

Impl. 23.5.93
Cat reg

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

ESTUDO FUNCIONAL DO EIXO HIPOTÁLAMO-ADENOHIPOFISE-CÓRTEX ADRENAL
NO INTRA E POS-OPERATÓRIO DE CÃES SOB A AÇÃO DE GRANDES DOSES DE
DEXAMETASONA

José Augusto Biagini

Tese de doutoramento apresentada à
Universidade Estadual de Campinas

CAMPINAS

1973

NOTA: A Universidade não aprova, nem reprova, as opiniões exaradas pelo autor.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Trabalho realizado nos Departamentos de Clínica Médica
(Diretor: Prof. Dr. José A. Laus Filho) e de Farmacologia
(Diretor: Prof. Dr. Alexandre P. Corrado) da Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Aos meus pais

A Maria Alice

Cláudia Andréa

Fernando

Simone

Ao amigo Veríssimo

A G R A D E C I M E N T O S

Este trabalho seria impossível sem a colaboração de amigos que desinteressadamente participaram de sua elaboração.

Consignamos nossos agradecimentos especiais a:

Prof. Adjunto Rubens Lisandro Nicoletti

Prof. Adjunto José M. Tabosa Veríssimo

Prof. Dr. Tatsuto Kimachi

Prof. Titular Alexandre Pinto Corrado

Prof. Dr. Euclides C. de Lima Filho

Dr. Johann Eugen Künzle

Dr. João José de Cunto

Dr. Roberto Reynaldo Mele

Dr. Getúlio Luppi Ursolino

Dr. Rui Flávio Cháfalo Guião

Dr. Elias Gomes Goveia

Dr. Antônio Scandiuzzi Netto

Dr. Dietrich Rupprecht Seyboth

Dr. David Hissao Aoki

Dr. Antônio Araujo Silveira

Dr. Luiz Fernando Gomes Pereira

Dr. Manoel Diogo Pereira Evangelista

Ddo. Louis Ricardo Aliche

Ac. Getúlio Shigueru Mori

Sr. Dileo Salviano Reis

Srta. Miyoco Abe Owa

Í N D I C E D O S C A P Í T U L O S

CAPÍTULO I	1
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO II	7
MATERIAL E MÉTODOS	7
Padronização da anestesia	7
Padronização da cirurgia	8
EXPERIÊNCIA A	8
Grupo 1	8
Grupo 2	9
Grupo 3	9
EXPERIÊNCIA B	9
Grupo 1	9
Grupo 2	10
Grupo 3	10
Grupo 4	10
Grupo 5	11
Grupo 6	11
EXPERIÊNCIA C	11
Grupo 1	11
Grupo 2	12
Grupo 3	13
Grupo 4	13
Grupo 5	13
Grupo 6	14
Tratamento estatístico dos resultados	14

CAPÍTULO III	16
RESULTADOS	16
EXPERIÊNCIA A	16
Grupo 1	16
Grupo 2	19
Grupo 3	22
EXPERIÊNCIA B	25
Grupo 1	25
Grupo 2	29
Grupo 3	29
Grupo 4	36
Grupo 5	39
Grupo 6	43
EXPERIÊNCIA C	47
Grupo 1	47
Grupo 2	50
Grupo 3	50
Grupo 4	56
Grupo 5	59
Grupo 6	62
CAPÍTULO IV	66
DISCUSSÃO	66
CAPÍTULO V	73
SUMÁRIO E CONCLUSÕES	73
CAPÍTULO VI	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

C A P Í T U L O I

I N T R O D U C ã O

Em algumas situações clínicas e experimentais, como no choque cardiogênico (Dietzman e cols., 1967; Méier e cols., 1967; Vellasco e cols., 1968; Forsham, 1968; Schumer e col., 1969; Mattar, 1971), hipovolêmico (Lillehei e cols., 1964; Méier e cols., 1967; Dietzman e cols., 1967; Forsham, 1968; Vellasco e cols., 1968; Schumer e col., 1969; Lefer e col., 1969), toxêmico (Weil e col., 1961; Lillehei e cols., 1964; Novelli, 1966; Stefanini e col., 1967; Dietzman e cols., 1967; Oaks e col., 1967; Lillehei e cols., 1967; Forsham, 1968; Schumer e col., 1969; Mills, 1971; Mattar, 1971), no edema cerebral (French, 1966; Rovit e col., 1968; Pappius e col., 1969; Amano, 1969; Eisenberg e cols., 1970; Rossano e cols., 1970; Bingham e cols., 1971; Mattar, 1971), na cirurgia extra-corpórea (Eguchi e cols., 1969; Alexander e cols., 1969), na broncoconstrição (Carrillo e col., 1968; Kovacs e col., 1968; Mattar, 1971), na insuficiência supra-renal (Forsham, 1968; Alexander e cols., 1969; Mattar, 1971), são empregadas quantidades maiores de glicocorticóides do que a dose máxima secretada pelo córtex adrenal.

É fato conhecido que os glicocorticóides agem favoravelmente em várias dessas situações clínicas e experimentais através de múltiplos mecanismos. Assim, no choque, têm sido descritos efeitos dessas drogas sobre a ação inotrópica positiva (Novelli, 1966; Lefer e

cols., 1968; Penefsky e col., 1971), sobre a ação protetora dos lisossomas (Méier e cols., 1967; Schumer e col., 1969; Lefer e col., 1969; Pollock e col., 1971), facilitando uma melhor perfusão na microcirculação (Lillehei e cols., 1964; Novelli, 1966; Méier e cols., 1967; Speranza, 1967; Stefanini e col., 1967; Dietzman e cols., 1967; Schumer e col., 1969; Matsumoto e cols., 1971), reequilibrando as condições hemodinâmicas (Lillehei e cols., 1964; Oaks e col., 1967; Méier e cols., 1967; Schumer e col., 1969; Eguchi e cols., 1969), minimizando o comprometimento de equilíbrio dos parâmetros bioquímicos (Alexander e cols., 1969; Schumer e col., 1969; Matsumoto e cols., 1971), melhorando as condições do metabolismo celular (Schumer e col., 1969). Na broncoconstrição, os glicocorticóides agem como antialérgicos (Forsham, 1968; Carrillo e col., 1968; Kovacs e col., 1968; Rossano e cols., 1970; Mattar, 1971). No edema cerebral traumático estes hormônios reduzem a fuga do plasma (French, 1966; Rovit e col., 1968; Eisenberg e cols., 1970) e diminuem a produção de líquido cérebro-espinal (Amano, 1969). Durante a cirurgia extra-corpórea, os glicocorticóides corrigem possível diminuição da função córtico-adrenal (Alexander e cols., 1969).

Na anestesiologia, em determinadas situações agudas, verifica-se o emprego de elevadas doses de glicocorticóides, sem a preocupação, em geral, das condições funcionais do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal.

Revisando a literatura, verificamos poucos trabalhos analisando as possíveis consequências sobre a fisiologia do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal, no intra e pós-operatório, quando glicocorticóides são usados em quantidades elevadas, mesmo em dose única.

Assim, Richards e col. (1957), em cães operados sob infusão da hidro cortisona (1 a 1,25 mg/kg/h), iniciada 60 minutos an

tes da cirurgia e continuada durante a operação, referem supressão córtico-adrenal, observada sob estímulo produzido pelo estresse cirúrgico. Egdahl (1964), também em cães, submetendo-os a estresse cirúrgico sob a ação da dexametasona (5 mg/h) endovenosa, iniciada uma hora antes da cirurgia e continuando a infusão no intra-operatório, cita que o glicocorticóide exógeno preveniu parcialmente o aumento da secreção córtico-adrenal produzida pelo estresse.

Estep e cols. (1963) obtiveram aumento progressivo dos 17-hidroxycorticosteróides plasmáticos durante o estresse cirúrgico, em pacientes com infusão endovenosa da dexametasona (5 a 10 mg/h), iniciada 1 a 2 h antes da cirurgia, semelhantemente aos resultados apresentados pelo grupo de controle.

Czerwinski e cols. (1972) aplicaram, em uma única dose endovenosa, 2 mg/kg de dexametasona em adultos voluntários normais e não submetidos a estresse, não encontrando diferença significativa do cortisol plasmático entre o grupo estudado e o de controle, nas primeiras oito horas; mas encontraram uma diminuição significativa do cortisol no grupo que tomou dexametasona, no 12, 22 e 32 dias após a injeção, representando, segundo o autor, uma provável supressão do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal nestes dias.

Sendo assim, como podemos depreender, a análise desses trabalhos não esclarecem em definitivo a ação dos glicocorticóides sobre as condições funcionais do eixo hipotálamo-adenohipófise- córtex adrenal, no intra e pós-operatório.

O presente trabalho pretende estudar, no cão, a resposta do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal (HHA), através da dosagem dos 11-hidroxycorticosteróides plasmáticos periféricos (11-OHCS), nas seguintes condições:

a) - Durante o estresse cirúrgico e na vigência de grandes doses de dexametasona (0,5 e 1,0 mg/kg).

b) - Durante o estresse provocado pela hipoglicemia insulínica, realizado no 12 e 42 dias de pós-operatório e na vigência de elevadas doses da dexametasona (0,5 e 1,0 mg/kg).

Sendo o objetivo deste trabalho a avaliação funcional do eixo HHA no intra e pós-operatório, em cães sob a ação da dexametasona, é fundamental conhecermos os mecanismos de controle da secreção dos 11-OHCS.

Assim, revendo as principais publicações sobre a interrelação hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal (Egdahl, 1960; Arner e cols., 1962; Mandell e cols., 1963; Egdahl, 1964; Slusher, 1964; - Fraschini e cols., 1964; Greenwood e cols., 1966; Slusher e col., .. 1966; Raisman, 1966; Rubin e cols., 1966; Eleftheriou e cols., 1966; Harris e cols., 1966; Weitzman e cols., 1966; Halász e cols., 1967; Guillemin, 1967; Martini e cols., 1968; Forsham, 1968; Kendall e col., 1968; James e cols., 1968; McCann e cols., 1968; Ney, 1969; Leite, 1969; Carroll e cols., 1969; David-Nelson e col., 1969; Bohus e col., 1970; Kimachi, 1971; Arduino, 1973), concluímos que a eminência mediana, área receptora de diferentes estímulos no hipotálamo, é o local de liberação de um neurohormônio, o fator liberador de corticotrofina (CRF). Quando o CRF é liberado da eminência mediana, via sistema venoso porta-hipofisário, chega à adenohipófise, onde estimula a síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e este, em sequência, estimula a síntese e liberação dos 11-OHCS. Estudos experimentais, apesar de não conseguirem localizar a região exata do hipotálamo que sintetiza o CRF, evidenciam que somente através de lesões múltiplas do hipotálamo basal ocorre uma redução do estoque do neurohormônio na eminência mediana, concluindo portanto que o CRF seria sintetizado em diferentes áreas hipotalâmicas. A existência de um sistema regulador extra-hipotalâmico, excitador e inibidor, é evidenciada experimentalmente em regiões do sistema límbico, núcleo

amigdalóide, área septal e sistema reticular. Estas regiões estariam implicadas, provavelmente, na liberação do CRF e consequentemente ACTH e glicocorticóides por estímulo estressante. O ritmo nictemérico do ACTH assim como o "feed-back" estariam também sob influência das regiões citadas.

Fundamentalmente, são conhecidos três diferentes mecanismos envolvendo o controle da secreção do ACTH no homem.

19) - Mecanismo de controle "feed-back" negativo.

Quando se administra hidrocortisona ou dexametasona, a secreção do ACTH, diretamente mediada pelo CRF hipotalâmico, é bloqueada e portanto há diminuição da produção dos 11-OHCS pelo córtex da adrenal. Por outro lado, se diminuirmos a secreção dos 11-OHCS pela metapirona ou se fizermos uma adrenalectomia, a concentração plasmática do ACTH aumenta.

O local exato onde ocorre o bloqueio através do "feed-back" pelos glicocorticóides exógenos ou endógenos é muito discutido, mas os trabalhos presumem a área de liberação do CRF, como sendo o local mais provável deste bloqueio, sem chegarem a uma conclusão definitiva.

20) - Mecanismo de controle da resposta adrenocortical ao estresse.

Apesar de os níveis plasmáticos dos 11-OHCS estarem aumentados na hipoglicemia insulínica, na cirurgia, após a administração de pirógeno bacteriano, a liberação do ACTH independe do controle "feed-back" citado anteriormente, embora alguns autores admitam uma

possível inter-ação entre o controle citado e o estresse. Já nos referimos aos sistemas excitadores e inibidores extra-hipotalâmicos e o que provavelmente ocorre, nestes casos de estresse, é que este tipo de estímulo libera a inibição das regiões extra-hipotalâmicas, aumentando assim a liberação do CRF e consequentemente ACTH e 11-OHCS.

A hipoglicemia insulínica, através do estresse que provoca, é um estímulo agudo e potente para liberar glicocorticóides, sendo um prático e efetivo teste para se verificar a funcionalidade global do eixo HHA.

39) - Mecanismo de controle responsável pelo ritmo nictêmico da secreção do ACTH.

A secreção dos 11-OHCS pelo córtex adrenal, que depende diretamente do ritmo nictêmico da secreção do ACTH, durante as 24 horas, é influenciada pelas situações de sono e vigília, aumentando ou diminuindo a taxa dos 11-OHCS à medida da necessidade para um dado momento do dia. Assim, a via aferente parece estar sob influência extra-hipotalâmica, enquanto que a via eferente desse sistema, envolve o hipotálamo-CRF-ACTH e a produção dos 11-OHCS pela cortical adrenal.

C A P Í T U L O I I

M A T E R I A L E M É T O D O S

Utilizamos 199 cães (137 fêmeas e 62 machos), cujos pesos variaram de 8 a 14 kg.

As colheitas de sangue foram realizadas por punção venosa, usando heparina como anticoagulante e o plasma imediatamente separado e estocado em congelador.

PADRONIZAÇÃO DA ANESTESIA

Às 13,30 h, pré-anestésico intramuscular: 0,25 mg de atropina mais 25 mg de prometazina. Às 13,50 h, thionembutal 25 mg/kg en dovenoso seguido de succinilcolina (50 mg em 100 ml de solução de glicose a 5%) gôta a gota por via endovenosa, mantida durante toda a anestesia, em dose suficiente para manter uma boa respiração controlada. Entubação endotraqueal com sonda provida de manguito. Respiração controlada com respirador Takaoka 600 com os seguintes parâmetros:

Pressão de admissão: 140 mmHg

Volume minuto: 5 litros

Frequência respiratória: 15 por minuto

Concentração de Oxigênio: 100%

Tempo médio de anestesia: 70 minutos

(mínimo de 60 e máximo de 80 minutos).

