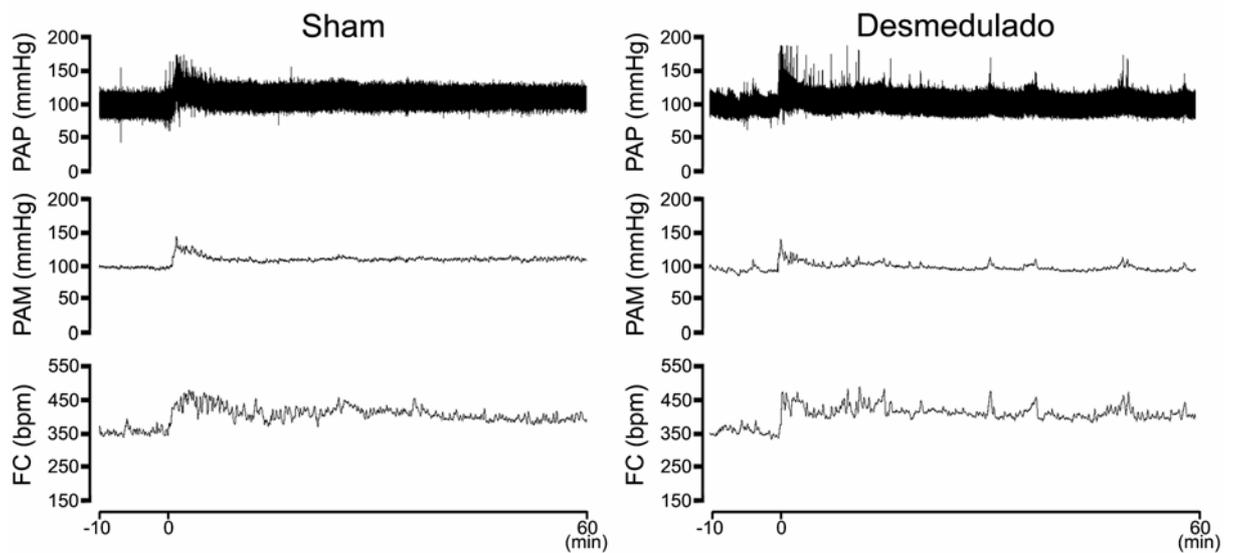


FIGURA 5. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato com as glândulas adrenais desmeduladas e submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

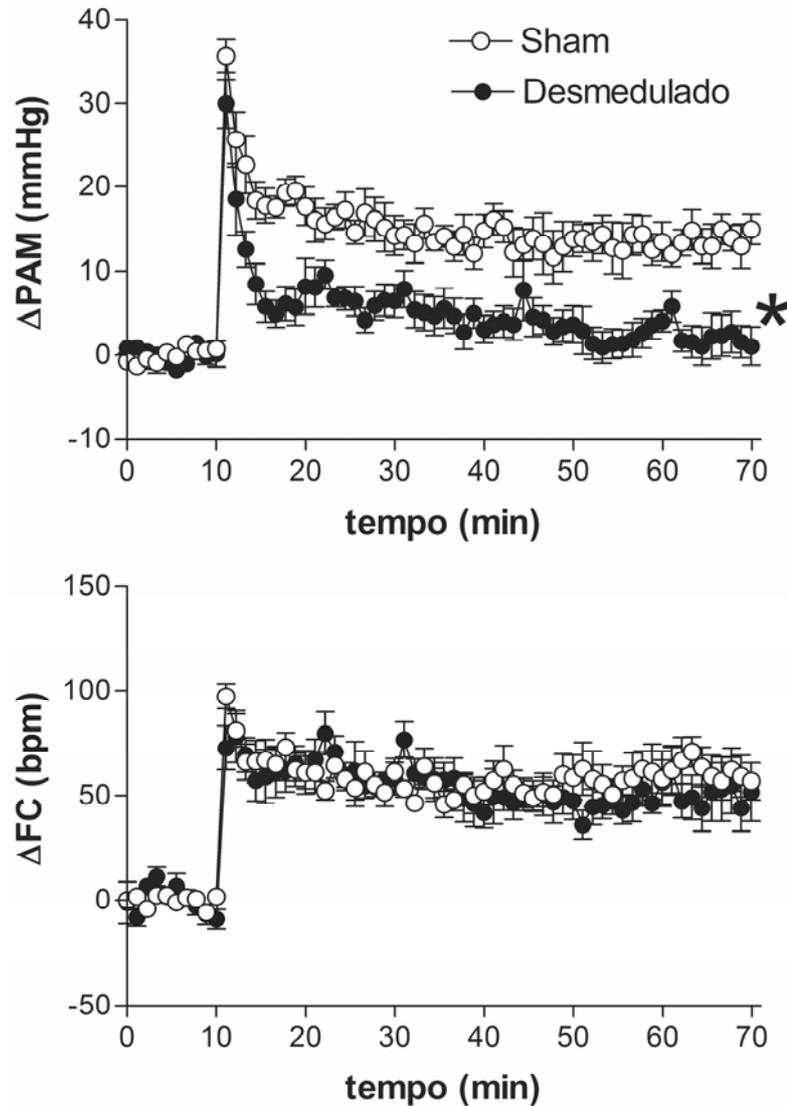


FIGURA 6. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles “falso operados” (Sham, n=6) e ratos com as glândulas adrenais desmeduladas (Desmedulado n=6). A restrição ocorreu no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ ).

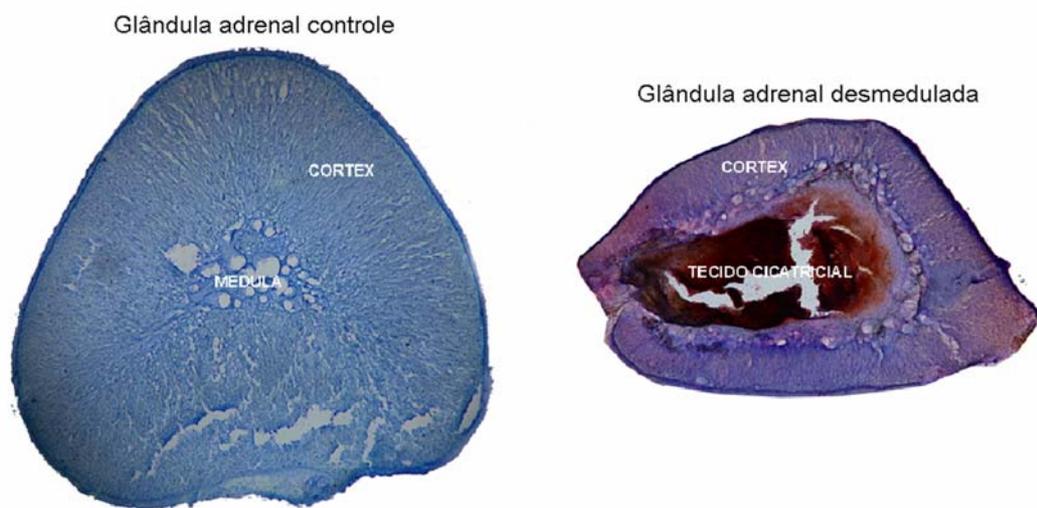


FIGURA 7. Fotomicrografias (aumento 40X) mostrando uma glândula adrenal intacta, de um rato controle, e uma glândula adrenal desmedulada, de um rato em que o tecido medular foi extirpado. Na glândula lesada, pode-se observar a integridade do tecido cortical e que o espaço deixado pela remoção do tecido medular foi preenchido por tecido cicatricial.

### 3. Efeito da administração sistêmica de prazosin, um antagonista $\alpha_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao ER.

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle e um animal tratado com prazosin submetidos ao ER são mostrados na FIGURA 8.

As PAM e FC basais dos animais antes do tratamento com prazosin (0,5 mg/kg i.v.) foram  $94 \pm 5$  mmHg e  $354 \pm 13$  bpm (n=6), respectivamente. O teste t de Student não indicou alterações significativas na PAM (t=0,5097, p=0,6213) ou na FC (t=0,5901, p=0,5682) basais dos animais tratados com prazosin, as quais após o tratamento foram  $94 \pm 6$  mmHg e  $363 \pm 11$  bpm, respectivamente.

O ER causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais controle quanto nos tratados com prazosin. A elevação na PAM dos animais tratados com prazosin foi menor, quando comparada à observada nos animais controles. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,60)}=82,87$ ,  $p<0,0001$ ) e ao fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=58,6$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=13,2$ ,  $p<0,0001$ ), FIGURA 9.

A elevação na FC dos animais tratados com prazosin foi maior quando comparada à observada nos animais controles, sendo que, a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores revelou diferenças significativas para o fator tratamento ( $\Delta$ FC  $F_{(1,60)}=25,03$ ,  $p<0,0001$ ) e o fator tempo ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,60)}=61,87$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os fatores ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,60)}=6,94$ ,  $p<0,0001$ ), (FIGURA 9).

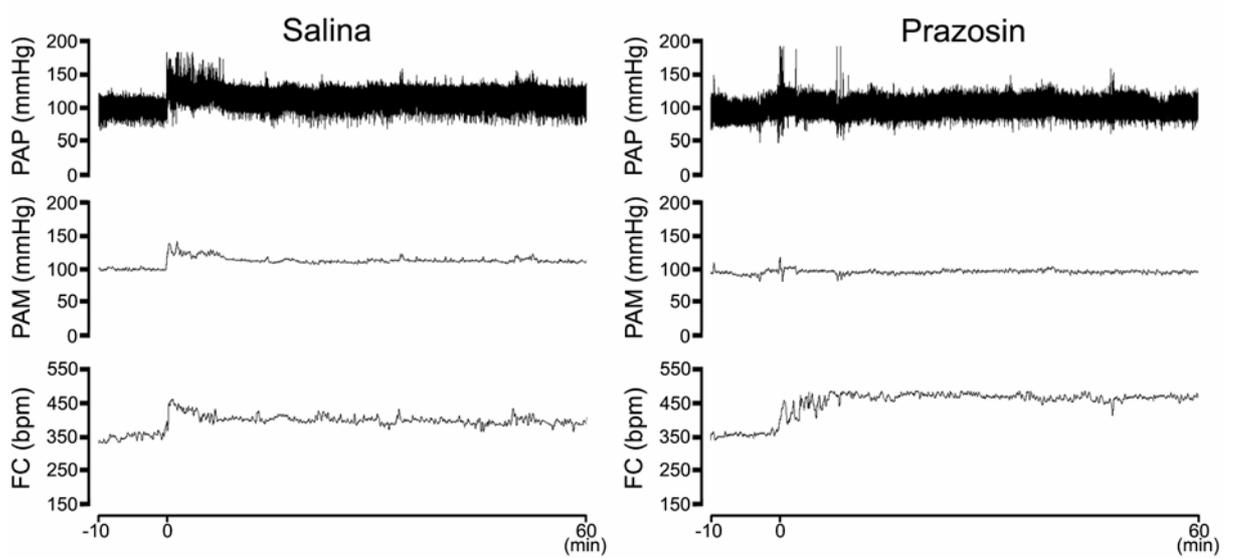


FIGURA 8. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato tratado com prazosin submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

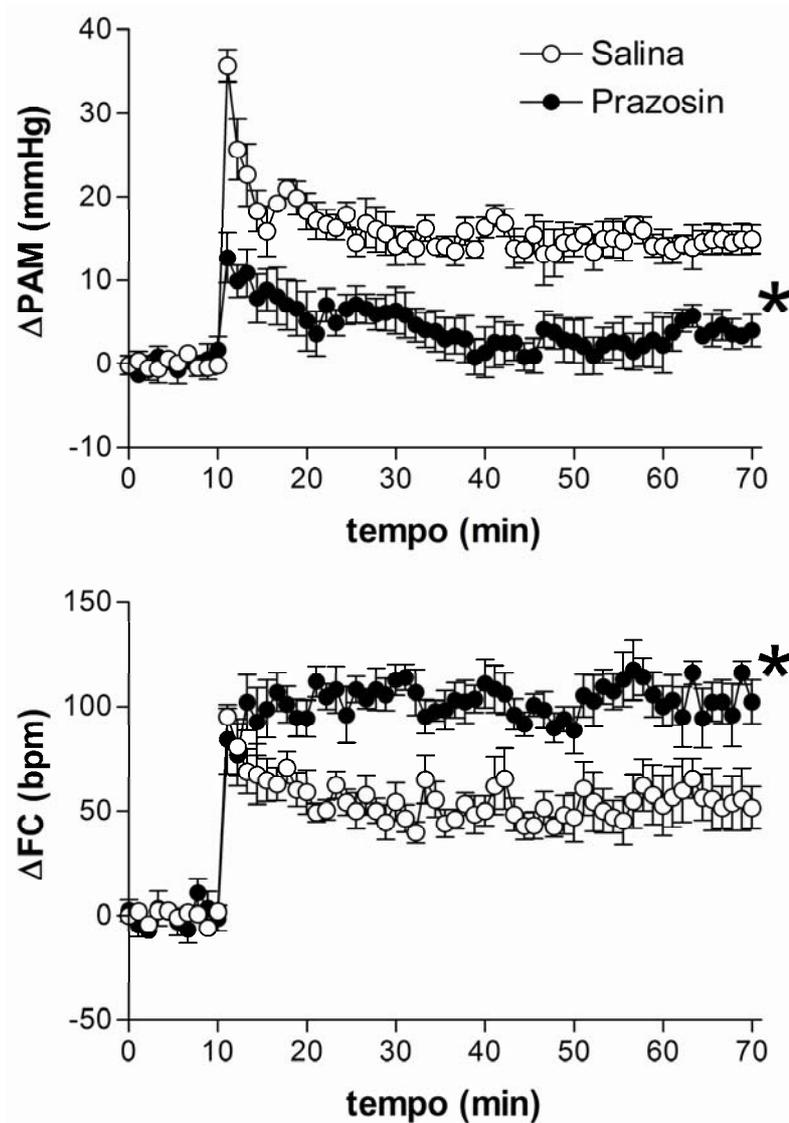


FIGURA 9. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles ( $n=6$ ) e em ratos tratados com prazosin ( $0,5\text{mg/Kg}$ , i.v.,  $n=6$ ). A administração ocorreu no ponto 0 min e a restrição no ponto 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p<0,05$ ).

#### 4. Efeito da desnervação sino-aórtica sobre a resposta cardiovascular ao ER.

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle “falso operado” e de um animal desnervado submetidos ao ER estão mostrados na FIGURA 10.

A PAM e FC basais dos animais “falso operados” foram  $99 \pm 3$  mmHg e  $355 \pm 6$  bpm ( $n=6$ ), respectivamente. A PAM e FC basais dos animais submetidos à desnervação sino-aórtica foram  $103 \pm 8$  mmHg e  $359 \pm 7$  bpm ( $n=5$ ), respectivamente. O teste t de Student indicou que a PAM basal dos animais submetidos à desnervação sino-aórtica foi significativamente maior do que a PAM basal dos animais “falso operados” ( $t=2,44$ ,  $p=,0417$ ). Porém, não houve diferença significativa entre as FC basais dos dois grupos ( $t=1,280$ ,  $p=0,2363$ ).

O ER causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais “falso operados” quanto nos desnervados. A elevação da PAM dos animais desnervados foi maior do que a observada nos animais “falso operados”, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou diferenças significativas quanto ao fator cirurgia ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,54)}=61,13$ ,  $p<0,0001$ ) e ao fator tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,54)}=140,2$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,54)}=6,83$ ,  $p<0,0001$ ), FIGURA 11.

A elevação na FC dos animais desnervados durante o ER maior do que a observada nos animais “falso operados”, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores, indicou diferenças significativas quanto ao fator cirurgia ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,54)}=49,65$ ,  $p<0,0001$ ), e ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,54)}=132,4$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,54)}=8,28$ ,  $p<0,0001$ ), (FIGURA 11).

