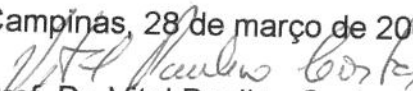


EVERTON LIMA GONDIM

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

***AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA VASOPRESSINA
EXÓGENA SOBRE A PRESSÃO INTRA-OCULAR DE
COELHOS.***

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, Área Oftalmologia do aluno **Everton Lima Gondim**

Campinas, 28 de março de 2001.

Prof. Dr. Vital Paulino Costa
Orientador

Campinas

2001



EVERTON LIMA GONDIM

***AValiação DOS EFEITOS DA VASOPRESSINA
EXÓGENA SOBRE A PRESSÃO INTRA-OCULAR DE
COELHOS.***

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas, para a obtenção do título de
Doutor em Ciências Médicas, área de Oftalmologia.*

Orientador: Prof. Dr. Vital Paulino Costa

Co-orientador: Prof. Dr. Newton Kara José

Campinas

2001

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

G586a	Gondim, Everton Lima Avaliação dos efeitos da vasopressina exógena sobre a pressão intraocular de coelhos / Everton Lima Gondim. Campinas, SP : [s.n.], 2001. Orientadores : Vital Paulino Costa, Newton Kara José Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Vasopressina. 2. Pressão intra-ocular. 3. Glaucoma. I. Vital Paulino Costa. II. Newton Kara José. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.
-------	--

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

ORIENTADOR: PROF. Dr. VITAL PAULINO COSTA

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. NEWTON KARA JOSÉ

MEMBROS:

1. Profa. Dra. Rosa Bet de M. Silva - *Rosa Bet de M. Silva*
2. Prof. Dr. Paulo Augusto de A. Mello - *Paulo Augusto de A. Mello*
3. Prof. Dr. Carlos Eduardo L. Aneta - *Clief*
4. Profa. Dra. Ana M^a Macedo - *Ana Maria Macedo*
5. Prof. Dr. Vital Paulino Costa - *Vital Paulino Costa*

**Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de
Concentração de Oftalmologia.**

DATA: 28/03/21

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Pedro Cabral Gondim e Nilza A. Lima Gondim pelo exemplo de equilíbrio e determinação que influenciam a minha trajetória.

Ao Prof. Dr. Vital Paulino Costa, que sempre me incentivou. Seu exemplo de determinação e garra na tarefa de educar e promover o desenvolvimento científico junto a sua equipe de trabalho, despertou-me para a iniciação científica e influenciou-me na redação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Newton Kara José, por ter acreditado em mim e por sua conduta exemplar de um lutador incansável em suas batalhas. Ainda, pela atenção, acolhida e paciência que sempre dispensou a minha pessoa.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar a vida e iluminar meus passos.

A todos os que compartilharam comigo este trabalho, minha sincera gratidão.

Ao Prof. Dr. Newton Kara José, por ter me concedido a oportunidade de cursar o Doutorado na Universidade Estadual de Campinas.

Ao Prof. Dr. Vital Paulino Costa, pela orientação deste trabalho e pela importante participação na minha formação acadêmica.

Ao Dr. Jonh Liu, PhD, professor da University of Califórnia San Diego, pelo apoio técnico-científico imprescindível à realização deste trabalho.

Ao Dr. Robert N. Weinreb, por ter me recebido na University of Califórnia San Diego, acreditado neste tema por mim proposto e permitido a realização deste trabalho em seus laboratórios.

A Hamed Farid e Huan Li, pela assistência técnica laboratorial durante a fase experimental deste projeto.

Aos amigos Aluísio N. Valente, Christiane Lima, , Jorge C. P. Rocha, José Paulo C. Vasconcelos, Maurea Lima, Osias F. de Sousa, Rodrigo P. C. Lira e Rui Schimdt, pelo apoio recebido.

Ao Prof. Hermes Cabral Gondim, da Universidade Federal da Paraíba – Campus II e à Profa. Maria José Teodora Carreira Rey, da Diretoria de Apoio Didático, Científico e Computacional da Universidade Estadual de Campinas, pela revisão ortográfica deste trabalho.

Ao Glaucoma Research Foundation que financiou a realização da parte experimental deste projeto na University of Califórnia San Diego.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), pela bolsa (processo 143434/1997-7) que me permitiu cursar com mais tranquilidade as diversas disciplinas e a execução do projeto.

“No olhar curioso do aprendiz, o potencial da semente. Na habilidade do mestre que ensina, a esperança do semeador”

Edival Perrini

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xxvii</i>
1. INTRODUÇÃO	31
1.1. Dinâmica do humor aquoso e regulação da pressão intra-ocular.....	33
1.1.1. Produção do humor aquoso.....	33
1.1.1.1. Anatomia do corpo ciliar de coelhos.....	34
1.1.1.2. Fluxo do humor aquoso de coelhos.....	35
1.1.2. Resistência à drenagem do humor aquoso.....	35
1.1.3. Pressão venosa episcleral.....	35
1.1.4. Relação entre PIO e escoamento do humor aquoso.....	36
1.2. Considerações gerais sobre a vasopressina.....	37
1.2.1. Síntese.....	37
1.2.2. Transporte e armazenamento.....	39
1.2.3. Secreção.....	40
1.2.4. Receptores da vasopressina.....	40
1.2.5. Química.....	41
1.2.6. Papel fisiológico da vasopressina.....	43

1.2.6.1. Efeitos renais.....	43
1.2.6.2. Efeitos sobre a pressão intra-ocular.....	44
1.2.6.3. Outros efeitos.....	45
1.2.7. Controle da secreção da vasopressina.....	45
1.2.8. Distúrbios da secreção de vasopressina.....	46
1.2.8.1. Diabetes <i>insipidus</i>	46
1.2.8.2. Síndrome da secreção inapropriada do HAD.....	47
2.OBJETIVOS.....	49
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	53
3.1. Canulação do terceiro ventrículo.....	56
3.2. Experimentos com injeções intracerebroventriculares.....	56
3.3. Experimentos com injeções endovenosas.....	58
3.4. Experimentos com injeções intravítreas.....	60
3.5. Experimentos com injeções intravítreas.....	61
4. RESULTADOS.....	63
4.1. Injeções intracerebroventriculares.....	65
4.1.1. Efeitos após injeção de vasopressina.....	65
4.1.2. Efeitos após injeção de desmopressina.....	73
4.1.3. Efeitos após injeção do antagonista V ₁ da vasopressina.....	78

4.2. Injeções endovenosas.....	83
4.2.1. Efeitos após injeção de vasopressina.....	83
4.2.2. Efeitos após injeção de desmopressina.....	90
4.2.3. Efeitos após injeção do antagonista V ₁ da vasopressina.....	96
4.3. Injeções intravítreas.....	101
4.3.1. Efeitos após injeção de vasopressina.....	101
4.3.2. Efeitos após injeção do antagonista V ₁ da vasopressina.....	105
4.4. Injeções na câmara anterior.....	109
4.4.1. Efeitos após injeção de vasopressina.....	109
4.4.2. Efeitos após injeção do antagonista V ₁ da vasopressina.....	113
5. DISCUSSÃO.....	117
6. CONCLUSÕES.....	129
7. SUMMARY.....	133
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	137
9. ANEXOS.....	155

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
ADH	Hormônio antidiurético
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
Anti-V₁	Antagonista dos receptores V ₁
ATP	Adenosina trifosfato
AVP	Arginina vasopressina
Cl⁻	Cloro
D	Direito
DDAVP	Desmopressina
D.P.	Desvio-padrão
E	Esquerdo
E.P.M.	Erro-padrão da média

HAD	Hormônio antidiurético
IP₃	Fosfoinositol trifosfato
K⁺	Potássio
M	Média
mmHg	Milímetro de mercúrio
mU/kg	Miliunidades por quilograma
Na⁺	Sódio
P	Nível de significância estatística
PIO	Pressão intra-ocular
SNC	Sistema nervoso central
μg	Micrograma
μl	Microlitro
μl/min	Microlitro por minuto
°C	Grau centígrado

LISTA DE TABELAS

	PÁG
Tabela 1-A: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de solução salina em coelhos (grupo-controle).....	67
Tabela 1-B: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (0,10 µg).....	68
Tabela 1-C: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (0,33 µg).....	69
Tabela 1-D: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (1,00 µg).....	70
Tabela 1-E: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (3,33 µg).....	71
Tabela 1-F: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (10,00 µg).....	72
Tabela 1-G: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de desmopressina (0,10 µg).....	75
Tabela 1-H: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de desmopressina (1,00 µg).....	76
Tabela 1-I: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de desmopressina (10,00 µg).....	77
Tabela 2-A: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular do antagonista V ₁ (33,33 µg).....	80
Tabela 2-B: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular do antagonista V ₁ (33,33 µg) 1 minuto antes da injeção intracerebroventricular de vasopressina (3,33 µg).....	81
Tabela 2-C: Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular do antagonista V ₁ (33,33 µg) 1 minuto antes da injeção intracerebroventricular de vasopressina (10,00 µg).....	82

Tabela 3-A:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de solução Salina (grupo-controle).....	85
Tabela 3-B:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de vasopressina (1,00 µg).....	86
Tabela 3-C:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de vasopressina (3,33 µg).....	87
Tabela 3-D:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de vasopressina (10,00 µg).....	88
Tabela 3-E:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg).....	89
Tabela 3-F:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de desmopressina (0,10 µg).....	92
Tabela 3-G:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de desmopressina (1,00 µg).....	93
Tabela 3-H:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de desmopressina (10,00 µg).....	94
Tabela 3-I:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de desmopressina (100,00 µg).....	95
Tabela 4-A:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa do antagonista V ₁ (100,00 µg).....	98
Tabela 4-B:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa do antagonista V ₁ (100,00 µg) em coelhos 1 minuto antes da injeção endovenosa de vasopressina (3,33 µg).....	99
Tabela 4-C:	Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa do antagonista V ₁ (100,00 µg) em coelhos 1 minuto antes da injeção endovenosa de vasopressina (10,00 µg).....	100
Tabela 5-A:	Valores da PIO após injeção intravítrea unilateral de solução salina (25 µg).....	103

Tabela 5-B:	Valores da PIO após injeção intravítrea unilateral de vasopressina (10,00 µg / 25 µl).....	104
Tabela 6-A:	Valores da PIO após injeção intravítrea unilateral de solução salina (25 µl) 1 hora antes da injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg).....	107
Tabela 6-B:	Valores da PIO após injeção intravítrea unilateral do antagonista dos receptores V ₁ (10,00 µg / 25 µl) 1 hora antes da injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg).....	108
Tabela 7-A:	Valores da PIO após injeção unilateral de solução salina (25 µl) na câmara anterior.....	111
Tabela 7-B:	Valores da PIO após injeção unilateral de vasopressina (10,00 µg / 25 µl) na câmara anterior.....	112
Tabela 8-A:	Valores da PIO após injeção unilateral de solução salina (25 µl) na câmara anterior 30 minutos antes da injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg).....	115
Tabela 8-B:	Valores da PIO após injeção unilateral do antagonista dos receptores V ₁ (10,00 µg / 25 µl) na câmara anterior 30 min antes da injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg).....	116

LISTA DE FIGURAS

	<i>PAG</i>
Figura 1. Neuroanatomia do hipotálamo, onde a vasopressina (ADH) é sintetizada e da hipófise posterior, onde a vasopressina é liberada.....	38
Figura 2. Controle hipotalâmico da hipófise posterior.....	38
Figura 3. Estruturas químicas da vasopressina, ocitocina e desmopressina.....	42
Figura 4. Tonometria por meio de um tonômetro pneumático, realizada em coelho consciente.....	55
Figura 5. Injeção intracerebroventricular de peptídeos em coelho consciente.....	57
Figura 6. Injeção de peptídeos na veia auricular marginal de coelho consciente.	59
Figura 7. Injeção de peptídeos na câmara vítrea de coelho consciente.....	61
Figura 8. Injeção de peptídeos na câmara anterior de coelho consciente.....	62

LISTA DE GRÁFICOS

	<i>PÁG</i>
Gráfico 1-A: Efeito da injeção intracerebroventricular de vasopressina (AVP) na pressão intra-ocular.....	66
Gráfico 1-B: Efeito da injeção intracerebroventricular de desmopressina (DDAVP) na pressão intra-ocular.....	74
Gráfico 2: Alterações na pressão intra-ocular após injeção intracerebroventricular de vasopressina (AVP) com e sem o pré-tratamento com um antagonista seletivo dos receptores V ₁ (Anti-V ₁).....	79
Gráfico 3-A: Efeitos da injeção endovenosa de vasopressina (AVP) na pressão intra-ocular.....	84
Gráfico 3-B: Efeitos da injeção endovenosa de desmopressina (DDAVP) na pressão intra-ocular em coelhos.....	91
Gráfico 4: Alteração da pressão intra-ocular após injeções endovenosas de arginina vasopressina (AVP) com e sem o pré-tratamento com um antagonista seletivo dos receptores V ₁ (Anti-V ₁).....	97
Gráfico 5: Efeito da injeção intravítrea de vasopressina (AVP).....	102
Gráfico 6: Alteração da pressão intra-ocular após injeção endovenosa de vasopressina com e sem o pré-tratamento com injeção intravítrea de um antagonista seletivo dos receptores V ₁ (Anti-V ₁).....	106
Gráfico 7: Efeito da injeção de vasopressina (AVP) na câmara anterior.....	110
Gráfico 8: Alteração da pressão intra-ocular de coelhos após injeção endovenosa de vasopressina (AVP) com e sem o pré-tratamento com injeção na câmara anterior com um antagonista seletivo dos receptores V ₁ (Anti-V ₁).....	114

RESUMO

O objetivo deste trabalho é determinar os efeitos da vasopressina na PIO, em coelhos, após administração intracerebroventricular, endovenosa ou intra-ocular e identificar qual o mecanismo receptor responsável por estes efeitos.

Administraram-se doses crescentes de vasopressina em coelhos conscientes pelas seguintes vias: (1) intracerebroventricular por meio de injeções no terceiro ventrículo, (2) endovenosa por meio de injeções na veia auricular marginal e (3) intra-ocular por meio de injeções intravítreas ou na câmara anterior. Injeções de solução salina isotônica serviram como controle. A PIO foi monitorada durante 6 horas, permitindo a geração de curvas de dose-resposta. A seguir, os efeitos da vasopressina na PIO foram examinados após a administração de um antagonista seletivo dos receptores V_1 . Realizaram-se ainda injeções intracerebroventriculares e endovenosas de desmopressina, um agonista seletivo dos receptores V_2 da vasopressina. As respostas na PIO foram analisadas utilizando-se o teste *t* de Student.

Constatou-se uma elevação dose-dependente da PIO após injeções intracerebroventriculares de vasopressina. Após injeções endovenosas, intravítreas ou na câmara anterior de vasopressina, observaram-se reduções significativas da PIO. Os efeitos da vasopressina na PIO foram bloqueados com o tratamento prévio com o antagonista dos receptores V_1 . Após administração de desmopressina por meio de injeções intracerebroventriculares ou endovenosas, não foram observados efeitos na PIO.

Concluiu-se que injeções intracerebroventriculares de vasopressina promovem uma elevação da PIO de coelhos. Injeções endovenosas, intravítreas ou na câmara anterior de vasopressina promovem redução da PIO de coelhos. Os efeitos da vasopressina na PIO de coelhos após injeções intracerebroventriculares ou endovenosas são mediados pelos receptores V_1 . A redução da PIO de coelhos observada após administração endovenosa de vasopressina ocorre, pelo menos em parte, por mecanismo de ação intra-ocular mediado pelos receptores V_1 .

1. INTRODUÇÃO

1.1. DINÂMICA DO HUMOR AQUOSO E REGULAÇÃO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR.

O controle da pressão intra-ocular (PIO) depende do balanço entre 3 fatores: índice de produção do humor aquoso; resistência à drenagem do humor aquoso pelas vias trabecular e uveoescleral e um componente vascular denominado pressão venosa episcleral (DAVSON, 1980).

1.1.1. Produção do humor aquoso.

O corpo ciliar e a íris formam o trato uveal anterior do olho. O corpo ciliar, que consiste do músculo ciliar e dos processos ciliares, é um tecido altamente vascularizado, com funções especializadas de acomodação, regulação da facilidade de escoamento e da formação do humor aquoso (MORRISSON & FREDDO, 1996).

Os processos ciliares constituem a porção do corpo ciliar responsável pela formação do humor aquoso. Aproximadamente 70 processos ciliares grandes, de superfície irregular projetam-se na câmara posterior e apresentam cerca de 2 mm de comprimento e 0,5 mm de espessura (MORRISSON & FREDDO, 1996). Há ainda outros processos ciliares menores que situam-se entre os maiores. Cada processo ciliar apresenta uma rede capilar central que é circundada por estroma e epitélio de dupla camada.

O processo de formação do humor aquoso se inicia pela ultrafiltração passiva de plasma dos capilares para o estroma. A ultrafiltração (diálise na presença de pressão hidrostática) é apenas um mecanismo secundário para a formação do humor aquoso, quando a barreira hemato-aquosa está intacta (CIVAN, 1998). A transferência transcelular de solutos e água do estroma do corpo ciliar em direção à câmara anterior envolve três estágios: absorção de soluto e água na superfície estromal pelas células epiteliais pigmentadas, de onde é transferido para as células do epitélio não pigmentar, através das “gap junctions” e por último, transferência de solutos e água pelas células do epitélio não pigmentar em direção à câmara posterior (CIVAN, 1998). Na produção do humor aquoso, o transporte ativo pelo epitélio ciliar é o principal mecanismo para a entrada de fluido na

câmara posterior. A formação do humor aquoso é fundamentalmente dependente do transporte ativo pela bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$. (COLE, 1960, 1977). Sob condições fisiológicas, 3 ions Na^+ são excretados e 2 ions K^+ são acumulados para cada molécula gasta de adenosina trifosfato (ATP) (GLYNN, 1993).

Descreveu-se uma grande variedade de sistemas reguladores da formação do humor aquoso, incluindo o sistema adrenérgico, metabólitos do ácido aracdônico, melatonina e corticosteróides (CIVAN, 1998). Além disso, substâncias como o peptídeo intestinal vasoativo (CROOK & YABU, 1994) e a vasopressina (COLE, D.F. & NAGASUBRAMANIAN, 1972) exercem efeitos na secreção do epitélio ciliar.

Sabe-se que há uma variação circadiana do ritmo do fluxo do humor aquoso e que esta apresenta importante repercussão no ritmo circadiano da PIO (ROWLAND *et al.*, 1986; SMITH & GREGORY, 1989; TOPPER & BRUBAKER, 1985). A média diária de produção do humor aquoso é medida em microlitros por minuto ($\mu\text{l}/\text{min}$). Estudos fluorofotométricos revelaram que a média diária de produção do humor aquoso é de aproximadamente $2,4 \pm 0,6 \mu\text{l}/\text{min}$ no olho humano normal (BRUBAKER, 1982). Muitos fatores influenciam a média de produção do humor aquoso, que se reduz em cerca de 45 % durante o sono (REISS *et al.*, 1984). Além disso, a produção do humor aquoso diminui aproximadamente 2% ($0,06 \mu\text{l}/\text{min}$) por década de idade (BRUBAKER *et al.*, 1981).

1.1.1.1. Anatomia do corpo ciliar em coelhos.

Em coelhos, descrevem-se especializações regionais no corpo ciliar, que é dividido em duas porções: os processos irianos, mais anteriores e os processos ciliares, posteriores (TRONCOSO, 1942). Esta divisão tem uma importância funcional já que estudos com microscopia eletrônica demonstraram que os processos irianos apresentam indícios de função secretória, incluindo fenestrações capilares e mitocôndrias (WEGNER, 1967; OBER *et al.*, 1979). As regiões anterior e posterior do corpo ciliar do coelho se distinguem uma da outra também pela anatomia microvascular. As arteríolas anteriores suprem os capilares do estroma iriano e dos processos irianos, enquanto as arteríolas posteriores suprem os processos ciliares maiores e menores e também a coróide anterior (MORRISON, DeFRANK, BUSKIRK, 1987).

1.1.1.2. Fluxo do humor aquoso em coelhos.

O fluxo do humor aquoso em coelhos varia num ritmo circadiano diário, que é semelhante ao ritmo circadiano da PIO e é determinado pelo ciclo luz/escuridão. Em coelhos submetidos a um ciclo de 12 h de luz por 12 h de escuridão, a PIO aumenta na fase de escuridão e diminui na fase de luz (LIU & SHIEH, 1995). A média diária do fluxo do aquoso em coelhos com luzes acesas às 6 h da manhã é de $2,06 \pm 0,08 \mu\text{l}/\text{min}$ (SMITH, 1989).

1.1.2. Resistência à drenagem do humor aquoso.

A resistência à drenagem do humor aquoso é descrita como o fator mais importante no controle da PIO (DAVSON, 1980). Esta resistência representa a soma da resistência de duas rotas paralelas de drenagem do humor aquoso. A primeira, denominada via convencional, se dá pela malha trabecular, localizada no ângulo da câmara anterior. Após ultrapassar a malha trabecular, o humor aquoso é drenado para o canal de Schlemm e daí para as veias episclerais (JOCSON & SEARS, 1971). A segunda rota, com maior resistência (aproximadamente 4-5 vezes maior), chamada de via uveoescleral, atravessa a face anterior do corpo ciliar até atingir o espaço supraciliar, de onde o humor aquoso flui pela esclera em direção aos tecidos orbitais ou é absorvido pelos vasos sanguíneos uveais (IONOMATA & BILL, 1977). A via convencional representa 83 a 96 % da drenagem do humor aquoso, enquanto 5-15% do aquoso deixam o olho pela via uveoescleral (JOCSON & SEARS, 1971; BILL & PHILLIPS, 1971).

1.1.3. Pressão venosa episcleral.

O humor aquoso, ao deixar o olho via canal de Schlemm, penetra na malha venosa que envolve a esclera ao redor do limbo corneano. As veias episclerais dirigem-se para um plexo venoso responsável pela drenagem sanguínea do globo ocular e tecidos anexos do olho e da face (DAVSON, 1980). A pressão venosa episcleral normal varia de 8

a 11 mmHg (PHELPS & ARMALY, 1978; ZEIMER *et al.*, 1983) e é determinada por fatores gravitacionais e vasoativos. Assim, indivíduos que estão na posição de pronação ou supinação apresentam níveis de pressão venosa episcleral alguns mmHg mais elevados do que quando em posição sentada ou de pé (CARLSON *et al.*, 1987). O efeito da pressão venosa episcleral na PIO é fácil de demonstrar por meio de uma mesa de inclinação. Quando o corpo está na posição inclinada de 50 graus com a cabeça para baixo, a pressão venosa episcleral se eleva e a PIO duplica de valor (CARLSON, 1987).

1.1.4. Relação entre PIO e escoamento do humor aquoso.

Baseado em observações de um médico e fisiologista francês do século XIX, formulou-se a lei de Poiseuille (FRANK, 1939), que relaciona a velocidade de fluxo (F) de fluido em tubo rígido, ao (1) raio do tubo (r), (2) à queda de pressão por comprimento do tubo (P1-P2/l) e (3) ao coeficiente de viscosidade (n) do fluido:

$$F = \frac{\pi r^4}{8n} \cdot \frac{P1-P2}{l}$$

GOLDMANN (1949) tentando aplicar a lei de Poiseuille ao escoamento do humor aquoso, sugeriu que a média de fluxo de humor aquoso pela malha trabecular (F) é diretamente proporcional à PIO (Po) menos a pressão venosa episcleral (Pv) e inversamente proporcional à resistência da drenagem (R):

$$F = \frac{Po - Pv}{R}$$

Assim, a média de escoamento do humor aquoso (F), que é expressada em microlitros por minuto, é proporcional à diferença entre a PIO (Po) e a pressão venosa episcleral (Pv):

$$F \propto (Po - Pv)$$

GRANT (1951), incorporando uma modificação da lei de Poiseuille, propôs que os fatores que convertem essa proporcionalidade à igualdade fossem expressados coletivamente como coeficiente da facilidade de escoamento (C), que é dado em microlitros por minuto, por milímetro de mercúrio ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$):

$$F = C (P_o) - (P_v)$$

O valor C é uma expressão da modificação da drenagem do humor aquoso induzida por uma mudança na PIO e reflete indiretamente o grau de obstrução do sistema de escoamento do aquoso. A tonografia é um método utilizado para fornecer uma estimativa da facilidade de escoamento (C). A técnica inclui o aumento da PIO com o peso de um tonômetro de endentação e observação da subsequente diminuição da PIO (GRANT, 1950). Olhos com maior facilidade de escoamento apresentarão uma maior redução da PIO induzida pelo peso do tonômetro.

1.2. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A VASOPRESSINA.

1.2.1. Síntese.

A vasopressina, também conhecida como arginina vasopresina, ADH, HAD ou hormônio antidiurético, é sintetizada no hipotálamo. Após ser transportada do hipotálamo para a hipófise posterior, a vasopressina é liberada na circulação sistêmica sob influência de vários estímulos fisiológicos (REEVES, BICHET, ANDREOLI, 1998).

A hipófise, também denominada pituitária, é uma pequena glândula que fica localizada na sela túrsica na base do cérebro e se une ao hipotálamo pela haste hipofisária (Figura 1). Do ponto de vista fisiológico, a hipófise pode ser dividida em duas porções distintas: a hipófise anterior, também conhecida como adeno-hipófise e a hipófise posterior, também referida como neuro-hipófise. A hipófise posterior é constituída em grande parte pelos axônios das células nervosas que se localizam nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo (Figura 2). Esses axônios formam o feixe hipotalâmico-hipofisário e as fibras acabam em terminações nervosas dilatadas, em íntima associação com capilares na hipófise posterior (GUYTON, 1986).

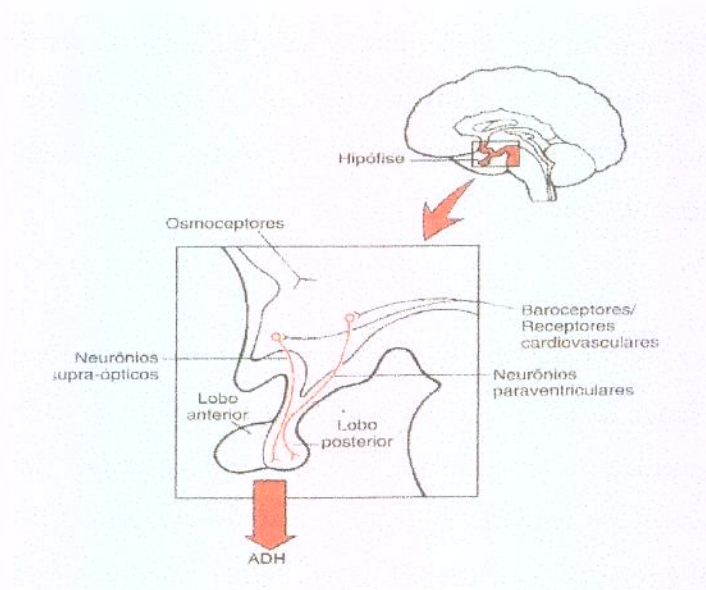


Figura 1. Neuroanatomia do hipotálamo, onde a vasopressina (ADH) é sintetizada e da hipófise posterior, onde a vasopressina é liberada.

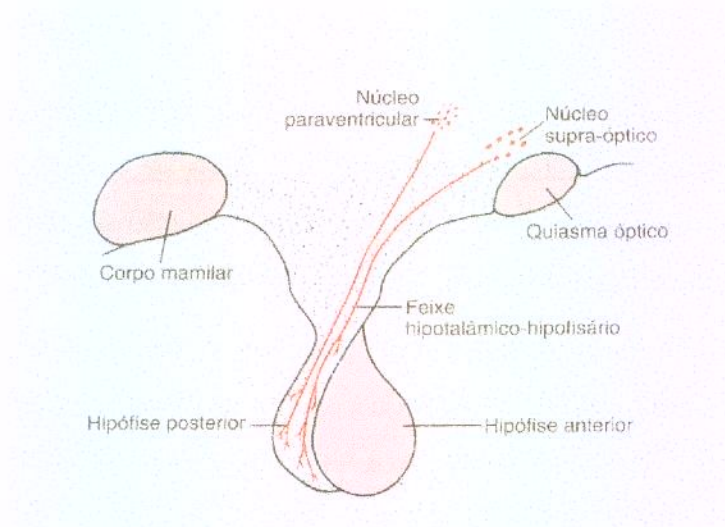


Figura 2. Controle hipotalâmico da hipófise posterior. O feixe hipotalâmico-hipofisário, formado por axônios provenientes dos núcleos supra-óptico e paraventricular dirigem-se para terminações nervosas na hipófise posterior.

A vasopressina é sintetizada principalmente em dois locais no hipotálamo: os núcleos supraóptico e paraventricular (SOFRONIEW *et al.*, 1979). Aproximadamente cinco sextos são sintetizados no núcleo supraóptico e um sexto no núcleo paraventricular (GUYTON & HALL, 1996b). Contudo, estudos com anti-soro da vasopressina identificaram áreas de síntese fora desses dois núcleos principais, tais como os núcleos comissurais anteriores e células da região anterior do hipotálamo (RHODES, MORRELL, PFAFF, 1981). A síntese propriamente dita ocorre no pericário do neurônio e segue o padrão estabelecido para muitos hormônios. Assim, um precursor relativamente grande e biologicamente inativo (pró-hormônio) é sintetizado nos ribossomos, incorporado em grandes (0,1 a 0,3 μ) grânulos revestidos por membrana que, posteriormente, são divididos em várias partes. A seguir, os grânulos se movimentam e descem pelo axônio até a sua posição de armazenamento nos bulbos terminais. (NORTH, MITCHELL, NORTH, 1983).

A hipófise posterior é formada principalmente por células gliais denominadas pituícitos. Entretanto, os pituícitos não secretam hormônios; eles agem simplesmente como uma estrutura de apoio para o grande número de fibras nervosas terminais provenientes dos feixes nervosos que se originam nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo. As terminações nervosas constituem botões bulbóides localizados sobre as superfícies dos capilares, para os quais secretam os dois hormônios hipofisários posteriores: vasopressina e ocitocina (GUYTON & HALL, 1996b).

1.2.2. Transporte e armazenamento.

Após a síntese, os peptídeos passam pelos axônios até a hipófise posterior, onde são armazenados e finalmente secretados para a corrente sanguínea. Hormônios neuro-hipofisários recém-sintetizados chegam ao lobo posterior da hipófise 1,5 hora após um estímulo (SACHS *et al.*, 1969). Quando alcançam as terminações bulbares axônicas, os hormônios são armazenados em grânulos até que sua secreção seja necessária (HAYS, 1991).

1.2.3. Secreção.

A secreção da hipófise posterior é controlada por fibras nervosas que se originam no hipotálamo e terminam na hipófise posterior (GUYTON, 1986). O sistema neurosecretor funciona como um neurônio convencional. Impulsos vindos dos osmoreceptores, centros cerebrais superiores, barorreceptores vasculares e outros locais convergem para os corpos nervosos dos núcleos supra-óptico ou paraventricular (Figura 1). A estimulação leva à despolarização da membrana do nervo, a qual se propaga até o bulbo terminal dos neurônios (DOUGLAS, 1973). O conseqüente influxo de Ca^{2+} promove a fusão dos grânulos com a membrana do bulbo terminal e estimula a exocitose do conteúdo granular. A exocitose de vasopressina no lobo posterior da hipófise é, portanto, dependente do influxo de cálcio (NORDMANN & DYBALL, 1978).

Os núcleos supraquiasmáticos (conhecidos como marcapassos endógenos nos mamíferos) geram um ritmo circadiano de liberação de vasopressina no fluido cerebroespinal, com níveis elevados durante o dia e níveis baixos durante a noite (REPPERT, SCHWARTZ, UHL, 1987).

1.2.4. Receptores da vasopressina.

A ação da vasopressina é exercida através de duas classes de receptores de membrana: receptores V_1 e V_2 (GUILLON *et al.*, 1980). Os receptores V_1 atuam através do metabolismo do fosfoinositol trifosfato (IP_3), que se difunde para o retículo endoplasmático e favorece a liberação de Ca^{2+} para o citoplasma (CELIS, 1998). Os receptores V_1 são os mediadores da ação vasoconstrictora da vasopressina e se encontram nos vasos sanguíneos em diversas áreas do SNC e na periferia (CELIS, 1998). Na verdade, a denominação vasopressina foi escolhida originariamente com base em sua ação vasoconstrictora. A vasopressina é um potente estimulante da contração da musculatura lisa vascular, que é abolida se o músculo é privado de cálcio extracelular (ALTURA & ALTURA, 1977), sugerindo que a elevação da concentração do cálcio citoplasmático é um fator desencadeante do aumento do tono vascular induzido pela vasopressina (JARD, 1983). Há

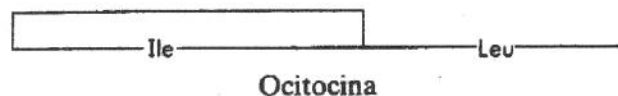
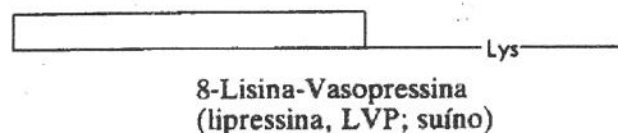
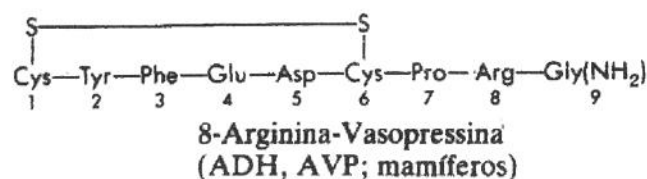
uma subclasse de receptores V_1 , chamados de receptores V_{1B} , que se encontra na hipófise anterior e favorece a secreção de ACTH induzida pela vasopressina (CELIS, 1998). Os receptores V_2 se localizam principalmente na alça de Henle e nos ductos coletores do sistema renal (JACKSON, 1996). Atuam pela ativação da adenil ciclase, o que leva a um aumento do AMPc intracelular. Este aumento do AMPc induz um incremento na permeabilidade à uréia, água e outros solutos e, assim, os receptores V_2 são os responsáveis pelo efeito antidiurético da vasopressina e pela atuação da vasopressina na dinâmica dos fluidos corpóreos (JACKSON, 1996).

1.2.5. Química.

Em 1953 e 1954, DU VIGNEAUD determinou a estrutura da vasopressina e da ocitocina e sintetizou cada uma delas, numa época em que a síntese até mesmo de pequenos peptídeos requeria anos de esforços. Estas pesquisas valeram a DU VIGNEAUD o prêmio Nobel de química de 1955 (JACKSON, 1996). As estruturas da 8-Arginina vasopressina (o peptídeo encontrado em todos os mamíferos, exceto suínos), da 8-Lisina vasopressina (o peptídeo encontrado em suínos) e da ocitocina (o peptídeo ocitócico e da ejeção de leite) são mostradas na Figura 3. Todas elas são nonapeptídeos com dois resíduos cisteínicos que formam uma ponte (ligação de dissulfeto) entre as posições 1 e 6. A integridade da ligação de dissulfeto é essencial à atividade biológica, sendo que substituições de aminoácidos resultam em funções biológicas específicas. Assim, um resíduo do aminoácido arginina na posição 8 confere atividade antidiurética, enquanto a isoleucina na posição 3 promove atividade ocitócica.

BALASPIRI, TOTH, KOVACS (1979), ao estudarem as relações entre estrutura e função da molécula de vasopressina, identificaram configurações específicas da molécula que estão relacionadas à afinidade com os receptores V_1 ou V_2 . Esta afinidade com os receptores V_1 ou V_2 por sua vez, é o fator determinante das atividades vasopressora ou antidiurética da vasopressina nos tecidos alvo.

Peptídios Naturais



Peptídio Antidiurético Sintético

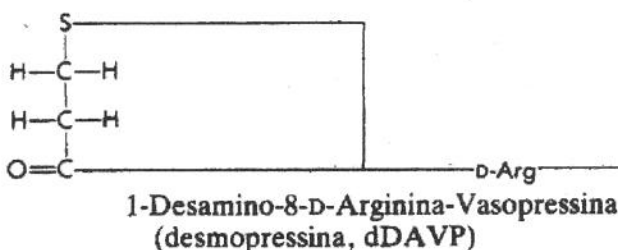


Figura 3. Estruturas químicas da vasopressina, ocitocina e desmopressina.

Os hormônios naturais estão sujeitos à rápida degradação enzimática *in vivo*. O fígado, os rins, o cérebro e o útero são os principais locais de depuração metabólica da vasopressina por várias enzimas (RICHARDSON & ROBINSON, 1985). O desenvolvimento de técnicas para síntese de peptídeos em fase sólida tornou possível avaliar um grande número de análogos da vasopressina com modificação das características de especificidade para os receptores V_1 e V_2 e da meia vida plasmática. Em 1968, VAVRA *et al.* anunciaram a síntese da 1-desamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP, desmopressina). A desmopressina (Figura 3), um agonista altamente seletivo dos receptores V_2 , exibe um índice de especificidade $V_2:V_1$ de 2000:1 (SAWYER, ACOSTA, MANNING, 1974) enquanto a vasopressina tem aproximadamente a mesma afinidade pelos receptores

V_1 e V_2 , com um índice de especificidade $V_2:V_1$ de 0.9:1 (SAWYER, ACOSTA, MANNING, 1974). Esta seletividade para os receptores V_2 é obtida graças à substituição da L-arginina por D-arginina na posição 8. A desaminação na posição 1 torna a molécula de desmopressina menos sujeita à ação de peptidases. Essa resistência à degradação proporciona uma meia vida no plasma de 50-158 minutos quando comparada com a meia vida da vasopressina no plasma de 3-24 minutos (RICHARDSON & ROBINSON, 1985). A maior seletividade da desmopressina para os receptores V_2 , associada à sua meia vida plasmática mais prolongada, resulta em uma atividade antidiurética superior quando comparada à vasopressina (SAWYER, ACOSTA, MANNING, 1974).

1.2.6. Papel fisiológico da vasopressina:

1.2.6.1. Efeitos renais:

A principal função fisiológica da vasopressina é o controle da excreção renal de água na urina. Deste modo, é o principal hormônio envolvido na regulação do volume de fluido corpóreo e da osmolaridade. Juntamente com a sede, que promove ingestão de água, a vasopressina regula o balanço hídrico, para manter concentrações estáveis de solutos nos tecidos e, assim, contribui para o equilíbrio do meio interno (BAYLIS, 1989).

No rim de mamíferos, a vasopressina exerce sua ação principalmente nos túbulos coletores, mas também age em outras partes do nefron, incluindo a porção ascendente da alça de Henle e o glomérulo (DOUSA, 1985). A vasopressina liga-se aos receptores na membrana basolateral das células do túbulo distal e ductos coletores do néfron. Os receptores nas células tubulares são do tipo V_2 e possuem elevada afinidade pela vasopressina (GUYTON & HALL, 1996a).

