

MARIA ONDINA PAGANELLI

**EFEITOS HEMODINÂMICOS AGUDOS DA
BUPROPIONA E DA NICOTINA EM CÃES
ANESTESIADOS**

Campinas

2006

MARIA ONDINA PAGANELLI

**EFEITOS HEMODINÂMICOS AGUDOS DA
BUPROPIONA E DA NICOTINA EM CÃES
ANESTESIADOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Farmacologia.

Orientador: Dr. Heitor Moreno Júnior

Campinas

2006

***FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP***

P14e Paganelli, Maria Ondina
Efeitos hemodinâmicos agudos da bupropiona e da nicotina em cães anestesiados / Maria Ondina Paganelli . Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Heitor Moreno Júnior
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Nicotina. 2. Hipertensão pulmonar. 3. Pressão arterial. 4. Tabaco. 5. Abandono do hábito de fumar. I. Moreno Júnior, Heitor. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador:

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Membros:

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Profa. Dra. Yoko Oshima Franco

Profa. Dra. Soraia Kátia Pereira

Prof. Dr. Miguel Arcanjo Áreas

Prof. Dr. Eros Antonio de Almeida

Programa de Pós-Graduação Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 23/02/2006

DEDICATÓRIA

Ao Chaud e à minha filha Laís,

Obrigada pelo carinho, paciência e compreensão.

Mas, sem o amor de vocês, eu não teria conseguido.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Neuza e William, obrigada pelo apoio, amor e carinho.

Ao meu irmão William Filho e Sheila, obrigada pelo carinho, apoio e incentivo.

À Luiza e Laura, obrigada pelo carinho e amizade.

Ao professor Dr. Heitor Moreno Junior,

Pela sabedoria, pela efetiva orientação e pela contribuição na minha formação científica, mais uma vez, conseguiu transmitir seus ensinamentos e experiências.

Sua amizade incondicional foi o principal estímulo para a concretização deste trabalho.

Professor, obrigada por confiar em mim.

AGRADECIMENTOS

Ao técnico e amigo Joaquim. Além de todo apoio técnico não poderia deixar de dizer que “amigos são para todos os momentos”. Obrigada de coração Joaquim.

Ao técnico Adilson, pelo apoio e amizade tão importantes para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Stephen Hyslop, pela atenção e importante assessoria na revisão do trabalho. Sua contribuição é sempre muito valiosa.

Ao Prof. José Eduardo, pelo apoio e amizade.

Aos amigos Maricene, Luís Cláudio, Walnéia, Juan, Letícia, Valéria e Silvia Elaine, obrigada pelo companheirismo, carinho e amizade.

A todos os amigos do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular obrigada pelo apoio e amizade.

A todos os docentes, alunos e funcionários do Departamento de Farmacologia, pela convivência respeitosa que tivemos.

Ao amigo Luiz Madaleno Franco, pela lealdade, confiança e apoio incondicional.

À Diretoria de Apoio Didático, Científico e Computacional da Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, pelos serviços prestados.

À FAPESP e à UNIMEP pelo auxílio financeiro.

**Eu amo tudo o que foi,
Tudo o que já não é,
A dor que já me não dói,
A antiga e errônea fé,
O ontem que dor deixou,
O que deixou alegria
Só porque foi, e voou
E hoje é já outro dia.**

Fernando Pessoa

LISTA DE ABREVIATURAS	<i>xxi</i>
LISTA DE FIGURAS	<i>xxiii</i>
RESUMO	<i>xxvii</i>
ABSTRACT	<i>xxxiii</i>
 I. INTRODUÇÃO	 39
1.1. Evidências Epidemiológicas	42
1.2. Tabagismo e doenças cardiovasculares	43
1.3. Interrupção do hábito de fumar	43
Tratamento não farmacológico: Aconselhamento	44
Intervenção Farmacológica do hábito de fumar	44
1.4. Efeitos sistêmicos agudos da Nicotina	45
Farmacocinética e farmacodinâmica da Nicotina	45
Efeitos hemodinâmicos da Nicotina	46
Efeitos cardiovasculares agudos da Nicotina	47
1.5. Efeitos sistêmicos agudos da Bupropiona	47
Farmacodinâmica e farmacocinética	47
Efeito do tabagismo sobre o metabolismo da Bupropiona	48
Efeitos Cardiovasculares da Bupropiona	49
Efeitos da Bupropiona em Fumantes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	50
Associação do uso da Bupropiona com Nicotina	51
 II. OBJETIVOS	 53
 III. MATERIAL E MÉTODOS	 57
3.1. Animais	59
3.2. Grupos Experimentais	59
Protocolo I – Obtenção de curva dose-resposta à nicotina e à bupropiona.	60
Protocolo II – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da nicotina e da bupropiona.	60
Protocolo III – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da bupropiona e da associação à nicotina.	62

3.3. Métodos	63
Procedimento Experimental	63
Obtenção dos Parâmetros Hemodinâmicos	67
Análise estatística	68
IV. RESULTADOS	69
4.1. Protocolo I – Obtenção da curva dose-resposta	71
4.1.1. Efeitos hemodinâmicos de doses acumulativas da nicotina.	71
4.1.2. Efeitos hemodinâmicos de doses acumulativas de bupropiona.	74
4.2. Protocolo II – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da nicotina e da bupropiona.	77
4.2.1. Efeitos hemodinâmicos de doses simples de nicotina (75 µg/kg).	77
4.2.2. Efeitos hemodinâmicos de doses simples de bupropiona (3 ou 6 mg/kg)	80
4.3. Protocolo III – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da bupropiona (3 mg/kg) isolada e em associação com a nicotina (75 µg/kg).	83
4.3.1. Efeitos hemodinâmicos de doses individuais de bupropiona e nicotina	83
V. DISCUSSÃO	87
VI. CONCLUSÃO	95
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
VIII. ANEXOS	113
8.1. Dados individuais dos animais	115
8.2. Artigo publicado: Hemodynamic Effects of Bupropion in Antesthetized Dogs	148
8.3. Artigo aceito para publicação no Cardiovascular Toxicology: Hemodynamic Effects of a Combination of Bupropion and Nicotine in Anesthetized Dogs	153

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Área de superfície corporal
bpm	Batimento por minuto
DC	Débito cardíaco
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
E.P.M.	Erro padrão da média
FC	Frequência cardíaca
HAP	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
i.v.	Intravenosa
IC	Índice cardíaco
IMAO	Inibidores da monoamino oxidase
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
nAChRs	Receptores colinérgicos nicotínicos
PAM	Pressão arterial média
PAPM	Pressão arterial pulmonar média
PCP	Pressão capilar pulmonar
PVC	Pressão venosa central
RVP	Resistência vascular pulmonar
RVS	Resistência vascular sistêmica
TRN	Terapia de reposição de nicotina
VPH	Vasoconstrição pulmonar hipóxica

	Pág.
Figura 1: Procedimento experimental realizado em modelo animal cão para avaliação dos parâmetros hemodinâmicos.....	65
Figura 2: Representação esquemática do cateter de Swan-Ganz.....	66
Figura 3: Frequência cardíaca (FC), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM), Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas) e após salina (sal) no grupo controle e após injeção, “ <i>in bolus</i> ”, de 5; 25; 50; 75; 100; 150 e 250µg/kg de nicotina/kg.....	72
Figura 4: Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (basal) e após salina (sal) no grupo controle e após injeção, “ <i>in bolus</i> ”, de 5; 25; 50; 75; 100; 150 e 250µg/kg de nicotina/kg.....	73
Figura 5: Frequência cardíaca (Fc), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM), Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas) e após salina (sal) no grupo controle e após injeção, “ <i>in bolus</i> ”, de 0,01; 0,1; 1; 3 e 10 mg de bupropiona/kg.....	75
Figura 6: Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (bas) e após salina (sal) no grupo controle e após injeção, “ <i>in bolus</i> ”, de 0,01; 0,1; 1; 3 e 10 mg de bupropiona/kg.....	76
Figura 7: Frequência cardíaca (Fc), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM) e Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas), salina (sal) e 1, 10, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após injeção, “ <i>in bolus</i> ”, de salina ou nicotina 75µg/kg.....	78

Figura 8:	Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (bas), salina (sal) e após 1, 10, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após injeção, “ <i>in bolus</i> ”, de salina ou nicotina 75µg/kg.....	79
Figura 9:	Frequência cardíaca (Fc), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM) e Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos da administração de bupropiona nas doses de 3 e 6 mg/kg e salina.....	81
Figura 10:	Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos da administração de bupropiona nas doses de 3 e 6 mg/kg e salina.....	82
Figura 11:	Frequência cardíaca (Fc), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM) e Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos da administração de nicotina 75µg/kg ou salina e 1, 10 e 20 minutos após a administração de bupropiona 3mg/kg ou salina nos grupos Sal/Bup, Sal/Nico, Nico/Bup e Sal/Sal.....	84
Figura 12:	Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos da administração de nicotina 75µg/kg ou salina e 1, 10 e 20 minutos após a administração de bupropiona 3mg/kg ou salina nos grupos Sal/Bup, Sal/Nico, Nico/Bup e Sal/Sal.....	85



RESUMO

O ato de fumar é um hábito com sérias conseqüências para a saúde pública. De acordo com a Organização Mundial de Saúde fumar cigarro é a principal causa de morte cardiovascular e doenças respiratórias. Dados epidemiológicos mostram que durante os próximos 20 anos as doenças cardiovasculares serão a principal causa de morte do mundo. Além disso, a doença pulmonar obstrutiva crônica é a quarta principal causa de morte nos Estados Unidos da América. O tabagismo é considerado o principal fator de risco no desenvolvimento destas doenças. Por outro lado, a interrupção do hábito de fumar reduz o risco de doenças cardiovasculares. A bupropiona, utilizada inicialmente como antidepressivo, vem sendo usada como terapia para cessar o hábito de fumar e o seu êxito não supera o índice de 30%. Os poucos estudos existentes sobre o uso simultâneo da bupropiona com a nicotina apontam para resultados mais satisfatórios do abandono do hábito de fumar num período de seis meses. Contudo, pouco se sabe sobre os efeitos cardiovasculares dessa associação farmacológica. O objetivo deste estudo foi avaliar os parâmetros cardiovasculares da bupropiona isolada e em associação com a nicotina em cães anestesiados. Nos primeiros dois estudos os parâmetros hemodinâmicos da bupropiona com doses simples de 3 e 6 mg/kg e em doses acumulativas foram investigados. A bupropiona administrada em injeções “*in bolus*” (3 ou 6 mg/kg) ou em doses acumulativas de 0,01; 0,1; 1; 3 e 10 mg/kg mostraram aumento significativo da pressão arterial pulmonar média e índice de resistência vascular pulmonar. Estes resultados mostram que a bupropiona pode elevar a pressão pulmonar. Na terceira fase do estudo, utilizando a mesma metodologia, foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos da bupropiona (3 mg/kg), administrada em injeções “*in bolus*”, isolada e em associação com a nicotina (75 µg/kg). A bupropiona

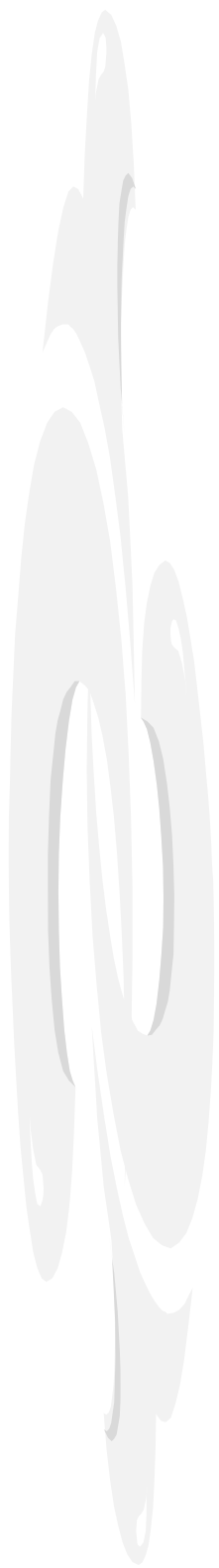
sozinha ou associada com a nicotina não alterou significativamente o índice cardíaco (IC; 4.7 ± 0.2 vs 4.3 ± 0.1 e 3.5 ± 0.3 vs 3.4 ± 0.3 L/min/m², respectivamente; média $\pm$ S.E.M.) e a pressão arterial média (PAM; 134 ± 5.0 vs 145 ± 11.0 e 118 ± 5.0 vs 133 ± 10.5 mmHg, respectivamente). No entanto, houve aumento significativo na pressão arterial pulmonar média (PAPM; 20 ± 0.8 vs 25 ± 1.6 e 18 ± 1.3 vs 25 ± 1.6 mmHg, respectivamente; $p < 0.05$) e no índice de resistência vascular pulmonar (IRVP; 194 ± 11 vs 272 ± 21 e 206 ± 32 vs 307 ± 42 dina.s/cm⁵/m², respectivamente; $p < 0.05$). Em conclusão, a presente investigação demonstrou que a administração aguda somente com bupropiona ou bupropiona associada com nicotina não alterou significativamente a circulação sistêmica. Porém, observou-se que o aumento significativo da PAPM e IRVP na circulação pulmonar pode elevar a pressão pulmonar.



ABSTRACT

The act of smoking is a habit with serious consequences for the public health. According to the World Organization of Health to smoke cigarette is the main cause of cardiovascular death and breathing diseases. Epidemical data show that for the next 20 years, cardiovascular diseases will be the main cause of death in the world. Besides, chronic obstructive pulmonary disease is the forth main death cause in United States of America. Smoking is considered the main risk factor for the development of these diseases. On the other hand the interruption or cessation of smoking reduces the risk of cardiovascular diseases. Bupropion, initially used as an antidepressant, has also been used as an anti-smoking agent, with a success rate of $\leq 30\%$. Studies on the simultaneous use of nicotine and bupropion have reported cessation of smoking within a six month period. Although there is considerable information on the effectiveness and safety of bupropion plus nicotine, little is known about the acute cardiovascular effects of this pharmacological association. In this study, we investigated the acute hemodynamic effects of bupropion alone and in association with nicotine in anesthetized dogs. In the two first studies bupropion hemodynamic parameters with simple doses from 3 to 6 mg/kg and in accumulative doses were investigated. Bupropion administered either in bolus injections (3 or 6 mg/kg, i.v.) or in cumulative doses of 0.01, 0.1, 1, 3 and 10 mg/kg showed, in both studies, a significant increase of mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance index. These results show that bupropion can elevate the pulmonary pressure. In the third phase of the study, using the same methodology, it was evaluated bupropion hemodynamic parameters (3 mg/kg), administered in injections, "in bolus ", isolated and in association with nicotine (75 $\mu\text{g/kg}$). Bupropion, either alone or together with nicotine, had no significant effect on the cardiac index (CI; 4.7 ± 0.2 versus 4.3 ± 0.1 and 3.5 ± 0.3 versus 3.4 ± 0.3 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$, respectively; $\text{mean} \pm \text{SEM}$) and mean arterial pressure (MAP; 134 ± 5.0 versus 145 ± 11.0 and 118 ± 5.0 versus 133 ± 10.5 mmHg, respectively). However, there was a significant increase in the mean pulmonary artery pressure (MPAP; 20 ± 0.8 versus 25 ± 1.6 and 18 ± 1.3 versus 25 ± 1.6 mmHg, respectively; $P < 0.05$) and pulmonary vascular resistance index (PVRI; 194 ± 11 versus 272 ± 21 and 206 ± 32 versus 307 ± 42 $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$, respectively; $P < 0.05$). In conclusion, these results show that bupropion alone or in association with nicotine does not markedly affect most hemodynamic parameters of the

systemic circulation, although the significant increase in MPAP and PVRI can elevate the pulmonary pressure.



1 . INTRODUÇÃO

Aproximadamente 50% de fumantes morrem prematuramente devido os efeitos adversos do hábito de fumar (HENNINGFIELD et al., 2005). Estudos têm mostrado, cada vez mais, que a relação entre o tabagismo e doenças cardiovasculares aumenta o índice de mortalidade em fumantes sadios (LAKIER, 1992) e o risco de desenvolvimento da síndrome coronária aguda em fumantes passivos (PITSAVOS et al., 2002). A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é considerada uma das principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente em fumantes (ROCHE e HUCHON, 1997).

Portanto, fumar cigarro é a principal causa para doenças cardiovasculares (BURNS, 2003) e pulmonares (MARLOW e STOLLER, 2003). Aproximadamente 56% dos tabagistas morrem destas causas (Centers for Disease Control and Prevention, 2002). Os riscos de doença associados com o cigarro são proporcionais à intensidade e à duração do hábito de fumar (BURNS, 2003). Por outro lado, a interrupção do hábito de fumar reduz o risco de doenças cardiovasculares (JONAS et al., 1992) e diminui aproximadamente 40% o risco de morbidade da doença pulmonar obstrutiva crônica (GODTFREDSSEN et al., 2002).

Os métodos disponíveis de intervenção para cessar o hábito de fumar podem ser classificados em comportamentais (grupo de aconselhamento, auto-ajuda, conselho médico), farmacológicos (fármacos de primeira escolha: terapia de reposição de nicotina e antidepressivo bupropiona e fármacos de segunda escolha: clonidina e nortriptilina) e intervenções alternativas como acupuntura, exercícios e hipnose (MARLOW e STOLLER, 2003).

A terapia de reposição de nicotina (TRN) tem sido utilizada para cessar o hábito de fumar e reduzir os sintomas da síndrome de abstinência (FIORE, 2000; MARLOW e STOLLER, 2003; SILAGY et al., 2004). A partir de 1997, a bupropiona, um antigo antidepressivo, começou a ser utilizada como terapia não nicotínica (LERMAN et al., 2004). No entanto, o mecanismo para cessar o hábito de fumar destas drogas diferem entre si. Enquanto a TRN compensa a ausência da nicotina, a bupropiona, através de um mecanismo ainda não esclarecido, parece inibir a recaptação de catecolaminas e dopamina e assim diminui os sintomas da síndrome de abstinência à nicotina (ASCHER et al., 1995; SHIFFMAN et al., 2000; JOHNSTON et al., 2002).

O antidepressivo bupropiona é o primeiro tratamento farmacológico não nicotínico aprovado pela FDA para cessar o hábito de fumar (LERMAN et al., 2005) e apresenta maior eficácia no tratamento para dependência de nicotina em relação ao placebo (HURT et al., 1997;) e ao dispositivo transdérmico de nicotina (JAMERSON et al., 2001). Além disso, a bupropiona tem demonstrado ser eficaz naqueles tabagistas que apresentam recaídas no tratamento para cessar o hábito de fumar, bem como para atenuar o ganho de peso que, freqüentemente, acontece depois de parar de fumar (JORENBY, 2002).

Estudos sobre o uso da associação da bupropiona com a nicotina têm demonstrado maior eficácia quando comparados com placebo ou quando utilizados isoladamente (JORENBY et al., 1999; JAMERSON et al., 2001). Porém, pouco se sabe sobre os efeitos cardiovasculares desta associação. Neste contexto, torna-se imprescindível estudar não somente os efeitos vasculares sistêmicos, assim como os pulmonares da bupropiona e de sua associação com a nicotina.

1.1. Evidências Epidemiológicas

O ato de fumar é um hábito predominante com sérias conseqüências para a saúde pública. De acordo com a Organização Mundial de Saúde fumar cigarro é a principal causa de morte cardiovascular e de doenças respiratórias (OMS, 2003).

Mais de 440.000 mortes ocorrem anualmente nos Estados Unidos, devido o hábito de fumar, isto representa cerca de 18,1% das mortes neste país (MCGINNIS e FOEGE, 1993; MOKDAD et al., 2004). O tabagismo está relacionado, direta ou indiretamente, à morte de 4,9 milhões de pessoas por ano em todo o mundo, sendo 50% nos países em desenvolvimento. Se medidas efetivas de controle do tabagismo não forem tomadas, em 2020, esse número poderá chegar a 10 milhões de mortes, sendo 70% delas em países em desenvolvimento (OMS, 2003).

De acordo com dados epidemiológicos durante os próximos 10-20 anos as doenças cardiovasculares serão a principal causa de morte do mundo (ANDRAS, 2005). Além disso, a doença pulmonar obstrutiva crônica é a quarta principal causa de morte nos Estados Unidos da América (URBANO e PASCUAL, 2005). Em ambos

estudos o tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento destas doenças.

Fumar cigarro também tem sido considerado uma das causas mais importantes de morte prematura em países industrializados por estar associado a aumento do risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer e doença arterial (LEONE et al., 2004).

Estima-se que, no Brasil, a cada ano, 80 mil pessoas morram precocemente devido ao tabagismo. Desta, 25% das mortes são causadas por doença coronariana (angina e infarto do miocárdio), 85% por doença pulmonar obstrutiva crônica (bronquite e enfisema) e 30% dos óbitos decorrentes de todos os tipos de câncer (MS, 2001)

Por fim, vale ressaltar que as substâncias da fumaça do cigarro têm efeitos sobre a saúde do fumante, mas também sobre a saúde do não-fumante, exposto à poluição do ambiente causada pelo cigarro.

1.2. Tabagismo e doenças cardiovasculares

Apesar da forte evidência epidemiológica que existe entre tabagismo e doenças cardiovasculares, os mecanismos pelo qual o tabagismo causa estas doenças não são totalmente esclarecidos. No entanto, os prováveis mecanismos pelo qual fumar cigarro contribui para eventos vasculares agudos são: indução do estado de hipercoagulação; aumento do trabalho do miocárdio; efeitos do monóxido de carbono sobre a distribuição do oxigênio; vasoconstrição coronária e liberação de catecolaminas. Além disso, fumar cigarro pode acelerar a aterosclerose por vários mecanismos: efeitos adversos sobre lipídeos; disfunção endotelial; stress hemodinâmico; oxidação vascular; ativação de neutrófilos; aumento de trombose; aumento do fibrinogênio e viscosidade sanguínea (BENOWITZ e GOURLAY, 1997).

1.3. Interrupção do hábito de fumar

O tratamento da dependência ao tabaco inclui (isoladamente ou em combinação) intervenções comportamentais e farmacológicas, como aconselhamento e suporte

psicológico intensivo e administração de medicamentos que contribuam para a redução ou superação da dependência ao tabaco em pessoas e na população como um todo (RAW et al., 2002).

Tratamento não farmacológico: Aconselhamento

Estima-se que de 70% dos fumantes que gostariam de parar de fumar, aproximadamente 41% tentam parar a cada ano, mas destes somente 4,7% permanecem em abstinência (Center for Disease Control and Prevention, 2002). Isto pode ocorrer devido aos sintomas de abstinência à nicotina que podem ocorrer por um tempo limitado ou durar por várias semanas. São mais comuns os sintomas físicos de irritabilidade, ansiedade, depressão, dificuldade de concentração, ganho de peso, inquietude e irritabilidade (HUGHES et al., 1994). Assim, o interesse na farmacoterapia não-nicotínica tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Uma combinação estratégica de terapia de reposição de nicotina ou antidepressivo com aconselhamento, na qual os aspectos fisiológicos e psicológicos para cessar de fumar são tratados, têm mostrado ser mais eficaz (WAGENA et al., 2001).

Intervenção Farmacológica do hábito de fumar

A terapia de reposição de nicotina (TRN) tem sido estabelecida durante as últimas décadas como tratamento farmacológico seguro e eficaz para cessar de fumar. A nicotina para TRN está disponível em várias formas: adesivo transdermal, goma de mascar (polacrilex), spray nasal, inalatório e pastilhas.

Outros tratamentos farmacológicos têm sido utilizados, entre eles a bupropiona. Conforme a literatura a bupropiona é eficaz e segura para “interrupção do hábito de fumar”, independentemente de sua ação antidepressiva, porém apresenta importantes efeitos adversos e algumas contra indicações, devendo ser prescrita com precaução

para os pacientes que apresentam doenças depressivas e cardiovasculares (NARDINI, 2001).

Há duas razões para se acreditar que os antidepressivos podem ajudar na interrupção do hábito de fumar. A depressão pode ser um sintoma da síndrome de abstinência, e parar de fumar algumas vezes agrava este quadro. Fumar parece ser devido, em parte, ao déficit de dopamina, serotonina e norepinefrina, os quais são aumentados por antidepressivos (HUGHES et al, 2000).

Estudo comparando o uso de bupropiona nas doses de 100mg, 150mg e 300mg ao dia com placebo mostrou que a droga foi eficaz para interrupção do hábito de fumar, com efeitos colaterais mínimos. O ganho de peso é um dos fatores indesejáveis associado ao sucesso de parar de fumar, principalmente em mulheres. No entanto, o tratamento com bupropiona mostrou que a média absoluta de ganho de peso foi inversamente associada à dose de bupropiona (ganho de 2.9kg no grupo placebo, 2.3kg nos grupos de 100 e 150 mg, 1.5kg no grupo de 300mg) (HURT et al., 1997).

1.4. Efeitos sistêmicos agudos da Nicotina

Farmacocinética e farmacodinâmica da Nicotina

A nicotina é absorvida dos cigarros através dos pulmões. A absorção pulmonar é extremamente rápida, ocorrendo em proporção similar à administração intravenosa (RUSSELL et al., 1981). Após a absorção, a nicotina facilmente alcança alguns órgãos e tecidos e sofre extenso metabolismo. De 10 a 20 segundos após absorção, a nicotina está presente no cérebro (Benowitz, 1988). É rapidamente metabolizada, principalmente no fígado, mas também em pequena extensão no pulmão.

Aproximadamente 70 a 80% de nicotina é metabolizada em cotinina e 4% em nicotina-N-óxido, nenhum deles parece ser farmacologicamente ativo. A cotinina é metabolizada em trans-3'-hidroxicotinina, metabólito mais abundante da nicotina encontrado na urina (Benowitz, 1988).

Monji e Castro (1979) analisaram os níveis plasmáticos da nicotina em cães após administração intravenosa de 100 microgramas/kg de nicotina e observaram uma meia vida biológica ($t_{1/2}$) de aproximadamente 40 minutos.

A nicotina liga-se a receptores colinérgicos nicotínicos, os quais estão localizados no cérebro, gânglios autonômicos, junção neuromuscular e adrenais (BENOWITZ, 1988). Os receptores colinérgicos nicotínicos (nAChRs) neuronais são geralmente locais onde a nicotina exerce seus efeitos psicoativos e de dependência. Muitos nAChRs neuronais são compostos por subunidades alfa e beta. As subunidades alfa 4 e beta 2 são os tipos predominantes de receptores nicotínicos no cérebro e a presença da subunidade beta 2 está relacionada com a liberação de dopamina (BENOWITZ, 1999; EATON et al., 2004).

Efeitos hemodinâmicos da Nicotina

O principal efeito cardiovascular da nicotina é a estimulação neural simpática. A nicotina absorvida durante o ato de fumar causa liberação de catecolaminas da medula adrenal, tecido cromafim no coração, gânglios e nervos simpáticos, resultando em aumento da frequência cardíaca e pressão sangüínea sistólica (SU, 1982). Assim, o hábito de fumar pode ser considerado como um estado hiperadrenérgico repetitivo e exagerado. Além disso, a nicotina induz vasoconstrição cutânea, aumento da temperatura na pele, venoconstrição sistêmica e aumento do fluxo sangüíneo muscular (KRUPSKI, 1991).