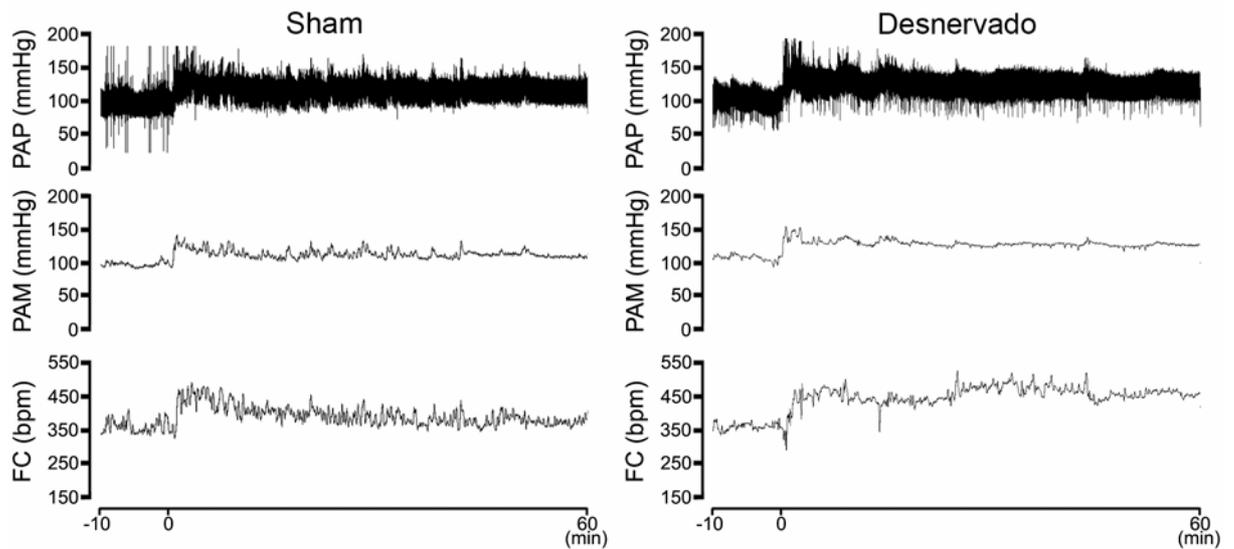


FIGURA 10. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle “falso operado” (Sham) e de um rato desnervado submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

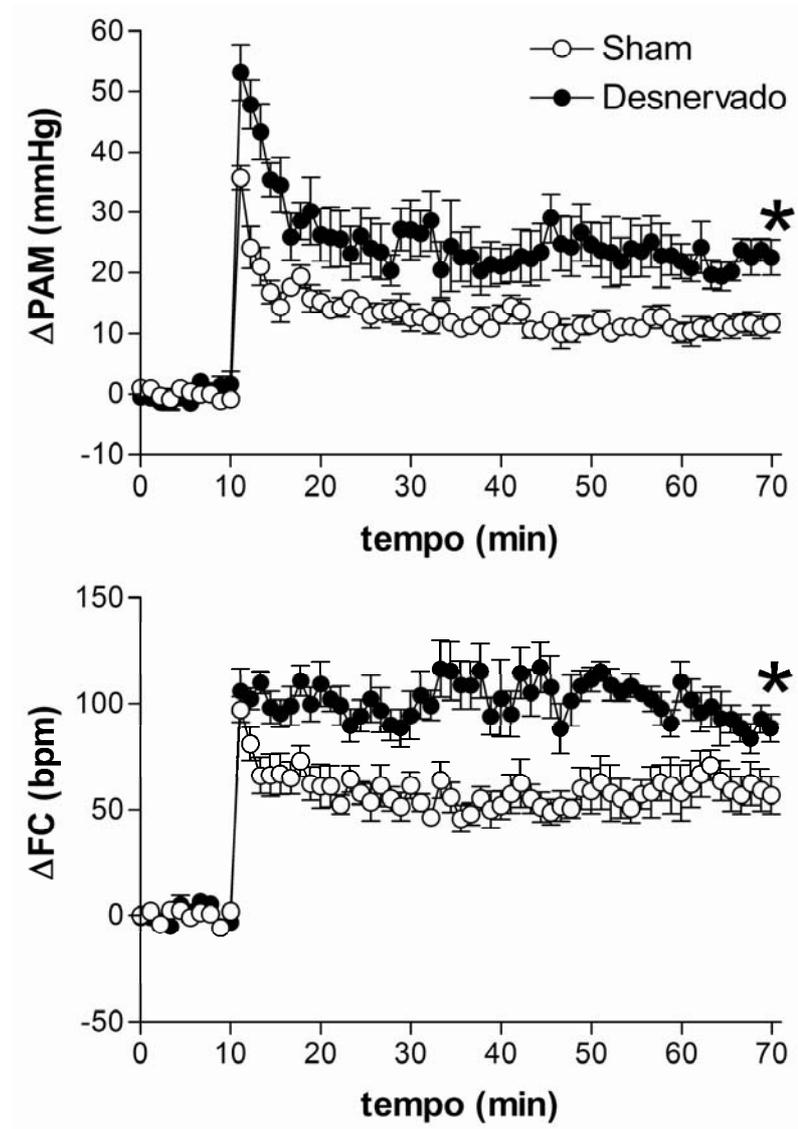


FIGURA 11. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causadas pelo ER em ratos controles “falso operados” (Sham, n=5) e ratos submetidos à desnervação sino-aórtica (Desnervado, n=5). A restrição ocorreu no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ ).

## **5. Efeito da administração sistêmica de metilbrometo de homatropina, um antagonista muscarínico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao ER.**

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle e um animal tratado com metilbrometo de homatropina submetidos ao ER são mostrados na FIGURA 12.

A PAM e FC basais dos animais antes do tratamento com metilbrometo de homatropina (0,2 mg/kg i.v.) foram  $98 \pm 4$  mmHg e  $354 \pm 12$  bpm (n=5), respectivamente. O teste t de Student não indicou alteração significativa na PAM (t=0,842, p=0,7823) e FC (t=1,654, p=0,6852) basais dos animais tratados com metilbrometo de homatropina, as quais após o tratamento foram  $97 \pm 6$  mmHg e  $363 \pm 11$  bpm, respectivamente.

O estresse por restrição causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais controle quanto nos tratados com metilbrometo de homatropina. A elevação na PAM dos animais tratados com metilbrometo de homatropina não foi significativamente diferente quando comparada à observada nos animais controles. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não revelou diferença significativa quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,54)}=3,47$ , p=0,067), mas revelou diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,54)}=76,39$ , p<0,0001), não havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,54)}=0,6498$ , p=0,6628) (FIGURA 13).

A elevação na FC dos animais tratados com metilbrometo de homatropina foi maior quando comparada à observada nos animais controles, sendo que, a aplicação do teste ANOVA de dois fatores revelou diferenças significativas para o fator tratamento ( $\Delta$ FC,  $F_{(1,54)}=11,38$ , p=0,0014) e o fator tempo ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,54)}=82,45$ , p<0,0001). Não houve interação entre os fatores ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,54)}=1,446$ , p=0,2228), FIGURA 13.

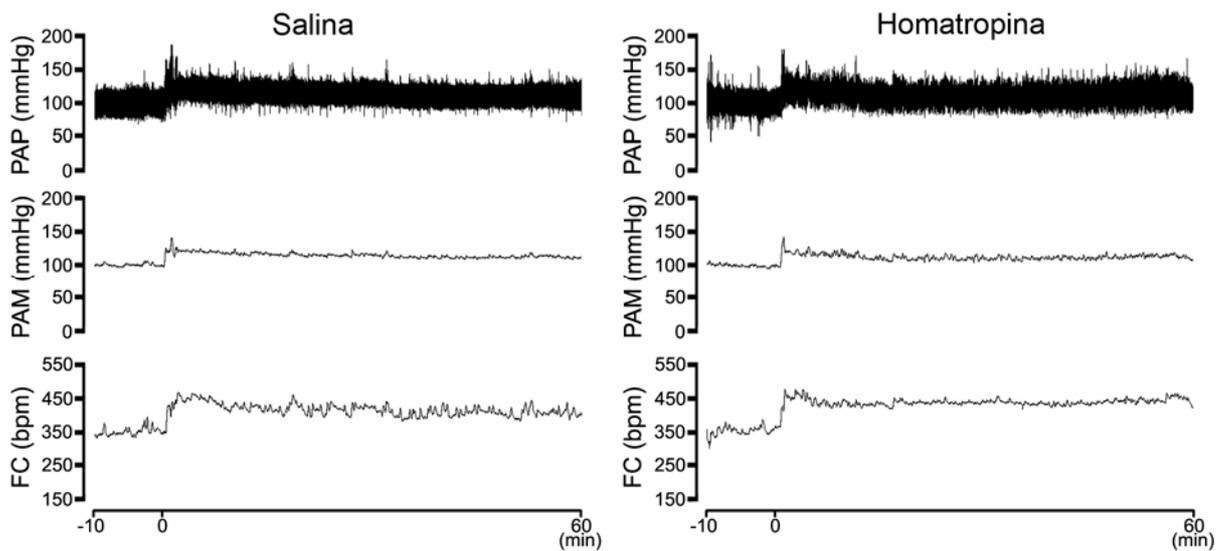


FIGURA 12. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato tratado com metilbrometo de homatropina submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

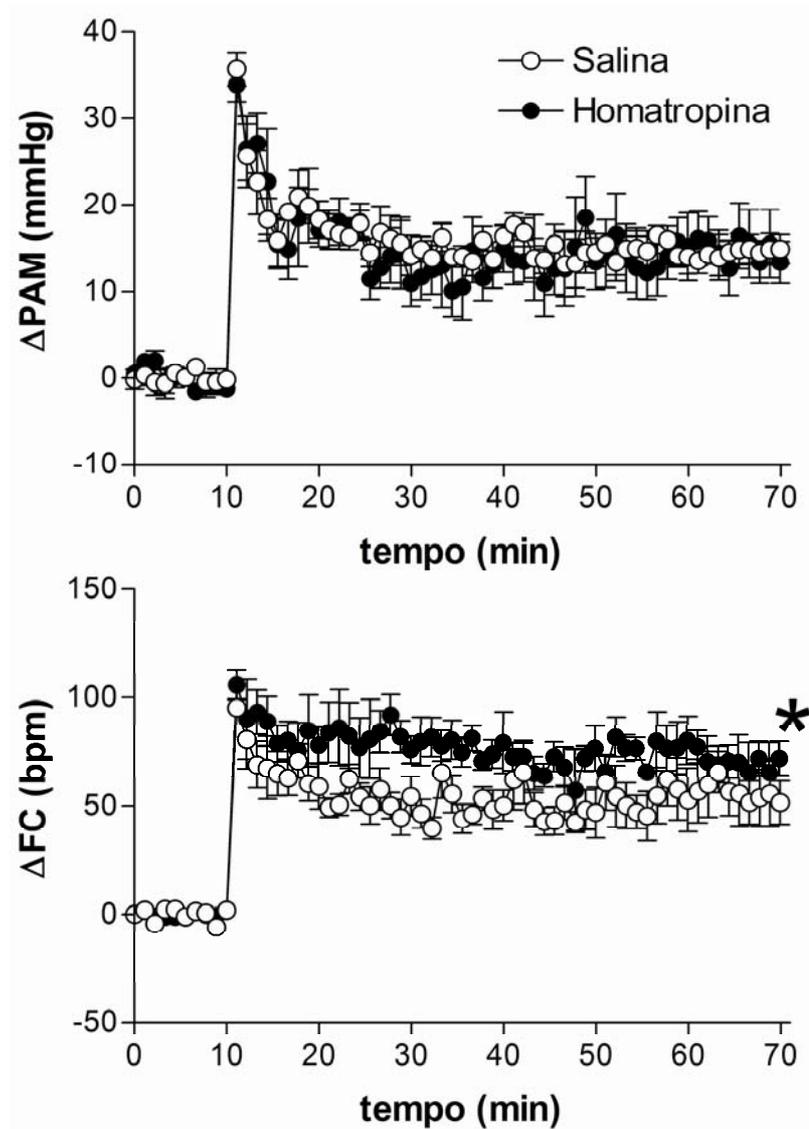


FIGURA 13. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles ( $n=6$ ) e em ratos tratados com metilbrometo de homatropina ( $0,2\text{mg/Kg}$ , i.v.,  $n=6$ ). A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p<0,05$ ).

## 6. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao ER.

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle e de um animal tratado com atenolol 1 mg/Kg submetidos ao ER, são mostrados na FIGURA 14.

As PAM e FC basais dos animais antes da administração de atenolol (1mg/kg i.v.) foram  $96 \pm 3$  mmHg e  $352 \pm 10$  bpm (n=6), respectivamente. O teste t de Student não indicou alteração significativa na PAM ou na FC basais dos animais tratados com atenolol, as quais após o tratamento foram  $97 \pm 3$  mmHg (t=0,8102 p=0,4547) e  $339 \pm 7$  bpm (t=1,144 p=0,3043), respectivamente.

O ER causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais controle quanto nos tratados com atenolol. A elevação na PAM, durante o ER, dos animais tratados com atenolol não foi significativamente diferente daquela observada nos animais controles. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não indicou diferença significativa quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,60)}=0,1056$ , p=0,7464), mas revelou diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=49,89$ , p<0,0001), não havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=0,1994$ , p=0,9615) (FIGURA 15).

A elevação na FC dos animais tratados com atenolol foi reduzida quando comparada à observada nos animais controles, sendo que, a ANOVA de dois fatores revelou diferenças significativas para o fator tratamento ( $\Delta$ FC,  $F_{(1,60)}=107$ , p<0,0001) e o fator tempo ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,60)}=21,54$ , p<0,0001), havendo interação entre os fatores ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,60)}=20,94$ , p<0,0001) (FIGURA 15).

Nos animais tratados com atenolol (2 mg/Kg, i.v.) a PAM e FC basais dos animais foram respectivamente  $96 \pm 4$  mmHg e  $346 \pm 11$  bpm (n=6), antes da administração da droga. A aplicação do teste t de Student não indicou alteração

significativa na PAM ( $t=0,953$ ,  $p=0,7241$ ) ou FC ( $t=1,256$ ,  $p=0,0702$ ) basais dos animais tratados atenolol 2 mg/Kg, as quais após o tratamento foram  $95\pm 3$ mmHg e  $345\pm 11$  bpm, respectivamente.

O ER causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais controle quanto nos tratados com atenolol 2 mg/Kg. A elevação na PAM dos animais tratados com atenolol foi menor quando comparada à observada nos animais controles, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,60)}=5,05$ ,  $p=0,0283$ ) e ao fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=102,3$ ,  $p<0,0001$ ), não havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=0,8282$ ,  $p=0,5347$ ) (FIGURA 16).

A elevação na FC, durante o ER, dos animais tratados com atenolol 2 mg/Kg foi reduzida quando comparada à observada nos animais controles. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ FC,  $F_{(1,60)}=133,1$ ,  $p<0,0001$ ) e ao fator tempo ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,60)}=25,36$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,60)}=2,13$ ,  $p<0,0001$ ) (FIGURA 16).

Nos animais tratados com atenolol (3 mg/Kg, i.v.) a PAM e FC basais dos animais foram  $101\pm 2$  mmHg e  $352\pm 10$  bpm ( $n=6$ ) antes da administração da droga, respectivamente, sendo que o teste t de Student não indicou alterações significantes na PAM ( $t=1,710$ ,  $p=0,2243$ ), e na FC ( $t=1,816$   $p=0,0994$ ) basais dos animais tratados atenolol 3 mg/Kg, as quais após o tratamento foram  $97\pm 4$ mmHg e  $344\pm 11$  bpm, respectivamente.

O ER causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais controle quanto nos tratados com atenolol 3 mg/Kg. A elevação na PAM dos animais tratados com atenolol 3 mg/Kg foi menor quando comparada à observada nos animais

controles. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,60)}=17,34$ ,  $p=0,0001$ ) e ao fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=75,25$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que houve interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=3,55$ ,  $p=0,0100$ ) (FIGURA 16).

A elevação na FC dos animais tratados com atenolol 3 mg/Kg foi menor quando comparada à observada nos animais controles, sendo que, a ANOVA de dois fatores revelou diferenças significativas para o fator tratamento ( $\Delta$ FC  $F_{(1,60)}=115,6$ ,  $p<0,0001$ ) e o fator tempo ( $F_{(5,60)}=19,36$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que houve interação entre os fatores ( $F_{(5,60)}=21,75$ ,  $p<0,0001$ ) (FIGURA 16).

Ao compararmos somente a PAM dos animais tratados com as doses de 1 2 e 3 mg/Kg de atenolol submetidos ao ER, a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou a existência de diferença significativa quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(2,90)}=8,51$ ,  $p=0,0004$ ), e ao fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,90)}=86,40$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,90)}=2,018$ ,  $p<0,0403$ ) (FIGURA 16).

Ao compararmos somente a FC dos animais tratados com as doses de 1 2 e 3 mg/Kg de atenolol submetidos ao ER, a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não indicou diferença significativa quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ FC,  $F_{(2,90)}=0,2212$ ,  $p=0,8020$ ), mas revelou diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,90)}=17,52$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que não houve interação entre os dois fatores ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,90)}=0,326$ ,  $p=1$ ) (FIGURA 16).