PADRONIZAÇÃO DA CIRURGIA

Às 14,00 h, cateterizamos uma artéria colateral da femoral direita, onde ligamos um manômetro de mercúrio para os parâmetros de pulso e pressão arterial média. Abrimos em seguida a parede abdominal, infraumbelical, numa extensão de 8 a 10 cm com bisturi elétrico. Três minutos após abertura do peritônio fechamos a parede em dois planos. Ligamos a artéria utilizada e fechamos a incisão do membro posterior direito. Tempo médio de cirurgia: 60 minutos (mínimo de 50 e máximo de 70 minutos).

Realizamos três experiências que serão denominadas de A, B e C.

EXPERIÊNCIA A

GRUPO 1 - Estudo dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados.

Nesta experiência utilizamos 16 cães (118 a 133).

A colheita de material obedeceu à seguinte esquematização:

1ª amostra: 13,30 h. Correspondendo ao momento imediatamente antes da aplicação do pré-anestésico.

2ª amostra: 14,00 h. Correspondendo ao animal anestesiado, após cinco minutos de respiração controlada e imediatamente antes do início da cirurgia.

3ª amostra: 14,30 h. 30 minutos após o início da cirurgia.

4ª amostra: 15,00 h. 60 minutos após o início da cirurgia.

5ª amostra: 15,30 h. 90 minutos após o início da cirurgia, correspondendo ao animal recuperado da anestesia.

Este experimento será o controle dos grupos 2 e 3.

GRUPO 2 - Estudo dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona* por kg de peso corpóreo.

Nesta experiência usamos 17 cães (134 a 150).

A esquematização da colheita de material obedeceu às mesmas normas descritas no grupo de controle (Grupo 1).

A dexametasona foi injetada por via endovenosa em dose única, imediatamente antes da colheita da 2ª amostra.

GRUPO 3 - Estudo dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Nesta experiência usamos 16 cães (151 a 166).

A esquematização da colheita de material obedeceu às mesmas normas descritas no grupo de controle (Grupo 1).

A dexametasona foi injetada por via endovenosa em dose única, imediatamente antes da colheita da 2ª amostra.

EXPERIÊNCIA B

GRUPO 1 - Estudo dos 11-OHCS de cães em condições basais.

Nesta experiência estudamos 100 cães (1 a 100). As amostras de sangue para a dosagem dos 11-OHCS foram colhidas sempre às 13,30 h.

* DECADRON INJETAVEL 4 mg/ml (Merck Sharp & Dohme).

Nos cães de nºs 1 a 20 fizemos duas colheitas para cada cão, com intervalo de 4 dias. Nos cães de nºs 21 a 100 fizemos uma única colheita.

Este experimento servirá de controle para os grupos 2, 3, 4, 5 e 6.

GRUPO 2 - Estudo dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados.

Neste experimento utilizamos os 16 cães (118 a 133) da Experiência A - Grupo 1.

A colheita de material obedeceu ao mesmo horário do grupo de controle, 24, 48, 72 e 96 h após o início da cirurgia.

GRUPO 3 - Estudo dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Neste experimento utilizamos os 17 cães (134 a 150) da Experiência A - Grupo 2.

A colheita de material obedeceu ao mesmo horário do grupo de controle, 24, 48, 72 e 96 h após o início da cirurgia.

GRUPO 4 - Estudo dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Neste experimento utilizamos os 16 cães (151 a 166) da Experiência A - Grupo 3.

A colheita de material obedeceu ao mesmo horário do grupo

de controle, 24, 48, 72 e 96 h após o início da cirurgia.

GRUPO 5 - Estudo dos 11-OHCS de cães não anestesiados e não operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Nesta experiência utilizamos 17 cães (167 a 183).

A esquematização da colheita de material obedeceu aos horários utilizados para a Experiência A - Grupo 1 e 24, 48, 72 e 96 h após a 1ª amostra.

A dexametasona foi injetada por via endovenosa em dose única, imediatamente antes da colheita da 2ª amostra.

GRUPO 6 - Estudo dos 11-OHCS de cães não anestesiados e não operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Nesta experiência utilizamos 16 cães (184 a 199).

A esquematização da colheita de material obedeceu aos horários utilizados para a Experiência A - Grupo 1 e 24, 48, 72 e 96 h após a 1ª amostra.

A dexametasona foi injetada por via endovenosa em dose única, imediatamente antes da colheita da 2ª amostra.

EXPERIÊNCIA C

GRUPO 1 - Estudo, em cães, dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica.

Nesta experiência estudamos 17 cães (101 a 117).

Injetamos, por via endovenosa, duas unidades de insulina

simples* por kg de peso corpóreo (Vieira e cols., 1970). Para que o estímulo hipoglicêmico, aqui empregado, fosse da mesma ordem de grandeza em todos os cães estudados, adotamos os critérios de glicemia mínima atingida durante o teste (30 minutos) menor que 50% do valor basal de cada cão.

A colheita de material, após um período de jejum de 14 a 18 h, obedeceu à seguinte esquematização:

1ª amostra: 13,30 h. Imediatamente antes de injetarmos a insulina.

2ª, 3ª, 4ª e 5ª amostras: correspondem, respectivamente, a 30, 60, 90 e 120 minutos após a injeção da insulina.

Este experimento será o controle dos grupos 2, 3, 4, 5 e 6.

GRUPO 2 - Estudo dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados.

Neste experimento utilizamos 6 cães (128 a 133) da Experiência B - Grupo 2.

Após 24 e 96 h de pós-operatório, fizemos o teste do estímulo com hipoglicemia insulínica. A colheita de material obedeceu às mesmas normas descritas no grupo de controle (Grupo 1).

* INSULINA SIMPLER U-40 (Eli Lilly do Brasil Ltda.).

GRUPO 3 - Estudo dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Neste experimento utilizamos 6 cães (145 a 150) da Experiência B - Grupo 3.

Após 24 e 96 h de pós-operatório, fizemos o teste do estímulo com hipoglicemia insulínica. A colheita de material obedeceu às mesmas normas descritas no grupo de controle (Grupo 1).

GRUPO 4 - Estudo dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Neste experimento utilizamos 6 cães (161 a 166) da Experiência B - Grupo 4.

Após 24 e 96 h de pós-operatório, fizemos o teste do estímulo com hipoglicemia insulínica. A colheita de material obedeceu às mesmas normas descritas no grupo de controle (Grupo 1).

GRUPO 5 - Estudo dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, de cães não anestesiados e não operados, 24 e 96 h após a injeção de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Neste experimento utilizamos 6 cães (178 a 183) da Experiência B - Grupo 5.

Após 24 e 96 h da injeção do corticóide, fizemos o teste do estímulo com hipoglicemia insulínica. A colheita de material obedeceu às mesmas normas descritas no grupo de controle (Grupo 1).

GRUPO 6 - Estudo dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, de cães não anestesiados e não operados, 24 e 96 h após a injeção de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Neste experimento utilizamos 6 cães (194 a 199) da Experiência B - Grupo 6.

Após 24 e 96 h da injeção do corticóide, fizemos o teste do estímulo com hipoglicemia insulínica. A colheita de material obedeceu às mesmas normas descritas no grupo de controle (Grupo 1).

TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS RESULTADOS

Nos diferentes estudos realizados para a avaliação do comportamento funcional do eixo HHA, através dos 11-OHCS, foi utilizado o método dos limites de tolerância paramétricos (Lima Filho, 1967). Visa este método a estimar, com uma probabilidade pré-fixada (no nosso estudo 75%), o percentual de população (no nosso estudo 90%) englobado pelos referidos limites.

Fixando estes limites como os valores padrão em cada momento dos diversos estudos, analisamos a distribuição dos valores dos 11-OHCS dos cães nas Experiências A, B e C.

Os valores dos 11-OHCS foram determinados de acordo com o método fluorométrico proposto por Mattingly (1962), utilizando-se

um fluorômetro de leitura direta (Turner Fluorometer).

A glicemia foi determinada pelos métodos da O-Toluidina (Hyvärinen e col., 1962) e da glicose oxidase (Glicose Analyser, Beckman).

C A P Í T U L O I I I

R E S U L T A D O S

EXPERIÊNCIA A

GRUPO 1 - Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados.

Os resultados dos 11-OHCS no intra-operatório dos 16 cães (118 a 133) desta experiência são apresentados na tabela 1.

Para análise estatística, calculamos os limites de tolerância para os valores dos 11-OHCS nas cinco amostras dos cães deste experimento.

Pelos cálculos efetuados, englobamos 90% da população com uma probabilidade de 75% dentro dos seguintes limites:

1^a amostra : 2,9 e 12,3 µg/100 ml

2^a amostra : 4,3 e 14,1 µg/100 ml

3^a amostra : 7,5 e 25,7 µg/100 ml

4^a amostra : 10,8 e 29,1 µg/100 ml

5^a amostra : 13,7 e 33,0 µg/100 ml

Na figura 1 apresentamos os resultados dos 11-OHCS de cada um dos 16 cães nas cinco amostras e os respectivos limites de tolerância.

Os resultados deste experimento serão o controle dos gru-

Cão nº	11-OHCS µg/100 ml					
	Amostras					
	1 ^a (basal.)	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	
118	2,9	5,8	13,9	15,4	23,1	
119	10,6	11,5	13,5	13,5	16,3	
120	7,9	6,4	11,4	12,1	16,4	
121	7,7	9,6	20,2	24,0	26,9	
122	12,5	13,2	25,5	25,5	30,0	
123	8,5	12,3	19,8	21,6	18,8	
124	5,7	5,7	13,2	16,0	23,6	
125	6,9	8,8	16,7	22,6	26,6	
126	7,0	8,0	15,0	18,0	20,0	
127	8,0	9,0	21,0	26,0	29,0	
128	4,8	6,7	9,6	17,3	19,2	
129	7,5	11,3	24,5	24,5	33,0	
130	9,4	7,5	12,5	16,0	19,3	
131	5,7	7,5	18,8	24,6	26,4	
132	10,6	12,5	13,2	17,4	23,2	
133	5,9	10,7	17,7	24,6	26,5	
n = 16	$\bar{x}$	7,60	9,15	16,65	19,94	23,39
	s	2,41	2,50	4,65	4,69	4,93

TABELA 1 - Experiência A - Grupo 1 - Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados.

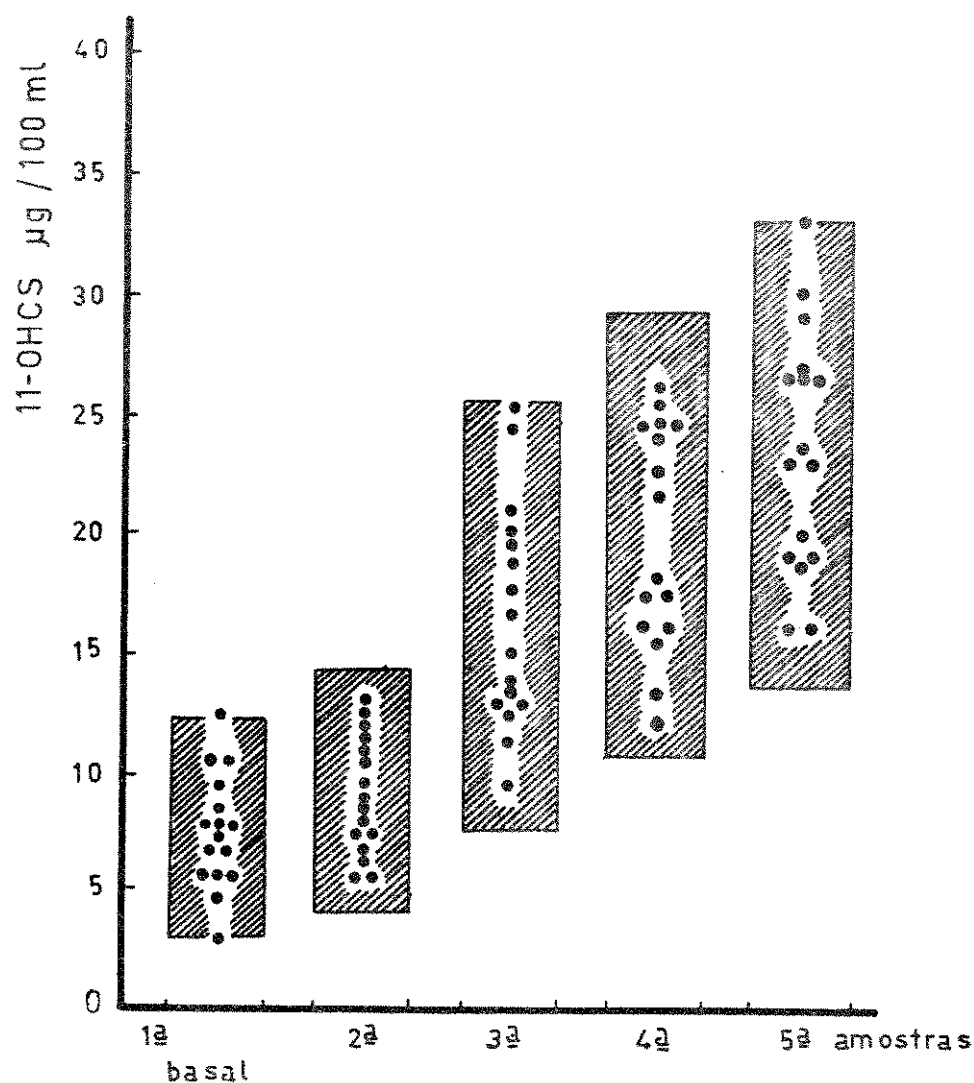


FIGURA 1-EXPERIÊNCIA A-GRUPO 1

Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

pos 2 e 3.

Em todos os cães, durante o experimento, a pressão arterial média foi mantida nos limites de 70 e 100 mmHg e a frequência cardíaca de 100 a 130 batimentos por minuto.

Comentários: Os resultados desta experiência revelam um aumento progressivo dos 11-OHCS com o decorrer do estresse cirúrgico-anestésico.

GRUPO 2 - Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados dos 11-OHCS no intra-operatório dos 17 cães (134 a 150) desta experiência são apresentados na tabela 2.

Na figura 2 são apresentados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância obtidos do grupo de controle (Grupo 1).