Os efeitos neuroquímicos da nicotina estão relacionados à liberação de neurotransmissores específicos. Por exemplo, a elevada liberação de dopamina e norepinefrina pode estar associada com prazer e supressão do apetite, o qual mais tarde pode contribuir para diminuir o peso do indivíduo. A liberação de acetilcolina pode estar associada com a melhora do desempenho sobre as tarefas de comportamento e melhora da memória. A liberação de β endorfina pode estar relacionada com redução da ansiedade, tensão e a liberação de serotonina com a modulação do humor e supressão do apetite (BENOWITZ, 1999).

Efeitos cardiovasculares agudos da Nicotina

Os efeitos hemodinâmicos provocados pelo cigarro parecem ser mediados pela nicotina. Além da nicotina há muitas toxinas na fumaça do cigarro (por exemplo, monóxido de carbono e gases oxidantes) que contribuem para a toxicidade cardiovascular.

A nicotina intravenosa, nicotina spray nasal e goma aumentam agudamente a frequência cardíaca de 10 a 15 batimentos/minuto e a pressão arterial de 5 a 10mmHg, resposta esta similar aos efeitos do cigarro (BENOWITZ et al., 1988; SUTHERLAND et al., 1992). A nicotina transdérmica parece causar menores mudanças hemodinâmicas agudas do que o cigarro (BENOWITZ et al., 1993) e reações adversas quando comparada com a goma de nicotina (KUPECZ e PROCHAZKA, 1996).

Estes efeitos agudos de elevação da pressão arterial e frequência cardíaca causadas pela nicotina parecem ser mediados pela ativação do sistema nervoso simpático com liberação de norepinefrina e epinefrina (CRYER et al., 1976).

1.5. Efeitos sistêmicos agudos da Bupropiona

Farmacodinâmica e farmacocinética

A bupropiona, fármaco antidepressivo, pertence à classe das aminocetonas (BRYANT et al., 1983). Apresenta estrutura química única e seu mecanismo de ação difere dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores da monoamino oxidase (IMAOs). Embora seu mecanismo de ação responsável para cessar o hábito de fumar seja desconhecido, há evidência que o bloqueio da recaptação de catecolaminas e dopamina (substâncias responsáveis pelos sintomas da síndrome de abstinência e dependência de droga) esteja envolvido (COOPER et al., 1980; MARTIN et al., 1990; ASCHER et al., 1995; SHIFFMAN et al., 2000; GOBBI et al., 2003).

Recentes estudos demonstraram que a bupropiona bloqueou os efeitos periféricos e centrais da nicotina, aparentemente através da inibição funcional de receptores colinérgicos nicotínicos (NACHRs) neuronais. Este bloqueio funcional não

competitivo parece atuar mais sobre os receptores das subunidades $\alpha 3\beta 2$ e $\alpha 4\beta 2$ do que $\alpha 7$. Estes efeitos podem explicar em parte a eficácia da bupropiona no tratamento da dependência a nicotina (FRYER e LUKAS, 1999; SLEMMER et al., 2000). Há a possibilidade também que a bupropiona, através da liberação de catecolaminas, exerça atividade simpatomimética indireta produzindo efeito inotrópico positivo no miocárdio humano (CREMERS et al., 2003).

A bupropiona é largamente metabolizada no fígado por oxidação e redução (FAUCETTE et al., 2001; HAUSTEIN, 2003). A hidroxibupropiona e os isômeros aminoalcool, treohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona, constituem os principais produtos ativos de biotransformação da bupropiona no plasma (MILLER 1989; JUSKO, 1979). Entre os metabólitos, em particular, a hidroxibupropiona pode contribuir significativamente para a atividade antidepressiva da bupropiona (MARTIN et al., 1990).

A bupropiona é rápida e extensivamente metabolizada após administração intravenosa em cães. Após três minutos da administração intravenosa, na dose de 100mg, a bupropiona representou cerca de 70% da concentração plasmática do fármaco, o restante foi metabolizado em fração ácida. Três minutos mais tarde (6 após a injeção), os níveis de bupropiona e seus metabólitos ácidos eram similares e níveis baixos de metabólitos básicos foram detectados. Portanto, as concentrações plasmáticas de ambas frações de metabólitos aumentaram continuamente com o declínio concomitante dos níveis de bupropiona (BUTZ et al., 1981).

Efeito do tabagismo sobre o metabolismo da Bupropiona

Fumar cigarro é um dos fatores ambientais que contribuem para variações interindividuais na resposta para um fármaco administrado. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) presentes na fumaça do cigarro induzem a atividade de enzimas microsossomais hepáticas aumentando o clearance metabólico de drogas que são substratos destas enzimas. Os HAP têm demonstrado induzir 3 isoenzimas hepáticas citocromo P450, primeiramente citocromo P1A1, 1A2 e 2E1 (DESAI et al., 2001).

Estudo demonstrou que a hidroxibupropiona é produzida predominantemente pela isoenzima citocromo P-2B6, com menor participação das isoenzimas 3A4, 2A6, 2C9, 2E1 e 1A2 (FAUCETTE et al., 2000).

Devido à multiplicidade das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de drogas, torna-se difícil prever o efeito do ato de fumar sobre a farmacocinética da bupropiona e seus metabólitos. Porém, o cigarro parece não afetar o metabolismo da bupropiona e de seus metabólitos (HSYU et al., 1997; DESAI et al., 2001).

Efeitos Cardiovasculares da Bupropiona

Segundo Soroko e Maxwell (1983), a bupropiona não produz efeitos simpatomiméticos ou anticolinérgicos. Com relação aos antidepressivos tricíclicos seu efeito é pelo menos dez vezes mais fraco como depressivo cardíaco. Por não apresentar efeitos colaterais comuns aos IMAO e aos antidepressivos tricíclicos, estas características fazem com que a bupropiona seja considerada uma terapia mais segura como antidepressivo e também como terapia para cessar o hábito de fumar.

De acordo com Cicardo e colaboradores (1986), a administração de bupropiona (3-5mg/kg), por via intravenosa (i.v.) na veia femoral de cães anestesiados, não modificou a resposta cardiovascular periférica por não alterar significativamente a pressão arterial e a frequência cardíaca.

No entanto, Soroko e Maxwell (1983), demonstraram que a bupropiona em doses de 5mg/kg administradas i.v., em cães anestesiados, aumentou transitoriamente a frequência cardíaca (20-25%) e diminuiu a pressão arterial (5-10%). Porém, após 30 minutos foi administrada bupropiona na dose 10mg/kg e observado aumento de 5-10% na PAM e 25-35% na FC retornando aos valores basais após 20 minutos. Não foram observadas arritmias após cada dose.

Kiev e colaboradores (1994) compararam os efeitos cardiovasculares da bupropiona e nortriptilina em pacientes adultos com “depressão maior”, demonstrando que a bupropiona parece ter uma margem de segurança maior em relação aos efeitos cardiovasculares, por apresentar menor aumento da pressão arterial diastólica e menor alteração ortostática em relação a nortriptilina. Em outro estudo a bupropiona também

foi mais segura que a imipramina em pacientes depressivos com insuficiência cardíaca congestiva (ROOSE et al., 1987).

Em 1991, Roose e colaboradores mostraram através do perfil cardiovascular da bupropiona que o fármaco pode ser um agente útil para tratamento do paciente depressivo com doença cardíaca pré-existente. Observou-se neste estudo que a bupropiona não afetou a frequência de pulso, a função ventricular esquerda nem exacerbou as arritmias ventriculares.

Enquanto estudos demonstram a eficácia e segurança do uso da bupropiona, outros questionam se ela é realmente segura. O Centro de Farmacovigilância da Holanda recebeu 22 casos de dor no peito associado com o uso de bupropiona para cessação do hábito de fumar. Um total de 18 pacientes (82%) apresentou reações adversas ao medicamento como dispnéia, taquicardia ou palpitações e aumento da sudorese. Embora estes efeitos sejam semelhantes aos sintomas de abstinência do cigarro, muitos apareceram antes de parar de fumar e desapareceram após a suspensão do uso da bupropiona. Portanto, este estudo sugere que a dor no peito pode estar relacionada com o uso de bupropiona na dose de 150mg duas vezes ao dia (DE GRAAF e DIEMONT, 2003). Outros casos relacionam o infarto agudo do miocárdio com o uso de bupropiona (PEDERSON et al., 2001; PATTERSON e HERITY, 2002).

Efeitos da Bupropiona em Fumantes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Fumar cigarro está associado a mais de 80% dos casos de DPOC (ROCHE e HUCHON, 1997). Conseqüentemente, parar de fumar reduz o acelerado declínio da função pulmonar com melhora do prognóstico em longo prazo (SCANLON et al., 2000).

A bupropiona é uma das primeiras terapias não-nicotínicas usadas para cessar o hábito de fumar. No entanto, grande parte dos estudos sobre a eficácia da bupropiona é avaliada em fumantes saudáveis (AUBIN et al., 2004; JOHNSTONE et al., 2004). Por isto, pouco se sabe sobre a eficácia e segurança das diferentes terapias farmacológicas para cessar o hábito de fumar usada para pacientes tabagistas com DPOC.

Estudos indicam que a bupropiona tem um bom perfil de segurança e aumenta a taxa de abstinência em fumantes com DPOC (WAGENA et al., 2003; TONSTAD e JOHNSTON, 2004). Tashkin e colaboradores (2001) demonstraram que a bupropiona é bem tolerada e efetiva para a interrupção do hábito de fumar em pessoas com DPOC leve e moderada. Por outro lado, García-Río e colaboradores (2001), observaram em pacientes com DPOC que o perfil de segurança da bupropiona não está suficientemente estudado.

Embora parar de fumar seja o caminho mais simples e importante para prevenir a deterioração da função pulmonar de todos os estágios da DPOC, poucos estudos são conduzidos entre os pacientes com DPOC. O uso da bupropiona tem sido particularmente interessante para o tratamento nestes pacientes, não somente porque fumar cigarro é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento da doença, mas também porque pacientes com DPOC apresentam maior tendência à depressão que indivíduos saudáveis (WAGENA et al., 2001).

Associação do uso da Bupropiona com Nicotina

A associação da bupropiona com nicotina utilizada como terapia medicamentosa para cessação do hábito de fumar apresentou uma taxa de abstinência de 13% a 34,4%, demonstrando ser mais eficaz que o placebo (de 3% a 15,6%) e que a nicotina usada isoladamente (de 2% a 16,4%). Porém não houve diferença significativa entre a associação da bupropiona com nicotina e a bupropiona isolada (JORENBY et al., 1999; JAMERSON et al., 2001; GOLD et al., 2002).

Contrário a estes estudos, Killen e colaboradores (2004) demonstraram em fumantes adolescentes que a taxa de abstinência de 10 a 26 semanas foi 23% e 8% para nicotina transdérmica mais bupropiona e 28% e 7% para nicotina transdérmica mais placebo, respectivamente.

Em recente revisão o tratamento com bupropiona mostrou que a taxa de abstinência, por um período de 6 meses, não ultrapassou 30%, enquanto a nicotina transdérmica atingiu 54% e 44% para goma de mascar com nicotina na concentração

de 2 mg (LERMAN et al., 2005). No entanto, a bupropiona vem sendo usada como terapia para cessar o hábito de fumar, mesmo apresentando um êxito não superior ao índice de 30% (JORENBY et al., 1999; GOLD et al., 2002; DALSGARETH et al., 2004).

Porém, o perfil farmacológico, dosagem, administração, eficácia clínica, segurança e tolerabilidade da bupropiona isolada ou associada à nicotina ainda são questões discutíveis, principalmente quando estes fármacos são administrados em fumantes com cardiopatias (THOMSON e RIGOTTI, 2003) ou com doença pulmonar obstrutiva crônica (TONSTAD e JOHNSTON, 2004).

Neste sentido, embora haja informações consideráveis sobre a segurança do uso de bupropiona associada à nicotina, pouco é conhecido sobre os efeitos cardiovasculares agudos farmacológicos desta associação.



2. OBJETIVOS

1. Avaliar as alterações hemodinâmicas agudas, induzidas pela nicotina ou bupropiona, em cães anestesiados.
2. Avaliar os efeitos hemodinâmicos agudos da associação da bupropiona à nicotina.



3 . MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Foram utilizados cães sem raça definida de ambos os sexos, alojados no Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, pesando 15 ± 1 kg. Os procedimentos adotados foram aprovados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Universidade Estadual de Campinas antes do início do estudo.

3.2. Grupos Experimentais

Nos estudos para avaliar os parâmetros hemodinâmicos da nicotina e da bupropiona isoladas ou associadas, foram utilizadas doses determinadas experimentalmente e, que por extrapolação, são equivalentes às aquelas utilizadas em humanos.

Os experimentos foram realizados segundo três protocolos.

No primeiro protocolo foram realizadas curvas dose-resposta à nicotina e à bupropiona. A partir desta curva dose-resposta foram determinadas as doses de 75 μ g/kg para nicotina e de 3 mg/kg para bupropiona para serem utilizadas nos outros dois protocolos.

No segundo protocolo os parâmetros hemodinâmicos da administração isolada da nicotina na dose de 75 μ g/kg foram avaliados por um período de 120 minutos. Este período foi estabelecido em razão da meia vida biológica e da meia vida de eliminação da nicotina.

Ainda no segundo protocolo os parâmetros hemodinâmicos da administração isolada de bupropiona nas doses de 3 mg/kg e 6 mg/kg foram avaliados em grupos distintos. O experimento foi realizado por um período máximo de 20 minutos respeitando, assim, a farmacocinética da bupropiona. O experimento na dose de 6 mg/kg de bupropiona avaliou os efeitos hemodinâmicos intermediários da bupropiona entre as doses de 3 e 10 mg/kg.

No terceiro protocolo foram avaliados os efeitos hemodinâmicos da bupropiona (3 mg/kg) isolada e em associação com a nicotina (75 μ g/kg).

Protocolo I – Obtenção de curva dose-resposta à nicotina e à bupropiona.

A finalidade deste protocolo foi estabelecer as doses de bupropiona e de nicotina a serem utilizadas nos experimentos dos protocolos II e III. As doses de nicotina e bupropiona foram determinadas tendo como perspectiva dois critérios: 1) As doses terapêuticas para avaliar os efeitos hemodinâmicos dos fármacos em cães anestesiados e 2) As doses que, por extrapolação, devem ser equivalentes às utilizadas em humanos, ou seja, 150mg ou 300mg de bupropiona e 7mg de nicotina (dose mínima do dispositivo transdérmico de nicotina).

GRUPO NICOTINA (n=7): A curva dose-resposta foi obtida com as doses de 5; 25; 50; 75; 100; 150 e 250µg/kg de nicotina padrão (Sigma Chem. Co), diluída em 10 mL de soro fisiológico e administrada no cão por injeção intravenosa, *“in bolus”*.

GRUPO BUPROPIONA (n=8): A curva dose-resposta foi obtida com as doses de 0,01; 0,1; 1; 3 e 10mg/kg de bupropiona (MASE Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, Brasil. Origem e Procedência, Laboratory Mag, Itália), diluída em 10 mL de soro fisiológico e administrada no cão por injeção intravenosa, *“in bolus”*.

GRUPO CONTROLE (n=7): Os animais receberam 10 mL de soro fisiológico administrado no cão por injeção intravenosa, *“in bolus”*.

Antes da administração de cada dose, aguardava-se de 2 a 10 minutos para a estabilização dos parâmetros hemodinâmicos.

A temperatura corporal foi monitorada nos três grupos durante todo o experimento.

Protocolo II – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da nicotina e da bupropiona.

Este protocolo foi dividido em duas partes:

2.1. Avaliação da dose de 75 µg/kg de nicotina.

A finalidade da primeira parte deste protocolo foi de avaliar os parâmetros hemodinâmicos da nicotina (75 µg/kg) nos tempos de 1 até 120 minutos. Este tempo foi determinado em função da meia vida biológica e de eliminação da nicotina.

GRUPO NICOTINA 75 µg/kg (n=8): Os cães receberam nicotina na dose de 75 µg/kg, diluída em 10 mL de soro fisiológico administrado por injeção intravenosa, “*in bolus*”.

GRUPO SALINA (n=7): Os cães receberam 10 mL de soro fisiológico administrado por injeção intravenosa, “*in bolus*”.

Após injeção “*in bolus*” de nicotina 75 µg/kg ou salina (grupo controle) os parâmetros hemodinâmicos foram registrados no tempo basal (bas), salina (sal) e 1, 10, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos.

A temperatura corporal foi monitorada nos dois grupos durante todo o experimento.

2.2. Avaliação das doses de 3 e 6 mg/kg da bupropiona.

A segunda parte deste protocolo teve como finalidade avaliar o efeito da bupropiona na dose de 3 mg/kg que, por extrapolação, se aproxima da dose de 150mg e 300mg utilizada em humanos. Além disso, avaliar os parâmetros hemodinâmicos da bupropiona na dose de 6 mg/kg, dose intermediária entre 3 e 10 mg/kg.

GRUPO BUPROPIONA 3 mg/kg (n=6): Os cães receberam bupropiona na dose de 3 mg/Kg, diluída em 10 mL de soro fisiológico administrado por injeção intravenosa, “*in bolus*”.

GRUPO BUPROPIONA 6 mg/kg (n=6): Os cães receberam bupropiona na dose de 6 mg/kg diluída em 10 mL de soro fisiológico administrado por injeção intravenosa, “*in bolus*”.

GRUPO SALINA (n=6): os cães receberam 10 mL de soro fisiológico administrado por injeção intravenosa, “*in bolus*”.

Após injeção “*in bolus*” de bupropiona (3 ou 6 mg/kg) ou salina (grupo controle) foram registrados no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos.

A temperatura corporal foi monitorada nos três grupos durante todo o experimento.

Protocolo III – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da bupropiona e da associação à nicotina.

Este protocolo teve como finalidade avaliar os efeitos hemodinâmicos da bupropiona e da nicotina isoladas e associadas.

GRUPO SALINA/BUPROPIONA 3 mg/kg (n=6): Os animais receberam 10 mL de soro fisiológico administrados por injeção intravenosa, “*in bolus*”. Após 20 minutos, seguido de um período necessário para estabilização hemodinâmica (2 a 10 minutos), 10 mL de bupropiona foram administradas, da mesma forma, na concentração de 3 mg/kg.

GRUPO SALINA/NICOTINA 75 µg/kg (n=8): Os animais receberam 10 mL de soro fisiológico administrados por injeção intravenosa, “*in bolus*”. Após 20 minutos, seguido de um período necessário para estabilização hemodinâmica (2 a 10 minutos), 10 mL da solução de nicotina foram administradas, da mesma forma, na concentração de 75 µg/kg.

GRUPO NICOTINA/BUPROPIONA (n=7): Os animais receberam nicotina (75 µg/kg) administrados por injeção intravenosa, “*in bolus*”. Após 20 minutos, seguido de um período necessário para estabilização hemodinâmica (2 a 10 minutos), 10 mL da solução de bupropiona foram administradas, da mesma forma, na concentração de 3 mg/kg.

GRUPO SALINA/SALINA (n=7): Os animais receberam 10 mL de soro fisiológico administrados por injeção intravenosa, “*in bolus*”. Após 20 minutos, seguido de um período necessário para estabilização hemodinâmica (2 a 10 minutos), 10 mL de soro fisiológico foram novamente administrados.

Para todos os grupos do protocolo III, após a administração intravenosa das drogas, os parâmetros hemodinâmicos foram registrados nos tempos 1, 10 e 20 minutos.

A temperatura corporal foi monitorada nos quatro grupos durante todo o experimento.

3.3. Métodos

Procedimento Experimental

Cães de ambos os sexos (15 ± 1 kg) foram anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg, i.v.). Após intubação traqueal, os animais foram ventilados mecanicamente (Harvard Apparatus, Boston, MA-EUA) com um volume corrente de 15 mL/kg, utilizando ar ambiente. A frequência respiratória foi ajustada de modo a obter níveis fisiológicos de pressão parcial de monóxido de carbono, através da avaliação das concentrações de gás carbônico ao final da expiração (ETCO₂) fornecidas pelo Monitor Multiparâmetro Modular (AS-3,0 Datex-Engstrom, Helsinki, Finlândia). A anestesia foi mantida com infusão contínua de pentobarbital (6-10 mg/kg.min). A temperatura corporal foi medida continuamente com termômetro digital colocado na cavidade oral do cão (Figura 1).

A artéria femoral esquerda foi canulada a fim de registrar a pressão arterial sistêmica através de transdutor de pressão (AS-3 Datex-Engstrom, Helsinki, Finlândia). A veia femoral esquerda foi canulada para a administração dos fármacos. Através da veia femoral direita, introduziu-se o cateter de Swan-Ganz 7F (Figura 2), o qual foi colocado na artéria pulmonar e conectado a dois outros transdutores de pressão (AS-3 Datex-Engstrom, Helsinki, Finlândia) os quais permitiram o registro da pressão da artéria pulmonar e da pressão do átrio direito.

Através do catéter de Swan-Ganz foi obtido o débito cardíaco (DC) pela técnica de termodiluição. Esta técnica consiste na injeção de 5 mL de soro fisiológico frio (resfriado em banho de gelo) através do lúmen proximal do catéter de Swan-Ganz. A determinação do DC é mais precisa quanto mais baixa for a temperatura do soro fisiológico injetado. Para calcular o DC, o método mediu a mudança de temperatura do soro fisiológico injetado à medida que esta coluna de líquido se deslocava pelo sangue, fornecendo em instantes o DC do animal em Litros/minuto. O DC assim calculado foi obtido pela média de três medidas consecutivas. A frequência cardíaca foi obtida através do eletrocardiograma de superfície (derivação DI). Todos os cateteres foram preenchidos com salina heparinizada (10 UI/mL) a fim de evitar a formação de coágulos. Os parâmetros hemodinâmicos foram visualizados continuamente na tela do Monitor Multiparâmetro Modular (DIXTAL).

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

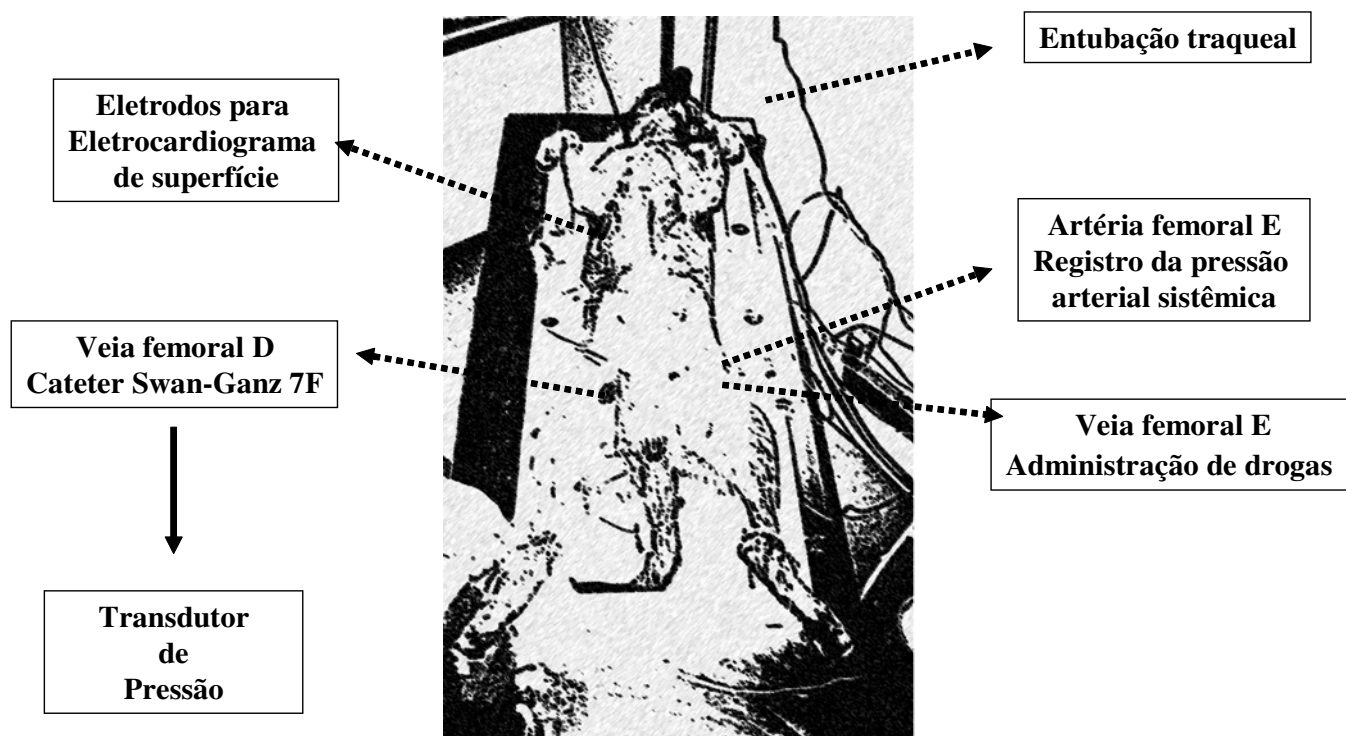


Figura 1. Procedimento experimental realizado em modelo animal cão para avaliação dos parâmetros hemodinâmicos.

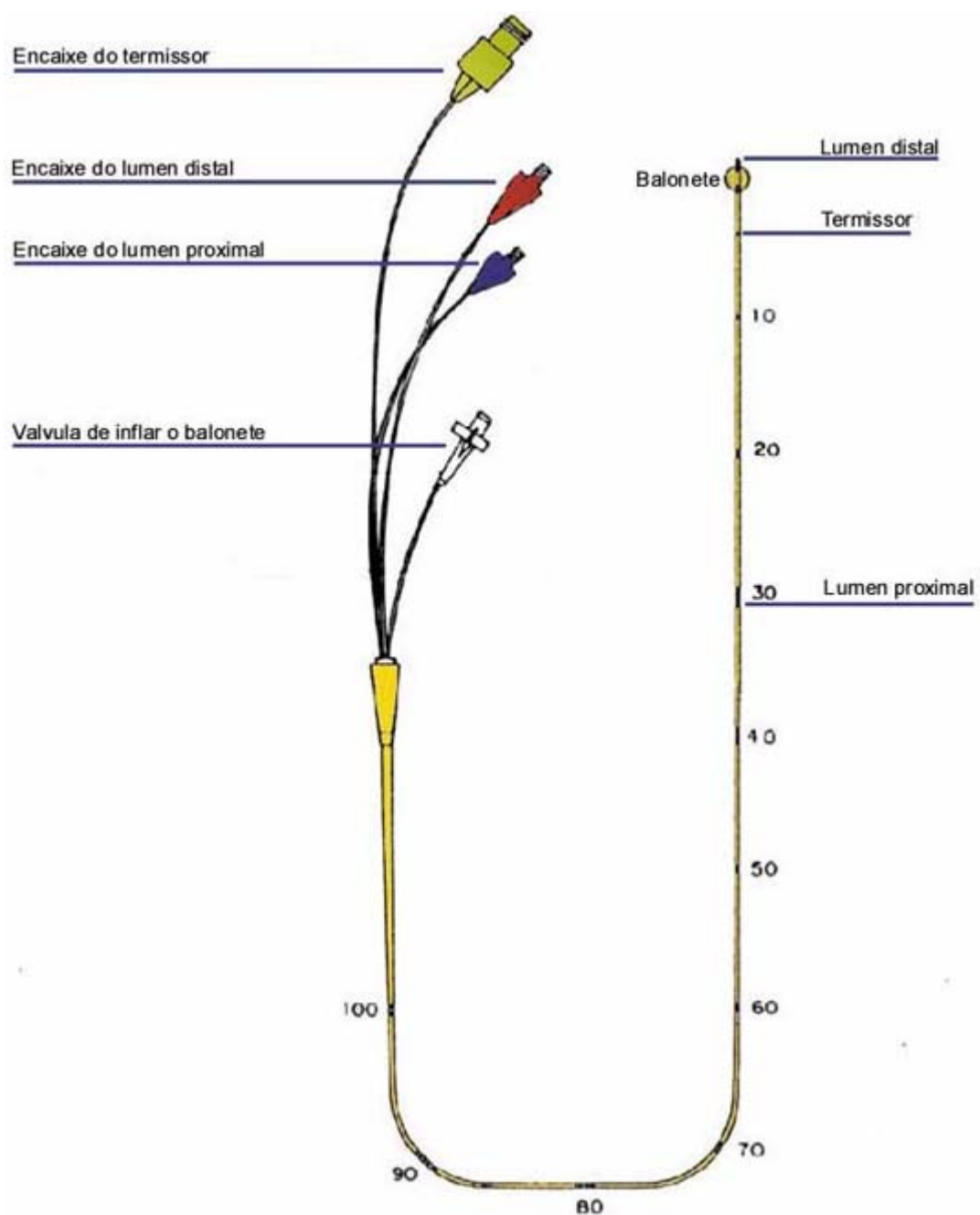


Figura 2. Representação esquemática do cateter de Swan-Ganz.