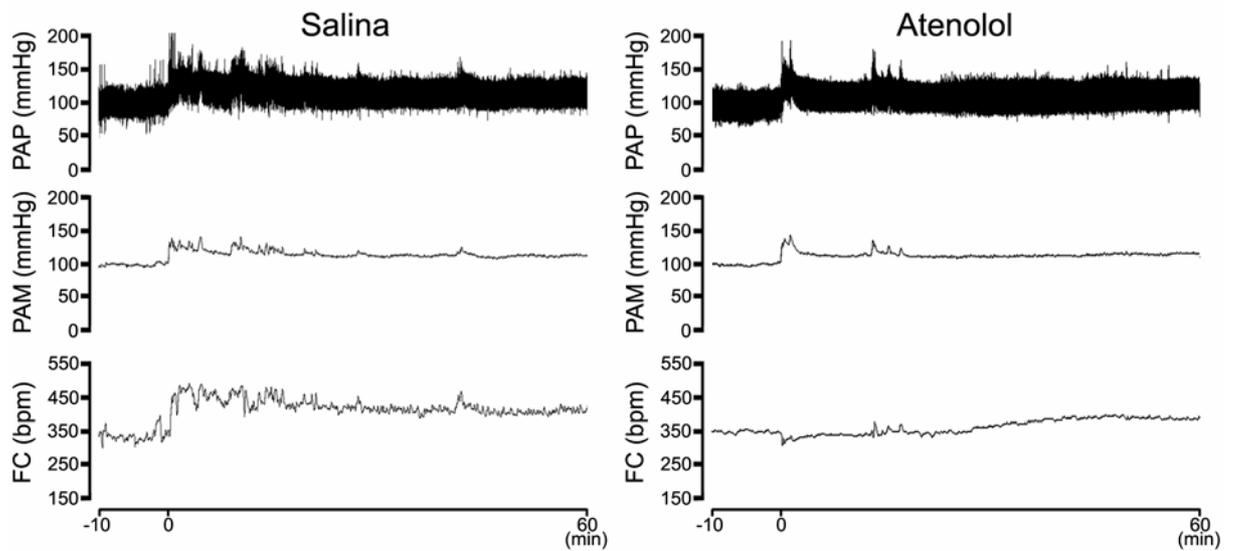


FIGURA 14. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato pré-tratado com atenolol (1mg/Kg i.v.) submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

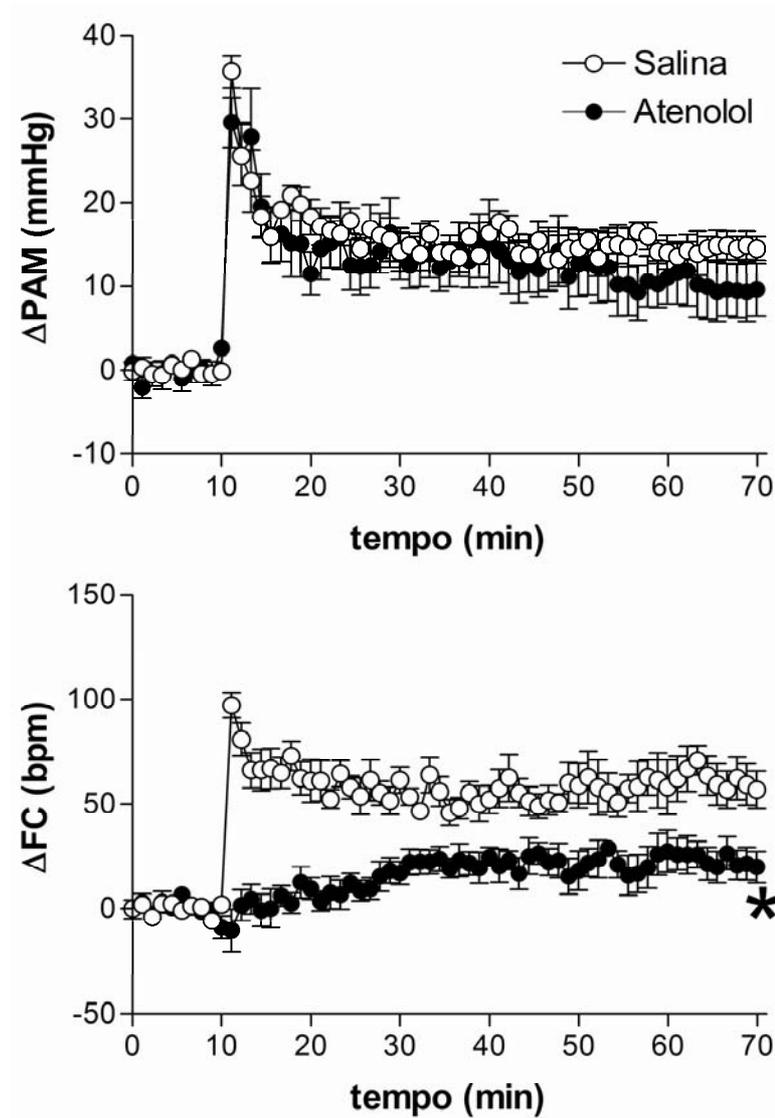


FIGURA 15. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles (n=6) e em ratos tratados com atenolol (1 mg/Kg, i.v., n=6). A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ ).

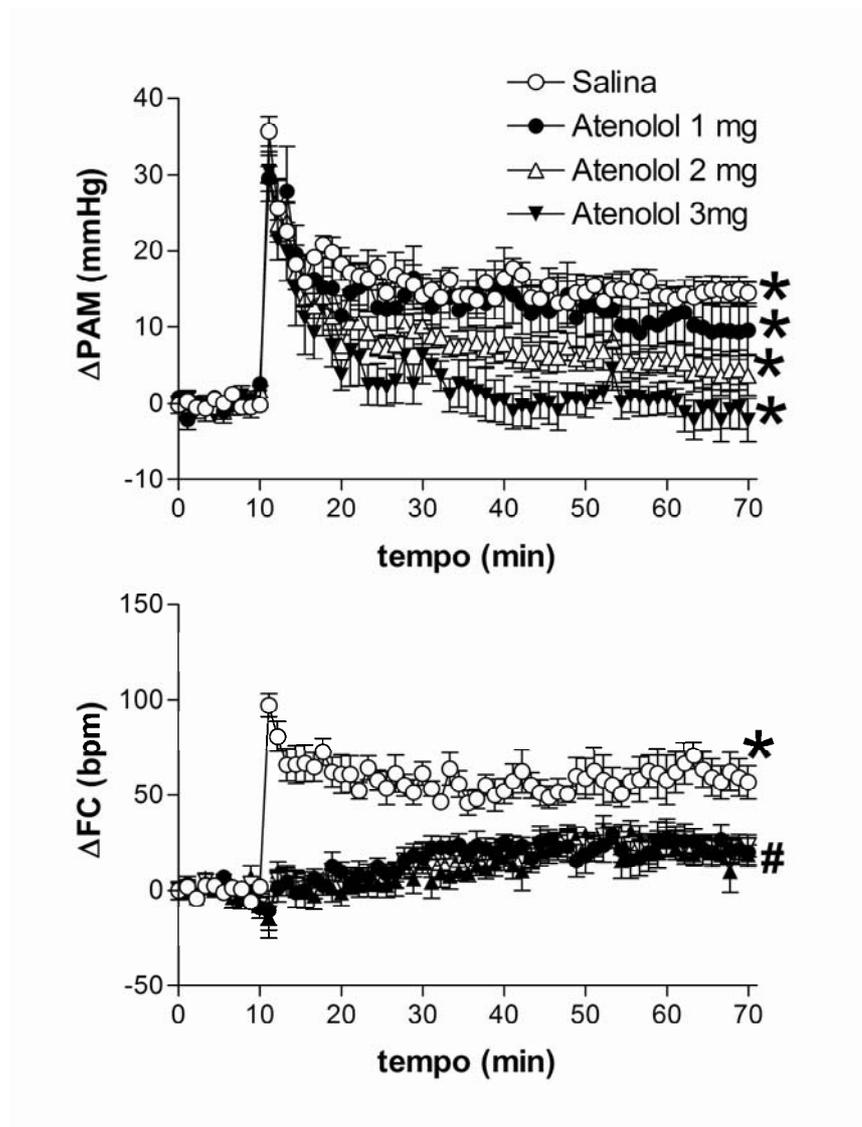


FIGURA 16. Variações na pressão arterial média ( $\Delta$ PAM) e frequência cardíaca ( $\Delta$ FC) em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles (n=6) e em ratos tratados com atenolol nas doses de 1 mg/kg(n=6), 2 mg/Kg(n=6) e 3 mg/Kg(n=6). A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os grupos (ANOVA de dois fatores) e o sustenido (#) indica que não há diferenças significativas entre as FC dos grupos tratados com diferentes doses de atenolol (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ ).

**7. Efeito da administração sistêmica de prazosin, antagonista  $\alpha_1$ -adrenérgico, seguido da administração de atenolol, antagonista  $\beta_1$ -adrenérgico, sobre a resposta cardiovascular ao ER.**

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle e um animal tratado com prazosin 0,5mg/Kg + atenolol 1mg/Kg submetidos ao ER, são mostrados na FIGURA 17.

A pressão PAM e FC basais dos animais antes da administração de prazosin (0,5mg/kg i.v.) e atenolol (1mg/kg i.v.) foram  $91 \pm 3$ mmHg e  $344 \pm 12$ bpm (n=6), respectivamente. O teste t de Student indicou que a administração de atenolol + prazosin reduziu significativamente a PAM basal dos animais, a qual após o tratamento foi  $85 \pm 3$ mmHg (t=5,58, p=0,0051), mas não alterou a FC basal, a qual foi  $342 \pm 11$ bpm. O teste t de Student não indicou alterações significativas na PAM e FC basais dos animais tratados somente com prazosin (0,5mg/kg i.v., n=6) as quais foram  $95 \pm 4$  mmHg e  $355 \pm 10$  bpm, respectivamente. Tampouco nos animais tratados somente com atenolol (1mg/kg i.v.) (n=6), as quais foram  $99 \pm 2$ mmHg e  $344 \pm 7$ bpm, respectivamente.

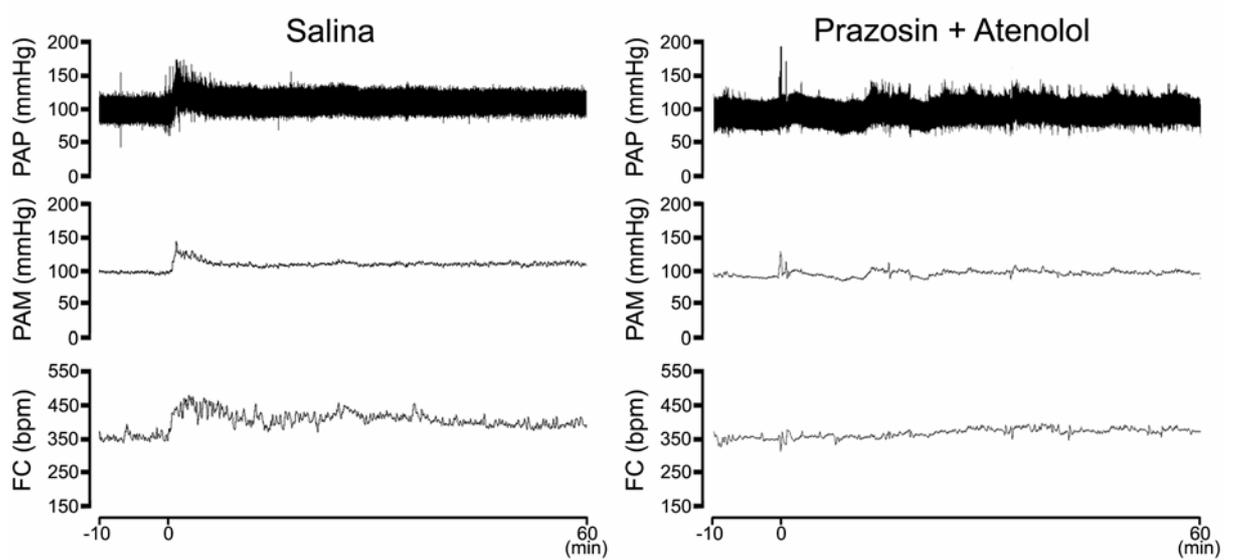
O ER causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais controle (grupo salina + salina, grupo prazosin + salina ou grupo atenolol + salina) quanto nos animais tratados com prazosin + atenolol.

A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou que a elevação na PAM do grupo tratado com prazosin + atenolol, observada durante o ER, foi reduzida significativamente quando comparada à observada no grupo tratado com salina + salina ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,60)}=399,1$ , p<0,0001), bem como diferenças significativas quanto ao fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=102,3$ , p<0,0001), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,60)}=59,56$ , p<0,0001) (FIGURA 23). As elevações na PAM em resposta ao ER do grupo tratado com prazosin + atenolol

também foi reduzida quando comparada a do grupo tratado com atenolol + salina ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,60)}=76,08$ ,  $p<0,0001$ ), e diferenças significantes em relação ao fator tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,60)}=21,76$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que houve interação entre os fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,60)}=11,80$ ,  $p<0,0001$ ). As elevações na PAM em resposta ao ER do grupo tratado com prazosin + atenolol também foi reduzida quando comparada a do grupo tratado com prazosin + salina ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,60)}=17,08$ ,  $p=0,0001$ ), e diferenças significantes em relação ao fator tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,60)}=10,56$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que houve interação entre os fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,60)}=2,64$ ,  $p=0,0314$ ) (FIGURA 18).

A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou que a elevação na FC em resposta ao ER, do grupo tratado com prazosin + atenolol, foi reduzida quando comparada à do grupo tratado com salina + salina ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,60)}=166,1$ ,  $p<0,0001$ ), bem como diferenças significativas quanto ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=41$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=24,72$ ,  $p<0,0001$ ) (FIGURA 17). A elevação na FC em resposta ao ER do grupo tratado com prazosin + atenolol também foi reduzida quando comparada a do grupo tratado com prazosin + salina ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,60)}=195,3$ ,  $p<0,0001$ ), e diferenças significativas quanto ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=36,05$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=20,14$ ,  $p<0,0001$ ) (FIGURA 18).

No entanto, quando foram comparadas as elevações na FC do grupo prazosin + atenolol com as do grupo atenolol + salina, a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não revelou alterações significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,60)}=0,4124$ ,  $p=0,5232$ ), mas indicou a existência de diferenças significativas quanto ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=9,28$ ,  $p<0,0001$ ), não havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=1,183$ ,  $p=0,3282$ ) (FIGURA 19).



(PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato pré-tratado com prazosin (0,5 mg/Kg, i.v.) e atenolol (1 mg/Kg, i.v.) submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

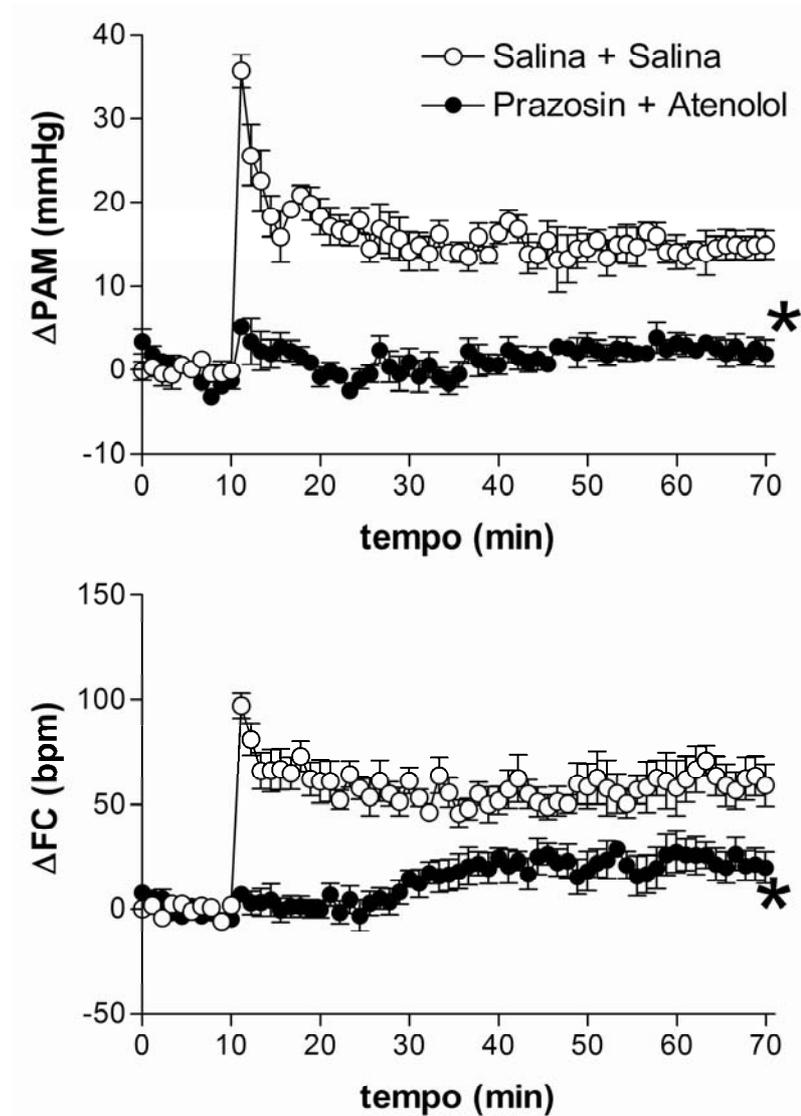


FIGURA 18. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causados pelo ER no grupo controle (n=6) e em ratos tratados com prazosin (0,5 mg/Kg, i.v.) + atenolol (1 mg/Kg) (n=6). A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ ).