Comparando, na figura 2, as taxas dos 11-OHCS no intra-operatório dos cães desta experiência, com os limites de tolerância do grupo testemunho (cães anestesiados e operados, mas sem dexametasona), observamos os seguintes resultados:

3^a amostra - (30 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
47,06% (8 cães).

4^a amostra - (60 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
58,82% (10 cães).

5^a amostra - (90 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
64,71% (11 cães).

Cão nº	11-OHCS $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$				
	Amostras				
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a
134	6,7	4,8	13,3	10,6	8,7
135	9,0	8,0	12,0	13,0	10,5
136	7,0	14,0	7,0	20,0	29,0
137	3,0	10,0	19,0	28,0	19,0
138	7,0	10,0	2,0	6,0	12,0
139	4,0	5,0	14,0	12,0	16,0
140	6,0	2,0	5,0	5,0	1,0
141	4,0	3,0	3,0	12,0	15,0
142	4,5	4,5	8,1	21,8	26,4
143	7,0	8,0	4,0	5,0	3,8
144	7,5	7,5	17,9	18,8	24,6
145	3,8	9,4	17,0	7,5	10,4
146	11,3	10,4	5,7	6,6	13,2
147	4,8	10,6	11,6	10,6	9,6
148	5,7	7,5	3,8	1,9	4,7
149	5,7	6,6	3,8	4,7	6,6
150	6,7	6,7	4,8	4,8	7,7

TABELA 2 - Experiência A - Grupo 2 - Resultados
dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

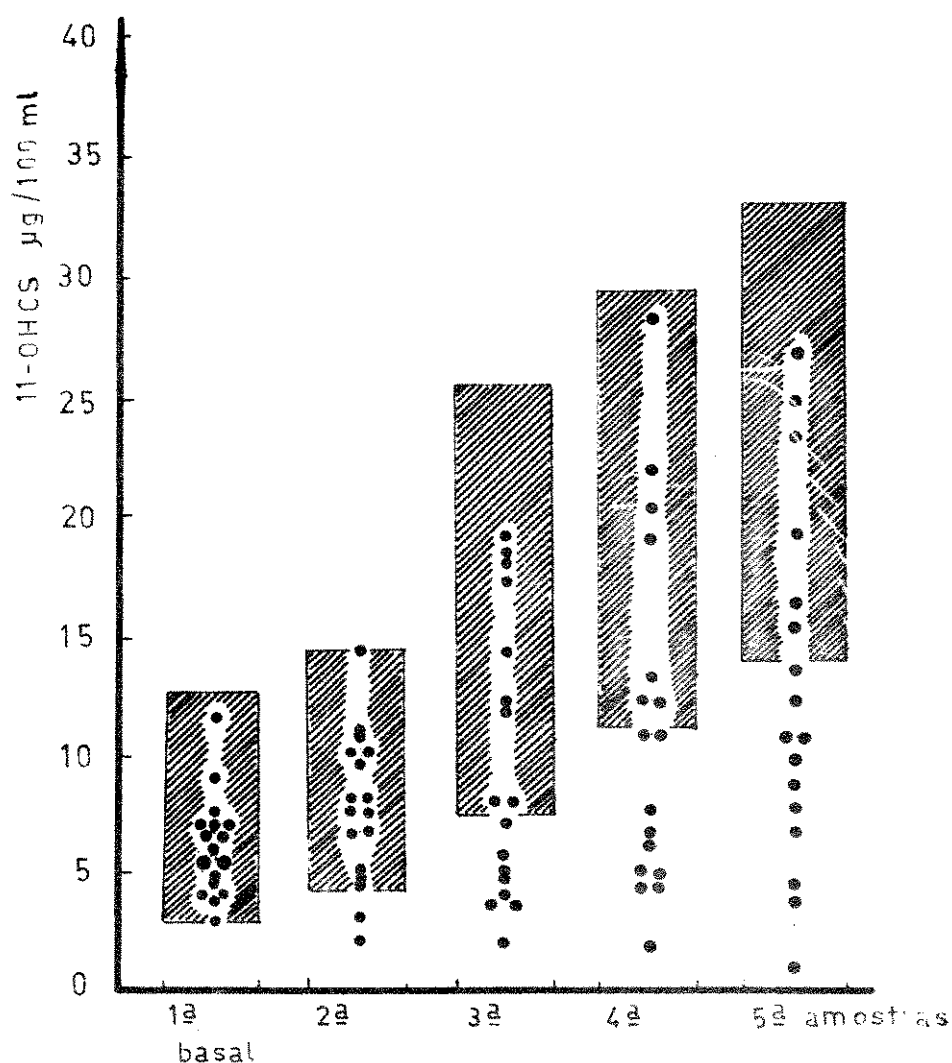


FIGURA 2- EXPERIÊNCIA A - GRUPO 2

Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

Todos os outros resultados pertencentes às amostras acima referidas estão dentro dos limites de tolerância.

Em todos os cães durante o experimento, a pressão arterial média foi mantida nos limites de 70 e 100 mmHg e a frequência cardíaca de 100 a 130 batimentos por minuto.

Comentários: Analisando os resultados dos 11-OHCS das cinco amostras desta experiência, comparando-as com os limites de tolerância do grupo de controle (figura 2), podemos dizer que, apesar de os cães estarem sob o mesmo estresse cirúrgico-anestésico, os valores absolutos dos hormônios em estudo não se elevam com o decorrer do ato cirúrgico, na mesma proporção que o grupo testemunho.

GRUPO 3 - Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados dos 11-OHCS no intra-operatório dos 16 cães (151 a 166) desta experiência são apresentados na tabela 3.

Na figura 3 são apresentados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

Comparando, na figura 3, as taxas dos 11-OHCS no intra-operatório dos cães desta experiência com os limites de tolerância do grupo testemunho (cães anestesiados e operados, mas sem dexametasona), observamos os seguintes resultados:

3ª amostra - (30 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
68,75% (11 cães).

4ª amostra - (60 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =

Cão nº	11-OHCS $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$				
	Amostras				
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a
151	7,0	7,0	7,9	7,0	17,5
152	9,0	9,0	9,0	8,0	13,0
153	6,9	8,8	14,7	7,8	11,8
154	6,0	3,0	2,0	0	5,0
155	13,8	9,9	5,4	13,8	15,4
156	3,8	7,7	1,0	3,8	2,9
157	10,6	2,9	2,9	2,9	2,0
158	10,6	9,6	5,8	5,8	11,6
159	8,3	9,2	5,7	4,6	7,4
160	8,0	10,0	7,0	6,0	5,0
161	8,7	12,5	19,2	19,2	18,3
162	4,8	4,8	1,0	1,0	1,9
163	3,8	5,8	5,8	3,8	4,8
164	4,8	5,7	9,6	9,6	4,8
165	4,0	3,0	2,0	1,0	1,0
166	8,3	11,1	5,7	5,7	6,5

TABELA 3 - Experiência A - Grupo 3 - Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

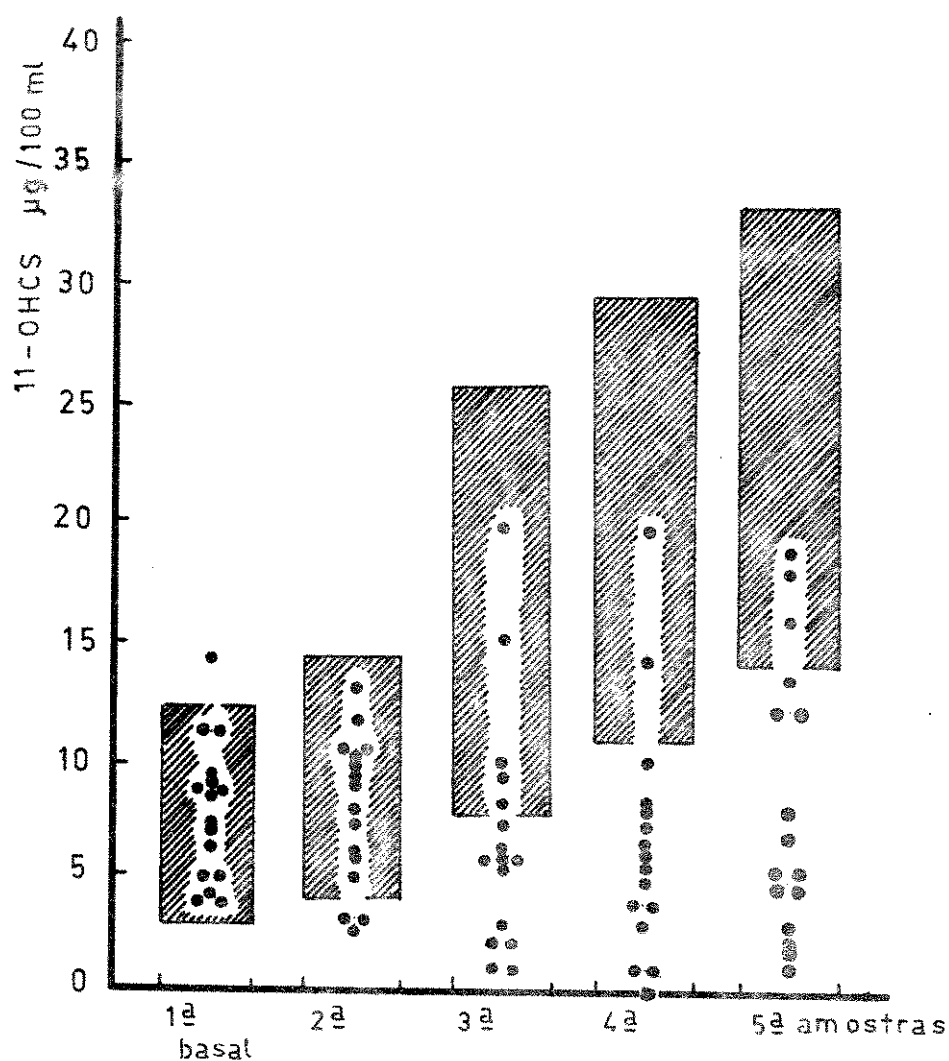


FIGURA 3 - EXPÊRIENCIA A - GRUPO 3

Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

87,50% (14 cães).

5ª amostra - (90 minutos após a injeção do corticóide)

Resultados abaixo dos limites de tolerância =

81,25% (13 cães).

Todos os outros resultados pertencentes às amostras acima referidas encontram-se dentro dos limites de tolerância.

Comentários: Analisando os resultados dos 11-OHCS das cinco amostras desta experiência, comparando-os com o grupo de controle (figura 3), observamos que os hormônios em estudo não aumentam sua taxa plasmática, na mesma proporção que o grupo testemunho, com o decorrer do estresse cirúrgico-anestésico, mantendo ou mesmo diminuindo seus valores absolutos.

EXPERIÊNCIA B

GRUPO 1 - Valor basal dos 11-OHCS às 13,30 h.

Os resultados dos 11-OHCS dos 100 cães deste experimento, são apresentados na tabela 4.

Calculamos para os resultados de 100 amostras dos cães de n^{os} 1 a 100, os limites de tolerância dos 11-OHCS das 13,30 h (valor basal). Pelos cálculos efetuados, englobamos 90% da população com uma probabilidade de 75% dentro dos seguintes limites: 3,0 e 11,6 µg dos 11-OHCS por 100 ml de plasma e 7,27 µg dos 11-OHCS por 100 ml de plasma como média. Estes resultados e seus respectivos limites de tolerância encontram-se na figura 4.

Os resultados dos cães de n^{os} 1 a 20 (duas amostras para cada cão) acham-se na tabela 4 e figura 5. Estes dados demonstram a reprodutibilidade dos nossos resultados.

Cão nº	II-OHCS µg/100 ml		Cão nº	II-OHCS µg/100 ml	Cão nº	II-OHCS µg/100 ml	Cão nº	II-OHCS µg/100 ml	
	Amostras								
	1ª	2ª							
1	7,8	7,8	21	9,0	61	7,0	81	11,3	4,8
2	9,8	7,0	22	7,0	62	11,3	82	7,5	5,0
3	9,8	11,0	23	5,9	63	3,8	83	12,3	4,7
4	10,3	7,0	24	5,7	64	7,0	84	9,0	9,6
5	11,8	12,5	25	8,0	65	4,0	85	3,8	7,7
6	8,3	8,0	26	3,0	66	4,6	86	8,7	8,5
7	9,3	6,7	27	7,0	67	7,5	87	4,5	8,0
8	6,9	14,5	28	6,7	68	5,7	88	10,2	8,3
9	6,4	7,2	29	9,4	69	5,7	89	13,8	10,6
10	7,9	7,8	30	10,6	70	4,8	90	4,8	7,0
11	5,4	5,2	31	8,5	71	6,0	91	8,3	10,6
12	8,9	6,2	32	7,7	72	4,5	92	4,8	6,9
13	3,8	5,5	33	10,6	73	4,0	93	7,7	6,0
14	3,8	4,0	34	15,5	74	5,8	94	8,7	6,0
15	6,2	5,0	35	9,0	75	5,8	95	9,6	3,8
16	7,6	5,0	36	8,9	76	7,7	96	10,6	3,6
17	7,1	6,0	37	3,8	77	4,8	97	7,0	6,7
18	9,5	5,0	38	7,9	78	4,0	98	6,5	4,8
19	4,3	7,5	39	5,7	79	3,8	99	11,0	7,5
20	3,8	7,5	40	6,9	80	6,5	100	8,7	8,5

Com exceção dos resultados da 2ª amostra dos cães 1 a 20 temos: $\bar{x} = 7,27$
 $n = 100$
 $s = 2,47$

TABELA 4 - Experiência B - Grupo 1 - Resultados, em cães, dos II-OHCS às 13,30 h (Valor Basal).