Obtenção dos Parâmetros Hemodinâmicos

Os parâmetros hemodinâmicos medidos foram: pressão arterial média (PAM), pressão arterial pulmonar média (PAPM), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC) e débito cardíaco (DC).

A partir destes valores diretos, os valores de outras variáveis hemodinâmicas foram obtidos indiretamente, tais como, resistência vascular sistêmica (RVS) e resistência vascular pulmonar (RVP). As equações que originaram estes valores são as seguintes:

$$RVS = \frac{PAM - PVC}{DC} \times 80 \quad (\text{eq.1})$$

$$RVP = \frac{PAP - PCP}{DC} \times 80 \quad (\text{eq.2})$$

Para as resistências vasculares, 80 é o fator que transforma a unidade de resistência de mmHg/L/min para dina.s/cm⁵.

No entanto, considerando-se a variação do peso dos animais, optamos por expressar os resultados de DC, RVS e RVP sob a forma de índice, no qual os valores são corrigidos em função da área de superfície corporal (ASC) (ASC, relação entre a distância naso-anal e o peso dos animais). Conseqüentemente, o DC expresso como índice cardíaco (IC) e as resistências vasculares como índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP). As equações utilizadas para cálculo são as seguintes:

$$IC = \frac{DC}{ASC} \quad (\text{eq.3})$$

$$IRVS = RVS \times ASC \quad (\text{eq.4})$$

$$IRVP = RVP \times ASC \quad (\text{eq.5})$$

Análise estatística

Os resultados são expressos sob a forma de média+/-erro-padrão da média (média±E.P.M.). Para a análise destes resultados foram utilizados testes paramétricos levando-se em consideração a natureza das distribuições dos valores e a variabilidade das medidas efetuadas (Sigma Stat, Jandel Scientific Co, CA, USA). Os testes aplicados foram:

- Análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas foi aplicada para comparar às médias dos parâmetros hemodinâmicos em cada grupo experimental.
- Análise de variância (ANOVA) para medidas independentes foi aplicada para comparar os parâmetros hemodinâmicos entre grupos experimentais.
- O Teste de Dunnett's foi utilizado para definir as superposições e contrastes nos valores confrontados.

Em todos os testes fixou-se em 5% (erro $\alpha < 0,05$) o nível para a rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com os símbolos (*, #) os valores significativos.



4 . RESULTADOS

4.1. Protocolo I – Obtenção da curva dose-resposta

4.1.1. Efeitos hemodinâmicos de doses acumulativas da nicotina.

A nicotina administrada, “*in bolus*”, nas doses de 5; 25; 50; 75; 100; 150 e 250 µg/kg apresentou diferença estatística, significativa, somente da Frequência Cardíaca na dose de 250 µg/kg. Não houve diferença significativa das variáveis hemodinâmicas no tempo basal e salina entre os dois grupos.

A temperatura corporal ($37 \pm 0,2$ °C) manteve-se estável durante o experimento.

Os demais parâmetros não apresentaram alterações, contudo, houve discreta queda progressiva da PAM e IC a partir da dose de 50 µg/kg e discreta elevação na PAPM na dose de 5 µg/kg (Figura 3). A Figura 4 mostra um aumento progressivo do IRVP a partir da dose de 5 µg/kg.

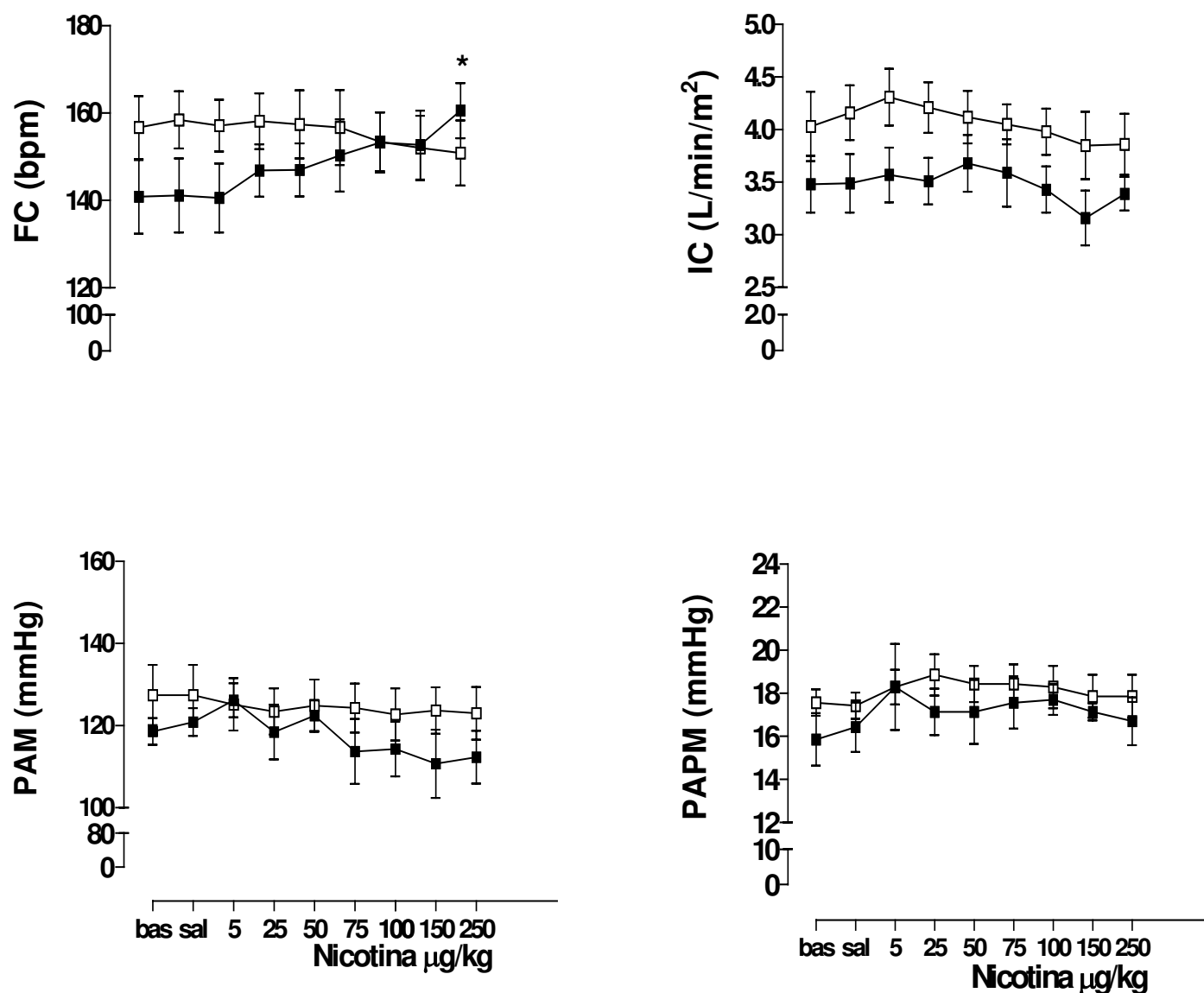


Figura 3. Frequência cardíaca (FC), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM), Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas) e após salina (sal) no grupo controle (□) e após injeção, “*in bolus*”, de 5; 25; 50; 75; 100; 150 e 250 µg/kg de nicotina/kg (■). Os resultados estão expressos sob a forma de média $\pm$ E.P.M. (n=7). * $p < 0.05$ vs Basal.

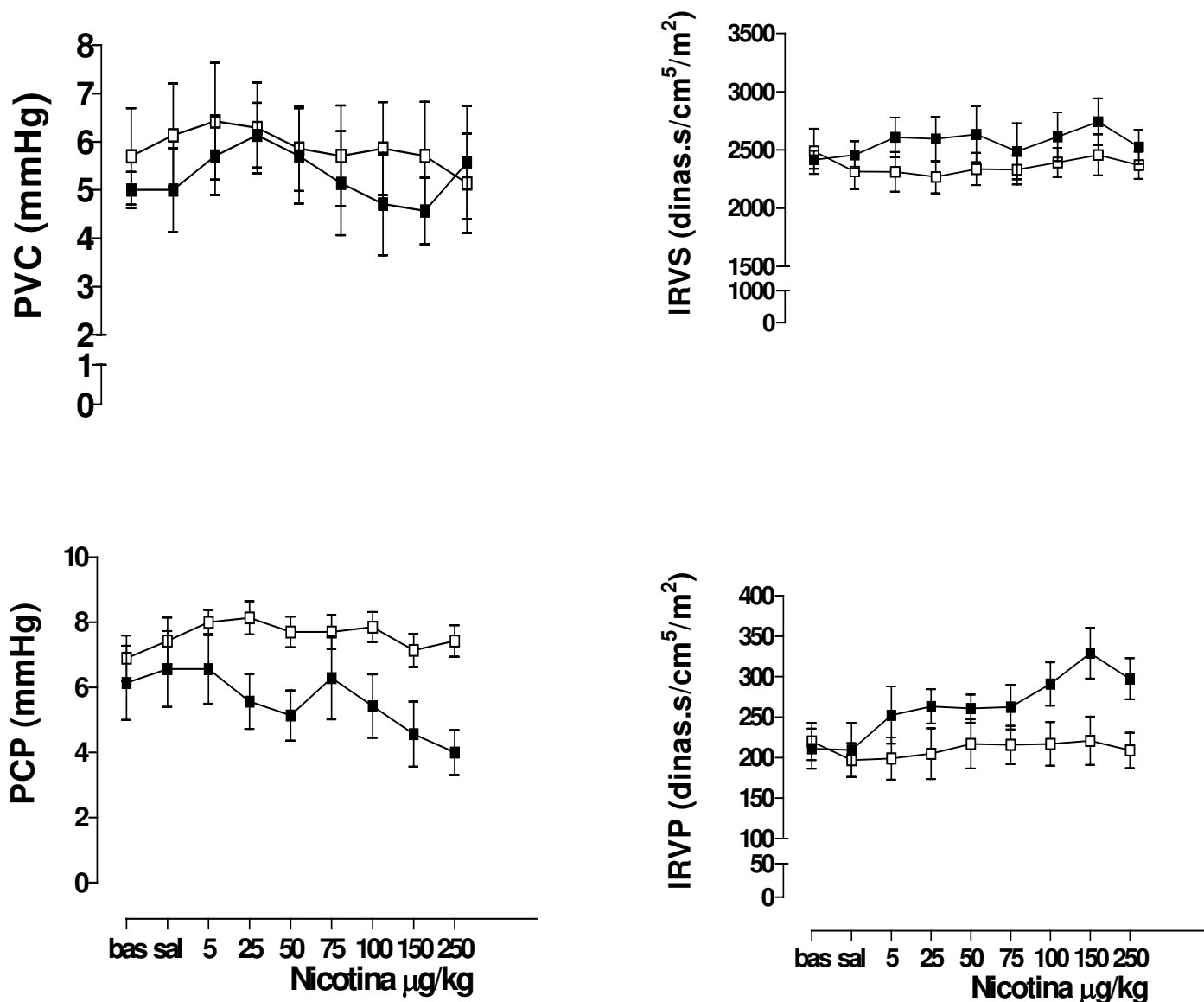


Figura 4. Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (basal) e após salina (sal) no grupo controle (□) e após injeção, “*in bolus*”, de 5; 25; 50; 75; 100; 150 e 250 µg/kg de nicotina/kg (■). Os resultados estão expressos sob a forma de média ± E.P.M. (n=7). * $p < 0.05$ vs Basal.

4.1.2. Efeitos hemodinâmicos de doses acumulativas de bupropiona.

A Figura 5 mostra que a PAPM teve um aumento significativo na dose de 10 mg/kg de bupropiona e no IRVP (Figura 6) nas doses de 3 e 10 mg/kg. Embora não significativo um aumento na FC e no IRVS pode ser observado.

A bupropiona não alterou significativamente os demais parâmetros hemodinâmicos comparado com o controle. Não houve diferença significativa das variáveis hemodinâmicas no tempo basal e salina entre os dois grupos.

A temperatura corporal ($37 \pm 0,2$ °C) manteve-se estável durante o experimento.

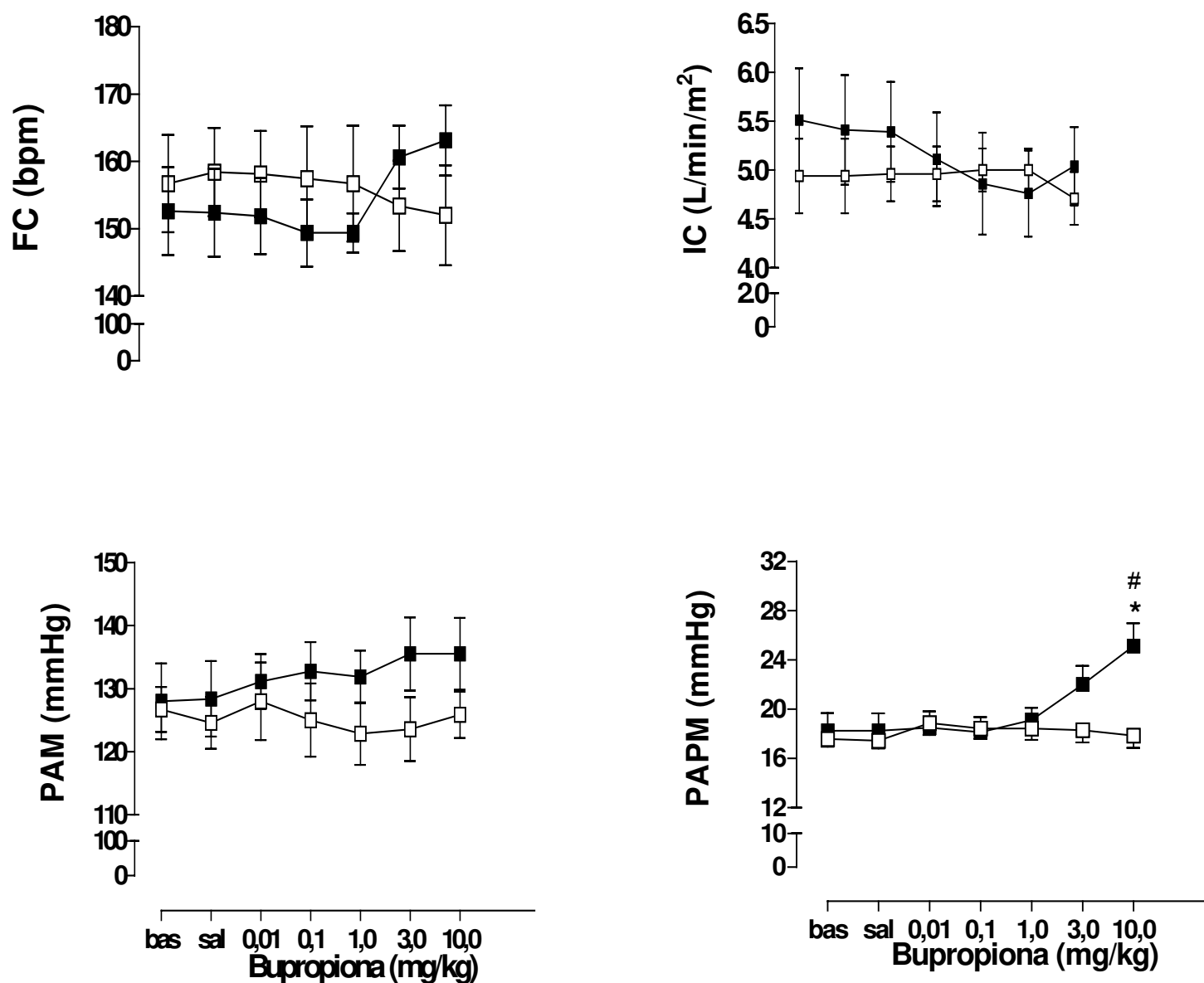


Figura 5. Frequência cardíaca (FC), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM), Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas) e após salina (sal) no grupo controle (□) e após injeção, “*in bolus*”, de 0,01; 0,1; 1; 3 e 10 mg de bupropiona/kg (■). Os resultados estão expressos sob a forma de média $\pm$ E.P.M. (n=8). * $p < 0.05$ vs Basal. # $p < 0.05$ vs Controle.

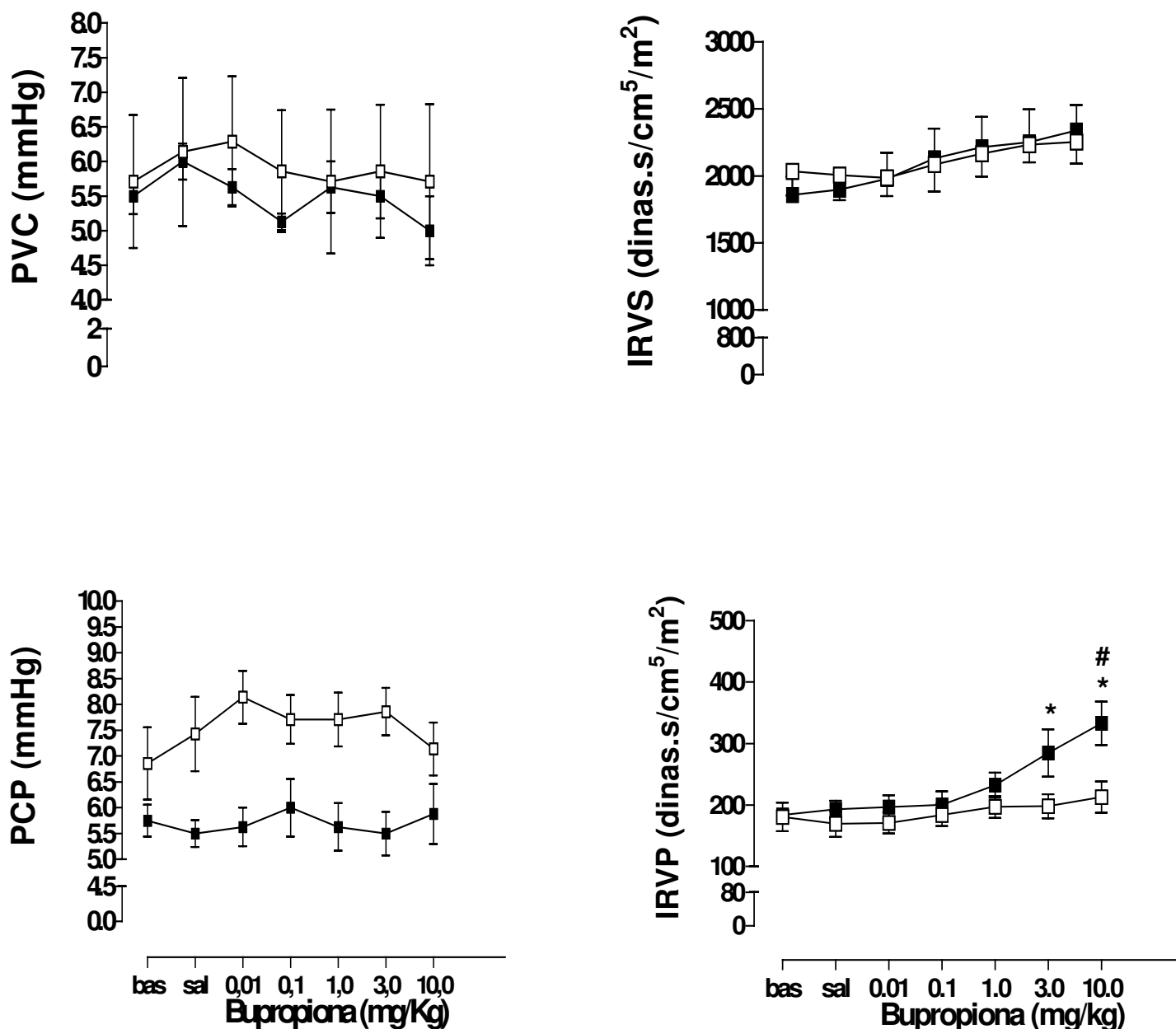


Figura 6. Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (bas) e após salina (sal) no grupo controle (□) e após injeção, “*in bolus*”, de 0,01; 0,1; 1; 3 e 10 mg de bupropiona/kg (■). Os resultados estão expressos sob a forma de média $\pm$ E.P.M. (n=8). * $p < 0.05$ vs Basal. # $p < 0.05$ vs Controle.

4.2. Protocolo II – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da nicotina e da bupropiona.

4.2.1. Efeitos hemodinâmicos de doses simples de nicotina (75 µg/kg).

A Figura 7 mostra que não houve alteração significativa da FC na dose de 75 µg/kg. Houve um discreto aumento da PAM (Figura 7) e IRVS (Figura 8) e discreta queda do IC (Figura 7) no tempo de 1 minuto após a administração da nicotina, mas estas alterações não foram significativas e ocorreram nos primeiros 30 minutos do experimento.

Não houve diferença significativa das variáveis hemodinâmicas no tempo basal e salina entre os dois grupos.

Na Figura 8 o IRVS mostra aumento significativo somente no último tempo do experimento (120 minutos).

A temperatura corporal ($37 \pm 0,2$ °C) manteve-se estável durante o experimento.

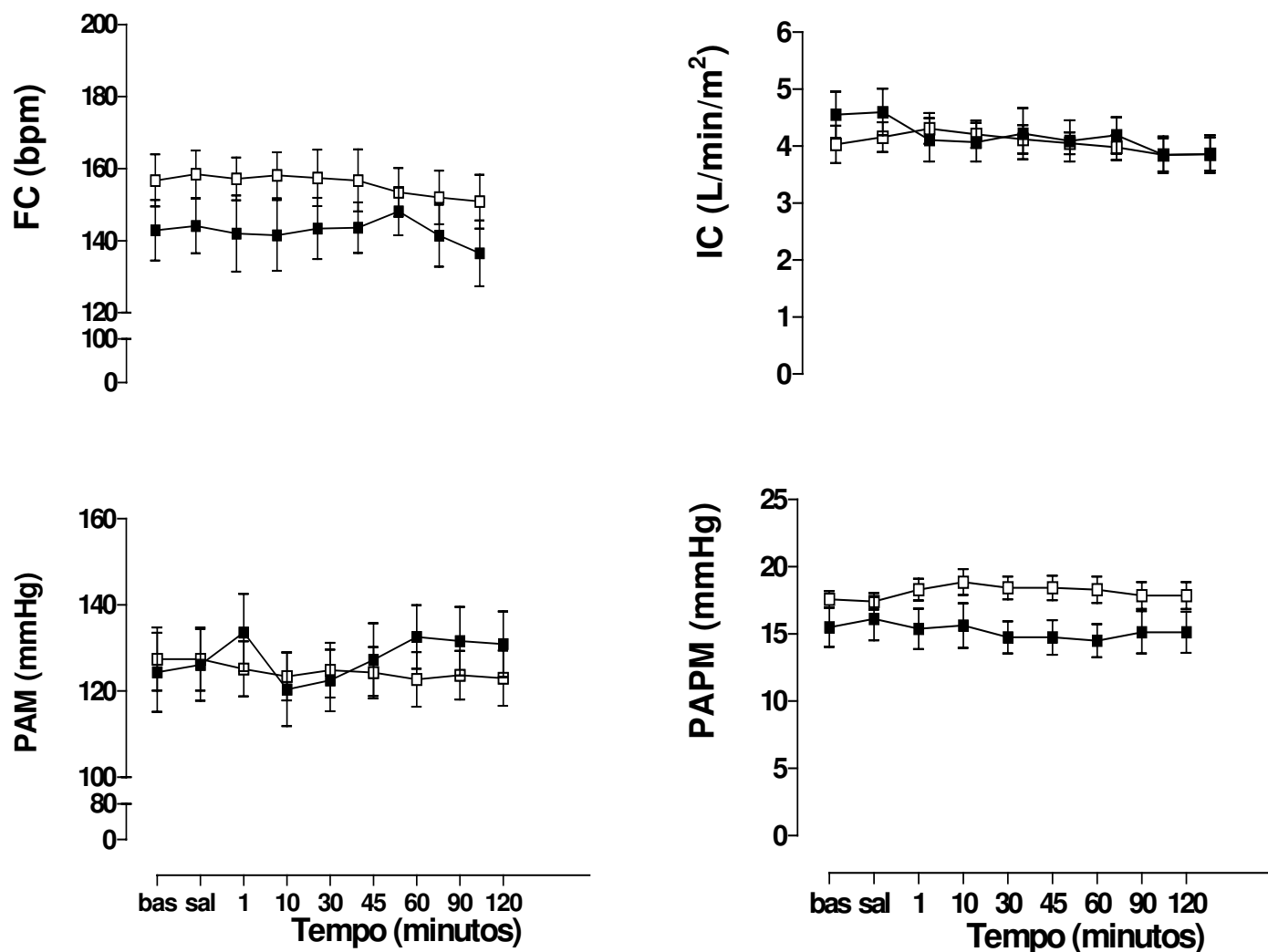


Figura 7. Frequência cardíaca (FC), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM) e Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas), salina (sal) e 1, 10, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após injeção, “*in bolus*”, de salina (□) (grupo controle) ou nicotina 75 µg/kg (■). Os resultados estão expressos sob a forma de média ± E.P.M. (n=7).