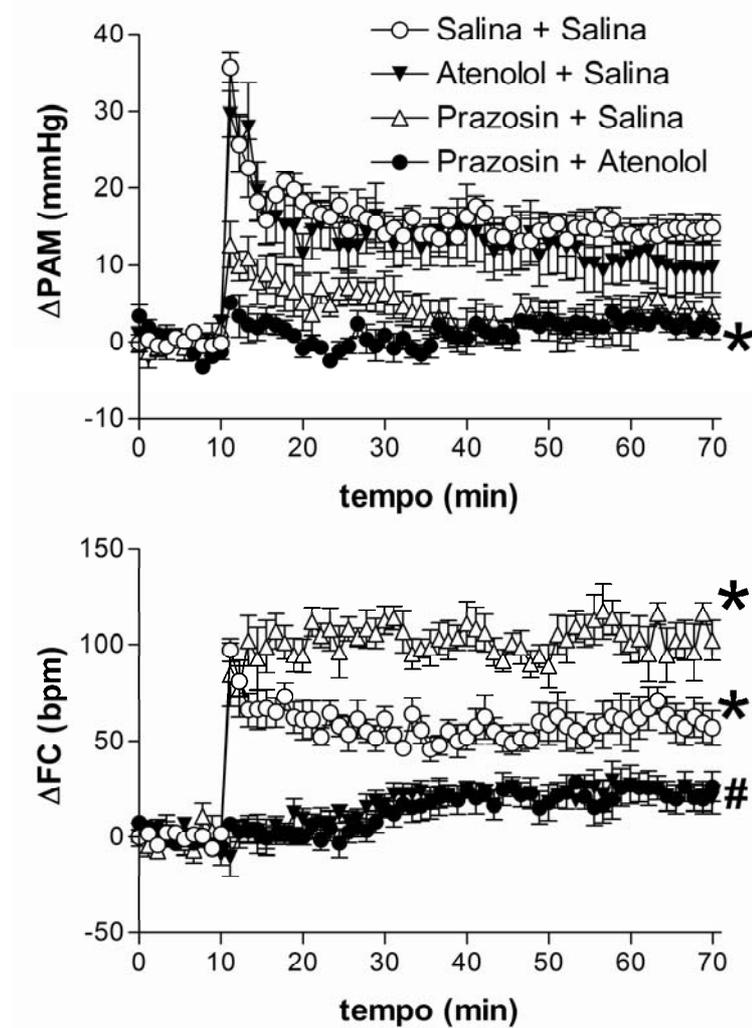


FIGURA 19. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles (grupo salina + salina, n=6); (grupo atenolol 1 mg/Kg+salina, n=6); (grupo prazosin 0,5 mg/Kg + salina, n=6) e em ratos tratados com prazosin (0,5 mg/Kg) + atenolol (1 mg/Kg) (n=6). A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre o grupo indicado e os demais grupos (ANOVA de dois fatores) e o sustenido (#) indica que não há diferenças significativas na FC entre o grupo atenolol + salina e o grupo prazosin + atenolol (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ ).

## **8. Efeito da administração sistêmica de propranolol, um antagonista $\beta$ -adrenérgico não seletivo, sobre a resposta cardiovascular ao ER.**

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle e um animal tratado com propranolol, submetidos ao ER, são mostrados na FIGURA 20.

A PAM e FC basais dos animais antes da administração de propranolol (2 mg/kg i.v.) foram  $92 \pm 3$  mmHg e  $364 \pm 12$  bpm (n=6), respectivamente. A aplicação do teste t de Student não indicou alterações significativas na PAM (t=0,2357 p=0,8196) ou na FC (t=1,551 p=0,1959) basais dos animais tratados com propranolol, as quais foram  $93 \pm 4$  mmHg e  $351 \pm 14$  bpm, respectivamente.

O ER causou elevação da PAM e FC tanto de animais controle quanto nos tratados com propranolol. A elevação na PAM dos animais tratados com propranolol foi menor quando comparada à observada nos animais controles. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou a existência de diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ PAM, F=56,24, p<0,0001) e ao fator tempo ( $\Delta$ PAM, F=92, p<0,0001), sendo que houve interação entre os dois fatores ( $\Delta$ PAM, F=5,89, p=0,0002) (FIGURA 21).

A elevação na FC dos animais tratados com propranolol foi reduzida quando comparada à observada nos animais controles, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores revelou a existência de diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ FC, F=113,6, p<0,0001) e ao fator tempo ( $\Delta$ FC, F=31,29, p<0,0001), sendo que houve interação entre os dois fatores ( $\Delta$ FC, F=22, p<0,0001) (FIGURA 21).

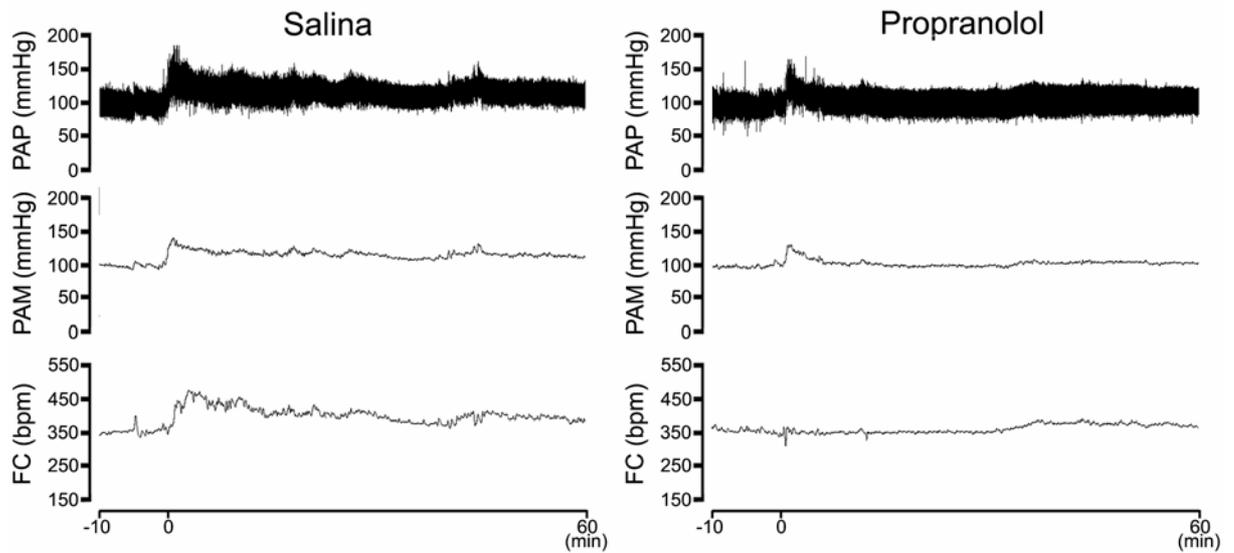


FIGURA 21. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato tratado com propranolol (2 mg/Kg, i.v.) submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

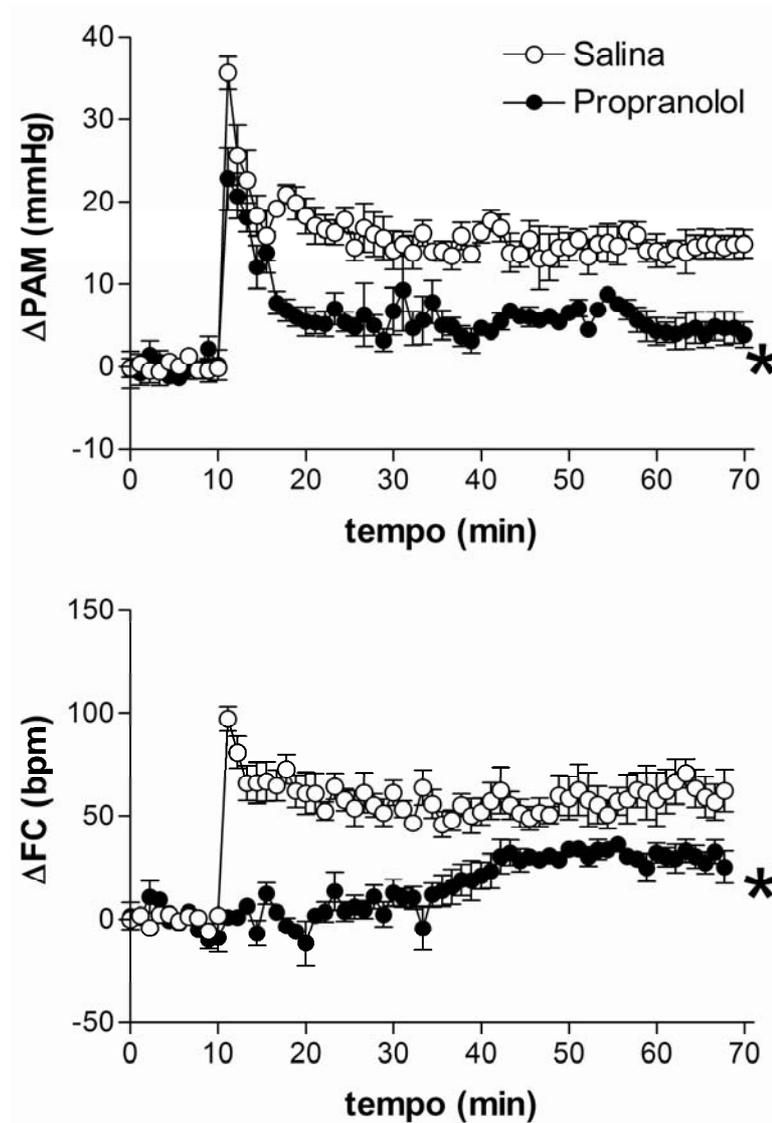


FIGURA 22. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ), em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles ( $n=6$ ) ou pré-tratados com propranolol (2 mg/Kg, i.v.,  $n=6$ ). A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p<0,05$ ).

**9. Efeito da administração sistêmica do antagonista muscarínico não seletivo metilbrometo de homatropina sobre a resposta cardiovascular ao ER em animais tratados com o antagonista  $\beta_1$ - adrenérgico atenolol.**

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle tratado com atenolol (1 mg/Kg) e de um animal tratado com atenolol (1 mg/Kg) + metilbrometo de homatropina (0,2 mg/Kg) submetidos ao ER são mostrados na FIGURA 23.

A PAM e FC basais dos animais antes da administração de atenolol (1 mg/kg i.v.) + metilbrometo de homatropina (0,2 mg/Kg) foram  $97 \pm 2$  mmHg e  $356 \pm 9$  bpm (n=6), respectivamente. A aplicação do teste t de Student indicou que a administração de atenolol + metilbrometo de homatropina não causou alterações significativas na PAM (t=0,541 p=0,7752) e FC (t=1,108, p=0,0975) basais dos animais, as quais após o tratamento foram  $100 \pm 3$  mmHg e  $362 \pm 11$  bpm, respectivamente. Não foram observadas alterações significativas na PAM e FC basais dos animais tratados somente com atenolol (1mg/kg i.v.) (n=6), as quais foram  $98 \pm 1$  mmHg e  $355 \pm 8$  bpm, respectivamente. Também não se observou alterações significativas nos valores de PAM e FC dos animais tratados somente com metilbrometo de homatropina (0,2mg/kg i.v., n=6), as quais foram  $101 \pm 2$  mmHg e  $362 \pm 12$  bpm, respectivamente.

O ER causou elevação na PAM e FC, tanto nos animais controles (grupo salina + salina, grupo atenolol + salina ou grupo homatropina + salina) quanto no grupo tratado com homatropina + atenolol. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou que a elevação na PAM do grupo tratado com homatropina+atenolol não significativamente diferente da elevação observada no grupo tratado com salina+salina ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,54)}=3,21$ ,  $p<0,0788$ ) e indicou diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,54)}=151,8$ ,  $p<0,0001$ ), não ocorrendo interação entre os dois fatores. A resposta de elevação da PAM, causada pelo ER, do grupo tratado com homatropina+atenolol também não significativamente diferente daquela

observada no grupo tratado com homatropina+salina ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,48)}=1.047$ ,  $p=0,3113$ ). Diferença significativa foi observada quanto ao fator tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,48)}=86,65$ ,  $p<0,0001$ ), não havendo interação significativa entre os dois fatores (FIGURA 31). As elevações na PAM em resposta ao ER do grupo tratado com homatropina+atenolol também não foi alterada quando comparada a do grupo tratado com atenolol+salina ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,54)}=0,4839$ ,  $p=0,4897$ ), e diferenças significantes em relação ao fator tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,54)}=49,75$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que não houve interação entre os fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,54)}=0,3277$ ,  $p=0,8941$ ) (FIGURA 24).

A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou que a elevação na FC em resposta ao ER do grupo tratado com homatropina+atenolol foi significativamente reduzida quando comparada à do grupo tratado com salina+salina ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,54)}=105,8$ ,  $p<0,0001$ ), bem como indicou diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,54)}=25,81$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que ocorreu interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=19,18$ ,  $p<0,0001$ ). A elevação na FC em resposta ao ER do grupo tratado com homatropina+atenolol também foi significativamente reduzida quando comparada à do grupo tratado com homatropina+salina ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,48)}=202$ ,  $p<0,0001$ ), havendo diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,48)}=38,42$ ,  $p<0,0001$ ), bem como ocorrência de interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,48)}=27,53$ ,  $p<0,0001$ ) (FIGURA 24).

No entanto, quando comparadas as elevações na FC do grupo homatropina+atenolol com o grupo atenolol+salina, a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não indicou existência de alterações significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,54)}=0,1422$ ,  $p=0,7075$ ), ocorrendo diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,54)}=12,71$ ,  $p<0,0001$ ). Não houve interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,54)}=0,3914$ ,  $p=0,8526$ ), FIGURA 24.

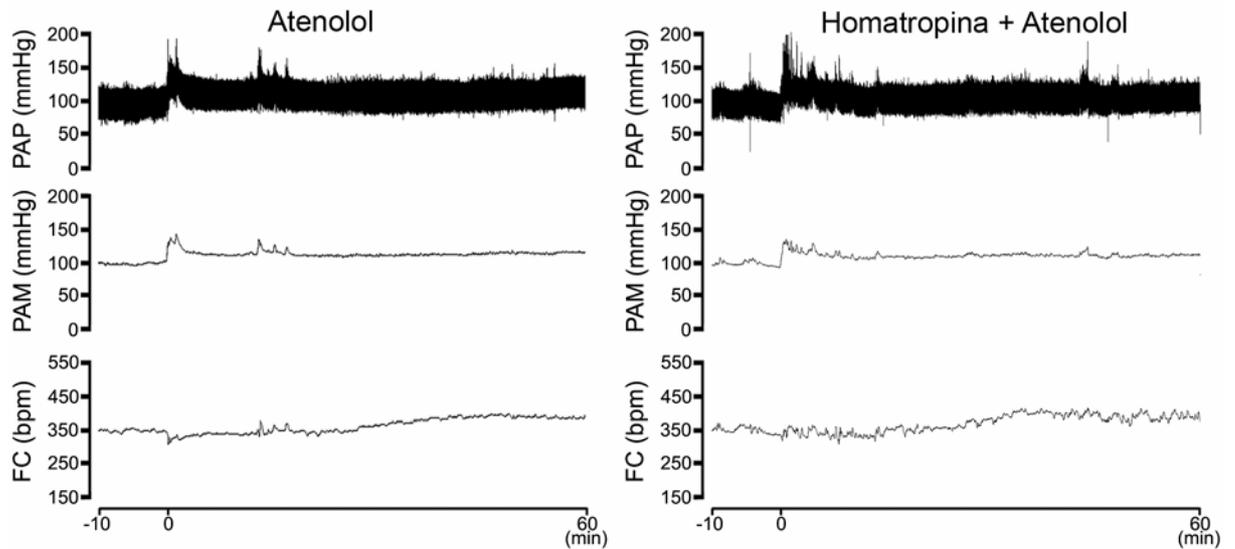


FIGURA 23. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle tratado com atenolol (1mg/Kg, i.v.) e de um rato pré-tratado com atenolol (1mg/Kg, i.v.) e metilbrometo de homatropina (0,2mg/Kg, i.v.) submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