Na presença de vasopressina, a permeabilidade à água dos túbulos coletores é aumentada. Isto permite que a água do lúmen dos túbulos passe para a medula renal, o que resulta em uma urina mais concentrada. O aumento da permeabilidade à água é mediado por uma cascata de eventos que se iniciam com a ativação da adenil ciclase e o consequente aumento do AMPc intracelular (SCHLONDORFF & FRANKI, 1980). Ocorre, então, uma reorganização dos microfilamentos e microtúbulos intracelulares que, por sua vez, determina um aumento da permeabilidade da membrana luminal à água (TAYLOR, 1977).

Existem evidências de que o sódio possa ser ativamente transportado para o interstício renal após uma ativação da porção ascendente da alça de Henle mediada pela vasopressina (HEBERT, CULPEPPER, ANDREOLI, 1981). Isto pode gerar uma hipertonia no interstício medular e um conseqüente aumento do gradiente osmótico através da membrana luminal dos túbulos coletores, o que potencializa a ação antidiurética da vasopressina (KIM *et al.*, 1986).

1.2.6.2. Efeitos sobre a pressão intra-ocular.

Devido ao seu efeito na dinâmica dos fluidos corpóreos e na vasoconstrição, a investigação do papel da vasopressina na dinâmica do humor aquoso e na regulação da PIO tem despertado interesse. Evidências desse efeito são demonstradas em experimentos com vasopressina exógena em seres humanos (BECKER & CHRISTENSEN, 1956) e em coelhos (COLE & NAGASUBRAMANIAN, 1972; NAGASUBRAMANIAN, 1974; NAGASUBRAMANIAN, 1977).

Diminuição e aumento na PIO têm sido descritos após administração exógena de vasopressina. CONSTANT & BECKER (1956), demonstraram que injeção endovenosa de vasopressina diminui a PIO. Por outro lado, COLE & NAGASUBRAMANIAN (1973) observaram que a perfusão endovenosa de vasopressina pode elevar a PIO. Não há, portanto, consenso sobre o exato efeito da vasopressina sobre a PIO. Além disso, o mecanismo receptor pelo qual a vasopressina altera a PIO nunca foi investigado. Também nunca foi demonstrado se a alteração da PIO após injeção endovenosa de vasopressina se dá por mediação sistêmica ou por mecanismos intra-oculares. Uma elevação dos níveis de vasopressina no SNC pode também alterar a PIO. Quando vasopressina é administrada no terceiro ventrículo de coelhos conscientes, uma elevação dose-dependente da PIO foi evidenciada por KRUPIN *et al.* (1984). O mecanismo receptor para esta elevação da PIO centralmente mediada não foi descrito.

1.2.6.3. Outros efeitos:

A vasopressina causa contração da musculatura lisa, principalmente no sistema cardiovascular, através da ação sobre receptores V_1 . A afinidade desses receptores pela vasopressina é menor que a afinidade dos receptores V_2 e os efeitos sobre o músculo liso apenas são observados com doses maiores que aquelas que atuam sobre o rim.

Além disso, a vasopressina interfere em vários eventos biológicos:

- Acelera a degradação do glicogênio nos hepatócitos (HEMS, RODRIGUES, WHITTON, 1978).
- Estimula a agregação das plaquetas (BALDUINI *et al.*, 1999).
- Aumenta a concentração de fator VIII da cascata da coagulação sanguínea (PROWSE, SAS, GADER, 1979).
- Na circulação ‘porta’ hipofisária, promove a liberação de corticotrofina da hipófise anterior e assim, parece influir na secreção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (GILLES, LINTON, LOWRY, 1982).
- No sistema nervoso central, a vasopressina atua como um neurotransmissor e está envolvida em diversas funções cerebrais em alguns animais. Em ratos, a vasopressina modifica o comportamento e facilita a consolidação da memória (WIED, GREIDANUS, BOHUS, 1976).

1.2.7. Controle da secreção da vasopressina.

A secreção de vasopressina é controlada e modulada por uma série de mecanismos sensoriais. Um dos principais estímulos para a liberação da vasopressina é o aumento da osmolalidade plasmática. Estudos laboratoriais demonstraram uma clara correlação entre a osmolalidade plasmática e os níveis sanguíneos de vasopressina (HAMMER, LADEFOGED, OLGAARD, 1980). A regulação osmótica é mediada por receptores osmóticos localizados no hipotálamo, anatomicamente distintos dos núcleos supraópticos e paraventriculares (THRASHER, KEIL, RAMSAY, 1982).

Há também evidências de uma interação funcional direta entre os centros neurais que regulam a sede e aqueles que controlam a secreção de vasopressina. A ingestão de líquidos parece suprimir a secreção de vasopressina antes que haja qualquer redução na osmolalidade plasmática. Apesar de ser uma função cortical, o mecanismo da sede depende de núcleos sensitivos situados no hipotálamo lateral (SMITH & McCANN, 1962). Embora os receptores osmóticos da sede e os receptores osmóticos da vasopressina apresentem características funcionais semelhantes em seres humanos, o mais provável é que sejam distintos (THOMPSON *et al.*, 1986).

A redução do volume sanguíneo circulante é outro fator importante que aumenta a secreção de vasopressina, estimulada pelo aumento da produção de renina e angiotensina (YAMAMOTO, SHARE, SHADE, 1978; BONJOUR & MALVIN, 1970). A redução da pressão arterial também resulta em aumento da secreção de vasopressina (ROBERTSON, 1977). Informações sobre alterações do volume sanguíneo ou da pressão arterial chegam aos neurônios sintetizadores de vasopressina do hipotálamo por meio de fibras aferentes, que transmitem informações provenientes dos barorreceptores de baixa pressão localizados no arco da aorta, vasos carotídeos, átrio cardíaco e grandes veias torácicas (GAUER & HENRY, 1963; SAWCHENKO & SWANSON, 1982). Outros estímulos que também podem aumentar a secreção de vasopressina incluem náuseas e vômitos (ROWE *et al.*, 1979).

1.2.8. Distúrbios da secreção de vasopressina.

1.2.8.1. Diabetes *insipidus*

O diabetes *insipidus*, principal distúrbio da secreção de vasopressina, é uma condição na qual há produção contínua de quantidades copiosas de urina hipotônica. Resulta da redução da vasopressina circulante ou da redução da resposta do néfron aos níveis normais de vasopressina (BAYLIS, 1989).

1.2.8.2. Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

A anormalidade básica em quase todos os casos de síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético é uma falha em suprimir a secreção da vasopressina (BAYLIS, 1989). Assim, a vasopressina continua a circular em concentrações que são inapropriadamente elevadas, o que determina uma antidiurese persistente com uma conseqüente hiponatremia dilucional (ROBERTSON, AYCINENA, ZERBE, 1982; ZERBE, STROPES, ROBERTSON, 1980).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como propósitos:

- 1) Determinar os efeitos da vasopressina sobre a PIO quando essa substância é injetada no terceiro ventrículo de coelhos.
- 2) Determinar os efeitos da vasopressina sobre a PIO, em coelhos, após injeção endovenosa na veia auricular marginal.
- 3) Determinar os efeitos da vasopressina sobre a PIO, em coelhos, após administração intra-ocular por meio de injeção intravítrea ou na câmara anterior
- 4) Identificar qual o mecanismo receptor responsável por estes efeitos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos em animais foram realizados no Núcleo de Cirurgia Experimental da Universidade da Califórnia San Diego (UCSD), no período de Agosto de 1998 a Dezembro de 1999. Coelhos da raça Nova Zelândia, pesando entre 3,0 e 4,2 Kg, de ambos os sexos, foram usados de acordo com as normas da Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) – (Anexo 1) e do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) – (Anexo 2) para o uso de animais em experimentos científicos. Os coelhos foram acondicionados em gaiolas individuais sob temperatura constante (21°C) num ciclo de 12 horas de luz por 12 horas de escuridão. As luzes foram acesas às 6 horas da manhã. Comida e água foram oferecidas *ad libitum*. Os lotes de coelhos foram identificados numericamente por meio tatuagem auricular seguindo a ordem cronológica de aquisição dos animais. A PIO foi medida pelo mesmo examinador utilizando-se um pneumotonômetro Digilab (Cambridge, MA, EUA), calibrado previamente para olhos de coelhos (Figura 4). Vasopressina, desmopressina e o antagonista V_1 foram obtidos do Laboratório Sigma (St. Louis, MO, EUA).

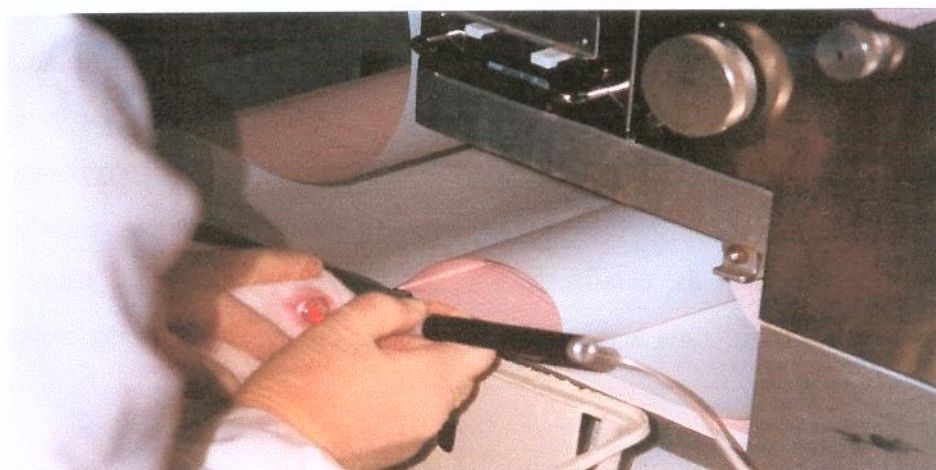


Figura 4. Tonometria por meio de um tonômetro pneumático, realizada em coelho consciente.

3.1. CANULAÇÃO DO TERCEIRO VENTRÍCULO.

Os peptídeos testados foram injetados no Sistema Nervoso Central (SNC), precisamente na cavidade do terceiro ventrículo de coelhos conscientes. A canulação do terceiro ventrículo foi realizada sob condições estéreis seguindo-se a descrição de LIU & DACUS (1991). Em resumo, os coelhos foram anestesiados por injeções sequenciais de ketamina (50 mg/Kg via intramuscular), clorpromazina (10 mg/ Kg via subcutânea) e pentobarbital (30 mg/Kg via endovenosa). Quando anestesia profunda foi alcançada, fez-se tricotomia na porção superior da cabeça e assepsia do local com iodopovidona. Utilizou-se um fixador estereotáxico (modelo 900, David Kopf Instruments; Tujunga, CA, EUA) para apoiar a cabeça dos animais e facilitar a introdução da cânula. Um orifício de 3 mm foi escavado no crânio, 1 mm anterior ao bregma e na sutura sagital, de acordo com o atlas do cérebro de SAWYER *et al.* (1954). Uma cânula estéril de 15,5 mm de comprimento de aço inoxidável (modelo 201; David Kopf Instruments, Tujunga, CA, EUA) foi firmemente inserida no orifício escavado no crânio. A seguir, a extremidade interna da cânula foi introduzida no terceiro ventrículo. A posição correta da cânula foi confirmada pelo aparecimento do fluido cerebrospinal durante a canulação. Cuidados foram tomados para evitar danos à dura mater e aos tecidos cerebrais. Antibiótico tópico (Neosporina) foi aplicado sobre a área de incisão e os tecidos abertos foram suturados. Preparações que ofereceram alguma dificuldade durante a injeção intracerebroventricular, sugerindo um possível malposicionamento da cânula, foram desprezadas. Os coelhos submetidos à cirurgia tiveram pelo menos uma semana de recuperação antes do primeiro experimento com injeção de peptídeos.

3.2. EXPERIMENTOS COM INJEÇÕES INTRACEREBROVENTRICULARES.

Doses de vasopressina ou desmopressina variando entre 0,10 – 10,00 µg diluídas em 100 µl de solução salina estéril foram administradas no terceiro ventrículo de coelhos conscientes por meio de injeções através de uma cânula intracerebroventricular previamente implantada conforme descrito anteriormente (Figura 5). Previamente às injeções, os coelhos foram treinados a ter sua PIO medida. Proparacaina tópica 0.1 % foi

usada como anestésico local para a tonometria. Para fins de cálculo estatístico, utilizou-se a média das medidas de PIO de ambos os olhos nos diversos intervalos. Grupos de 7-9 coelhos foram usados para cada dose de vasopressina e desmopressina. Medidas da PIO foram feitas antes da injeção e adotadas como valores iniciais.

Os coelhos foram imobilizados em gaiola apropriada durante as injeções, que foram realizadas entre as 9 h e 10 h da manhã. Após a injeção, a PIO foi medida a cada 15 minutos durante a primeira hora, a cada 30 minutos nas próximas 2 horas e a cada hora por mais 3 horas. Considerou-se como valor da PIO de um olho a média de três medidas sucessivas em cada intervalo programado. Uma série de doses, geralmente com incremento de meia unidade logarítmica (ex: 0,10; 0,33; 1,00; 3,33; 10,00 μg), foram usadas até a máxima resposta na PIO ser alcançada. O grupo-controle foi submetido à injeção de 100 μl de solução salina estéril (veículo). Um mesmo coelho foi submetido à injeção de várias doses de vasopressina ou de desmopressina, esperando-se uma recuperação de pelo menos 48 horas entre as injeções. Curvas de dose-resposta foram geradas para as injeções de vasopressina e desmopressina.

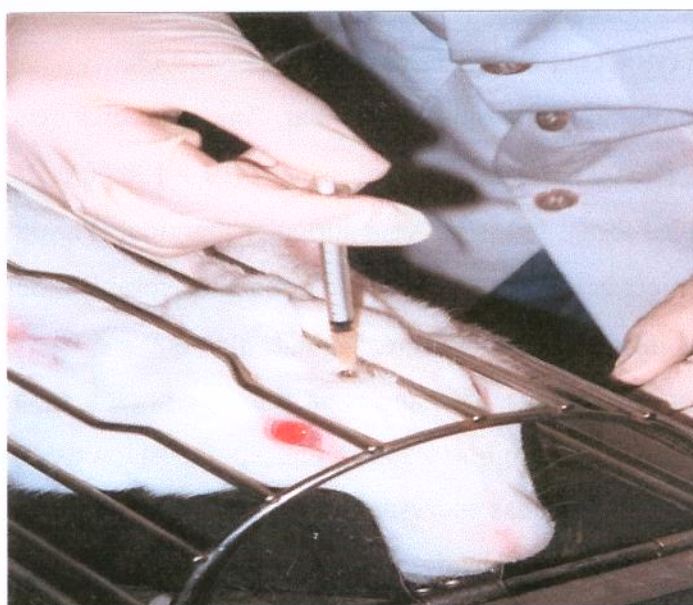


Figura 5. Injeção intracerebroventricular de peptídeos por meio de uma cânula implantada no terceiro ventrículo.

A desmopressina (3-mercaptopropionil-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂), um agonista V₂ seletivo, e um antagonista V₁ seletivo ([1-mercaptopcyclohexyl]acetyl-Tyr[O-methyl]-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂) (RICHARDSON & ROBINSON, 1985) foram usados com o objetivo de estudar a especificidade dos receptores da vasopressina relacionados com efeito na PIO. O antagonista seletivo para os receptores V₁ foi administrado no terceiro ventrículo 1 min antes da injeção intracerebroventricular de 3,33 µg ou 10,00 µg de vasopressina.

Realizou-se um experimento controle com a injeção intracerebroventricular de 33,33 µg do antagonista V₁ sem a injeção subsequente de vasopressina. Medidas da PIO foram feitas nos mesmos intervalos de tempo descritos previamente. As alterações da PIO nos intervalos selecionados em cada grupo tratado com o peptídeo foram comparadas com as alterações no grupo-controle (com injeção de solução salina) utilizando-se o teste t de Student. As alterações na PIO entre o grupo tratado com antagonista V₁ seguido de vasopressina e o grupo tratado apenas com vasopressina foram comparadas nos intervalos de tempo selecionados utilizando-se o teste t de Student. Valores de P < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

3.3. EXPERIMENTOS COM INJEÇÕES ENDOVENOSAS.

Após tricotomia e assepsia auricular, injeções endovenosas em bolo de vasopressina (0,10 – 100,00 µg) e de desmopressina (0,10 – 100,00 µg) diluídos em 100 µl de solução salina estéril foram feitas via veia auricular marginal (Figura 6). Solução salina estéril (100 µl) foi injetada no grupo-controle. Os coelhos foram imobilizados em gaiola apropriada durante as injeções, que foram realizadas entre as 9 h e 10 h da manhã. Após as injeções, a PIO foi medida a cada 15 minutos na primeira hora, a cada 30 minutos nas 2 horas seguintes e a cada hora até 6 horas após a injeção. Considerou-se como valor da PIO de um olho a média de três medidas sucessivas em cada intervalo programado. Para fins de cálculo estatístico, utilizou-se a média das medidas da PIO de ambos os olhos nos diversos intervalos. O mesmo coelho foi submetido à injeção de várias doses de vasopressina ou de desmopressina, esperando-se uma recuperação de pelo menos 48 horas entre as injeções. Curvas de dose-resposta foram geradas para as injeções de vasopressina e desmopressina. Para a análise estatística dos resultados, utilizou-se o teste t de Student.



Figura 6. Injeção de peptídeos na veia auricular marginal, utilizando-se equipo de acesso venoso 23G 0,65 x 20 mm.

Para os experimentos envolvendo o pré-tratamento com o antagonista V_1 , uma injeção em bolo de 100,00 μg do antagonista V_1 diluída em 100 μl de solução salina foi administrada endovenosamente 1 min antes da injeção endovenosa de 3,33 μg ou 10,00 μg de vasopressina. Um experimento controle com injeção endovenosa de 100,00 μg do antagonista V_1 foi realizado. Nos intervalos de tempo selecionados, as diferenças de PIO entre o grupo tratado com antagonista V_1 , seguido de vasopressina, e o grupo tratado apenas com vasopressina foram analisadas utilizando-se o teste t de Student. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3.4. EXPERIMENTOS COM INJEÇÕES INTRAVÍTREAS.

Após serem imobilizados com o auxílio de um invólucro de tecido e anestesiados com uma gota de colírio de proparacaína tópica 0,1 %, um grupo de 6 coelhos recebeu injeção intravítrea unilateral de 10,00 µg de vasopressina diluída em 25 µl de solução salina. Após colocação de blefarostato, uma agulha 26 G 1/2 foi introduzida no quadrante temporal superior do globo ocular à 3 mm do limbo, com o auxílio de uma pinça (Figura 7). O olho contralateral recebeu uma injeção intravítrea de 25µl de solução salina, como controle. Um segundo grupo de 5 coelhos recebeu uma injeção intravítrea de 10 µg do antagonista dos receptores V_1 (diluídos em 25µl de solução salina) em um dos olhos 1 hora antes da injeção de 100,00 µg de vasopressina (diluídos em 100 µl de solução salina) na veia auricular marginal. O olho contralateral foi previamente tratado com uma injeção intravítrea de 25 µl de solução salina.

As injeções foram realizadas entre 9 h e 10 h da manhã. Após a injeção, a PIO foi medida a cada 15 minutos durante a primeira hora, a cada 30 minutos pelas próximas 2 horas e a cada hora por mais 3 horas. Considerou-se como valor da PIO de um olho a média de três medidas sucessivas em cada intervalo. Cada coelho foi submetido à uma única injeção intravítrea de vasopressina e sacrificado ao término do experimento com o emprego de injeção endovenosa de pentobarbital. As variações na PIO foram analisadas utilizando o teste t de Student. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

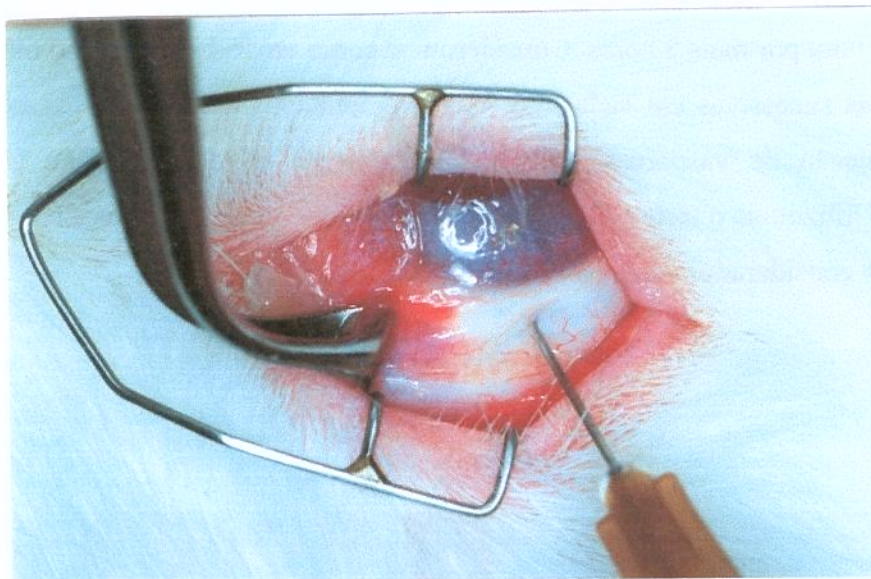


Figura 7. Injeção de peptídeos na câmara vítrea por meio de uma seringa com agulha 26 G $\frac{1}{2}$ 13 x 4,5 mm.

3.5. EXPERIMENTOS COM INJEÇÕES NA CÂMARA ANTERIOR.

Após serem imobilizados com o auxílio de um invólucro de tecido e anestesiados com proparacaína tópica 0,1 %, um grupo de 6 coelhos recebeu injeção unilateral na câmara anterior de 10,00 μ g de vasopressina (diluídos em 25 μ l de solução salina) (Figura 8). Para isto, após a colocação de um blefarostato, uma agulha 26 G $\frac{1}{2}$ foi introduzida na córnea a 1mm do limbo até atingir a câmara anterior. O olho contralateral recebeu uma injeção de 25 μ l de solução salina na câmara anterior como controle. Um segundo grupo de 6 coelhos recebeu uma injeção na câmara anterior de 10,00 μ g do antagonista dos receptores V_1 (diluído em 25 μ l de solução salina) em um dos olhos 30 min antes da injeção de 100,00 μ g vasopressina (diluída em 100 μ l de solução salina) na veia auricular marginal. O olho contralateral recebeu uma injeção na câmara anterior de 25 μ l de solução salina.

As injeções foram realizadas entre 9 h e 10 h da manhã. Após a injeção, a PIO foi medida a cada 15 minutos durante a primeira hora, a cada 30 minutos pelas próximas 2 horas e a cada hora por mais 3 horas. Considerou-se como valor da PIO de um olho a média de três medidas sucessivas em cada intervalo programado. Cada coelho foi submetido à uma única injeção de vasopressina na câmara anterior e sacrificado ao término do experimento. Utilizou-se o teste t de Student para analisar as variações na PIO. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

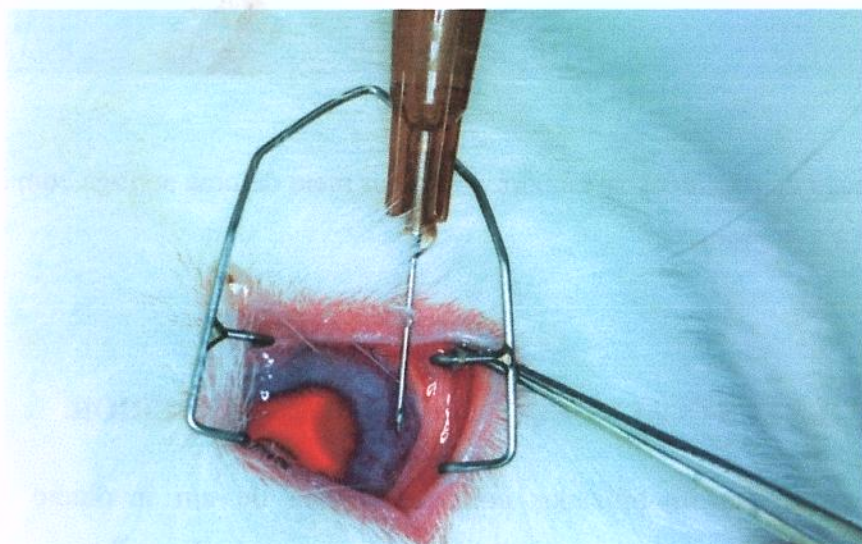


Figura 8. Injeção de peptídeos na câmara anterior por meio de seringa com agulha 26 G $\frac{1}{2}$ 13 x 4,5 mm, introduzida através da periferia corneana.

4. RESULTADOS

4.1. INJEÇÕES INTRACEREBROVENTRICULARES.

4.1.1. Efeitos após injeções de *vasopressina*:

A *vasopressina* causou uma elevação da PIO dose-dependente. As alterações da PIO em relação aos valores iniciais estão apresentadas no Gráfico 1-A. A tabela 1-A mostra os valores absolutos da PIO em cada olho, a média das PIOs dos dois olhos em cada coelho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo, após injeção intracerebroventricular de solução salina (grupo controle). A injeção intracerebroventricular de solução salina (NaCl 0,9%) provocou um aumento significativo da PIO em relação ao valor inicial, após 15 minutos. Nos outros intervalos de tempo, a injeção intracerebroventricular de solução salina não provocou alteração significativa da PIO.

As tabelas 1-B, 1-C, 1-D, 1-E e 1-F apresentam os valores absolutos da PIO em cada olho, a média das PIOs dos dois olhos em cada coelho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após a injeção intracerebroventricular de *vasopressina* nas doses respectivas de 0,10; 0,33; 1,00; 3,33 e 10,00 µg. Não se observou alteração na PIO com a dose de 0,10 µg de *vasopressina*. A dose de 0,33 µg de *vasopressina* causou uma elevação significativa na PIO entre 30-45 minutos após a injeção. Uma elevação maior e mais prolongada ocorreu com as doses maiores de *vasopressina* (1,00 a 10,00 µg). A elevação máxima foi alcançada com a dose de 3,33 µg de *vasopressina*, que resultou em aumento significativo da PIO aos 15 minutos e atingiu um pico de elevação de 6 mmHg, 45 minutos após a injeção. A duração da elevação da PIO foi de no máximo 1,5 horas após a injeção de 3,33 µg de *vasopressina*.

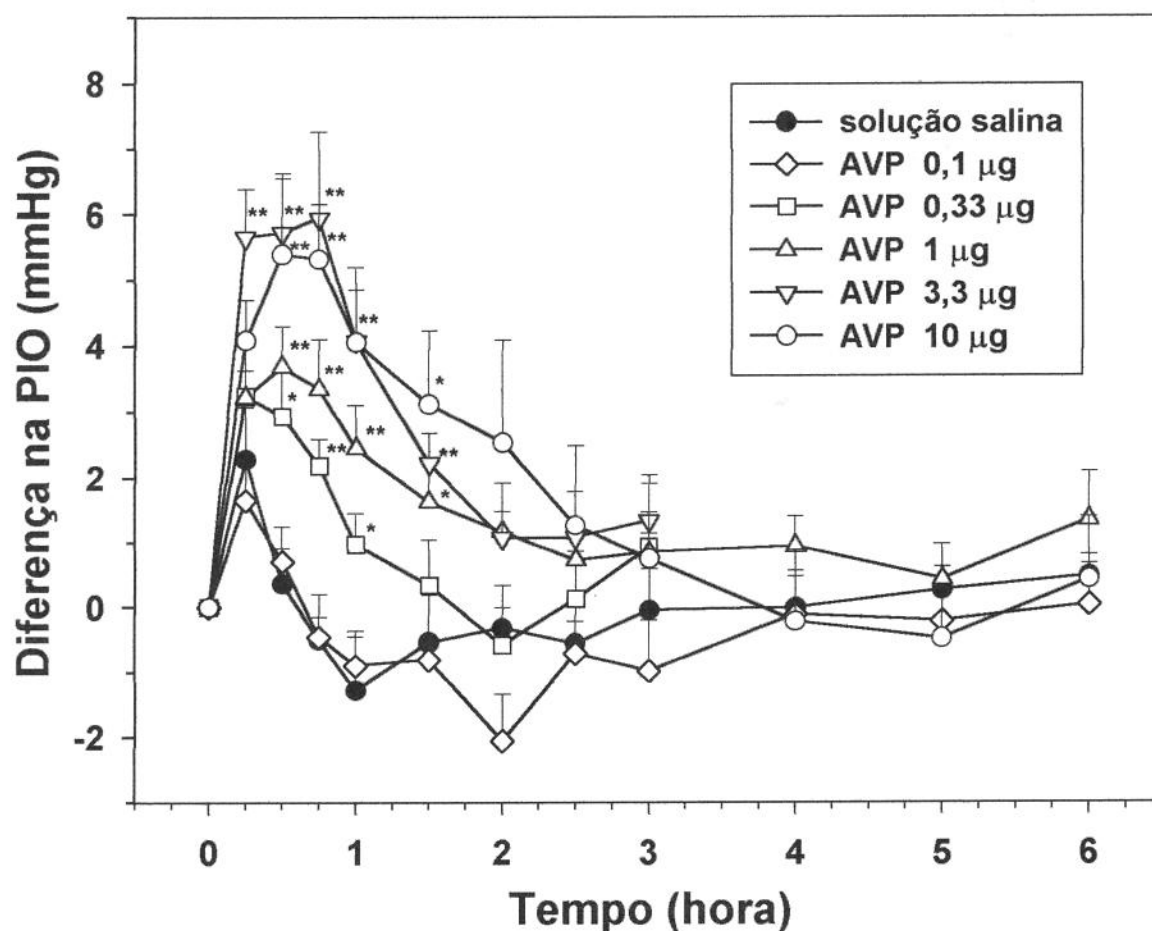


Gráfico 1-A. Efeito da injeção intracerebroventricular de arginina vasopressina (AVP) na pressão intra-ocular (PIO) de coelhos. Os valores correspondem à média das alterações da PIO em relação aos valores iniciais antes da injeção. Cada ponto do gráfico representa a média de 7-9 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média. Solução salina isotônica foi usada no grupo-controle. Os valores de P estão representados por * ($P < 0.05$) e ** ($P < 0.01$) e se referem à comparação com o grupo-controle usando o teste t de Student.

TABELA 1-A. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de solução salina em coelhos (grupo-controle) [1]. Médias dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Médias das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P correspondem aos níveis de significância estatística (teste t de Student) obtidos quando os valores médios da PIO em cada intervalo foram comparados com a PIO média inicial [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D 10	18.80	21.10	19.90	17.60	16.10	18.70	19.50	20.00	17.30	18.00	17.60	18.10
		E 10	18.70	20.50	19.90	18.90	18.90	18.30	18.80	18.90	17.30	18.00	19.10	17.60
		D 11	19.00	22.90	22.00	20.50	18.50	19.10	20.50	21.20	19.00	20.30	20.50	20.50
		E 11	20.70	22.00	22.40	21.70	19.50	21.20	20.50	21.60	20.80	20.40	21.20	21.20
		D 21	18.50	18.00	16.60	12.70	13.90	13.30	13.60	13.80	16.80	15.10	16.80	17.00
		E 21	17.10	22.00	20.50	13.90	13.80	13.10	12.70	14.60	14.80	15.10	16.50	16.80
		D 22	20.70	25.20	18.80	23.00	23.60	19.50	20.40	19.30	19.00	20.10	19.90	20.90
		E 22	20.90	26.20	20.10	19.50	19.50	18.10	20.80	20.80	18.50	20.10	21.10	22.70
		D 23	17.90	19.50	17.30	16.50	13.30	16.30	16.10	16.80	18.90	19.50	18.00	19.30
		E 23	20.40	24.20	17.10	15.70	13.30	15.90	19.50	17.60	17.60	17.40	18.10	18.00
		D 24	15.90	24.30	18.70	19.50	18.70	17.60	15.50	17.10	15.10	16.30	18.00	17.00
		E 24	16.10	20.00	18.50	16.20	16.30	17.30	15.30	16.20	15.90	15.90	17.60	17.60
		D 25	17.60	17.00	17.00	19.20	16.80	18.80	18.10	17.60	19.70	17.60	19.00	19.20
		E 25	17.10	15.40	15.10	15.50	15.10	16.80	18.90	15.30	18.70	18.90	17.60	17.60
		D 26	15.90	17.30	17.60	16.80	15.90	20.00	17.10	17.60	18.40	19.50	18.00	18.80
		E 26	19.30	16.40	17.00	16.10	15.10	18.00	17.00	13.30	18.50	17.60	17.90	18.80
		D 32	15.30	17.60	16.80	16.80	17.90	17.30	17.60	17.10	19.70	18.30	16.20	16.30
		E 32	15.30	16.80	16.40	16.10	15.90	16.10	17.60	16.30	18.30	17.00	17.00	16.40
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	10	18.75	20.80	19.90	18.25	17.50	18.50	19.15	19.45	17.30	18.00	18.35	17.85
		11	19.85	22.45	22.20	21.10	19.00	20.15	20.50	21.40	19.90	20.35	20.85	20.85
		21	17.80	20.00	18.55	13.30	13.85	13.20	13.15	14.20	15.80	15.10	16.65	16.90
		22	20.80	25.70	19.45	21.25	21.55	18.80	20.60	20.05	18.75	20.10	20.50	21.80
		23	19.15	21.85	17.20	16.10	13.30	16.10	17.80	17.20	18.25	18.45	18.05	18.65
		24	16.00	22.15	18.60	17.85	17.50	17.45	15.40	16.65	15.50	16.10	17.80	17.30
		25	17.35	16.20	16.05	17.35	15.95	17.80	18.50	16.45	19.20	18.25	18.30	18.40
		26	17.60	16.85	17.30	16.45	15.50	19.00	17.05	15.45	18.45	18.55	17.95	18.80
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	32	15.30	17.20	16.60	16.45	16.90	16.70	17.60	16.70	19.00	17.65	16.60	16.35
		10	0.00	2.05	1.15	-0.50	-1.25	-0.25	0.40	0.70	-1.45	-0.75	-0.40	-0.90
		11	0.00	2.60	2.35	1.25	-0.85	0.30	0.65	1.55	0.05	0.50	1.00	1.00
		21	0.00	2.20	0.75	-4.50	-3.95	-4.60	-4.65	-3.60	-2.00	-2.70	-1.15	-0.90
		22	0.00	4.90	-1.35	0.45	0.75	-2.00	-0.20	-0.75	-2.05	-0.70	-0.30	1.00
		23	0.00	2.70	-1.95	-3.05	-5.85	-3.05	-1.35	-1.95	-0.90	-0.70	-1.10	-0.50
		24	0.00	6.15	2.60	1.85	1.50	1.45	-0.60	0.65	-0.50	0.10	1.80	1.30
		25	0.00	-1.15	-1.30	0.00	-1.40	0.45	1.15	-0.90	1.85	0.90	0.95	1.05
[4]	M. D.P. E.P.M. P	26	0.00	-0.75	-0.30	-1.15	-2.10	1.40	-0.55	-2.15	0.85	0.95	0.35	1.20
		32	0.00	1.90	1.30	1.15	1.60	1.40	2.30	1.40	3.70	2.35	1.30	1.05
		M.	0.00	2.29	0.36	-0.50	-1.28	-0.54	-0.32	-0.56	-0.05	-0.01	0.27	0.48
		D.P.	0.00	2.33	1.66	2.10	2.48	2.18	1.95	1.77	1.91	1.43	1.06	0.95
		E.P.M.	0.00	0.78	0.55	0.70	0.83	0.73	0.65	0.59	0.64	0.48	0.35	0.32
		P		0.009	0.524	0.486	0.139	0.465	0.633	0.357	0.938	0.991	0.454	0.149

TABELA 1-B. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (0,10 µg) em coelhos [1]. Médias dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Médias das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D 21	16.10	15.90	14.20	14.00	14.90	15.10	15.90	16.60	19.00	17.00	17.60	18.50
		E	15.90	15.70	15.50	14.00	14.90	16.80	15.90	17.10	19.00	17.90	17.60	17.90
		D 22	19.00	21.20	20.40	20.10	20.00	19.90	18.10	18.90	17.00	20.90	21.10	18.50
		E	21.60	21.40	20.70	18.30	20.10	20.40	17.60	19.20	17.60	21.90	20.90	18.00
		D 23	17.60	19.00	17.40	17.40	16.60	17.00	18.90	17.00	18.30	19.50	18.50	19.00
		E	18.50	18.80	18.00	16.30	19.10	18.80	19.90	19.90	17.90	21.20	19.70	20.90
		D 24	18.90	20.30	18.00	18.80	18.10	17.40	14.60	13.80	14.70	17.10	16.10	18.50
		E	17.10	19.00	16.60	18.10	18.50	18.30	14.40	15.40	14.80	14.60	15.50	18.50
		D 25	19.70	20.80	22.40	21.70	16.40	17.90	17.40	19.30	18.70	19.70	19.20	20.90
		E	20.00	20.50	21.20	18.00	16.10	16.80	15.50	19.10	17.60	19.20	17.60	17.90
		D 26	17.00	22.70	19.40	17.60	15.40	16.60	17.10	18.10	18.50	19.70	17.60	19.90
		E	17.50	22.00	17.60	17.30	13.60	16.10	16.10	17.60	17.60	17.40	17.40	18.10
		D 30	19.50	21.60	22.40	20.30	19.30	18.10	17.40	21.10	16.30	17.00	19.50	19.20
		E	20.50	20.90	19.50	19.30	21.60	20.70	14.20	17.00	17.60	18.00	19.10	17.60
		D 32	17.90	20.70	20.70	17.60	18.90	15.10	13.80	16.30	16.40	16.40	17.00	16.30
		E	17.40	20.10	21.60	18.00	16.30	16.30	14.60	16.50	17.50	14.90	16.50	15.10
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	21	16.00	15.80	14.85	14.00	14.90	15.95	15.90	16.85	19.00	17.45	17.60	18.20
		22	20.30	21.30	20.55	19.20	20.05	20.15	17.85	19.05	17.30	21.40	21.00	18.25
		23	18.05	18.90	17.70	16.85	17.85	17.90	19.40	18.45	18.10	20.35	19.10	19.95
		24	18.00	19.65	17.30	18.45	18.30	17.85	14.50	14.60	14.75	15.85	15.80	18.50
		25	19.85	20.65	21.80	19.85	16.25	17.35	16.45	19.20	18.15	19.45	18.40	19.40
		26	17.25	22.35	18.50	17.45	14.50	16.35	16.60	17.85	18.05	18.55	17.50	19.00
		30	20.00	21.25	20.95	19.80	20.45	19.40	15.80	19.05	16.95	17.50	19.30	18.40
		32	17.65	20.40	21.15	17.80	17.60	15.70	14.20	16.40	16.95	15.65	16.75	15.70
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	21	0.00	-0.20	-1.15	-2.00	-1.10	-0.05	-0.10	0.85	3.00	1.45	1.60	2.20
		22	0.00	1.00	0.25	-1.10	-0.25	-0.15	-2.45	-1.25	-3.00	1.10	0.70	-2.05
		23	0.00	0.85	-0.35	-1.20	-0.20	-0.15	1.35	0.40	0.05	2.30	1.05	1.90
		24	0.00	1.65	-0.70	0.45	0.30	-0.15	-3.50	-3.40	-3.25	-2.15	-2.20	0.50
		25	0.00	0.80	1.95	0.00	-3.60	-2.50	-3.40	-0.65	-1.70	-0.40	-1.45	-0.45
		26	0.00	5.10	1.25	0.20	-2.75	-0.90	-0.65	0.60	0.80	1.30	0.25	1.75
		30	0.00	1.25	0.95	-0.20	0.45	-0.60	-4.20	-0.95	-3.05	-2.50	-0.70	-1.60
		32	0.00	2.75	3.50	0.15	-0.05	-1.95	-3.45	-1.25	-0.70	-2.00	-0.90	-1.95
[4]	M.		0.00	1.65	0.71	-0.46	-0.90	-0.81	-2.05	-0.71	-0.98	-0.11	-0.21	0.04
	D.P.		0.00	1.62	1.53	0.87	1.50	0.93	2.00	1.38	2.21	1.90	1.32	1.79
	E.P.M.		0.00	0.57	0.54	0.31	0.53	0.33	0.71	0.49	0.78	0.67	0.47	0.63
	P			0.527	0.658	0.963	0.709	0.758	0.091	0.855	0.366	0.897	0.420	0.529