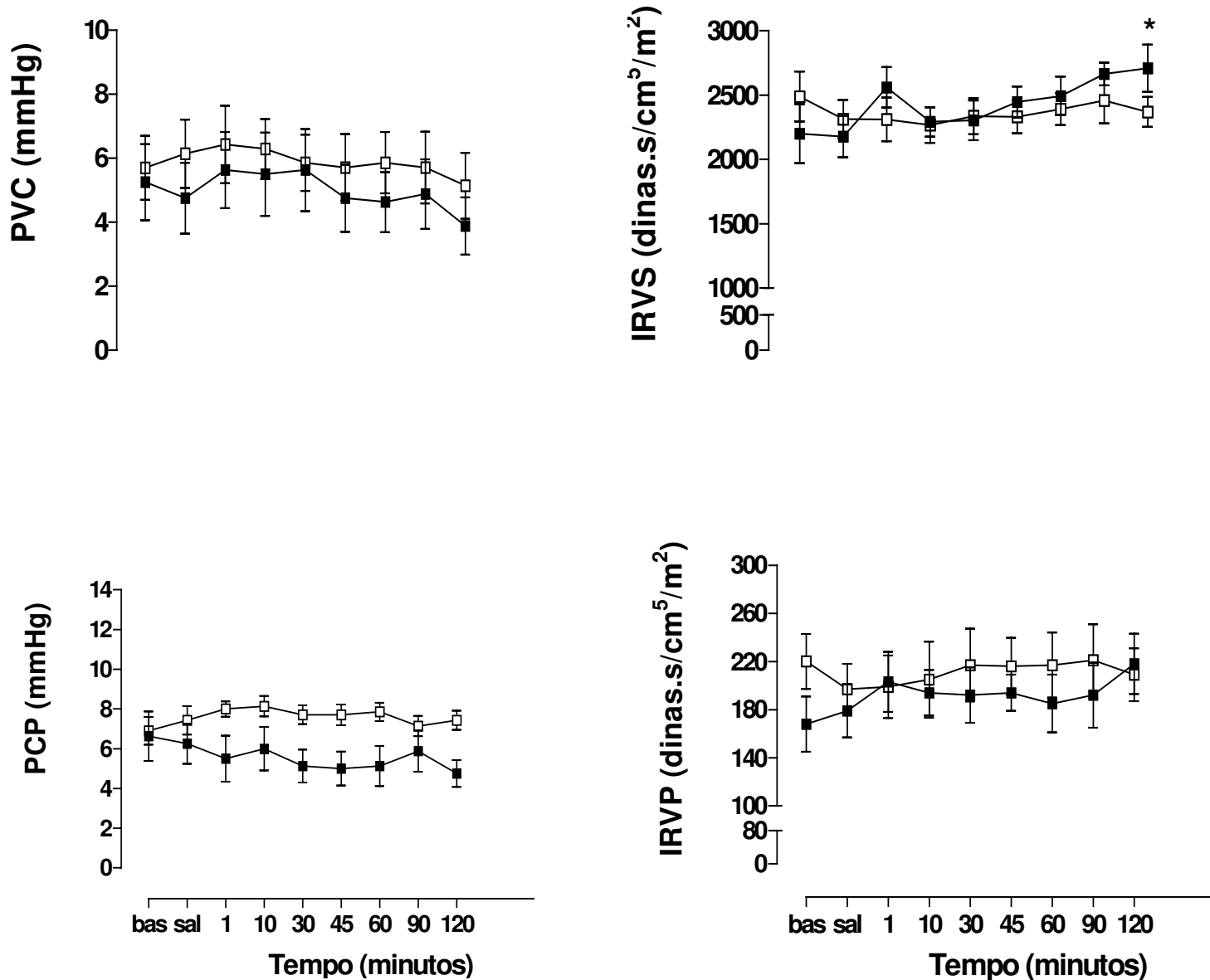


Figura 8. Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (bas), salina (sal) e após 1, 10, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos após injeção, “*in bolus*”, de salina (□) (grupo controle) ou nicotina 75 µg/kg (■). Os resultados estão expressos sob a forma de média ± E.P.M. (n=7). * $p < 0.05$ vs Basal.

4.2.2. Efeitos hemodinâmicos de doses simples de bupropiona (3 ou 6 mg/kg)

Não houve diferença significativa das variáveis hemodinâmicas no tempo basal e salina entre os dois grupos. No entanto, nos cães que receberam bupropiona (3 ou 6 mg/kg), houve aumento significativo do IRVP (Figura 10) e PAPM (Figura 9) quando comparado com seus respectivos parâmetros basais e com o grupo controle. Estas alterações hemodinâmicas retornaram aos valores basais após 10 minutos da administração da bupropiona.

Para a dose de 3 mg/kg, a bupropiona aumentou significativamente o IRVS (Figura 10) no tempo de 1 minuto, mas um efeito similar não foi observado com a dose de 6 mg/kg (Figura 9).

A bupropiona não alterou a frequência cardíaca, pressão arterial média, índice cardíaco, pressão venosa central e pressão capilar pulmonar quando comparado com o grupo controle.

A temperatura corporal ($37\pm0,2$ °C) manteve-se estável durante o experimento.

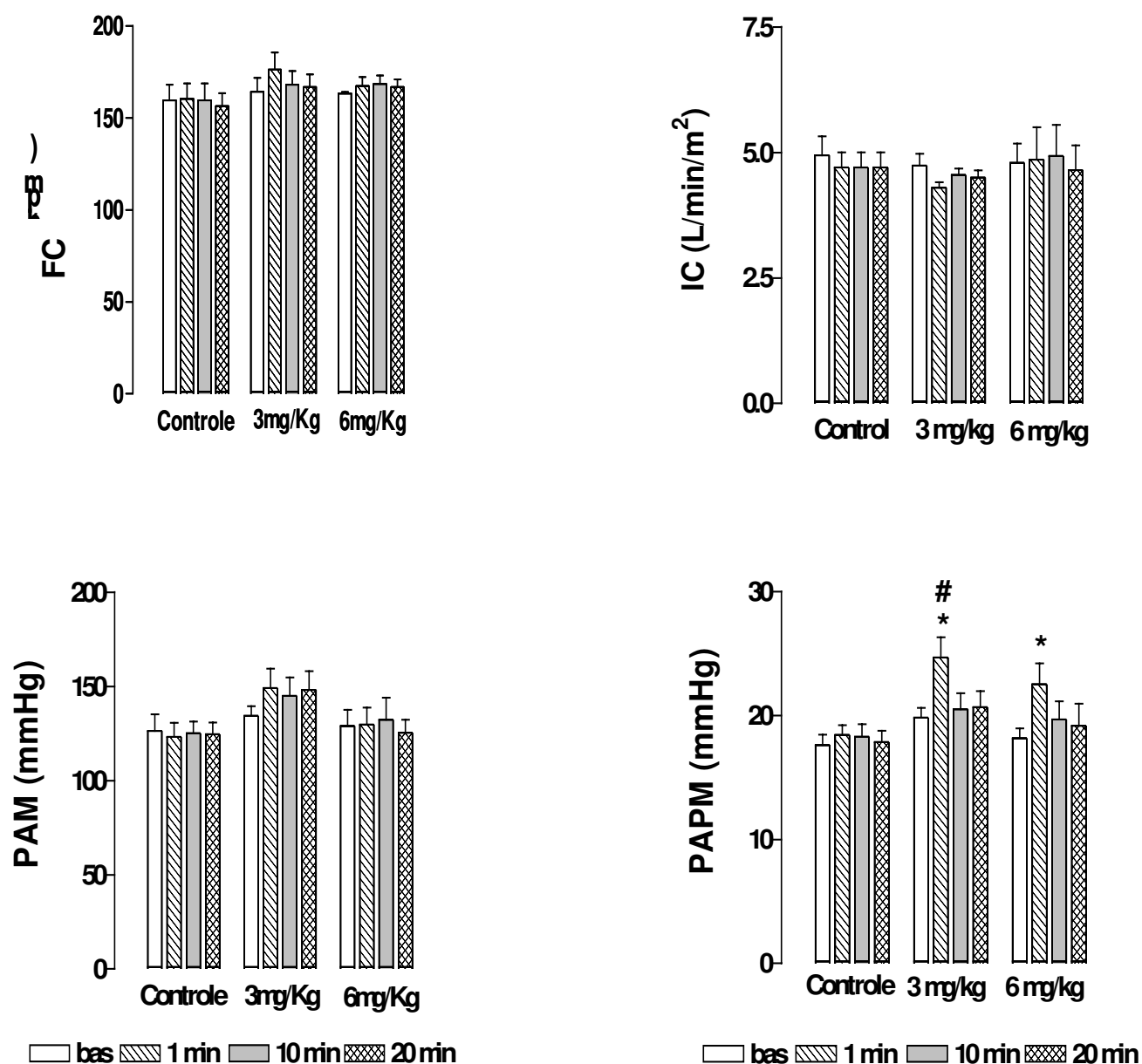


Figura 9. Frequência cardíaca (FC), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM) e Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos da administração de bupropiona nas doses de 3 e 6 mg/kg e salina (grupo controle). Os resultados estão expressos sob a forma de média $\pm$ E.P.M. (n=6). * $p < 0.05$ vs Basal. # $p < 0.05$ vs Controle.

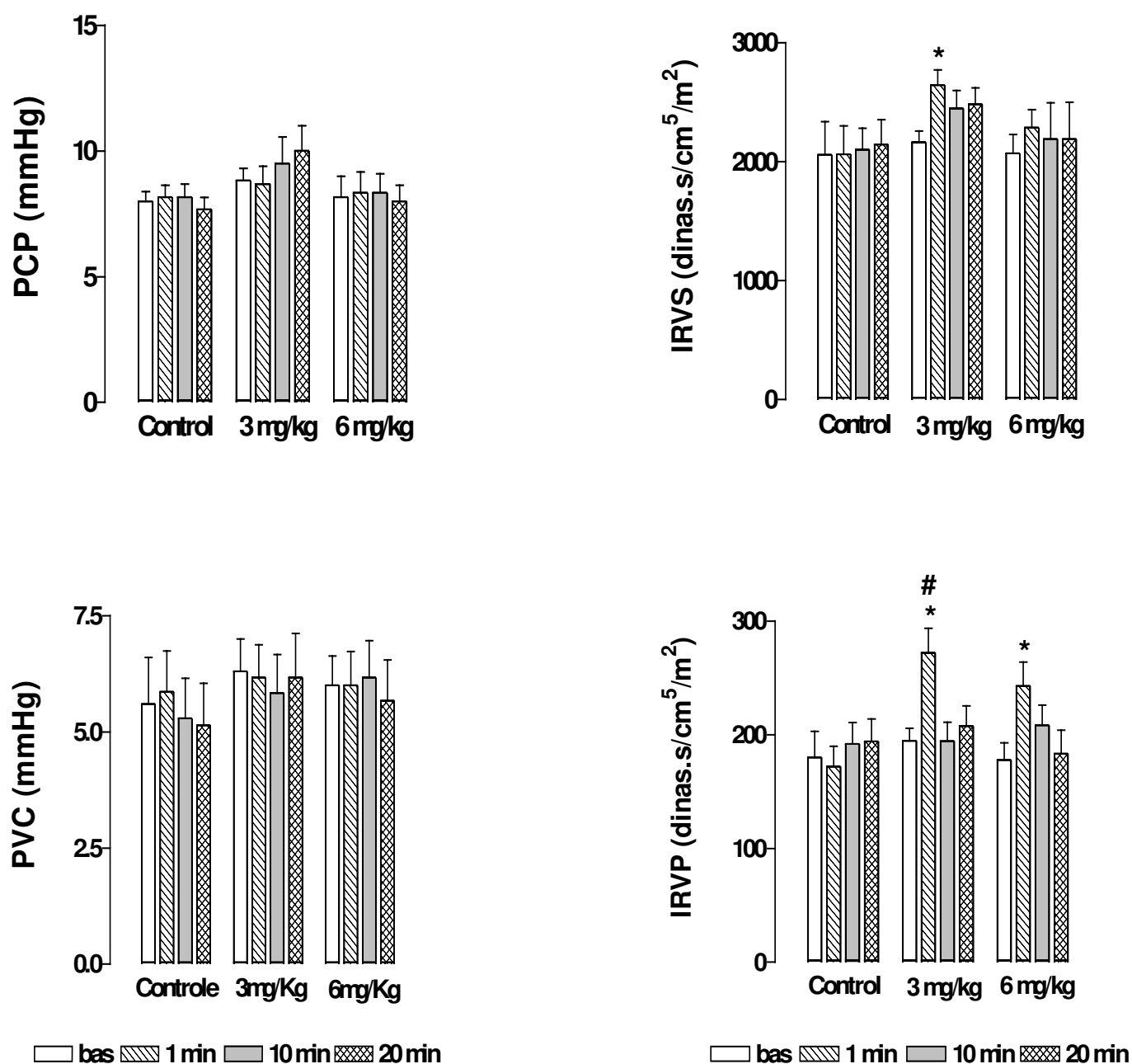


Figura 10. Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos da administração de bupropiona nas doses de 3 e 6 mg/kg e salina (grupo controle). Os resultados estão expressos sob a forma de média $\pm$ E.P.M. (n=6). * $p < 0.05$ vs Basal. # $p < 0.05$ vs Controle.

4.3. Protocolo III – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da bupropiona (3 mg/kg) isolada e em associação com a nicotina (75 µg/kg).

4.3.1. Efeitos hemodinâmicos de doses individuais de bupropiona e nicotina

Não houve diferença significativa das variáveis hemodinâmicas no tempo basal e salina entre os dois grupos.

Houve um aumento significativo na PAPM (Figura 11) e IRVP (Figura 12) nos grupos SALINA/BUPROPIONA e NICOTINA/BUPROPIONA comparados com seus respectivos parâmetros basais, mas não houve diferença significativa entre estes grupos.

Não houve mudança nos parâmetros hemodinâmicos no grupo SALINA/NICOTINA, indicando que as alterações dos grupos SALINA/BUPROPIONA e NICOTINA/BUPROPIONA foram causadas pela bupropiona e não pela nicotina. Embora não houvesse alterações hemodinâmicas significativas no grupo SALINA/NICOTINA, ocorreu um discreto aumento na PAM (Figura 11) e IRVS (Figura 12).

A frequência cardíaca aumentou significativamente no grupo NICOTINA/BUPROPIONA comparado com seu respectivo valor basal (Figura 11). O IRVS aumentou significativamente nos grupos SALINA/BUPROPIONA e NICOTINA/BUPROPIONA comparados com seus respectivos valores basais (Figura 12). Os demais parâmetros não alteraram em nenhum dos grupos.

A temperatura corporal ($37 \pm 0,2$ °C) manteve-se estável durante o experimento.

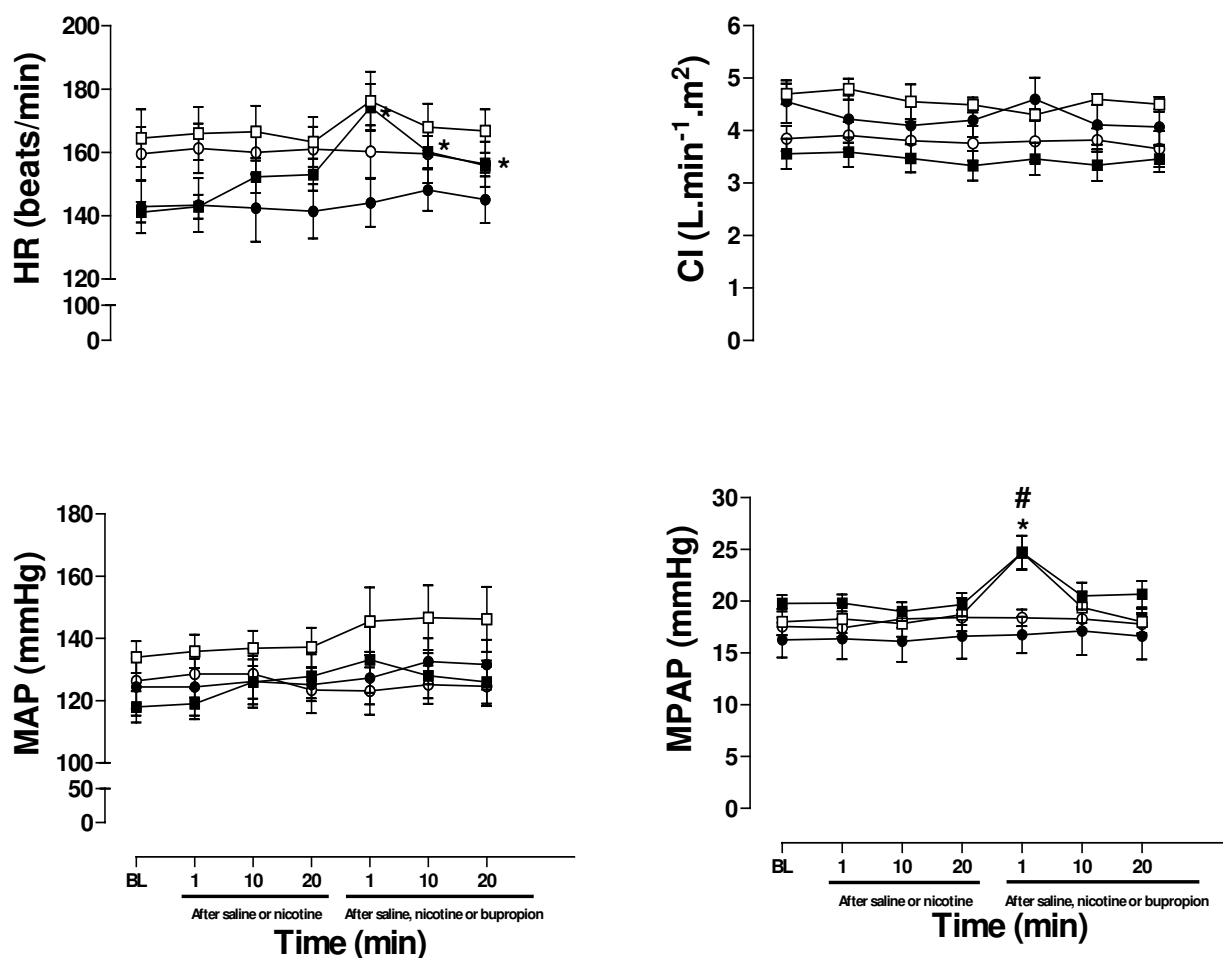


Figura 11. Frequência cardíaca (FC), Índice Cardíaco (IC), Pressão Arterial Média (PAM) e Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM) no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos da administração de nicotina 75µg/kg ou salina e 1, 10 e 20 minutos após a administração de bupropiona 3mg/kg ou salina nos grupos Sal/Bup (▲) (n=6), Sal/Nico (●) (n=8), Nico/Bup (■) (n=7) e Sal/Sal (○) (n=7). Os resultados estão expressos sob a forma de média $\pm$ E.P.M. * $p < 0.05$ vs Basal. # $p < 0.05$ grupo Sal/Bup ou Nico/Bup vs grupo Sal/Sal.

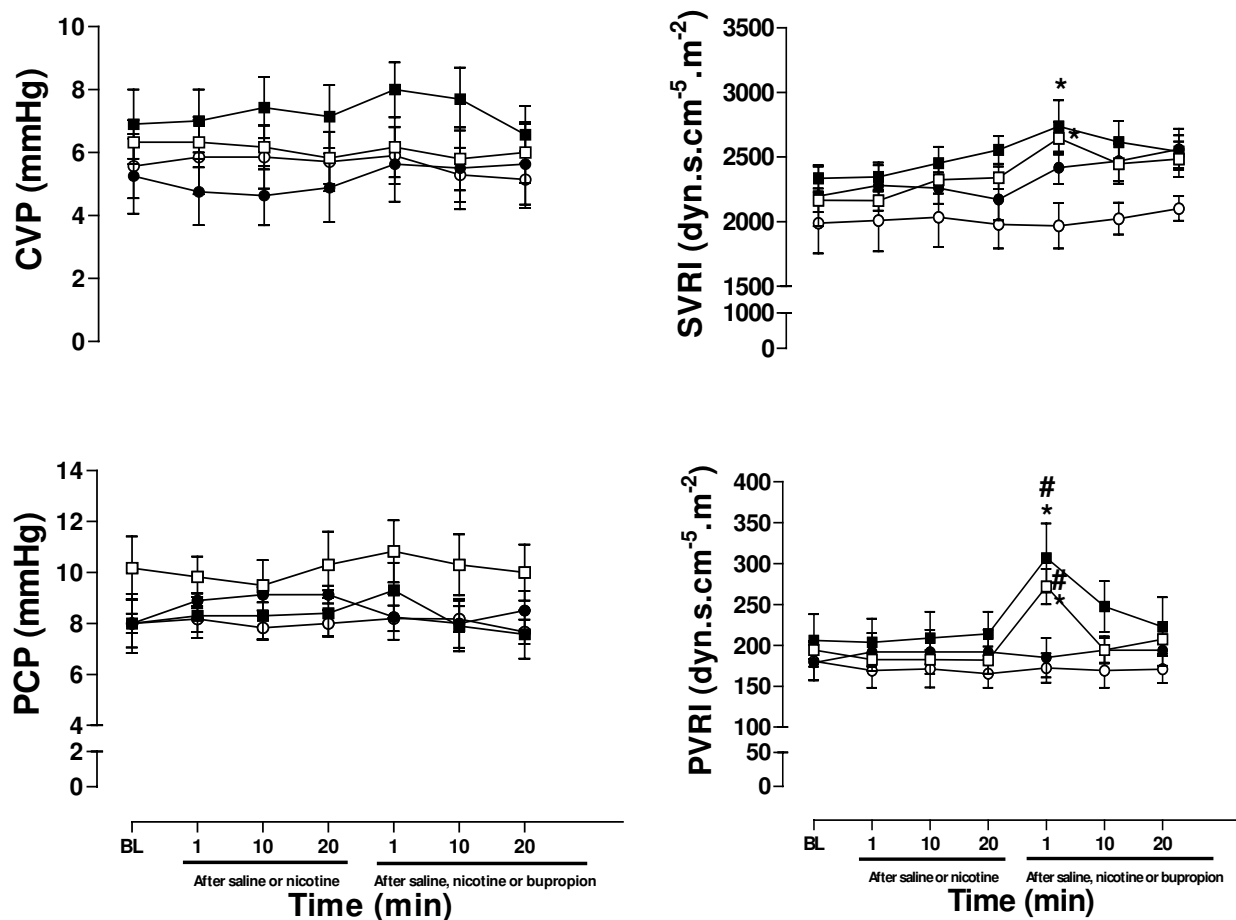


Figura 12. Pressão Venosa Central (PVC), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Índice de Resistência Vascular Sistêmico (IRVS) e Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP) no tempo basal (bas) e após 1, 10 e 20 minutos da administração de nicotina 75µg/kg ou salina e 1, 10 e 20 minutos após a administração de bupropiona 3mg/kg ou salina nos grupos Sal/Bup (▲) (n=6), Sal/Nico (●) (n=8), Nico/Bup (■) (n=7) e Sal/Sal (○) (n=7). Os resultados estão expressos sob a forma de média $\pm$ E.P.M. * $p < 0.05$ vs Basal. # $p < 0.05$ grupo Sal/Bup ou Nico/Bup vs grupo Sal/Sal.



5 . DISCUSSÃO

A interrupção do hábito de fumar leva os fumantes a quadros de depressão e ansiedade, geralmente, pela síndrome de abstinência à nicotina. A terapia de reposição de nicotina bem como o uso de antidepressivos tem sido cada vez mais utilizados na luta contra o tabagismo. Entre os antidepressivos a bupropiona é o fármaco de escolha por apresentar uma pequena ação sobre a função cardíaca (SOROKO e MAXWELL, 1983). Em humanos a bupropiona mostrou eficácia e tolerabilidade quando usada como antidepressivo e como terapia para cessar o hábito de fumar (ROOSE et al., 1991; HURT et al., 1997). Contudo os efeitos hemodinâmicos da associação da bupropiona à nicotina oriunda do tabagismo ou da terapia de reposição são pouco conhecidos.

Neste trabalho foram avaliados os efeitos hemodinâmicos agudos da bupropiona e da nicotina, em cães anestesiados.

Os cães são considerados o modelo animal mais apropriado para este estudo. A análise dos níveis plasmáticos da nicotina em cães após administração intravenosa de nicotina mostrou que a meia vida biológica ($t_{1/2}$) de aproximadamente 40 minutos em cães era semelhante à do homem e metade deste tempo em ratos. Os mesmos resultados mostraram que a nicotina não é distribuída em cães tão facilmente quanto em ratos. No entanto, a semelhança da meia vida biológica da nicotina em cães e humanos sugere os cães como melhor modelo experimental para investigação dos parâmetros farmacocinéticos (MONJI E CASTRO, 1979). Além disso, a meia vida da nicotina em fumantes pode variar de 79 a 235 minutos e não fumantes de 77 a 167 minutos (BENOWITZ, 1996) e sua meia vida de eliminação é em média 120 minutos com variabilidade significativa de 60 a 240 minutos (BENOWITZ et al, 1982). Como as avaliações dos parâmetros hemodinâmicos são realizadas através de técnica invasiva, os experimentos em seres humanos são evitados devido a questões éticas.

1. Obtenção de curva dose-resposta à nicotina e à bupropiona.

No primeiro protocolo deste estudo, a curva dose-resposta à nicotina mostrou aumento significativo somente da FC na dose de 250 µg/kg (Figura 3). Por outro lado, houve uma discreta queda na PAM e no IC a partir da dose de 50 µg/kg e discreta

elevação na PAPM na dose de 5 µg/kg (Figura 3), com aumento progressivo do IRVP a partir desta mesma dose (Figura 4).

Estudos têm demonstrado que a infusão aguda de nicotina eleva as catecolaminas plasmáticas e, como resultado, aumenta a frequência cardíaca, pressão sanguínea e contratilidade do miocárdio (BASSENGE et al., 1988; GRASSI et al., 1994; HAASS e KUBLER, 1997; BENOWITZ, 2003). Contrariamente aos nossos resultados, Mehta e colaboradores (2001) mostraram que a infusão de 50 µg/kg de nicotina, em cães, causou alteração tanto da circulação sistêmica como da circulação pulmonar. Em outro estudo Mehta e colaboradores (1997) observaram que a administração intravenosa de nicotina na dose de 100 µg/kg apresentou fibrilação e flutter atrial fatal, induzindo a toxicidade desta dose. Nossos resultados se assemelham àqueles obtidos por Przyklenk (1994) na qual a dose de 80 µg/kg de nicotina, em cães anestesiados, não alterou a FC nem a PAM.

Desta maneira, a dose de 75 µg/kg de nicotina foi escolhida para avaliar os efeitos hemodinâmicos, nos protocolos II e III, uma vez que a administração da nicotina na dose de 100 µg/kg (MEHTA et al., 1997) causou fibrilação atrial no animal e a de 50 µg/kg (MEHTA et al., 2001) não atingiu os critérios estabelecidos no estudo.

A segunda curva dose-resposta foi realizada para determinar a dose de bupropiona a ser utilizada nos demais experimentos (Protocolo II e III). Observou-se que não houve alteração hemodinâmica na circulação sistêmica (Figuras 5 e 6). Considerando que a pressão arterial é uma variável hemodinâmica que depende diretamente do IC e do IRVS, é provável que o declínio no IC e elevação do IRVS tenham compensado a PAM mantendo-a inalterada. A FC aumentou nas doses de 3 e 10 mg/kg, porém de forma não significativa. Isto se deve, provavelmente, à sua característica como antidepressivo monocíclico que se difere dos outros antidepressivos em relação ao seu mecanismo de ação e por apresentar uma ação fraca sobre a função cardíaca (SOROKO e MAXWELL, 1983).

Na circulação pulmonar, apesar de ter observado aumento significativo na PAPM somente na dose de 10 mg/kg, houve aumento do IRVP nas doses de 3 e 10 mg/kg (Figura 6).

A falta de trabalhos publicados sobre os efeitos da bupropiona na circulação pulmonar dificulta uma avaliação comparativa dos resultados obtidos neste estudo. Diante dos resultados obtidos na curva dose-resposta a dose de 3 mg/kg de bupropiona foi escolhida pela equivalência aproximada da mesma com a doses utilizada em humanos.

Protocolo II – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da nicotina e da bupropiona.