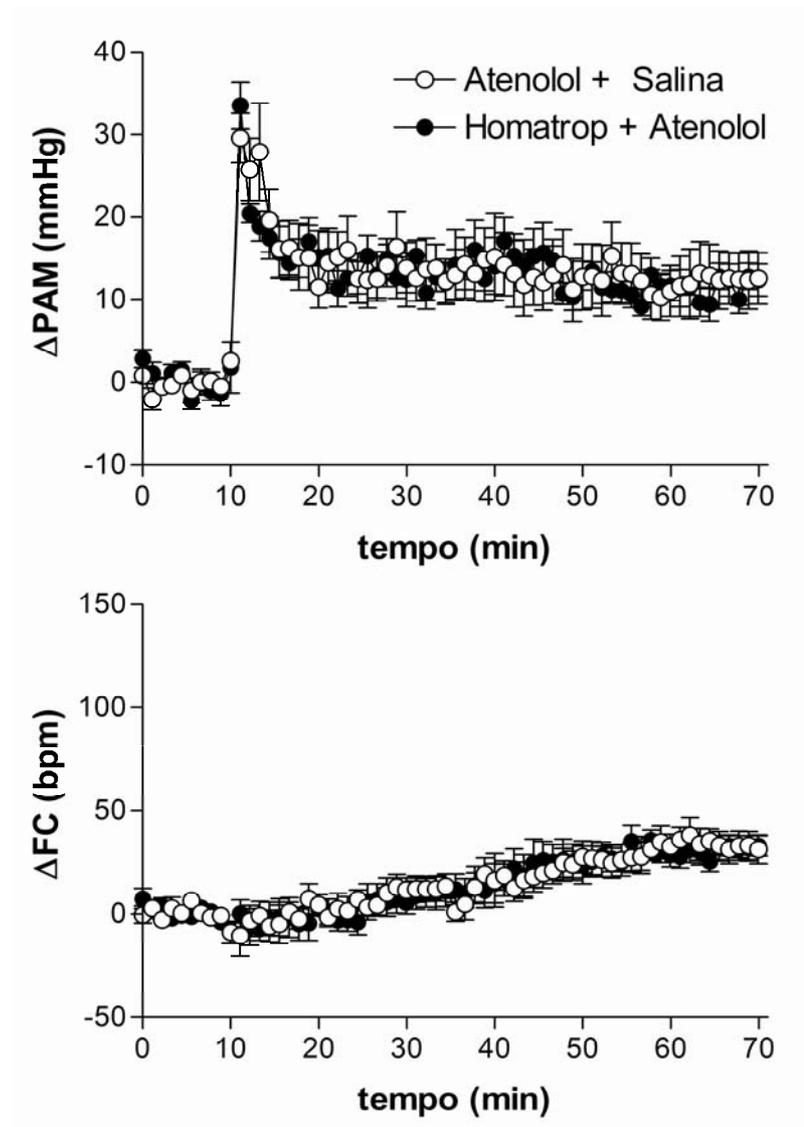


FIGURA 24. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ), em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles (atenolol 1mg/Kg, n=6) ou pré-tratados com metilbrometo de homatropina (0,2mg/Kg, i.v.) e atenolol (1mg/Kg, i.v.), n=6. Não houve diferenças significativas entre os grupos (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ )

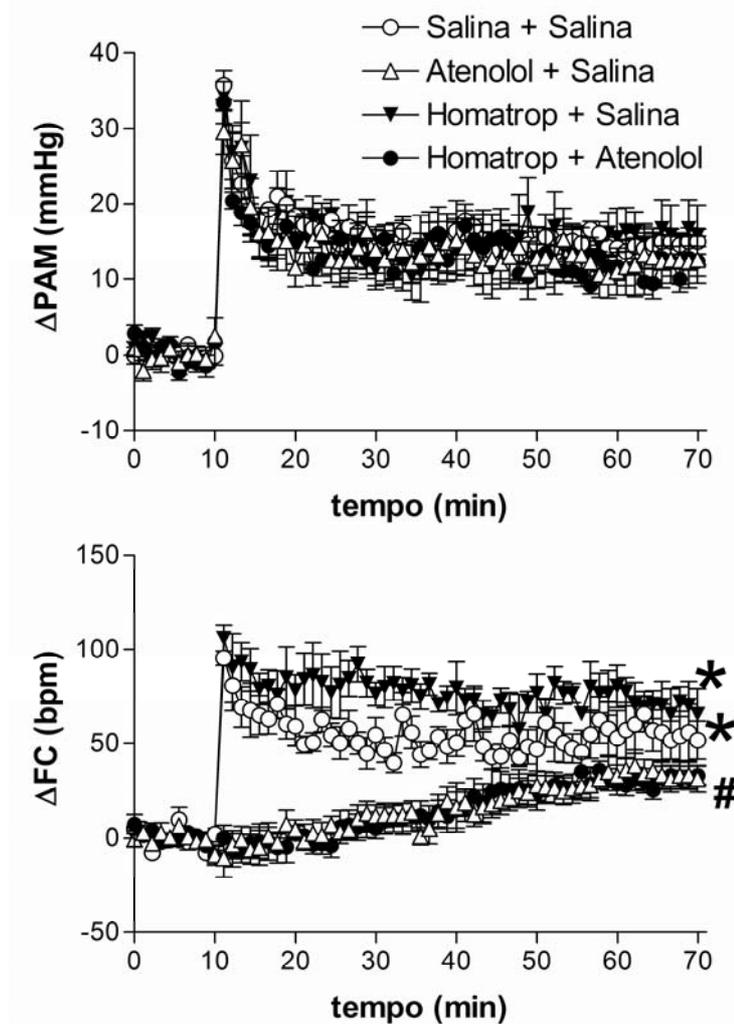


FIGURA 25. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causados pelo ER em ratos controles (grupo salina+salina, n=6); (grupo atenolol 1 mg/Kg+salina, n=6); (grupo homatropina 0,2 mg/Kg+salina, n=6) e em ratos tratados com homatropina (0,2mg/Kg) + atenolol (1mg/Kg) (n=6). A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa. Não houve diferenças significativas entre as PAM dos grupos. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os grupos (ANOVA de dois fatores) e o sustenido (#) indica que não há diferenças significativas na FC entre os grupos atenolol+salina e o grupo homatropina+atenolol (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ )

**10. Efeito da administração sistêmica do antagonista  $\beta$ -adrenérgico não seletivo propranolol, em animais submetidos à desmedulação das glândulas adrenais, sobre a resposta cardiovascular ao ER.**

Registros de PAP, PAM e FC de um animal controle “falso operados” tratado com propranolol e de um animal com as glândulas adrenais desmedulados (DESM) tratado com propranolol submetidos ao ER, são mostrados na FIGURA 26.

A PAM e FC basais dos animais “falso operados” foi  $95 \pm 3$  mmHg e  $349 \pm 6$  bpm ( $n=6$ ), respectivamente. A aplicação do teste t de Student não indicou existência de alterações significativas na PAM e FC basais dos animais “falso operados” após a administração de 2 mg/Kg de propranolol, as quais após o tratamento foram  $93 \pm 4$  mmHg e  $351 \pm 14$  bpm, respectivamente. O mesmo ocorreu com a PAM e a FC basais dos animais cujas glândulas adrenais foram desmeduladas, que antes da administração de propranolol foram  $92 \pm 4$  mmHg e  $354 \pm 10$  bpm ( $n=6$ ) e após o tratamento foram  $91 \pm 3$  mmHg e  $359 \pm 11$  bpm, respectivamente.

O ER causou elevação na PAM e FC nos quatro grupos experimentais (grupo “falso operado” + salina; grupo DESM + salina; grupo “falso operado” + propranolol; grupo DESM + propranolol).

Para a resposta de elevação da PAM, a aplicação do teste de ANOVA de três fatores relevou a existência de diferenças significativas quanto ao fator cirurgia ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,18)}=20,49$ ,  $p<0,0001$ ) e quanto ao fator tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,18)}=24,89$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que ocorreu interação entre os fatores cirurgia e tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,18)}=7$ ,  $p=0,0016$ ). Além disso a análise também indicou a existência de diferença significativa quanto ao fator tempo ( $F_{(5,90)}=163,99$ ,

$p < 0,0001$ ), ocorrendo interação significativa entre os fatores cirurgia e tempo ( $\Delta PAM F_{(5,90)} = 4,74$ ,  $p = 0,0001$ ) e entre os fatores tratamento tempo ( $\Delta PAM F_{(5,90)} = 5,69$ ,  $p < 0,0001$ ), não ocorrendo interação entre os três fatores cirurgia, tratamento e tempo ( $\Delta PAM F_{(5,90)} = 1,30$ ,  $p = 0,269$ ), FIGURA 27.

Na comparação entre o grupo “falso operado” + Salina e o grupo “falso operado” + propranolol, o tratamento com propranolol reduziu a elevação da PAM em resposta ao ER, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou a existência de diferença significativa quanto aos fatores tratamento ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,54)} = 45,35$ ,  $p < 0,0001$ ) e tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,54)} = 84,43$ ,  $p < 0,0001$ ), sendo que houve interação entre os dois fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,54)} = 5,07$ ,  $p = 0,0007$ ), FIGURA 28.

Quando comparamos o grupo DESM + Salina com o grupo DESM + propranolol, o tratamento com propranolol não alterou a elevação da PAM em resposta ao ER, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não indicou a existência de diferenças significativas quanto ao fator tratamento ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,54)} = 3,58$ ,  $p = 0,0546$ ), mas revelou diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,54)} = 68,98$ ,  $p < 0,0001$ ), sendo que não houve interação entre os dois fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,54)} = 1,43$ ,  $p = 0,2274$ ). (FIGURA 28)

Quando comparamos o grupo “falso operado” + Salina com o grupo DESM + Salina, a desmedulação das glândulas adrenais reduziu a elevação da PAM em resposta ao ER, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou a existência de diferenças significativas quanto aos fatores cirurgia ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,60)} = 44,87$ ,  $p = 0,0546$ ) e tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,60)} = 119,8$ ,  $p < 0,0001$ ), sendo que houve interação entre os dois fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,60)} = 5,2$ ,  $p = 0,0005$ ), FIGURA 28.

Quando comparamos o grupo “falso operado” + propranolol com o grupo DESM + propranolol, a desmedulação das glândulas adrenais não alterou a elevação da PAM em resposta ao ER, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não indicou a existência de diferença significativa quanto ao fator cirurgia ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(1,48)}=2,20$ ,  $p=0,144$ ), mas revelou diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,48)}=43,98$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que não houve interação entre os dois fatores ( $\Delta PAM$ ,  $F_{(5,48)}=0,8979$ ,  $p=0,4902$ ), FIGURA 27.

Para a resposta de elevação da FC, a aplicação do teste de ANOVA de três fatores não indicou a existência de diferença significativa quanto ao fator cirurgia ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,18)}=1.81$ ,  $p=0,195$ ), mas revelou diferença significativa quanto ao fator tratamento ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,18)}=59,58$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que não houve interação entre os fatores cirurgia e tratamento ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,18)}=0,002$ ,  $p=0,972$ ). Além disso, indicou a existência de diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,90)}=57,6$ ,  $p<0,0001$ ). Também revelou que não houve interação significativa entre o fator cirurgia e o fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,90)}=1.7$ ,  $p=0,144$ ), mas revelou para os fatores tratamento e tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,90)}=115,55$ ,  $p<0,0001$ ) ou interação entre os três fatores cirurgia, tratamento e tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,90)}=0,75$ ,  $p=0,590$ ), FIGURA 28.

A comparação entre o grupo “falso operado” + Salina e o grupo “falso operado” + propranolol indicou que o tratamento com propranolol reduziu a elevação da FC em resposta ao ER, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores revelou diferenças significativas quanto aos fatores tratamento ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,54)}=170,8$ ,  $p<0,0001$ ) e tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,54)}=44,42$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,54)}=29,95$ ,  $p=0,0007$ ), FIGURA 28.

Quando comparamos o grupo DESM + Salina com o grupo DESM + propranolol, verificamos que o tratamento com propranolol reduziu a elevação da PAM em resposta ao ER, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou a existência de diferenças significativas quanto aos fatores tratamento ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,54)}=56,12$ ,  $p<0,0001$ ), e tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,54)}=10,07$ ,  $p<0,0001$ ), sendo que houve interação entre os dois fatores ( $F_{(5,54)}=6,35$ ,  $p=0,0001$ ), FIGURA 28.

Quando comparamos o grupo “falso operado” + Salina com o grupo DESM + Salina, a desmedulação das glândulas adrenais não alterou significativamente a elevação da PAM em resposta ao ER, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não revelou a existência de diferenças significativas quanto aos fatores cirurgia ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,60)}=1,93$ ,  $p=0,0704$ ) e tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=105,2$ ,  $p<0,0001$ ), não ocorrendo interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,60)}=2,01$ ,  $p=0,2053$ ), FIGURA 28.

Quando comparamos o grupo “falso operado” + Propranolol com o grupo DESM + Propranolol, a desmedulação das glândulas adrenais não alterou a elevação da FC em resposta ao ER, sendo que a aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não indicou a existência de diferenças significativas quanto ao fator cirurgia ( $\Delta FC$ ,  $F_{(1,48)}=1,952$ ,  $p=0,1688$ ), mas revelou diferença significativa quanto ao fator tempo ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,48)}=4,88$ ,  $p=0,0011$ ), sendo que não houve interação entre os dois fatores ( $\Delta FC$ ,  $F_{(5,48)}=0,2969$ ,  $p=0,9122$ ), FIGURA 27.

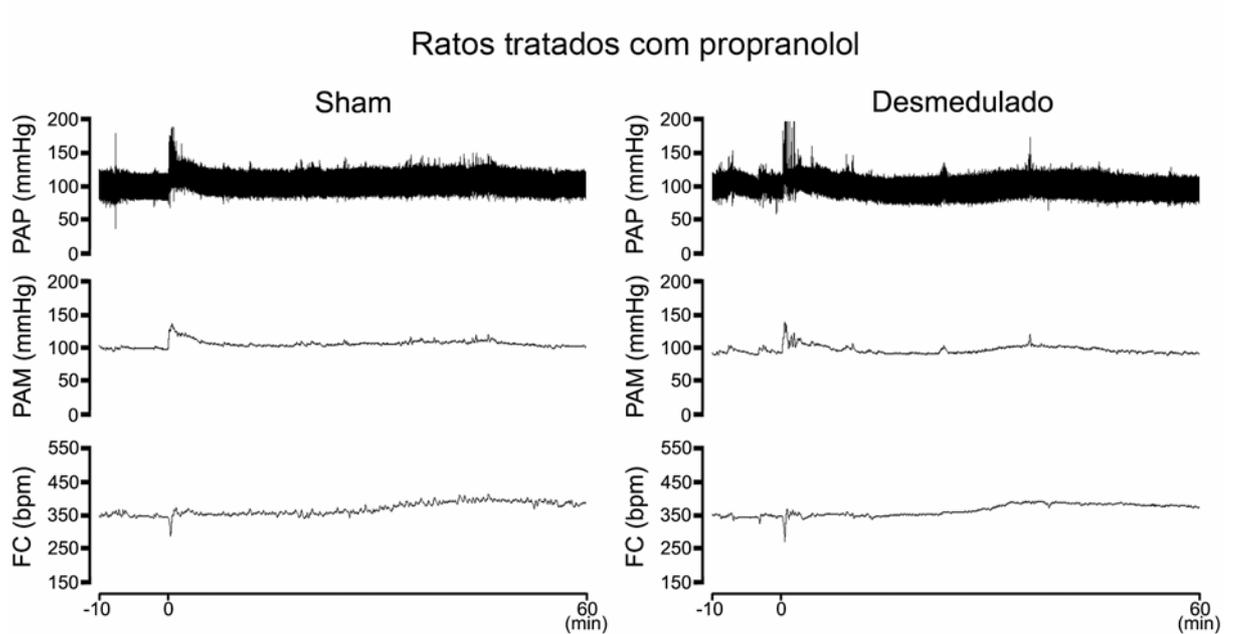


FIGURA 26. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato “falso operado” (“falso operados”), tratado com propranolol e de um rato com as glândulas adrenais desmeduladas (Desmedulado) tratados com propranolol submetidos ao ER, mostrando as alterações cardiovasculares durante o período de restrição de 60 min.