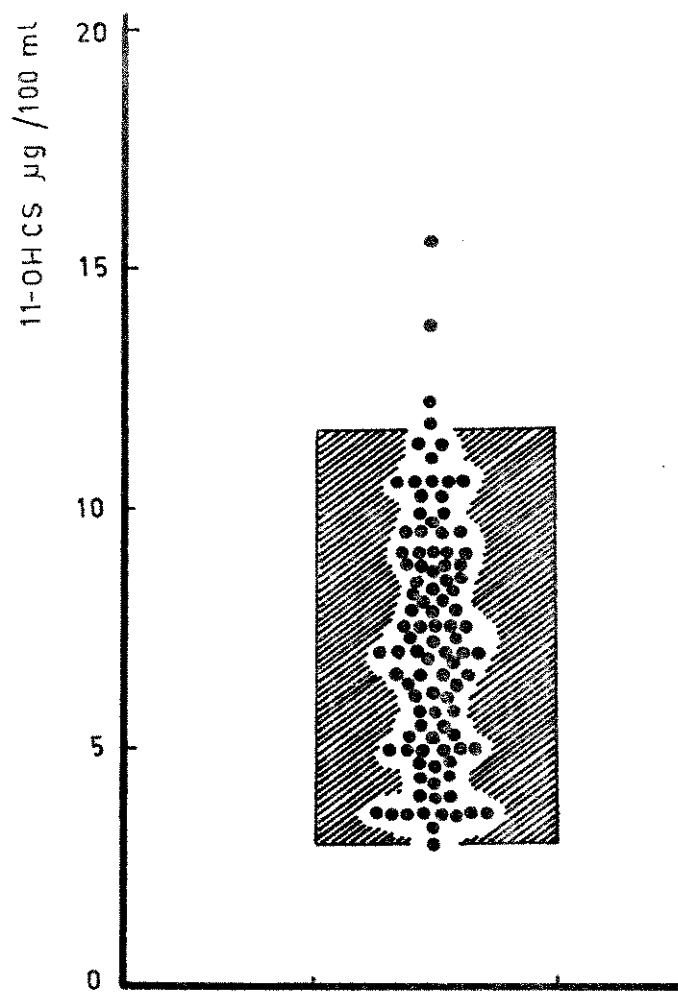


FIGURA 4-EXPERIÊNCIA B - GRUPO 1

Valor basal dos 11-OHCS às 13,30h.
Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

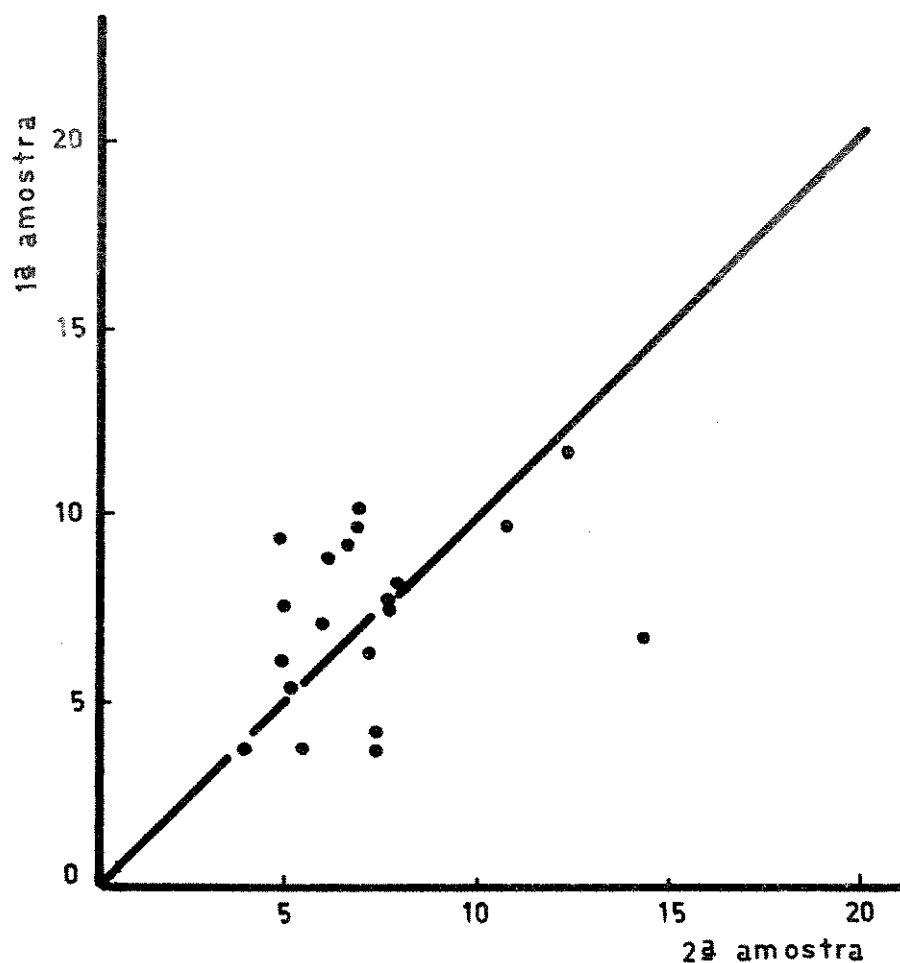


FIGURA 5 - EXPERIÊNCIA B - GRUPO 1

Reprodutibilidade dos resultados dos 11-OHCS
em $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ de plasma (cães 1 a 20).

Para confirmarmos que nossa variável (11-OHCS) se distribui normalmente, utilizamos o papel de probabilidade normal (obtenção de uma reta), nas 100 amostras usadas para obtenção do valor basal (figura 6).

Os resultados deste experimento serão o controle dos grupos 2, 3, 4, 5 e 6.

GRUPO 2 - Resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados.

Os resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório dos 16 cães (118 a 133) desta experiência são apresentados na tabela 5.

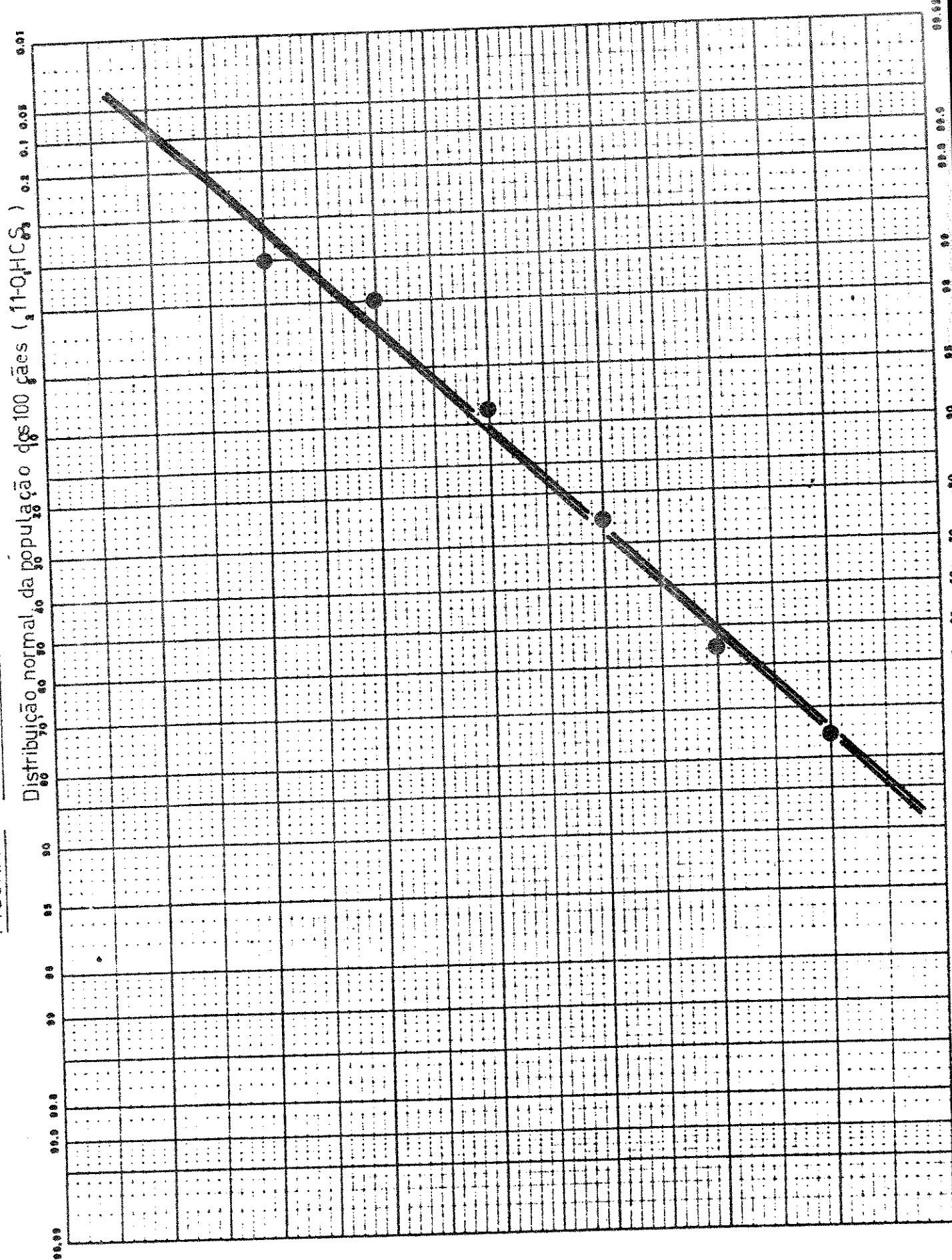
Na figura 7 são mostrados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

Comentários: As taxas dos 11-OHCS desta experiência encontram-se, na grande maioria, dentro dos limites de tolerância e em torno da média basal (7,27 µg/100 ml). Podemos inferir que os valores voltam à normalidade após o estresse cirúrgico-anestésico.

GRUPO 3 - Resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório dos 17 cães (134 a 150) desta experiência são apresentados na tabela 6.

FIGURA 6 - EXPERIÊNCIA B GRUPO 1



Cão nº	11-OHCS $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$			
	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia
118	9,6	5,8	7,2	12,5
119	9,6	5,9	6,0	5,7
120	5,7	8,5	6,4	5,0
121	9,6	6,7	7,7	4,8
122	8,0	8,2	4,8	6,4
123	5,7	8,5	8,8	7,7
124	6,7	8,8	9,4	4,7
125	2,0	7,7	8,0	7,0
126	8,0	7,0	6,0	7,0
127	7,0	7,0	7,7	8,5
128	7,3	1,9	4,8	3,0
129	12,3	13,2	9,4	8,7
130	2,8	11,6	8,5	9,0
131	12,5	11,6	5,8	4,8
132	8,8	9,6	5,8	7,5
133	7,0	8,7	3,8	7,5

TABELA 5 - Experiência B - Grupo 2 - Resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados.

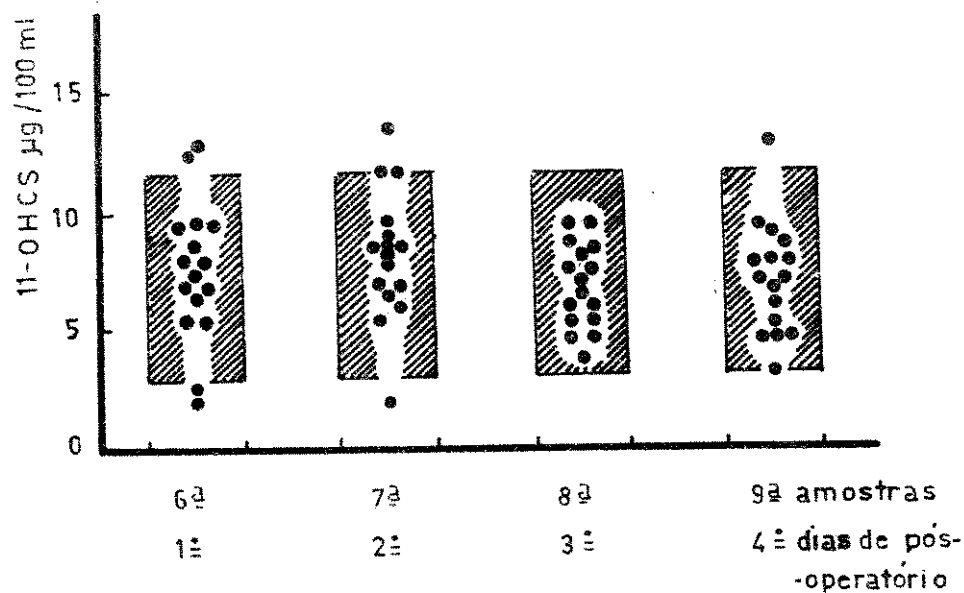


FIGURA 7 - EXPERIÊNCIA B - GRUPO 2

Resultados dos 11-OHCS no 1^o, 2^o, 3^o, e 4^o dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

Cão nº	11-OHCS $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$			
	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia
134	3,8	3,0	4,0	6,1
135	3,0	2,1	5,2	5,0
136	4,0	4,0	10,0	7,0
137	10,0	0	0	1,0
138	0	0	1,0	8,0
139	5,0	7,0	8,0	10,0
140	4,0	8,0	6,0	6,0
141	7,0	3,8	1,0	1,0
142	10,2	7,7	11,1	8,0
143	2,9	3,8	3,8	4,8
144	3,8	4,0	6,0	6,0
145	7,0	10,4	7,5	8,5
146	3,8	6,6	4,8	4,8
147	4,7	2,8	2,8	3,8
148	1,9	4,8	4,8	4,0
149	2,8	2,8	5,0	8,5
150	1,0	4,0	7,5	5,0

TABELA 6 - Experiência B - Grupo 3 - Resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Na figura 8 são mostrados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

Comparando, na figura 8, as taxas dos 11-OHCS do 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, com o grupo de controle observamos:

1º dia de pós-operatório

Resultados abaixo dos limites de tolerância = 29,41% (5 cães)

Resultados dentro dos limites de tolerância = 70,59% (12 cães)

2º dia de pós-operatório

Resultados abaixo dos limites de tolerância = 29,41% (5 cães)

Resultados dentro dos limites de tolerância = 70,59% (12 cães)

3º dia de pós-operatório

Resultados abaixo dos limites de tolerância = 23,53% (4 cães)

Resultados dentro dos limites de tolerância = 76,47% (13 cães)

4º dia de pós-operatório

Resultados abaixo dos limites de tolerância = 11,76% (2 cães)

Resultados dentro dos limites de tolerância = 88,24% (15 cães)

Nesta experiência morreram três cães por deiscência de parede: um no 4º dia de pós-operatório (nº 146) e dois no 5º dia (nºs 138 e 140).

Comentários: Analisando os resultados dos 11-OHCS desta experiência (figura 8), verificamos que há uma tendência das taxas destes hormônios para os limites inferiores, com alguns resultados situados abaixo dos limites de tolerância. Esta tendência ocorre e é decrescente do 1º para o 3º dia de pós-operatório. No 4º dia, com exceção de dois resultados abaixo dos limites de tolerância, os outros estão dentro dos limites e distribuídos próximos da média basal (7,27 µg por 100 ml).