Paralelamente aos dados do protocolo I, observou-se na primeira fase deste protocolo uma resposta bifásica na PAM e no IRVS após a administração de nicotina na dose de 75 µg/kg (Figuras 7 e 8). Esta resposta mostra elevação da PAM e IRVS seguida de um declínio dos mesmos no tempo de 1 minuto e elevação progressiva de ambos após 10 minutos. No entanto, estas alterações foram significativas apenas para o IRVS no tempo de 120 minutos. Os demais parâmetros não foram alterados. É importante destacar que as alterações apesar de não significativas ocorreram, principalmente, nos primeiros 10 minutos após a administração intravenosa da nicotina. A alteração no IRVS aos 120 minutos não foi considerada significativa para o estudo. Além de ter ocorrido de forma isolada, sugere que as condições fisiológicas do animal poderiam estar alteradas aos 120 minutos de experimento, uma vez que este é um procedimento invasivo.

Na segunda fase do protocolo II, os cães que receberam bupropiona nas concentrações de 3 ou 6 mg/kg apresentaram aumento significativo do IRVP (Figura 10) e PAMP (Figura 9), provavelmente pela inibição da recaptação de catecolaminas.

Estas alterações hemodinâmicas retornaram aos valores basais após 10 minutos da administração da bupropiona. Para a dose de 3 mg/kg, a bupropiona aumentou significativamente o IRVS (Figura 10) no tempo de 1 minuto, mas um efeito similar não foi observado com a dose de 6 mg/kg (Figura 9). Provavelmente a dose de 6mg/kg, que corresponderia a dose aproximada de 420 mg em humanos, promoveu uma saturação dos receptores.

Similar a estes resultados, a administração de bupropiona (3-5 mg/kg) em cães anestesiados não afetou significativamente a PAM nem a FC (CICARDO et al, 1986).

Porém, a ausência do efeito da bupropiona sobre a PAM e FC observado neste estudo indica que a capacidade desta droga em bloquear a recaptação de catecolaminas não afeta estes parâmetros hemodinâmicos. Assim, o discreto aumento da PAM refletiu apenas o aumento do IRVS causado pela dose de 3 mg/kg do fármaco. Contrário a estes dados, Soroko e Maxwell (1983) observaram que a infusão de bupropiona na dose de 5 mg/kg seguida de 30 minutos, mais tarde, na dose de 10 mg/kg de bupropiona produziu um aumento transitório de 5-10% na PAM e 25-35% na FC, retornando aos valores basais após 20 minutos.

O estudo da avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da bupropiona foi realizado por um período de 20 minutos. Este tempo teve como parâmetro a meia vida da bupropiona. Butz e colaboradores (1981) mostraram que a bupropiona é rápida e extensivamente metabolizada após administração intravenosa em cães. Após três minutos da administração intravenosa, a bupropiona inalterada representava cerca de 70% da concentração plasmática do fármaco, o restante era metabolizado em fração ácida. Três minutos mais tarde (6 após a injeção), os níveis de bupropiona e seus metabolitos ácidos eram similares e níveis baixos de metabolitos básicos foram detectados. Portanto, as concentrações plasmáticas de ambas frações de metabólitos aumentaram continuamente com o declínio concomitante dos níveis de bupropiona. De acordo com este estudo e segundo Soroko e Maxwell (1983) o efeito da bupropiona deve ser observado nos primeiros 20 minutos após a administração intravenosa em cães.

Paralelamente aos resultados da curva dose-resposta à bupropiona (Figuras 5 e 6), os resultados encontrados neste protocolo confirmam as alterações ocorridas na PAM e IRVP (Figuras 9 e 10). Apesar de não haver diferença significativa entre as duas doses (3 e 6 mg/kg) de bupropiona, a dose de 3 mg/kg foi escolhida para o protocolo III por se aproximar mais da dose utilizada em humanos.

Protocolo III – Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos da bupropiona (3 mg/kg) isolada e em associação com a nicotina (75 µg/kg).

Além de a bupropiona ser um antidepressivo bem conhecido e eficaz como terapia para cessar o hábito de fumar (HURT et al, 1997) em fumantes saudáveis (AUBIN et al., 2004; JOHNSTONE et al., 2004) ela é utilizada também em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) leve e moderada (TASHKIN et al., 2001). Por outro lado, o perfil de segurança da bupropiona em pacientes com DPOC (GARCÍA-RÍO et al., 2001) e pacientes tabagistas com DPOC (WAGENA et al, 2003) não estão suficientemente estudados.

A associação da bupropiona e nicotina como terapia medicamentosa para cessação do hábito de fumar tem demonstrado ser mais eficaz quando comparado com placebo ou nicotina isoladamente. A taxa de abstinência foi maior com a terapia combinada do que com bupropiona sozinha, mas não houve diferença estatisticamente significativa (JORENBY et al., 1999). No entanto, há poucos estudos sobre os efeitos hemodinâmicos agudos da bupropiona e seu uso simultâneo com a nicotina.

Os resultados deste estudo mostram que a bupropiona pode alterar os parâmetros hemodinâmicos da circulação pulmonar por aumento da PAPM e IRVP, independentemente da presença da nicotina (Figuras 11 e 12).

A FC aumentou significativamente somente no grupo da nicotina associada a bupropiona. Nos grupos sal/bupro e sal/nico houve uma elevação, porém não significativa. Este discreto aumento não significativo e isolado de ambos os fármacos, pode ter sido potencializado quando foram administrados consecutivamente.

Um aumento agudo na resistência vascular pulmonar (RVP) durante a hipóxia em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma explanação freqüente para vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH). Um mecanismo indireto proposto para VPH envolve a liberação de catecolaminas em resposta a hipóxia com um conseqüente aumento na RVP causada por uma atividade vasoconstritora destas aminas (HIDA et al., 2002). Da mesma maneira, Cremers e colaboradores (2003) sugeriram que a bupropiona exerce efeito inotrópico positivo no miocárdio humano mais provavelmente por estímulo da liberação das catecolaminas.

Em nossos experimentos o cão não apresentou hipóxia. Entretanto, se um dos mecanismos envolvidos na elevação da pressão pulmonar é a presença de substâncias

vasoconstritoras, provavelmente a bupropiona ao inibir a recaptação de catecolaminas elevou a pressão arterial pulmonar.

O efeito da bupropiona tanto na presença de salina, quanto de nicotina mostra que não ocorre alteração significativa entre estes (Figuras 11 e 12). Portanto, supomos que a nicotina na dose de 75 µg/kg de nicotina não potencializa o efeito da bupropiona.

A presente investigação demonstrou que a administração aguda de bupropiona isolada ou associada à nicotina não alterou significativamente a circulação sistêmica. Porém, observamos aumento significativo da PAPM e IRVP na circulação pulmonar que pode elevar a pressão pulmonar em cães anestesiados. Portanto, estudos adicionais são necessários para avaliar a segurança e eficácia na terapia para cessar o hábito de fumar em pacientes com DPOC.



6 . CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstraram que:

- 1- A administração de nicotina na dose de 75 µg/kg não alterou a circulação sistêmica nos cães anestesiados.
- 2- A bupropiona nas doses de 3 e 6 mg/kg elevou a pressão arterial pulmonar nesses animais, provavelmente pela inibição da recaptação de catecolaminas.
- 3- A bupropiona nas doses de 3 e 6 mg/kg não alterou a circulação sistêmica, provavelmente por apresentar fraca ação na função cardíaca.
- 4- Na associação da bupropiona na dose de 3 mg/kg com a nicotina na dose de 75 µg/kg prevaleceu o efeito da bupropiona na circulação pulmonar, indicando que não houve participação da nicotina nesta associação.

Desta forma, a bupropiona sozinha ou em associação com a nicotina não afetou marcadamente os parâmetros hemodinâmicos da circulação sistêmica. No entanto, o aumento significativo da PAPM e IRVP elevou a pressão pulmonar. Este efeito pulmonar sugere que estudos adicionais são necessários para avaliar a segurança e efetividade da bupropiona na terapia para cessar o hábito de fumar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRAS, J. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. **Orv Hetil**, 146:683-88, 2005.

ASCHER, J. A.; COLE, J. O.; COLIN, J. N.; FEIGHNER, J. P.; FERRIS, R. M.; FIBIGER, H.C., et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. **J Clin Psychiatry**, 56:395-401, 1995.

AUBIN, H. J.; LEBARGY, F.; BERLIN, I.; BIDAUT-MAZEL, C.; CHEMALI-HUDRY, J.; LAGRUE, G. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. **Addiction**, 99:1206-18, 2004.

BASSENGE, E.; HOLTZ, J.; STROHSCHNEIN, H.; Sympathoadrenal activity and sympathoinhibitory hormones during acute and chronic nicotine application in dogs. **Klin Wochenschr**, 66 (Suppl 11):12-20, 1988.

BENOWITZ, N. L.; KUYT, F.; JACOB, P. 3rd. Circadian blood nicotine concentrations during cigarette smoking. **Clin Pharmacol Ther**, 32:758-64, 1982.

BENOWITZ, N. L. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. **Epidemiol Rev**, 18(2):188-204, 1996.

BENOWITZ, N. L.; GOURLAY, S. G. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. **J Am Coll Cardiol**, 29:1422-31, 1997.

BENOWITZ, N. L. Drug therapy. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. **N Engl J Med**, 319:1318-30, 1988.

BENOWITZ, N. L.; PORCHET, H.; SHEINER, L.; JACOB, P. 3rd. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. **Clin Pharmacol Ther**, 44:23-8, 1988.

BENOWITZ, N. L. Nicotine addiction. **Prim Care**, 26:611-31, 1999.

BENOWITZ, N. L. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. **Prog Cardiovasc Dis**, 46:91-111, 2003.

BENOWITZ, N. L.; FITZGERALD, G. A.; WILSON, M.; ZHANG, Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. **J Am Coll Cardiol**, 22:1159-67, 1993.

BRYANT, S. G.; GUERNSEY, B. G.; INGRIM, N. B. Review of bupropion. **Clin Pharm**, 2:525-37, 1983.

BURNS, D. M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. **Prog Cardiovasc Dis**, 46:11-29, 2003.

BUTZ, R. F.; SCHROEDER, D. H.; WELCH, R. M.; MEHTA, N. B.; PHILLIPS, A. P.; FINDLAY, J. W. Radioimmunoassay and pharmacokinetic profile of bupropion in the dog. **J Pharmacol Exp Ther**, 217:602-10, 1981.

Centers for Disease Control and Prevention. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs—United States, 1995-1999. **Morb Mortal Wkly Rep**, 51: 300–3, 2002.

CICARDO, V. H.; MASTRONARDI, I. O.; RONDINA, D. C.; CARBONE, S. E. Bupropion. Effects on cerebral monoamines in rat and on blood pressure in dog. **Gen Pharmacol**, 17:711-14, 1986.

COOPER, R. B.; HESTER, T. J.; MAXWELL, R. A. Behavioural and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selection blockade of dopamine uptake in vivo. **J Pharmacol Exp Ther**, 215:127-34, 1980.

CREMERS, B.; SCHMIDT, K. I.; MAACK, C.; SCHAFERS, H. J.; BOHM, M. Catecholamine release in human heart by bupropion. **Eur J Pharmacol**, 467, 169-71, 2003.

CRYER, P. E.; HAYMOND, M. W.; SANTIAGO, J. V.; SHAH, S. D. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. **N Engl J Med**, 295:573-7, 1976.

DALSGARETH, O. J.; HANSEN, N. C.; SOES-PETERSEN, U.; EVALD, T.; HOEGHOLM, A.; BARBER, J.; VESTBO, J.A. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. **Nicotine Tob Res**, 6:55-61, 2004.

DE GRAAF, L.; DIEMONT, W. L. Chest pain during use of bupropion as an aid in smoking cessation. **Br J Clin Pharmacol**, 56:451-52, 2003.

DESAI, H. D.; SEABOLT, J.; JANN, M. W. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. **CNS Drugs**, 15:469-94, 2001.

EATON, J. B.; PENG, J. H.; SCHROEDER, K. M.; GEORGE, A. A.; FRYER, J. D.; KRISHNAN, C.; BUHLMAN, L.; KUO, Y. P.; STEINLEIN, O.; LUKAS, R.J. Characterization of human alpha 4 beta 2-nicotinic acetylcholine receptors stably and heterologously expressed in native nicotinic receptor-null SH-EP1 human epithelial cells. **Mol Pharmacol**, 64:1283-1294, 2003. Erratum in: **Mol Pharmacol**, 66:197, 2004.

FAUCETTE, S. R.; HAWKE, R. L.; LECLUYSE, E. L.; SHORD, S. S.; YAN, B.; LAEHEM, R. M.; LINDLEY, C. M. Validation of bupropiona hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity. **Drug Metab Dispos** 28:1222-30, 2000.

FAUCETTE, S. R.; HAWKE, R. L.; SHORD, S. S.; LECLUYSE, E. L.; LINDLEY, C. M. Evaluation of the contribution of cytochrome P450 3A4 to human liver microsomal bupropion hydroxylation. **Drug Metab Dispos**, 29:1123-9, 2001.

FIORE, M. C. Treating tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guideline. **Respir Care**, 45:1196-99, 2000.

FRYER, J. D.; LUKAS, R. J. Noncompetitive Functional Inhibition at Diverse, Human Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes by Bupropion, Phencyclidine, and Ibogaine. **J Pharmacol Exp Ther**, 288:88-92, 1999.

GARCÍA-RÍO, F.; SERRANO, S.; MEDIANO, O.; ALONSO, A.; VILLAMAR, J. Safety profile of bupropion for chronic obstructive pulmonary disease. **Lancet**, 358:1009-10, 2001.

GOBBI, G.; SLATER, S.; BOUCHER, N.; DEBONNEL, G.; BLIER, P. Neurochemical and psychotropic effects of bupropion in healthy male subjects. **J Clin Psychopharmacol**, 23:233-39, 2003.

GODTFREDSEN, N. S.; VESTBO, J.; OSLER, M.; PRESCOTT, E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study . **Thorax**, 57:967-72, 2002.

GOLD, P. B.; RUBEY, R. N.; HARVEY, R. T. Naturalistic, self-assignment comparative trial of bupropion SR, a nicotine patch, or both for smoking cessation treatment in primary care. **Am J Addict**, 11:315-31, 2002.

GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; CALHOUN, D. A.; BOLLA, G. B.; GIANNATTASIO, C.; MARABINI, M.; DEL BO, A.; MANCIA, G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. **Circulation**, 90:248-53, 1994.

HAASS, M.; KUBLER, W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. **Cardiovasc Drugs Ther**, 10:657-65, 1997.

HAUSTEIN, K. O. Bupropion: pharmacological and clinical profile in smoking cessation. **Int J Clin Pharmacol Ther**, 41:56-66, 2003.

HENNINGFIELD, J. E.; FANT, R. V.; BUCHHALTER, A. R.; STITZER, M. L. Pharmacotherapy for nicotine dependence. **CA Cancer J Clin**, 55:281-99, 2005.

HIDA, W.; TUN, Y.; KIKUCHI, Y.; OKABE, S.; SHIRATO, K. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. **Respirology**, 7:3-13, 2002.

HSYU, P. H.; SINGH, A.; GIARGIARI, T. D.; DUNN, J. A.; ASCHER, J. A.; JOHNSTON, J. A. Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers. **J Clin Pharmacol**, 37:737-43, 1997.

HUGHES, J. R.; HIGGINS, S. T.; BICKEL, W. K. Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. **Addiction**, 89:1461-70, 1994.

HUGHES, J. R.; STEAD, L. F.; LANCASTER, T. Antidepressants for smoking cessation. **Cochrane Database Syst Rev**, (4):CD000031, 2000.

HURT, R. D.; SACHS, D. P.; GLOVER, E. D.; OFFORD, K. P.; JOHNSTON, J. A.; DALE, L. C.; KHAYRALLAH, M. A.; SCHROEDER, D. R.; GLOVER, P. N.; SULLIVAN, C. R.; CROGHAN, I. T.; SULLIVAN, P. M. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. **N Engl J Med**, 337:1195-1202, 1997.

JAMERSON, B. D.; NIDES, M.; JORENBY, D. E.; DONAHUE, R.; GARRETT, P.; JOHNSTON, J. A.; FIORE, M. C.; RENNARD, S. I.; LEISCHOW, S. J. Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. **Clin Ther**, 23:744-52, 2001.

JOHNSTON, A. J.; ASCHER, J.; LEADBETTER, R.; SCHMITH, V. D.; PATEL, D. K.; DURCAN, M.; BENTLEY, B. Pharmacokinetic optimisation of sustained-release bupropion for smoking cessation. **Drugs**, 62:11-24, 2002.

JOHNSTONE, E.; HEY, K.; DRURY, M.; ROBERTS, S.; WELCH, S.; WALTON, R.; MURPHY, M. Zyban for smoking cessation in a general practice setting: the response to an invitation to make a quit attempt. **Addict Biol**, 9:227-32, 2004.

JONAS, M. A.; OATES, J. A.; OCKENE, J. K.; HENNEKENS, C. H. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. **Circulation**, 86:1664-69, 1992.

JORENBY, D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. **Drugs**, 62 (Suppl 2):25-35, 2002.

JORENBY, D. E.; LEISCHOW, S. J.; NIDES, M. A.; RENNARD, S. I.; JOHNSTON, J. A.; HUGHES, A. R.; SMITH, S. S.; MURAMOTO, M. L.; DAUGHTON, D. M.; DOAN, K.; FIORE, M. C.; BAKER, T. B. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. **N. Engl J Med**, 340:685-91, 1999.

JUSKO, W. J. Influence of cigarette smoking on drug metabolism in man. **Drug Metab Rev**, 9:221-36, 1979.

KIEV, A.; MASCO, H. L.; WENGER, T. L.; JOHNSTON, J. A.; BATEY, S. R.; HOLLOMAN, L. C. The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. **Ann Clin Psychiatry**, 6:107-15, 1994.

KILLEN, J. D.; ROBINSON, T. N.; AMMERMAN, S.; HAYWARD, C.; ROGERS, J.; STONE, C.; SAMUELS, D.; LEVIN, S. K.; GREEN, S.; SCHATZBERG, A. F. Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers. **J Consult Clin Psychol**, 72:729-35, 2004.

KRUPSKI, W. C. The peripheral vascular consequences of smoking. **Annuary of Vascular Surgery**, 5:291-304, 1991.

KUPECZ, D.; PROCHAZKA, A. A comparison of nicotine delivery systems in a multimodality smoking cessation program. **Nurse Pract**, 21:73, 77-8, 81 passim, 1996.

LAKIER, J. B. Smoking and cardiovascular disease. **Am J Med**, 93(Suppl. 1A): S8-S12, 1992.

LEONE, A.; GIANNINI, D.; BELLOTTO, C.; BALBARINI, A. Passive smoking and coronary heart disease. **Curr Vasc Pharmacol**. 2:175-82, 2004.

LERMAN, C.; KAUFMANN, V.; RUKSTALIS, M.; PATTERSON, F.; PERKINS, K.; AUDRAIN-MCGOVERN, J.; BENOWITZ, N. L. Individualizing nicotine replacement therapy for the treatment of tobacco dependence: a randomized trial. **Ann Intern Med**, 140:426-33, 2004.

LERMAN, C.; PATTERSON, F.; BERRETTINI, W. Treating tobacco dependence: state of the science and new directions. **J Clin Oncol**, 23:311-23, 2005.

MARLOW, S. P.; STOLLER, J. K. Smoking cessation. **Respir Care**, 48:1238-54, 2003.

MARTIN, P.; MASSOL, J.; COLIN, J. N.; LACOMBLEZ, L.; PUECH, A. J. Antidepressant profile of bupropion and three metabolites in mice. **Pharmacopsychiatry**, 23:187-94, 1990.

MCGINNIS, J. M.; FOEGE, W. H. Actual causes of death in the United States. **JAMA**, 270:2207-12, 1993.

MEHTA, M. C.; JAIN, A. C.; MEHTA, A.; BILLIE, M. Cardiac Arrhythmias Following Intravenous Nicotine: Experimental Study in Dogs. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, 2:291-8, 1997.

MEHTA, M. C.; JAIN, A. C.; BILLIE, M. Combined effects of cocaine and nicotine on cardiovascular performance in a canine model. **Clin Cardiol**, 24:620-6, 2001.

MILLER, L. G. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. **Clin Pharmacokinet**, 17:90-108, 1989.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância - CONPREV. "Abordagem e tratamento do fumante". Rio de Janeiro: MS, 2001.

MOKDAD, A. H.; MARK, J. S.; STROUP, D. F. Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. **JAMA**, 291:1238–45, 2004.

MONJI, N.; CASTRO, A. Plasma nicotine pharmacokinetics in dogs after intravenous administration: determination by radioimmunoassay. **Res Commun Chem Pathol Pharmacol**, 23:267-77, 1979.

NARDINI, S. Smoking cessation: the role of bupropion among new pharmacologic agents. **Monaldi Arch Chest Dis**, 56:467-72, 2001.

Organização Mundial da Saúde. Instituto Nacional do Câncer/ Ministério da Saúde do Brasil – “Tabagismo e Saúde nos Países em Desenvolvimento”.Bruxelas: OMS, 2003.

PATTERSON, R. N.; HERITY, N. A. Acute myocardial infarction following bupropion (Zyban). **Q J Med**, 95:58-9, 2002.

PEDERSON, K. J.; KUNTZ, D. H.; GARBE, G. J. Acute myocardial ischemia associated with ingestion of bupropion and pseudoephedrine in a 21-year-old man. **Can J Cardiol**, 17:599-601, 2001.

PITSAVOS, C.; PANAGIOTAKOS, D. B.; CHRYSOHOOU, C.; TZIOUMIS, K.; PAPAIOANNOU, I.; STEFANADIS, C.; TOUTOUZAS, P. Association between passive cigarette smoking and the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. **Heart Vessels**, 16:127-30, 2002.

PRZYKLENK, K. Nicotine exacerbates postischemic contractile dysfunction of 'stunned' myocardium in the canine model. **Circulation**, 89:1272-81, 1994.

RAW, M.; ANDERSON, P.; BATRA, A.; DUBOIS, G.; HARRINGTON, P.; HIRSCH, A.; LE HOUZEZEC, J.; MCNEILL, A.; MILNER, D.; POETSCHKE LANGER, M.; ZATONSKI, W. World Health Organization European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. **Tob Control**, 11:44-6, 2002.

ROCHE, N.; HUCHON, G. J. Current issues in the management of chronic obstructive pulmonary diseases. **Respirology**, 2:215-29, 1997.

ROOSE, S. P.; DALACK, G. W.; GLASSMAN, A. H.; WOODRING, S.; WALSH, B. T.; GIARDINA, E. G. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. **Am J Psychiatry**, 148:512-6, 1991.

ROOSE, S. P.; GLASSMAN, A. H.; GIARDINA, E. G.; JOHNSON, L. L.; WALSH, B. T.; BIGGER, J. T. Jr. Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. **J Clin Psychopharmacol**, 7:247-51, 1987.

RUSSELL, M. A.; JARVIS, M. J.; DEVITT, G.; FEYERABEND, C. Nicotine intake by snuff users. **Br Med J (Clin Res Ed)**, 283:814-7, 1981.

SCANLON, P. D.; CONNETT, J. E.; WALLER, L. A.; ALTOSE, M. D.; BAILEY, W. C.; BUIST, A. S. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic

obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. **Am J Respir Crit Care Med.** 161:381-90, 2000.

SHIFFMAN, S.; JOHNSTON, J. A.; KHAYRALLAH, M.; ELASH, C. A.; GWALTNEY, C. J.; PATY, J. A.; GNYS, M.; EVONIUK, G.; DEVEAUGH-GEISS, J. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. **Psychopharmacology (Berl)**, 148:33-40, 2000.

SILAGY, C.; LANCASTER, T.; STEAD, L.; MANT, D.; FOWLER, G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. **Cochrane Database Syst Rev**, 3:CD000146, 2004.

SLEMMER, J. E.; MARTIN, B. R.; DAMAJ, M. I. Bupropion is a nicotinic antagonist. **J Pharmacol Exp Ther**, 295:321-7, 2000.

SOROKO, F. E.; MAXWELL, R. A. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. **J Clin Psychiatry**, 44:67-73, 1983.

SU, C. Actions of nicotine and smoking on circulation. **Pharmacol Ther**, 17:129-41, 1982.

SUTHERLAND, G.; RUSSELL, M. A.; STAPLETON, J.; FEYERABEND, C.; FERNO, O. Nasal nicotine spray: a rapid nicotine delivery system. **Psychopharmacology (Berl)**, 108:512-8, 1992.

TASHKIN, D. P.; KANNER, R.; BAILEY, W.; BUIST, S.; ANDERSON, P.; NIDES, M. A.; GONZALES, D.; DOZIER, G.; PATEL, M. K.; JAMERSON, B. D. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. **Lancet**, 357:1571-5, 2001.

THOMSON, C. C.; RIGOTTI, N. A. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. **Prog Cardiovasc Dis**, 45, 459-79, 2003.

TONSTAD, S.; JOHNSTON, J. A. Does bupropion have advantages over other medical therapies in the cessation of smoking? **Expert Opin Pharmacother**, 5, 727-34, 2004.

URBANO, F. L.; PASCUAL, R. M. Contemporary issues in the care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **J Manag Care Pharm**, 11(5 Supp A):2-13, 2005.

WAGENA, E. J.; HUIBERS, M. J.; VAN SCHAYCK, C. P. Therapies for smoking cessation (antidepressants, nicotine-replacement and counseling) and implications for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Ned Tijdschr Geneeskd**, 145:1492-6, 2001.

WAGENA, E. J.; ZEEGERS, M. P.; VAN SCHAYCK, C. P.; WOUTERS, E. F. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. **Drug Saf**, 26:381-403, 2003.