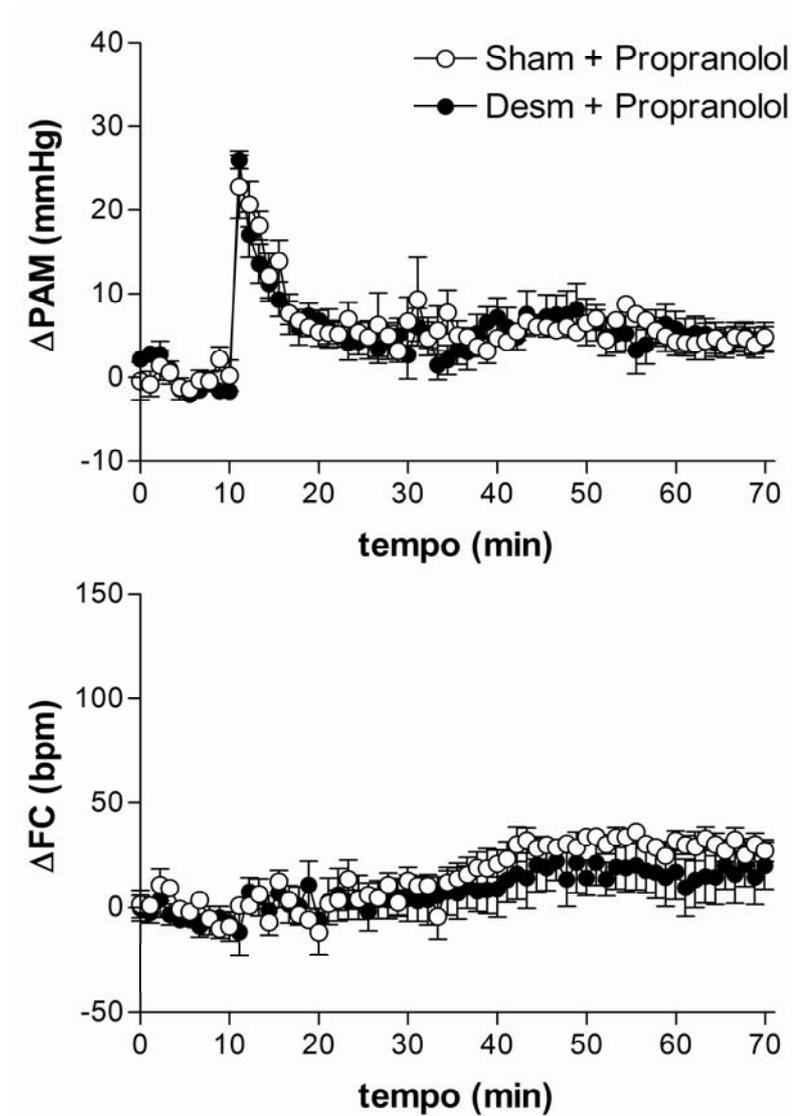


FIGURA 27. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, causados pelo ER em animais “falso operados” (Sham) tratados com propranolol (n=5) e em ratos desmedulados (Desm) tratados com propranolol (n=5). A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa.

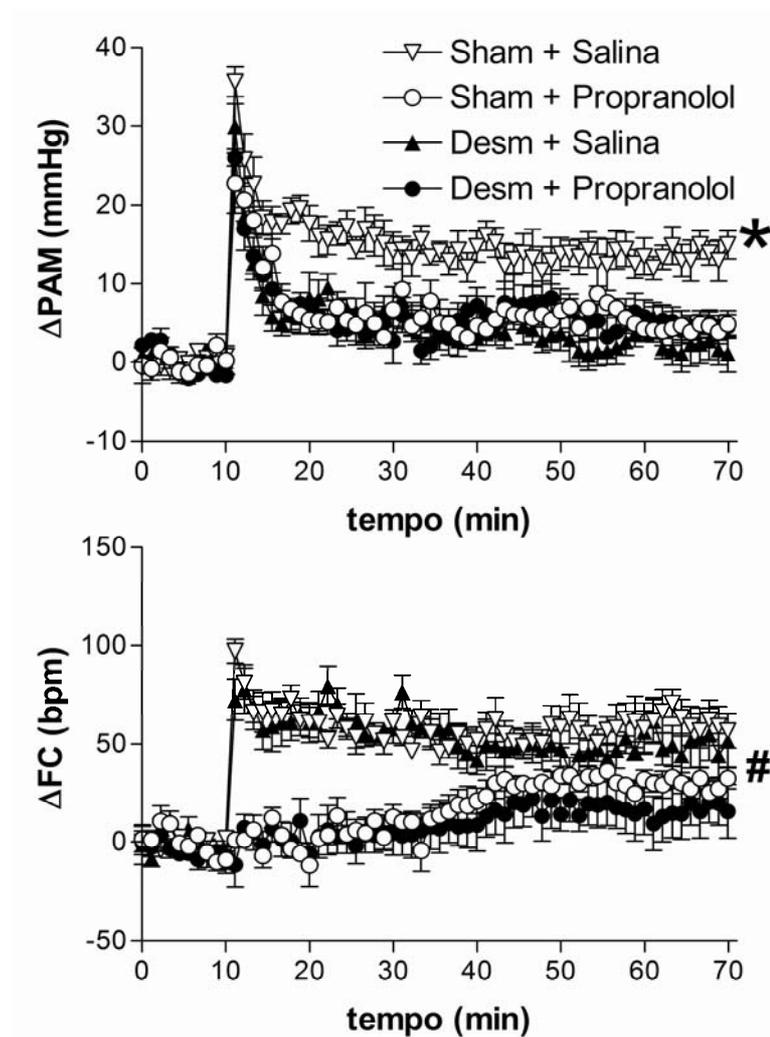


FIGURA 28. Variações na pressão arterial média ( $\Delta$ PAM) e frequência cardíaca ( $\Delta$ FC) em função do tempo, causados pelo ER nos grupos “falso operado” + Salina (n=6); “falso operado” + Propranolol (n=5); Desm + Salina (n=6); e Desm + Propranolol. A administração ocorreu no tempo 0 min e a restrição foi iniciada no tempo 10 min da abscissa. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre o grupo sinalizado e os demais (ANOVA de dois fatores) e o sustenido (#) indica que há diferenças significativas para o fator tratamento, entre os grupos que receberam salina e os grupos que receberam propranolol, mas não há diferenças significativas para o fator cirurgia no efeito dos tratamentos (ANOVA de dois fatores,  $p < 0,05$ )

### **11. Efeito da administração sistêmica de atenolol, um antagonista $\beta_1$ adrenérgicos sobre a pressão arterial e frequência cardíaca ao longo do tempo de animais não estressados.**

Registros de PAP, PAM e FC ao longo do tempo, de um animal controle e um animal tratado com atenolol 1 mg/Kg, são mostrados na FIGURA 29.

As PAM e FC basais dos animais antes da administração de atenolol (1mg/kg i.v.) foram  $98\pm 3$ mmHg e  $352\pm 10$ bpm (n=5), respectivamente. . A aplicação do teste t de Student não indicou a existência de alterações significativas na PAM e na FC basais dos animais tratados com atenolol, as quais após o tratamento, foram  $99\pm 3$  mmHg e  $349\pm 5$  bpm, respectivamente.

A PAM dos animais tratados com atenolol não se alterou ao longo do tempo, quando comparada àquela dos animais controles não tratados. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores não indicou a existência diferenças significativas quanto aos fatores tratamento ( $\Delta$ PAM,  $F_{(1,48)}=0,3051$ ,  $p=0,5841$ ) e tempo ( $\Delta$ PAM,  $F_{(5,48)}=2,14$ ,  $p=0,6132$ ), não ocorrendo interação entre os dois fatores, FIGURA 30.

A FC dos animais tratados com atenolol foi aumentou ao longo do tempo quando comparada àquela dos animais controles que se manteve inalterada ao longo do tempo. A aplicação do teste de ANOVA de dois fatores indicou a existência de diferenças significativas quanto aos fatores tratamento ( $\Delta$ FC,  $F_{(1,48)}=10,07$ ,  $p<0,0001$ ), e tempo ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,48)}=4,65$ ,  $p<0,0001$ ), havendo interação entre os dois fatores ( $\Delta$ FC,  $F_{(5,48)}=4,82$ ,  $p<0,0001$ ), FIGURA 30.

Os valores de PAM e FC de animais controle e animais tratados com atenolol, em diferentes tempos após a administração, são apresentados na TABELA1.

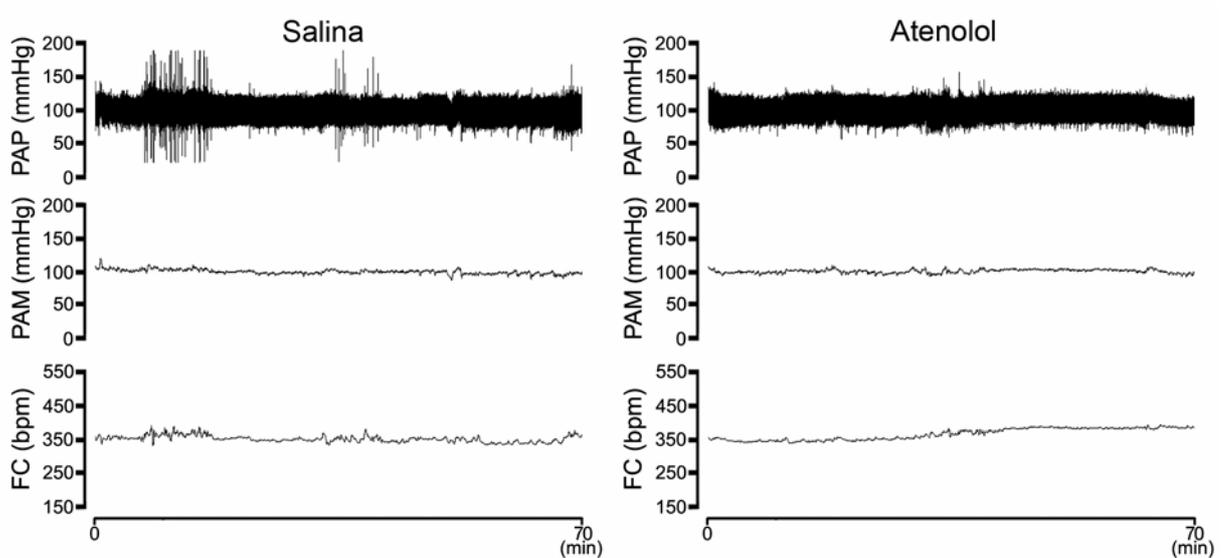


FIGURA 26. Registros de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de um rato controle e de um rato tratado com atenolol, mostrando as alterações observadas na FC dos animais tratados com atenolol, durante o período de 70 min de registro. A administração de atenolol ocorreu no tempo zero da abscissa.

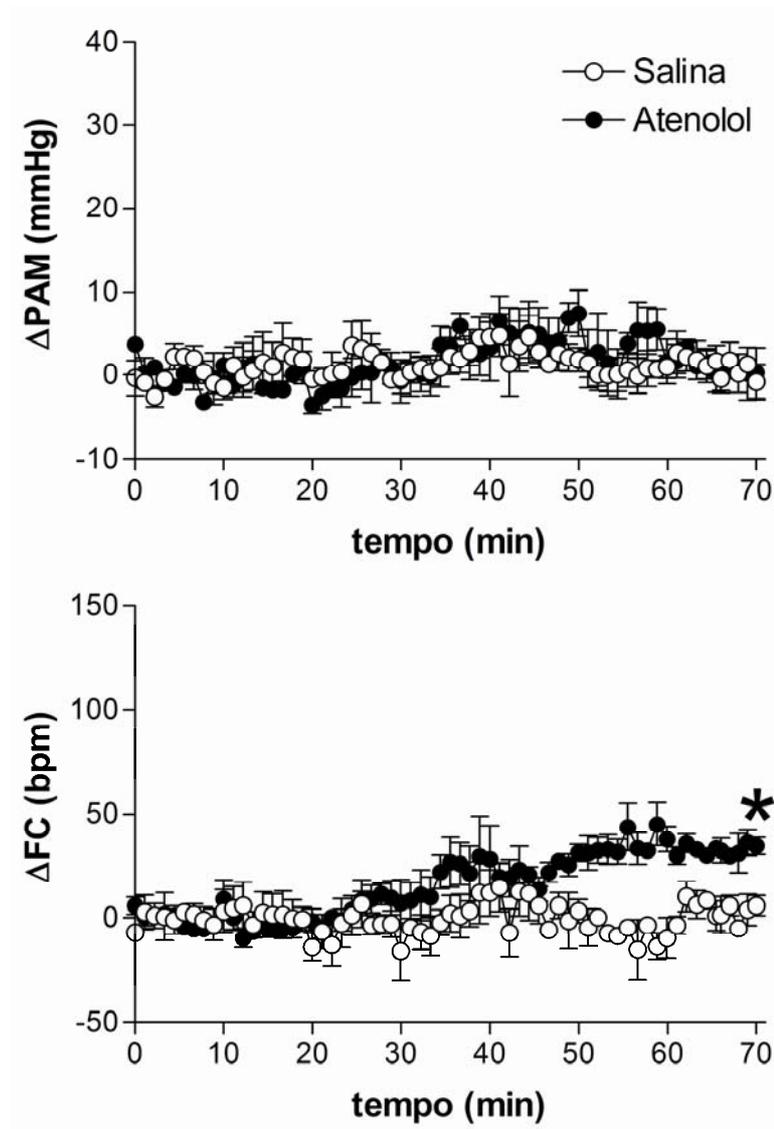


FIGURA 27. Variações na pressão arterial média ( $\Delta PAM$ ) e frequência cardíaca ( $\Delta FC$ ) em função do tempo, em ratos controles ( $n=5$ ) e em ratos tratados com atenolol (1mg/Kg, i.v.,  $n=5$ ) ao longo de 70 min após a administração. O asterisco (\*) indica diferença significativa entre os dois grupos (ANOVA de dois fatores,  $p<0,05$ ).

Tempo \ Tratamento	0 min		10 min		30 min		50 min		70 min	
	PAM	FC	PAM	FC	PAM	FC	PAM	FC	PAM	FC
<b>Salina</b>	100±2	357±5	99±4	365±15	98±3	361±10	100±5	357±8	100±2	363±8
<b>Atenolol</b>	99±2	348±7	100±3	340±7	101±1	368±8	99±2	378±9*	99±1	389±15*

TABELA 1. Pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) de ratos controles não tratados e de ratos tratados com atenolol (1mg/Kg), obtidas em diferentes após a administração de atenolol. Os asteriscos (\*) indicam a existência de diferença significativa entre os dois grupos (teste t de Student,  $p < 0,05$ ).

***DISCUSSÃO***

Existem na literatura diversos estudos que mostram a mediação periférica de respostas cardiovasculares causadas por diferentes modelos de estresse (VAN DEN BUUSE et al., 2001; CARRIVE, 2002; BROTMAN, 2007).

No modelo experimental de ER o animal é submetido a um estímulo aversivo inevitável que agudamente causa tanto alterações comportamentais, tal como déficit de exploração nos braços abertos do modelo comportamental do labirinto em cruz elevado 24 horas após o ER (PADOVAN et al., 2000), quanto alterações cardiovasculares, caracterizadas por elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca observados durante o ER (TAVARES et al 2006, KUBO et al., 2002). Uma vez que diferentes estímulos estressantes podem promover respostas diferentes (PACAK, 2001; GRAEFF, 2007) e levando em consideração a falta de trabalhos na literatura mostrando qual a mediação periférica envolvida na expressão das respostas cardiovasculares ao ER, torna-se relevante o seu estudo.

No rato, a resposta cardiovascular causada pelo ER é caracterizada por elevação da PAM e da FC. A elevação da PAM é resultante de elevação concomitante tanto da PA sistólica quanto da PA diastólica, sem alteração significativa da pressão arterial diferencial.

No tocante às respostas cardiovasculares observadas no modelo de estresse por exposição a um campo aberto e no modelo de estresse associado a medo condicionado ao contexto, estas são decorrentes da ativação no SNA, uma vez que, as respostas cardiovasculares observadas em ambos os modelos foram reduzidas pela administração de um bloqueador ganglionar (VAN DEN BUUSE et al., 2001; CARRIVE, 2002). Para estudarmos a participação do SNA na resposta cardiovascular ao ER fizemos tratamento sistêmico dos animais com o pentolínio,

um ganglioplégico. O pentolínio foi escolhido como ferramenta farmacológica para inibir a eferência do sistema nervoso autônomo por ser um potente bloqueador ganglionar e apresentar efeito prolongado (MATSUMURA et al., 2000).

O tratamento com pentolínio reduziu significativamente a PAM basal, confirmando o bloqueio autonômico. Além disso, o tratamento com pentolínio reduziu significativamente tanto elevação na PAM quanto o aumento na FC causados pelo ER, indicando que essas respostas cardiovasculares são decorrentes de uma ativação do SNA. Esses resultados mostram que como os outros dois modelos animais que geram estresse, medo condicionado e estresse por novidade, o ER também promove suas respostas cardiovasculares através do sistema nervoso autônomo.

Em seres humanos, foi demonstrado que estímulos estressantes causam, juntamente com alterações cardiovasculares, aumento na concentração de catecolaminas plasmáticas, principalmente adrenalina e noradrenalina (FORSMAN et al., 1983; BECKER et al., 1996). No modelo animal de estresse por imobilização forçada, o qual consiste em imobilizar as patas do animal, foi demonstrado que as respostas cardiovasculares também se caracterizaram por elevação da PAM e FC, juntamente com aumento na concentração plasmática de catecolaminas. Nesse modelo, a desmedulação das glândulas adrenais causou redução significativa na elevação da PAM, porém não alterou a resposta de elevação da FC, sugerindo que a manutenção da resposta de elevação na PAM deve-se em parte à liberação de catecolaminas pelas adrenais (MAJEWSKI et al., 1986).

Para estudarmos o envolvimento do componente adrenal do SNA simpático na resposta cardiovascular ao ER, fizemos a desmedulação das glândulas

adrenais de ratos e os submetemos ao ER. Assim como no modelo do estresse por imobilização forçada a desmedulação das glândulas adrenais reduziu significativamente a elevação na PAM, porém não alterou a resposta de elevação da FC ao ER, indicando relevante participação do componente adrenal do sistema nervoso simpático na resposta cardiovascular ao ER e sugerindo ser o componente adrenal importante para a manutenção da resposta da PAM ao ER, sem afetar marcadamente o componente cardíaco da resposta cardiovascular ao ER.