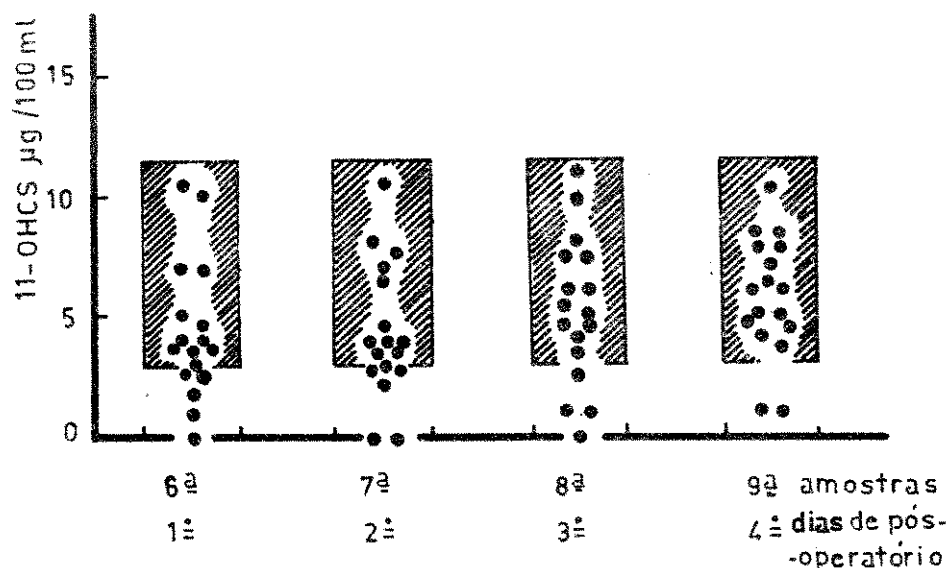


FIGURA 8 - EXPERIÊNCIA B - GRUPO 3

Resultados dos 11-OHCS no 1^o, 2^o, 3^o, e 4^o dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

GRUPO 4 - Resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório dos 16 cães (151 a 166) desta experiência são apresentados na tabela 7.

Na figura 9 são apresentados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

Comparando, na figura 9, as taxas dos 11-OHCS do 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório com o grupo testemunho, verificamos:

1º dia de pós-operatório

Resultados abaixo dos limites de tolerância = 50,00% (8 cães)

Resultados dentro dos limites de tolerância = 50,00% (8 cães)

2º dia de pós-operatório

Resultados abaixo dos limites de tolerância = 13,33% (2 cães)

Resultados dentro dos limites de tolerância = 86,67% (13 cães)

3º dia de pós-operatório

Resultados abaixo dos limites de tolerância = 28,57% (4 cães)

Resultados dentro dos limites de tolerância = 71,43% (10 cães)

4º dia de pós-operatório

Resultados abaixo dos limites de tolerância = 16,67% (2 cães)

Resultados dentro dos limites de tolerância = 83,33% (10 cães)

Nesta experiência tivemos 8 cães mortos e/ou sacrificados por deiscência de parede; o caso nº 152 morreu no 1º dia de pós-operatório; o nº 161 no 3º dia; os nºs 153 e 156 no 4º dia; os nºs 151, 155 e 158 no 5º dia e o nº 157 no 6º dia.

Cão nº	11-OHCS $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$			
	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia
151	3,5	6,2	3,5	4,0
152	3,8			
153	2,9	2,1	3,1	
154	0	7,0	4,0	7,0
155	4,5	5,0	2,0	7,1
156	4,8	4,0	8,0	
157	2,0	2,9	2,0	4,6
158	2,8	4,7	4,8	4,7
159	3,8	3,8	3,8	3,8
160	2,0	3,8	4,8	6,6
161	3,8	4,7		
162	5,7	3,0	2,0	2,0
163	2,8	3,0	9,4	1,9
164	2,0	6,6	5,0	3,8
165	4,8	8,5	2,9	7,5
166	2,8	9,6	7,7	3,8

TABELA 7 - Experiência B - Grupo 4 - Resultados dos 11-OHCS no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

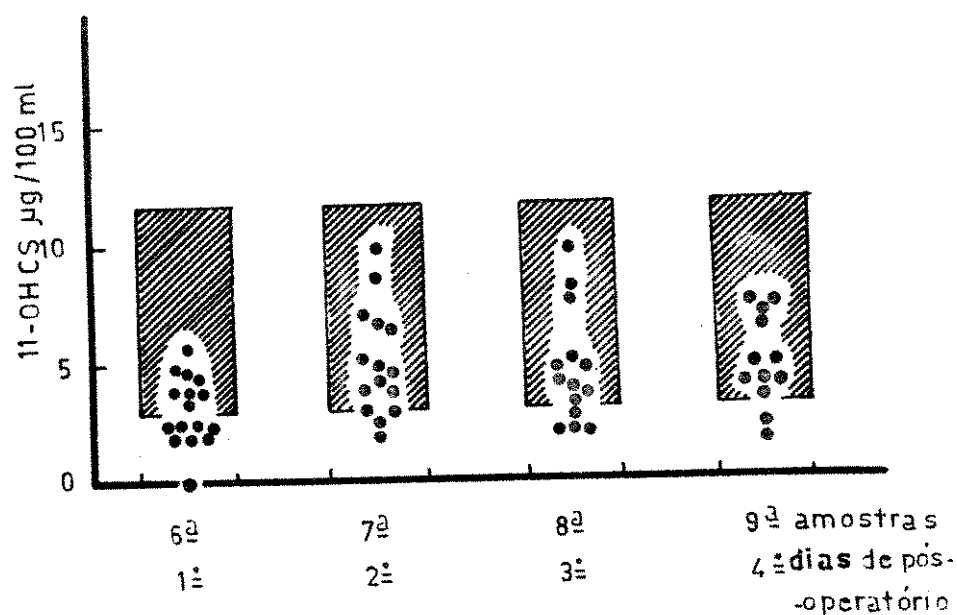


FIGURA 9 - EXPERIÊNCIA B - GRUPO 4

Resultados dos 11-OHCS no 1^o, 2^o, 3^o, e 4^o dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

Comentários: Analisando os resultados dos 11-OHCS deste experimento (figura 9), podemos dizer que há uma tendência, principalmente no 1º dia e mais levemente no 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, para as taxas destes hormônios ficarem nos limites inferiores ou abaixo dos limites de tolerância.

GRUPO 5 - Resultados dos 11-OHCS de cães não anestesiados e não operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados dos 11-OHCS dos 17 cães (167 a 183) desta experiência são apresentados na tabela 8.

Na figura 10 são apresentados os valores das nove amostras desta experiência, comparando-os com os limites de tolerância do grupo testemunho (Grupo 1).

Comparando, na figura 10, os resultados dos 11-OHCS das cinco primeiras amostras com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1), observamos os seguintes resultados:

3ª amostra - (30 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
11,76% (2 cães).

4ª amostra - (60 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
35,29% (6 cães).

5ª amostra - (90 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
47,06% (3 cães).

Todos os outros resultados pertencentes às amostras acima referidas encontram-se dentro dos limites de tolerância.

Cão nº	11-OHCS µg/100 ml										
	Amostras					Amostras					
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª		
	minutos após a dexametasona					horas após a dexametasona					
	basal	0	30	60	90	24	48	72	96		
167	4,5	1,8	2,7	0	0	0	0	0	2,5		
168	3,6	6,8	3,2	3,6	0	0	0	1,0	1,5		
169	8,5	7,5	3,8	1,8	0,9	0	2,8	2,8	2,8		
170	3,8	6,6	3,8	4,7	2,8	1,9	2,8	2,8	3,8		
171	3,8	6,9	5,9	3,0	2,0	6,8	5,0	6,0	5,0		
172	8,9	7,9	7,9	5,9	9,8	6,8	3,0	3,0	0		
173	6,0	13,0	4,0	0	1,0	3,0	2,0	6,0	5,0		
174	10,0	10,0	9,0	10,0	8,0	6,0	1,0	2,0	6,0		
175	9,0	10,0	6,0	6,0	4,0	5,0	2,9	1,0	1,0		
176	4,5	2,7	0	0	0	0	0	5,7	9,4		
177	11,3	9,4	9,4	5,7	5,7	3,7	8,7	5,8	4,8		
178	9,6	6,7	4,8	1,9	1,9	2,8	9,4	6,7	5,0		
179	8,5	4,7	4,7	2,8	4,7	8,0	11,3	8,5	4,7		
180	7,5	10,4	6,6	3,8	3,8	4,7	10,4	3,8	1,9		
181	7,7	5,7	5,7	4,8	4,8	2,8	2,0	1,9	4,6		
182	10,2	6,7	4,4	4,6	5,7	1,0	2,0	3,7	7,4		
183	12,3	9,4	5,7	7,5	8,2	1,9	2,0	3,8	2,9		

TABELA 8 - Experiência B - Grupo 5 - Resultados dos 11-OHCS de cães não anestesiados e não operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

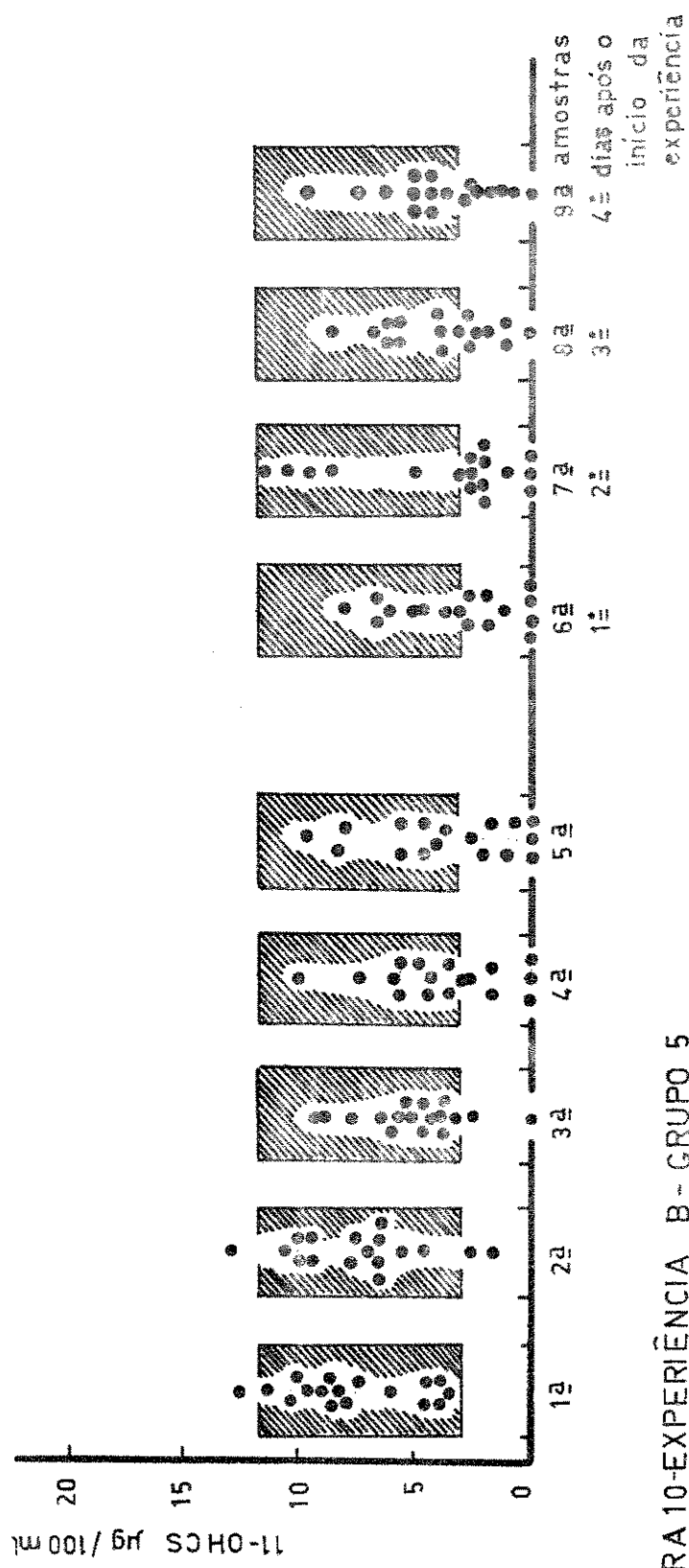


FIGURA 10-EXPERIÊNCIA B - GRUPO 5

Resultados dos 11-OHCS de cães não anestesiados e não operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

Comparando, ainda na figura 10, os resultados do 1º, 2º, 3º e 4º dias após o início da experiência (ou da injeção do corticóide), com os limites de tolerância, verificamos:

6ª amostra - (1º dia após o início da experiência)

Resultados abaixo dos limites de tolerância =
52,94% (9 cães).

Resultados dentro dos limites de tolerância =
47,06% (8 cães).

7ª amostra - (2º dia após o início da experiência)

Resultados abaixo dos limites de tolerância =
64,71% (11 cães).

Resultados dentro dos limites de tolerância =
35,29% (6 cães).

8ª e 9ª amostras - (3º e 4º dias após o início da experiência).

Resultados abaixo dos limites de tolerância =
41,18% (7 cães).

Resultados dentro dos limites de tolerância =
58,82% (10 cães).

Comentários: Analisando os resultados dos 11-OHCS das cinco primeiras amostras desta experiência, comparando-os com os do grupo de controle (figura 10), podemos dizer que as taxas dos hormônios em estudo tendem aos limites inferiores e mesmo caem abaixo dos limites de tolerância, da 3ª para a 5ª amostra.

Ainda continuando a análise de figura 10, agora dos resultados da 6ª, 7ª, 8ª e 9ª amostras, observamos que as taxas dos 11-OHCS continuam nos limites inferiores ou abaixo dos limites de tolerância.

GRUPO 6 - Resultados dos 11-OHCS de cães não anestesiados e não operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados dos 11-OHCS dos 16 cães (184 a 199) desta experiência são apresentados na tabela 9.

Na figura 11 estão os valores das nove amostras desta experiência, em comparação com os limites de tolerância do grupo testemunho (Grupo 1).

Comparando, na figura 11, os resultados dos 11-OHCS das cinco primeiras amostras com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1), observamos os seguintes resultados:

3ª amostra - (30 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
18,75% (3 cães).

4ª amostra - (60 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
50,00% (8 cães).

5ª amostra - (90 minutos após a injeção do corticóide)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
50,00% (8 cães).