8 . ANEXOS

8.1. Dados individuais dos animais

Anexo 1. Valores individuais da variação da Frequência Cardíaca (FC) da curva dose-resposta a Nicotina, expressos em bpm, dos animais do grupo NICOTINA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	NICO 5 $\mu\text{g/kg}$	NICO 25 $\mu\text{g/kg}$	NICO 50 $\mu\text{g/kg}$	NICO 75 $\mu\text{g/kg}$	NICO 100 $\mu\text{g/kg}$	NICO 150 $\mu\text{g/kg}$	NICO 200 $\mu\text{g/kg}$
Cão 1	140	140	132	142	138	116	151	127	140
Cão 2	120	120	120	129	127	145	150	163	170
Cão 3	177	175	161	165	167	173	177	182	188
Cão 4	115	115	115	125	136	148	150	144	140
Cão 5	161	165	171	165	171	182	177	175	170
Cão 6	128	128	134	148	144	150	141	144	140
Cão 7	145	145	151	154	146	138	127	134	140
Média	140,86	141,14	140,57	146,86	147,00	150,29	153,29	152,71	160,00
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	8,45	8,50	7,94	6,04	6,15	8,28	6,89	7,90	6,00

Anexo 2. Valores individuais da variação de Índice Cardíaco (IC), da curva dose-resposta a Nicotina, expressos em L/min/m^2 , dos animais do grupo NICOTINA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	NICO 5 $\mu\text{g/kg}$	NICO 25 $\mu\text{g/kg}$	NICO 50 $\mu\text{g/kg}$	NICO 75 $\mu\text{g/kg}$	NICO 100 $\mu\text{g/kg}$	NICO 150 $\mu\text{g/kg}$	NICO 200 $\mu\text{g/kg}$
Cão 1	3,75	4,06	4,06	4,06	4,37	4,27	3,80	3,44	3,75
Cão 2	3,29	3,34	2,87	2,96	3,01	3,58	3,67	3,81	3,75
Cão 3	3,78	3,78	3,98	3,98	4,29	4,19	3,73	3,42	3,75
Cão 4	3,43	3,23	3,64	3,23	3,84	2,62	3,64	2,42	3,75
Cão 5	4,01	4,16	4,00	3,58	4,00	3,87	3,30	3,15	3,75
Cão 6	1,99	1,99	2,33	2,65	2,37	2,21	2,17	2,05	2,75
Cão 7	4,12	3,85	4,12	4,12	3,85	4,41	3,71	3,85	3,75
Média	3,48	3,49	3,57	3,51	3,68	3,59	3,43	3,16	3,75
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,27	0,28	0,26	0,22	0,27	0,32	0,22	0,26	0,25

Anexo 3. Valores individuais da variação da Pressão Arterial Média (PAM), da curva dose-resposta a Nicotina, expressos em mmHg, dos animais do grupo NICOTINA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	NICO 5 µg/kg	NICO 25 µg/kg	NICO 50 µg/kg	NICO 75 µg/kg	NICO 100 µg/kg	NICO 150 µg/kg	NICO 250 µg/kg
Animal 1	110	110	120	125	122	88	98	90	97
Animal 2	120	124	134	142	141	147	143	145	140
Animal 3	120	125	114	117	116	116	115	112	106
Animal 4	110	115	122	91	115	97	106	90	105
Animal 5	133	135	139	124	128	135	134	134	129
Animal 6	112	112	115	99	111	103	99	93	94
Animal 7	125	125	139	131	124	110	105	111	115
Média	118,57	120,86	126,14	118,43	122,43	113,71	114,29	110,71	112,29
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
EM	3,25	3,36	4,14	6,76	3,80	7,92	6,67	8,30	6,39

Anexo 4. Valores individuais da variação da Pressão Venosa Central (PVC), da curva dose-resposta a Nicotina, expressos em mmHg, dos animais do grupo NICOTINA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	NICO 5 µg/kg	NICO 25 µg/kg	NICO 50 µg/kg	NICO 75 µg/kg	NICO 100 µg/kg	NICO 150 µg/kg	NICO 250 µg/kg
Animal 1	4	4	4	5	3	2	2	3	4
Animal 2	5	4	6	8	9	8	8	5	9
Animal 3	4	5	6	8	9	8	8	5	9
Animal 4	5	4	4	5	3	2	2	3	4
Animal 5	7	10	10	8	7	8	7	8	8
Animal 6	5	5	4	4	4	3	3	3	1
Animal 7	5	3	6	5	5	5	3	5	4
Média	5,00	5,00	5,71	6,14	5,71	5,14	4,71	4,57	5,57
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
EM	0,38	0,87	0,81	0,67	0,99	1,08	1,06	0,69	1,17

Anexo 5. Valores individuais da variação do Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), da curva dose-resposta a Nicotina, expressos em $\text{dynes/cm}^5/\text{m}^2$, dos animais do grupo NICOTINA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	NICO 5 $\mu\text{g/kg}$	NICO 25 $\mu\text{g/kg}$	NICO 50 $\mu\text{g/kg}$	NICO 75 $\mu\text{g/kg}$	NICO 100 $\mu\text{g/kg}$	NICO 150 $\mu\text{g/kg}$	NICOTINA 200 $\mu\text{g/kg}$
Cão 1	2259	2085	2282	2361	2174	1609	2018	2023	2174
Cão 2	2788	2868	3561	3609	3500	3103	2937	2933	2933
Cão 3	2452	2537	2166	2186	1993	2060	2293	2498	2324
Cão 4	2443	2744	2592	2126	2331	2890	2285	2867	2174
Cão 5	2508	2402	2568	2586	2409	2622	3078	3192	3078
Cão 6	2142	2040	2516	2853	3570	3233	3494	3487	2788
Cão 7	2324	2532	2576	2441	2470	1901	2195	2200	2324
Média	2417	2458	2609	2595	2635	2488	2614	2743	2595
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	78	117	171	193	240	240	209	200	171

Anexo 6. Valores individuais da variação da Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM), da curva dose-resposta a Nicotina, expressos em mmHg dos animais do grupo NICOTINA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	NICO 5 $\mu\text{g/kg}$	NICO 25 $\mu\text{g/kg}$	NICO 50 $\mu\text{g/kg}$	NICO 75 $\mu\text{g/kg}$	NICO 100 $\mu\text{g/kg}$	NICO 150 $\mu\text{g/kg}$	NICOTINA 200 $\mu\text{g/kg}$
Cão 1	15	16	24	21	18	18	18	17	15
Cão 2	20	20	23	15	14	21	19	18	15
Cão 3	19	20	19	19	17	15	18	17	15
Cão 4	16	16	18	15	14	16	18	17	15
Cão 5	10	11	9	13	25	22	20	18	20
Cão 6	16	16	14	19	14	13	14	15	15
Cão 7	15	16	21	18	18	18	17	18	15
Média	15,86	16,43	18,29	17,14	17,14	17,57	17,71	17,14	16,43
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	1,22	1,15	2,00	1,08	1,49	1,21	0,71	0,40	1,22

exo 7. Valores individuais da variação da Pressão Capilar Pulmonar (CP), da curva dose-resposta a Nicotina, expressos em mmHg, dos animais do grupo NICOTINA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	NICO 5 $\mu\text{g/kg}$	NICO 25 $\mu\text{g/kg}$	NICO 50 $\mu\text{g/kg}$	NICO 75 $\mu\text{g/kg}$	NICO 100 $\mu\text{g/kg}$	NICO 150 $\mu\text{g/kg}$	NICO 250 $\mu\text{g/kg}$
1	5	7	8	8	7	8	6	1	2
2	11	11	10	5	4	11	10	9	7
3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
4	7	8	7	7	4	3	4	4	3
5	3	5	4	4	8	9	5	5	5
6	9	9	6	8	6	4	4	5	4
7	5	4	9	5	5	7	7	6	5
dia	6,14	6,57	6,57	5,57	5,14	6,29	5,43	4,57	4,00
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
M	1,14	1,17	1,07	0,84	0,77	1,27	0,97	1,00	0,69

exo 8. Valores individuais da variação do Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP), da curva dose-resposta a Nicotina, expressos em dinas.s/cm⁵/m², dos animais do grupo NICOTINA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	NICO 5 $\mu\text{g/kg}$	NICO 25 $\mu\text{g/kg}$	NICO 50 $\mu\text{g/kg}$	NICO 75 $\mu\text{g/kg}$	NICO 100 $\mu\text{g/kg}$	NICO 150 $\mu\text{g/kg}$	NICO 250 $\mu\text{g/kg}$
1	231	177	314	255	200	187	252	372	377
2	218	215	361	270	265	223	195	188	248
3	338	380	341	341	279	248	342	350	312
4	209	198	241	197	208	395	307	428	312
5	149	115	99	200	338	268	363	330	380
6	140	133	181	330	266	318	364	387	205
7	193	249	232	251	269	199	215	249	249
dia	211	210	253	563	261	263	291	329	298
	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
M	25	33	35	21	18	28	27	32	25

Anexo 9. Valores individuais da variação da Frequência Cardíaca (FC) da curva dose-resposta a bupropiona, expressos em bpm, dos animais do grupo BUPROPRIONA (n=8). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	BUPRO 0,01mg/kg	BUPRO 0,1mg/kg	BUPRO 1,0mg/kg	BUPRO 3,0mg/kg	BUPRO 10mg/kg
Cão 1	162	160	153	149	147	151	155
Cão 2	158	151	153	150	145	153	167
Cão 3	145	146	148	148	150	160	163
Cão 4	171	171	154	156	154	163	175
Cão 5	130	132	139	130	142	171	182
Cão 6	162	162	169	172	160	169	169
Cão 7	171	175	175	160	160	180	161
Cão 8	122	122	124	130	137	138	133
Média	152,63	152,38	151,88	149,38	149,38	160,63	163,13
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	6,53	6,53	5,66	5,04	2,93	4,67	5,22

Anexo 10. Valores individuais da variação de Índice Cardíaco (IC) expressos em L/min/m², dos animais do grupo BUPROPRIONA. Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	BUPRO 0,01mg/kg	BUPRO 0,1mg/kg	BUPRO 1,0mg/kg	BUPRO 3,0mg/kg	BUPRO 10mg/kg
Cão 1	5,12	4,58	6,37	4,86	5,08	4,77	4,9
Cão 2	7,84	8,13	7,74	7,16	6,77	6,73	6,19
Cão 3	6,97	6,36	4,86	4,64	3,67	3,67	6,52
Cão 4	6,30	6,30	6,05	5,91	5,06	4,94	5,00
Cão 5	4,34	3,75	4,4	4,22	4,34	4,71	4,42
Cão 6	5,28	5,18	5,71	6,26	6,80	6,00	5,61
Cão 7	5,07	5,75	5,05	5,11	4,67	4,47	4,84
Cão 8	3,14	3,21	2,92	2,72	2,48	2,77	2,83
Média	5,51	5,41	5,39	5,11	4,86	4,76	5,04
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,53	0,56	0,51	0,48	0,52	0,44	0,40

Anexo 11. Valores individuais da variação da Pressão Arterial Média (PAM), expressos em mmHg, dos animais do grupo BUPROPRIONA (n=8). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	BUPRO 0,01mg/kg	BUPRO 0,1mg/kg	BUPRO 1,0mg/kg	BUPRO 3,0mg/kg	BUPRO 10mg/kg
Cão 1	128	118	118	101	108	107	120
Cão 2	116	110	114	118	114	119	119
Cão 3	138	138	159	146	120	144	142
Cão 4	140	140	141	141	142	135	134
Cão 5	119	121	119	119	115	110	115
Cão 6	120	120	120	120	121	120	121
Cão 7	126	125	125	130	140	130	130
Cão 8	128	118	118	101	108	107	120
Média	128,00	128,38	131,13	132,75	131,88	135,50	135,50
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	6,00	6,04	4,34	4,59	4,17	5,78	5,70

Anexo 12. Valores individuais da variação da Pressão Venosa Central (PVC), expressos em mmHg, dos animais do grupo BUPROPRIONA (n=8). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	BUPRO 0,01mg/kg	BUPRO 0,1mg/kg	BUPRO 1,0mg/kg	BUPRO 3,0mg/kg	BUPRO 10mg/kg
Cão 1	5	5	6	5	5	5	4
Cão 2	5	5	6	5	5	5	4
Cão 3	4	7	5	5	5	5	3
Cão 4	6	6	5	5	7	6	6
Cão 5	6	6	5	5	6	6	6
Cão 6	6	6	6	6	6	6	6
Cão 7	6	7	7	5	4	4	4
Cão 8	6	6	5	5	7	7	7
Média	5,50	6,00	5,63	5,13	5,63	5,50	5,00
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,26	0,26	0,26	0,12	0,37	0,32	0,50

Anexo 13. Valores individuais da variação do Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), expressos em $\text{dinas.s/cm}^5/\text{m}^2$, dos animais do grupo BUPROPRIONA (n=8). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	BUPRO 0,01mg/kg	BUPRO 0,1mg/kg	BUPRO 1,0mg/kg	BUPRO 3,0mg/kg	BUPRO 10mg/kg
Cão 1	1937	2180	1580	2089	1965	2143	2136
Cão 2	1469	1397	1446	1574	1641	1686	1885
Cão 3	1560	1684	2251	2328	2753	2938	3046
Cão 4	1421	1460	1494	1488	1579	1802	1828
Cão 5	1842	2112	1999	2140	2063	1882	2008
Cão 6	1861	1912	1805	1685	1937	1590	2026
Cão 7	2221	1960	2135	2268	2275	2395	2610
Cão 8	2545	2466	3119	3469	3504	3574	3174
Média	1857	1896	1979	2130	2215	2251	2339
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	136	130	194	222	226	245	188

Anexo 14. Valores individuais da variação da Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM), expressos em mmHg, dos animais do grupo BUPROPRIONA (n=8). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	BUPRO 0,01mg/kg	BUPRO 0,1mg/kg	BUPRO 1,0mg/kg	BUPRO 3,0mg/kg	BUPRO 10mg/kg
Cão 1	20	19	20	16	18	24	34
Cão 2	19	19	19	18	19	18	19
Cão 3	26	26	25	24	21	31	30
Cão 4	18	19	17	17	20	20	23
Cão 5	15	15	16	16	17	20	23
Cão 6	18	18	19	20	21	24	26
Cão 7	18	18	20	21	23	21	27
Cão 8	12	12	12	13	14	18	19
Média	18,25	18,25	18,50	18,13	19,13	22,00	25,13
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	1,42	1,41	1,32	1,22	0,99	1,52	1,85

anexo 15. Valores individuais da variação da Pressão Capilar Pulmonar (PCP), expressos em mmHg, dos animais do grupo BUPROPRIONA (n=8). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	BUPRO 0,01mg/kg	BUPRO 0,1mg/kg	BUPRO 1,0mg/kg	BUPRO 3,0mg/kg	BUPRO 10mg/kg
Cão 1	7	5	4	6	6	6	6
Cão 2	6	6	7	6	5	5	5
Cão 3	7	7	6	6	5	5	5
Cão 4	6	6	5	6	7	7	8
Cão 5	5	5	5	4	4	4	4
Cão 6	5	5	6	7	7	7	7
Cão 7	5	5	7	9	7	6	8
Cão 8	5	5	5	4	4	4	4
Média	5,75	5,50	5,63	6,00	5,63	5,50	5,88
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	0,31	0,26	0,37	0,56	0,46	0,42	0,58

anexo 16. Valores individuais da variação do Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP), expressos em dinas.s/cm⁵/m², dos animais do grupo BUPROPRIONA (n=8). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	BUPRO 0,01mg/kg	BUPRO 0,1mg/kg	BUPRO 1,0mg/kg	BUPRO 3,0mg/kg	BUPRO 10mg/kg
Cão 1	203	244	201	164	189	301	457
Cão 2	133	128	124	134	165	154	181
Cão 3	218	238	312	310	321	435	413
Cão 4	152	165	159	149	185	205	243
Cão 5	184	213	200	227	240	271	344
Cão 6	197	201	182	166	202	200	253
Cão 7	205	181	206	188	249	257	340
Cão 8	178	174	192	265	307	451	433
Média	184	193	197	200	232	284	333
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	10	14	19	22	20	38	35

Anexo 17. Valores individuais da Frequência Cardíaca (FC), expressos em bpm, pré (basal e salina) e pós-administração de nicotina 75 µg/kg(tempo/minutos), dos animais do grupo NICOTINA 75 µg/kg. Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	Nicotina 75µg/kg	10'	30'	45'	60'	90'	120'
Cão 1	150	158	165	160	160	151	151	137	135
Cão 2	122	121	120	113	114	125	123	105	105
Cão 3	153	158	160	165	156	141	141	127	114
Cão 4	120	130	97	105	117	125	135	128	126
Cão 5	107	109	111	110	119	121	135	134	124
Cão 6	151	150	165	150	148	148	160	160	160
Cão 7	169	171	180	175	180	180	182	184	184
Cão 8	171	156	138	154	153	158	158	156	144
Média	142,88	144,13	142,00	141,50	143,38	143,63	148,13	141,38	136,5
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	8,39	7,62	10,62	9,80	8,50	7,09	6,57	8,62	9,09

Anexo 18. Valores individuais de Índice Cardíaco (IC), expressos em L/min/m², pré (basal e salina) e pós-administração de nicotina 75 µg/kg(tempo/minutos), dos animais do grupo NICOTINA 75 µg/kg. Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	Nicotina 75µg/kg	10'	30'	45'	60'	90'	120'
Cão 1	4,16	4,58	4,16	4,37	3,95	3,95	4,58	3,54	4,16
Cão 2	4,64	3,41	3,10	3,25	2,94	2,94	3,41	2,63	3,10
Cão 3	5,62	6,27	5,84	5,41	4,32	3,89	3,68	3,50	2,94
Cão 4	4,30	4,66	3,05	3,05	3,23	3,40	3,58	3,23	3,05
Cão 5	2,47	2,85	3,04	3,04	3,04	3,04	3,61	3,80	3,04
Cão 6	3,83	4,12	4,42	4,42	4,12	4,73	3,98	4,12	4,42
Cão 7	5,11	5,11	5,37	5,32	5,83	4,91	4,61	4,90	4,91
Cão 8	6,23	5,83	3,86	3,70	6,35	5,83	6,09	5,10	5,83
Média	4,55	4,60	4,11	4,07	4,22	4,09	4,19	3,85	4,11
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	0,41	0,41	0,38	0,34	0,45	0,36	0,32	0,29	0,38

anexo 19. Valores individuais da Pressão Arterial Média (PAM), expressos em mmHg, pré (basal e salina) e pós-administração de nicotina 75 µg/kg(tempo/minutos), dos animais do grupo NICOTINA 75 µg/kg. Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	Nicotina 75µg/kg	10'	30'	45'	60'	90'	120'
Cão 1	107	114	122	121	117	117	118	122	118
Cão 2	85	94	93	95	103	101	100	88	95
Cão 3	124	127	140	117	121	131	142	140	130
Cão 4	120	123	136	94	98	108	119	117	127
Cão 5	103	99	107	103	108	107	128	131	120
Cão 6	148	150	156	144	145	151	144	149	160
Cão 7	160	160	170	163	154	170	168	159	158
Cão 8	148	142	145	126	134	133	142	147	139
Média	124,38	126,13	133,63	120,38	122,50	127,25	132,63	131,63	130,88
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	9,17	8,34	8,96	8,51	7,14	8,47	7,37	7,98	7,60

Anexo 20. Valores individuais da Pressão Venosa Central (PVC), expressos em mmHg, pré (basal e salina) e pós-administração de nicotina 75 µg/kg(tempo/minutos), dos animais do grupo NICOTINA 75 µg/kg. Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	Nicotina 75µg/kg	10'	30'	45'	60'	90'	120'
Cão 1	2	2	2	2	4	1	2	1	1
Cão 2	3	2	2	2	1	1	1	1	1
Cão 3	9	8	10	9	9	7	7	7	5
Cão 4	9	8	10	9	9	7	7	7	5
Cão 5	2	2	4	2	2	2	2	2	2
Cão 6	6	5	6	5	5	7	5	8	8
Cão 7	2	2	3	4	4	5	5	5	3
Cão 8	9	9	8	11	11	8	8	8	6
Média	5,25	4,75	5,63	5,50	5,63	4,75	4,63	4,88	3,88
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	1,19	1,11	1,19	1,30	1,28	1,05	0,94	1,09	0,89

Anexo 21. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), expressos em $\text{dinas.s/cm}^5/\text{m}^2$, pré (basal e salina) e pós-administração de nicotina 75 $\mu\text{g/kg}$ (tempo/minutos), dos animais do grupo NICOTINA 75 $\mu\text{g/kg}$. Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	Nicotina 75 $\mu\text{g/kg}$	10'	30'	45'	60'	90'	
Cão 1	2017	1956	2305	2177	2285	2345	2025	2734	2
Cão 2	1412	2160	2350	2287	2772	2718	2324	2643	2
Cão 3	1637	1518	1781	1598	2072	2549	2938	3076	3
Cão 4	2062	1972	3304	2229	2204	2370	2497	2724	2
Cão 5	3269	2721	2709	2656	2788	2762	2791	2714	3
Cão 6	2963	2810	2713	2514	2713	2434	2793	2732	2
Cão 7	2470	2470	2487	2390	2057	2687	2824	2515	2
Cão 8	1785	1816	2838	2488	1549	1714	1759	2177	1
Média	2202	2178	2561	2293	2305	2447	2494	2664	2
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	
EPM	230	160	158	114	153	119	150	89	

Anexo 22. Valores individuais da Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM), expressos em mmHg, pré (basal e salina) e pós-administração de nicotina 75 $\mu\text{g/kg}$ (tempo/minutos), dos animais do grupo NICOTINA 75 $\mu\text{g/kg}$. Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina	Nicotina 75 $\mu\text{g/kg}$	10'	30'	45'	60'	90'	120'
Cão 1	16	17	15	15	15	14	14	15	16
Cão 2	10	8	8	8	8	8	8	5	6
Cão 3	17	19	19	24	19	17	19	18	16
Cão 4	16	17	15	15	15	14	14	15	16
Cão 5	12	15	15	16	14	13	14	16	13
Cão 6	18	18	17	16	16	19	19	20	21
Cão 7	12	12	12	12	13	14	14	15	16
Cão 8	23	23	22	19	18	19	14	17	17
Média	15,50	16,13	15,38	15,63	14,75	14,75	14,50	15,13	15,13
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	1,46	1,61	1,50	1,66	1,19	1,28	1,22	1,57	1,52

anexo 23. Valores individuais da Pressão Capilar Pulmonar (PCP), expressos em mmHg, pré (basal e salina) e pós-administração de nicotina 5 µg/kg(tempo/minutos), dos animais do grupo NICOTINA 75 µg/kg. Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	Nicotina 75 µg/kg	10'	30'	45'	60'	90'	120'
Cão 1	6	5	3	4	3	3	2	3	4
Cão 2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Cão 3	11	11	11	11	8	7	7	8	7
Cão 4	6	5	3	4	3	3	2	3	4
Cão 5	4	5	6	7	6	5	8	10	3
Cão 6	6	7	5	6	5	7	8	9	7
Cão 7	4	4	3	3	4	3	3	4	3
Cão 8	13	10	10	10	9	9	8	7	7
Média	6,63	6,25	5,50	6,00	5,13	5,00	5,13	5,88	4,75
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	1,25	1,01	1,16	1,10	0,83	0,85	1,01	1,04	0,67

anexo 24. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Pulmonar (RVP), expressos em dinas.s/cm⁵/m², pré (basal e salina) e pós-administração de nicotina 75 µg/kg(tempo/minutos), dos animais do grupo NICOTINA 75 µg/kg. Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina	Nicotina 75µg/kg	10'	30'	45'	60'	90'	120'
Cão 1	192	210	230	201	243	222	210	271	230
Cão 2	121	117	129	123	136	136	117	61	77
Cão 3	85	102	110	192	204	206	261	231	256
Cão 4	186	206	315	288	297	258	268	297	268
Cão 5	259	281	237	237	210	210	133	126	263
Cão 6	250	213	217	181	213	203	221	213	271
Cão 7	125	125	134	135	123	179	191	180	233
Cão 8	128	177	249	195	113	137	79	157	142
Média	168	179	203	194	192	194	185	192	218
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	23	22	25	19	23	15	24	27	25

Anexo 25. Valores individuais da Frequência Cardíaca (FC), expressos em bpm, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona (3 ou 6 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais dos grupos BUPROPIONA nas doses de 3 mg/kg (n=6) e 6 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	BUPRO 3 mg/kg 1'	BUPRO 3 mg/kg 10'	BUPRO 3 mg/kg 20'
Cão 1	177	205	175	173
Cão 2	137	150	148	146
Cão 3	139	175	164	163
Cão 4	171	173	173	171
Cão 5	205	200	197	194
Cão 6	158	154	151	154
Média	164,50	176,17	168,00	166,83
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	9,09	9,29	7,35	6,80

	Basal	BUPRO 6 mg/kg 1'	BUPRO 6 mg/kg 10'	BUPRO 6 mg/kg 20'
Cão 1	163	154	153	150
Cão 2	163	161	165	169
Cão 3	163	175	175	173
Cão 4	160	154	158	158
Cão 5	167	182	182	175
Cão 6	163	177	177	175
Média	163,17	176,17	168,33	166,67
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,91	5,04	4,69	4,23

Anexo 26. Valores individuais de Índice Cardíaco (IC), expressos em $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona (3 ou 6 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais dos grupos BUPROPIONA nas doses de 3 mg/kg (n=6) e 6 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	BUPRO 3 mg/kg 1'	BUPRO 3 mg/kg 10'	BUPRO 3 mg/kg 20'
Cão 1	5,70	4,70	4,60	4,60
Cão 2	4,60	4,25	4,60	4,62
Cão 3	4,00	4,40	4,10	4,30
Cão 4	4,67	4,08	4,43	4,43
Cão 5	5,00	4,44	5,05	5,05
Cão 6	4,49	3,95	4,49	4,00
Média	4,47	4,30	4,55	4,50
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,23	0,11	0,13	0,14

	Basal	BUPRO 6 mg/kg 1'	BUPRO 6 mg/kg 10'	BUPRO 6 mg/kg 20'
Cão 1	5,80	6,05	5,54	4,28
Cão 2	3,24	2,29	2,29	3,24
Cão 3	4,48	3,92	3,92	3,73
Cão 4	4,84	4,84	5,80	4,84
Cão 5	4,56	5,47	5,73	5,21
Cão 6	5,80	6,61	6,27	6,61
Média	4,79	4,86	4,93	4,65
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,39	0,64	0,62	0,49

Anexo 27. Valores individuais da Pressão Arterial Média (PAM), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona (3 ou 6 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais dos grupos BUPROPIONA nas doses de 3 mg/kg (n=6) e 6 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	BUPRO 3 mg/kg 1'	BUPRO 3 mg/kg 10'	BUPRO 3 mg/kg 20'
Cão 1	140	193	185	185
Cão 2	138	143	142	147
Cão 3	123	131	122	123
Cão 4	147	149	150	148
Cão 5	143	157	151	164
Cão 6	115	122	120	122
Média	134	149	145	148
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	5	10	10	10

	Basal	BUPRO 6 mg/kg 1'	BUPRO 6 mg/kg 10'	BUPRO 6 mg/kg 20'
Cão 1	112	115	115	114
Cão 2	96	103	101	108
Cão 3	148	140	142	150
Cão 4	131	114	113	113
Cão 5	140	159	179	126
Cão 6	147	147	144	141
Média	129,00	129,67	132,33	125,33
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	8,54	9,02	11,64	6,92

nexo 28. Valores individuais da Pressão Venosa Central (PVC), xpressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou upropiona (3 ou 6 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais os grupos BUPROPIONA nas doses de 3 mg/kg (n=6) e 6 mg/kg (n=6). Os alores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	BUPRO 3 mg/kg 1'	BUPRO 3 mg/kg 10'	BUPRO 3 mg/kg 20'
Cão 1	7	7	7	7
Cão 2	7	6	6	7
Cão 3	4	4	3	2
Cão 4	6	6	5	6
Cão 5	9	9	9	9
Cão 6	5	5	5	6
Média	6,33	6,17	5,83	6,17
±	±	±	±	±
EPM	0,71	0,70	0,83	0,95

	Basal	BUPRO 6 mg/kg 1'	BUPRO 6 mg/kg 10'	BUPRO 6 mg/kg 20'
Cão 1	8	7	7	9
Cão 2	5	6	6	5
Cão 3	7	7	8	6
Cão 4	4	3	3	3
Cão 5	5	5	5	4
Cão 6	7	8	8	7
Média	6,00	6,00	6,17	5,67
±	±	±	±	±
EPM	0,63	0,73	0,79	0,88

Anexo 29. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), expressos em $\text{dyn.s/cm}^5/\text{m}^2$, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona (3 ou 6 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais dos grupos BUPROPIONA nas doses de 3 mg/kg (n=6) e 6 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	BUPRO 3 mg/kg 1'	BUPRO 3 mg/kg 10'	BUPRO 3 mg/kg 20'
Cão 1	1855	3163	3125	3125
Cão 2	2264	2555	2333	2419
Cão 3	2380	2340	2317	2264
Cão 4	2415	2799	2596	2560
Cão 5	2122	2667	2249	2249
Cão 6	1957	2348	2063	2289
Média	2165	2645	2447	2484
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	93	127	153	137