O SNA simpático neuronal exerce sua atividade pressora através da ativação de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos presentes nos vasos sanguíneos (GUYENET, 2006). No modelo de medo condicionado ao contexto, foi demonstrado que a elevação da PAM em resposta ao estresse se dava principalmente por ativação de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos nos vasos sanguíneos, uma vez que, a administração de um bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico reduziu a elevação na PAM em resposta ao estresse (CARRIVE, 2002). Sendo assim, para estudarmos o componente simpático vascular da resposta cardiovascular ao ER, administramos sistemicamente prazosin, um antagonista  $\alpha_1$ -adrenérgico. O tratamento com prazosin reduziu a resposta de elevação na PAM e potencializou a taquicardia em resposta ao ER, indicando que a resposta de elevação da PAM é mediada por receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos da musculatura lisa vascular.

A potencialização da taquicardia em resposta ao ER de animais tratados com bloqueadores  $\alpha_1$ -adrenérgicos também foi observada no modelo do medo condicionado ao contexto (CARRIVE, 2002) e provavelmente seja associada ao fato de que com a redução do aumento da PAM, a ativação dos barorreceptores seja menor, o que levaria a uma menor atividade do componente parassimpático do

barorreflexo cardíaco (vagal), possibilitando uma maior taquicardia desencadeada pelo ER.

Há evidências de que a atividade do barorreflexo está alterada durante situações associadas a estresse, inclusive ao ER (NUNOMURA et al., 1983; YOSHINO et al., 2005). Estes autores relataram que a administração de um agonista  $\alpha_1$ -adrenérgico em ratos submetidos ao ER causa uma resposta bradicárdica reflexa menor do que em animais não submetidos ao ER, ou seja, o ER altera o funcionamento do barorreflexo.

Assim para confirmar essa participação do barorreflexo sobre as respostas cardiovasculares observadas durante o ER, realizamos a exposição de animais submetidos à desnervação sino-aórtica ao ER. Nossos resultados mostram que os ratos desnervados apresentaram um aumento tanto na resposta de elevação da PAM quanto na resposta taquicárdica quando comparados aos animais controle, indicando que a atividade do barorreflexo afeta as respostas cardiovasculares ao ER de forma negativa. Com este procedimento conseguimos observar a resposta cardiovascular ao ER sem a influência do barorreflexo não apenas sobre as respostas cardíacas, mas também sobre o componente vascular. Uma vez que, a ausência do barorreflexo promoveu um grande aumento da resposta taquicárdica, semelhante ao observado nos animais tratados com prazosin, podemos sugerir que a potencialização da resposta taquicárdica observada nos animais tratados com prazosin foi decorrente da não ativação do barorreflexo pela redução da resposta pressora.

Como sabemos, o SNA se divide em sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático. A atividade parassimpática cardíaca tende a aumentar reflexamente através da ativação do barorreflexo como consequência de

aumentos da PA (RESSTEL et al., 2004). Assim, somado aos dados obtidos com o prazosin e com os animais denervados, poderíamos sugerir que o sistema nervoso parassimpático pode estar ativo no coração durante as respostas cardiovasculares observadas no ER. Para testarmos essa hipótese administramos sistemicamente metilbrometo de homatropina, um antagonista muscarínico não seletivo e submetemos os animais ao ER. Assim como a atropina, o metilbrometo de homatropina é um antagonista muscarínico não seletivo, porém difere da atropina quanto à sua lipossolubilidade. Por tratar-se de uma amônia quaternária, o metilbrometo de homatropina apresenta maior dificuldade em atravessar a barreira hemato-encefálica (DONOSO et al., 1975). Assim sendo, foi escolhido por evitar possíveis efeitos causados por bloqueio de receptores muscarínicos no sistema nervoso central.

Os animais tratados com metilbrometo de homatropina apresentaram uma potencialização significativa da resposta taquicárdica sem alterações na resposta de elevação da PAM ao ER. A potencialização da taquicardia observada após o bloqueio da efetuação vagal cardíaca pelo metilbrometo de homatropina reforçou que a ativação simpática cardíaca que pode levar o coração próximo de sua frequência máxima e que o SNA parassimpático se contrapõe a essa ativação simpática. Nossos dados corroboram dados anteriores obtidos com o modelo do medo condicionado ao contexto que mostram que durante as respostas cardiovasculares observadas no modelo do medo condicionado ao contexto o sistema nervoso parassimpático participa negativamente se opondo aos aumentos de frequência cardíaca (CARRIVE, 2006). Neste modelo, assim como no ER, se observou que a administração de um antagonista muscarínico potencializou a resposta taquicárdica causada pelo estresse.

O componente simpático neuronal do SNA possui mecanismos cárdio-estimulatórios diretos, cronotropismo e inotropismo mediados via receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos (BROTMAN, 2007). Assim como foi caracterizado que a atividade parassimpática cardíaca promove um recuo da taquicardia, nós estudamos a participação do componente simpático cardíaco com a administração do antagonista  $\beta_1$ -adrenérgico seletivo atenolol. O tratamento sistêmico com atenolol reduziu a resposta taquicárdica sem alterar a resposta de elevação da PAM, mostrando a participação do componente simpático cardíaco na taquicardia associada ao ER. Novamente nossos dados corroboram dados anteriores da literatura. Tanto no modelo do medo condicionado ao contexto quanto no modelo de estresse do modelo de campo aberto o bloqueio farmacológico dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos por atenolol reduziu a resposta taquicárdica causada pelo estresse (VAN DEN BUUSE et al., 2001; CARRIVE, 2006).

Assim, com os dados apresentados até o presente momento podemos dizer que a ativação simpática é determinante e necessária para que ocorra as respostas cardiovasculares associadas ao ER, mas que atividade do barorreflexo apresenta uma função regulatória sobre essas respostas, caracterizada por uma diminuição da atividade simpática, vascular e cardíaca, e aumento de atividade parassimpática cardíaca. Além disso, esses dados mostram que essa atividade autonômica associada ao ER aparentemente é similar àquelas descritas tanto no modelo do medo condicionado quanto no estresse do modelo de campo aberto.

Entretanto, o tratamento com atenolol apresentaram um aumento progressivo cerca de 30 min após o início da restrição (como mostrado na FIGURA 15). Para verificar se esse efeito tardio era consequência da dose utilizada (1 mg/Kg), foram realizados experimentos utilizando doses maiores de

atenolol. Nas doses de 2 e 3 mg/Kg , pode se observar , além do bloqueio da taquicardia, uma surpreendente redução na elevação da PAM comparados aos animais controle. Tackett et al., (1981) relataram que a administração intracerebroventricular de antagonista  $\beta$ -adrenérgico em animais não estressados foi capaz de reduzir a atividade simpática com concomitante redução da pressão arterial. Como descrito anteriormente que a elevação da PAM durante o ER se deve pelo aumento da atividade simpática, esse efeito causado pelas maiores doses de atenolol poderiam ser decorrentes de uma ação direta no sistema nervoso central, que de acordo com os dados supracitados, poderia promover uma inibição do aumento da atividade simpática e conseqüentemente reduzir o aumento da PAM. Assim, poderíamos atribuir esse efeito sobre a PAM do antagonista  $\beta$ -adrenérgico como sendo apenas um efeito central e não periférico sobre o SNA. Por outro lado, a redução da elevação da PAM em resposta ao ER nas doses maiores de atenolol poderia ser devido a um possível efeito ansiolítico da droga, uma vez que dados da literatura sugerem que os  $\beta$ -bloqueadores apresentam efeito ansiolítico (DAVIDSON, 2006). Esse efeito ansiolítico poderia ser importante nos estudos envolvendo o ER, já que tal modelo de estresse gera ansiedade (PADOVAN et al., 2000). Com relação à ansiedade e alterações cardiovasculares causadas pelo ER, Taylor e colaboradores mostraram que o ansiolítico buspirona, um agonista dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, não altera as respostas cardiovasculares ao ER (TAYLOR et al., 1989), assim como no caso do tratamento com o benzodiazepínico adinazolam, o qual também não alterou as respostas cardiovasculares ao ER (KRIEMAN et al., 1992), mostrando que essas respostas cardiovasculares não são decorrentes da ansiedade gerada pelo modelo.

Porém, o aumento tardio na resposta de FC observado nos animais tratados com a menor dose de atenolol ainda pode ser observado nos animais tratados com as doses maiores, sugerindo que esse aumento tardio não foi decorrente de uma inadequação da dose do antagonista. Todavia, esse evento observado na FC também foi descrito no modelo do medo condicionado ao contexto, em animais tratados com um antagonista  $\beta$ -adrenérgico, mostrando que esse efeito não é exclusivo do ER (CARRIVE, 2006). Segundo o autor, no modelo do medo condicionado, esse efeito poderia ser decorrente de uma redução do componente vagal cardíaco (parassimpático), possivelmente devido a uma fadiga a nível central ou uma inibição gradual pré-juncional do terminal vagal pelos nervos simpáticos no coração. Apesar de essa explicação ser razoável, ela é apenas especulativa, uma vez que o autor não fez experimentos para confirmá-la.

Com relação aos estudos envolvendo modelo de exposição ao campo aberto, os autores não mencionam esse aumento tardio na FC sendo que os mesmos também utilizaram atenolol (VAN DEN BUUSE et al., 2001). Acreditamos que como os registros de PAM e FC deste estudo duraram apenas 20 minutos após a administração de atenolol o efeito sobre a FC pode não ter sido registrado, isso porque tanto em nossos estudos quanto no estudo com o medo condicionado esse efeito tem início cerca de 30 minutos após a administração da droga.

Segundo nossos resultados, os principais componentes da resposta cardiovascular periférica ao ER são o componente simpático vascular e cardíaco. Dados da literatura relatam à importância desses dois componentes da resposta cardiovascular em diferentes modelos de estresse (VAN DEN BUUSE et al., 2001; CARRIVE, 2002). Porém, não há dados quanto ao bloqueio concomitante desses dois componentes. Sendo assim, para estudarmos a participação conjunta dos

componentes vascular e cardíaco do SNA simpático realizamos a administração sistêmica concomitante de prazosin e atenolol.

Os animais tratados com prazosin e atenolol apresentaram uma menor alteração cardiovascular em resposta ao ER quando comparada aos animais tratados com salina. A redução da elevação da PAM foi mais eficaz quando as drogas foram administradas juntas do que somente a administração de prazosin. Isso mostra a importância do débito cardíaco na elevação da PAM em resposta ao ER.

O aumento tardio de elevação da FC em animais submetidos ao ER não foi afetado pelo tratamento concomitante com atenolol e prazosin.

Hall et al. (1991) mostraram que o tratamento com antagonistas  $\beta_1$ -adrenérgicos pode levar a um aumento da FC causada por ativação de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos. Sendo assim, tratamos os ratos com o antagonista  $\beta$ -adrenérgico não seletivo propranolol, para estudar a possível participação de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos no aumento tardio da FC em resposta ao ER. O tratamento sistêmico com propranolol reduziu a resposta de elevação da PAM e a resposta taquicárdica quando comparadas às respostas observadas no grupo controle, assim como as maiores doses de atenolol. Entretanto, o aumento tardio na FC observado foi similar à dos animais tratados com atenolol submetidos ao ER. Esses resultados sugerem que o aumento tardio na FC observado ao longo da restrição, em animais submetidos ao bloqueio de receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos não é decorrente de ativação de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos cardíacos.

Foi descrito que a atividade vagal cardíaca é mais evidente imediatamente após a estimulação dos barorreceptores e que tende a cessar sua influência mais cedo do que o componente simpático (WANG & BORISON, 1947). Partindo

desses resultados, estudamos se o aumento tardio observado na FC poderia ser decorrente de uma redução tardia da atividade do sistema nervoso parassimpático, o que poderia permitir a elevação tardia da FC. Nossa hipótese era de que com o bloqueio prévio dos receptores muscarínicos do coração já no início da resposta ao ER não se observaria o aumento gradual da FC característico dos animais tratados com antagonista  $\beta$ -adrenérgicos, uma vez que a influência do SNA parassimpático estaria bloqueada já ao início da resposta. Assim, realizamos a administração concomitante de metilbrometo de homatropina e atenolol. O tratamento com metilbrometo de homatropina e atenolol não impediu o aumento tardio na frequência cardíaca, indicando que o mesmo não é decorrente de supressão tardia da atividade vagal.

Outra hipótese levantada para tentar explicar esse fenômeno foi que as catecolaminas liberadas pelas glândulas adrenais estavam de algum modo interferindo na resposta dos animais tratados com antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Por tratar-se de antagonistas competitivos, os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos poderiam estar sendo deslocados do receptor pelas catecolaminas liberadas pelas adrenais, situação essa que poderia ser resolvida com aumento da dose. Porém, os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos apresentam efeitos centrais dose dependentes que causam alterações cardiovasculares (TACKETT et al., 1981). Sendo assim, para evitar os possíveis efeitos centrais causados pelo aumento exacerbado da dose de antagonista  $\beta$ -adrenérgico, decidimos verificar se o efeito de uma droga desse grupo na resposta cardiovascular ao ER seria alterado pela desmedulação das glândulas adrenais.

A desmedulação das glândulas adrenais, como no protocolo anterior, reduziu a resposta de elevação da PAM e não alterou a resposta taquicárdica ao

ER dos quando comparamos os animais que foram tratados com salina, confirmando os resultados obtidos anteriormente. Nos animais desmedulados e tratados com propranolol sistemicamente, durante ER observou-se aumento tardio na FC semelhante àquele observado em animais tratados com antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Estes resultados nos mostram que esse efeito de elevação tardia da FC observado nos animais tratados com antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos submetidos ao ER parece não ser decorrente de um deslocamento competitivo dos antagonistas por adrenalina liberada pelas glândulas adrenais.

Até o presente momento havíamos demonstrado que o aumento tardio na FC durante o ER não é dependente de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, não é causado por uma supressão tardia e gradual da atividade vagal cardíaca, nem tampouco por um possível deslocamento competitivo dos antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos por catecolaminas liberadas pelas glândulas adrenais durante o ER.

Sabendo disso, verificamos se o aumento tardio na FC nos animais tratados com antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos era conseqüência do ER ou uma resposta inerente apenas do antagonismo desses receptores. Assim, fizemos a administração de atenolol sistemicamente em ratos que não foram submetidos ao ER e foram deixados em suas caixas por período de 70 min após a administração. Esses ratos tratados com atenolol apresentaram aumento tardio na FC similar aos dos animais tratados e submetidos ao ER, mostrando que esse efeito é inerente à droga e não à exposição ao ER. Assim sendo, tornam-se necessários novos estudos para identificar os mecanismos envolvidos na mediação desta resposta tardia da FC observada em animais tratados com antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

**CONCLUSÃO**

Em conclusão, nossos resultados sugerem que as respostas cardiovasculares observadas durante o ER envolve ativação tanto do sistema nervoso autônomo simpático quanto do parassimpático, sendo influenciada diretamente pela atividade do barorreflexo. Que a magnitude do componente cardíaco dessas respostas é uma resultante de um balanço destes três sistemas. Podemos também concluir que: 1) a elevação da pressão arterial causada pelo ER envolve estimulação tanto do sistema simpático vascular quanto do simpático adrenal, sendo mediada por ativação de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos vasculares; 2) a resposta de aumento da FC observada durante o ER é resultante da ativação do sistema nervoso simpático cardíaco via ativação de receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos; 3) a elevação da pressão arterial causada pelo ER leva à ativação do barorreflexo e conseqüentemente à estimulação do sistema parassimpático vagal, o qual através da ativação de receptores colinérgicos muscarínicos modula a intensidade da resposta cardiovascular ao ER.

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

ALVES, F. H.;CRESTANI, C. C.;RESSTEL, L. B. e CORREA, F. M. Cardiovascular effects of carbachol microinjected into the bed nucleus of the stria terminalis of the rat brain. **Brain Res**, v.1143, Apr 27, p.161-8, 2007.

BECK, C. H. e FIBIGER, H. C. Conditioned fear-induced changes in behavior and in the expression of the immediate early gene c-fos: with and without diazepam pretreatment. **J Neurosci**, v.15, n.1 Pt 2, Jan, p.709-20, 1995.

BECKER, L. C.;PEPINE, C. J.;BONSALL, R.;COHEN, J. D.;GOLDBERG, A. D.;COGHLAN, C.;STONE, P. H.;FORMAN, S.;KNATTERUD, G.;SHEPS, D. S. e KAUFMANN, P. G. Left ventricular, peripheral vascular, and neurohumoral responses to mental stress in normal middle-aged men and women. Reference Group for the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia (PIMI) Study. **Circulation**, v.94, n.11, Dec 1, p.2768-77, 1996.

BROTMAN, D. J.;GOLDEN, S. H. e WITTSTEIN, I. S. The cardiovascular toll of stress. **Lancet**, v.370, n.9592, Sep 22, p.1089-100, 2007.