TABELA 1-C. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (0.33 µg) em coelhos [1]. Médias dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Médias das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)								
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D 10	17.60	19.10	17.90	18.00	19.20	17.60	16.60	20.40	17.10
		E	17.60	20.10	18.70	18.90	18.80	18.10	17.90	21.20	17.30
		D 11	18.10	19.50	21.10	19.30	17.30	18.80	18.00	19.90	18.80
		E	18.10	20.80	21.60	20.00	19.50	19.10	18.00	20.00	21.40
		D 12	17.00	22.70	20.90	20.00	17.90	17.90	17.30	18.10	17.60
		E	17.40	23.30	23.00	20.40	21.20	21.40	18.80	17.40	17.60
		D 21	13.30	15.50	15.50	15.50	15.50	15.90	15.70	15.10	15.40
		E	14.40	16.20	16.80	15.90	15.50	16.60	16.10	16.40	16.40
		D 24	15.10	24.20	22.70	20.90	18.90	17.20	13.80	14.80	18.70
		E	15.30	20.10	19.90	18.50	16.40	16.50	13.80	14.70	18.10
		D 25	20.10	20.80	22.90	20.00	17.30	15.30	13.60	15.90	18.90
		E	15.90	19.90	22.00	19.20	17.90	16.50	16.30	16.10	18.30
		D 26	18.50	21.40	18.10	20.00	16.80	13.80	16.10	14.40	17.60
		E	15.90	20.70	18.10	19.30	14.80	14.70	14.40	16.80	19.10
		D 32	18.50	19.50	19.20	20.30	18.30	17.60	17.60	15.50	16.10
		E	15.90	16.80	17.30	17.60	19.00	17.10	15.40	14.00	15.10
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	10	17.60	19.60	18.30	18.45	19.00	17.85	17.25	20.80	17.20
		11	18.10	20.15	21.35	19.65	18.40	18.95	18.00	19.95	20.10
		12	17.20	23.00	21.95	20.20	19.55	19.65	18.05	17.75	17.60
		21	13.85	15.85	16.15	15.70	15.50	16.25	15.90	15.75	15.90
		24	15.20	22.15	21.30	19.70	17.65	16.85	13.80	14.75	18.40
		25	18.00	20.35	22.45	19.60	17.60	15.90	14.95	16.00	18.60
		26	17.20	21.05	18.10	19.65	15.80	14.25	15.25	15.60	18.35
		32	17.20	18.15	18.25	18.95	18.65	17.35	16.50	14.75	15.60
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	10	0.00	2.00	0.70	0.85	1.40	0.25	-0.35	3.20	-0.40
		11	0.00	2.05	3.25	1.55	0.30	0.85	-0.10	1.85	2.00
		12	0.00	5.80	4.75	3.00	2.35	2.45	0.85	0.55	0.40
		21	0.00	2.00	2.30	1.85	1.65	2.40	2.05	1.90	2.05
		24	0.00	6.95	6.10	4.50	2.45	1.65	-1.40	-0.45	3.20
		25	0.00	2.35	4.45	1.60	-0.40	-2.10	-3.05	-2.00	0.60
		26	0.00	3.85	0.90	2.45	-1.40	-2.95	-1.95	-1.60	1.15
		32	0.00	0.95	1.05	1.75	1.45	0.15	-0.70	-2.45	-1.60
[4]	M.		0.00	3.24	2.94	2.19	0.97	0.34	-0.58	0.13	0.93
	D.P.		0.00	2.11	2.03	1.13	0.92	1.98	1.60	2.08	1.52
	E.P.M.		0.00	0.75	0.72	0.40	1.00	0.70	0.57	0.73	0.54
	P			0.392	0.011	0.006	0.83	0.399	0.766	0.474	0.267

TABELA 1-D. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (1,00 µg) em coelhos [1]. Médias dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Médias das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D 2	16.60	21.40	20.80	20.10	20.40	19.00	17.60	17.30	18.10	16.50	15.90	19.50
		E	17.60	21.20	22.90	24.30	20.50	20.30	18.70	18.10	18.70	17.00	16.80	20.00
		D 4	16.60	20.70	22.50	20.70	19.50	18.70	17.30	17.00	18.00	19.30	19.00	17.40
		E	17.30	19.20	20.50	21.70	19.10	18.30	17.00	17.00	16.80	18.30	16.80	17.60
		D 5	18.30	22.90	25.20	23.00	21.40	20.70	21.60	19.70	19.50	19.70	18.80	18.90
		E	17.60	20.00	20.80	23.00	19.20	20.70	19.00	18.30	16.30	16.20	17.00	18.50
		D 6	20.50	23.80	19.70	20.10	19.00	19.90	20.50	20.70	19.00	19.00	19.70	18.50
		E	18.50	21.40	21.20	18.80	19.30	19.10	19.20	22.40	20.10	18.50	20.10	18.80
		D 7	18.80	20.00	20.30	20.90	19.70	19.10	17.60	20.30	19.50	18.70	17.10	17.90
		E	19.50	20.00	20.70	21.40	19.00	19.20	21.60	21.20	18.10	18.90	17.60	17.40
		D 25	19.10	20.70	24.50	20.70	22.50	20.40	18.80	17.60	20.00	20.70	22.40	24.20
		E	17.60	20.50	21.60	21.60	22.70	19.90	19.20	18.00	20.80	18.90	21.20	24.20
		D 26	18.00	22.00	20.10	18.50	20.30	17.60	18.50	17.00	19.20	20.80	16.80	18.30
		E	17.60	19.90	19.50	18.70	18.30	14.40	18.50	17.40	18.00	20.40	16.40	18.00
		D 30	15.90	20.10	20.50	19.70	19.50	19.30	17.90	17.00	18.50	18.00	18.30	17.60
		E	16.30	19.50	19.30	18.80	17.90	19.00	18.90	16.80	17.60	19.70	16.60	17.00
		D 32	16.80	21.90	23.00	23.30	21.40	20.50	19.00	17.60	17.60	16.80	17.10	20.00
		E	14.90	20.30	20.80	22.50	22.00	20.80	17.60	17.30	17.00	17.10	17.60	18.00
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	2	17.10	21.30	21.85	22.20	20.45	19.65	18.15	17.70	18.40	16.75	16.35	19.75
		4	16.95	19.95	21.50	21.20	19.30	18.50	17.15	17.00	17.40	18.80	17.90	17.50
		5	17.95	21.45	23.00	23.00	20.30	20.70	20.30	19.00	17.90	17.95	17.90	18.70
		6	19.50	22.60	20.45	19.45	19.15	19.50	19.85	21.55	19.55	18.75	19.90	18.65
		7	19.15	20.00	20.50	21.15	19.35	19.15	19.60	20.75	18.80	18.80	17.35	17.65
		25	18.35	20.60	23.05	21.15	22.60	20.15	19.00	17.80	20.40	19.80	21.80	24.20
		26	17.80	20.95	19.80	18.60	19.30	16.00	18.50	17.20	18.60	20.60	16.60	18.15
		30	16.10	19.80	19.90	19.25	18.70	19.15	18.40	16.90	18.05	18.85	17.45	17.30
		32	15.85	21.10	21.90	22.90	21.70	20.65	18.30	17.45	17.30	16.95	17.35	19.00
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	2	0.00	4.20	4.75	5.10	3.35	2.55	1.05	0.60	1.30	-0.35	-0.75	2.65
		4	0.00	3.00	4.55	4.25	2.35	1.55	0.20	0.05	0.45	1.85	0.95	0.55
		5	0.00	3.50	5.05	5.05	2.35	2.75	2.35	1.05	-0.05	0.00	-0.05	0.75
		6	0.00	3.10	0.95	-0.05	-0.35	0.00	0.35	2.05	0.05	-0.75	0.40	-0.85
		7	0.00	0.85	1.35	2.00	0.20	0.00	0.45	1.60	-0.35	-0.35	-1.80	-1.50
		25	0.00	2.25	4.70	2.80	4.25	1.80	0.65	-0.55	2.05	1.45	3.45	5.85
		26	0.00	3.15	2.00	0.80	1.50	-1.80	0.70	-0.60	0.80	2.80	-1.20	0.35
		30	0.00	3.70	3.80	3.15	2.60	3.05	2.30	0.80	1.95	2.75	1.35	1.20
		32	0.00	5.25	6.05	7.05	5.85	4.80	2.45	1.60	1.45	1.10	1.50	3.15
[4]	M.		0.00	3.22	3.69	3.35	2.46	1.63	1.17	0.73	0.85	0.94	0.43	1.35
	D.P.		0.00	1.23	1.81	2.25	1.92	1.98	0.93	0.95	0.88	1.37	1.61	2.24
	E.P.M.		0.00	0.41	0.60	0.75	0.64	0.66	0.31	0.32	0.29	0.46	0.54	0.75
	P			0.303	0.001	0.002	0.002	0.041	0.056	0.072	0.218	0.169	0.812	0.298

TABELA 1-E. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (3,33 µg) em coelhos [1]. Médias dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Médias das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)								
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D 4	23.90	24.30	24.60	21.70	23.00	19.90	19.10	19.20	19.90
		E 4	17.00	27.00	23.00	23.00	21.20	23.00	19.10	19.20	19.50
		D 6	22.70	26.20	26.50	23.80	27.20	25.20	19.70	23.00	26.70
		E 6	20.70	25.20	25.40	22.20	21.10	22.70	19.10	18.50	19.70
		D 21	13.00	15.30	15.10	16.10	16.10	17.60	16.50	15.10	15.40
		E 21	14.70	15.70	15.70	17.00	16.10	17.30	16.60	16.50	16.10
		D 22	21.90	28.30	27.90	27.00	23.90	22.70	20.40	20.80	19.70
		E 22	23.40	27.20	29.20	27.30	26.00	23.00	19.50	22.90	19.70
		D 23	15.70	27.30	26.00	29.50	24.20	20.00	17.60	18.30	22.70
		E 23	20.30	25.40	24.60	31.80	25.10	18.30	20.90	19.10	20.90
		D 24	14.40	23.80	24.70	25.50	23.00	18.50	19.10	18.10	14.40
		E 24	13.90	21.40	24.20	24.00	20.50	18.00	17.30	15.90	15.90
		D 25	15.90	21.40	21.60	25.60	19.30	17.60	19.90	18.70	19.50
		E 25	14.90	20.80	22.40	21.90	20.70	17.60	17.00	18.50	18.00
		D 26	14.90	22.50	22.00	19.30	17.40	16.80	17.00	14.80	15.90
		E 26	15.30	22.90	20.40	20.50	17.60	17.00	16.50	14.60	16.40
		D 32	15.10	20.00	20.90	22.90	22.90	19.00	19.10	20.40	19.20
		E 32	14.80	19.50	21.20	20.40	20.50	18.50	17.30	18.30	17.00
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	4	20.45	25.65	23.80	22.35	22.10	21.45	19.10	19.20	19.70
		6	21.70	25.70	25.95	23.00	24.15	23.95	19.40	20.75	23.20
		21	13.85	15.50	15.40	16.55	16.10	17.45	16.55	15.80	15.75
		22	22.65	27.75	28.55	27.15	24.95	22.85	19.95	21.85	19.70
		23	18.00	26.35	25.30	30.65	24.65	19.15	19.25	18.70	21.80
		24	14.15	22.60	24.45	24.75	21.75	18.25	18.20	17.00	15.15
		25	15.40	21.10	22.00	23.75	20.00	17.60	18.45	18.60	18.75
		26	15.10	22.70	21.20	19.90	17.50	16.90	16.75	14.70	16.15
32	14.95	19.75	21.05	21.65	21.70	18.75	18.20	19.35	18.10		
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	4	0.00	5.20	3.35	1.90	1.65	1.00	-1.35	-1.25	-0.75
		6	0.00	4.00	4.25	1.30	2.45	2.25	-2.30	-0.95	1.50
		21	0.00	1.65	1.55	2.70	2.25	3.60	2.70	1.95	1.90
		22	0.00	5.10	5.90	4.50	2.30	0.20	-2.70	-0.80	-2.95
		23	0.00	8.35	7.30	12.65	6.65	1.15	1.25	0.70	3.80
		24	0.00	8.45	10.30	10.60	7.60	4.10	4.05	2.85	1.00
		25	0.00	5.70	6.60	8.35	4.60	2.20	3.05	3.20	3.35
		26	0.00	7.60	6.10	4.80	2.40	1.80	1.65	-0.40	1.05
32	0.00	4.80	6.10	6.70	6.75	3.80	3.25	4.40	3.15		
[4]	M. D.P. E.P.M. P		0.00	5.65	5.72	5.94	4.07	2.23	1.07	1.08	1.34
			0.00	2.20	2.49	3.95	2.35	1.36	2.55	2.09	2.14
			0.00	0.73	0.83	1.32	0.78	0.45	0.85	0.70	0.71
			0.006	<0.001	0.001	<0.001	0.005	0.214	0.092	0.166	

TABELA 1-F. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de vasopressina (10,00 µg) em coelhos [1]. Médias dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Médias das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D 7	18.50	22.70	38.80	23.90	21.90	21.20	21.40	27.00	19.50	20.70	18.00	29.90
		E 7	17.60	21.40	22.70	24.20	23.00	21.70	18.80	17.60	16.30	20.30	18.50	18.80
		D 8	20.10	22.00	20.00	21.90	19.20	20.90	16.60	17.00	13.90	17.00	17.30	18.80
		E 8	17.00	22.50	19.70	20.10	18.10	17.60	17.00	16.10	14.90	19.00	16.30	18.80
		D 9	20.90	22.00	23.80	22.40	21.40	18.50	17.90	17.60	16.80	19.00	17.60	17.60
		E 9	18.50	24.60	22.70	22.40	22.00	23.00	18.90	17.00	17.10	17.60	19.90	17.60
		D 22	23.00	26.30	26.70	27.00	24.70	22.90	21.40	20.70	21.10	19.70	21.70	24.70
		E 22	27.70	26.20	25.20	28.80	24.50	21.20	20.90	21.20	22.70	18.00	22.00	24.60
		D 23	16.30	22.00	22.20	22.20	20.50	20.10	17.60	18.80	18.90	20.40	18.90	15.90
		E 23	16.60	22.00	23.80	22.00	21.90	19.20	18.80	17.40	19.70	20.50	16.40	19.00
		D 24	15.70	22.20	21.60	25.40	28.80	23.00	24.30	21.70	20.30	18.30	18.10	19.90
		E 24	16.10	21.10	26.30	25.10	23.80	22.90	21.60	20.00	18.80	18.50	19.50	18.50
		D 25	17.00	22.40	23.40	22.00	25.60	23.60	22.70	18.00	20.00	17.40	18.50	18.50
		E 25	18.70	20.80	21.10	22.50	22.00	19.50	18.70	16.60	19.00	15.10	17.00	15.90
		D 26	15.50	22.20	21.10	22.50	22.00	19.90	21.90	20.00	19.20	16.00	15.40	14.90
		E 26	14.90	22.00	23.80	23.90	20.70	20.80	28.80	20.30	20.00	18.50	16.40	14.90
		D 32	20.00	20.50	22.00	25.20	20.00	24.20	24.90	24.00	23.60	15.30	15.40	15.40
		E 32	15.90	20.70	22.20	24.30	22.90	26.00	23.60	21.70	21.70	14.70	14.40	14.00
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	7	18.05	22.05	30.75	24.05	22.45	21.45	20.10	22.30	17.90	20.50	18.25	24.35
		8	18.55	22.25	19.85	21.00	18.65	19.25	16.80	16.55	14.40	18.00	16.80	18.80
		9	19.70	23.30	23.25	22.40	21.70	20.75	18.40	17.30	16.95	18.30	18.75	17.60
		22	25.35	26.25	25.95	27.90	24.60	22.05	21.15	20.95	21.90	18.85	21.85	24.65
		23	16.45	22.00	23.00	22.10	21.20	19.65	18.20	18.10	19.30	20.45	17.65	17.45
		24	15.90	21.65	23.95	25.25	26.30	22.95	22.95	20.85	19.55	18.40	18.80	19.20
		25	17.85	21.60	22.25	22.25	23.80	21.55	20.70	17.30	19.50	16.25	17.75	17.20
		26	15.20	22.10	22.45	23.20	21.35	20.35	25.35	20.15	19.60	17.25	15.90	14.90
32	17.95	20.60	22.10	24.75	21.45	25.10	24.25	22.85	22.65	15.00	14.90	14.70		
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	7	0.00	4.00	12.70	6.00	4.40	3.40	2.05	4.25	-0.15	2.45	0.20	6.30
		8	0.00	3.70	1.30	2.45	0.10	0.70	-1.75	-2.00	-4.15	-0.55	-1.75	0.25
		9	0.00	3.60	3.55	2.70	2.00	1.05	-1.30	-2.40	-2.75	-1.40	-0.95	-2.10
		22	0.00	0.90	0.60	2.55	-0.75	-3.30	-4.20	-4.40	-3.45	-6.50	-3.50	-0.70
		23	0.00	5.55	6.55	5.65	4.75	3.20	1.75	1.65	2.85	4.00	1.20	1.00
		24	0.00	5.75	8.05	9.35	10.40	7.05	7.05	4.95	3.65	2.50	2.90	3.30
		25	0.00	3.75	4.40	4.40	5.95	3.70	2.85	-0.55	1.65	-1.60	-0.10	-0.65
		26	0.00	6.90	7.25	8.00	6.15	5.15	10.15	4.95	4.40	2.05	0.70	-0.30
32	0.00	2.65	4.15	6.80	3.50	7.15	6.30	4.90	4.70	-2.95	-3.05	-3.25		
[4]	M. D.P. E.P.M. P		0.00	4.09	5.39	5.32	4.06	3.12	2.54	1.26	0.75	-0.22	-0.48	0.43
			0.00	1.79	3.72	2.50	3.39	3.31	4.64	3.69	3.49	3.31	2.06	2.87
			0.00	0.60	1.24	0.83	1.13	1.10	1.55	1.23	1.16	1.10	0.69	0.96
				0.084	0.002	<0.001	0.002	0.014	0.107	0.201	0.555	0.859	0.342	0.961

4.1.2. Efeitos após injeção de desmopressina:

Injeções de 0,10-10,00 µg de desmopressina, um agonista seletivo dos receptores V₂, não causaram elevação significativa da PIO (Gráfico 1-B).

As tabelas 1-G, 1-H e 1-I apresentam os valores absolutos da PIO em cada olho, as médias das PIOs dos dois olhos em cada coelho e as diferenças em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo, após injeções intracerebroventriculares de desmopressina, nas doses de 0,10; 1,00 e 10,00 µg, respectivamente. A análise estatística revelou que não houve diferença significativa entre as médias das diferenças de PIO em relação aos valores iniciais no grupo controle e nos grupos que receberam desmopressina, exceto por medidas isoladas 30 minutos após a injeção de 0,10 µg de desmopressina e 5 horas após a injeção de 10,0 µg de desmopressina.

Na tabela 1-I, nota-se a ausência dos dados referentes ao coelho número 4 na medida realizada 4 horas após a injeção de desmopressina (10 µg), que ocorreu por falha técnica durante a mensuração.

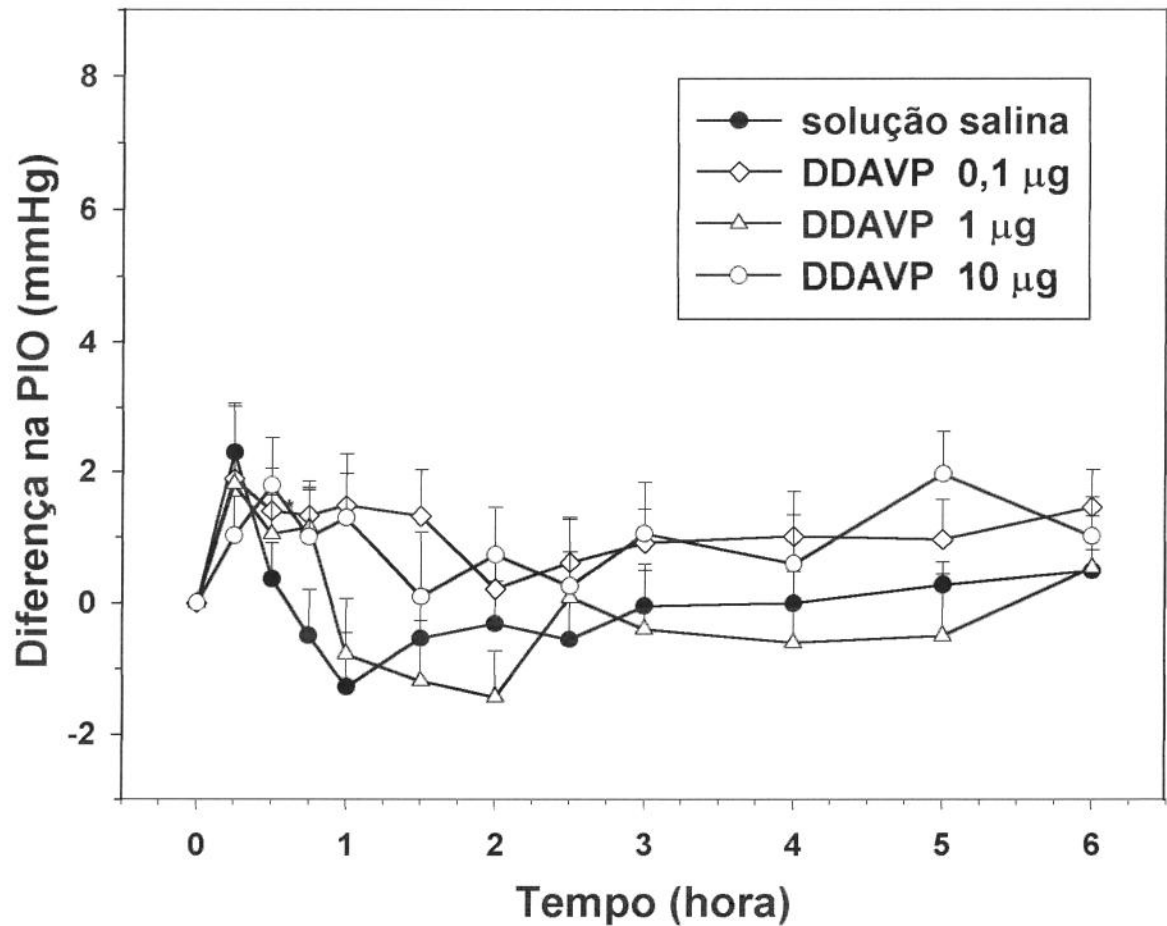


Gráfico 1-B. Efeito da injeção intracerebroventricular de desmopressina (DDAVP) na pressão intra-ocular (PIO) de coelhos. Os valores correspondem à média das alterações da PIO em relação aos valores iniciais antes da injeção. Cada ponto do gráfico representa a média de 7-9 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média. Solução salina isotônica foi usada no grupo-controle.

TABELA 1-G. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de desmopressina (0,10 µg) em coelhos [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D 21	15,30	17,10	16,40	18,00	17,10	16,80	16,80	19,10	17,60	18,10	17,90	17,40
		E 21	15,10	18,90	16,40	17,60	16,30	15,90	16,60	17,40	17,60	17,40	17,30	16,20
		D 22	20,90	25,70	25,20	22,70	20,90	19,70	22,00	19,50	22,50	19,70	19,30	20,40
		E 22	19,50	25,40	24,60	21,70	22,40	19,90	22,20	16,60	21,10	19,10	19,00	20,90
		D 23	19,50	20,40	19,10	17,30	16,80	17,40	17,00	18,30	15,70	18,10	17,10	18,10
		E 23	20,30	21,60	21,20	18,90	18,90	18,10	22,20	19,90	19,00	17,60	19,10	18,30
		D 24	15,10	20,50	20,80	21,70	18,90	18,70	16,60	16,80	17,30	16,20	18,50	18,50
		E 24	15,10	19,00	20,40	20,70	18,50	17,90	15,70	14,80	16,50	16,50	17,30	18,30
		D 25	16,80	19,10	20,50	18,50	18,90	18,70	18,30	18,90	17,90	22,40	20,30	19,70
		E 25	15,40	20,50	20,40	17,30	17,90	17,60	17,00	18,30	18,80	22,40	19,90	19,10
		D 26	17,60	19,00	19,10	15,30	16,30	19,20	18,50	19,20	19,70	16,80	17,90	18,50
		E 26	17,00	20,30	19,50	16,20	16,40	17,90	18,30	18,50	18,70	15,50	17,30	19,20
		D 32	17,10	19,10	18,00	18,00	17,90	15,30	16,40	15,50	17,00	16,10	17,00	18,90
		E 32	17,30	19,90	18,30	18,90	18,00	15,90	15,10	15,30	16,40	15,90	16,30	19,50
[2]	PIO MÉDIA DE AMBOS OS OLHOS (mmHg)	21	15,20	18,00	16,40	17,80	16,70	16,35	16,70	18,25	17,60	17,75	17,60	16,80
		22	20,20	25,55	24,90	22,20	21,65	19,80	22,10	18,05	21,80	19,40	19,15	20,65
		23	19,90	21,00	20,15	18,10	17,85	17,75	19,60	19,10	17,35	17,85	18,10	18,20
		24	15,10	19,75	20,60	21,20	18,70	18,30	16,15	15,80	16,90	16,35	17,90	18,40
		25	16,10	19,80	20,45	17,90	18,40	18,15	17,65	18,60	18,35	22,40	20,10	19,40
		26	17,30	19,65	19,30	15,75	16,35	18,55	18,40	18,85	19,20	16,15	17,60	18,85
		32	17,20	19,50	18,15	18,45	17,95	15,60	15,75	15,40	16,70	16,00	16,65	19,20
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	21	0,00	2,80	1,20	2,60	1,50	1,15	1,50	3,05	2,40	2,55	2,40	1,60
		22	0,00	5,35	4,70	2,00	1,45	-0,40	1,90	-2,15	1,60	-0,80	-1,05	0,45
		23	0,00	1,10	0,25	-1,80	-2,05	-2,15	-0,30	-0,80	-2,55	-2,05	-1,80	-1,70
		24	0,00	4,65	5,50	6,10	3,60	3,20	1,05	0,70	1,80	1,25	2,80	3,30
		25	0,00	3,70	4,35	1,80	2,30	2,05	1,55	2,50	2,25	6,30	4,00	3,30
		26	0,00	2,35	2,00	-1,55	-0,95	1,25	1,10	1,55	1,90	-1,15	0,30	1,55
		32	0,00	2,30	0,95	1,25	0,75	-1,60	-1,45	-1,80	-0,50	-1,20	-0,55	2,00
[4]	M. D.P. E.P.M. P	M.	0,00	3,18	2,71	1,49	0,94	0,50	0,76	0,44	0,99	0,70	0,87	1,50
		D.P.	0,00	1,48	2,10	2,68	1,92	1,95	1,20	2,07	1,83	2,94	2,20	1,74
		E.P.M.	0,00	0,56	0,79	1,01	0,72	0,74	0,45	0,78	0,69	1,11	0,83	0,66
		P		0,394	0,025	0,118	0,070	0,338	0,220	0,317	0,292	0,536	0,483	0,153

TABELA 1-H. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de desmopressina (1,00 µg) em coelhos [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1] PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D	2	18,80	20,00	18,80	19,70	16,50	17,60	18,70	18,90	18,30	17,90	14,90	18,30
	E		16,50	21,20	20,10	20,50	18,00	21,60	18,00	19,70	20,50	17,40	16,40	17,60
	D	4	18,50	24,30	21,90	23,80	20,70	19,50	19,50	21,10	20,40	20,90	22,00	20,70
	E		16,80	20,90	20,40	20,90	19,10	18,00	17,00	18,30	17,60	18,50	20,70	21,10
	D	5	20,50	22,00	23,90	23,00	20,00	18,30	19,30	22,50	22,50	19,50	21,20	19,50
	E		21,40	22,90	19,90	18,30	18,30	17,00	17,00	20,00	17,90	18,90	20,70	20,70
	D	6	21,10	21,10	21,10	23,00	24,50	19,50	18,70	21,70	23,00	18,90	20,30	21,90
	E		23,40	22,00	20,80	24,00	20,50	19,70	18,80	20,30	20,30	21,10	21,20	21,10
	D	7	21,70	21,90	20,50	22,50	20,70	20,40	20,90	20,40	19,30	22,40	20,00	22,50
	E		22,70	20,70	21,40	21,20	19,90	19,70	17,90	18,80	19,10	21,70	20,30	23,00
	D	10	22,00	18,80	18,70	21,40	15,90	17,30	18,90	19,90	18,90	18,00	20,10	18,50
	E		20,90	18,80	19,50	21,10	15,90	16,20	17,90	18,80	18,00	19,90	19,50	19,50
	D	11	21,70	22,50	21,70	19,70	20,90	19,90	20,10	21,14	19,90	18,50	17,40	21,70
	E		21,60	23,60	23,00	23,80	21,90	19,30	19,30	22,00	18,00	20,00	18,50	21,20
	D	12	17,30	24,90	25,70	21,60	20,80	20,30	19,70	19,90	23,00	19,50	19,50	22,50
	E		18,70	27,00	22,90	17,40	17,60	20,30	19,10	21,40	20,50	20,70	22,90	22,20
[2] PIO MÉDIA DE AMBOS OS OLHOS (mmHg)		2	17,65	20,60	19,45	20,10	17,25	19,60	18,35	19,30	19,40	17,65	15,65	17,95
		4	17,65	22,60	21,15	22,35	19,90	18,75	18,25	19,70	19,00	19,70	21,35	20,90
		5	20,95	22,45	21,90	20,65	19,15	17,65	18,15	21,25	20,20	19,20	20,95	20,10
		6	22,25	21,55	20,95	23,50	22,50	19,60	18,75	21,00	21,65	20,00	20,75	21,50
		7	22,20	21,30	20,95	21,85	20,30	20,05	19,40	19,60	19,20	22,05	20,15	22,75
		10	21,45	18,80	19,10	21,25	15,90	16,75	18,40	19,35	18,45	18,95	19,80	19,00
		11	21,65	23,05	22,35	21,75	21,40	19,60	19,70	21,57	18,95	19,25	17,95	21,45
[3] DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)		2	0,00	2,95	1,80	2,45	-0,40	1,95	0,70	1,65	1,75	0,00	-2,00	0,30
		4	0,00	4,95	3,50	4,70	2,25	1,10	0,60	2,05	1,35	2,05	3,70	3,25
		5	0,00	1,50	0,95	-0,30	-1,80	-3,30	-2,80	0,30	-0,75	-1,75	0,00	-0,85
		6	0,00	-0,70	-1,30	1,25	0,25	-2,65	-3,50	-1,25	-0,60	-2,25	-1,50	-0,75
		7	0,00	-0,90	-1,25	-0,35	-1,90	-2,15	-2,80	-2,60	-3,00	-0,15	-2,05	0,55
		10	0,00	-2,65	-2,35	-0,20	-5,55	-4,70	-3,05	-2,10	-3,00	-2,50	-1,65	-2,45
		11	0,00	1,40	0,70	0,10	-0,25	-2,05	-1,95	-0,08	-2,70	-2,40	-3,70	-0,20
[4] M. D.P. E.P.M. P		12	0,00	7,95	6,30	1,50	1,20	2,30	1,40	2,65	3,75	2,10	3,20	4,35
			0,00	1,81	1,04	1,14	-0,78	-1,19	-1,43	0,08	-0,40	-0,61	-0,50	0,53
			0,00	3,44	2,84	1,76	2,38	2,61	1,99	1,95	2,50	1,92	2,64	2,24
			0,00	1,21	1,01	0,62	0,84	0,92	0,70	0,69	0,89	0,68	0,93	0,79
			0,740	0,549	0,103	0,673	0,589	0,264	0,491	0,749	0,467	0,431	0,955	

TABELA 1-I. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular de desmopressina (10,00 µg) em coelhos [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.) Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1] PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D	1	19,90	20,50	19,90	19,50	16,60	16,50	18,50	15,90	19,20	17,60	19,20	19,90
	E		23,00	22,40	25,70	19,30	17,60	18,90	19,70	16,20	19,00	19,00	23,90	20,40
	D	4	21,20	23,80	24,30	23,90	21,70	23,60	20,50	23,00	21,70		20,80	21,70
	E		19,50	24,50	28,50	27,00	23,30	24,20	20,70	21,70	22,90		22,70	21,10
	D	5	20,10	21,90	21,20	19,50	20,90	18,50	17,60	16,50	16,30	19,70	24,50	21,90
	E		19,00	22,40	20,80	18,70	20,10	20,30	19,90	21,20	19,50	18,90	22,00	19,30
	D	6	20,30	21,20	17,60	18,50	19,90	21,70	20,70	18,90	23,00	19,50	20,90	23,00
	E		21,60	22,00	22,90	20,80	21,90	21,20	22,20	21,70	21,90	23,00	23,60	21,40
	D	7	16,20	19,20	24,20	20,70	23,60	18,70	20,90	20,90	21,40	21,10	22,50	20,50
	E		22,00	17,40	18,10	21,20	22,90	20,40	21,10	24,50	22,00	22,20	22,50	21,60
	D	10	16,80	16,40	17,60	18,10	20,90	17,60	19,20	17,90	18,90	17,30	19,30	18,50
	E		13,80	19,00	19,50	18,80	18,90	21,40	20,40	20,30	20,10	20,10	21,40	20,50
	D	11	23,30	20,30	20,00	20,70	23,00	21,20	22,00	22,40	22,70	21,90	22,00	21,40
	E		22,00	24,20	24,90	24,50	26,30	20,80	23,40	23,40	22,90	25,40	22,70	22,00
	D	12	19,70	17,40	18,50	21,10	19,00	18,30	22,50	17,60	22,90	19,50	19,90	19,90
	E		20,90	23,00	24,20	23,00	23,40	17,40	21,60	21,20	21,70	21,70	22,70	22,40
[2] PIO MÉDIA DE AMBOS OS OLHOS (mmHg)		1	21,45	21,45	22,80	19,40	17,10	17,70	19,10	16,05	19,10	18,30	21,55	20,15
		4	20,35	24,15	26,40	25,45	22,50	23,90	20,60	22,35	22,30		21,75	21,40
		5	19,55	22,15	21,00	19,10	20,50	19,40	18,75	18,85	17,90	19,30	23,25	20,60
		6	20,95	21,60	20,25	19,65	20,90	21,45	21,45	20,30	22,45	21,25	22,25	22,20
		7	19,10	18,30	21,15	20,95	23,25	19,55	21,00	22,70	21,70	21,65	22,50	21,05
		10	15,30	17,70	18,55	18,45	19,90	19,50	19,80	19,10	19,50	18,70	20,35	19,50
		11	22,65	22,25	22,45	22,60	24,65	21,00	22,70	22,90	22,80	23,65	22,35	21,70
		12	20,30	20,20	21,35	22,05	21,20	17,85	22,05	19,40	22,30	20,60	21,30	21,15
[3] DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)		1	0,00	0,00	1,35	-2,05	-4,35	-3,75	-2,35	-5,40	-2,35	-3,15	0,10	-1,30
		4	0,00	3,80	6,05	5,10	2,15	3,55	0,25	2,00	1,95		1,40	1,05
		5	0,00	2,60	1,45	-0,45	0,95	-0,15	-0,80	-0,70	-1,65	-0,25	3,70	1,05
		6	0,00	0,65	-0,70	-1,30	-0,05	0,50	0,50	-0,65	1,50	0,30	1,30	1,25
		7	0,00	-0,80	2,05	1,85	4,15	0,45	1,90	3,60	2,60	2,55	3,40	1,95
		10	0,00	2,40	3,25	3,15	4,60	4,20	4,50	3,80	4,20	3,40	5,05	4,20
		11	0,00	-0,40	-0,20	-0,05	2,00	-1,65	0,05	0,25	0,15	1,00	-0,30	-0,95
		12	0,00	-0,10	1,05	1,75	0,90	-2,45	1,75	-0,90	2,00	0,30	1,00	0,85
[4] M. D.P. E.P.M. P			0,00	1,02	1,79	1,00	1,29	0,09	0,73	0,25	1,05	0,59	1,96	1,01
			0,00	1,69	2,12	2,41	2,78	2,76	2,04	2,97	2,20	2,11	1,89	1,70
			0,00	0,60	0,75	0,85	0,98	0,98	0,72	1,05	0,78	0,75	0,67	0,60
				0,222	0,141	0,190	0,061	0,606	0,299	0,499	0,287	0,510	0,036	0,429

4.1.3. Efeitos após injeção do antagonista dos receptores V_1 da vasopressina:

O antagonista seletivo dos receptores V_1 , na dosagem de 33,33 μg , comparado com a injeção de solução salina, não alterou significativamente a PIO (Gráfico 2). A tabela 2-A mostra os valores absolutos da PIO em cada olho, a média das PIOs dos dois olhos em cada coelho e a diferença em relação aos valores iniciais após a injeção intracerebroventricular do antagonista seletivo dos receptores V_1 , nos diversos intervalos de tempo. A análise estatística revelou que não houve diferença significativa quando foram comparadas as médias das diferenças de PIO em relação aos valores iniciais, no grupo controle e no grupo que recebeu o antagonista seletivo dos receptores V_1 .