Todos os outros resultados destas amostras se encontram dentro dos limites de tolerância.

Comparando, ainda na figura 11, os resultados do 12, 22, 32 e 42 dias após o início da experiência (ou da injeção do corticóide), com os limites de tolerância, temos:

6ª amostra - (12 dia após o início da experiência)
Resultados abaixo dos limites de tolerância =
31,25% (5 cães).

Cão nº	11-OHCS µg/100 ml										
	Amostras					Amostras					
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª		
	minutos após a dexametasona					horas após a dexametasona					
	basal	0	30	60	90	24	48	72	96		
184	7,0	8,0	10,0	8,0	8,0	4,8	4,8	3,8	2,9		
185	11,0	4,0	3,0	3,8	9,6	4,8	5,8	4,8	1,9		
186	4,8	9,0	2,9	2,9	2,0	0	0	3,8	6,6		
187	7,7	3,8	3,8	4,8	3,8	2,0	1,0	3,8	5,7		
188	6,5	10,2	4,6	3,8	7,4	2,8	7,7	5,8	5,8		
189	6,5	5,7	0,9	1,8	0,9	3,8	9,6	2,9	2,9		
190	7,7	5,8	3,8	3,8	3,8	4,8	2,9	3,8	5,7		
191	8,7	6,7	4,8	3,8	2,0	3,8	2,0	3,8	3,8		
192	8,7	3,8	4,8	2,9	2,9	4,7	1,9	3,8	4,8		
193	5,8	4,8	3,8	2,9	3,8	3,8	1,9	5,0	6,0		
194	9,6	4,8	3,8	2,9	2,9	5,7	4,7	1,9	8,5		
195	4,8	9,0	1,0	2,9	1,9	4,7	2,0	9,0			
196	5,0	2,0	5,0	0	1,0	0	6,6	2,5	1,9		
197	4,7	4,7	6,6	3,8	3,8	1,9	5,4	6,6	1,0		
198	10,6	11,6	9,6	11,6	6,7	4,8	4,8	3,8	7,4		
199	5,8	3,8	3,8	2,9	2,9	4,8	6,0	8,0	6,0		

TABELA 2 - Experiência B - Grupo 6 - Resultados dos 11-OHCS de cães não anestesiados e não operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

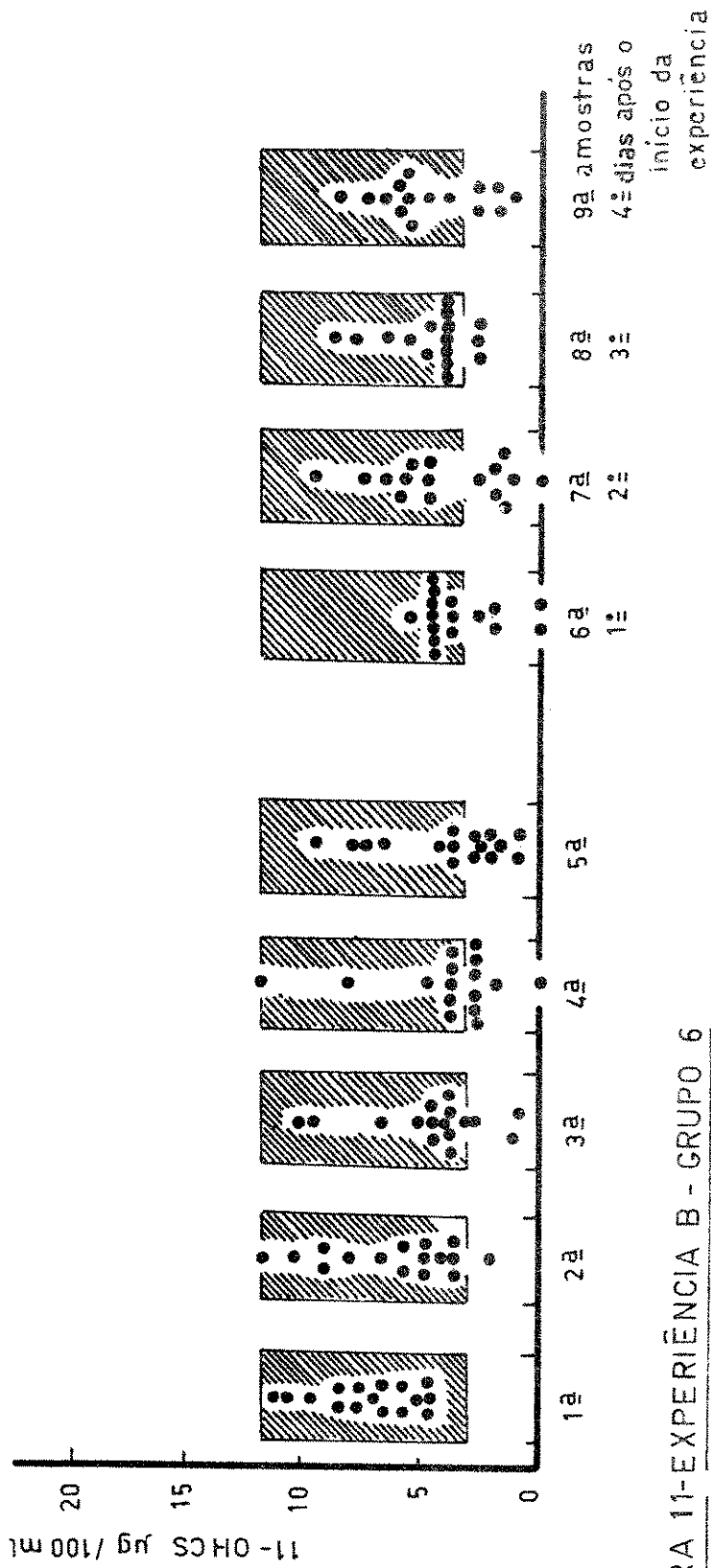


FIGURA 11-EXPERIÊNCIA B - GRUPO 6

Resultados dos 11-OHCS de cães não anestesiados e não operados, sob a ação de 1mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

Resultados dentro dos limites de tolerância =
68,75% (11 cães).

7ª amostra - (29 dia após o início da experiência)

Resultados abaixo dos limites de tolerância =
43,75% (7 cães).

Resultados dentro dos limites de tolerância =
56,25% (9 cães).

8ª amostra - (39 dia após o início da experiência)

Resultados abaixo dos limites de tolerância =
18,75% (3 cães).

Resultados dentro dos limites de tolerância =
81,25% (13 cães).

9ª amostra - (49 dia após o início da experiência)

Resultados abaixo dos limites de tolerância =
33,33% (5 cães).

Resultados dentro dos limites de tolerância =
66,67% (10 cães).

O cão nº 195 evadiu-se no 39 dia após o início da experiência.

Comentários: Analisando os resultados dos 11-OHCS das cinco primeiras amostras desta experiência, comparando-os com os do grupo de controle (figura 11), podemos dizer que há uma tendência de as taxas dos hormônios em estudo ficarem nos limites inferiores ou mesmo abaixo dos limites de tolerância, da 3ª para a 5ª amostra.

Continuando a análise da figura 11, agora dos resultados da 6ª, 7ª, 8ª e 9ª amostras, observamos que as taxas dos 11-OHCS continuam nos limites inferiores ou mesmo abaixo dos limites de tolerância.

EXPERIÊNCIA C

GRUPO 1 - Resposta, em cães, dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica.

Os resultados da resposta dos 11-OHCS à hipoglicemia induzida pela insulina, dos 17 cães (101 a 117), assim como as taxas de glicemia basal e de glicemia mínima atingida aos 30 minutos do teste e seu correspondente valor percentual de queda máxima, são apresentados na tabela 10.

Para análise estatística, calculamos os limites de tolerância para os níveis dos 11-OHCS, de cada momento do teste. Pelos cálculos realizados, englobamos 90% da população, com uma probabilidade de 75%, dentro dos seguintes limites:

1 ^a amostra (basal)	= 2,3 e 10,4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
2 ^a amostra (30 minutos)	= 15,3 e 23,6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
3 ^a amostra (60 minutos)	= 20,7 e 33,9 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
4 ^a amostra (90 minutos)	= 12,8 e 33,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
5 ^a amostra (120 minutos)	= 7,9 e 22,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$

Na figura 12 estão representados os resultados dos 11-OHCS de cada um dos 17 cães nas cinco amostras e os respectivos limites de tolerância.

Os resultados deste experimento serão o controle dos grupos 2, 3, 4, 5 e 6.

Comentários: Observando a tabela 10 e a figura 12, percebemos que a resposta máxima dos 11-OHCS ao teste nos cães normais, ocorre aos 60 minutos (3^a amostra) em 12 cães (n^{os} 101, 102, 103, 106, 107, 109, 110, 112, 113, 114, 115 e 117) e aos 90 minutos (4^a amostra) em cinco cães (n^{os} 104, 105, 108, 111 e 116).

Cão nº	11-OHCS $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$					Glicemia			% de queda máxima
	minutos após a insulina					mg/100 ml			
	basal	30	60	90	120	basal	mínima		
101	4,0	17,0	31,0	18,0	12,0	66	7	89,4	
102	8,0	20,0	26,0	15,0	10,0	102	45	55,9	
103	5,0	24,0	33,0	22,0	12,0	53	4	92,5	
104	8,0	18,0	28,0	30,0	20,0	87	34	60,9	
105	4,9	18,6	24,6	29,4	15,7	103	14	86,4	
106	5,9	17,8	24,6	20,6	17,8	103	10	90,3	
107	9,6	21,2	26,9	15,4	11,5	93	14	84,9	
108	6,7	15,4	24,0	27,9	20,2	49	4	91,8	
109	4,7	19,8	24,6	13,2	10,4	40	3	92,5	
110	4,7	19,8	24,6	21,7	9,4	43	0	100,0	
111	9,4	19,8	27,4	28,4	17,9	82	10	87,8	
112	4,7	21,7	34,9	28,3	18,9	93	29	68,8	
113	3,8	17,9	31,1	26,4	14,2	88	6	93,2	
114	7,7	22,1	26,0	21,2	13,2	60	11	81,7	
115	9,4	17,9	25,5	24,6	16,6	94	5	94,7	
116	3,8	18,3	23,2	26,0	17,4	111	12	89,2	
117	7,5	20,8	28,4	24,6	17,9	123	11	91,1	
$\bar{x}$ n = 17		6,34	19,41	27,28	23,10	15,00			
s		2,07	2,12	3,38	5,31	3,64			

TABELA 10 - Experiência C - Grupo 1 - Resultados dos 11-OHCS e glicemia, em cães, após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica.

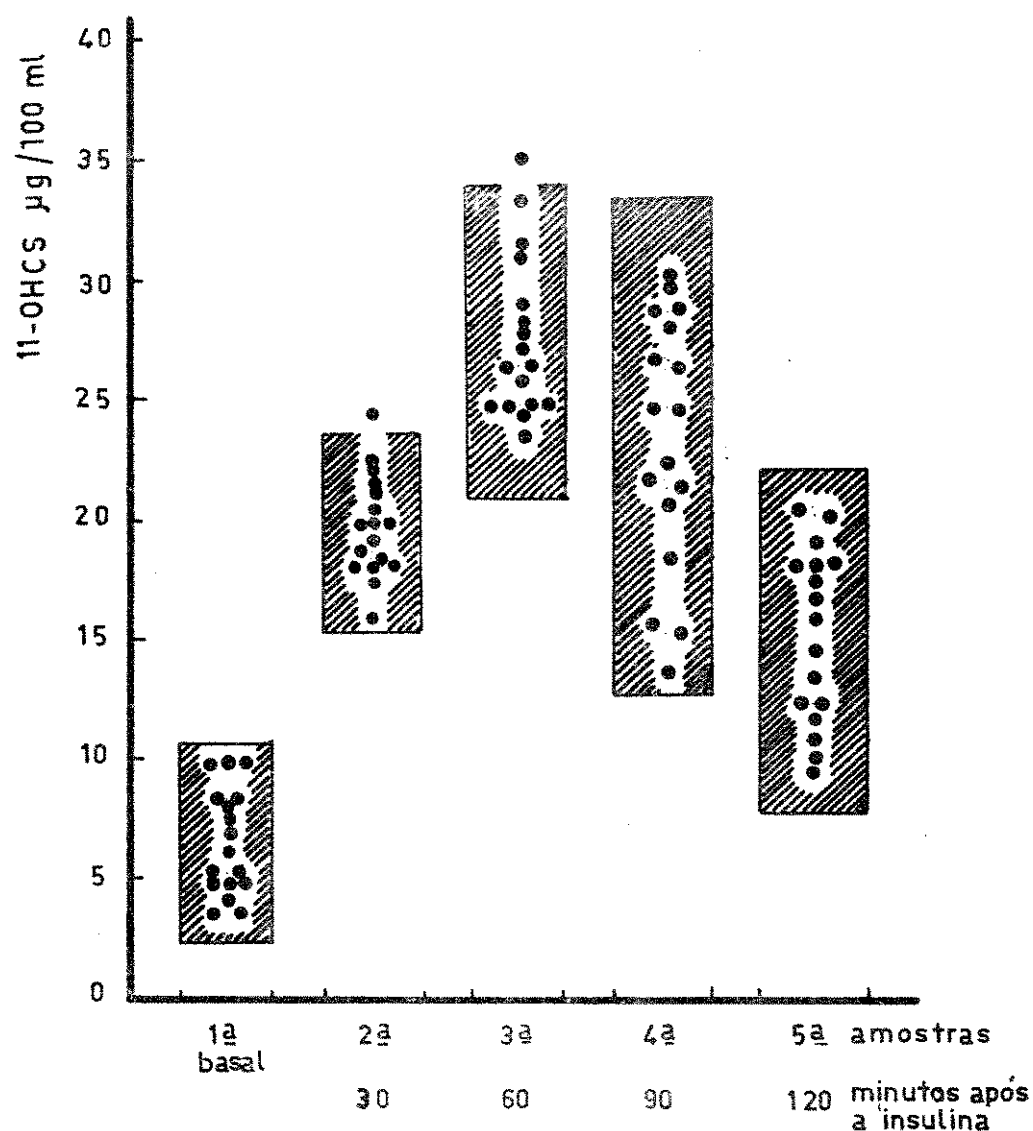


FIGURA 12 - EXPERIÊNCIA C - GRUPO 1

Resposta, em cães, dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância. Cada ponto representa o resultado de um cão.