	Basal	BUPRO 6 mg/kg 1'	BUPRO 6 mg/kg 10'	BUPRO 6 mg/kg 20'
Cão 1	1435	1871	1428	1558
Cão 2	2246	2832	3391	3321
Cão 3	2516	2551	2713	2733
Cão 4	1916	2057	1674	1383
Cão 5	2368	2394	2251	2428
Cão 6	1938	2026	1683	1734
Média	2070	2288	2190	2193
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	159	150	307	310

anexo 30. Valores individuais da Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de alina ou bupropiona (3 ou 6 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais dos grupos BUPROPIONA nas doses de 3 mg/kg (n=6) e 6 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	BUPRO 3 mg/kg 1'	BUPRO 3 mg/kg 10'	BUPRO 3 mg/kg 20'
Cão 1	21	27	22	22
Cão 2	21	28	22	23
Cão 3	17	19	17	18
Cão 4	22	29	25	25
Cão 5	20	24	20	19
Cão 6	18	21	17	17
Média	19,83	24,67	20,50	20,67
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,79	1,65	1,28	1,28

	Basal	BUPRO 6 mg/kg 1'	BUPRO 6 mg/kg 10'	BUPRO 6 mg/kg 20'
Cão 1	18	18	16	15
Cão 2	15	17	15	15
Cão 3	20	24	20	20
Cão 4	17	23	20	17
Cão 5	20	26	24	22
Cão 6	19	27	23	26
Média	18,17	22,50	19,67	19,17
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,79	1,69	1,48	1,78

Anexo 31. Valores individuais da Pressão Capilar Pulmonar (PCP), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona (3 ou 6 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais dos grupos BUPROPIONA nas doses de 3 mg/kg (n=6) e 6 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	BUPRO 3 mg/kg 1'	BUPRO 3 mg/kg 10'	BUPRO 3 mg/kg 20'
Cão 1	9	8	9	9
Cão 2	8	8	8	10
Cão 3	7	6	6	6
Cão 4	10	11	13	13
Cão 5	9	10	12	12
Cão 6	10	9	9	10
Média	8,83	8,67	9,50	10,00
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,48	0,71	1,06	1,00

	Basal	BUPRO 6 mg/kg 1'	BUPRO 6 mg/kg 10'	BUPRO 6 mg/kg 20'
Cão 1	9	8	8	8
Cão 2	7	8	7	8
Cão 3	11	11	11	9
Cão 4	5	5	6	5
Cão 5	8	8	8	9
Cão 6	9	10	10	9
Média	8,17	8,33	8,33	8,00
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,83	0,84	0,76	0,63

Anexo 32. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP), expressos em $\text{dinas.s/cm}^5/\text{m}^2$, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona (3 ou 6 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais dos grupos BUPROPIONA nas doses de 3 mg/kg (n=6) e 6 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	BUPRO 3 mg/kg 1'	BUPRO 3 mg/kg 10'	BUPRO 3 mg/kg 20'
Cão 1	167	306	228	228
Cão 2	225	338	225	242
Cão 3	220	236	212	225
Cão 4	206	313	216	242
Cão 5	190	216	143	136
Cão 6	160	223	142	174
Média	194,53	271,97	194,36	207,61
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	11,03	21,62	16,61	17,70

	Basal	BUPRO 6 mg/kg 1'	BUPRO 6 mg/kg 10'	BUPRO 6 mg/kg 20'
Cão 1	127	151	134	93
Cão 2	224	252	245	245
Cão 3	167	244	194	184
Cão 4	196	308	257	181
Cão 5	205	261	215	205
Cão 6	148	242	206	194
Média	178	243	208	183
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	15	21	18	20

Anexo 33. Valores individuais da Frequência Cardíaca (FC), expressos em bpm, pré (basal) e pós-administração de nicotina (75 µg/kg) e bupropiona (3 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos dos animais do grupo NICOTINA/BUPROPIONA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Nicotina 1'	Nicotina 10'	Nicotina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	138	146	141	144	167	154	150
Cão 2	156	156	156	158	165	161	156
Cão 3	132	127	145	148	180	158	158
Cão 4	139	138	150	156	182	180	163
Cão 5	135	148	180	177	208	171	158
Cão 6	138	135	141	134	145	137	146
Cão 7	150	150	153	154	173	160	160
Média	141,14	142,86	152,29	153,00	174,29	160,14	153,86
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	3,25	3,77	5,11	5,07	7,28	5,10	2,23

Anexo 34. Valores individuais de Índice Cardíaco (IC), expressos em L/min/m², pré (basal) e pós-administração de nicotina (75 µg/kg) e bupropiona (3 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos dos animais do grupo NICOTINA/BUPROPIONA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Nicotina 1'	Nicotina 10'	Nicotina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	3,50	3,50	2,80	3,00	3,50	3,30	3,30
Cão 2	5,00	5,00	4,50	4,50	4,50	4,30	4,30
Cão 3	4,60	4,60	4,70	4,40	4,90	4,70	4,70
Cão 4	2,00	2,10	2,30	2,50	2,40	2,40	2,30
Cão 5	3,00	3,20	3,60	3,40	3,20	2,80	3,00
Cão 6	3,00	3,00	3,10	2,40	2,60	2,40	3,10
Cão 7	3,80	3,70	3,30	3,10	3,10	3,50	3,50
Média	3,56	3,59	3,47	3,33	3,46	3,34	3,46
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	0,29	0,28	0,27	0,28	0,30	0,30	0,25

Anexo 35. Valores individuais da Pressão Arterial Média (PAM), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de nicotina (75 µg/kg) e bupropiona (3 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos dos animais do grupo NICOTINA/BUPROPIONA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Nicotina 1'	Nicotina 10'	Nicotina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	100	103	93	101	104	104	100
Cão 2	142	141	139	136	129	133	132
Cão 3	114	111	132	140	144	130	133
Cão 4	110	126	150	157	189	165	158
Cão 5	124	126	136	130	132	126	127
Cão 6	113	108	117	113	113	118	116
Cão 7	121	117	114	118	121	115	116
Média	117,7	118,86	125,86	127,86	133,14	127,29	126,00
±	1	±	±	±	±	±	±
EPM	±	4,94	7,23	7,08	10,53	7,31	6,88
	5,00						

Anexo 36. Valores individuais da Pressão Venosa Central (PVC), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de nicotina (75 µg/kg) e bupropiona (3 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos dos animais do grupo NICOTINA/BUPROPIONA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Nicotina 1'	Nicotina 10'	Nicotina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	6	6	4	4	6	4	4
Cão 2	6	6	5	5	6	6	6
Cão 3	7	8	8	9	8	7	6
Cão 4	7	7	8	8	8	9	8
Cão 5	6	6	8	7	9	9	6
Cão 6	9	9	10	11	11	11	11
Cão 7	7	7	9	6	8	8	5
Média	6,86	7,00	7,43	7,14	8,00	7,71	6,57
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	1,11	1,02	0,97	1,08	0,87	1,01	0,92

Anexo 37. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), expressos em $\text{dinas.s/cm}^5/\text{m}^2$, pré (basal) e pós-administração de nicotina (75 $\mu\text{g/kg}$) e bupropiona (3 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos dos animais do grupo NICOTINA/BUPROPIONA ($n=7$). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Nicotina 1'	Nicotina 10'	Nicotina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	2159	2228	2180	2246	2573	2426	2352
Cão 2	2518	2300	2283	2324	2182	2351	2333
Cão 3	1875	1805	2089	2390	2206	2072	2139
Cão 4	2504	2755	3002	2898	3667	3160	3171
Cão 5	2512	2555	2595	2380	2494	2622	2576
Cão 6	2187	2410	2750	2780	3146	3245	2698
Cão 7	2597	2374	2266	2870	2896	2437	2529
Média	2336	2347	2452	2555	2738	2616	2543
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	101	112	127	106	203	164	126

Anexo 38. Valores individuais da Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de nicotina (75 $\mu\text{g/kg}$) e bupropiona (3 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos dos animais do grupo NICOTINA/BUPROPIONA ($n=7$). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Nicotina 1'	Nicotina 10'	Nicotina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	20	21	20	23	30	23	21
Cão 2	20	20	21	21	26	22	20
Cão 3	21	21	20	21	24	22	20
Cão 4	19	20	21	24	30	23	21
Cão 5	13	13	14	14	25	15	13
Cão 6	17	17	19	16	22	17	17
Cão 7	14	14	12	13	18	14	14
Média	17,71	18,00	18,14	18,86	25,00	19,43	18,00
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	1,27	1,36	1,28	1,61	1,61	1,49	1,27

Anexo 39. Valores individuais da Pressão Capilar Pulmonar (PCP), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de nicotina (75 µg/kg) e bupropiona (3 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos dos animais do grupo NICOTINA/BUPROPIONA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Nicotina 1'	Nicotina 10'	Nicotina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	5	6	5	6	6	4	4
Cão 2	8	8	8	7	7	8	8
Cão 3	10	11	11	11	11	9	7
Cão 4	8	9	10	11	11	11	11
Cão 5	8	8	9	9	9	8	8
Cão 6	12	11	10	10	13	10	10
Cão 7	5	5	5	5	5	5	5
Média	8,00	8,29	8,29	8,43	8,86	7,86	7,57
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	0,95	0,87	0,92	0,92	0,96	0,96	0,95

Anexo 40. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP), expressos em dinas.s/cm⁵/m², pré (basal) e pós-administração de nicotina (75 µg/kg) e bupropiona (3 mg/kg), nos tempos 1, 10 e 20 minutos dos animais do grupo NICOTINA/BUPROPIONA (n=7). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Nicotina 1'	Nicotina 10'	Nicotina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	345	345	367	335	500	420	417
Cão 2	222	204	231	230	284	259	222
Cão 3	193	175	152	182	211	219	219
Cão 4	267	254	232	252	384	243	211
Cão 5	107	107	101	97	160	156	106
Cão 6	105	146	231	198	278	231	180
Cão 7	205	194	151	205	333	205	205
Média	206	204	209	214	307	248	223
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	32	29	32	27	42	31	36

Anexo 41. Valores individuais da Frequência Cardíaca (FC), expressos em bpm, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona 3 mg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/BUPROPIONA 3 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	177	175	177	175	205	175	173
Cão 2	137	141	132	130	150	148	146
Cão 3	139	146	161	158	175	164	163
Cão 4	171	171	175	177	173	173	171
Cão 5	205	205	200	192	200	197	194
Cão 6	158	158	154	148	154	151	154
Média	164,50	166,00	166,50	163,33	176,17	168,00	166,83
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	9,09	8,36	8,22	7,86	9,29	7,35	6,80

Anexo 42. Valores individuais de Índice Cardíaco (IC), expressos em L/min/m², pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona 3 mg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais dos grupos BUPROPIONA 3 mg/kg e SALINA/BUPROPIONA 3 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	5,70	5,70	5,70	4,60	4,70	4,60	4,60
Cão 2	4,60	4,60	4,40	4,00	4,25	4,60	4,62
Cão 3	4,00	4,40	4,40	4,30	4,40	4,10	4,30
Cão 4	4,67	4,67	5,25	4,78	4,08	4,43	4,43
Cão 5	5,00	5,00	3,98	4,90	4,44	5,05	5,05
Cão 6	4,49	4,36	3,54	4,36	3,95	4,49	4,00
Média	4,74	4,79	4,55	4,49	4,30	4,55	4,50
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,23	0,20	0,33	0,14	0,11	0,13	0,14

Anexo 43. Valores individuais da Pressão Arterial Média (PAM), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona 3 mg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/BUPROPIONA 3 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	140	145	150	150	191	188	189
Cão 2	138	135	135	138	144	147	140
Cão 3	123	126	126	123	123	126	126
Cão 4	147	149	149	150	147	149	155
Cão 5	143	145	145	148	153	155	151
Cão 6	115	115	116	114	115	115	116
Média	134,33	135,83	136,83	137,17	145,50	146,67	146,17
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	5,11	5,39	5,61	6,28	10,90	10,35	10,47

Anexo 44. Valores individuais da Pressão Venosa Central (PVC), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona 3 mg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/BUPROPIONA 3 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	7	8	7	7	7	7	7
Cão 2	7	7	6	6	7	7	7
Cão 3	4	4	4	3	2	2	2
Cão 4	6	5	6	5	6	6	6
Cão 5	9	9	9	9	9	9	9
Cão 6	5	5	5	5	6	4	5
Média	6,33	6,33	6,17	5,83	6,17	5,83	6,00
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,71	0,80	0,70	0,83	0,95	1,01	0,97

Anexo 45. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), expressos em dinas.s/cm5/m2, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona 3 mg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/BUPROPRIONA 3 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	1855	1911	1995	2510	3163	3125	3125
Cão 2	2264	2212	2322	2592	2555	2333	2419
Cão 3	2380	2213	2213	2245	2340	2317	2264
Cão 4	2415	2466	2177	2423	2799	2596	2560
Cão 5	2122	2154	2733	2270	2667	2249	2249
Cão 6	1957	2018	2506	1999	2348	2063	2289
Média	2165	2162	2324	2340	2645	2447	2484
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	93	78	107	88	127	153	137

Anexo 46. Valores individuais da Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona 3 mg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/BUPROPRIONA 3 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	21	22	20	22	27	22	22
Cão 2	21	20	19	19	28	22	23
Cão 3	17	17	16	17	19	17	18
Cão 4	22	22	22	22	29	25	25
Cão 5	20	20	20	22	24	20	19
Cão 6	18	18	17	16	21	17	17
Média	19,83	19,83	19,00	19,67	24,67	20,50	20,67
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	0,79	0,83	0,89	1,12	1,65	1,30	1,28

Anexo 47. Valores individuais da Pressão Capilar Pulmonar (PCP), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona 3 mg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/BUPROPRIONA 3 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	11	11	10	11	11	11	11
Cão 2	8	8	8	8	10	9	9
Cão 3	6	7	6	6	6	6	6
Cão 4	14	12	13	14	14	14	14
Cão 5	13	11	11	14	14	13	11
Cão 6	9	10	9	9	10	9	9
Média	10,17	9,83	9,50	10,33	10,33	10,33	10,00
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	1,25	0,79	0,99	1,33	1,22	1,20	1,10

Anexo 48. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP), expressos em dinas.s/cm5/m2, pré (basal) e pós-administração de salina ou bupropiona 3 mg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/BUPROPRIONA 3 mg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	BUPRO 1'	BUPRO 10'	BUPRO 20'
Cão 1	167	181	167	228	306	228	228
Cão 2	225	207	198	216	338	225	242
Cão 3	220	181	181	206	236	212	225
Cão 4	206	206	168	150	313	216	242
Cão 5	190	174	201	163	216	143	136
Cão 6	160	147	181	128	223	142	174
Média	195	183	183	182	272	194	208
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	11,03	9,09	5,92	16,45	21,62	16,61	17,70

Anexo 49. Valores individuais da Frequência Cardíaca (FC), expressos em bpm, pré (basal) e pós-administração de salina ou nicotina 75 µg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/NICOTINA 75 µg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	NICO 1'	NICO 10'	NICO 20'
Cão 1	150	160	165	137	158	151	151
Cão 2	122	114	120	105	121	123	125
Cão 3	153	156	160	127	158	141	141
Cão 4	120	117	97	128	130	135	125
Cão 5	107	119	111	134	109	135	121
Cão 6	151	148	168	160	150	160	160
Média	142,88	143,38	142,38	141,38	144,13	148,13	145,13
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	8,39	8,50	10,62	8,62	7,62	6,57	7,38

Anexo 50. Valores individuais de Índice Cardíaco (IC), expressos em L/min/m², pré (basal) e pós-administração de salina ou nicotina 75 µg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/NICOTINA 75 µg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	NICO 1'	NICO 10'	NICO 20'
Cão 1	4,16	3,95	3,95	4,58	4,58	4,16	4,37
Cão 2	4,64	2,94	2,94	3,41	3,41	3,10	3,25
Cão 3	5,62	4,32	3,89	3,68	6,27	5,84	5,41
Cão 4	4,3	3,23	3,4	3,58	4,66	3,05	3,05
Cão 5	2,47	3,04	3,04	3,61	2,85	3,04	3,04
Cão 6	3,83	4,12	4,73	3,98	4,12	4,42	4,42
Média	4,55	4,22	4,09	4,19	4,60	4,11	4,07
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	0,41	0,45	0,36	0,32	0,41	0,38	0,34

anexo 51. Valores individuais da Pressão Arterial Média (PAM), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou nicotina 75 µg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/NICOTINA 75 µg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela apresentam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	NICO 1'	NICO 10'	NICO 20'
Cão 1	107	107	114	120	117	118	122
Cão 2	85	85	94	119	101	100	88
Cão 3	124	124	127	142	131	142	140
Cão 4	120	120	123	134	108	119	117
Cão 5	103	103	99	115	107	128	131
Cão 6	148	148	150	100	151	144	149
Média	124,38	124,38	126,13	125,13	127,25	132,63	131,63
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	9,17	9,17	8,34	5,34	8,47	7,37	7,98

anexo 52. Valores individuais da Pressão Venosa Central (PVC), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou nicotina 75 µg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/NICOTINA 75 µg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela apresentam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	NICO 1'	NICO 10'	NICO 20'
Cão 1	2	1	2	1	2	2	4
Cão 2	3	1	1	1	2	2	1
Cão 3	9	7	7	7	10	9	9
Cão 4	9	7	7	7	10	9	9
Cão 5	2	2	2	2	4	2	2
Cão 6	6	7	5	8	6	5	5
Média	5,25	4,75	4,63	4,88	5,63	5,50	5,63
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	1,19	1,05	0,94	1,09	1,19	1,30	1,28

Anexo 53. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), expressos em $\text{dinas.s/cm}^5/\text{m}^2$, pré (basal) e pós-administração de salina ou nicotina 75 $\mu\text{g/kg}$, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/NICOTINA 75 $\mu\text{g/kg}$ (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	NICO 1'	NICO 10'	NICO 20'
Cão 1	2017	2285	2177	1956	2345	2025	2305
Cão 2	1412	2772	2287	2160	2718	2324	2350
Cão 3	1637	2072	1598	1518	2549	2938	1781
Cão 4	2025	2006	1967	1938	2135	2296	3304
Cão 5	3269	2788	2656	2721	2762	2791	2709
Cão 6	2963	2713	2514	2810	2434	2793	2713
Média	2197	2280	2260	2173	2418	2469	2561
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	230	158	121	161	125	153	158

Anexo 54. Valores individuais da Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou nicotina 75 $\mu\text{g/kg}$, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/NICOTINA 75 $\mu\text{g/kg}$ (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias $\pm$ erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	NICO 1'	NICO 10'	NICO 20'
Cão 1	16	14	14	15	17	15	15
Cão 2	10	8	8	5	8	7	8
Cão 3	17	17	19	18	19	24	19
Cão 4	22	27	27	27	22	28	30
Cão 5	12	13	14	16	15	16	14
Cão 6	18	19	19	20	18	16	16
Média	16,25	16,38	16,13	16,63	16,75	17,13	16,63
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
EPM	1,68	1,98	1,98	2,16	1,77	2,33	2,25

Anexo 55. Valores individuais da Pressão Capilar Pulmonar (PCP), expressos em mmHg, pré (basal) e pós-administração de salina ou nicotina 75 µg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/NICOTINA 75 µg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	NICO 1'	NICO 10'	NICO 20'
Cão 1	6	8	9	9	7	5	6
Cão 2	11	9	8	9	11	11	11
Cão 3	11	10	8	10	11	11	11
Cão 4	4	8	10	9	5	6	7
Cão 5	4	8	10	9	5	6	7
Cão 6	6	8	9	7	7	5	6
Média	8,00	8,88	9,13	9,13	8,25	8,00	8,50
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	1,16	0,35	0,30	1,35	0,90	0,96	0,78

Anexo 56. Valores individuais do Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP), expressos em dinas.s/cm⁵/m², pré (basal) e pós-administração de salina ou nicotina 75 µg/kg, nos tempos 1, 10 e 20 minutos, dos animais do grupo SALINA/NICOTINA 75 µg/kg (n=6). Os valores abaixo da tabela representam as médias±erro padrão da média.

	Basal	Salina 1'	Salina 10'	Salina 20'	NICO 1'	NICO 10'	NICO 20'
Cão 1	210	243	271	271	210	222	201
Cão 2	117	136	61	61	117	136	123
Cão 3	102	204	231	231	261	206	192
Cão 4	206	297	297	297	268	258	288
Cão 5	281	210	126	126	133	210	237
Cão 6	213	213	213	213	221	203	181
Média	179	192	192	192	185	194	194
±	±	±	±	±	±	±	±
EPM	22	23	27	27	24	15	19

8.2. Artigo publicado: Hemodynamic Effects of Bupropion in Antesthetized Dogs

Short communication

Hemodynamic effects of bupropion in anesthetized dogs

Maria Ondina Paganelli^a, José Eduardo Tanus-Santos^b, Maricene Sabha^a,
Joaquim Francisco do Prado^a, Marco Vinicius Chaud^c, Luís Cláudio Martins^a, Heitor Moreno Jr.^{a,*}

^a Cardiovascular Pharmacology and Hypertension Division, Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences,
State University of Campinas (UNICAMP), CP 6111, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

^b Department of Pharmacology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Faculty of Health Sciences, University Metodista of Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba, SP, Brazil

Received 6 October 2005; received in revised form 1 November 2005; accepted 4 November 2005

Abstract

Bupropion is a non-nicotinic drug used in smoking cessation therapy. However, its acute effects remain unclear. In this study, we investigated the effects of bupropion on hemodynamic parameters in pentobarbital-anesthetized mongrel dogs. Bupropion administered either in bolus injections (3 or 6 mg/kg, i.v.) or in cumulative doses of 0.01, 0.1, 1, 3 and 10 mg/kg showed, in both studies, a significant increase of mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance index. These results show that bupropion can elevate the pulmonary pressure. Further investigations should be done to test this effect in smokers with chronic obstructive pulmonary disease.
© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Nicotine; Smoking cessation; Pulmonary hypertension

1. Introduction

Bupropion, which has been prescribed as an antidepressant (Ciccardo et al., 1986), is the first non-nicotinic drug to be used therapeutically for smoking cessation. The usefulness of bupropion in smoking cessation is related to the fact that, in contrast to most antidepressants that selectively inhibit serotonin reuptake or monoamine oxidase activity, bupropion inhibits the reuptake of dopamine and noradrenaline (Ascher et al., 1995). Bupropion has less potent effects on cardiac function than tricyclic antidepressants and, compared to the latter, has no anticholinergic or sympathomimetic effects (Soroko and Maxwell, 1983).

The effectiveness and safety of bupropion have been demonstrated in many studies (Roose et al., 1991; Holt et al., 2005). However, its pharmacological profile, dosage and administration, clinical effectiveness, safety and tolerability are still a matter of discussion, particularly when the drug is administered to cardiopathic smokers (Thomson and Rigotti,

2003) or individuals with chronic obstructive pulmonary disease (Tonstad and Johnston, 2004). Some of the cardiovascular side effects of bupropion include orthostatic hypotension and the exacerbation of hypertension (Roose et al., 1991), chest pain (de Graaf and Diemont, 2003) and even myocardial infarction (Patterson and Herity, 2002).

Although there is considerable information on the effectiveness and safety of bupropion, very little is known about its cardiovascular effects mainly on the pulmonary circulation. As obvious ethical issues restrict invasive investigations in humans, we performed this study in anesthetized dogs.

2. Materials and methods

2.1. General procedures

All procedures were approved by the institutional animal care committee at UNICAMP and the experiments were done in accordance with the guidelines for animal care and use published by the National Institutes of Health and the European Community guidelines for the use of experimental animals. Thirty-four mongrel dogs (15±1 kg) of either sex were

* Corresponding author. Tel.: +55 19 3788 9538; fax: +55 19 3289 2968.
E-mail address: hmoreno@uol.com.br (H. Moreno).

anesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg, i.v.) and the level of anesthesia was maintained with an infusion of pentobarbital (6–10 mg/kg/h). The dogs were intubated for mechanical ventilation with room air using a volume-cycled respirator (tidal volume=15 ml/kg) (Harvard Apparatus, Boston, MA, USA). Fluid-filled catheters were placed in the left femoral artery and right femoral vein to measure mean arterial pressure via a pressure transducer (AS-3 Datex-Engstrom, Helsinki, Finland) and for fluid administration, respectively. A 7F balloon-tipped Swan-Ganz thermodilution catheter was placed in the pulmonary artery via the left femoral vein and its correct location was confirmed by detection of the typical pressure wave of this artery. The catheter was connected to a pressure transducer (AS-3 Datex-Engstrom, Helsinki, Finland) to allow monitoring of the mean pulmonary arterial pressure, central venous pressure, and pulmonary capillary wedge pressure. The transducers were zeroed at the level of the right heart and recalibrated before each set of measurements. Cardiac output was determined in triplicate by injecting 5 ml of saline, and the results were recorded and stored on a computerized system. The index cardiac, systemic vascular resistance index and pulmonary vascular resistance index were calculated by using standard formulas. Heart rate was measured using a surface electrocardiogram (lead I). After at least 20 min of stabilization, a baseline hemodynamic evaluation was done. For the experiments, the dogs were randomly assigned to one of five groups in two studies, as described below.

2.2. Study 1—hemodynamic effects of single doses of bupropion (3 or 6 mg/kg)

Dogs in Group A ($n=6$) and Group B ($n=6$) received a bolus injection (10 ml) of 3 mg/kg or 6 mg/kg of bupropion (Laboratory Mag, Italy), respectively, whereas the control group ($n=6$) received the same volume of saline alone. Hemodynamic variables were measured 1, 10 and 20 min after the administration of saline or bupropion.

2.3. Study 2—hemodynamic effects of cumulative doses of bupropion

Dogs in Group C ($n=8$) received cumulative bolus injections of 0.01, 0.1, 1, 3 and 10 mg of bupropion/kg in 10 ml of saline, whereas dogs in the control group ($n=8$) received the same volume of saline alone. The hemodynamic variables were measured after the administration of each dose of bupropion or saline.

2.4. Statistical analysis

The results were expressed as the mean $\pm$ S.E.M. Statistical comparisons were done using Student's *t*-test for unpaired observations or analysis of variance (ANOVA) for repeated measures followed by Dunnett's multiple comparisons test. A value of $p<0.05$ was considered significant. All statistical

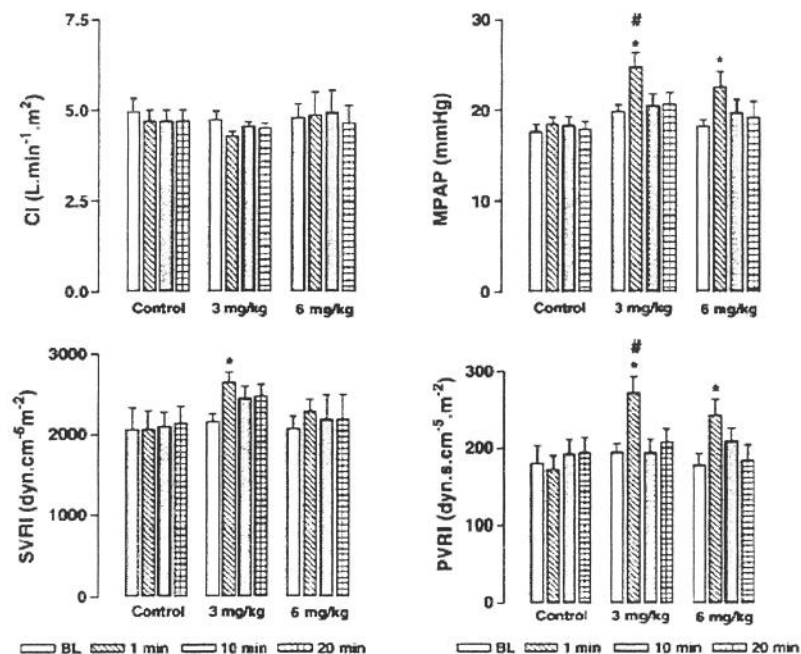


Fig. 1. Cardiac index (CI), mean pulmonary arterial pressure (MPAP), pulmonary vascular resistance index (PVRI) and systemic vascular resistance index (SVRI) at baseline (BL) and 1, 10 and 20 min after bolus injections of saline (control group) or bupropion (3 mg/kg or 6 mg/kg). Each column represents the mean $\pm$ S.E.M. ($n=6$). * $p<0.05$ versus baseline. # $p<0.05$ versus the control group.

calculations were done using SigmaStat for Windows (Jandel Scientific, CA, USA).