Contudo, a injeção intracerebroventricular prévia do antagonista V_1 seletivo bloqueou completamente a elevação da PIO causada pela vasopressina (Gráfico 2). As tabelas 2-B e 2-C mostram os valores absolutos da PIO em cada olho, a média das PIOs dos dois olhos em cada coelho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo, após a injeção intracerebroventricular de 33,33 μg do antagonista seletivo dos receptores V_1 , um minuto antes da injeção de vasopressina nas doses de 3,33 μg e 10,00 μg . A análise estatística revelou que não houve diferença significativa quando foram comparados os valores da diferença da PIO, em relação aos valores iniciais, entre o grupo controle e os grupos que receberam o antagonista seletivo dos receptores V_1 antes da injeção intracerebroventricular de vasopressina.

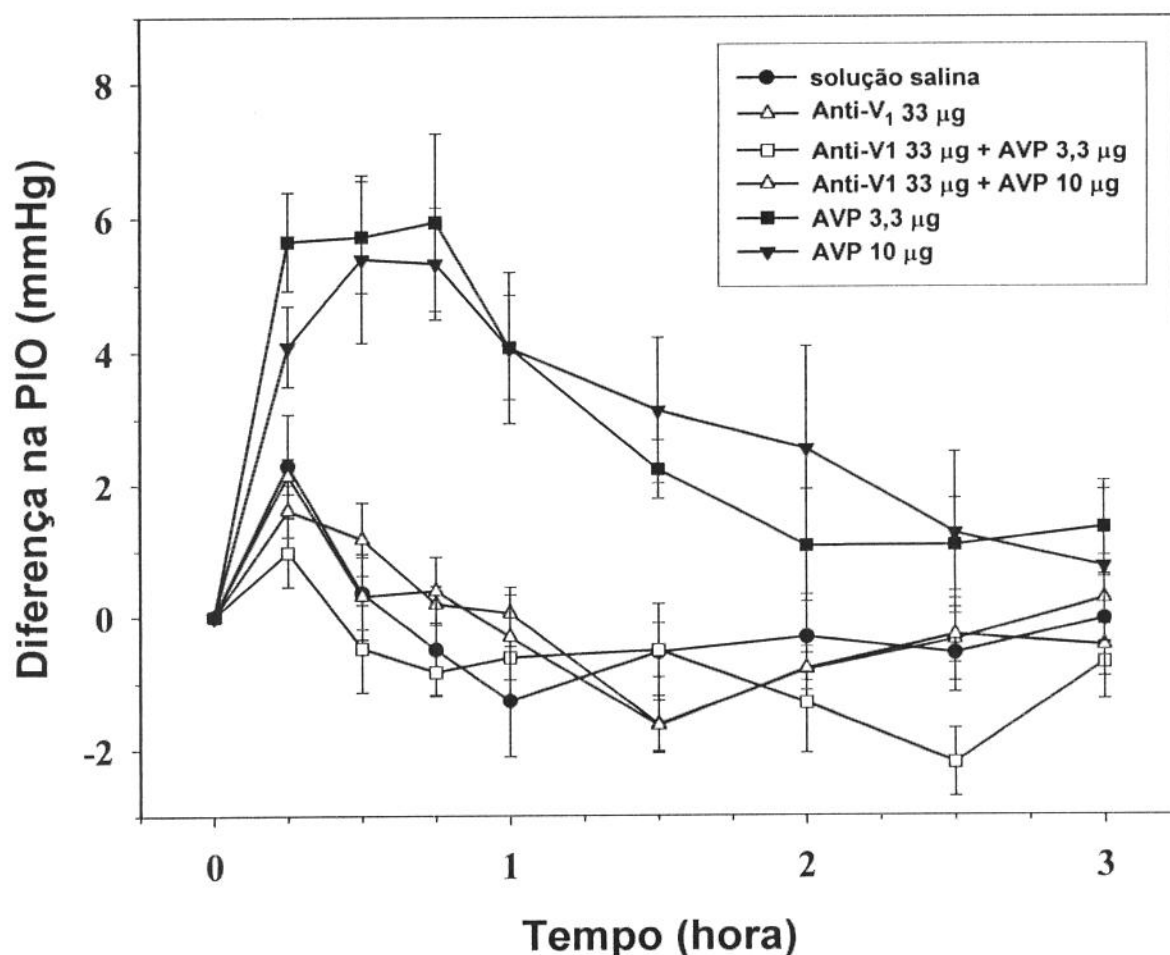


Gráfico 2. Alterações na pressão intra-ocular (PIO) após injeção de arginina vasopressina (AVP) com e sem o pré-tratamento com um antagonista seletivo dos receptores V₁ (Anti-V₁). O antagonista V₁ (33,33 µg) foi injetado no terceiro ventrículo 1 minuto antes da injeção de 3,33 µg ou 10,00 µg de arginina vasopressina. Os valores correspondem à média das alterações da PIO em relação aos valores iniciais antes da injeção. Os dados referentes à AVP apresentados na Fig. 2 são os mesmos apresentados na Fig. 1-A. Cada ponto do gráfico representa a média de 7-9 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média. O grupo-controle recebeu injeção intracerebroventricular de solução salina isotônica.

TABELA 2-A. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular do antagonista V1 (33,33 µg) em coelhos [1]. Médias dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial do grupo tratado com o antagonista dos receptores V1 foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)								
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3
[1] PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D	2	16,60	18,80	19,70	19,10	17,00	14,20	14,60	14,00	17,60
	E		19,50	22,00	23,00	18,70	18,30	17,40	17,00	18,90	17,40
	D	4	20,30	24,00	21,10	20,80	21,40	17,60	19,50	18,90	19,90
	E		19,50	21,10	20,30	19,50	19,90	17,00	17,40	18,70	20,00
	D	5	20,30	22,40	23,90	19,50	19,50	18,30	21,70	19,90	19,50
	E		19,90	21,70	22,40	20,30	18,30	18,70	20,10	17,00	18,00
	D	6	21,60	22,50	21,70	22,50	22,40	18,00	19,50	19,90	22,00
	E		20,80	22,00	20,90	20,10	20,80	17,60	19,10	19,90	21,60
	D	7	20,70	21,90	20,50	19,70	23,00	20,00	19,50	19,20	18,90
	E		20,90	19,50	20,70	23,60	21,90	20,70	18,90	19,50	18,10
	D	8	13,00	16,10	16,20	15,70	14,80	12,20	15,40	16,80	17,00
	E		15,70	15,90	15,90	13,60	15,10	13,10	16,50	18,50	17,10
	D	9	18,50	18,90	17,40	17,40	16,80	16,30	18,50	17,30	18,30
	E		19,00	19,30	18,00	17,10	17,00	18,30	19,50	19,70	18,80
	D	10	16,40	19,50	18,10	16,40	16,30	16,30	15,40	16,50	18,50
	E		17,00	19,90	18,80	18,70	18,00	18,00	14,20	19,20	21,20
[2] PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)		2	18,05	20,40	21,35	18,90	17,65	15,80	15,80	16,45	17,50
		4	19,90	22,55	20,70	20,15	20,65	17,30	18,45	18,80	19,95
		5	20,10	22,05	23,15	19,90	18,90	18,50	20,90	18,45	18,75
		6	21,20	22,25	21,30	21,30	21,60	17,80	19,30	19,90	21,80
		7	20,80	20,70	20,60	21,65	22,45	20,35	19,20	19,35	18,50
		8	14,35	16,00	16,05	14,65	14,95	12,65	15,95	17,65	17,05
		9	18,75	19,10	17,70	17,25	16,90	17,30	19,00	18,50	18,55
		10	16,70	19,70	18,45	17,55	17,15	17,15	14,80	17,85	19,85
[3] DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)		2	0,00	2,35	3,30	0,85	-0,40	-2,25	-2,25	-1,60	-0,55
		4	0,00	2,65	0,80	0,25	0,75	-2,60	-1,45	-1,10	0,05
		5	0,00	1,95	3,05	-0,20	-1,20	-1,60	0,80	-1,65	-1,35
		6	0,00	1,05	0,10	0,10	0,40	-3,40	-1,90	-1,30	0,60
		7	0,00	-0,10	-0,20	0,85	1,65	-0,45	-1,60	-1,45	-2,30
		8	0,00	1,65	1,70	0,30	0,60	-1,70	1,60	3,30	2,70
		9	0,00	0,35	-1,05	-1,50	-1,85	-1,45	0,25	-0,25	-0,20
		10	0,00	3,00	1,75	0,85	0,45	0,45	-1,90	1,15	3,15
[4] M. D.P. E.P.M. P	M.		0,00	1,61	1,18	0,19	0,05	-1,63	-0,81	-0,36	0,26
	D.P.		0,00	1,10	1,55	0,79	1,13	1,21	1,46	1,75	1,87
	E.P.M.		0,00	0,39	0,55	0,28	0,40	0,43	0,52	0,62	0,66
	P			0,465	0,311	0,398	0,183	0,235	0,571	0,820	0,739

TABELA 2-B. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular do antagonista V1 (33,33 µg) em coelhos 1 minuto antes da injeção intracerebroventricular de vasopressina (3,33 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial do grupo tratado com o antagonista dos receptores V1 e vasopressina foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)								
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3
[1] PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D	2	19,00	20,00	17,60	19,50	18,10	20,00	17,00	16,40	17,00
	E		22,00	22,70	19,10	20,30	20,50	20,70	17,30	17,00	17,60
	D	4	20,90	23,60	20,80	19,50	23,00	20,80	18,90	19,20	18,50
	E		20,40	22,70	21,60	19,20	20,30	20,00	19,20	17,30	20,30
	D	5	22,00	22,00	19,10	20,10	19,70	19,90	22,00	19,90	22,40
	E		18,90	21,60	19,30	19,50	18,30	20,30	23,00	18,70	19,50
	D	6	22,20	22,90	22,50	20,90	21,70	21,10	20,90	20,50	20,90
	E		21,90	21,70	21,60	20,80	20,50	20,10	18,70	23,30	20,30
	D	7	19,70	21,90	21,20	19,90	22,70	19,70	20,70	15,40	19,70
	E		18,70	20,30	19,70	20,70	21,40	21,70	18,50	16,40	21,10
	D	8	18,50	18,30	16,40	18,10	17,60	17,30	16,30	16,20	17,60
	E		20,90	18,30	14,90	17,10	17,00	17,00	13,80	14,80	17,60
	D	9	18,90	21,40	19,00	17,30	16,60	17,60	17,60	16,50	17,00
	E		17,60	20,90	19,20	18,30	17,00	18,50	18,30	17,30	18,50
	D	10	18,50	17,60	19,50	16,10	16,40	17,60	16,30	16,50	18,80
	E		18,00	17,90	18,90	17,30	17,40	17,60	18,70	17,40	20,10
[2] PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)		2	20,50	21,35	18,35	19,90	19,30	20,35	17,15	16,70	17,30
		4	20,65	23,15	21,20	19,35	21,65	20,40	19,05	18,25	19,40
		5	20,45	21,80	19,20	19,80	19,00	20,10	22,50	19,30	20,95
		6	22,05	22,30	22,05	20,85	21,10	20,60	19,80	21,90	20,60
		7	19,20	21,10	20,45	20,30	22,05	20,70	19,60	15,90	20,40
		8	19,70	18,30	15,65	17,60	17,30	17,15	15,05	15,50	17,60
		9	18,25	21,15	19,10	17,80	16,80	18,05	17,95	16,90	17,75
		10	18,25	17,75	19,20	16,70	16,90	17,60	17,50	16,95	19,45
[3] DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)		2	0,00	0,85	-2,15	-0,60	-1,20	-0,15	-3,35	-3,80	-3,20
		4	0,00	2,50	0,55	-1,30	1,00	-0,25	-1,60	-2,40	-1,25
		5	0,00	1,35	-1,25	-0,65	-1,45	-0,35	2,05	-1,15	0,50
		6	0,00	0,25	0,00	-1,20	-0,95	-1,45	-2,25	-0,15	-1,45
		7	0,00	1,90	1,25	1,10	2,85	1,50	0,40	-3,30	1,20
		8	0,00	-1,40	-4,05	-2,10	-2,40	-2,55	-4,65	-4,20	-2,10
		9	0,00	2,90	0,85	-0,45	-1,45	-0,20	-0,30	-1,35	-0,50
		10	0,00	-0,50	0,95	-1,55	-1,35	-0,65	-0,75	-1,30	1,20
[4] M. D.P. E.P.M. P			0,00	0,98	-0,48	-0,84	-0,62	-0,51	-1,31	-2,21	-0,70
			0,00	1,48	1,86	0,96	1,70	1,16	2,13	1,45	1,59
			0,00	0,52	0,66	0,34	0,60	0,41	0,75	0,51	0,56
				0,194	0,339	0,678	0,534	0,971	0,333	0,055	0,461

TABELA 2-C. Valores da PIO em cada olho após injeção intracerebroventricular do antagonista V1 (33,33 µg) em coelhos 1 minuto antes da injeção intracerebroventricular de vasopressina (10,00 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial do grupo tratado com o antagonista dos receptores V1 e vasopressina foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 1-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)								
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D 4	19,00	21,10	19,10	18,80	18,10	17,60	17,30	17,60	17,60
		E	17,60	19,50	19,00	17,60	17,60	16,40	16,10	16,60	17,60
		D 5	20,90	23,80	21,70	22,40	21,20	20,00	21,60	20,90	20,30
		E	18,00	19,70	17,00	17,30	19,10	16,50	17,00	15,70	16,20
		D 6	18,30	21,90	19,10	17,60	18,30	17,40	17,40	19,30	19,00
		E	19,50	21,20	19,50	18,80	17,40	16,80	18,00	19,50	17,60
		D 7	18,10	21,40	18,70	21,20	20,00	17,10	19,00	19,90	20,90
		E	17,60	20,30	19,50	20,10	19,70	17,00	18,50	19,50	19,00
		D 10	17,30	19,00	16,10	16,60	14,40	16,80	15,50	17,00	16,10
		E	18,10	20,00	14,70	16,20	14,90	16,20	17,00	17,90	17,30
		D 11	19,20	19,90	17,00	18,30	17,10	14,70	17,30	17,60	17,30
		E	20,80	21,70	21,10	22,00	20,30	17,60	20,80	20,40	19,30
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	D 12	17,60	18,70	21,70	19,30	18,90	16,60	16,80	17,00	18,10
		E	18,90	22,70	21,10	20,10	19,50	17,10	17,60	17,90	18,30
		4	18,30	20,30	19,05	18,20	17,85	17,00	16,70	17,10	17,60
		5	19,45	21,75	19,35	19,85	20,15	18,25	19,30	18,30	18,25
		6	18,90	21,55	19,30	18,20	17,85	17,10	17,70	19,40	18,30
		7	17,85	20,85	19,10	20,65	19,85	17,05	18,75	19,70	19,95
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	10	17,70	19,50	15,40	16,40	14,65	16,50	16,25	17,45	16,70
		11	20,00	20,80	19,05	20,15	18,70	16,15	19,05	19,00	18,30
		12	18,25	20,70	21,40	19,70	19,20	16,85	17,20	17,45	18,20
		4	0,00	2,00	0,75	-0,10	-0,45	-1,30	-1,60	-1,20	-0,70
		5	0,00	2,30	-0,10	0,40	0,70	-1,20	-0,15	-1,15	-1,20
		6	0,00	2,65	0,40	-0,70	-1,05	-1,80	-1,20	0,50	-0,60
[4]	M. D.P. E.P.M. P	7	0,00	3,00	1,25	2,80	2,00	-0,80	0,90	1,85	2,10
		10	0,00	1,80	-2,30	-1,30	-3,05	-1,20	-1,45	-0,25	-1,00
		11	0,00	0,80	-0,95	0,15	-1,30	-3,85	-0,95	-1,00	-1,70
		12	0,00	2,45	3,15	1,45	0,95	-1,40	-1,05	-0,80	-0,05
			0,00	2,14	0,31	0,39	-0,31	-1,65	-0,79	-0,29	-0,45
			0,00	0,71	1,72	1,37	1,68	1,01	0,88	1,12	1,24
			0,00	0,27	0,65	0,52	0,64	0,38	0,33	0,42	0,47
				0,876	0,957	0,352	0,391	0,238	0,566	0,733	0,639

4.2. INJEÇÕES ENDOVENOSAS:

4.2.1. *Efeitos após injeção de vasopressina:*

O Gráfico 3-A ilustra os efeitos das injeções endovenosas em bolo de vasopressina na PIO e revela que uma redução significativa da PIO ocorreu logo após a injeção de vasopressina de forma dose-dependente. A tabela 3-A mostra os valores absolutos da PIO em cada olho, as médias das PIOs dos dois olhos em cada coelho e as diferenças em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo, após injeção endovenosa de solução salina (grupo controle). A injeção endovenosa de solução salina não provocou alteração significativa da PIO em relação ao valor basal. As tabelas 3-B, 3-C, 3-D e 3-E apresentam os valores absolutos da PIO em cada olho, as médias das PIOs dos dois olhos em cada coelho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após a injeção endovenosa de vasopressina nas doses respectivas de 1,00; 3,33; 10,00; e 100,00 μg . A PIO foi significativamente reduzida aos 15 minutos após injeções endovenosas de 3,33 μg e doses maiores. Reduções maiores e mais prolongadas na PIO ocorreram com as doses maiores (10,00 e 100,00 μg). As reduções da PIO se mantiveram estatisticamente significantes por 30 minutos com a dose de 3,33 μg , 1 hora com a dose de 10,00 μg e 1,5 horas com a dose de 100,00 μg . A redução máxima na PIO, da ordem de 8,22 mmHg, foi alcançada 30 minutos após a injeção endovenosa de 100,00 μg de vasopressina. Para cada dose, a duração da redução da PIO foi inferior à 2 horas e o efeito máximo ocorreu 15 a 30 minutos após a injeção. Na Tabela 3-C, nota-se que o coelho B8 foi acompanhado apenas por 3 horas após a injeção de vasopressina 3,33 μg , o que ocorreu por motivos técnicos.

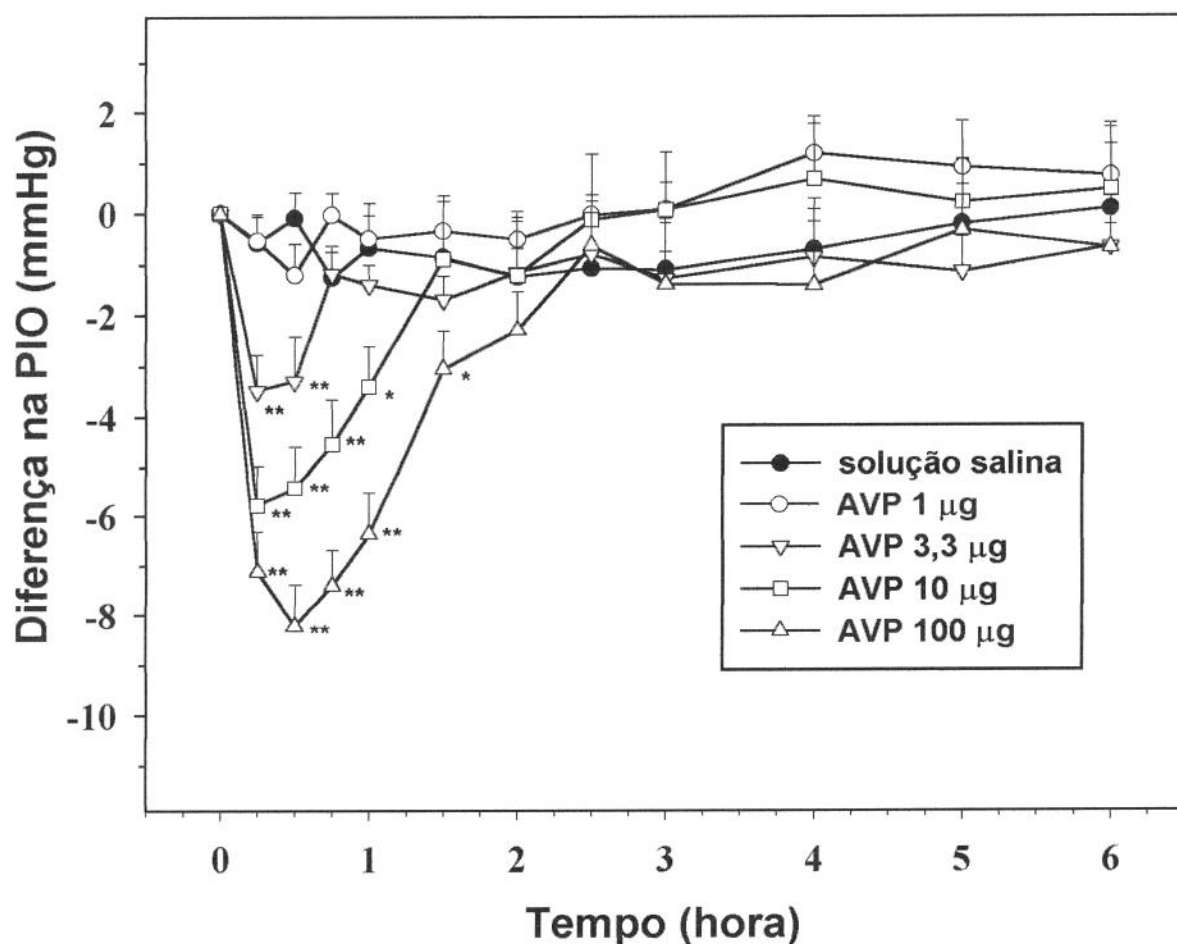


Gráfico 3-A. Efeitos da injeção endovenosa de arginina vasopressina (AVP) na pressão intra-ocular (PIO) de coelhos. Os valores correspondem à média das alterações da PIO em relação aos valores iniciais antes da injeção. Cada ponto do gráfico representa a média de 8 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média. Solução salina isotônica foi usada no grupo-controle. Os valores de P estão representados por * ($P < 0.05$) e ** ($P < 0.01$) e se referem à comparação com o grupo-controle usando o teste t de Student.

TABELA 3-A . Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de solução salina (grupo-controle) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P correspondem aos níveis de significância estatística (teste t de Student) obtidos quando os valores médios da PIO em cada intervalo foram comparados com a PIO média inicial [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D E1	18,50	18,50	18,10	20,00	17,60	19,70	15,70	17,60	18,30	16,40	16,40	19,50
		E	17,60	16,50	16,50	18,30	17,00	16,10	15,90	16,50	18,70	13,90	16,80	17,40
		D E2	22,40	17,90	21,10	18,10	19,00	17,90	17,00	17,00	18,30	18,30	20,00	15,90
		E	21,40	18,00	19,70	17,90	18,10	19,30	16,40	17,60	16,80	17,00	18,50	16,80
		D E3	24,70	22,70	26,30	20,90	20,10	24,30	21,40	23,00	19,30	27,00	24,20	24,20
		E	21,10	22,70	24,70	20,40	19,50	22,40	20,10	23,40	19,50	22,50	22,50	22,40
		D E4	19,70	19,50	17,60	18,10	20,00	16,80	19,20	16,60	18,70	19,00	18,00	18,00
		E	20,30	19,50	18,90	17,60	21,10	17,60	18,70	13,10	19,50	18,50	18,10	18,30
		D E5	19,50	20,00	20,70	19,30	22,00	20,40	24,00	23,80	24,20	24,70	25,70	27,30
		E	19,50	18,50	21,20	22,20	21,20	21,40	25,20	23,30	24,50	24,00	29,50	26,50
		D E6	21,90	22,20	20,10	19,50	20,10	20,50	19,00	20,70	19,50	21,20	19,20	21,40
		E	20,50	20,00	22,20	19,30	21,40	20,30	20,90	17,20	18,50	18,80	17,60	18,80
		D E7	17,60	17,60	17,60	16,20	17,60	15,50	14,40	16,80	15,90	17,10	16,40	18,50
		E	17,60	17,90	17,00	16,80	16,30	15,70	14,00	18,00	15,90	14,80	15,90	19,00
		D E8	21,10	22,20	20,80	20,00	23,00	21,90	20,80	19,20	19,50	18,80	21,20	19,10
		E	20,80	21,40	20,30	19,70	19,50	20,70	21,90	23,30	19,50	20,90	20,80	22,50
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	E1	18,05	17,50	17,30	19,15	17,30	17,90	15,80	17,05	18,50	15,15	16,60	18,45
		E2	21,90	17,95	20,40	18,00	18,55	18,60	16,70	17,30	17,55	17,65	19,25	16,35
		E3	22,90	22,70	25,50	20,65	19,80	23,35	20,75	23,20	19,40	24,75	23,35	23,30
		E4	20,00	19,50	18,25	17,85	20,55	17,20	18,95	14,85	19,10	18,75	18,05	18,15
		E5	19,50	19,25	20,95	20,75	21,60	20,90	24,60	23,55	24,35	24,35	27,60	26,90
		E6	21,20	21,10	21,15	19,40	20,75	20,40	19,95	18,95	19,00	20,00	18,40	20,10
		E7	17,60	17,75	17,30	16,50	16,95	15,60	14,20	17,40	15,90	15,95	16,15	18,75
		E8	20,95	21,80	20,55	19,85	21,25	21,30	21,35	21,25	19,50	19,85	21,00	20,80
[3]	DIFERENÇA DA PIC EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	E1	0,00	-0,55	-0,75	1,10	-0,75	-0,15	-2,25	-1,00	0,45	-2,90	-1,45	0,40
		E2	0,00	-3,95	-1,50	-3,90	-3,35	-3,30	-5,20	-4,60	-4,35	-4,25	-2,65	-5,55
		E3	0,00	-0,20	2,60	-2,25	-3,10	0,45	-2,15	0,30	-3,50	1,85	0,45	0,40
		E4	0,00	-0,50	-1,75	-2,15	0,55	-2,80	-1,05	-5,15	-0,90	-1,25	-1,95	-1,85
		E5	0,00	-0,25	1,45	1,25	2,10	1,40	5,10	4,05	4,85	4,85	8,10	7,40
		E6	0,00	-0,10	-0,05	-1,80	-0,45	-0,80	-1,25	-2,25	-2,20	-1,20	-2,80	-1,10
		E7	0,00	0,15	-0,30	-1,10	-0,65	-2,00	-3,40	-0,20	-1,70	-1,65	-1,45	1,15
		E8	0,00	0,85	-0,40	-1,10	0,30	0,35	0,40	0,30	-1,45	-1,10	0,05	-0,15
[4]	M. D.P. E.P.M. P		0,00	-0,57	-0,09	-1,24	-0,67	-0,86	-1,23	-1,07	-1,10	-0,71	-0,21	0,09
			0,00	1,44	1,46	1,73	1,82	1,68	3,05	2,96	2,82	2,84	3,55	3,62
			0,00	0,51	0,52	0,61	0,64	0,59	1,08	1,05	1,00	1,00	1,26	1,28
				0,281	0,868	0,061	0,317	0,172	0,275	0,324	0,289	0,638	0,868	0,946

TABELA 3-B. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de vasopressina (1,00 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D E1	19,20	16,80	15,30	14,90	14,80	17,00	17,30	17,60	19,00	23,00	18,00	20,00
		E	18,50	17,60	15,30	17,60	15,00	16,60	17,00	17,90	18,10	22,00	19,20	17,00
		D E2	18,10	19,30	18,50	18,50	17,40	16,60	17,90	18,10	17,90	17,90	17,00	17,40
		E	17,90	20,70	18,00	18,90	18,00	17,40	16,30	15,90	17,60	17,90	16,40	16,60
		D E7	16,50	17,60	15,50	16,60	16,10	20,10	17,90	18,30	15,90	17,60	16,60	19,90
		E	15,90	14,40	16,10	15,30	13,90	19,00	17,10	17,90	13,80	18,50	16,60	16,10
		D E8	19,50	18,50	16,10	20,00	22,90	20,40	19,30	18,80	18,90	19,10	20,50	17,30
		E	20,30	20,00	16,20	20,50	22,00	19,70	19,10	21,10	18,80	18,90	20,50	18,80
		D E3	20,80	18,70	19,20	22,90	19,30	19,10	20,50	20,70	20,30	23,00	24,60	24,00
		E	20,50	17,90	17,90	18,50	18,80	17,30	17,90	20,00	17,60	22,00	23,90	25,10
		D E4	17,60	16,10	17,60	17,10	17,90	17,60	15,10	17,60	20,30	16,80	17,10	15,90
		E	17,90	16,40	17,90	17,40	18,80	17,60	17,60	19,90	17,60	17,60	19,30	17,40
		D E5	19,50	20,40	18,50	22,00	21,10	21,90	20,30	20,10	22,90	24,90	27,00	24,20
		E	17,60	19,20	18,70	18,70	18,70	17,90	19,90	18,10	19,20	20,90	21,70	23,90
		D E6	17,60	17,90	17,60	19,20	17,40	17,00	18,50	18,80	20,70	18,50	17,10	18,50
		E	20,30	17,60	20,20	19,20	17,60	17,00	17,90	16,40	20,30	18,00	16,80	17,40
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	E1	18,85	17,20	15,30	16,25	14,90	16,80	17,15	17,75	18,55	22,50	18,60	18,50
		E2	18,00	20,00	18,25	18,70	17,70	17,00	17,10	17,00	17,75	17,90	16,70	17,00
		E7	16,20	16,00	15,80	15,95	15,00	19,55	17,50	18,10	14,85	18,05	16,60	18,00
		E8	19,90	19,25	16,15	20,25	22,45	20,05	19,20	19,95	18,85	19,00	20,50	18,05
		E3	20,65	18,30	18,55	20,70	19,05	18,20	19,20	20,35	18,95	22,50	24,25	24,55
		E4	17,75	16,25	17,75	17,25	18,35	17,60	16,35	18,75	18,95	17,20	18,20	16,65
		E5	18,55	19,80	18,60	20,35	19,90	19,90	20,10	19,10	21,05	22,90	24,35	24,05
		E6	18,95	17,75	18,90	19,20	17,50	17,00	18,20	17,60	20,50	18,25	16,95	17,95
[3]	DIFERENÇA DA PIC EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	E1	0,00	-1,65	-3,55	-2,60	-3,95	-2,05	-1,70	-1,10	-0,30	3,65	-0,25	-0,35
		E2	0,00	2,00	0,25	0,70	-0,30	-1,00	-0,90	-1,00	-0,25	-0,10	-1,30	-1,00
		E7	0,00	-0,20	-0,40	-0,25	-1,20	3,35	1,30	1,90	-1,35	1,85	0,40	1,80
		E8	0,00	-0,65	-3,75	0,35	2,55	0,15	-0,70	0,05	-1,05	-0,90	0,60	-1,85
		E3	0,00	-2,35	-2,10	0,05	-1,60	-2,45	-1,45	-0,30	-1,70	1,85	3,60	3,90
		E4	0,00	-1,50	0,00	-0,50	0,60	-0,15	-1,40	1,00	1,20	-0,55	0,45	-1,10
		E5	0,00	1,25	0,05	1,80	1,35	1,35	1,55	0,55	2,50	4,35	5,80	5,50
		E6	0,00	-1,20	-0,05	0,25	-1,45	-1,95	-0,75	-1,35	1,55	-0,70	-2,00	-1,00
[4]	M.		0,00	-0,54	-1,19	-0,03	-0,50	-0,34	-0,51	-0,03	0,08	1,18	0,91	0,74
	D.P.		0,00	1,50	1,69	1,25	2,02	1,97	1,25	1,14	1,51	2,05	2,57	2,70
	E.P.M.		0,00	0,53	0,60	0,44	0,71	0,70	0,44	0,40	0,53	0,73	0,91	0,96
	P			0,967	0,182	0,129	0,863	0,585	0,547	0,370	0,317	0,150	0,480	0,690

TABELA 3-C. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de vasopressina (3,33 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação aos valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D E1	17,90	14,40	13,80	16,10	16,30	16,10	17,60	16,60	17,30	17,00	19,50	16,80
		E E1	16,60	13,80	14,00	14,90	14,40	14,40	16,30	18,00	15,10	16,10	17,60	17,60
		D E2	16,80	14,40	16,80	16,10	16,50	16,60	17,10	18,70	19,70	20,40	18,00	19,00
		E E2	17,90	16,50	16,40	17,00	17,60	16,80	18,50	19,50	17,00	19,30	17,40	17,30
		D E7	21,40	14,00	18,30	20,90	19,10	16,80	17,60	17,50	21,90	21,70	18,50	18,30
		E E7	20,10	16,20	22,00	22,50	19,70	18,10	18,10	19,30	19,00	20,30	17,60	18,50
		D E8	20,40	13,80	14,60	17,60	16,80	17,60	17,90	19,50	17,60	19,50	19,20	18,30
		E E8	20,30	14,20	16,10	19,30	18,00	18,30	18,50	19,50	17,10	19,30	18,80	19,20
		D E3	19,30	18,10	16,10	18,80	20,70	19,70	18,00	19,00	19,00	14,90	17,60	19,90
		E E3	20,80	16,60	15,90	18,70	18,50	20,50	18,50	18,70	18,90	14,70	18,50	19,00
		D E6	19,70	16,10	17,00	18,10	19,20	18,70	19,00	18,50	18,50	19,90	20,40	20,00
		E E6	18,80	15,70	16,80	18,70	18,10	18,30	19,70	18,90	16,50	20,00	18,50	19,50
		D E4	20,80	17,40	13,80	19,30	19,70	18,80	19,50	18,50	18,50	18,50	17,10	20,10
		E E4	21,10	22,00	14,20	17,40	17,90	17,60	19,50	18,50	18,00	18,30	17,30	19,20
		D B8	18,10	13,60	16,20	14,60	16,80	19,30	17,60	18,10	21,90			
		E B8	19,70	15,50	17,30	18,80	18,50	19,70	22,70	21,90	23,40			
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	E1	17,25	14,10	13,90	15,50	15,35	15,25	16,95	17,30	16,20	16,55	18,55	17,20
		E2	17,35	15,45	16,60	16,55	17,05	16,70	17,80	19,10	18,35	19,85	17,70	18,15
		E7	20,75	15,10	20,15	21,70	19,40	17,45	17,85	18,40	20,45	21,00	18,05	18,40
		E8	20,35	14,00	15,35	18,45	17,40	17,95	18,20	19,50	17,35	19,40	19,00	18,75
		E3	20,05	17,35	16,00	18,75	19,60	20,10	18,25	18,85	18,95	14,80	18,05	19,45
		E4	19,25	15,90	16,90	18,40	18,65	18,50	19,35	18,70	17,50	19,95	19,45	19,75
		E5	20,95	19,70	14,00	18,35	18,80	18,20	19,50	18,50	18,25	18,40	17,20	19,65
		B8	18,90	14,55	16,75	16,70	17,65	19,50	20,15	20,00	22,65			
[3]	DIFERENÇA DA PIC EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	E1	0,00	-3,15	-3,35	-1,75	-1,90	-2,00	-0,30	0,05	-1,05	-0,70	1,30	-0,05
		E2	0,00	-1,90	-0,75	-0,80	-0,30	-0,65	0,45	1,75	1,00	2,50	0,35	0,80
		E7	0,00	-5,65	-0,60	0,95	-1,35	-3,30	-2,90	-2,35	-0,30	0,25	-2,70	-2,35
		E8	0,00	-6,35	-5,00	-1,90	-2,95	-2,40	-2,15	-0,85	-3,00	-0,95	-1,35	-1,60
		E3	0,00	-2,70	-4,05	-1,30	-0,45	0,05	-1,80	-1,20	-1,10	-5,25	-2,00	-0,60
		E4	0,00	-3,35	-2,35	-0,85	-0,60	-0,75	0,10	-0,55	-1,75	0,70	0,20	0,50
		E5	0,00	-1,25	-6,95	-2,60	-2,15	-2,75	-1,45	-2,45	-2,70	-2,55	-3,75	-1,30
		B8	0,00	-4,35	-2,15	-2,20	-1,25	0,60	1,25	1,10	3,75			
[4]	M.		0,00	-3,59	-3,15	-1,31	-1,37	-1,40	-0,85	-0,56	-0,64	-0,86	-1,14	-0,66
	D.P.		0,00	1,77	2,16	1,11	0,92	1,41	1,44	1,50	2,19	2,49	1,83	1,15
	E.P.M.		0,00	0,66	0,81	0,40	0,35	0,44	0,44	0,51	0,49	0,94	0,69	0,44
	P			0,002	0,005	0,933	0,349	0,495	0,76	0,67	0,72	0,92	0,55	0,61

TABELA 3-D. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de vasopressina (10,00 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D E3	23,60	14,00	13,00	15,90	16,50	18,30	19,50	22,00	21,70	22,00	25,00	26,60
		E	22,00	14,70	13,10	13,90	15,90	17,60	17,10	20,70	18,10	18,50	20,90	22,40
		D E4	18,00	12,20	13,10	13,50	14,20	16,10	15,70	17,00	22,00	20,80	19,00	19,90
		E	18,50	12,80	12,50	12,80	14,20	16,60	16,80	19,90	21,70	19,90	18,70	20,70
		D E5	16,10	14,40	14,40	15,10	17,60	22,50	24,00	25,00	22,00	20,70	21,40	24,00
		E	17,10	13,80	13,60	13,90	14,40	19,20	16,50	22,90	20,40	23,40	20,90	24,10
		D E6	21,10	13,60	13,10	15,90	16,50	20,70	19,50	18,90	18,80	20,40	20,00	18,70
		E	19,10	15,10	16,10	15,50	17,00	20,80	21,70	19,30	19,70	21,20	20,00	20,00
		D E1	20,90	12,00	13,10	12,80	15,10	15,50	14,60	16,30	16,50	16,50	18,50	15,70
		E	21,90	12,20	14,40	13,00	15,50	16,10	13,80	15,50	16,50	18,00	18,10	15,70
		D E2	17,40	12,30	13,10	15,10	14,00	17,00	14,60	17,60	16,20	17,10	17,10	16,10
		E	17,30	12,20	12,00	14,00	13,10	16,40	14,90	16,80	16,00	17,00	15,50	15,90
		D E7	16,20	12,30	12,20	13,60	13,80	14,40	14,80	17,10	18,10	19,30	18,30	15,90
		E	15,30	12,30	11,40	13,10	14,40	16,10	19,00	17,60	18,10	19,00	18,10	15,90
		D E8	20,00	12,70	15,30	17,00	17,90	20,70	20,10	18,00	19,50	20,90	17,40	19,90
		E	18,50	13,90	16,10	15,50	18,50	20,70	21,10	16,30	18,70	19,20	17,60	19,10
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	E3	22,80	14,35	13,05	14,90	16,20	17,95	18,30	21,35	19,90	20,25	22,95	24,50
		E4	18,25	12,50	12,80	13,15	14,20	16,35	16,25	18,45	21,85	20,35	18,85	20,30
		E5	16,60	14,10	14,00	14,50	16,00	20,85	20,25	23,95	21,20	22,05	21,15	24,05
		E6	20,10	14,35	14,60	15,70	16,75	20,75	20,60	19,10	19,25	20,80	20,00	19,35
		E1	21,40	12,10	13,75	12,90	15,30	15,80	14,20	15,90	16,50	17,25	18,30	15,70
		E2	17,35	12,25	12,55	14,55	13,55	16,70	14,75	17,20	16,10	17,05	16,30	16,00
		E7	15,75	12,30	11,80	13,35	14,10	15,25	16,90	17,35	18,10	19,15	18,20	15,90
		E8	19,25	13,30	15,70	16,25	18,20	20,70	20,60	17,15	19,10	20,05	17,50	19,50
[3]	DIFERENÇA DA PIC EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	E3	0,00	-8,45	-9,75	-7,90	-6,60	-4,85	-4,50	-1,45	-2,90	-2,55	0,15	1,70
		E4	0,00	-5,75	-5,45	-5,10	-4,05	-1,90	-2,00	0,20	3,60	2,10	0,60	2,05
		E5	0,00	-2,50	-2,60	-2,10	-0,60	4,25	3,65	7,35	4,60	5,45	4,55	7,45
		E6	0,00	-5,75	-5,50	-4,40	-3,35	0,65	0,50	-1,00	-0,85	0,70	-0,10	-0,75
		E1	0,00	-9,30	-7,65	-8,50	-6,10	-5,60	-7,20	-5,50	-4,90	-4,15	-3,10	-5,70
		E2	0,00	-5,10	-4,80	-2,80	-3,80	-0,65	-2,60	-0,15	-1,25	-0,30	-1,05	-1,35
		E7	0,00	-3,45	-3,95	-2,40	-1,65	-0,50	1,15	1,60	2,35	3,40	2,45	0,15
		E8	0,00	-5,95	-3,55	-3,00	-1,05	1,45	1,35	-2,10	-0,15	0,80	-1,75	0,25
[4]	M. D.P. E.P.M. P		0,00	-5,78	-5,41	-4,53	-3,40	-0,89	-1,21	-0,13	0,06	0,68	0,22	0,47
			0,00	2,27	2,32	2,49	2,22	3,24	3,54	3,67	3,26	3,09	2,41	3,70
			0,00	0,80	0,82	0,88	0,79	1,14	1,25	1,30	1,15	1,09	0,85	1,31
			<0,001	<0,001	0,008	0,018	0,977	0,991	0,583	0,458	0,366	0,780	0,835	