GRUPO 2 - Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados.

Os resultados da resposta dos 11-OHCS dos 6 cães anestesiados e operados (128 a 133) à hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório, assim como as taxas de glicemia basal e de glicemia mínima atingida aos 30 minutos do teste e seu correspondente valor percentual de queda máxima, são apresentados na tabela 11.

Na figura 13 apresentamos os resultados dos 11-OHCS do 1º e 4º dias de pós-operatório dos 6 cães estudados, após hipoglicemia insulínica, comparando-os com os limites de tolerância do grupo testemunho (Grupo 1).

Comentários: Analisando a figura 13 verificamos que os resultados dos 11-OHCS do 1º e 4º dias desta experiência, são semelhantes aos do grupo de controle.

GRUPO 3 - Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados da resposta dos 11-OHCS dos 6 cães anestesiados e operados (145 a 150) à hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório, assim como as taxas de glicemia basal e de glicemia mínima atingida aos 30 minutos do teste e seu correspondente valor percentual de queda máxima, são apresentados na tabela 12.

Na figura 14, apresentamos os mesmos resultados dos 11-OHCS citados anteriormente, confrontando-os com os limites de tolerância

Cão nº	11-OHCS µg/100 ml											Glicemia					
	1º dia de pós-operatório					4º dia de pós-operatório						1º dia de pós-operatório		4º dia de pós-operatório			
	Amostras					Amostras						mg/100 ml		% de queda			
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	mg/100 ml		% de queda				
	minutos após a insulina					minutos após a insulina						basal		máxima			
	basal	30	60	90	120	basal	30	60	90	120	basal	mínima	máxima		basal	mínima	máxima
128	7,3	22,7	20,9	23,6	20,8	3,0	10,0	14,0	29,0	24,0	58	14	75,9	68	18	73,5	
129	12,3	26,4	34,0	36,8	34,0	8,7	12,5	19,2	26,9	21,2	57	13	77,2	69	12	82,6	
130	2,8	13,2	26,0	21,2	26,9	9,0	17,9	25,6	23,6	16,8	72	18	75,0	32	11	65,6	
131	12,5	17,4	16,3	24,0	12,5	4,8	18,3	23,0	26,1	17,0	69	23	66,7	58	23	60,3	
132	8,8	17,7	31,3	27,4	23,6	7,5	20,8	28,2	24,0	17,8	66	10	84,8	88	20	77,3	
133	7,0	22,7	26,2	21,2	13,2	7,5	22,6	33,0	30,0	27,4	65	30	53,8	66	29	56,1	

TABELA 11 - Experiência C - Grupo 2 - Resultados dos 11-OHCS e glicemia, após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados.

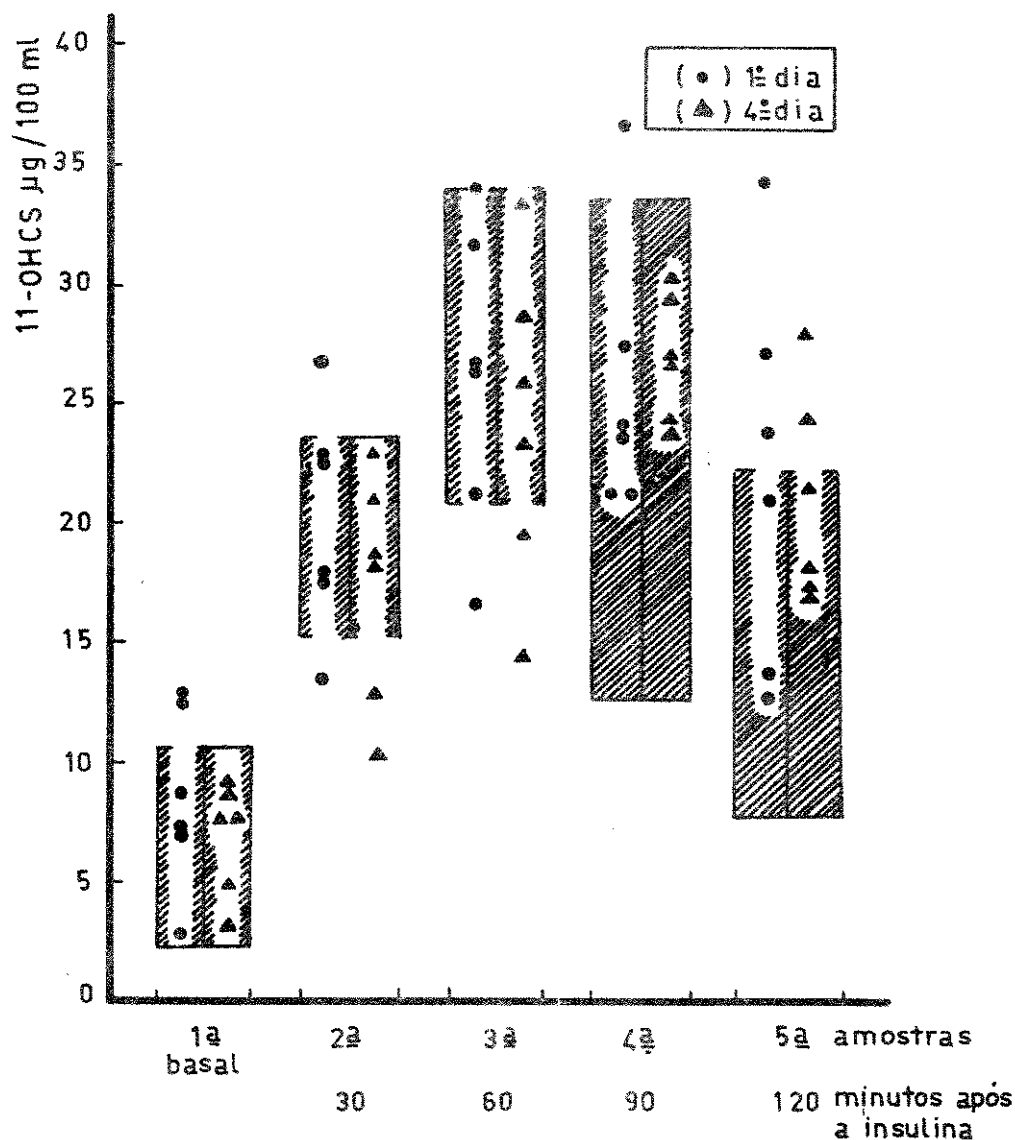


FIGURA 13-EXPERIÊNCIA C - GRUPO 2

Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados. Cada ponto ou triângulo representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

Cão nº	11-OHCS $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$												Glicemia			
	1º dia de pós-operatório						4º dia de pós-operatório						1º dia de pós-operatório		4º dia de pós-operatório	
	Amostras						Amostras						mg/100 ml		mg/100 ml	
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª		% de queda		% de queda	
	minutos após a insulina						minutos após a insulina						basal mínima		basal mínima	
	basal	30	60	90	120		basal	30	60	90	120		máxima		máxima	
145	7,0	10,0	10,0	15,0	18,0		8,5	21,7	23,6	22,6	20,8		77	20	73	16
146	3,8	3,8	5,8	4,8	2,0		4,8						64	6		
147	4,7	4,7	6,6	6,6	4,7		3,8	10,4	21,7	21,7	17,9		40	9	50	0
148	1,9	6,6	8,5	10,4	5,7		4,0	14,0	21,0	17,0	13,0		103	42	80	26
149	2,8	4,7	6,6	5,7	4,7		8,5	15,0	22,6	17,9	15,0		80	32	80	19
150	1,0	5,9	7,9	4,9	2,9		5,0	16,0	23,0	24,0	19,0		73	33	76	35
																78,1
																100,0
																67,5
																76,2
																53,9

TABELA 12 - Experiência C - Grupo 3 - Resultados dos 11-OHCS e glicemia, após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

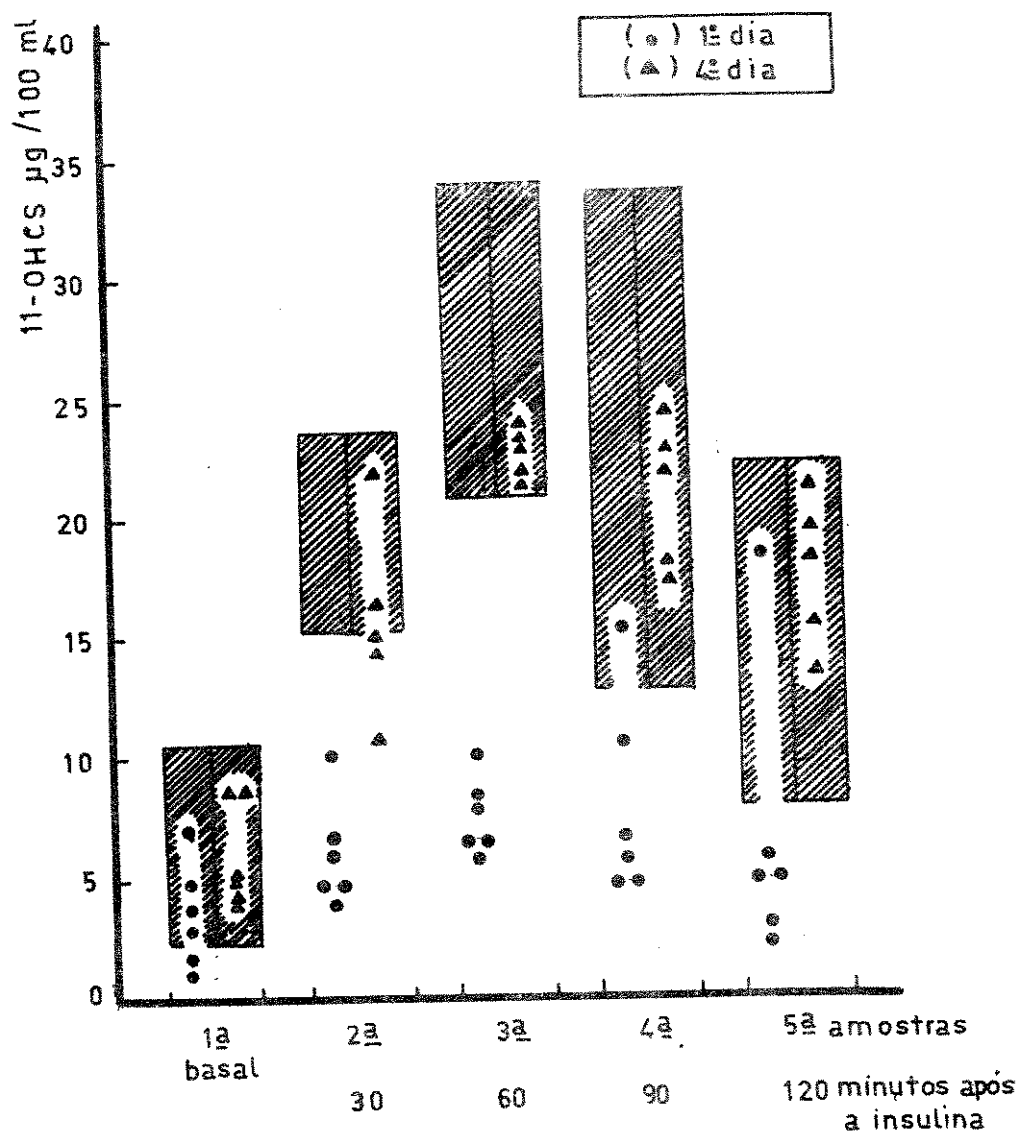


FIGURA 14-EXPERIÊNCIA C-GRUPO 3

Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto ou triângulo representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

do grupo de controle (Grupo 1).

Na figura 14, comparando os resultados dos 11-OHCS após hipoglicemia insulínica do 1º e 4º dias com os do grupo de controle, - podemos dizer que:

1) A 1ª amostra do 1º e 4º dias correspondem respectivamente as amostras 6ª e 9ª da Experiência B - Grupo 3, onde já foram comentadas.

2) Na 2ª amostra, todos os resultados do 1º dia se encontram abaixo dos limites de tolerância, enquanto que no 4º dia temos três resultados nessa situação.

3) Na 3ª amostra, todos os resultados do 1º dia estão abaixo dos limites de tolerância e os do 4º dia todos dentro destes mesmos limites.

4) Na 4ª e 5ª amostras, temos só um resultado do 1º dia dentro dos limites e os outros abaixo, enquanto que no 4º dia temos todos os resultados dentro dos limites de tolerância.

Comentários: Analisando na figura 14, as respostas dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica no 1º dia de pós-operatório, observamos que, com exceção de dois resultados (um na 4ª e um na 5ª amostra), todos os outros, além de estarem abaixo dos limites de tolerância, ainda permanecem em níveis basais. Em relação ao 4º dia de pós-operatório, com exceção de três resultados abaixo na 2ª amostra, todos os outros se encontram dentro dos limites de tolerância. Podemos acrescentar que os resultados do 4º dia, na 3ª amostra, encontram-se todos dentro mas nos limites inferiores de tolerância.

GRUPO 4 - Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados da resposta dos 11-OHCS dos 6 cães anestesiados e operados (161 a 166) à hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório, assim como as taxas de glicemia basal e de glicemia mínima atingida aos 30 minutos do teste e seu correspondente valor percentual de queda máxima, são apresentados na tabela 13.

Na figura 15, apresentamos os mesmos resultados dos 11-OHCS acima, confrontando-os com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

Na figura 15, comparando os resultados dos 11-OHCS após hipoglicemia do 1º e 4º dias com o grupo de controle, podemos dizer que:

1) A 1ª amostra do 1º e 4º dias correspondem respectivamente as amostras 6ª e 9ª da Experiência B - Grupo 4, onde já foram comentadas.

2) Na 2ª amostra, todos os resultados do 1º dia estão abaixo dos limites de tolerância, enquanto que no 4º dia temos quatro resultados abaixo e um dentro dos limites citados.

3) Na 3ª amostra, todos os resultados do 1º e 4º dias estão abaixo dos limites de tolerância, sendo que os últimos em níveis mais altos que os primeiros.

4) Na 4ª amostra, todos os resultados do 1º dia estão abaixo dos limites de tolerância, enquanto que no 4º dia temos dois resultados dentro e três abaixo dos limites citados.