CARRIVE, P. Cardiovascular and behavioural components of conditioned fear to context after ganglionic and alpha-adrenergic blockade. **Auton Neurosci**, v.98, n.1-2, Jun 28, p.90-3, 2002.

\_\_\_\_\_. Dual activation of cardiac sympathetic and parasympathetic components during conditioned fear to context in the rat. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.33, n.12, Dec, p.1251-4, 2006.

CONTI, L. H.;SHANNON, M. H.;MURRY, J. D. e PRINTZ, M. P. Repeated restraint stress-induced increase in baroreceptor reflex sensitivity: role of corticotropin-releasing factor. **Neuropeptides**, v.35, n.2, Apr, p.71-81, 2001.

CRESTANI, C. C.;ALVES, F. H.;RESSTEL, L. B. e CORREA, F. M. Cardiovascular effects of noradrenaline microinjection in the bed nucleus of the stria terminalis of the rat brain. **J Neurosci Res**, v.85, n.7, May 15, p.1592-9, 2007.

DAMPNEY, R. A. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiol Rev**, v.74, n.2, Apr, p.323-64, 1994.

DAVIDSON, J. R. Pharmacotherapy of social anxiety disorder: what does the evidence tell us? **J Clin Psychiatry**, v.67 Suppl 12, p.20-6, 2006.

DONOSO, A. O. e BACHA, J. C. Role of the blood-brain barrier in the anticholinergic differential effects on LH and prolactin release in proestrous rats. **J Neural Transm**, v.37, n.2, p.155-64, 1975.

FENDT, M. e FANSELOW, M. S. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. **Neurosci Biobehav Rev**, v.23, n.5, May, p.743-60, 1999.

FOLKOW, B. e ELY, D. Importance of the blood pressure-heart rate relationship. **Blood Press**, v.7, n.3, May, p.133-8, 1998.

FORSMAN, L. e LINDBLAD, L. E. Effect of mental stress on baroreceptor-mediated changes in blood pressure and heart rate and on plasma catecholamines and subjective responses in healthy men and women. **Psychosom Med**, v.45, n.5, Oct, p.435-45, 1983.

FUKUMORI, R.;NISHIGORI, Y.;GOSHIMA, Y. e KUBO, T. Contribution of the medial amygdaloid nucleus to the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Neurosci Lett**, v.365, n.2, Jul 22, p.128-31, 2004.

GOEBEL, M. U.;MILLS, P. J.;IRWIN, M. R. e ZIEGLER, M. G. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production after acute psychological stress, exercise, and infused isoproterenol: differential effects and pathways. **Psychosom Med**, v.62, n.4, Jul-Aug, p.591-8, 2000.

GRAEFF, F. G. [Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis]. **Rev Bras Psiquiatr**, v.29 Suppl 1, May, p.S3-6, 2007.

GUERTZENSTEIN, P. G. e SILVER, A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. **J Physiol**, v.242, n.2, Oct, p.489-503, 1974.

GUTTORMSEN, B.;NEE, L.;MAKIELSKI, J. C. e KEEVIL, J. G. Transient left ventricular apical ballooning: a review of the literature. **Wmj**, v.105, n.3, May, p.49-54, 2006.

GUYENET, P. G. The sympathetic control of blood pressure. **Nat Rev Neurosci**, v.7, n.5, May, p.335-46, 2006.

GUYENET, P. G.;HASELTON, J. R. e SUN, M. K. Sympathoexcitatory neurons of the rostroventrolateral medulla and the origin of the sympathetic vasomotor tone. **Prog Brain Res**, v.81, p.105-16, 1989.

HALL, J. A.;PETCH, M. C. e BROWN, M. J. In vivo demonstration of cardiac beta 2-adrenoreceptor sensitization by beta 1-antagonist treatment. **Circ Res**, v.69, n.4, Oct, p.959-64, 1991.

HILTON, S. M. Hypothalamic regulation of the cardiovascular system. **Br Med Bull**, v.22, n.3, Sep, p.243-8, 1966.

HOUDI, A. A.;MARSON, L.;DAVENPORT, K. E. e VAN LOON, G. R. Effects of beta-FNA on sympathoadrenal, cardiovascular, and analgesic responses to DAMPGO at rest and during stress. **Pharmacol Biochem Behav**, v.53, n.4, Apr, p.927-33, 1996.

HSU, H. R.;CHEN, T. Y.;CHAN, M. H. e CHEN, H. H. Acute effects of nicotine on restraint stress-induced anxiety-like behavior, c-Fos expression, and corticosterone release in mice. **Eur J Pharmacol**, v.566, n.1-3, Jul 2, p.124-31, 2007.

HUANG, J. L.;CHIOU, C. W.;TING, C. T.;CHEN, Y. T. e CHEN, S. A. Sudden changes in heart rate variability during the 1999 Taiwan earthquake. **Am J Cardiol**, v.87, n.2, Jan 15, p.245-8, A9, 2001.

HUANG, Q. H.;TAKAKI, A. e ARIMURA, A. Central noradrenergic system modulates plasma interleukin-6 production by peripheral interleukin-1. **Am J Physiol**, v.273, n.2 Pt 2, Aug, p.R731-8, 1997.

IRVINE, R. J.;WHITE, J. e CHAN, R. The influence of restraint on blood pressure in the rat. **J Pharmacol Toxicol Methods**, v.38, n.3, Nov, p.157-62, 1997.

JORGENSEN, H.;KNIGGE, U.;KJAER, A. e WARBERG, J. Serotonergic involvement in stress-induced vasopressin and oxytocin secretion. **Eur J Endocrinol**, v.147, n.6, Dec, p.815-24, 2002.

KAEHLER, S. T.;SINNER, C. e PHILIPPU, A. Release of catecholamines in the locus coeruleus of freely moving and anaesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats: effects of cardiovascular changes and tail pinch. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v.361, n.4, Apr, p.433-9, 2000.

KAPUSTA, D. R.;DAYAN, L. A. e KENIGS, V. A. Nociceptin/orphanin FQ modulates the cardiovascular, but not renal, responses to stress in spontaneously hypertensive rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.29, n.3, Mar, p.254-9, 2002.

KARIO, K.;MATSUO, T.;KOBAYASHI, H.;YAMAMOTO, K. e SHIMADA, K. Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. **J Am Coll Cardiol**, v.29, n.5, Apr, p.926-33, 1997.

KAWASHIMA, T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. **Anat Embryol (Berl)**, v.209, n.6, Jul, p.425-38, 2005.

KRIEGER, E. M. Neurogenic Hypertension In The Rat. **Circ Res**, v.15, Dec, p.511-21, 1964.

KRIEMAN, M. J.;HERSHOCK, D. M.;GREENBERG, I. J. e VOGEL, W. H. Effects of adinazolam on plasma catecholamine, heart rate and blood pressure responses in stressed and non-stressed rats. **Neuropharmacology**, v.31, n.1, Jan, p.33-8, 1992.

KUBO, T.;KANAYA, T.;NUMAKURA, H.;OKAJIMA, H.;HAGIWARA, Y. e FUKUMORI, R. The lateral septal area is involved in mediation of immobilization stress-induced blood pressure increase in rats. **Neurosci Lett**, v.318, n.1, Jan 18, p.25-8, 2002.

KUBO, T.;NUMAKURA, H.;ENDO, S.;HAGIWARA, Y. e FUKUMORI, R. Angiotensin receptor blockade in the anterior hypothalamic area inhibits stress-induced pressor responses in rats. **Brain Res Bull**, v.56, n.6, Dec, p.569-74, 2001.

KURISU, S.;SATO, H.;KAWAGOE, T.;ISHIHARA, M.;SHIMATANI, Y.;NISHIOKA, K.;KONO, Y.;UMEMURA, T. e NAKAMURA, S. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. **Am Heart J**, v.143, n.3, Mar, p.448-55, 2002.

LAM, W.;LOUIS, W. J. e VERBERNE, A. J. Effect of dorsal periaqueductal grey lesion on baroreflex and cardiovascular response to air-jet stress. **J Auton Nerv Syst**, v.53, n.1, May 17, p.35-42, 1995.

LEDOUX, J. E.;IWATA, J.;CICCHETTI, P. e REIS, D. J. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. **J Neurosci**, v.8, n.7, Jul, p.2517-29, 1988.

LOEWY, A. D. Forebrain nuclei involved in autonomic control. **Prog Brain Res**, v.87, p.253-68, 1991.

LOEWY, A. D. e MCKELLAR, S. The neuroanatomical basis of central cardiovascular control. **Fed Proc**, v.39, n.8, Jun, p.2495-503, 1980.

MAJEWSKI, H.;ALADE, P. I. e RAND, M. J. Adrenaline and stress-induced increases in blood pressure in rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.13, n.4, Apr, p.283-8, 1986.

MANION, S. T.;GAMBLE, E. H. e LI, H. Prazosin administered prior to inescapable stressor blocks subsequent exaggeration of acoustic startle response in rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v.86, n.3, Mar, p.559-65, 2007.

MATSUMURA, K.;ABE, I.;TSUCHIHASHI, T. e FUJISHIMA, M. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.278, n.5, May, p.R1314-20, 2000.

MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators. **N Engl J Med**, v.338, n.3, Jan 15, p.171-9, 1998.

\_\_\_\_\_. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. **Brain Res**, v.886, n.1-2, Dec 15, p.172-189, 2000.

MORIGUCHI, S.;OHZURU, N.;KOGA, N.;HONDA, K.;SAITO, R.;TAKANO, Y. e KAMIYA, H. Central administration of a nitric oxide synthase inhibitor causes pressor responses via the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in Wistar rats. **Neurosci Lett**, v.245, n.2, Apr 3, p.109-12, 1998.

MULLER, J. R.;LE, K. M.;HAINES, W. R.;GAN, Q. e KNUEPFER, M. M. Hemodynamic response pattern predicts susceptibility to stress-induced elevation in arterial pressure in the rat. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.281, n.1, Jul, p.R31-7, 2001.

NAKATA, T.;BERARD, W.;KOGOSOV, E. e ALEXANDER, N. Cardiovascular change and hypothalamic norepinephrine release in response to environmental stress. **Am J Physiol**, v.264, n.4 Pt 2, Apr, p.R784-9, 1993.

NOSAKA, S.;INUI, K.;MURASE, S. e MURATA, K. A prejunctional mechanism in midbrain periaqueductal gray inhibition of vagal bradycardia in rats. **Am J Physiol**, v.270, n.2 Pt 2, Feb, p.R373-82, 1996.

NUNOMURA, T.;NAGASAKA, T. e SHIBATA, H. Effects of restraint on baroreflex sensitivity in altering heart rate and heat production in rats. **Jpn J Physiol**, v.33, n.4, p.667-70, 1983.

PACAK, K. e PALKOVITS, M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. **Endocr Rev**, v.22, n.4, Aug, p.502-48, 2001.

PADOVAN, C. M. e GUIMARAES, F. S. Restraint-induced hypoactivity in an elevated plus-maze. **Braz J Med Biol Res**, v.33, n.1, Jan, p.79-83, 2000.

PELOSI, G. G. e CORREA, F. M. Cardiovascular effects of noradrenaline microinjected into the dorsal periaqueductal gray area of unanaesthetized rats. **Eur J Neurosci**, v.22, n.12, Dec, p.3188-94, 2005.

PIROLA, C. J.;BALDA, M. S.;ALVAREZ, A. L.;FINKIELMAN, S. e NAHMOD, V. E. Interaction between acetylcholine and bradykinin in the lateral septal area of the rat brain: involvement of muscarinic receptors in cardiovascular responses. **Neuropharmacology**, v.25, n.12, Dec, p.1387-93, 1986.

REIS, D. J.;GRANATA, A. R.;JOH, T. H.;ROSS, C. A.;RUGGIERO, D. A. e PARK, D. H. Brain stem catecholamine mechanisms in tonic and reflex control of blood pressure. **Hypertension**, v.6, n.5 Pt 2, Sep-Oct, p.117-15, 1984.

RESSTEL, L. B. e CORREA, F. M. Pressor and tachycardic responses evoked by microinjections of L-glutamate into the medial prefrontal cortex of unanaesthetized rats. **Eur J Neurosci**, v.21, n.9, May, p.2513-20, 2005.

RESSTEL, L. B.;JOCA, S. R.;GUIMARAES, F. G. e CORREA, F. M. Involvement of medial prefrontal cortex neurons in behavioral and cardiovascular responses to contextual fear conditioning. **Neuroscience**, v.143, n.2, Dec 1, p.377-85, 2006.

RESSTEL, L. B.;SOUZA, R. F. e GUIMARAES, F. S. Anxiolytic-like effects induced by medial prefrontal cortex inhibition in rats submitted to the Vogel conflict test. **Physiol Behav**, v.93, n.1-2, Jan 28, p.200-5, 2008.

RESSTEL, L. B. M. Anxiolytic-like effects induced by reversible inactivation of the bed nucleus of stria terminalis. **Neuropharmacology**, 2008.

\_\_\_\_\_. Effects of reversible inactivation of the dorsal hippocampus on the behavioral and cardiovascular responses to an aversive conditioned context. **Behavioural Pharmacology**, 2008.

SALGADO, H. C.;BARALE, A. R.;CASTANIA, J. A.;MACHADO, B. H.;CHAPLEAU, M. W. e FAZAN, R., JR. Baroreflex responses to electrical

stimulation of aortic depressor nerve in conscious SHR. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.292, n.1, Jan, p.H593-600, 2007.

SALGADO, H. C. e KRIEGER, E. M. Resetting of the baroreceptor in hypotension in rats. **Clin Sci Mol Med Suppl**, v.3, Dec, p.351s-352s, 1976.

SCOPINHO, A. A.;RESSTEL, L. B.;ANTUNES-RODRIGUES, J. e CORREA, F. M. Pressor effects of noradrenaline injected into the lateral septal area of unanesthetized rats. **Brain Res**, v.1122, n.1, Nov 29, p.126-34, 2006.

SELYE, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v.10, n.2, Spring, p.230-1, 1998.

SMITH, R. F. e DOBSON, H. Hormonal interactions within the hypothalamus and pituitary with respect to stress and reproduction in sheep. **Domest Anim Endocrinol**, v.23, n.1-2, Jul, p.75-85, 2002.

SPYER, K. M. Annual review prize lecture. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. **J Physiol**, v.474, n.1, Jan 1, p.1-19, 1994.

TACKETT, R. L.;WEBB, J. G. e PRIVITERA, P. J. Cerebroventricular propranolol elevates cerebrospinal fluid norepinephrine and lowers blood pressure. **Science**, v.213, n.4510, Aug 21, p.911-3, 1981.

TAVARES, R. F.;ANTUNES-RODRIGUES, J. e DE AGUIAR CORREA, F. M. Pressor effects of electrical stimulation of medial prefrontal cortex in unanesthetized rats. **J Neurosci Res**, v.77, n.4, Aug 15, p.613-20, 2004.

TAVARES, R. F. e CORREA, F. M. Role of the medial prefrontal cortex in cardiovascular responses to acute restraint in rats. **Neuroscience**, v.143, n.1, Nov 17, p.231-40, 2006.

TAYLOR, J.;HARRIS, N.;KRIEMAN, M. e VOGEL, W. H. Effects of buspirone on plasma catecholamines, heart rate, and blood pressure in stressed and nonstressed rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v.34, n.2, Oct, p.349-53, 1989.

TSIGOS, C. e CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **J Psychosom Res**, v.53, n.4, Oct, p.865-71, 2002.

TSUCHIHASHI, K.;UESHIMA, K.;UCHIDA, T.;OH-MURA, N.;KIMURA, K.;OWA, M.;YOSHIYAMA, M.;MIYAZAKI, S.;HAZE, K.;OGAWA, H.;HONDA, T.;HASE, M.;KAI, R. e MORII, I. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. **J Am Coll Cardiol**, v.38, n.1, Jul, p.11-8, 2001.

VAN DEN BUUSE, M.;VAN ACKER, S. A.;FLUTTERT, M. e DE KLOET, E. R. Blood pressure, heart rate, and behavioral responses to psychological "novelty" stress in freely moving rats. **Psychophysiology**, v.38, n.3, May, p.490-9, 2001.

WALKER, P. e CARRIVE, P. Role of ventrolateral periaqueductal gray neurons in the behavioral and cardiovascular responses to contextual conditioned fear and poststress recovery. **Neuroscience**, v.116, n.3, p.897-912, 2003.

WHALEN, E. J.;BATES, J. N.;JOHNSON, A. K. e LEWIS, S. J. Downregulation of propranolol-sensitive beta-adrenoceptor signaling after inhibition of nitric oxide synthesis. **Br J Pharmacol**, v.147, n.7, Apr, p.755-64, 2006.

YOSHINO, K.;HAYAKAWA, M.;NIKI, E. e MATSUOKA, K. Closed-loop analysis of cardiovascular variability in rats under restraint stress. **Auton Neurosci**, v.119, n.1, Apr 29, p.61-6, 2005.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)