TABELA 3-E. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D E3	22,90	15,40	11,10	12,70	13,10	18,50	18,50	17,90	15,40	15,90	16,80	17,00
		E	19,50	12,10	10,00	12,70	12,00	15,50	17,60	19,50	16,10	17,90	19,70	19,50
		D E4	20,90	14,90	10,80	11,40	11,80	16,20	15,40	19,30	18,50	16,10	18,70	18,30
		E	24,00	12,00	11,40	12,10	13,00	16,20	17,60	19,70	16,50	16,80	18,90	19,90
		D E5	17,10	13,10	10,40	12,10	13,80	18,00	16,60	19,50	19,50	20,00	19,70	19,70
		E	19,70	18,30	9,90	11,60	11,60	13,30	17,00	18,70	19,50	16,60	19,70	19,70
		D E6	22,90	15,30	11,80	12,20	13,00	17,60	18,80	19,50	16,40	16,40	20,50	17,40
		E	20,30	12,20	12,00	12,20	13,50	16,50	18,70	20,40	17,30	15,70	19,10	17,60
		D E1	19,20	9,00	10,40	11,10	13,10	14,80	14,20	14,20	15,90	18,50	17,00	15,10
		E	17,00	8,20	10,00	11,10	12,50	13,30	13,90	13,80	15,70	16,80	16,30	15,90
		D E2	17,10	12,30	11,40	12,50	13,90	16,20	16,80	19,50	18,50	19,50	18,30	18,70
		E	19,00	12,00	11,10	12,10	13,00	15,90	16,10	20,80	19,50	20,00	20,90	19,00
		D E7	16,20	9,40	12,20	11,60	10,90	17,10	16,60	20,30	18,80	20,10	20,70	19,50
		E	16,40	11,80	12,20	11,90	11,10	15,90	16,60	17,60	19,20	19,70	19,20	19,90
		D E8	19,20	10,80	12,50	12,10	14,40	17,60	20,80	19,20	20,70	18,70	20,10	21,40
		E	19,50	10,20	12,20	13,10	18,50	19,50	19,00	20,90	21,40	19,80	20,00	21,40
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	E3	21,20	13,75	10,55	12,70	12,55	17,00	18,05	18,70	15,75	16,90	18,25	18,25
		E4	22,45	13,45	11,10	11,75	12,40	16,20	16,50	19,50	17,50	16,45	18,80	19,10
		E5	18,40	15,70	10,15	11,85	12,70	15,65	16,80	19,10	19,50	18,30	19,70	19,70
		E6	21,60	13,75	11,90	12,20	13,25	17,05	18,75	19,95	16,85	16,05	19,80	17,50
		E1	18,10	8,60	10,20	11,10	12,80	14,05	14,05	14,00	15,80	17,65	16,65	15,50
		E2	18,05	12,15	11,25	12,30	13,45	16,05	16,45	20,15	19,00	19,75	19,60	18,85
		E7	16,30	10,60	12,20	11,75	11,00	16,50	16,60	18,95	19,00	19,90	19,95	19,70
		E8	19,35	10,50	12,35	12,60	16,45	18,55	19,90	20,05	21,05	19,25	20,05	21,40
[3]	DIFERENÇA DA PIC EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	E3	0,00	-7,45	-10,65	-8,50	-8,65	-4,20	-3,15	-2,50	-5,45	-4,30	-2,95	-2,95
		E4	0,00	-9,00	-11,35	-10,70	-10,05	-6,25	-5,95	-2,95	-4,95	-6,00	-3,65	-3,35
		E5	0,00	-2,70	-8,25	-6,55	-5,70	-2,75	-1,60	0,70	1,10	-0,10	1,30	1,30
		E6	0,00	-7,85	-9,70	-9,40	-8,35	-4,55	-2,85	-1,65	-4,75	-5,55	-1,80	-4,10
		E1	0,00	-9,50	-7,90	-7,00	-5,30	-4,05	-4,05	-4,10	-2,30	-0,45	-1,45	-2,60
		E2	0,00	-5,90	-6,80	-5,75	-4,60	-2,00	-1,60	2,10	0,95	1,70	1,55	0,80
		E7	0,00	-5,70	-4,10	-4,55	-5,30	0,20	0,30	2,65	2,70	3,60	3,65	3,40
		E8	0,00	-8,85	-7,00	-6,75	-2,90	-0,80	0,55	0,70	1,70	-0,10	0,70	2,05
[4]	M. D.P. E.P.M. P		0,00	-7,12	-8,22	-7,40	-6,36	-3,05	-2,29	-0,63	-1,38	-1,40	-0,33	-0,68
			0,00	2,26	2,34	2,01	2,41	2,13	2,18	2,50	3,36	3,50	2,52	2,88
			0,00	0,80	0,83	0,71	0,85	0,75	0,77	0,88	1,19	1,24	0,89	1,02
				<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,038	0,43	0,75	0,86	0,670	0,940	0,65

4.2.2. Efeitos após injeção de desmopressina:

Não se observaram alterações na PIO após administração endovenosa de desmopressina nas doses 0,01 - 100,00 µg (Gráfico 3-B).

As tabelas 3-F, 3-G, 3-H e 3-I apresentam os valores absolutos da PIO em cada olho, as médias das PIOs dos dois olhos em cada coelho e as diferenças em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo, após injeções endovenosas de desmopressina, nas doses respectivas de 0,10; 1,00; 10,00 e 100,00 µg. A análise estatística revelou que não houve diferença significativa entre as médias das diferenças de PIO em relação aos valores iniciais no grupo controle e nos grupos que receberam desmopressina, exceto por uma medida isolada observada 15 minutos após a injeção endovenosa de 0,10 µg.

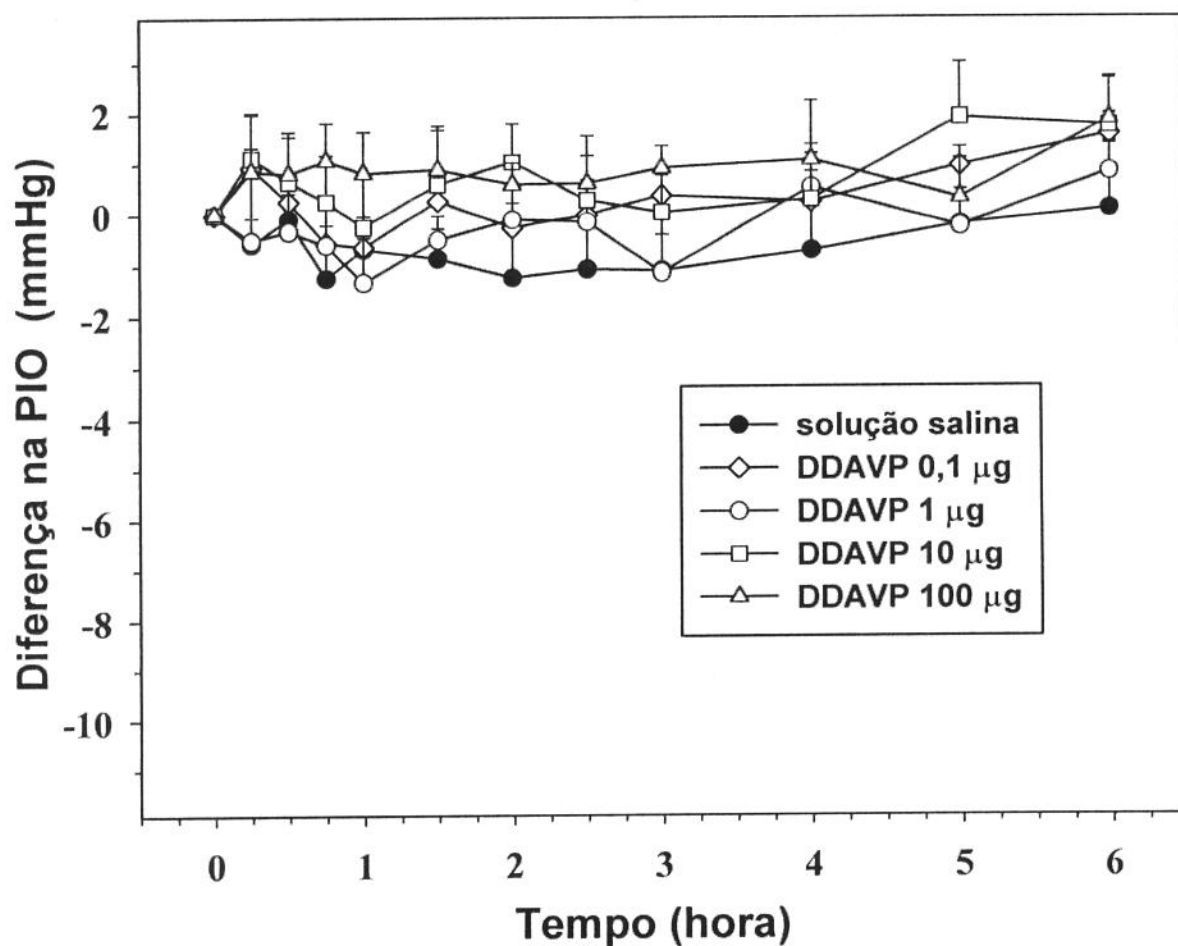


Gráfico 3-B. Efeitos da injeção endovenosa de desmopressina (DDAVP) na pressão intra-ocular (PIO) de coelhos. Os valores correspondem à média das alterações da PIO em relação aos valores iniciais antes da injeção. Cada ponto do gráfico representa a média de 8 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média. Solução salina isotônica foi usada no grupo-controle.

TABELA 3-F. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de desmopressina (0,10 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio padrão (D.P.) e o erro padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	OD 4	18,00	21,40	21,70	20,00	20,90	20,00	20,90	17,60	20,90	19,50	19,50	21,20
		OE	19,20	20,00	18,80	18,70	18,90	18,90	18,50	17,30	18,80	18,90	18,80	21,40
		OD 5	19,00	20,10	19,70	17,60	17,90	18,80	18,80	20,30	20,40	19,90	20,10	21,70
		OE	18,30	19,70	18,90	16,60	17,00	19,20	17,40	20,80	20,30	18,10	19,10	19,50
		OD 6	21,90	20,90	19,70	19,90	18,90	19,50	19,50	20,80	19,90	17,60	20,00	20,30
		OE	19,90	19,20	20,10	18,90	18,10	19,50	19,10	21,10	19,50	17,10	19,30	19,50
		OD 7	18,80	20,70	20,30	19,10	19,70	20,80	20,30	18,90	20,00	17,90	20,00	19,90
		OE	17,90	20,70	20,00	18,50	20,00	20,00	19,50	17,90	20,30	18,10	18,80	18,70
		OD 9	18,10	20,00	18,50	17,60	18,10	19,50	17,10	17,00	18,00	20,50	19,50	19,70
		OE	17,60	18,50	17,60	16,60	16,80	19,50	16,80	17,60	16,60	19,40	19,30	19,30
		OD 10	17,60	17,90	17,60	15,90	16,10	17,00	15,90	17,90	16,60	18,50	18,30	20,10
		OE	17,40	19,20	17,10	15,90	16,40	16,80	16,60	17,40	18,00	19,20	20,70	19,10
		OD 11	20,50	20,50	19,50	19,50	18,50	21,60	17,60	18,10	18,90	20,50	20,40	22,50
		OE	19,50	19,10	20,00	19,20	19,70	17,90	18,90	18,50	20,10	20,00	23,60	22,20
		OD 12	18,80	18,50	17,60	18,50	16,30	17,60	20,70	19,50	18,90	19,00	19,10	20,00
		OE	18,30	19,50	17,90	19,50	17,40	18,50	19,10	20,00	19,50	20,50	19,50	20,80
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	4	18,60	20,70	20,25	19,35	19,90	19,45	19,70	17,45	19,85	19,20	19,15	21,30
		5	18,65	19,90	19,30	17,10	17,45	19,00	18,10	20,55	20,35	19,00	19,60	20,60
		6	20,90	20,05	19,90	19,40	18,50	19,50	19,30	20,95	19,70	17,35	19,65	19,90
		7	18,35	20,70	20,15	18,80	19,85	20,40	19,90	18,40	20,15	18,00	19,40	19,30
		9	17,85	19,25	18,05	17,10	17,45	19,50	16,95	17,30	17,30	19,95	19,40	19,50
		10	17,50	18,55	17,35	15,90	16,25	16,90	16,25	17,65	17,30	18,85	19,50	19,60
		11	20,00	19,80	19,75	19,35	19,10	19,75	18,25	18,30	19,50	20,25	22,00	22,35
		12	18,55	19,00	17,75	19,00	16,85	18,05	19,90	19,75	19,20	19,75	19,30	20,40
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	4	0,00	2,10	1,65	0,75	1,30	0,85	1,10	-1,15	1,25	0,60	0,55	2,70
		5	0,00	1,25	0,65	-1,55	-1,20	0,35	-0,55	1,90	1,70	0,35	0,95	1,95
		6	0,00	-0,85	-1,00	-1,50	-2,40	-1,40	-1,60	0,05	-1,20	-3,55	-1,25	-1,00
		7	0,00	2,35	1,80	0,45	1,50	2,05	1,55	0,05	1,80	-0,35	1,05	0,95
		9	0,00	1,40	0,20	-0,75	-0,40	1,65	-0,90	-0,55	-0,55	2,10	1,55	1,65
		10	0,00	1,05	-0,15	-1,60	-1,25	-0,60	-1,25	0,15	-0,20	1,35	2,00	2,10
		11	0,00	-0,20	-0,25	-0,65	-0,90	-0,25	-1,75	-1,70	-0,50	0,25	2,00	2,35
		12	0,00	0,45	-0,80	0,45	-1,70	-0,50	1,35	1,20	0,65	1,20	0,75	1,85
[4]	M. D.P. E.P.M. P	M.	0,00	0,94	0,26	-0,55	-0,63	0,27	-0,26	-0,01	0,37	0,24	0,95	1,57
		D.P.	0,00	1,10	1,04	0,98	1,38	1,18	1,37	1,17	1,14	1,71	1,04	1,16
		E.P.M.	0,00	0,39	0,37	0,35	0,49	0,42	0,49	0,41	0,40	0,60	0,37	0,41
		P		0,033	0,590	0,341	0,964	0,144	0,426	0,361	0,194	0,431	0,389	0,289

TABELA 3-G. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de desmopressina (1,00 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio padrão (D.P.) e o erro padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	OD C1	18,10	19,10	18,10	19,10	18,70	19,50	20,40	18,70	17,30	20,50	19,90	21,20
		OE	17,90	21,10	18,00	18,90	17,60	18,70	19,50	20,10	19,00	19,90	19,00	20,30
		OD C2	19,20	21,70	22,50	20,10	20,30	17,60	19,70	21,10	20,70	21,40	20,70	21,20
		OE	19,10	20,90	22,00	21,40	21,10	21,10	20,00	23,30	20,90	20,90	21,90	19,50
		OD C3	20,00	21,70	19,20	20,10	19,70	19,30	19,70	19,70	18,50	21,90	20,70	21,60
		OE	22,20	22,20	22,70	22,40	22,40	21,70	20,40	22,40	19,70	23,90	21,20	22,70
		OD C4	23,80	19,70	19,90	19,50	20,30	20,70	21,90	20,10	19,70	21,10	20,50	20,50
		OE	21,40	20,50	21,40	20,40	19,90	20,10	22,40	21,40	23,60	21,10	21,10	22,00
		OD C5	23,40	15,50	18,50	19,50	17,60	20,40	20,10	20,10	18,30	21,10	20,00	22,50
		OE	21,40	17,90	20,30	20,40	19,70	22,00	20,10	20,30	19,90	22,00	20,10	22,00
		OD C6	19,20	20,80	20,40	18,50	17,00	19,70	19,70	19,10	18,50	19,50	19,70	21,20
		OE	21,40	20,00	20,30	19,70	17,00	20,40	22,00	19,00	17,30	20,10	19,30	22,40
		OD 9	17,00	17,40	19,70	16,40	17,90	16,40	16,40	16,80	16,40	18,70	16,60	17,40
		OE	15,90	17,40	18,30	16,40	17,60	16,60	18,30	17,10	16,80	18,50	16,60	17,00
		OD 10	16,80	17,00	18,10	16,40	17,00	18,90	15,30	15,50	18,80	17,60	17,30	18,30
		OE	16,80	16,30	15,70	15,90	15,30	19,30	16,60	18,30	18,70	18,30	16,80	18,30
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	C1	18,00	20,10	18,05	19,00	18,15	19,10	19,95	19,40	18,15	20,20	19,45	20,75
		C2	19,15	21,30	22,25	20,75	20,70	19,35	19,85	22,20	20,80	21,15	21,30	20,35
		C3	21,10	21,95	20,95	21,25	21,05	20,50	20,05	21,05	19,10	22,90	20,95	22,15
		C4	22,60	20,10	20,65	19,95	20,10	20,40	22,15	20,75	21,65	21,10	20,80	21,25
		C5	22,40	16,70	19,40	19,95	18,65	21,20	20,10	20,20	19,10	21,55	20,05	22,25
		C6	20,30	20,40	20,35	19,10	17,00	20,05	20,85	19,05	17,90	19,80	19,50	21,80
		9	16,45	17,40	19,00	16,40	17,75	16,50	17,35	16,95	16,60	18,60	16,60	17,20
		10	16,80	16,65	16,90	16,15	16,15	19,10	15,95	16,90	18,75	17,95	17,05	18,30
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	C1	0,00	2,10	0,05	1,00	0,15	1,10	1,95	1,40	0,15	2,20	1,45	2,75
		C2	0,00	2,15	3,10	1,60	1,55	0,20	0,70	3,05	1,65	2,00	2,15	1,20
		C3	0,00	0,85	-0,15	0,15	-0,05	-0,60	-1,05	-0,05	-2,00	1,80	-0,15	1,05
		C4	0,00	-2,50	-1,95	-2,65	-2,50	-2,20	-0,45	-1,85	-0,95	-1,50	-1,80	-1,35
		C5	0,00	-5,70	-3,00	-2,45	-3,75	-1,20	-2,30	-2,20	-3,30	-0,85	-2,35	-0,15
		C6	0,00	0,10	0,05	-1,20	-3,30	-0,25	0,55	-1,25	-2,40	-0,50	-0,80	1,50
		9	0,00	0,95	2,55	-0,05	1,30	0,05	0,90	0,50	0,15	2,15	0,15	0,75
		10	0,00	-0,15	0,10	-0,65	-0,65	2,30	-0,85	0,10	1,95	1,15	0,25	1,50
[4]	M. D.P. E.P.M. P		0,00	-0,28	0,09	-0,53	-0,91	-0,07	-0,07	-0,04	-0,59	0,81	-0,14	0,91
			0,00	2,64	2,03	1,52	2,04	1,37	1,35	1,75	1,90	1,51	1,52	1,22
			0,00	0,93	0,72	0,54	0,72	0,49	0,48	0,62	0,67	0,54	0,54	0,43
				0,786	0,841	0,397	0,810	0,326	0,343	0,410	0,680	0,205	0,957	0,554

TABELA 3-H. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de desmopressina (10,00 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	OD E1	21.20	16.60	17.90	16.10	15.50	17.60	19.90	15.30	17.60	16.30	24.60	17.90
		OE	15.10	15.30	16.60	15.70	14.80	17.30	17.00	14.90	16.50	16.30	19.50	18.10
		OD E2	20.10	21.40	18.10	17.10	17.60	18.50	19.50	18.80	17.40	17.40	18.50	19.00
		OE	20.30	18.00	17.60	16.80	13.10	16.40	17.30	21.40	17.10	17.60	18.50	20.70
		OD E3	23.60	22.20	20.70	24.20	22.00	22.00	25.60	23.90	23.60	22.40	25.40	24.90
		OE	22.90	22.00	20.40	20.70	22.00	21.60	23.00	23.30	23.40	22.70	26.70	26.30
		OD E4	18.00	17.40	19.50	20.10	18.10	17.30	17.60	17.30	18.50	16.60	19.00	20.50
		OE	17.60	18.00	19.10	21.60	17.60	17.30	17.90	18.70	19.50	17.00	18.10	17.40
		OD E5	19.20	24.50	22.40	24.00	24.30	28.30	24.30	23.40	23.00	26.20	26.20	24.90
		OE	19.10	23.00	19.50	20.90	19.50	24.60	23.00	22.20	23.00	23.60	24.00	25.60
		OD E6	21.40	21.90	20.70	18.30	19.90	18.50	19.20	17.40	16.80	18.10	18.50	20.50
		OE	18.90	22.40	20.30	18.10	20.50	20.70	19.10	16.30	17.00	17.90	18.80	17.40
		OD E7	13.80	17.00	17.30	14.70	16.10	16.30	17.00	15.50	13.90	18.50	19.50	17.40
		OE	12.20	16.30	15.90	14.60	16.50	17.30	15.90	16.60	14.80	15.70	17.90	19.00
		OD E8	17.60	20.70	21.70	20.30	18.90	19.20	21.20	20.30	19.70	20.90	18.20	18.00
		OE	18.70	21.10	22.50	20.70	19.50	16.40	18.80	18.90	18.30	17.10	16.80	20.00
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	E1	18.15	15.95	17.25	15.90	15.15	17.45	18.45	15.10	17.05	16.30	22.05	18.00
		E2	20.20	19.70	17.85	16.95	15.35	17.45	18.40	20.10	17.25	17.50	18.50	19.85
		E3	23.25	22.10	20.55	22.45	22.00	21.80	24.30	23.60	23.50	22.55	26.05	25.60
		E4	17.80	17.70	19.30	20.85	17.85	17.30	17.75	18.00	19.00	16.80	18.55	18.95
		E5	19.15	23.75	20.95	22.45	21.90	26.45	23.65	22.80	23.00	24.90	25.10	25.25
		E6	20.15	22.15	20.50	18.20	20.20	19.60	19.15	16.85	16.90	18.00	18.65	18.95
		E7	13.00	16.65	16.60	14.65	16.30	16.80	16.45	16.05	14.35	17.10	18.70	18.20
		E8	18.15	20.90	22.10	20.50	19.20	17.80	20.00	19.60	19.00	19.00	17.50	19.00
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	E1	0.00	-2.20	-0.90	-2.25	-3.00	-0.70	0.30	-3.05	-1.10	-1.85	3.90	-0.15
		E2	0.00	-0.50	-2.35	-3.25	-4.85	-2.75	-1.80	-0.10	-2.95	-2.70	-1.70	-0.35
		E3	0.00	-1.15	-2.70	-0.80	-1.25	-1.45	1.05	0.35	0.25	-0.70	2.80	2.35
		E4	0.00	-0.10	1.50	3.05	0.05	-0.50	-0.05	0.20	1.20	-1.00	0.75	1.15
		E5	0.00	4.60	1.80	3.30	2.75	7.30	4.50	3.65	3.85	5.75	5.95	6.10
		E6	0.00	2.00	0.35	-1.95	0.05	-0.55	-1.00	-3.30	-3.25	-2.15	-1.50	-1.20
		E7	0.00	3.65	3.60	1.65	3.30	3.80	3.45	3.05	1.35	4.10	5.70	5.20
		E8	0.00	2.75	3.95	2.35	1.05	-0.35	1.85	1.45	0.85	0.85	-0.65	0.85
[4]	M. D.P. E.P.M. P	M.	0.00	1.13	0.66	0.26	-0.24	0.60	1.04	0.28	0.03	0.29	1.91	1.74
		D.P.	0.00	2.46	2.52	2.62	2.76	3.29	2.15	2.52	2.37	3.09	3.12	2.65
		E.P.M.	0.00	0.87	0.89	0.93	0.97	1.16	0.76	0.89	0.84	1.09	1.10	0.94
		P		0.113	0.482	0.196	0.718	0.284	0.108	0.342	0.403	0.514	0.225	0.314

TABELA 3-I. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa de desmopressina (100,00 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes.

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	OD E1	15.50	18.50	19.30	18.50	19.70	18.30	17.10	16.10	16.50	18.80	17.40	18.30
		OE	15.40	18.30	19.50	18.90	17.60	17.30	16.30	17.00	16.30	17.00	15.90	18.00
		OD E2	14.90	18.80	17.30	17.00	17.10	18.80	15.10	15.10	15.70	18.00	15.70	18.70
		OE	13.80	19.50	16.50	16.60	16.60	15.70	14.90	16.60	15.10	18.50	14.70	18.50
		OD E3	19.00	19.70	20.10	21.00	21.20	21.40	22.90	24.20	20.90	24.90	21.40	21.70
		OE	21.20	19.90	20.90	21.20	20.90	20.70	21.20	23.90	21.70	24.20	22.20	22.00
		OD E4	18.80	17.00	19.00	19.30	19.30	19.00	20.00	18.80	23.00	18.50	18.30	20.50
		OE	23.00	18.90	21.40	20.30	20.80	20.70	21.70	20.10	23.30	20.70	19.70	20.80
		OD E6	19.90	18.80	18.00	19.10	17.60	17.00	18.50	18.70	20.10	17.60	18.10	18.30
		OE	19.70	18.30	19.20	20.40	17.60	18.80	18.80	18.80	20.30	17.30	18.70	19.20
		OD E7	14.90	15.40	15.40	14.40	15.30	16.50	15.10	17.00	16.40	16.50	17.60	18.30
		OE	15.70	18.10	14.20	14.80	17.30	16.30	17.10	17.60	17.00	15.90	18.50	19.20
		OD E8	18.80	20.00	19.70	20.20	20.30	21.40	19.50	17.10	18.10	18.30	18.30	19.90
		OE	18.70	20.10	20.10	19.70	19.50	19.90	19.30	16.80	17.60	18.10	17.10	21.90
		OD D5	21.40	22.20	22.70	21.60	21.40	17.60	23.40	20.90	20.30	20.10	20.10	19.50
		OE	22.00	20.50	21.90	22.00	20.80	19.30	22.90	20.50	20.00	19.50	20.70	20.80
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	E1	15.45	18.40	19.40	18.70	18.65	17.80	16.70	16.55	16.40	17.90	16.65	18.15
		E2	14.35	19.15	16.90	16.80	16.85	17.25	15.00	15.85	15.40	18.25	15.20	18.60
		E3	20.10	19.80	20.50	21.10	21.05	21.05	22.05	24.05	21.30	24.55	21.80	21.85
		E4	20.90	17.95	20.20	19.80	20.05	19.85	20.85	19.45	23.15	19.60	19.00	20.65
		E6	19.80	18.55	18.60	19.75	17.60	17.90	18.65	18.75	20.20	17.45	18.40	18.75
		E7	15.30	16.75	14.80	14.60	16.30	16.40	16.10	17.30	16.70	16.20	18.05	18.75
		E8	18.75	20.05	19.90	19.95	19.90	20.65	19.40	16.95	17.85	18.20	17.70	20.90
		D5	21.70	21.15	21.40	20.65	20.45	18.75	21.35	18.85	18.95	19.10	18.60	20.70
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	E1	0.00	2.95	3.95	3.25	3.20	2.35	1.25	1.10	0.95	2.45	1.20	2.70
		E2	0.00	4.80	2.55	2.45	2.50	2.90	0.65	1.50	1.05	3.90	0.85	4.25
		E3	0.00	-0.30	0.40	1.00	0.95	0.95	1.95	3.95	1.20	4.45	1.70	1.75
		E4	0.00	-2.95	-0.70	-1.10	-0.85	-1.05	-0.05	-1.45	2.25	-1.30	-1.90	-0.25
		E6	0.00	-1.25	-1.20	-0.05	-2.20	-1.90	-1.15	-1.05	0.40	-2.35	-1.40	-1.05
		E7	0.00	1.45	-0.50	-0.70	1.00	1.10	0.80	2.00	1.40	0.90	2.75	3.45
		E8	0.00	1.30	1.15	1.20	1.15	1.90	0.65	-1.80	-0.90	-0.55	-1.05	2.15
		D5	0.00	-0.55	-0.30	-1.05	-1.25	-2.95	-0.35	-2.85	-2.75	-2.60	-3.10	-1.00
[4]	M.		0.00	0.68	0.67	0.63	0.56	0.41	0.47	0.18	0.45	0.61	-0.12	1.50
	D.P.		0.00	2.46	1.78	1.63	1.86	2.13	0.97	2.31	1.58	2.75	2.03	2.04
	E.P.M.		0.00	0.87	0.63	0.58	0.66	0.75	0.34	0.82	0.56	0.97	0.72	0.72
	P			0.235	0.369	0.043	0.203	0.207	0.157	0.365	0.197	0.362	0.949	0.353

4.2.3. Efeitos após injeção do antagonista dos receptores V_1 da vasopressina:

Comparado com a injeção de solução salina, a injeção endovenosa de 100,00 μg do antagonista dos receptores V_1 não alterou significativamente a PIO (Gráfico 4). A tabela 4-A mostra os valores absolutos da PIO em cada olho, as médias das PIOs dos dois olhos em cada coelho e as diferenças em relação aos valores iniciais após a injeção endovenosa do antagonista seletivo dos receptores V_1 , nos diversos intervalos de tempo. A análise estatística revelou que não houve diferença significativa quando compararam-se as médias das diferenças de PIO em relação aos valores iniciais, no grupo controle e no grupo que recebeu o antagonista seletivo dos receptores V_1 .

Contudo, a injeção endovenosa de 100,00 μg do antagonista V_1 seletivo bloqueou completamente a redução da PIO após a injeção endovenosa de 3,33 μg ou 10,00 μg de vasopressina (Gráfico 4). As tabelas 4-B e 4-C mostram os valores absolutos da PIO em cada olho, as médias das PIOs dos dois olhos em cada coelho e as diferenças em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo, após a injeção endovenosa de 100,00 μg do antagonista seletivo dos receptores V_1 , um minuto antes da injeção endovenosa de vasopressina nas doses de 3,33 μg e 10,00 μg . A análise estatística revelou que não houve diferença significativa quando se compararam os valores da diferença da PIO, em relação aos valores iniciais, entre o grupo controle e o grupo que recebeu o antagonista seletivo dos receptores V_1 antes da injeção endovenosa de vasopressina.

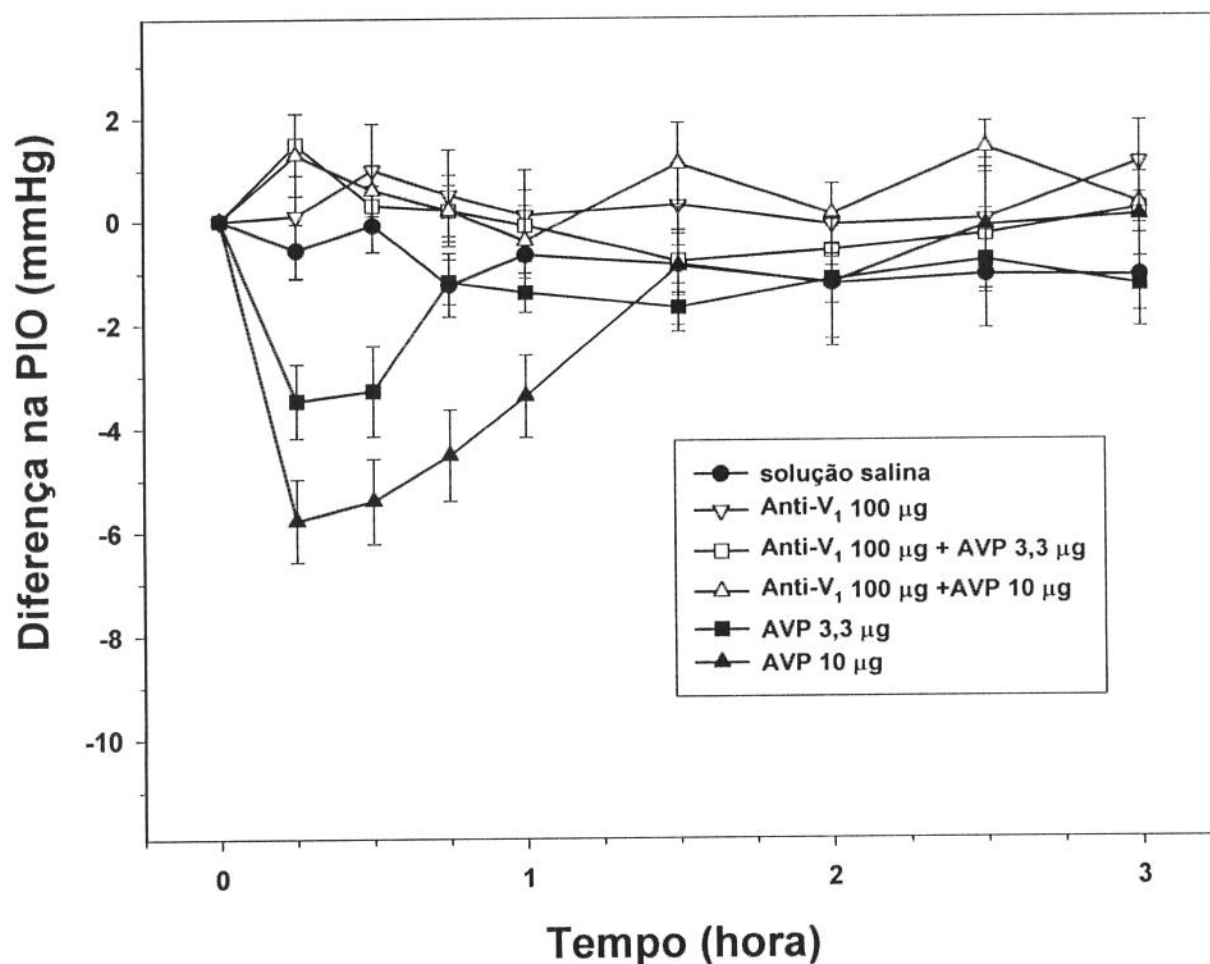


Gráfico 4. Alteração da pressão intra-ocular (PIO) após injeções endovenosas de arginina vasopressina (AVP) com e sem o pré-tratamento com um antagonista seletivo dos receptores V₁ (Anti-V₁). O antagonista (100,00 µg) foi administrado por via endovenosa 1 minuto antes da injeção de 3,33 µg ou 10,00 µg de arginina vasopressina. Os valores correspondem à média das alterações dos valores da PIO em relação aos valores iniciais antes da injeção. Os dados referentes à AVP apresentados no Gráfico 4 são os mesmos apresentados no Gráfico 3. Cada ponto do gráfico representa a média de 8-9 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média.