3. Results

3.1. Study 1—hemodynamic effects of single doses of bupropion

There were no significant differences in the baseline hemodynamic variables among the groups. However, in dogs that received bupropion (3 or 6 mg/kg), there were significant increases in pulmonary vascular resistance index and mean pulmonary arterial pressure (Fig. 1) when compared to the respective basal parameters and to the control group. These hemodynamic alterations returned to basal values 10 min after bupropion injection. At a dose of 3 mg/kg, bupropion significantly increased the systemic vascular resistance index within 1 min, but a similar effect was not observed with the dose

of 6 mg/kg (Fig. 1). Bupropion had no significant effect on heart rate, measure mean arterial pressure, index cardiac, central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure when compared to the control group.

3.2. Study 2—hemodynamic effects of cumulative doses of bupropion

There were no significant differences in the baseline hemodynamic variables between the two groups. Fig. 2 shows that mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance index increased significantly after bupropion doses of 3 and 10 mg/kg.

Bupropion did not significantly alter further hemodynamic parameters compared to the control group.

4. Discussion

Bupropion is a structurally unique, monocyclic antidepressant with an undetermined mechanism of action that is also used as an aid in smoking cessation. Although the mechanism of action responsible for smoking cessation is unknown, there is evidence that blockade of the uptake of catecholamines and dopamine (substances responsible for the symptoms of abstinence syndrome and drug addiction) is involved (Ascher et al., 1995; Gobbi et al., 2003).

The main findings of this study were that bupropion altered the hemodynamic parameters of the pulmonary circulation and increased the mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance index. Our findings agree with those of Cicardo et al. (1986) who reported that the administration of bupropion (3–5 mg/kg) in anesthetized dogs did not significantly affect arterial blood pressure or heart rate. The lack of effect of bupropion on measure mean arterial pressure and heart rate seen here also indicated that the ability of this drug to block the uptake of catecholamines did not affect the hemodynamic parameters.

When cumulative doses of bupropion were administered to dogs, mean pulmonary arterial pressure increased significantly with 10 mg of bupropion/kg and pulmonary vascular resistance index after 3 and 10 mg/kg (Fig. 2), as also seen with bolus injections.

Hypoxia can cause pulmonary vasoconstriction indirectly through the release of endogenous vasoconstrictors, such as catecholamines, that can increase the pulmonary vascular resistance (Hida et al., 2002). Similarly, Cremers et al. (2003) suggested that bupropion exerted positive inotropic effects in human myocardium most probably by stimulating catecholamine release. These findings, together with the significant increase in mean pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance index seen here with doses of 3 or 6 mg/kg show that bupropion can elevate the pulmonary pressure.

According to Wagena et al. (2003) bupropion has a good safety profile and increases the abstinence rates in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. However, little is known about the efficacy and safety of different pharmacological therapies for smoking cessation used to treat patients with

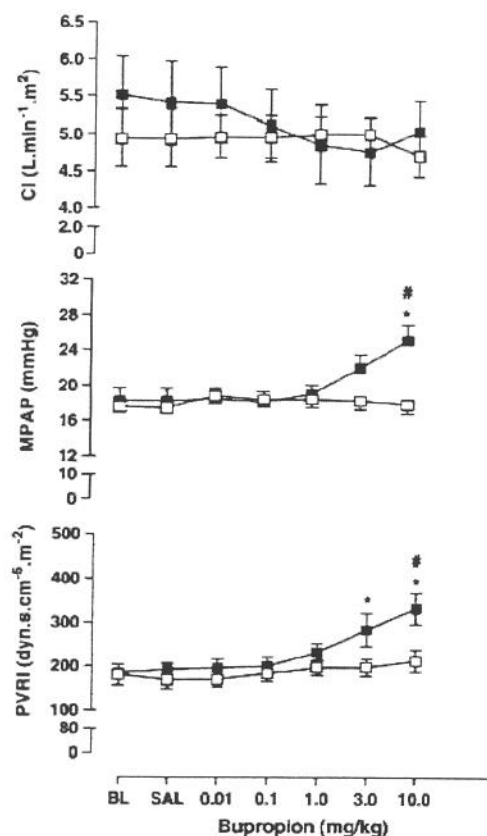


Fig. 2. Cardiac index (CI), mean pulmonary arterial pressure (MPAP) and pulmonary vascular resistance index (PVRI) at baseline (BL) and after saline (SAL) in the control group (□) and after bolus injections of 0.01, 0.1, 1, 3 and 10 mg of bupropion/kg (■). Each point represents the $\pm$ S.E.M. ($n=8$). * $p<0.05$ versus baseline, # $p<0.05$ versus the control group.

chronic obstructive pulmonary disease who smoke. We found that bupropion doses of 3 or 6 mg/kg, which are commonly used in humans, caused pulmonary hypertension in healthy dogs. This pulmonary effect suggests that additional studies are required to assess the safety and effectiveness of bupropion in smoking cessation therapy in patients with cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease.

Acknowledgments

The authors thank Adilson Thomaz for technical assistance and Dr. Stephen Hyslop for reviewing the English of the manuscript. This work was supported by CAPES, CNPq and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Brazil).

References

- Ascher, J.A., Cole, J.O., Collin, J.N., Feighner, J.P., Ferris, R.M., Fibiger, H.C., et al., 1995. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J. Clin. Psychiatry* 56, 395–401.
- Cicardo, V.H., Mastroratti, I.O., Rondina, D.C., Carbone, S.E., 1986. Bupropion. Effects on cerebral monoamines in rat and on blood pressure in dog. *Gen. Pharmacol.* 17, 711–714.
- Cremers, B., Schmidt, K.L., Maack, C., Schafers, H.J., Bohm, M., 2003. Catecholamine release in human heart by bupropion. *Eur. J. Pharmacol.* 467, 169–171.
- de Graaf, L., Diemont, W.L., 2003. Chest pain during use of bupropion as an aid in smoking cessation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 56, 451–452.
- Gobbi, G., Slater, S., Boucher, N., Debonnel, G., Blier, P., 2003. Neurochemical and psychotropic effects of bupropion in healthy male subjects. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23, 233–239.
- Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y., Okabe, S., Shirato, K., 2002. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 7, 3–13.
- Holt, S., Timu-Parata, C., Ryder-Lewis, S., Weatherall, M., Beasley, R., 2005. Efficacy of bupropion in the indigenous Maori population in New Zealand. *Thorax* 60, 120–123.
- Patterson, R.N., Herity, N.A., 2002. Acute myocardial infarction following bupropion (Zyban). *Q. J. Med.* 95, 58–59.
- Roose, S.P., Dalack, G.W., Glassman, A.H., Woodring, S., Walk, B.T., Giardina, E.G., 1991. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am. J. Psychiatry* 148, 512–516.
- Soroko, F.E., Maxwell, R.A., 1983. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. *J. Clin. Psychiatry* 44, 67–73.
- Thomson, C.C., Rigotti, N.A., 2003. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 45, 459–479.
- Tonstad, S., Johnston, J.A., 2004. Does bupropion have advantages over other medical therapies in the cessation of smoking? *Expert Opin. Pharmacother.* 5, 727–734.
- Wagena, E.J., Zeegers, M.P., van Schayck, C.P., Wouters, E.F., 2003. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Safety* 26, 381–403.

***8.3. Artigo aceito para publicação no Cardiovascular
Toxicology: Hemodynamic Effects of a Combination of
Bupropion and Nicotine in Anesthetized Dogs***

Hemodynamic Effects of a Combination of Bupropion and Nicotine in Anesthetized Dogs

Maria Ondina Paganelli,¹ Luís Cláudio Martins,¹
Marco Vinícius Chaud,² Sílvia Elaine Ferreira-Melo,¹
Maricene Sabha,¹ Joaquim Francisco do Prado,¹
Stephen Hyslop,¹ José Eduardo Tanus-Santos,²
and Heitor Moreno Jr.¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas; ²Faculty of Health Science, Methodist University of Piracicaba, Piracicaba; ³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Abstract

Bupropion has been used to treat psychic depression and as a therapy for smoking cessation, the latter mainly in association with nicotine. However, there have been no detailed studies of the hemodynamic effects of the association of bupropion with nicotine during replacement therapy. In this study, we evaluated the effects of such an association on the cardiovascular parameters in anesthetized dogs. Bupropion, either alone or together with nicotine, had no significant effect on the cardiac index (CI; 4.7 ± 0.2 vs 4.3 ± 0.1 and 3.5 ± 0.3 vs 3.4 ± 0.3 L·min⁻¹·m², respectively; mean $\pm$ SEM) and mean arterial pressure (MAP; 134 ± 5.0 vs 145 ± 11.0 and 118 ± 5.0 vs 133 ± 10.5 mmHg, respectively). There was a slight but significant increase in the systemic vascular resistance index (SVRI; 2165 ± 93 vs 2645 ± 126 and 2335 ± 100 vs 2737 ± 200 dyn·cm⁻⁵·m⁻², respectively). However, there was a significant increase in the mean pulmonary artery pressure (MPAP; 20 ± 0.8 vs 25 ± 1.6 and 18 ± 1.3 vs 25 ± 1.6 mmHg, respectively; $p < 0.05$) and pulmonary vascular resistance index (IRVP; 194 ± 11 vs 272 ± 21 and 206 ± 32 vs 307 ± 42 dyn·cm⁻⁵·m⁻², respectively; $p < 0.05$). These results show that bupropion alone or in association with nicotine does not markedly affect most hemodynamic parameters of the systemic circulation, although the significant increase in MPAP and PVRI can elevate the pulmonary pressure.

Index Entries: Nicotine; pulmonary hypertension; blood pressure; smoking cessation; tobacco.

Introduction

Smoking is one of the most important risk factors for the development of cardiovascular diseases, and the interruption or cessation of smoking reduces the risk of such diseases (1). Approximately 92% of all smokers are well informed about the detrimental effects of smoking on health, and 70% desire to stop tobacco smoking.

*Author to whom all correspondence and reprint requests should be addressed.
Heitor Moreno Júnior,
Laboratory of Cardiovascular Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP), P.O. Box 6111, 13083-970, Campinas, SP, Brazil.
Fax: +55 19 3289 2968.
E-mail: hmoreno@uol.com.br

Received:
Please supply dates
Revised:
Accepted:

Cardiovascular Toxicology,
vol. 6, no. 1, 00–00, 2006

but only 5–10% are successful single-handedly (2). In recent decades, nicotine substitution therapy has become established as a safe, effective pharmacological treatment for smoking cessation. Bupropion, initially used as an antidepressant, has also been used as an antismoking agent, with a success rate of $\leq 30\%$ (3,4). However, its pharmacological profile, dosage and administration, clinical effectiveness, safety, and tolerability are still a matter of discussion, particularly when the drug is administered to cardiopathic smokers (5) or individuals with chronic obstructive pulmonary disease (6). Studies on the simultaneous use of nicotine and bupropion have reported cessation of smoking within a 6-mo period (3,7). Although there is considerable information on the effectiveness and safety of bupropion plus nicotine, little is known about the acute cardiovascular effects of this pharmacological association. In this study, we investigated the acute hemodynamic effects of bupropion alone and in association with nicotine in anesthetized dogs based on the therapeutic doses used in humans.

Materials and Methods

General Procedures

All procedures were approved by the institutional animal care committee at UNICAMP and the experiments were done in accordance with the guidelines for animal care and use published by the National Institutes of Health and the European Community guidelines for the use of experimental animals. Twenty-eight mongrel dogs (15 ± 1 kg, mean $\pm$ SEM) of either sex were anesthetized with sodium pentobarbital ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv) and the level of anesthesia was maintained with an infusion of pentobarbital ($6\text{--}10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$). The dogs were intubated for mechanical ventilation with room air using a volume-cycled respirator (tidal volume = 15 mL/kg) (Harvard Apparatus, Boston, MA). Fluid-filled catheters were placed in the left femoral artery and right femoral vein to measure mean arterial pressure (MAP) via a pressure transducer (AS-3 Datex-Engstrom, Helsinki, Finland) and for fluid administration, respectively. A 7F balloon-tipped Swan-Ganz thermodilution catheter was placed in the pulmonary artery via the left femoral vein and its correct location was confirmed by detection of the typical pressure wave of this artery. The catheter was connected to a pressure transducer (AS-3 Datex-

Engstrom) to allow monitoring of the mean pulmonary artery pressure (MPAP), central venous pressure (CVP), and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). The transducers were zeroed at the level of the right heart and recalibrated before each set of measurements. Cardiac output was determined in triplicate by injecting 5 mL of 0.9% NaCl solution, and the results were recorded and stored on a computerized system. The cardiac index (CI), systemic vascular resistance index (SVRI), and pulmonary vascular resistance index (PVRI) were calculated by using standard formulas. Heart rate (HR) was measured using a surface electrocardiogram (lead I). After at least 20 min of stabilization, a baseline (BL) hemodynamic evaluation was done. For the experiments, the dogs were randomly assigned to one of four groups, described as follows.

Hemodynamic Effects of Single Doses of Bupropion and Nicotine

The dogs in the saline/bupropion group (SAL/BUP, $n = 6$) received a bolus injection of saline followed by a single dose of bupropion (3 mg/kg , equivalent to a therapeutic dose in humans) while those in the saline/nicotine group (SAL/NICO; $n = 8$) received a bolus injection of saline followed by a single dose of nicotine ($75 \text{ } \mu\text{g/kg}$, equivalent to the minimum therapeutic dose of a nicotine patch). The intravenous dose of bupropion (3 mg/kg) was established on the basis of a dose-response curve in our previous study (8). The dogs in the nicotine/bupropion group (NICO/BUP; $n = 7$) received a bolus injection of nicotine ($75 \text{ } \mu\text{g/kg}$) and of bupropion (3 mg/kg) and those in the control saline/saline group (SAL/SAL; $n = 7$) received two injections of saline (10 mL each). The hemodynamic variables were measured 1, 10, and 20 min after each of the injections.

Statistical Analysis

The results were expressed as the mean $\pm$ SEM. Statistical comparisons were done using student's *t* test for unpaired observations or analysis of variance (ANOVA) for repeated measures followed by Dunnett's multiple comparisons test. A value of $p < 0.05$ indicated significance. All statistical calculations were done using SigmaStat for Windows (Jandel Scientific, San Rafael, CA).

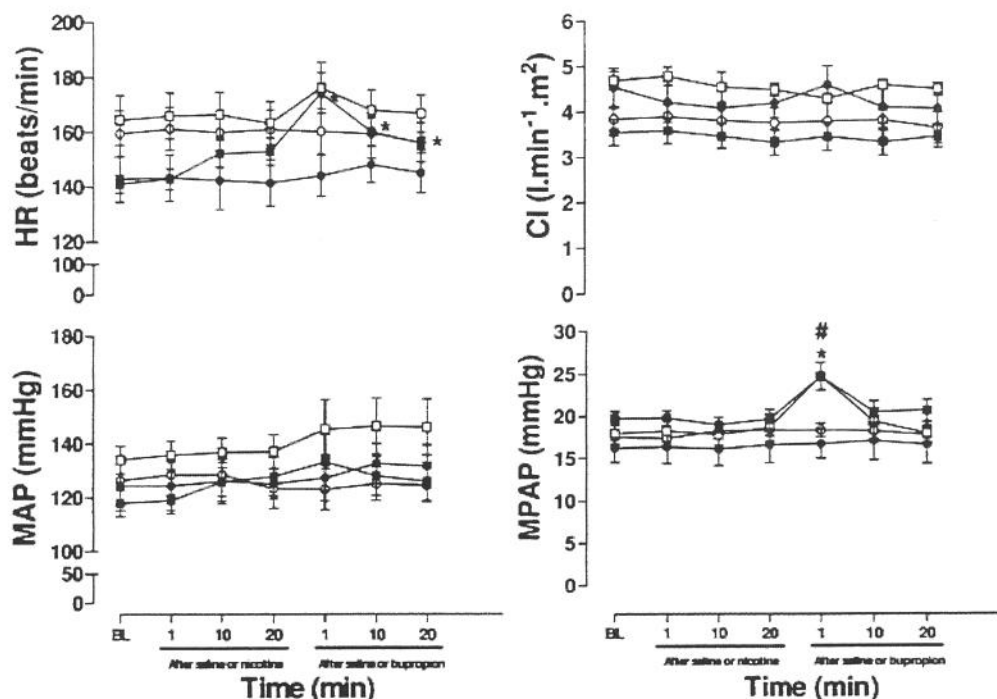


Fig. 1. Heart rate (HR), cardiac index (CI), mean arterial pressure (MAP), and mean pulmonary arterial pressure (MPAP) at baseline (BL), and then 1, 10, and 20 min after the administration of 75 μ g of nicotine/kg or an equal volume (10 mL) of saline, and 1, 10, and 20 min after the administration of 3 mg of bupropion/kg or an equal volume (10 mL) of saline in the saline/bupropion (open square), saline/nicotine (filled circle), nicotine bupropion (filled square), and saline/saline (open circle) groups. The points are the mean $\pm$ SEM. * p < 0.05 vs BL. # p < 0.05 for saline/nicotine, nicotine/bupropion, and saline/bupropion vs saline/saline group.

Results

There were no significant differences in the baseline hemodynamic variables between the two groups. There was a significant increase in the MPAP (Fig. 1) and PVRI (Fig. 2) in the SAL/BUP and NICO/BUP groups compared with the BL parameters, but no significant differences between the former two groups. There were no changes in the hemodynamic parameters in the SAL/NICO group, indicating that the alterations in the SAL/BUP and NICO/BUP groups were caused by bupropion and not by nicotine. Although there were no significant hemodynamic changes in the SAL/NICO group, there was a discrete increase in the MAP (Fig. 1) and SVRI (Fig. 2). The HR increased significantly in the NICO/BUP groups compared to

the BL values (Fig. 1), and SVRI increased significantly in the SAL/BUP and NICO/BUP groups compared with the BL values (Fig. 2). The other parameters were unaltered in all of the groups.

Discussion

Bupropion is a well established antidepressant that is also effective as an aid in smoking cessation (9) in healthy smokers (10,11) and in individuals with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (12). However, as pointed out by García-Río et al. (13), the safety profile of bupropion in COPD patients has not been sufficiently studied.

The association of bupropion and nicotine as a therapeutic measure for smoking cessation is more

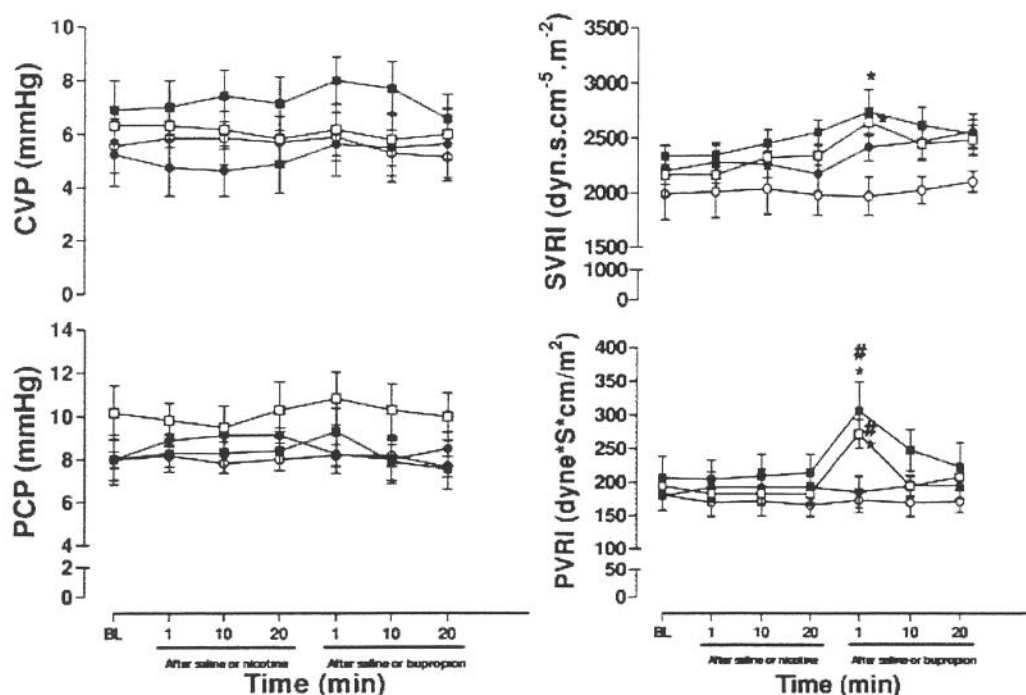


Fig. 2. Central venous pressure (CVP), pulmonary capillary wedge pressure (PCP), pulmonary vascular resistance index (PVRI), and system vascular resistance index (SVRI) at baseline (BL), and then 1, 10, and 20 min after the administration of 75 μ g of nicotine/kg or an equal volume (10 mL) of saline, and 1, 10, and 20 min after the administration of 3 mg of bupropion/kg or an equal volume (10 mL) of saline in the saline/bupropion (open square), saline/nicotine (filled circle), and nicotine/bupropion (filled square) groups. The points are the mean $\pm$ SEM. * p < 0.05 vs BL. # p < 0.05 for saline/nicotine, nicotine/bupropion, and saline/bupropion vs saline/saline group.

effective than a placebo or bupropion or nicotine alone (14). For Jorenby and collaborators (7), the treatment with sustained-release bupropion alone or in combination with the nicotine patch resulted in significantly higher long-term rates of smoking cessation than use of either the nicotine patch alone or placebo. Abstinence rates were higher with combination therapy than with bupropion alone, but the difference was not statistically significant. However, there have been few studies of the acute hemodynamic effects of bupropion and its simultaneous use with nicotine.

As shown here, bupropion can alter the hemodynamic parameters of the pulmonary circulation by increasing the MPAP and PVRI, independently of the presence of nicotine. In contrast, there were no significant changes in MAP. The latter findings agreed

with Cicardo et al. (15) who reported that the intravenous administration of bupropion (3–5 mg/kg) in anesthetized dogs did not significantly affect the arterial blood pressure. Hence, the supposed effect of bupropion in blocking the reuptake of catecholamines did not affect the hemodynamic parameters.

Hypoxia can cause pulmonary vasoconstriction indirectly through the release of endogenous vasoconstrictors, such as catecholamines, that can increase the pulmonary vascular resistance (16). As hypoxia has direct effects on both arterial and pulmonary vasculatures caused vasoconstriction, also low oxygen levels are responsible for the effects in these vessels. In addition, Cremers et al. (17) suggested that bupropion had a positive inotropic effect in the human myocardium that was most probably mediated by the release of catecholamines. These findings, together with the

significant increase in MPAP and PVRI seen here, indicate that bupropion can elevate pulmonary pressure. This effect of bupropion was unaltered by the presence of nicotine because there was no significant difference between the responses of the SAL/BUP and NIC/BUP groups.

Przyklenk (18) reported that in anesthetized dogs a nicotine dose of 80 µg/kg did not alter the mean arterial blood pressure or heart rate. According to our findings, a nicotine dose of 75 µg/kg did not show alterations either on systemic (Fig. 1) or on pulmonary circulation (Fig. 2).

In conclusion, bupropion alone or in association with nicotine does not markedly affect most hemodynamic parameters of the systemic circulation, although the significant increase in PAPM and IRVP can increase the pulmonary pressure. This pulmonary effect suggests that additional studies are required to assess the safety and effectiveness of bupropion in smoking cessation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Acknowledgments

The authors thank Adilson Thomaz for technical assistance. This work was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Brazil).

References

- Jonas, M.A., Oates, J.A., Ockene, J.K., and Hennekens, C.H. (1992). Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 86:1664-1669.
- Jain, A. (2003). Treating nicotine addiction. *Br. Med. J.* 327:1394-1395.
- Gold, P.B., Rubey, R.N., and Harvey, R.T. (2002). Naturalistic, self-assignment comparative trial of bupropion SR, a nicotine patch, or both for smoking cessation treatment in primary care. *Am. J. Addict.* 11:315-331.
- Dalsgarth, O.J., Hansen, N.C., Soes-Petersen, U., et al. (2004). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. *Nicotine Tob. Res.* 6:55-61.
- Thomson, C.C. and Rigotti, N.A. (2003). Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 45:459-479.
- Tonstad, S. and Johnston, J.A. (2004). Does bupropion have advantages over other medical therapies in the cessation of smoking? *Expert. Opin. Pharmacother.* 5:727-734.
- Jorenby, D.E., Leischow, S.J., Nides, M.A., et al. (1999). A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 340:685-691.
- Paganelli, M.O., Tanus-Santos, J.E., Sabha, M., et al. (2006). Hemodynamic effects of bupropion in anesthetized dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 530:124-127.
- Hurt, R.D., Sachs, D.P., Glover, E.D., et al. (1997). A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 337:1195-1202.
- Aubin, H.J., Lebarry, F., Berlin, I., Bidaut-Mazel, C., Chemali-Hudry, J., and Lagrue, G. (2004). Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 99:1206-1218.
- Johnstone, E., Hey, K., Drury, M., et al. (2004). Zyban for smoking cessation in a general practice setting: the response to an invitation to make a quit attempt. *Addict. Biol.* 9:227-232.
- Tashkin, D.P., Kanner, R., Bailey, W., et al. (2001). Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 357:1571-1575.
- García-Río, F., Serrano, S., Mediano, O., Alonso, A., and Villamar, J. (2001). Safety profile of bupropion for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 358:1009-1010.
- Swanson, N.A., Burroughs, C.C., Long, M.A., and Lee, R.W. (2003). Controlled trial for smoking cessation in a Navy shipboard population using nicotine patch, sustained-release bupropion, or both. *Mil. Med.* 168:830-834.
- Cicardo, V.H., Mastroradi, I.O., Rondina, D.C., and Carbone, S.E. (1986). Bupropion. Effects on cerebral monoamines in rat and on blood pressure in dog. *Gen. Pharmacol.* 17:711-714.
- Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y., Okabe, S., and Shirato, K. (2002). Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology* 7:3-13.
- Cremers, B., Schmidt, K.I., Maack, C., Schafers, H.J., and Böhm, M. (2003). Catecholamine release in human heart by bupropion. *Eur. J. Pharmacol.* 467:169-171.
- Przyklenk, K. (1994). Nicotine exacerbates postischemic contractile dysfunction of 'stunned' myocardium in the canine model. *Circulation* 89:1272-1281.