TABELA 4-A. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa do antagonista V1 (100,00 µg) em coelhos [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial do grupo tratado com o antagonista dos receptores V1 foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)								
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D C2	23.80	23.00	22.90	22.00	21.90	23.30	21.70	26.20	24.30
		E C2	23.00	22.70	23.30	24.30	21.70	24.30	22.70	24.90	24.00
		D C3	20.90	19.30	20.70	20.50	20.80	21.40	21.40	19.00	21.10
		E C3	22.00	21.40	23.90	20.50	20.40	21.10	21.40	20.50	21.60
		D C4	23.40	21.70	26.00	22.20	19.90	19.70	22.90	21.60	23.40
		E C4	23.80	23.90	23.40	21.70	20.70	24.30	23.00	21.10	24.00
		D D1	17.60	22.50	22.20	20.70	21.20	20.10	20.90	20.80	20.10
		E D1	19.50	25.10	23.40	21.90	24.30	20.80	23.00	21.90	22.50
		D D2	18.00	21.60	19.10	19.20	20.00	22.20	18.90	19.90	18.80
		E D2	19.10	22.90	21.10	22.20	21.70	22.40	20.90	22.50	21.10
		D D3	22.00	16.20	17.60	17.60	20.00	18.10	17.60	16.30	19.50
		E D3	22.20	16.80	18.50	18.50	18.90	20.30	17.60	18.10	19.50
		D D4	18.10	17.30	20.50	21.90	19.50	17.60	17.60	18.50	18.90
		E D4	20.10	18.10	22.00	22.90	20.00	18.30	19.00	18.30	21.90
		D D5	17.00	18.80	20.50	20.70	20.00	19.50	19.50	19.30	23.30
		E D5	17.60	17.60	18.80	18.90	18.30	19.10	18.10	18.90	21.40
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	C2	23.40	22.85	23.10	23.15	21.80	23.80	22.20	25.55	24.15
		C3	21.45	20.35	22.30	20.50	20.60	21.25	21.40	19.75	21.35
		C4	23.60	22.80	24.70	21.95	20.30	22.00	22.95	21.35	23.70
		D1	18.55	23.80	22.80	21.30	22.75	20.45	21.95	21.35	21.30
		D2	18.55	22.25	20.10	20.70	20.85	22.30	19.90	21.20	19.95
		D3	22.10	16.50	18.05	18.05	19.45	19.20	17.60	17.20	19.50
		D4	19.10	17.70	21.25	22.40	19.75	17.95	18.30	18.40	20.40
		D5	17.30	18.20	19.65	19.80	19.15	19.30	18.80	19.10	22.35
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	C2	0.00	-0.55	-0.30	-0.25	-1.60	0.40	-1.20	2.15	0.75
		C3	0.00	-1.10	0.85	-0.95	-0.85	-0.20	-0.05	-1.70	-0.10
		C4	0.00	-0.80	1.10	-1.65	-3.30	-1.60	-0.65	-2.25	0.10
		D1	0.00	5.25	4.25	2.75	4.20	1.90	3.40	2.80	2.75
		D2	0.00	3.70	1.55	2.15	2.30	3.75	1.35	2.65	1.40
		D3	0.00	-5.60	-4.05	-4.05	-2.65	-2.90	-4.50	-4.90	-2.60
		D4	0.00	-1.40	2.15	3.30	0.65	-1.15	-0.80	-0.70	1.30
		D5	0.00	0.90	2.35	2.50	1.85	2.00	1.50	1.80	5.05
[4]	M.		0.00	0.05	0.99	0.47	0.07	0.28	-0.12	-0.02	1.08
	D.P.		0.00	3.33	2.43	2.61	2.62	2.19	2.34	2.81	2.23
	E.P.M.		0.00	1.18	0.86	0.92	0.93	0.77	0.83	0.99	0.79
	P			0.630	0.301	0.143	0.520	0.266	0.429	0.558	0.108

TABELA 4-B. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa do antagonista V1 (100,00 µg) em coelhos 1 minuto antes da injeção endovenosa de vasopressina (3,33 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial do grupo tratado com o antagonista dos receptores V1 e vasopressina foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)								
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D C2	22.00	23.00	22.50	22.00	21.30	18.00	20.90	18.70	20.50
		E C2	23.00	23.00	23.90	22.20	21.10	18.00	19.20	19.50	23.60
		D C3	18.70	17.90	18.50	20.50	19.50	19.00	18.50	20.40	18.50
		E C3	19.20	22.00	20.90	20.70	20.40	19.10	19.30	20.30	19.50
		D C4	21.70	20.50	19.10	20.10	18.50	18.00	20.50	20.30	20.80
		E C4	20.80	20.90	19.20	19.30	20.40	19.70	18.50	20.10	20.90
		D C5	20.10	21.70	19.30	19.50	18.50	21.10	19.70	20.00	19.50
		E C5	20.90	20.40	20.10	18.70	18.70	19.30	20.30	19.20	20.70
		D D3	19.20	21.60	19.90	17.90	20.70	19.10	17.60	18.70	22.90
		E D3	22.20	20.30	20.30	18.90	17.40	18.70	17.30	20.70	24.00
		D D4	17.10	19.50	17.60	19.20	17.10	17.30	17.60	18.50	18.00
		E D4	19.50	22.20	19.50	19.70	20.80	18.90	19.50	19.90	20.30
		D D5	18.30	19.10	19.20	19.00	16.40	18.00	18.80	19.20	17.60
		E D5	18.30	18.50	18.70	17.60	17.60	18.90	19.00	20.80	18.90
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	C2	22.50	23.00	23.20	22.10	21.20	18.00	20.05	19.10	22.05
		C3	18.95	19.95	19.70	20.60	19.95	19.05	18.90	20.35	19.00
		C4	21.25	20.70	19.15	19.70	19.45	18.85	19.50	20.20	20.85
		C5	20.50	21.05	19.70	19.10	18.60	20.20	20.00	19.60	20.10
		D3	20.70	20.95	20.10	18.40	19.05	18.90	17.45	19.70	23.45
		D4	18.30	20.85	18.55	19.45	18.95	18.10	18.55	19.20	19.15
		D5	18.30	18.80	18.95	18.30	17.00	18.45	18.90	20.00	18.25
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	C2	0.00	0.50	0.70	-0.40	-1.30	-4.50	-2.45	-3.40	-0.45
		C3	0.00	1.00	0.75	1.65	1.00	0.10	-0.05	1.40	0.05
		C4	0.00	-0.55	-2.10	-1.55	-1.80	-2.40	-1.75	-1.05	-0.40
		C5	0.00	0.55	-0.80	-1.40	-1.90	-0.30	-0.50	-0.90	-0.40
		D3	0.00	0.25	-0.60	-2.30	-1.65	-1.80	-3.25	-1.00	2.75
		D4	0.00	2.55	0.25	1.15	0.65	-0.20	0.25	0.90	0.85
		D5	0.00	0.50	0.65	0.00	-1.30	0.15	0.60	1.70	-0.05
[4]	M.		0.00	0.69	-0.16	-0.41	-0.90	-1.28	-1.02	-0.34	0.34
	D.P.		0.00	0.95	1.06	1.45	1.20	1.73	1.47	1.80	1.16
	E.P.M.		0.00	0.36	0.40	0.55	0.46	0.65	0.56	0.68	0.44
	P			0.068	0.910	0.333	0.780	0.640	0.875	0.680	0.233

TABELA 4-C. Valores da PIO em cada olho após injeção endovenosa do antagonista V1 (100,00 µg) em coelhos 1 minuto antes da injeção endovenosa de vasopressina (10,00 µg) [1]. Média dos valores da PIO nos dois olhos em cada coelho nos diversos intervalos de tempo [2]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e o valor da PIO inicial para cada coelho [3]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial do grupo tratado com o antagonista dos receptores V1 e vasopressina foram comparadas com aquelas do grupo-controle (Tabela 3-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)								
			0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3
[1]	PIO EM CADA OLHO (mmHg)	D C2	21.60	24.60	24.90	26.00	23.80	25.70	24.30	21.70	22.00
		E	20.50	26.20	21.10	18.10	24.60	26.20	24.70	23.60	23.30
		D C3	20.90	21.90	21.40	19.70	19.20	20.90	19.90	23.00	22.00
		E	19.70	23.30	23.00	20.40	19.10	21.70	20.90	23.30	19.50
		D C4	22.00	23.60	21.20	20.00	20.50	20.90	21.90	23.00	24.00
		E	20.80	22.20	20.10	24.00	21.70	23.40	20.00	22.00	23.60
		D C5	22.50	19.20	21.40	19.30	20.70	19.50	20.40	24.60	21.70
		E	23.60	21.10	20.90	23.00	21.20	19.90	23.40	22.00	22.90
		D D1	18.80	22.00	20.50	20.90	20.70	21.40	19.70	20.90	20.70
		E	18.70	23.90	20.50	20.90	20.10	23.60	21.70	23.80	22.20
		D D2	21.70	24.30	23.90	20.50	21.20	22.40	22.00	21.90	20.80
		E	22.50	24.60	24.90	24.20	22.00	27.20	23.40	24.00	22.00
		D D3	19.70	19.20	19.90	18.90	17.60	18.90	16.40	19.20	15.70
		E	19.00	21.40	20.70	20.70	19.50	19.70	17.60	19.90	17.90
		D D4	20.50	19.50	20.10	18.80	17.60	19.00	21.60	20.30	19.20
		E	22.50	21.20	21.10	19.70	16.80	23.90	23.00	21.90	22.20
		D D5	17.00	19.10	19.50	20.10	20.70	18.50	16.10	19.20	18.00
		E	18.90	16.50	17.00	18.30	17.00	16.50	15.10	19.70	18.30
[2]	PIO MÉDIA BILATERAL (mmHg)	C2	21.05	25.40	23.00	22.05	24.20	25.95	24.50	22.65	22.65
		C3	20.30	22.60	22.20	20.05	19.15	21.30	20.40	23.15	20.75
		C4	21.40	22.90	20.65	22.00	21.10	22.15	20.95	22.50	23.80
		C5	23.05	20.15	21.15	21.15	20.95	19.70	21.90	23.30	22.30
		D1	18.75	22.95	20.50	20.90	20.40	22.50	20.70	22.35	21.45
		D2	22.10	24.45	24.40	22.35	21.60	24.80	22.70	22.95	21.40
		D3	19.35	20.30	20.30	19.80	18.55	19.30	17.00	19.55	16.80
		D4	21.50	20.35	20.60	19.25	17.20	21.45	22.30	21.10	20.70
		D5	17.95	17.80	18.25	19.20	18.85	17.50	15.60	19.45	18.15
[3]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	C2	0.00	4.35	1.95	1.00	3.15	4.90	3.45	1.60	1.60
		C3	0.00	2.30	1.90	-0.25	-1.15	1.00	0.10	2.85	0.45
		C4	0.00	1.50	-0.75	0.60	-0.30	0.75	-0.45	1.10	2.40
		C5	0.00	-2.90	-1.90	-1.90	-2.10	-3.35	-1.15	0.25	-0.75
		D1	0.00	4.20	1.75	2.15	1.65	3.75	1.95	3.60	2.70
		D2	0.00	2.35	2.30	0.25	-0.50	2.70	0.60	0.85	-0.70
		D3	0.00	0.95	0.95	0.45	-0.80	-0.05	-2.35	0.20	-2.55
		D4	0.00	-1.15	-0.90	-2.25	-4.30	-0.05	0.80	-0.40	-0.80
		D5	0.00	-0.15	0.30	1.25	0.90	-0.45	-2.35	1.50	0.20
[4]	M.		0.00	1.27	0.62	0.14	-0.38	1.02	0.07	1.28	0.28
	D.P.		0.00	2.39	1.51	1.43	2.16	2.47	1.91	1.29	1.71
	E.P.M.		0.00	0.80	0.50	0.48	0.72	0.82	0.64	0.43	0.57
	P			0.076	0.342	0.090	0.774	0.091	0.306	0.049	0.234

4.3. INJEÇÕES INTRAVÍTREAS:

4.3.1. *Efeitos após injeção de vasopressina:*

Injeções intravítreas de vasopressina causaram redução da PIO. As alterações da PIO em relação aos valores iniciais estão apresentadas no gráfico 5. A tabela 5-A mostra os valores absolutos da PIO em cada olho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após injeção intravítrea de solução salina no olho contralateral (controle). Após discreta elevação (não significativa do ponto de vista estatístico), a injeção intravítrea de solução salina resultou em redução significativa da PIO em relação ao valor inicial. Reduções significativas da PIO foram constatadas 45 minutos após a injeção de solução salina e se mantiveram até o intervalo de 5 horas.

A tabela 5-B apresenta os valores absolutos da PIO em cada olho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após a injeção intravítrea de vasopressina (10,00 µg). Após a injeção intravítrea de vasopressina, uma redução estatisticamente significativa da PIO, quando comparada com o olho controle, surgiu aos 15 minutos. A redução máxima da PIO (em torno de 3 mmHg) foi alcançada 90 minutos após a injeção. Observaram-se reduções estatisticamente significativas da PIO até 2,5 horas após a injeção intravítrea de vasopressina.

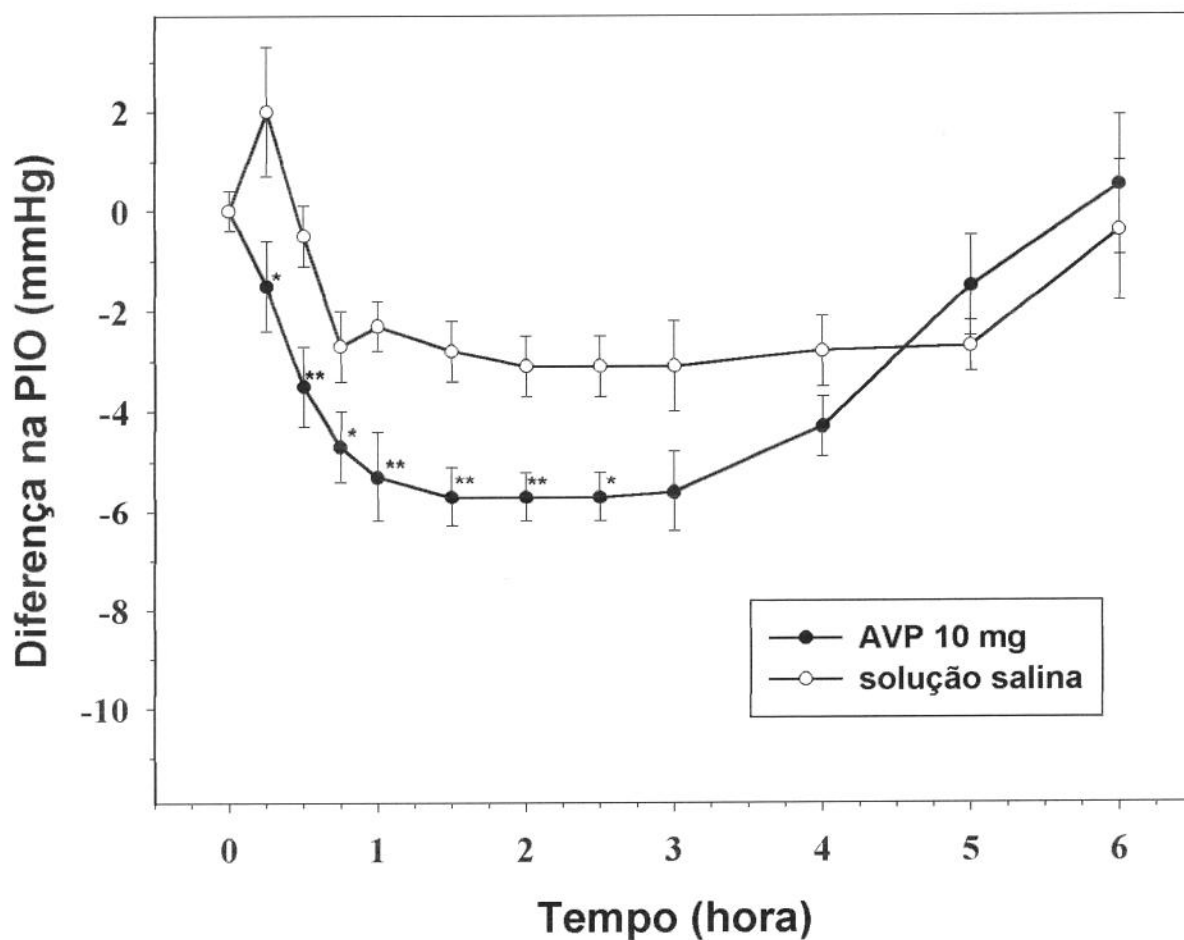


Gráfico 5. Efeito da injeção intravítrea de vasopressina (AVP) em coelhos . Os valores representam a média das alterações da PIO em relação aos valores iniciais antes da injeção. Cada ponto do gráfico representa a média de 6 coelhos. Solução salina isotônica foi usada como controle no olho contralateral. As barras representam o erro- padrão da média. Os valores de P estão representados por * ($P < 0.05$) e ** ($P < 0.01$) e se referem à comparação com o grupo-controle usando o teste t de Student.

TABELA 5-A. Valores da PIO após injeção intravítrea unilateral de solução salina (25 µl) [1]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada olho [2]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P correspondem aos níveis de significância estatística obtidos quando os valores médios da PIO em cada intervalo foram comparados com a PIO inicial média [3].

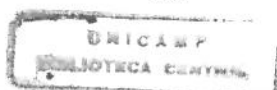
OLHO COELHO				TEMPO (hora)											
				0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO (mmHg)	E	4	18,50	20,10	18,70	16,10	18,10	17,60	16,30	20,90	19,70	18,80	17,60	22,40
		E	5	18,80	25,60	17,10	14,60	15,40	15,10	15,10	20,80	15,90	13,60	16,20	15,90
		E	8	18,10	16,60	17,00	13,90	15,90	13,80	13,00	17,10	13,30	14,40	13,80	14,70
		E	9	18,00	18,10	16,60	15,30	14,70	15,10	14,90	15,10	14,60	16,20	15,90	16,80
		E	10	17,60	21,90	19,00	17,00	16,80	16,80	17,60	14,60	15,10	16,40	16,50	16,80
		E	11	20,50	21,10	20,00	18,30	17,00	16,60	16,30	15,40	14,60	15,30	15,40	22,50
[2]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)		4	0,00	1,60	0,20	-2,40	-0,40	-0,90	-2,20	2,40	1,20	0,30	-0,90	3,90
			5	0,00	6,80	-1,70	-4,20	-3,40	-3,70	-3,70	2,00	-2,90	-5,20	-2,60	-2,90
			8	0,00	-1,50	-1,10	-4,20	-2,20	-4,30	-5,10	-1,00	-4,80	-3,70	-4,30	-3,40
			9	0,00	0,10	-1,40	-2,70	-3,30	-2,90	-3,10	-2,90	-3,40	-1,80	-2,10	-1,20
			10	0,00	4,30	1,40	-0,60	-0,80	-0,80	0,00	-3,00	-2,50	-1,20	-1,10	-0,80
			11	0,00	0,60	-0,50	-2,20	-3,50	-3,90	-4,20	-5,10	-5,90	-5,20	-5,10	2,00
[3]	M. D.P. E.P.M. P			0,00	1,98	-0,52	-2,72	-2,27	-2,75	-3,05	-1,27	-3,05	-2,80	-2,68	-0,40
				0,00	3,04	1,16	1,36	1,38	1,54	1,79	2,99	2,44	2,26	1,70	2,84
				0,00	1,24	0,47	0,56	0,56	0,63	0,73	1,22	0,99	0,92	0,69	1,16
					0,141	0,300	0,001	0,002	0,001	0,002	0,323	0,012	0,013	0,003	0,737

TABELA 5-B. Valores da PIO após injeção intravítrea unilateral de vasopressina (10,00 µg / 25 µl) [1]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada olho [2]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (olhos contralaterais, Tabela 5-A) nos intervalos de tempo correspondentes [4].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO (mmHg)	D 4	18,30	17,10	15,40	16,80	13,80	13,80	13,60	15,90	15,10	16,50	20,80	22,00
		D 5	20,00	19,10	17,40	14,80	16,40	14,60	14,40	16,20	14,60	13,10	15,90	19,20
		D 8	17,60	17,00	16,50	13,00	13,30	13,00	12,20	13,90	13,00	14,40	16,40	19,30
		D 9	18,50	16,10	13,10	12,30	11,10	11,10	11,10	10,30	9,90	13,80	18,30	19,70
		D 10	17,00	13,10	12,20	12,50	10,30	11,10	12,00	11,10	11,80	12,30	13,80	12,20
		D 11	19,20	18,80	14,80	13,10	13,60	12,50	13,00	12,50	12,20	14,60	16,10	21,20
[2]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	4	0,00	-1,20	-2,90	-1,50	-4,50	-4,50	-4,70	-2,40	-3,20	-1,80	2,50	3,70
		5	0,00	-0,90	-2,60	-5,20	-3,60	-5,40	-5,60	-3,80	-5,40	-6,90	-4,10	-0,80
		8	0,00	-0,60	-1,10	-4,60	-4,30	-4,60	-5,40	-3,70	-4,60	-3,20	-1,20	1,70
		9	0,00	-2,40	-5,40	-6,20	-7,40	-7,40	-7,40	-8,20	-8,60	-4,70	-0,20	1,20
		10	0,00	-3,90	-4,80	-4,50	-6,70	-5,90	-5,00	-5,90	-5,20	-4,70	-3,20	-4,80
		11	0,00	-0,40	-4,40	-6,10	-5,60	-6,70	-6,20	-6,70	-7,00	-4,60	-3,10	2,00
[3]	M.		0,00	-1,57	-3,53	-4,68	-5,35	-5,75	-5,72	-5,12	-5,67	-4,32	-1,55	0,50
	D.P.		0,00	1,34	1,61	1,72	1,48	1,15	0,97	2,18	1,89	1,71	2,45	2,97
	E.P.M.		0,00	0,55	0,66	0,70	0,60	0,47	0,40	0,89	0,77	0,70	1,00	1,21
	P			0,026	0,004	0,053	0,004	0,003	0,009	0,029	0,064	0,219	0,374	0,604

4.3.2. Efeitos após injeção do antagonista dos receptores V_1 da vasopressina:

O tratamento prévio com o antagonista dos receptores V_1 por injeção intravítrea em um dos olhos preveniu a redução da PIO que ocorreu no olho contralateral após injeção endovenosa de 100,00 μg de vasopressina (Gráfico 6). A tabela 6-A mostra os valores absolutos da PIO em cada olho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após injeção intravítrea de solução salina (25 μl) 1 hora antes da injeção endovenosa de 100,00 μg de vasopressina (controle). A injeção intravítrea de solução salina associada a injeção endovenosa de vasopressina resultou em redução significativa da PIO em relação ao valor basal. A tabela 6-B apresenta os valores absolutos da PIO em cada olho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após a injeção intravítrea (10,00 μg / 25 μl) do antagonista dos receptores V_1 da vasopressina 1 hora antes da injeção endovenosa de 100,00 μg de vasopressina. A análise estatística revelou que as reduções da PIO foram significativamente maiores nos olhos que receberam injeção intravítrea de solução salina dos que nos olhos que receberam o antagonista seletivo dos receptores V_1 antes da injeção endovenosa de 100,00 μg de vasopressina.



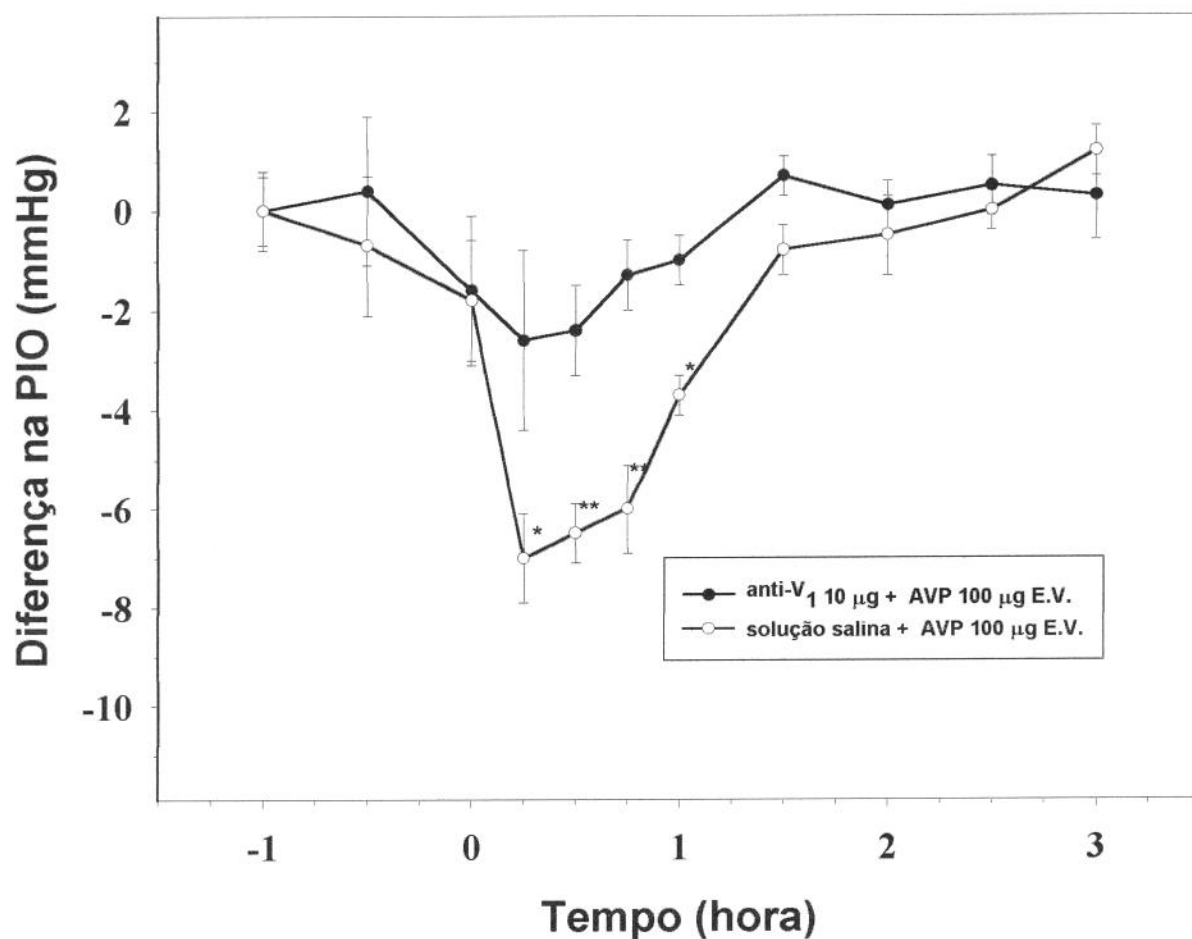


Gráfico 6. Alteração da pressão intra-ocular (PIO) após injeção endovenosa de vasopressina com e sem o pré-tratamento com injeção intravítrea de um antagonista seletivo dos receptores V₁ (Anti-V₁). Injeção intravítrea de Anti-V₁ 10,00 µg foi administrada 1 hora antes da injeção endovenosa de 100 µg de vasopressina. Solução salina isotônica foi injetada no olho contralateral como controle. Cada ponto do gráfico representa a média de 5 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média. Os valores de P estão representados por * (P < 0.05) e ** (P < 0.01) e se referem à comparação com o grupo-controle usando o teste t de Student.

TABELA 6-A. Valores da PIO após injeção intravítrea unilateral de solução salina (25 µl) 1 hora antes da injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg). O intervalo de tempo -1 h corresponde ao momento da injeção intravítrea de solução salina, enquanto o intervalo de tempo 0 h corresponde ao momento da injeção endovenosa de vasopressina [1]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada olho [2]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P correspondem aos níveis de significância estatística obtidos quando os valores médios da PIO em cada intervalo foram comparados com a PIO inicial média [3].

OLHO COELHO				TEMPO (hora)										
				-1	-0,5	0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3
[1]	PIO (mmHg)	E	D3	16,60	18,30	15,30	12,10	10,90	13,00	15,30	18,70	19,50	20,30	22,00
		E	D4	19,70	13,80	13,50	9,80	13,90	10,20	14,40	18,00	20,80	18,50	20,40
		E	D5	18,70	17,60	18,90	10,40	13,10	13,10	16,60	19,10	16,40	18,00	19,70
		E	6	19,50	19,50	19,00	14,80	13,80	14,00	15,90	16,60	18,70	18,70	19,50
		E	7	21,10	22,70	19,90	13,60	11,40	15,40	14,70	18,90	17,40	19,90	19,90
[2]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)		D3	0,00	1,70	-1,30	-4,50	-5,70	-3,60	-1,30	2,10	2,90	3,70	5,40
			D4	0,00	-5,90	-6,20	-9,90	-5,80	-9,50	-5,30	-1,70	1,10	-1,20	0,70
			D5	0,00	-1,10	0,20	-8,30	-5,60	-5,60	-2,10	0,40	-2,30	-0,70	1,00
			6	0,00	0,00	-0,50	-4,70	-5,70	-5,50	-3,60	-2,90	-0,80	-0,80	0,00
			7	0,00	1,60	-1,20	-7,50	-9,70	-5,70	-6,40	-2,20	-3,70	-1,20	-1,20
[3]	M. D.P. E.P.M. P			0,00	-0,74	-1,80	-6,98	-6,50	-5,98	-3,74	-0,86	-0,56	-0,04	1,18
				0,00	3,11	2,53	2,34	1,79	2,15	2,13	2,06	2,63	2,10	2,51
				0,00	1,39	1,13	1,05	0,80	0,96	0,95	0,92	1,18	0,94	1,12
					0,609	0,151	<0.001	<0.001	<0.001	0,004	0,378	0,647	0,967	0,323

TABELA 6-B. Valores da PIO após injeção intravítrea unilateral do antagonista dos receptores V1 (10,00 µg / 25 µl) 1 hora antes da injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg). O intervalo de tempo -1 h corresponde ao momento da injeção intravítrea do antagonista V1, enquanto o intervalo de tempo 0 h corresponde ao momento da injeção endovenosa de vasopressina [1]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada olho [2]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (olhos contralaterais; tabela 6-A) nos intervalos de tempo correspondentes [3].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			-1	-0,5	0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	
[1]	PIO (mmHg)	D	D3	16,20	16,30	13,30	12,30	14,20	16,50	17,00	18,30	18,00	20,70	19,20
		D	D4	17,60	15,10	13,90	12,30	14,20	15,90	16,60	19,50	19,70	17,00	16,20
		D	D5	18,70	20,30	18,30	21,60	17,60	19,50	18,90	20,30	17,30	20,10	20,00
		D	6	20,10	20,50	19,00	17,60	16,60	16,80	17,40	19,00	19,30	18,80	18,00
		D	7	20,70	23,40	21,10	16,60	18,90	18,30	18,70	20,00	19,70	19,50	21,40
[2]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	D3	0,00	0,10	-2,90	-3,90	-2,00	0,30	0,80	2,10	1,80	4,50	3,00	
		D4	0,00	-2,50	-3,70	-5,30	-3,40	-1,70	-1,00	1,90	2,10	-0,60	-1,40	
		D5	0,00	1,60	-0,40	2,90	-1,10	0,80	0,20	1,60	-1,40	1,40	1,30	
		6	0,00	0,40	-1,10	-2,50	-3,50	-3,30	-2,70	-1,10	-0,80	-1,30	-2,10	
		7	0,00	2,70	0,40	-4,10	-1,80	-2,40	-2,00	-0,70	-1,00	-1,20	0,70	
[3]	M.		0,00	0,46	-1,54	-2,58	-2,36	-1,26	-0,94	0,76	0,14	0,56	0,30	
	D.P.		0,00	1,95	1,72	3,22	1,05	1,76	1,46	1,53	1,67	2,46	2,07	
	E.P.M.		0,00	0,87	0,77	1,44	0,47	0,79	0,65	0,69	0,75	1,10	0,92	
	P			0,486	0,854	0,0386	0,002	0,005	0,0417	0,196	0,629	0,689	0,562	

4.4. INJEÇÕES NA CÂMARA ANTERIOR:

4.4.1. *Efeitos após injeção de vasopressina:*

Injeções de vasopressina na câmara anterior causaram redução da PIO. As alterações da PIO em relação aos valores iniciais estão apresentadas no gráfico 7. A tabela 7-A mostra os valores absolutos da PIO em cada olho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após injeção de solução salina (25 µl) na câmara anterior (controle). A administração de solução salina na câmara anterior promoveu uma redução significativa da PIO em relação ao valor basal, observada aos 15 minutos após a injeção e que se prolongou por cerca de 60 minutos. A tabela 7-B apresenta os valores absolutos da PIO em cada olho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após a injeção de vasopressina (10,00 µg/ 25 µl) na câmara anterior. Após a injeção de vasopressina, uma redução estatisticamente significativa da PIO surgiu aos 15 minutos e se manteve por 3 horas. A redução máxima da PIO (em torno de 4,5 mmHg) foi alcançada 45 minutos após a injeção (Gráfico 7).

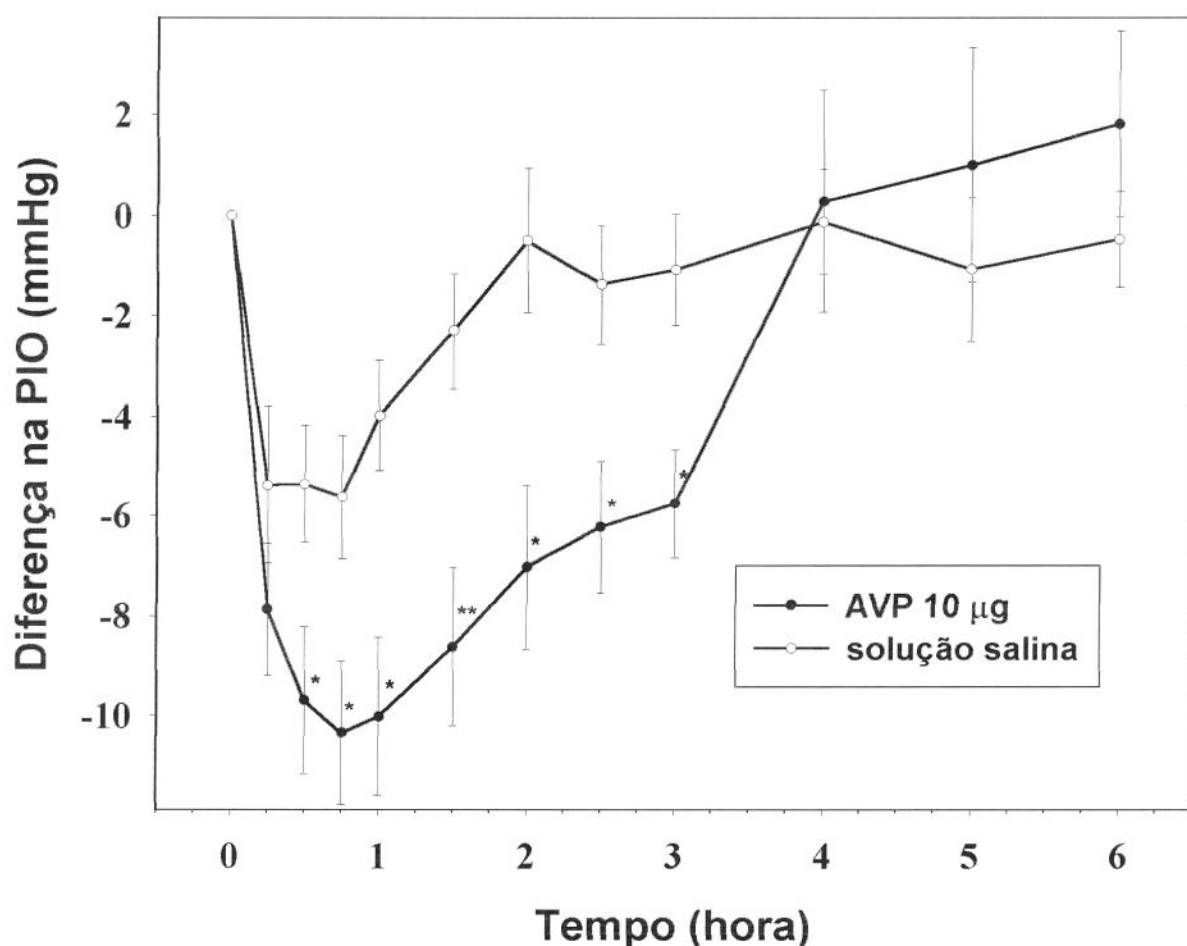


Gráfico 7. Efeitos da injeção de vasopressina (AVP) na câmara anterior em coelhos. Os valores representam a média das alterações da PIO em relação aos valores iniciais antes da injeção. Cada ponto do gráfico representa a média de 6 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média. Solução salina isotônica foi usada como controle no olho contralateral. Os valores de P estão representados por * ($P < 0.05$) ** ($P < 0.01$), e se referem à comparação com o grupo-controle usando o teste t de Student.

TABELA 7-A. Valores da PIO após injeção unilateral de solução salina (25 µl) na câmara anterior [1]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada coelho [2]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P correspondem aos níveis de significância estatística obtidos quando os valores médios da PIO em cada intervalo foram comparados com a PIO inicial média [3].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO (mmHg)	E G3	19,70	17,00	15,70	14,60	15,30	17,00	20,10	17,00	17,60	18,90	21,20	21,70
		E G4	22,20	17,60	17,60	17,60	18,50	19,50	20,10	19,50	20,40	22,70	22,00	20,70
		E G5	23,90	18,10	15,90	15,90	16,80	19,20	20,80	18,80	19,10	19,70	17,60	20,90
		E G6	22,00	10,20	13,00	12,70	16,80	18,70	22,20	22,70	23,00	23,00	20,80	23,40
		E G7	17,60	17,10	16,60	17,10	18,50	20,80	23,30	20,70	20,70	21,10	21,10	19,00
		E G8	19,00	12,20	13,50	12,80	14,60	15,40	14,90	17,40	17,10	18,30	15,30	15,90
[2]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	G3	0,00	-2,70	-4,00	-5,10	-4,40	-2,70	0,40	-2,70	-2,10	-0,80	1,50	2,00
		G4	0,00	-4,60	-4,60	-4,60	-3,70	-2,70	-2,10	-2,70	-1,80	0,50	-0,20	-1,50
		G5	0,00	-5,80	-8,00	-8,00	-7,10	-4,70	-3,10	-5,10	-4,80	-4,20	-6,30	-3,00
		G6	0,00	-11,80	-9,00	-9,30	-5,20	-3,30	0,20	0,70	1,00	1,00	-1,20	1,40
		G7	0,00	-0,50	-1,00	-0,50	0,90	3,20	5,70	3,10	3,10	3,50	3,50	1,40
		G8	0,00	-6,80	-5,50	-6,20	-4,40	-3,60	-4,10	-1,60	-1,90	-0,70	-3,70	-3,10
[3]	M.		0,00	-5,37	-5,35	-5,62	-3,98	-2,30	-0,50	-1,38	-1,08	-0,12	-1,07	-0,47
	D.P.		0,00	3,87	2,89	3,07	2,66	2,79	3,52	2,89	2,75	2,54	3,54	2,34
	E.P.M.		0,00	1,58	1,18	1,25	1,09	1,14	1,44	1,18	1,12	1,04	1,44	0,96
	P			0,007	0,001	0,001	0,004	0,071	0,735	0,268	0,358	0,913	0,477	0,636

TABELA 7-B. Valores da PIO após injeção unilateral de vasopressina (10,00 µg / 25 µl) na câmara anterior [1]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada olho [2]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo-controle (olhos contralaterais; Tabela 7-A) nos intervalos de tempo correspondentes [3].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)											
			0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	5	6
[1]	PIO (mmHg)	D G3	19,10	10,40	10,00	9,80	9,00	12,10	13,30	12,20	12,80	26,80	27,70	27,30
		D G4	20,70	12,20	11,40	10,20	10,20	10,90	12,10	15,10	15,30	18,10	18,90	20,10
		D G5	23,80	12,80	9,40	10,00	10,00	12,10	14,90	15,30	15,10	20,90	22,00	21,40
		D G6	23,60	12,50	10,00	8,50	9,00	9,70	10,40	12,70	15,10	17,00	17,00	20,80
		D G7	16,80	12,80	11,10	10,00	11,80	13,10	14,00	13,50	13,10	21,90	23,30	22,20
		D G8	17,00	13,10	10,90	10,40	10,90	11,40	14,20	14,90	15,10	18,00	18,10	20,10
[2]	DIFERENÇA DA PIO EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	G3	0,00	-8,70	-9,10	-9,30	-10,10	-7,00	-5,80	-6,90	-6,30	7,70	8,60	8,20
		G4	0,00	-8,50	-9,30	-10,50	-10,50	-9,80	-8,60	-5,60	-5,40	-2,60	-1,80	-0,60
		G5	0,00	-11,00	-14,40	-13,80	-13,80	-11,70	-8,90	-8,50	-8,70	-2,90	-1,80	-2,40
		G6	0,00	-11,10	-13,60	-15,10	-14,60	-13,90	-13,20	-10,90	-8,50	-6,60	-6,60	-2,80
		G7	0,00	-4,00	-5,70	-6,80	-5,00	-3,70	-2,80	-3,30	-3,70	5,10	6,50	5,40
		G8	0,00	-3,90	-6,10	-6,60	-6,10	-5,60	-2,80	-2,10	-1,90	1,00	1,10	3,10
[3]	M.		0,00	-7,87	-9,70	-10,35	-10,02	-8,62	-7,02	-6,22	-5,75	0,28	1,00	1,82
	D.P.		0,00	3,23	3,65	3,53	3,90	3,87	4,03	3,27	2,67	5,38	5,68	4,48
	E.P.M.		0,00	1,32	1,49	1,44	1,59	1,58	1,65	1,33	1,09	2,20	2,32	1,83
	P			0,252	0,045	0,033	0,011	0,009	0,014	0,022	0,014	0,872	0,467	0,294

4.4.2. Efeitos após injeção do antagonista dos receptores V_1 da vasopressina:

O tratamento prévio com o antagonista dos receptores V_1 por injeção na câmara anterior em um dos olhos preveniu a redução da PIO que ocorreu no olho contralateral após injeção endovenosa de 100,00 μg de vasopressina (Gráfico 8). A tabela 8-A mostra os valores absolutos da PIO em cada olho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após injeção de solução salina (25 μl) na câmara anterior 30 minutos antes da injeção endovenosa de 100,00 μg de vasopressina (controle). A injeção de solução salina na câmara anterior associada a injeção endovenosa de vasopressina resultou em diminuição significativa da PIO em relação ao valor basal nos intervalos 15, 30 e 45 minutos. A tabela 8-B apresenta os valores absolutos da PIO em cada olho e a diferença em relação aos valores iniciais nos diversos intervalos de tempo após a injeção do antagonista dos receptores V_1 (10,00 μg / 25 μl) na câmara anterior 30 minutos antes da injeção endovenosa de 100,00 μg de vasopressina. A análise estatística revelou diferença significativa quando se compararam os valores da diferença da PIO, em relação aos valores iniciais, entre os olhos que receberam injeção de solução salina na câmara anterior e os olhos que receberam o antagonista seletivo dos receptores V_1 na câmara anterior antes da injeção endovenosa 100,00 μg de vasopressina.

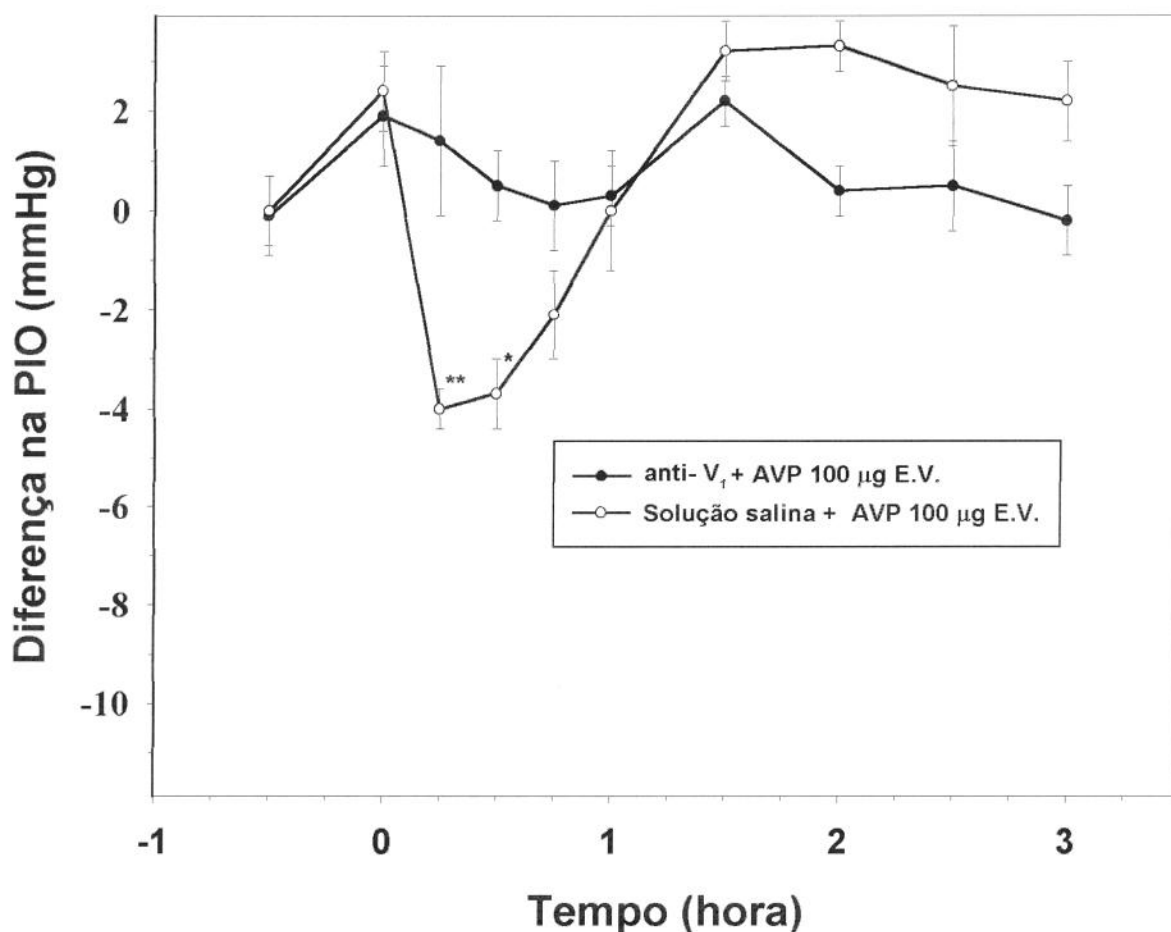


Gráfico 8. Alteração da pressão intra-ocular (PIO) após a injeção endovenosa de vasopressina (AVP) com e sem o pré-tratamento da câmara anterior com um antagonista seletivo dos receptores V₁ (Anti-V₁). Injeção na câmara anterior do Anti-V₁ 10,00 µg foi administrada 30 minutos antes da injeção endovenosa de 100 µg de vasopressina. Solução salina isotônica foi injetada no olho contralateral como controle. Cada ponto de dados representa a média de 5 coelhos, enquanto as barras representam o erro-padrão da média. Os valores de P estão representados por * (P < 0.05) e ** (P < 0.01) e se referem à comparação com o grupo-controle usando o teste t de Student.

TABELA 8-A. Valores da PIO após injeção unilateral de solução salina (25 µl) na câmara anterior 30 minutos antes da injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg). O intervalo de tempo -0.5 h corresponde ao momento da injeção de solução salina na câmara anterior, enquanto o intervalo de tempo 0 h corresponde ao momento da injeção endovenosa de vasopressina [1]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada olho [2]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro-padrão da média (E.P.M.). Os valores de P correspondem aos níveis de significância estatística obtidos quando os valores médios da PIO em cada intervalo foram comparados com a PIO inicial média [3].

OLHO COELHO				TEMPO (hora)									
				-0.5	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3
[1]	PIO (mmHg)	E	2	16.60	19.00	13.00	13.00	15.30	19.10	21.70	23.00	26.70	21.60
		E	3	16.80	22.40	14.60	14.00	13.30	15.10	21.20	20.40	18.50	16.60
		E	12	15.70	19.50	14.00	13.00	14.40	13.30	20.70	19.30	19.10	19.50
		D	F1	20.50	22.90	13.10	17.40	15.10	19.20	22.50	21.40	21.10	19.90
		D	F2	19.30	18.70	15.10	13.00	16.60	19.50	21.20	20.30	21.60	20.90
		D	F3	18.10	18.80	13.00	14.20	19.50	20.80	24.50	22.00	20.90	21.40
[2]	DIFERENÇA DA PIC EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)		2	0.00	2.40	-3.60	-3.60	-1.30	2.50	5.10	6.40	10.10	5.00
			3	0.00	5.60	-2.20	-2.80	-3.50	-1.70	4.40	3.60	1.70	-0.20
			12	0.00	3.80	-1.70	-2.70	-1.30	-2.40	5.00	3.60	3.40	3.80
			F1	0.00	2.40	-7.40	-3.10	-5.40	-1.30	2.00	0.90	0.60	-0.60
			F2	0.00	-0.60	-4.20	-6.30	-2.70	0.20	1.90	1.00	2.30	1.60
			F3	0.00	0.70	-5.10	-3.90	1.40	2.70	6.40	3.90	2.80	3.30
[3]	M. D.P. E.P.M. P			0.00	2.38	-4.03	-3.73	-2.13	0.00	4.13	3.23	3.48	2.15
				0.00	2.19	2.07	1.34	2.31	2.19	1.81	2.06	3.38	2.26
				0.00	0.90	0.85	0.55	0.94	0.89	0.74	0.84	1.38	0.92
					0.024	<0,001	<0,001	0.047	1.000	<0,001	0.003	0.030	0.042

TABELA 8-B. Valores da PIO após injeção unilateral do antagonista dos receptores V1 (10,00 µg / 25 µl) na câmara anterior 30 min antes da injeção endovenosa de vasopressina (100,00 µg). O intervalo de tempo -0.5 h corresponde ao momento da injeção do antagonista V1 na câmara anterior, enquanto o intervalo de tempo 0 h corresponde ao momento da injeção endovenosa de vasopressina [1]. Diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo de tempo e a PIO inicial para cada olho [2]. Média das diferenças entre os valores da PIO em cada intervalo e a PIO inicial (M.), o desvio-padrão (D.P.) e o erro- padrão da média (E.P.M.). Os valores de P se referem aos níveis de significância estatística obtidos quando as variações da PIO em relação ao valor inicial foram comparadas com aquelas do grupo- controle (olhos contralaterais; tabela 8-A) nos intervalos de tempo correspondentes [3].

OLHO COELHO			TEMPO (hora)									
			-0.5	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3
[1]	PIO (mmHg)	D 2	17.90	17.60	14.80	18.00	17.00	17.60	19.20	19.50	22.90	19.90
		D 3	18.30	24.00	23.00	22.00	21.20	19.90	22.00	18.50	18.50	16.60
		D 12	17.30	18.70	17.10	17.60	18.10	17.00	21.60	18.70	17.60	17.60
		E F1	19.70	22.00	22.00	19.90	19.30	19.30	20.00	17.60	18.10	18.50
		E F2	22.20	20.00	24.30	18.70	16.50	20.30	21.10	20.90	20.90	21.40
		E F3	17.10	21.70	19.70	19.90	21.60	20.50	21.90	19.90	17.60	17.60
[2]	DIFERENÇA DA PIC EM RELAÇÃO AOS VALORES INICIAIS (mmHg)	2	0.00	-0.30	-3.10	0.10	-0.90	-0.30	1.30	1.60	5.00	2.00
		3	0.00	5.70	4.70	3.70	2.90	1.60	3.70	0.20	0.20	-1.70
		12	0.00	1.40	-0.20	0.30	0.80	-0.30	4.30	1.40	0.30	0.30
		F1	0.00	2.30	2.30	0.20	-0.40	-0.40	0.30	-2.10	-1.60	-1.20
		F2	0.00	-2.20	2.10	-3.50	-5.70	-1.90	-1.10	-1.30	-1.30	-0.80
[3]	M. D.P. E.P.M. P	F3	0.00	4.60	2.60	2.80	4.50	3.40	4.80	2.80	0.50	0.50
			0.00	1.92	1.40	0.60	0.20	0.35	2.22	0.43	0.52	-0.15
			0.00	2.96	2.70	2.52	3.54	1.86	2.40	1.86	2.37	1.35
			0.00	1.21	1.10	1.03	1.44	0.76	0.98	0.76	0.97	0.55
				0.7627	0.00291	0.004	0.206	0.771	0.149	0.033	0.109	0.058

5. DISCUSSÃO

As hipóteses da existência de um mecanismo hormonal de regulação da PIO e da ocorrência de um distúrbio desta regulação em pacientes com glaucoma há muito fascinam investigadores (KASS & SEARS, 1977; KRUPIN *et al.*, 1984; WAITZMAN, 1974). Evidências de que o sistema nervoso exerce um controle sobre a PIO incluem a presença de suprimentos nervosos oculares sistematizados (sistemas sensoriais simpáticos, parassimpáticos e peptidérgicos), existência de interações entre estes sistemas e o fato de que uma variedade de agentes farmacológicos com efeitos nestes sistemas modulam a PIO (DENIS *et al.*, 1994).

Fisiologicamente, o controle de uma função pelo sistema nervoso requer três elementos principais: uma via aferente, um centro de controle para processar a informação aferente e uma via eferente que transmite a resposta final para o órgão (DENIS *et al.*, 1994). Estudos experimentais investigaram a ocorrência de um mecanismo central de controle sobre a PIO. Admite-se a existência de vias aferentes que transportam mensagens neurosensoriais relacionadas a alterações da PIO para centros nervosos superiores. (BELMONTE *et al.*, 1971). Experimentos avaliando a atividade elétrica dos nervos ciliares curtos (BELMONTE *et al.*, 1971) sugerem que informações relacionadas a alterações da PIO geram uma resposta reflexa em fibras nervosas eferentes oculares (DENIS *et al.*, 1994). Acredita-se que os centros que controlam a PIO estejam localizados em estruturas do diencefalo. Esta região cerebral é composta principalmente pelo hipotálamo, incluindo os núcleos supraóptico e paraventricular anteriormente, o núcleo tuberal na porção média e o núcleo mamilar posteriormente. Contudo, conexões hipotalâmicas aferentes e eferentes são extremamente complexas e numerosas, tornando difícil identificar uma zona precisa envolvida no controle neural da PIO (DENIS *et al.*, 1994).

O papel do sistema nervoso autônomo na regulação da PIO é bem estabelecido. No entanto, além do bem conhecido suprimento nervoso simpático e parassimpático, um crescente número de substâncias biologicamente ativas foram detectadas no segmento anterior do olho, particularmente na úvea anterior (íris e corpo ciliar) tais como: substância P, peptídeo geneticamente relacionado a calcitonina, colescistocinina, polipeptídeo intestinal vasoativo, neuropeptídeo Y (BILL, 1991; STONE *et al.*, 1986; UNGER & BUTLER, 1988) e vasopressina (TOO *et al.*, 1989). Estes peptídeos são encontrados em fibras nervosas cujos corpos celulares estão localizados no gânglio trigeminal

(KUWAYAMA & STONE, 1987). Supõe-se que neurônios peptidérgicos transportam mensagens sensoriais para o gânglio trigeminal em resposta a um estímulo periférico, induzindo uma resposta ocular através de um reflexo axonal (DENIS *et al.*, 1994). A liberação intra-ocular destes peptídeos pode produzir vários efeitos específicos no olho. Gradualmente, o papel fisiológico destes transmissores na regulação da PIO vem sendo reconhecido (DENIS *et al.*, 1994).

DENIS *et al.* (1994) sugeriram que substâncias osmóticas podem alterar a PIO por meio da liberação de hormônios hipotalâmicos. Esta hipótese é apoiada por estudos realizados em macacos (KRUPIN *et al.*, 1970) e em coelhos (KRUPIN, PODOS, BECKER, 1970), nos quais olhos com transecção unilateral do nervo óptico mostraram uma menor diminuição da PIO após administração oral de agentes hiperosmóticos, quando comparados aos olhos controle, contralaterais, intactos. Em humanos, observou-se que olhos com lesão do nervo óptico apresentam um menor aumento da PIO após ingestão de água, quando comparados aos olhos contralaterais intactos (RIISE & SIMONSEN, 1969).

Considerou-se de interesse a investigação do papel da vasopressina na dinâmica do humor aquoso e na regulação da PIO devido à sua importância na regulação dos fluidos corporais. Evidências desse efeito foram demonstradas em experimentos com vasopressina exógena em seres humanos e em coelhos. BECKER & CHRISTENSEN (1956) observaram uma diminuição média da PIO de 6,3 mmHg em pacientes glaucomatosos e de 5 mmHg em indivíduos normais, 15-45 minutos após aplicação tópica ocular unilateral de vasopressina. Por outro lado, redução e aumento na PIO foram descritos após administração endovenosa de vasopressina. CONSTANT & BECKER (1956) demonstraram uma diminuição da PIO 45-60 minutos após injeção endovenosa de vasopressina em coelhos, enquanto COLE & NAGASUBRAMANIAN (1973) relataram uma elevação da PIO de 5 mmHg, 30-90 minutos após a infusão endovenosa de pitressina (vasopressina natural) em coelhos anestesiados, que previamente haviam ingerido etanol por meio de sonda gástrica.

Uma elevação dos níveis de vasopressina no sistema nervoso central pode também alterar a PIO. KRUPIN *et al.* (1984) observaram uma elevação de 6,4 mmHg na PIO 45 minutos após a injeção de vasopressina na dose de 5,00 µg/0,10 ml no terceiro ventrículo de coelhos. Este achado está de acordo com os resultados obtidos neste estudo

que revelou uma elevação dose-dependente da PIO após a administração de vasopressina no terceiro ventrículo de coelhos nas doses entre 0,33-10,00 µg/0,10 ml.

O presente estudo demonstrou que injeções intracerebroventriculares e endovenosas de vasopressina em coelhos causaram efeitos opostos na PIO. Enquanto a injeção intracerebroventricular induziu um aumento dose-dependente na PIO, a injeção endovenosa promoveu uma redução significativa da mesma. Isto indica a existência de mecanismos distintos no SNC e na periferia, na mediação das respostas da PIO à vasopressina.

Além disso, nossos resultados mostraram que a desmopressina, nas mesmas doses adotadas para a vasopressina, não causou nenhum efeito na PIO após ser administrada no terceiro ventrículo. A desmopressina é um agonista altamente seletivo dos receptores V_2 , exibindo um índice de especificidade $V_2:V_1$ de 2000:1 (SAWYER, ACOSTA, MANNING, 1974), enquanto a vasopressina tem aproximadamente a mesma afinidade pelos receptores V_1 e V_2 com um índice de especificidade $V_2:V_1$ de 0,9:1 (SAWYER, ACOSTA, MANNING, 1974). Os resultados da pesquisa aqui exposta indicam que a estimulação prolongada dos receptores V_2 em torno do terceiro ventrículo pela desmopressina não altera a PIO de coelhos. Isto sugere que o efeito da injeção intracerebroventricular de vasopressina na PIO não esteja relacionado aos receptores V_2 . A hipótese de que o efeito central da vasopressina na PIO está relacionada ao receptor V_1 foi confirmada nos experimentos nos quais empregou-se o antagonista dos receptores V_1 . O tratamento prévio com 33,3 µg do antagonista V_1 bloqueou completamente a elevação da PIO que seria esperada após a injeção intracerebroventricular de 3,33 µg ou 10,00 µg de vasopressina.

A vasopressina foi demonstrada em várias localizações além do sistema hipotalâmico hipofisário clássico (BUIJS *et al.*, 1978; JENKINS *et al.*, 1984; ROSSOR, 1981; Zimmermann, 1984). Este peptídeo está presente no fluido cerebroorraquideo de animais (DOGTEROM, VAN VIMERSMA GREIDANUS, DE WIED, 1978; REPPERT *et al.*, 1981; WANG *et al.*, 1981) e de seres humanos (JENKINS, MATHER, ANG, 1980; SORENSEN, 1986). Acredita-se que o fluido cerebroorraquideo tem um papel fundamental na integração neuroendócrina (RODRIGUEZ, 1976).

A vasopressina pode agir como um neurotransmissor no sistema nervoso central (DORIS, 1984). Diversas funções neuroendócrinas centrais são propostas para a vasopressina, entre elas a influência na permeabilidade do cérebro à água (RAICHLE & GRUBB, 1978; RAICHLE, 1981), na dinâmica do fluido cerebroorraquideano e na pressão intracraniana (NOTO *et al.*, 1978). Além disso, a vasopressina estimula as células dos núcleos paraventriculares (INENAGA & YAMASHITA, 1986) e pode exercer um efeito excitatório nos núcleos supraquiasmáticos (MIHAI *et al.*, 1994).

Após ser injetada no terceiro ventrículo, a vasopressina exógena difunde-se pelo fluido cerebroorraquideano. Os receptores V_1 foram identificados em várias áreas na região do terceiro ventrículo, tais como as estruturas circunventriculares (TRIBOLLET *et al.*, 1988) e outros locais extra-pituitários (LOLAIT, O'CARROLL, MAHAN, 1995). Pelo seu movimento ao longo do eixo cranioespinal, o fluido cerebroespinal pode ser um veículo de comunicação neuroendócrina, capaz de transportar moléculas biologicamente ativas, produzidas em uma área do SNC para regiões distantes (REPPERT *et al.*, 1982). Entre os possíveis locais de ação da vasopressina, os núcleos supraquiasmático e paraventriculare são de interesse particular.

Estudos realizados em roedores sugerem que o par de núcleos supraquiasmáticos constitui-se no mais importante marcapasso para várias atividades circadianas (MEIJER & RIRTVELD, 1989). Entre as suas atividades regulatórias, os núcleos supraquiasmáticos são essenciais no controle do ritmo circadiano da síntese de melatonina pela pineal (MOORE & KLEIN, 1974; KLEIN & MOORE, 1979), da ingestão de líquidos (STEPHAN & ZUCKER, 1972) e dos níveis de corticosterona (MOORE & EICHLER, 1972). Além disso, o papel dos núcleos supraquiasmáticos na regulação da PIO de coelhos já foi estabelecido (COX, FITZGERALD, KING, 1975). A PIO em coelhos acondicionados em um ciclo de luz-escurecimento varia seguindo um padrão circadiano. A PIO se eleva com o surgimento da escuridão e diminui quando do retorno da luz (GREGORY, AVIADO, SEARS, 1985). Lesões dos núcleos supraquiasmáticos reduzem a elevação noturna da PIO em coelhos acondicionados em um ciclo de luz-escurecimento (LIU & SHIEH, 1995). Em coelhos, estes núcleos localizam-se no hipotálamo anterior, dorsalmente ao terceiro ventrículo e acima do quiasma óptico (LIU & SHIEH, 1995) e recebem projeções diretas da retina de ambos os olhos (RUSAK & ZUCKER, 1979).

A vasopressina pode exercer um efeito excitatório nos núcleos supraquiasmáticos (LIOU & ALBERS, 1989; MIHAI *et al.*, 1994; MIHAI, JUSS, INGRAN, 1994; SHIBATA & MOORE, 1988). Os núcleos supraquiasmáticos do coelho contém um circuito de vasopressina local (van DER ZEE & BULT, 1995). Estudos empregando análise microscópica imunoelétrica evidenciaram a presença de vasopressina em neurônios que formam relações sinápticas extensas com outros neurônios imunorreativos e não imunorreativos em ambos os núcleos supraquiasmáticos (ipsilateral e contralateral) (van DEN POL & GORES, 1986; CASTEL *et al.*, 1990)

Assim, o reconhecido papel dos núcleos supraquiasmáticos de coelhos na regulação da PIO (COX, FITZGERALD, KING, 1975; LIU & SHIEH, 1995) associado à presença de um circuito de vasopressina local (van DER ZEE & BULT, 1995), sugerem a hipótese de que a vasopressina possa fazer parte do circuito neuronal responsável pela variação circadiana da PIO e que injeções intracerebroventriculares possam influir diretamente neste controle.

A ativação do sistema nervoso simpático poderia também ser parte de outro mecanismo pelo qual a vasopressina eleva a PIO após ser administrada no terceiro ventrículo de coelhos. Estudos *in vitro* demonstraram que a vasopressina estimula as células dos núcleos paraventriculares (INENAGA & YAMASHITA, 1986), os quais estão envolvidos na ativação central do sistema nervoso simpático (JOHNSTON, 1985). Além disso, a administração central de vasopressina causa uma elevação do nível plasmático de catecolaminas em coelhos conscientes (MARTIN *et al.*, 1988) e há evidências que sugerem que a vasopressina influencia na neurotransmissão simpática, em algumas regiões do cérebro (VERSTEEG *et al.*, 1979). A ativação dos nervos simpáticos oculares, por sua vez, resulta em elevação da PIO em coelhos (GALLAR & LIU, 1993; LIU, 1998).

Estudos anteriores (GREGORY, AVIADO, SEARS, 1985; BRASLOW & GREGORY, 1987; LIU & DACUS, 1991; YOSHITOMI, HORIO, GREGORY, 1991; GALLAR & LIU, 1993) indicam que os sinais rítmicos para um aumento da PIO se originam no sistema nervoso central (SNC) e passam ao longo da inervação simpática para o olho. Uma decentralização simpática por meio do corte do tronco simpático cervical pré-ganglionar reduz significativamente a elevação circadiana da PIO (BRASLOW &

GREGORY, 1987; LIU & DACUS, 1991), enquanto a estimulação elétrica do tronco simpático cervical pode antecipar a elevação circadiana da PIO noturna (GALLAR & LIU, 1993). A denervação dos nervos simpáticos oculares por meio de gangliectomia cervical superior elimina o ritmo circadiano da PIO (GREGORY, AVIADO, SEARS, 1985). Além disso, os nervos simpáticos oculares estão mais ativos quando a PIO está elevada. (LIU & DACUS, 1991; YOSHITOMI, HORIO, GREGORY, 1991). Todos estes dados indicam que a ativação do Sistema Nervoso Simpático está associada à elevação da PIO em coelhos.

Desta maneira, é possível que a vasopressina, atuando via núcleos paraventriculares, possa estimular o sistema nervoso simpático, desencadeando a elevação da PIO em coelhos após injeção intracerebroventricular.

Um terceiro mecanismo para a elevação da PIO após administração intracerebroventricular de vasopressina poderia ser mediado através da alteração da pressão sanguínea arterial. Elevações na pressão sanguínea arterial foram descritas após administrações intracerebroventriculares de vasopressina nas doses de 0,025-5 µg em ratos anestesiados (PITTMAN, LAWRENCE, MC LEAN, 1982; ZERBE *et al.*, 1983). SORENSEN & GYRING (1990) relataram uma elevação de 2 mmHg na pressão sanguínea arterial, verificada 45 minutos após a injeção intracerebroventricular de vasopressina (0,01-0,02 µg) em coelhos conscientes.

Um aumento na pressão arterial pode alterar a PIO por aumentar a força hidrostática e o volume do ultrafiltrado no corpo ciliar, estimulando a formação do humor aquoso (DAVSON, 1984). Uma elevação de 10 mmHg na pressão arterial sistólica é associada a um aumento de 1 mmHg na PIO (TRZECIAKOWSKI, 1987).

Assim, parece razoável sugerir que a elevação dose-dependente da PIO após a administração de vasopressina no terceiro ventrículo de coelhos, observada neste estudo, possa ser mediada, pelo menos em parte, pela concomitante elevação da pressão arterial sanguínea verificada após a administração intracerebroventricular de vasopressina, conforme descrito nos estudos supracitados. No entanto, no presente estudo e no trabalho descrito por KRUPIN *et al.* (1984) observou-se uma expressiva elevação da PIO (em torno de 6 mmHg) após injeção intracerebroventricular de vasopressina, o que dificilmente seria

explicado apenas por elevação da pressão arterial. Assim, outros mecanismos, inclusive os já discutidos anteriormente (ativação simpática e mediação pelos núcleos supraquiasmáticos) podem estar associados ao efeito da vasopressina na PIO após ser injetada no sistema nervoso central.

Estas constatações revelam que a injeção endovenosa da vasopressina resulta em diminuição da PIO em coelhos. Há evidências de que a administração endovenosa da vasopressina não atravessa a barreira hematoencefálica de coelhos e cães (VORHERR *et al.*, 1968; ANG & JENKINS, 1982). A ação da vasopressina na PIO após administração endovenosa, desse modo, não deve ser originada no SNC. Contudo, tanto os efeitos centrais como os periféricos da vasopressina na PIO parecem estar relacionados aos receptores V_1 . Observou-se que injeções endovenosas de 0,01-100,00 μ g de desmopressina (um agonista selectivo dos receptores V_2) não alteram a PIO em coelhos, embora um estudo prévio tenha demonstrado um aumento da PIO após injeção endovenosa de 12,5-500 mU/kg (equivalente a 0,94-3,75 μ g por 3 kg) de desmopressina em coelhos (WALLACE *et al.*, 1988). Constatou-se ainda que o tratamento prévio com um antagonista seletivo dos receptores V_1 , administrado por via endovenosa, preveniu a redução da PIO causada pela administração endovenosa de vasopressina. Este achado sugere que os mecanismos para a redução da PIO, após administração endovenosa de vasopressina sejam mediados pelos receptores V_1 .

Para determinar se a diminuição da PIO após administração endovenosa de vasopressina se dá por mecanismos sistêmicos ou por mecanismos intra-oculares, realizou-se injeção do antagonista dos receptores V_1 no vítreo ou na câmara anterior, antes da administração endovenosa de vasopressina. Estas injeções bloquearam a diminuição da PIO que seria esperada após a injeção endovenosa de vasopressina, o que sugere que a diminuição da PIO induzida pela vasopressina exógena, por via endovenosa, seja mediada por mecanismos intra-oculares relacionados aos receptores V_1 .

Vários estudos sugerem que a vasopressina promove constrição das arteríolas ciliares. Administração endovenosa de vasopressina induziu uma constrição de todas as artérias coroideanas e um estreitamento das arteríolas (WUDKA & LEOPOLD, 1956). A

administração local ou sistêmica de vasopressina causa uma intensa vasoconstrição das arteríolas ciliares com conseqüente diminuição do suprimento sanguíneo para o corpo ciliar (WUDKA & LEOPOLD, 1956; OKAMURA *et al.*, 1997). Tal decréscimo do suprimento do corpo ciliar em coelhos poderia explicar a diminuição da produção do humor aquoso observada nesta espécie (BECKER & CHRISTENSEN, 1956). De fato, o tempo de duração da vasoconstrição correlacionou-se ao tempo de manutenção da hipotensão ocular induzida em coelhos (CONSTANT & BECKER, 1956). Assim, esses dados sugerem que a vasoconstrição das arteríolas do corpo ciliar, com conseqüente diminuição do suprimento sanguíneo para o mesmo, possa causar supressão da produção do humor aquoso (BECKER & CHRISTENSEN, 1956) e poderia justificar a redução dose-dependente da PIO após administração endovenosa de vasopressina observada no presente estudo.

No entanto, existem outros fatores que poderiam alterar a PIO após a injeção endovenosa de vasopressina. Como discutido anteriormente, um aumento na pressão arterial pode alterar a PIO por aumentar a força hidrostática e o volume do ultrafiltrado no corpo ciliar, estimulando a formação do humor aquoso (DAVSON, 1984). Contudo, os efeitos da vasopressina injetada por via endovenosa na pressão arterial não correspondem aos observados após injeção de outros agentes vasoconstrictores, uma vez que o aumento esperado da pressão arterial é mascarado por uma diminuição dose-dependente do débito cardíaco (COWLEY, 1988). Os mecanismos que explicam esta compensação parecem ser, em grande parte, secundários à modulação do sistema nervoso autônomo (COWLEY, 1988). Um estudo com infusão arterial de vasopressina natural e sintética mostrou que, apesar do aumento da pressão arterial sistêmica, observaram-se reduções da PIO e do fluxo sanguíneo uveal. Estes resultados sugerem a existência de uma interação entre as ações sistêmicas e locais da vasopressina (COLE & RUMBLE, 1970).

Estudo por meio de radioimunoensaio evidenciou a presença de vasopressina em vários tecidos intra-oculares de coelhos tais como coróide, retina, córnea, esclera, músculos esfíncter, dilatador e ciliar (TOO *et al.*, 1989), o que sugere que a liberação de vasopressina possa produzir efeitos específicos no olho. A hipótese da existência de mecanismos intra-oculares através dos quais a vasopressina exógena altera a PIO foi confirmada em nosso estudo pela observação de uma diminuição da PIO, após

administração de vasopressina no vítreo ou na câmara anterior de coelhos. Estes dados sugerem que a vasopressina possa ter algum papel fisiológico na dinâmica do humor aquoso.

No entanto, os mecanismos pelos quais a vasopressina altera a PIO são complexos e envolvem propriedades opostas. O transporte ativo de sódio através do epitélio ciliar proveniente do estroma para a câmara posterior é um dos principais fatores determinantes do índice de produção do humor aquoso e vários estudos *in vitro* demonstraram que o transporte ativo de sódio é estimulado pela vasopressina (COLE & NAGASUBRAMANIAN, 1972), o que poderia levar a um aumento da produção do humor aquoso. Além disso, vários hormônios são conhecidos por modular a facilidade de escoamento do humor aquoso (O'DONNELL, MARTINEZ, SUN, 1995; PUTNEY, BRANDT, O'DONNELL, 1997; O'DONNELL, BRANDT, CURRY, 1995). A vasopressina, em doses fisiológicas, agindo por meio da elevação do cálcio intracelular e/ou ativação da proteína C kinase, estimula a atividade do co-transporte de Na-K-Cl nas células da malha trabecular *in vitro* (AL-ASWAD *et al.*, 1999). Isto ocasiona um aumento do volume das células da malha trabecular com conseqüente diminuição da facilidade de escoamento do humor aquoso. Evidenciou-se assim, que o volume celular da malha trabecular constitui-se num fator determinante da facilidade de escoamento do humor aquoso e que o cotransporte de Na-K-Cl exerce um papel central neste processo, seja regulando o volume celular da malha trabecular ou mediando as alterações do volume celular induzidas por hormônios (AL-ASWAD *et al.*, 1999).

No entanto, quando a ação da vasopressina foi estudada em olhos intactos *in situ*, o seu efeito vasoconstrictor sobre o suprimento sanguíneo do corpo ciliar (WUDKA & LEOPOLD, 1956) dificultou uma adequada interpretação do seu efeito no transporte epitelial (COLE & NAGASUBRAMANIAN, 1972). Assim, como neste estudo foi observada uma redução dose-dependente da PIO após a administração endovenosa e intravítrea de vasopressina, é provável que os supostos efeitos da vasopressina no aumento da produção do humor aquoso (COLE & NAGASUBRAMANIAN, 1972) e na diminuição da facilidade de drenagem do humor aquoso (AL-ASWAD *et al.*, 1999), sejam sobrepujados pelo efeito vasoconstrictor sobre as arteríolas do corpo ciliar com conseqüente supressão da produção do humor aquoso.

O estudo da participação hormonal no controle da PIO é estimulante e poderá fornecer informações que serão utilizadas para melhor compreender as variações circadianas da PIO e a fisiopatologia do glaucoma. Outros estudos deverão ser realizados para avaliar os mecanismos que explicam a associação entre a ativação dos receptores V1 pela vasopressina e seu efeito na PIO.

6. CONCLUSÕES

Este trabalho apresenta como conclusões que:

1. A administração de vasopressina no sistema nervoso central por meio de injeções no terceiro ventrículo de coelhos eleva a PIO.
2. A administração endovenosa de vasopressina por meio de injeção na veia auricular marginal de coelhos reduz a PIO.
3. A administração intra-ocular de vasopressina por meio de injeção intravítrea ou na câmara anterior de coelhos reduz a PIO.
4. Comprovou-se que o mecanismo de ação da vasopressina na PIO de coelhos após injeções intracerebroventriculares ou endovenosas é mediado pelos receptores V_1 .
5. A redução da PIO de coelhos observada após administração endovenosa de vasopressina ocorre, pelo menos em parte, por mecanismos de ação intra-oculares mediados pelos receptores V_1 .

7. SUMMARY

Purpose. To compare the central, peripheral and local effects of exogenous arginine vasopressin on intra-ocular pressure (IOP) in rabbits and to identify the receptor mechanisms associated with these effects.

Methods. Young adult New Zealand albino rabbits were housed under a daily 12-hour light and 12-hour dark cycle. In the early light period, bolus injections of vasopressin or desmopressin (a specific V_2 receptor agonist) were given either to the central nervous system (CNS) or to the ear vein in groups of 7-9 conscious rabbits. Test peptides were delivered to the CNS through an implanted cannula to the 3rd ventricle. Injections of isotonic saline solution served as the control. Bilateral IOP was monitored for up to 6 hours and dose-response curves were generated. Central and peripheral effects of vasopressin on IOP were further examined by the pretreatment with a selective V_1 receptor antagonist. To investigate whether or not vasopressin can influence IOP by intra-ocular mechanisms, we performed intravitreal or anterior chamber injections of vasopressin in groups of 6 rabbits. The contralateral eye received isotonic saline solution as the control. Bilateral IOP was monitored for up to 6 hours. The responses in IOP were analyzed using the Student's t-test.

Results. A dose-dependent elevation of IOP was observed after intracerebroventricular injections of vasopressin. The IOP elevation was completely blocked by the pretreatment with the V_1 antagonist given to the 3rd ventricle. Following intravenous injections of vasopressin, significant reductions of IOP were observed. The reductions of IOP were completely blocked by the pretreatment with the V_1 antagonist. Intracerebroventricular or intravenous injections of desmopressin had no effect on IOP. Following the intravitreal or anterior chamber injection of vasopressin, significant reductions of IOP were observed. Intravitreal or anterior chamber pretreatment with the V_1 receptor antagonist prevented the reductions of IOP following the intravenous injection of vasopressin.

Conclusions. Bolus intracerebroventricular and intravenous injections of vasopressin cause opposite effects on IOP. Intracerebroventricular injections of vasopressin increase IOP while peripheral and local injections of vasopressin decrease IOP. The central and peripheral effects of vasopressin on IOP are mediated via the V_1 receptors.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-ASWAD, L.A.; GONG, H.; LEE, D.; O'DONNELL, M.E.; BRANDT, J.D.; RYAN, W.J.; SCHROEDER, A.; ERICKSON, K.A. - Effects of Na-K-2Cl cotransport regulators on outflow facility in calf and human eyes in vitro. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **40**:1695-1701, 1999.
- ALTURA, B.M. & ALTURA, B.T. - Vascular smooth muscle and neurohypophysial hormones. **Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol**, **36**:1853-1860, 1977.
- ANG, V.T.Y. & JENKINS, J.S. - Blood-cerebrospinal fluid barrier to arginine-vasopressin, desmopressin and desglycinamide arginine-vasopressin in the dog. **J Endocrinol**, **93**:319-325, 1982.
- BALASPIRI, L.; TOTH, G.; KOVACS, K. - Synthetics aspects and highlights of structure activity relationships in vasopressin. In: LASLO, F.A.(ed). - **Recent Results in Peptide Hormone and Androgenic Steroid Research**. Budapest, Akademiai Kiado, 1979. p. 95-102.
- BALDUINI, C.L.; NORIS, P.; BELLETTI, S.; SPEDINI, P; GAMBA, G. - In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. **Haematologica**, **84**:891-896, 1999.
- BAYLIS, P.H. - Vasopressin and its neurophysin. In: DeGROOT, L.J.(ed). - **Endocrinology**. 2.ed. Philadelphia. Saunders, 1989. p.213-229.
- BECKER, B. & CHRISTENSEN, R.E. - Beta hypophamine (vasopressin): its effect upon intra-ocular pressure and aqueous flow in normal and glaucomatous eyes. **Arch Ophthalmol**, **56**:1-9, 1956.
- BELMONTE, C.; SIMON, J.; GALLEG0, J. - Effects of intra-ocular pressure changes on the afferent activity of ciliary nerves. **Exp Eye Res**, **12**:342-345, 1961.
- BILL, A. - Effects of some neuropeptides in the eye. **Exp Eye Res**, **53**:3-11, 1991.
- BILL, A. & PHILLIPS, CI. - Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. **Exp Eye Res**, **12**:275, 1971.

- BONJOUR, J.P. & MALVIN, R.L. – Stimulation of ADH release by the renin-angiotensin system. **Am J Physiol**, **218**:1555-1559, 1970.
- BRASLOW, R.A. & GREGORY, D.S. - Adrenergic decentralization modifies the circadian rhythm of intra-ocular pressure. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **28**:1730-1732, 1987.
- BRUBAKER, R.F.; NAGTAKI, S; TOWNSEND, D.J.; BURNS, R.R.; HIGGINS, R.G.; WENTWORTH, W. – The effect of age on aqueous humor formation in man. **Ophthalmology**, **88**:283-288, 1981.
- BRUBAKER, R.F. – The flow of aqueous humor in the human eye. **Trans Am Ophthalmol Soc**, **80**:391-474, 1982.
- BUIJS, R.M.; SWAAB, D.F.; DOGTEROM, J.; VAN LEEUVEN, F.W. – Intra and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. **Cell Tiss Res**, **186**:423-433, 1978.
- CARLSON, K.H., MC LAREN, J.W., TOPPER, J.E., BRUBAKER, R.F. - Effect of body position on intra-ocular pressure and aqueous flow. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **28**:1346-1352, 1987.
- CASTEL, M.; FEINSTEIN, N.; COHEN, S. HARARI, N. – Vasopressinergic innervation of the mouse suprachiasmatic nucleus: an immunoelectron microscopic analysis. **J Comp Neurol**, **298**:172-187, 1990.
- CELIS, E.M. – Hormonas de la Hipófisis Posterior. In _____ - **Fisiologia Humana**. Córdoba, Univ. Nac. de Córdoba, 1998. p.147-153.
- CIVAN, M.M. – Transport components of net secretion of the aqueous humor and their integrated regulation. In: _____ - **The eyes aqueous humor**. San Diego, Academic Press, 1998. p.1-24.
- COLE, D.F. – Effects of some metabolic inhibitors upon the formation of the aqueous humor in rabbits. **Br J Ophthalmol**, **44**:739-750, 1960.

- COLE, D.F. – Secretion of aqueous humor. **Exp Eye Res**, **25**:161-176, 1977.
- COLE, D.F. & NAGASUBRAMANIAN, S. - The effect of natural and synthetic vasopressins and other substances on active transport in ciliary epithelium of the rabbit. **Exp Eye Res**, **13**:45-57, 1972.
- COLE, D.F. & NAGASUBRAMANIAN, S. - Substances affecting active transport across the ciliary epithelium and their possible role in determining intra-ocular pressure. **Exp Eye Res**, **16**:251-264, 1973.
- COLE, D.F. & RUMBLE, R. – Effects of catecholamines on circulation in the rabbit iris. **Exp Eye Res**, **9**:219-232, 1970.
- CONSTANT, M.A. & BECKER, B. - Experimental tonography. II. The effects of vasopressin, chlorpromazine, and phentolamine methanesulfonate. **Arch Ophthalmol**, **56**:19-25, 1956.
- COX, C.E.; FITZGERALD, C.R.; KING, R.L. – A preliminary report on the supraoptic nucleus and control of intra-ocular pressure. **Invest Ophthalmol**, **14**:26-28, 1975.
- COWLEY, A.W. - Vasopressin and blood pressure regulation. **Clin Physiol Biochem**, **6**:150-162, 1988.
- CROOK, R.B. & YABU, J.M. – Down-regulation of vasoactive intestinal peptide receptors by protein Kinase C in fetal human non-pigmented ciliary epithelial cells. **Exp Eye Res**, **59**:31-39, 1994.
- DAVSON, H. - **The physiology of the ocular and cerebrospinal fluids**. New York, Academic Press, 1980. 81p.
- DAVSON, H. - The intra-ocular pressure . In: _____ - **The Eye**. Orlando. Academic Press, 1984. p.416-423.

- DENIS, P.; NORDMAN, J.P.; ELENA, P.P.; SARAUX, H.; LAPALUS, P. – Central nervous system control of intra-ocular pressure. **Fundam Clin Pharmacol**, **8**:230-237, 1994.
- DOGSTEROM, J.T.B.; VAM VIMERSMA GREIDANUS, T.B.; DE WIED, D. – Vasopressin in cerebrospinal fluid and plasma of man, dog, and rat. **Am J Physiol**, **234**:E463-E467, 1978.
- DORIS, P.A. - Vasopressin and central integrative processes. – **Neuroendocrinology**, **38**:75-85, 1984.
- DOUGLAS, W.W. – How do neurons secrete peptides? Exocytosis and its consequences, including “synaptic vesicle” formation in the hypothalamoneurohypophyseal system. **Prog Brain Res**, **39**:21-39, 1973.
- DOUSA, T.P. – Renal actions of vasopressin. In: BAYLIS, P.H. & PADFIELD, P.L. - **The posterior pituitary: Hormone secretion in health and disease**. New York. Marcel Dekker, 1985. p.141-159.
- FRANK, N.H. – **Introduction to mechanics and heat**. 2 ed. New York, Mac Graw-Hill, 1939. 246p.
- GALLAR, J.& LIU, J.H.K. - Stimulation of the cervical sympathetic nerves increases intra-ocular pressure. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **34**:596-605, 1993
- GAUER, O.H.& HENRY, J.P. – Circulatory basis of fluid volume control. **Physiol Ver**, **43**:423-481, 1963.
- GILLES, G.E.; LINTON, E.A.; LOWRY, P.J. – Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. **Nature**, **299**:355-357, 1982.
- GLYNN, I.M. – Annual review prize lecture: All hands to the sodium pump. **J Physiol**, **462**:1-30, 1993.

- GOLDMANN, H. - Augendruck und glaukom. Die Kammerwasservenens und das Poiseuille'sche Gesetz. **Ophthalmologica**, **118**:496-499, 1949.
- GRANT, W.M. - Tonographic method for measuring the facility and rate of aqueous flow in human eyes. **Arch Ophthalmol**, **44**:204-208, 1950
- GRANT, W.M. - Clinical measurements of aqueous outflow. **Arch Ophthalmol**, **46**:113-117, 1951.
- GREGORY, D.S.; AVIADO, D.G.; SEARS, M.L. - Cervical ganglionectomy alters the circadian rhythm of intra-ocular pressure in New Zealand White Rabbits. **Curr Eye Res**, **4**:1273-1279, 1985.
- GUILLON, G.; COURAUD, P.O.; BUTLEN, D.; JARD, S. - Size of vasopressin receptors from rat liver and kidney. **Eur J Biochem**, **111**:287-294, 1980.
- GUYTON, A.C. - Introdução à endocrinologia e hormônios hipofisários. In: _____ - **Tratado de fisiologia médica**. 6 ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1986. p. 792-816.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - Regulation of extracellular fluid osmolarity and sodium concentration. In: _____ - **Textbook of medical physiology**, 9 ed. Philadelphia, Saunders, 1996a. p. 349-365.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - The pituitary hormones and their control by the hypothalamus. In: _____ - **Textbook of medical physiology**, 9 ed. Philadelphia, Saunders, 1996b. p. 933-944.
- HAMMER, M.; LADEFOGED, J.; OLGAARD, K - Relationship between plasma osmolality and plasma vasopressin in human subjects. **Am J Physiol**, **238**:E313-E317, 1980.
- HAYS, R.M. - Agentes que afetam a conservação renal de água. In: GILMAN A.G. *et al.* - **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1991. p. 481-488.

- HEBERT, S.C.; CULPEPPER, R.M.; ANDREOLI, T.E. – NaCl transport in mouse medullary thick ascending limb. I. Functional nephron heterogeneity and ADH stimulated NaCl cotransport. **Am J Physiol**, **241**:F412-F431, 1981.
- HEMS, D.A.; RODRIGUES, L.M.; WHITTON, P.D. – Rapid stimulation by vasopressin, oxytocin and angiotensin II of glycogen degradation in hepatocyte suspensions. **Biochem J**, **172**:311-312, 1978.
- INENAGA, K. & YAMASHITA, H. - Excitation of neurones in the rat paraventricular nucleus in vitro by vasopressin and oxytocin. **J Physiol**, **370**:165-180, 1986.
- IONOMATA, H. & BILL, A. – Exit sites of uveoscleral flow of aqueous humor in cynomolgus monkey eyes. **Exp Eye Res**, **25**:113-118, 1977.
- JACKSON, E.K. - Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. - **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9 ed. New York, McGraw-Hill, 1996. p. 715-731.
- JARD, S. - Vasopressin isoreceptors in mammals: Relation to cyclic AMP-dependent and cyclic AMP-independent transduction mechanisms. **Current Topics in membranes and transport**, **18**:258-285, 1983.
- JENKINS, J.S.; MARTHER, H.M.; ANG, V.; Vasopressin in human cerebrospinal fluid. **J Clin Endocrinol Metab**, **50**:364-367, 1980.
- JENKINS, J.S.; ANG, V.T.Y.; HAWTHORN, J.; ROSSOR, M.N.; IVERSEN, L.L. – Vasopressin, oxytocin and neurophysins in the human brain and spinal cord. **Brain Res**, **291**:111-127, 1984.
- JOCSON, V.L. & SEARS, M.L. – Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. **Arch Ophthalmol**, **86**:65-71, 1971.
- JOHNSTON, C.I. - Vasopressin in circulatory control and hypertension. **J Hypertension**, **3**:557-569, 1985.

- KASS, M.A. & SEARS, M.L. – Review: Hormonal regulation of intra-ocular pressure. **Surv Ophthalmol**, **22**:153-176, 1977.
- KIM, J.K.; SUMMER, S.N.; ERICKSON, A.E.; SCHRIER, R.W. – Role of arginine vasopressin in medullary thick ascending limb on maximal urinary concentration. **Am J Physiol**, **251**:F266-F270, 1986.
- KLEIN, D.C. & MOORE, R.Y. – Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. **Brain Res**, **174**:245-262, 1979.
- KRUPIN, T.; PODOS, S.M.; LEHMAN, R.A.W.; BECKER, B. – Effects of optic nerve transection on intra-ocular pressure in monkeys. **Arch Ophthalmol**, **84**:668-671, 1970.
- KRUPIN, T.; PODOS, S.M.; BECKER, B. – The effect of optic nerve transection on osmotic alterations of intra-ocular pressure. **Am J Ophthalmol**, **70**:214-220, 1970.
- KRUPIN, T.; WEBB, G.W.; BARBOSA, A.T.; GULLI, B.; LEVINE, J.; BECKER, B. Central effects of thyrotropin-releasing hormone and arginine vasopressin on intra-ocular pressure in rabbits. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **25**:932-937, 1984.
- KUWAYAMA, Y. & STONE, R.A. – Distinct substance P and calcitonin gene related peptide immunoreactive nerves in the guinea pig eye. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **28**:1947-1954, 1987.
- LIU, S.Y. & ALBERS, H.E. – Single unit response of supraquiasmatic neurons to arginine vasopressin (AVP) is mediated by a V₁-like receptor in the hamster. **Brain Res**, **477**:336-343, 1989.
- LIU, J.H.K. - Circadian rhythm of intra-ocular pressure. **J Glaucoma**, **7**:141-147, 1998.
- LIU, J.H.K. & DACUS, A.C. - Endogenous hormonal changes and circadian elevation of intra-ocular pressure. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **32**:496-500, 1991.

- LIU, J.H.K. & SHIEH, B.E. - Suprachiasmatic nucleus in the neural circuitry for the circadian elevation of intra-ocular pressure in rabbits. **J Ocul Pharmacol Ther**, **11**:379-388, 1995.
- LOLAIT SJ, O'CARROLL A-M, MAHAN LC. - Extrapituitary expression of the rat V_{1b} vasopressin receptor gene. **Proc Natl Acad Sci USA**, **92**:6783-6787, 1995.
- MARTIN, S.M.; MALKINSON, T.J.; BAUCE, L.G.; VEAL, W.L.; PITTMAN, Q.J. - Plasma catecholamines in conscious rabbits after central administration of vasopressin. **Brain Res**, **457**:192-195, 1988.
- MEIJER, J.H. & RIETVELD, W.J. - Neurophysiology of the suprachiasmatic circadian pacemaker in rodents. **Physiol Ver**, **69**:671-707, 1989.
- MIHAI, R.; COCULESCU, M.; WAKERLY, J.B.; INGRAM, C.D. - The effects of [ARG₈]vasopressin and [ARG₈]vasotocin on the firing rate of the supraquiasmatic neurons in vitro. **Neuroscience**, **62**:783-792, 1994.
- MIHAI, R.; JUSS, T.S.; INGRAM, C.D. - Suppression of suprachiasmatic nucleus neurone activity with a vasopressin receptor antagonist: possible role for endogenous vasopressin in circadian activitycycles in vitro. **Neurosci Lett**, **179**:95-99, 1994.
- MOORE, R.Y. & EICHLER, V.B. - Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. **Brain Res**, **42**:201-206, 1972.
- MOORE, R.Y. & KLEIN, D.C. - Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. **Brain Res**, **71**:17-33, 1974.
- MORRISON, J.C.; DeFRANK, M.P.; BUSKIRK, E.M. - Regional microvascular anatomy of the ciliary processes. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **28**(8):1325-1340, 1987.
- MORRISON, J.C. & FREDDO, T.F. - Anatomy, microcirculation, and ultrastructure of the ciliary body. In: RITCH, R.; SHIELDS, M.B. KRUPIN, T. - **The Glaucomas**. St. Louis. Mosby, 1996. p.125-138.

- NAGASUBRAMANIAN, S. - The effect of vasopressin on the facility of aqueous humour outflow in the rabbit. **Ophthalm Res**, **6**:301-307, 1974.
- NAGASUBRAMANIAN, S. Role of pituitary vasopressin in the formation and dynamics of aqueous humor. **Trans Ophthalmol Soc UK**, **97**:686-701, 1977.
- NORDMANN, J.J. & DYBALL R.E.J. - Effects of veratridine on calcium fluxes and the release of oxytocin and vasopressin from the isolated rat neurohypophysis. **J Gen Physiol**, **72**:297-304, 1978.
- NORTH, W.G.; MITCHELL, T.I.; NORTH, G.M. - Characteristics of a precursor to vasopressin-associated bovine neurophysin. **FEBS Lett**, **152**:29-34, 1983.
- NOTO, T.; NAKAJIMA, T.; SAJI, Y.; NAGAWA, Y. Effect of vasopressin on intracranial pressure of rabbit. **Endocrinol Jpn**, **25**:591-596, 1978.
- OBER, M.; LÜTJEN-DRECOLL, E.; LONNERHOLM, G. - Regional differences in the fine structure and localization of carbonic anhydrase in the ciliary body of the rabbit eye. **Invest Ophthalmol Vis Sci** **18**(Suppl):14, 1979.
- O'DONNELL, M.E., BRANDT, J.D. CURRY, F.R. Na-K-Cl cotransport regulates intracellular volume and monolayer permeability of trabecular meshwork cells. **Am J Physiol**, **268**:C1067-C1074, 1995.
- O'DONNELL, M.E.; MARTINEZ, A.; SUN, D. - Endothelial Na-K-Cl cotransport regulation by tonicity and hormones: phosphorylation of cotransport protein. **Am J Physiol**, **269**:C1513-C1523, 1995.
- OKAMURA, T; TODA, M; AYAJIKI, K; TODA, N. - Receptor subtypes involved in relaxation and contraction by arginine vasopressin in canine isolated short posterior ciliary arteries. **J Vasc Res**, **34**:464-472, 1997.
- PHELPS, C.D. & ARMALY, M.F. - Measurement of episcleral venous pressure. **Am J Ophthalmol**, **85**:35, 1978.

- PITTMAN, O.J.; LAWRENCE, D.; MC LEAN, L. – Central effects of arginine vasopressin on blood pressure in rats. **Endocrinology**, **110**:1058-1060, 1982.
- PROWSE, C.V.; SAS, G. GADER, A.M. – Specificity in the factor VIII response to vasopressin infusion in man. **Br J Haematol**, **41**:437-447, 1979.
- PUTNEY, L.K., BRANDT, J.D., O'DONNELL, M.E. - Effects of dexamethasone on sodium-potassium-chloride cotransport in trabecular meshwork cells. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **38**:1229-1240, 1997.
- RAICHLE, M.E. & GRUBB, R.L. – Regulation of brain water permeability by centrally-released vasopressin. **Brain Res**, **143**:191-194, 1978.
- RAICHLE, M.E. – Hypothesis: A central neuroendocrine system regulates brain ion homeostasis and volume. In: MARTIN, J.B.; REICHLIN, S.; BICK, K.L. **Neuroscience and Brain Peptides**. New York, Raven Press, 1981. p.329-336.
- REEVES, W.B.; BICHET, D.G.; ANDREOLI, T.E. - Posterior pituitary and water metabolism. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R., ed. - **Williams Textbook of Endocrinology**. 9. ed. Philadelphia, Saunders, 1998. p341-387.
- REISS, G.R.; LEE, D.A.; TOPPER, J.E.; BRUBAKER, R.F. – Aqueous humor flow during sleep. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **25**:776-778, 1984.
- REPPERT, S.M.; ARTMAN, H.G.; SWAMINATHAN, S.; FISHER, D.A. – Vasopressin exhibits a rhythmic daily pattern in cerebrospinal but not in blood. **Science**, **213**:1256-1257, 1981.
- REPPERT, S.M.; COLEMAN, R.J.; HEATH, H.W.; KEUTNANN, H.T. - Circadian properties of vasopressin and melatonin rhythms in cat cerebrospinal fluid. **Am J Physiol**, **243**:E489-498, 1982.
- REPPERT, S.M.; SCHWARTZ, W.J.; UHL, G.R. - Arginine vasopressin: a novel peptide rhythm in cerebrospinal fluid. **Trends Neurosci**, **10**:76-80, 1987.

- RHODES, C.H.; MORRELL, J.I.; PFAFF, D.W. – Immunohistochemical analysis of magnocellular elements in rat hypothalamus: distribution and numbers of cells containing neurophysin, oxytocin and vasopressin. **J Comp Neurol**, **198**:45-64, 1981.
- RICHARDSON, D.W. & ROBINSON, A.G. – Desmopressin. **Ann Intern Med**, **103**:228-239, 1985.
- RIISE, D & SIMONSEN, S.E. – Intra-ocular pressure in unilateral optic nerve lesion. **Acta Ophthalmol**, **47**:750-756, 1969.
- ROBERTSON, G.L. – The regulation of vasopressin function in health and disease. **Recent Prog Horm Res**, **33**:333-385, 1977.
- ROBERTSON, G.L.; AYCINENA, P.; ZERBE, R.L. – Neurogenic disorders of osmoregulation. **Am J Med**, **72**:339-353, 1982.
- RODRIGUEZ, E.M. – The cerebrospinal fluid as a pathway in neuroendocrine integration. **J Endocrinol**, **71**:407-443, 1976.
- ROSSOR, M.N.; IVERSEN, L.L.; HOWTHORN, J.; ANG, V.T.Y.; JENKINS, J.S. – Extrahypothalamic vasopressin in human brain. **Brain Res**, **214**:349-355, 1981.
- ROWE, J.W.; SHELTON, R.L.; HELDERMAN, J.H. – Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. **Kidney Int**, **16**:729-735, 1979.
- ROWLAND, J.M.; SAWYER, W.K.; TITTEL, J.; FORD, C.J. – Studies on the circadian rhythm of IOP in rabbits: correlation with Aqueous inflow and cAMP content. **Curr Eye Res**, **5**:201-206, 1986.
- RUSAK, B. & ZUCKER, I. Neural regulation of circadian rhythms. **Physiol Rev**, **59**:449-526, 1979.

- SACHS, H.; FAWCETT, C.P.; PORTANOVA, R.; TAKABATAKE, Y. – Biosynthesis and release of vasopressin and neurophysin. **Recent Prog Horm Res**, **25**:447-491, 1969.
- SAWCHENKO, P.E. & SWANSON, L.W. – The organization of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat. **Brain Res Ver**, **4**:275-325, 1982.
- SAWYER, C.H.; EVERETT, J.W.; GREEN, J.D. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. **J Comp Neurol**, **101**:801-824, 1954.
- SAWYER, W.H.; ACOSTA, M.; MANNING, M. - Structural changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action. **Endocrinology**, **95**:140-149, 1974.
- SCHLONDORFF, D. & FRANKI, N. – Effect of vasopressin on cyclic AMP dependent protein kinase in toad urinary bladder. **Biochem Biophys Acta**, **628**:1-12, 1980.
- SHIBATA, S. & MOORE, R.Y. – Neuropeptide Y and vasopressin effects on suprachiasmatic nucleus neurons in vitro. **J Biol Rhythms**, **3**:265-276, 1988.
- SLADEK, L. & KNIGGE, M. – Osmotic control of vasopressin release by rat hypothalamus – neurohypophyseal explants in organ culture. **Endocrinology**, **101**:1834-1838, 1977.
- SMITH, S.D. & GREGORY, D.S. - A circadian rhythm of aqueous flow underlies the circadian rhythm of IOP in NZW rabbits. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **30**:775-778, 1989.
- SMITH, R.W. & McCANN, S.M. – Alterations in food and water intake after hypothalamic lesions in the rat. **Am J Physiol**, **203**:366-370, 1962.
- SOFRONIEW, M.V.; WEINDL, A.; SCHINKO, I.; WETZTEIN, R. –The distribution of vasopressin, oxytocin, and neurophysin producing neurones in the guinea pig brain. I. The classical hypothalamoneurohypophyseal system. **Cell Tissue Res**, **196**:367-384, 1979.

- SORENSEN, P.S. – Studies of vasopressin in the human cerebrospinal fluid. **Acta. Neurol Scand**, **74**:81-102, 1986.
- SORENSEN, P.S. & GYRING, J.A. – Intracerebroventricular infusion but not bolus injection of vasopressin increases the cerebrospinal fluid pressure in awake rabbits. **Neurol Res**, **12**:83-88, 1990.
- STEPHAN, F.K.; ZUCKER, I. – Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. **Proc Natl Acad Sci USA**, **69**:1583-1586, 1972.
- STONE, R.A.; TERVO, T.; TERVO, K.; TARKKANEN, A. – Vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive nerves to the human eye. **Acta Ophthalmologica**, **64**:12-18, 1986.
- TAYLOR, A. - Role of microtubules and microfilaments in the action of vasopressin. In: ANDREOLI, T.E.; GRANTHAM, J.J.; RECTOR, F.C. Jr. – **Disturbances in body fluid osmolality**. Bethesda, American Physiological Society, 1977. p. 97-124.
- TOPPER, J.E. & BRUBAKER, R.F. - Effects of timolol, epinephrine, acetazolamide on aqueous flow during sleep. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **26**:1315-1319, 1985.
- THOMPSON, C.J.; BLAND, J.; BURD, J.; BAYLIS, P.H. – The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in healthy man. **Clin Sci**, **71**:651-656, 1986.
- THRASHER, T.N.; KEIL, L.C.; RAMSAY, D.J. – Lesions of the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT) attenuate osmotically-induced drinking and vasopressin secretion in the dog. **Endocrinology**, **110**:1837-1839, 1982.
- TOO, H.P.; TODD, K.; LIGHTMAN, S.L.; HORN, A.; UNGER, W.G.; HANLEY, M.R. - Presence and actions of vasopressin-like peptides in the rabbit anterior uvea. **Regul Peptides**, **25**:259-266, 1989.

- TRONCOSO, M.U. – Microanatomy of the eye with the slitlamp microscope. Comparative anatomy of the ciliary body, zônula and related structures in mammalia. **Am J Ophthalmol**, **25**:1-8, 1942.
- TRZECIAKOWSKI, J.P. – Central control of intra-ocular pressure. **J Ocular Pharmacol**, **3**:367-77, 1987.
- TRIBOLLET, E.; BARBERIS, C.; JARD, S.; DUBOIS-DAUPHIN, M.; DREIFUSS, J.J. – Localization and pharmacological characterization of high affinity binding sites for vasopressin and oxytocin in the rat brain by light microscopic autoradiography. **Brain Res**, **442**:105-118, 1988.
- UNGER, W.G. & BUTLER, J.M. – Neuropeptides in the uveal tract. **Eye (suppl)**, **2**:202-212, 1988.
- Van DER POL, A.N. & GORES, T. – Synaptic relationships between neurons containing vasopressin, gastrin-releasing peptide, vasoactive intestinal polipeptide, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus: dual ultrastructural immunocytochemistry with gold-substituted silver peroxidase. **J Comp Neurol**, **252**:507-521, 1986.
- Van DER ZEE, E.A. & BULT, A. – Distribution of AVP and Ca^{2+} -dependent PKC-isozymes in the suprachiasmatic nucleus of the mouse and rabbit. **Brain Res**, **701**:99-107, 1995.
- VAVRA, I.; MACHOVA, A.; HOLECEK, V.; CORT, J.H.; ZAORAL, M.; SORM, F. – Effect of a synthetic analog of vasopressin in animals and in patients with diabetes insipidus. **Lancet**, **1**(7549):948-952, 1968.
- VERSTEEG, D.H.G.; DE KLOET, E.R.; VAN WIMERSMA GREIDANUS, T.; DE WIED, D. – Vasopressin modulates the activity of catecholamine containing neurons in specific brain regions. **Neurosci Lett**, **11**:69-73, 1979.

- VORHERR, H.; BRADBURY, M.W.B.; HOGHOUGH, M.; KLEEMAN, C.R. – Antidiuretic hormone in cerebrospinal fluid during endogenous and exogenous changes in its blood level. **Endocrinology**, **83**:246-250, 1968.
- WAITZMAN, M.B. – Review: Hypothalamus and ocular pressure. **Surv Ophthalmol**, **16**:1, 1974.
- WALLACE, I.; MOOLCHANDANI, J.; KRUPIN, T.; WULC, A. ; STONE, R.A. - Effects of systemic desmopressin on aqueous humor dynamics in rabbits. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **29**:406-410, 1988.
- WANG, B.C.; SHARE, L.; CROFTON, J.T.; KIMURA, T. – Changes in vasopressin concentration in plasma and cerebrospinal fluid in response to hemorrhage in anesthetized dogs. **Neuroendocrinology**, **33**:61-66, 1981.
- WEGNER, K.; Regional differences in ultrastructure of the rabbit ciliary processes: The effect of anesthetics and fixation procedures. **Invest Ophthalmol**, **6**:177-191, 1967.
- WIED, D. de.; GREIDANUS, T.B.V.W.; BOHUS, B. – Vasopressin and memory consolidation. **Prog Brain Res**, **45**:181-194, 1976
- WUDKA, E. & LEOPOLD, I.H. - Experimental studies of the choroidal vessels. IV. Pharmacologic observations. **Arch Ophthalmol**, **55**:857-885, 1956.
- YAMAMOTO, M.; SHARE, L.; SHADE, R.E. – Effect of ventriculo-cisternal perfusion with angiotensin II and indomethacin on the plasma vasopressin concentration. **Neuroendocrinology**, **25**:166-171, 1978.
- YOSHITOMI, T.; HORIO, B.; GREGORY, D.S. - Changes in aqueous norepinephrine and cyclic adenosine monophosphate during the circadian cycle in rabbits. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, **32**:1609-1613, 1991.
- ZEIMER, R.C.; GIESSER, D.K.; WILENSKY, J.T.; NORTH, J.M.; MORI, M.M.; ODUNUKKEE, E.E. – A practical venomanometer. Measurement of episcleral venous pressure and assesment of the normal range. **Arch Ophthalmol**, **101**:1447-1449, 1983.

- ZERBE, R.; STROPES, L.; ROBERTSON, G.L. – Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. **Annu Ver Med**, **31**:315-327, 1980.
- ZERBE, R.L.; KIRTLAND, S.; FADEN, A.L.; FEUERSTEIN, G. – Central cardiovascular effects of mammalian neurohypophyseal peptides in conscious rats. **Peptides**, **4**:627-630, 1983.
- ZIMMERMANN, E.A.; NILAVER, G.; HOU-YU, A.; SILVERMAN, A.J. – vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system. **Fed Proc**, **43**:91-96, 1984.

9. ANEXOS

ARVO STATEMENT FOR THE USE OF ANIMALS IN OPHTHALMIC AND VISION RESEARCH

Introduction

Research in vision and ophthalmology improves the quality of life. This improvement stems in part from progress in ameliorating human disease and disability, in part from advances in animal health and veterinary medicine, and in part from the enlargement of our understanding of human and animal life. Because so much of vision research is aimed at understanding the structure and function of complex and intricately connected biological systems, work with living animals is vital to continued progress in many areas of clinical and basic research on vision. The proper use of animals in research is an honorable and essential contribution to the improvement of human and animal lives.

Our concern for the humane treatment of animals obliges us always to establish that the potential benefits to human and animal health outweigh the cost in animal lives, and it is desirable for scientific societies such as The Association for Research in Vision and Ophthalmology to formulate guidelines for the humane use of laboratory animals in research.

The remainder of this document provides guidelines which should be acceptable to all reasonable and prudent people. The guidelines are intended principally for the investigator who uses animals in research and who is responsible for their humane treatment. The discussion deals mainly with warm-blooded vertebrates, but the principles can be applied generally. Ethical issues involving the use of any species should be considered in relation to the complexity of its central nervous system and its apparent awareness of its environment.

Guidelines for the Design of Experiments

The fundamental principle is that animals must not be subjected to avoidable distress or discomfort. The investigator's first concern must therefore be to avoid the use of animals when possible.

When it is established that animals must be used, the investigator's obligation is to minimize the animal's distress or discomfort, assessed by anthropomorphic judgments made by reasonable and prudent human observers. Although most research on animals causes little or no distress or discomfort, certain important scientific questions may demand experimental studies that inevitably give rise to discomfort or distress.

In such cases discomfort or distress must be minimized by careful experimental design involving the use of analgesics and/or anesthesia. There is no difference between distress and discomfort that result from the design of a study and distress or discomfort that are its unintended side effects. The investigator must therefore identify and eliminate all avoidable sources of discomfort or distress, taking advantage of veterinary expertise when necessary.

When designing studies that cannot be undertaken without animals, the investigator must justify the use of animals and the species and number needed to provide reliable information. Experiments should be designed to minimize the number of

animals used and to avoid depletion of endangered species. Although a few experiments have a risk of unreliable results, advances in experimental methods, within-subjects designs, and modern statistical techniques all help reduce the number of animals used without compromising scientific quality.

Guidelines for the Conduct of Experiments

The quality of the information obtained through research depends in no small measure on the health and general condition of the animals used. Proper animal husbandry is fundamental to the success of any research effort that uses animals.

Research animals must be obtained and cared for in accordance with the recommendations of the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*¹, Institute of Laboratory Animal Resources (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guidex.htm>), the *OPRR Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals*² (revised 1986), and in Canada, the *Guidelines of the Canadian Council on Animal Care*. Experienced investigators can contribute very valuable information about the care of animals rarely used in the laboratory and about the use of animals in particular experimental situations.

Investigators in the United States must comply with relevant local, state, and federal laws, including the U.S. Animal Welfare Act, as amended, and its accompanying regulations. An Institutional Animal Care and Use Committee must review and approve the use of animals in vision research in the United States and Canada.

Surgery should be carried out or directly supervised by persons with appropriate levels of experience and training, and surgery performed on animals that will survive (for example, on animals intended for long-term studies) should be undertaken with careful attention to aseptic technique and prevention of infection. Major surgical procedures should be completed under anesthesia that will render the animal insensitive to pain. Muscle relaxants and paralytics have no anesthetic action and must not be used as a substitute for anesthesia. Postoperative care must include efforts to minimize discomfort and the risk of infection.

Some studies require surgical preparation of animals that are not intended to survive. In such cases the animals ordinarily should be maintained unconscious throughout the experiment. At the end of the experiment animals must be euthanatized without recovering consciousness.

Where experiments require physical restraint and/or the withholding of food or water, the effects of which are not themselves the objects of study, care must be taken to minimize discomfort or distress and to ensure that good general health is maintained. Only when there is no alternative procedure should animals be subjected to immobilization or restraint to which they cannot be adapted readily. Whenever it is not inconsistent with good experimental design, the experimental schedule should include reasonable periods of rest and readjustment.

In the rare cases where distress and discomfort are unavoidable attributes of a well-designed study, the investigator must, within the limits of the design, take all possible steps to minimize these effects and to minimize the duration of the procedure and the number of animals used.

Factors That Relate Specifically to the Conduct of Vision and Ophthalmology Experiments

Besides the considerations generally applicable to all animal experiments, production of visual disability is a special animal welfare consideration that may apply to some vision research protocols. Visual disability of experimental animals may be either an intrinsic or an unplanned consequence of experimental design. In its definition of major survival surgery, the *Guide to the Care and Use of Laboratory Animals*⁴ includes any surgical intervention that has the potential for producing a permanent handicap in an animal that is expected to recover. Hence, any experimental procedure that results in, or has the potential to result in, a level of visual disability sufficient to disrupt an animal's normal daily activity should be considered a major survival procedure. Such procedures require appropriate justifications and suitable animal care accommodations.

Protocols involving bilateral survival ocular procedures require special consideration and justification, with particular attention to any visual consequences. Such procedures include bilateral ocular surgeries, whether performed simultaneously or sequentially, and any other experiments with the potential to affect vision bilaterally. The *Guide to the Care and Use of Laboratory Animals*⁴ recommends that animals not be subjected to multiple major survival surgical procedures unless they are related components of a particular research project. Accordingly, a visually disabling procedure should not be performed bilaterally unless the two procedures are related components of a specific project. As noted in the *Guide*⁴, cost savings alone is not an adequate justification for performing multiple survival surgical procedures.

Vision investigators are encouraged to distribute unrelated tissues to investigators in other research areas and, where practical, to obtain suitable ocular tissues from investigators working on other organs. This recommendation applies to all species.

Inherited disorders of the visual system are significant health problems for both humans and animals. Even so, the breeding of animals with genetic disorders leading to blindness needs specific justification. Investigators who breed genetically impaired animals are encouraged to share such animals and tissues with qualified investigators having complementary expertise, including those outside their own institution.

Recommended References

In addition to these Guidelines, the following references on the care and use of animals in vision research are recommended.

- 1) *The Biomedical Investigator's Handbook for Researchers Using Animal Models*. Foundation for Biomedical Research. 818 Connecticut Avenue, NW, Suite 303, Washington, DC 20006.
- 2) *FASS Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Agricultural Research and Teaching*. Federation of Animal Sciences Societies, 1111 North Dunlap Avenue, Savoy, IL 61874.
- 3) *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*. Canadian Council on Animal Care, 151 Slater, Ottawa, Ontario, Canada K1P 5H3.
- 4) *Guide to the Care and Use of Laboratory Animals*. Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy Press, 2101 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20418. (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guidex.htm>)
- 5) *Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook*. Applied Research Ethics National Association, 132 Boylston Street, Boston, MA 02116.
- 6) *OPRR Public Health Service Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals* (revised 1986). Office for Protection from Research Risks, Bldg. 31, Rm. 4B09, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892.
- 7) *The Recommendations for Governance and Management of Institutional Animal Resources*. Association of American Medical Colleges, Association of American Universities, 1 Dupont Circle, NW, Suite 200, Washington, DC 20036.

Investigators outside the United States

Although the laws that regulate the care and use of animals in the United States are not directly applicable to citizens of foreign countries, ARVO endorses the policies in the *Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals*⁴, the *OPRR Public Health Service Policy on the Humane Care and Use of Laboratory Animals*⁶ (revised 1986), and the U.S. Animal Welfare Act, as amended. If ARVO is to support a vision scientist under scrutiny by animal activists, the vision science experiment involving animals must conform to the guidelines established in these documents, even though they are not necessarily enforceable by law in the country in which the experiment is performed.

COBEA

Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

PRINCÍPIOS ÉTICOS NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

O progresso dos conhecimentos humanos, notadamente os referentes à biologia, à medicina humana e dos animais, é necessário. O homem precisa utilizar animais na busca de conhecimento, para se nutrir, se vestir e trabalhar. Assim ele deve respeitar o animal, seu auxiliar, como um ser vivente como ele.

Postula-se:

ARTIGO I Todas as pessoas que pratiquem a experimentação biológica devem tomar consciência de que o animal é dotado de sensibilidade, de memória e que sofre sem poder escapar à dor;

ARTIGO II O experimentador é, moralmente responsável por suas escolhas e por seus atos na experimentação animal;

ARTIGO III Procedimentos que envolvam animais devem prever e se desenvolver considerando-se sua relevância para a saúde humana o animal, a aquisição de conhecimentos ou o bem da sociedade;

ARTIGO IV Os animais selecionados para um experimento devem ser de espécie e qualidade apropriadas e apresentar boas condições de saúde, utilizando-se o número mínimo necessário para se obter resultados válidos. Ter em mente a utilização de métodos alternativos tais como modelos matemáticos, simulação por computador e sistemas biológicos "in vitro";

ARTIGO V É imperativo que se utilizem os animais de maneira adequada, incluindo aí evitar o desconforto, angústia e dor. Os investigadores devem considerar que os fatores determinantes de dor ou angústia em seres humanos causam o mesmo em outras espécies, a não ser que o contrário tenha se demonstrado;

ARTIGO VI Todos os procedimentos com animais, que possam causar dor ou angústia, precisam se desenvolver com sedação, analgesia ou anestesia adequadas. Atos cirúrgicos ou outros atos dolorosos não podem se implementar em animais não anestesiados e que estejam apenas paralizados por agentes químicos e/ou físicos;

ARTIGO VII Os animais que sofram dor ou angústia intensa ou crônica, que não possam se aliviar e os que não serão utilizados devem ser sacrificados por método indolor e que não cause estresse;

ARTIGO VIII O uso de animais em procedimentos didáticos e experimentais pressupõe a disponibilidade de alojamento que proporcione condições de vida adequadas às espécies, contribuindo para sua saúde e conforto. O transporte, a acomodação, a alimentação e os cuidados com os animais criados ou usados para fins biomédicos deve ser dispensados por técnico qualificado;

ARTIGO IX Os investigadores e funcionários devem ter qualificação e experiência adequadas para exercer procedimentos em animais vivos. Deve-se criar condições para seu treinamento no trabalho, incluindo aspectos de trato e uso humanitário dos animais de laboratório.