5) Na 5ª amostra, temos dois resultados do 1º dia dentro e quatro abaixo dos limites de tolerância, enquanto que todos os do 4º

Cão nº	11-OHCS µg/100 ml												Glicemia			
	1º dia de pós-operatório						4º dia de pós-operatório						1º dia de pós-operatório		4º dia de pós-operatório	
	Amostras						Amostras						mg/100 ml		mg/100 ml	
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª		basal		basal	
	minutos após a insulina						minutos após a insulina						máxima		máxima	
	basal	30	60	90	120		basal	30	60	90	120		basal		basal	
161	3,8	7,5	3,8	3,8	4,7								60	17	71,7	
162	5,7	3,8	6,6	5,7	8,5		2,0	4,9	10,8	10,8	11,8		48	6	87,5	50 10 80,0
163	2,8	3,8	2,8	3,0	1,0		1,9	4,7	10,4	10,4	12,3		103	30	70,9	58 11 81,0
164	2,0	5,0	5,0	6,0	5,0		3,8	9,4	6,6	11,3	11,3		66	17	74,2	57 16 71,9
165	4,8	7,7	3,8	9,6	10,6		7,5	16,6	17,9	15,1	16,6		58	12	79,3	63 6 91,2
166	2,8	6,0	6,6	8,5	6,6		3,8	9,6	15,4	18,3	11,6		57	15	73,7	63 13 79,4

TABELA 13 - Experiência C - Grupo 4 - Resultados dos 11-OHCS e glicemia, após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1º e 4º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

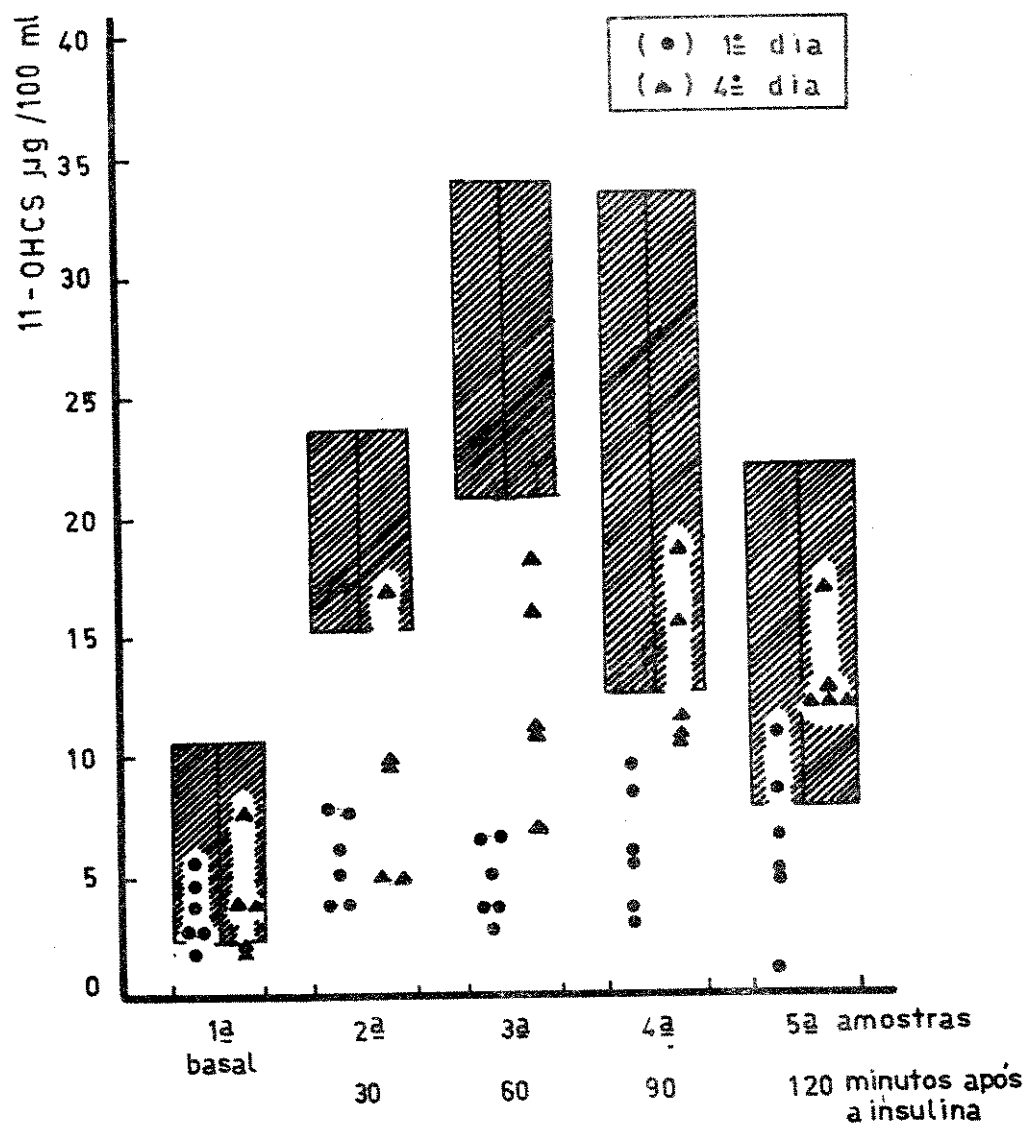


FIGURA 15- EXPERIÊNCIA C - GRUPO 4

Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1^o e 4^o dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto ou triângulo representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

dia estão dentro destes mesmos limites.

Comentários: Analisando na figura 15, as respostas dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica no 1º dia de pós-operatório, verificamos que com exceção de dois resultados na 5ª amostra, todos os outros, além de estarem abaixo dos limites de tolerância, ainda permaneceram em níveis basais (incluindo os dois resultados citados de exceção da 5ª amostra).

Para o 4º dia de pós-operatório, podemos dizer que houve um aumento das taxas dos 11-OHCS com o estresse hipoglicêmico, mas sempre com a maioria dos resultados de cada amostra ficando abaixo dos limites, com exceção da 5ª amostra, onde todos os resultados se encontram dentro dos limites de tolerância.

GRUPO 5 - Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, de cães não anestesiados e não operados, 24 e 96 h após injeção de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados da resposta dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica dos 6 cães (178 a 183), 24 e 96 h após a injeção do corticóide, assim como as taxas de glicemia basal e de glicemia mínima atingida aos 30 minutos do teste e seu correspondente valor percentual de queda máxima são apresentados na tabela 14.

Na figura 16, apresentamos os resultados dos 11-OHCS deste experimento, confrontando-os com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

Comparando, na figura 16, os resultados dos 11-OHCS desta experiência com os do grupo testemunho verificamos:

- 1) A 1ª amostra do 1º e 4º dias deste experimento, corres-

Cão nº	11-OHCS $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$												Glicemia			
	24 h após a dexametasona						96 h após a dexametasona						24 h após a dexametasona		96 h após a dexametasona	
	Amostras						Amostras						mg/100 ml		mg/100 ml	
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª		basal		% de queda	
	basal	30	60	90	120	minutos após a insulina	basal	30	60	90	120	minutos após a insulina	basal	mínima	máxima	% de queda máxima
178	2,8	6,4	19,8	18,9	9,4		5,0	23,0	18,0	24,0	18,0		114	35	69,3	82 25 69,5
179	8,0	13,0	12,0	15,0	17,0		4,7	11,3	17,9	19,8	19,8		77	38	50,6	51 5 90,2
180	4,7	3,8	9,4	3,8	4,7		1,9	10,6	11,6	19,6	17,4		69	23	66,7	36 0 100,0
181	2,8	6,6	5,8	4,8	2,8		4,6	11,4	16,3	24,1	19,4		70	30	57,1	80 32 60,0
182	1,0	4,8	3,8	6,7	5,8		7,4	9,2	22,2	21,3	16,6		42	8	81,0	71 20 71,8
183	1,9	7,5	6,6	11,3	6,6		2,9	11,6	17,4	23,2	14,4		69	30	56,5	57 22 61,4

TABELA 14 - Experiência C - Grupo 5 - Resultados dos 11-OHCS e glicemia, após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, de cães não anestesiados e não operados, 24 e 96 h após a injeção de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

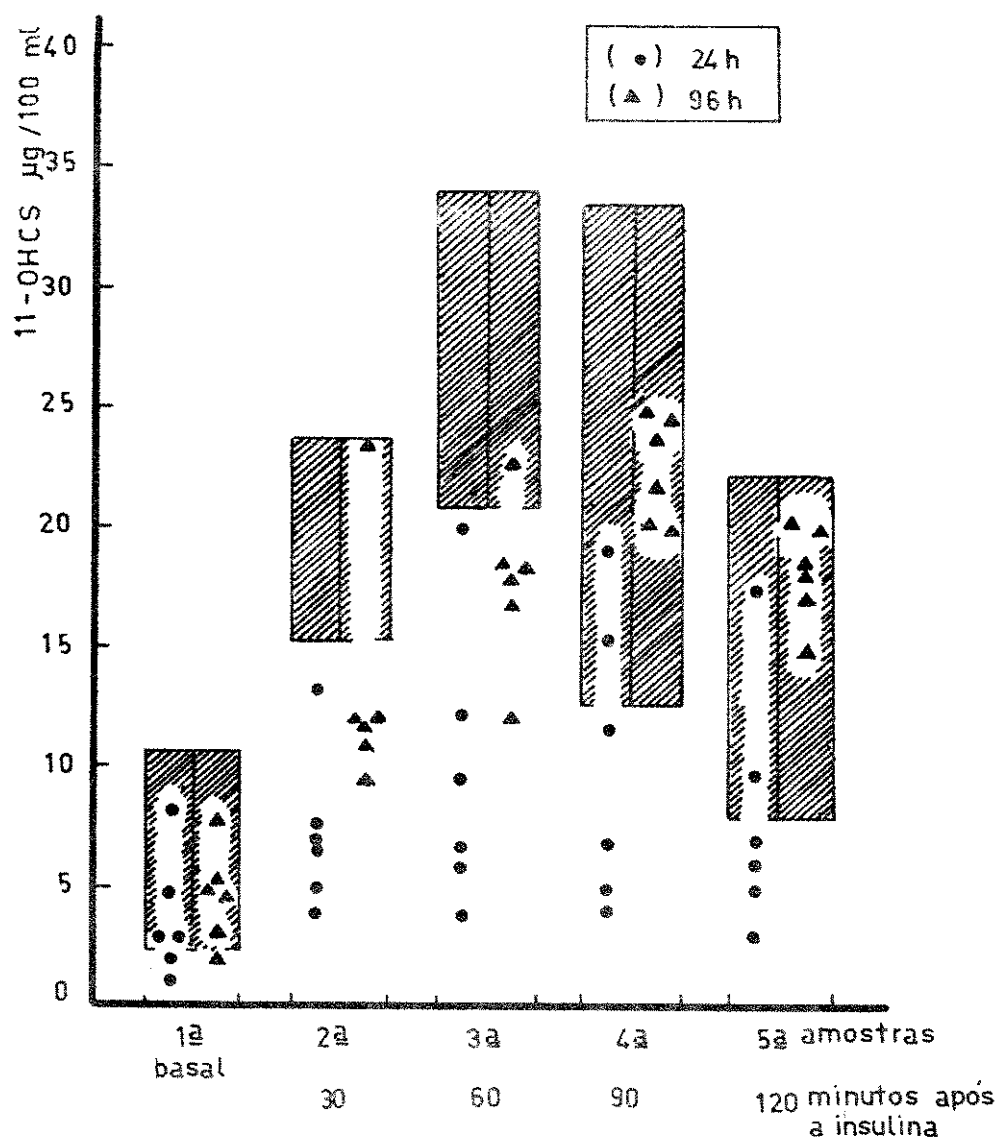


FIGURA 16-EXPERIÊNCIA C - GRUPO 5

Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, de cães não anestesiados e não operados, 24 e 96 h após a injeção de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto ou triângulo representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

pondem respectivamente as amostras 6^a e 9^a da Experiência B - Grupo 5, onde já foram comentadas.

2) Na 2^a e 3^a amostras, todos os resultados do 1º dia estão abaixo dos limites de tolerância e no 4º dia, com exceção de um, todos estão abaixo dos limites citados.

3) Na 4^a e 5^a amostras, dois resultados do 1º dia estão dentro e quatro abaixo dos limites de tolerância, enquanto que no 4º dia todos estão dentro destes mesmos limites.

Comentários: Analisando, na figura 16, as respostas dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica, 24 h após a injeção da dexametasona, observamos que houve um pequeno aumento dos hormônios em estudo, com o estresse hipoglicêmico, mas sempre com a maioria dos resultados permanecendo em níveis basais. Em relação ao teste hipoglicêmico das 96 h após o corticóide, podemos dizer que houve maior resposta dos hormônios que no teste das 24 h, mas ainda menor do que o controle na 2^a e 3^a amostras.

GRUPO 6 - Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, de cães não anestesiados e não operados, 24 e 96 h após injeção de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Os resultados da resposta dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica dos 6 cães (194 a 199), 24 e 96 h após a injeção do corticóide, assim como as taxas de glicemia basal e de glicemia mínima atingida aos 30 minutos do teste e seu correspondente valor percentual de queda máxima, são apresentados na tabela 15.

Na figura 17, apresentamos os resultados dos 11-OHCS deste experimento, confrontando-os com os limites de tolerância do grupo de

Cão nº	11-OHCS µg/100 ml												Glicemia			
	24 h após a dexametasona						96 h após a dexametasona						24 h após a dexametasona		96 h após a dexametasona	
	Amostras						Amostras						mg/100 ml		mg/100 ml	
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª		basal	mínima	basal	mínima
	minutos após a insulina						minutos após a insulina						% de queda		% de queda	
	basal	30	60	90	120		basal	30	60	90	120		máxima		máxima	
194	5,7	7,5	5,7	7,7	4,8		8,5	15,1	19,8	23,0	18,9		76	18	53	20
195	4,7	5,7	6,6	6,6	7,5							106	30			62,3
196	0	6,6	4,8	6,0	8,7		1,9	6,6	9,4	7,5	4,7	46	9	77	38	50,6
197	1,9	1,9	3,8	6,6	3,8		1,0	13,2	14,4	3,8	3,8	84	25	58	18	69,0
198	4,8	6,6	8,7	5,8	3,8		7,4	10,2	9,4	11,3	4,7	53	6	70	19	72,9
199	4,8	12,5	14,4	9,6	5,8		6,0	9,0	15,0	13,0	11,0	70	32	126	30	76,2

TABELA 15 - Experiência C - Grupo 6 - Resultados dos 11-OHCS e glicemia, após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, de cães não anestesiados e não operados, 24 e 96 h após a injeção de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

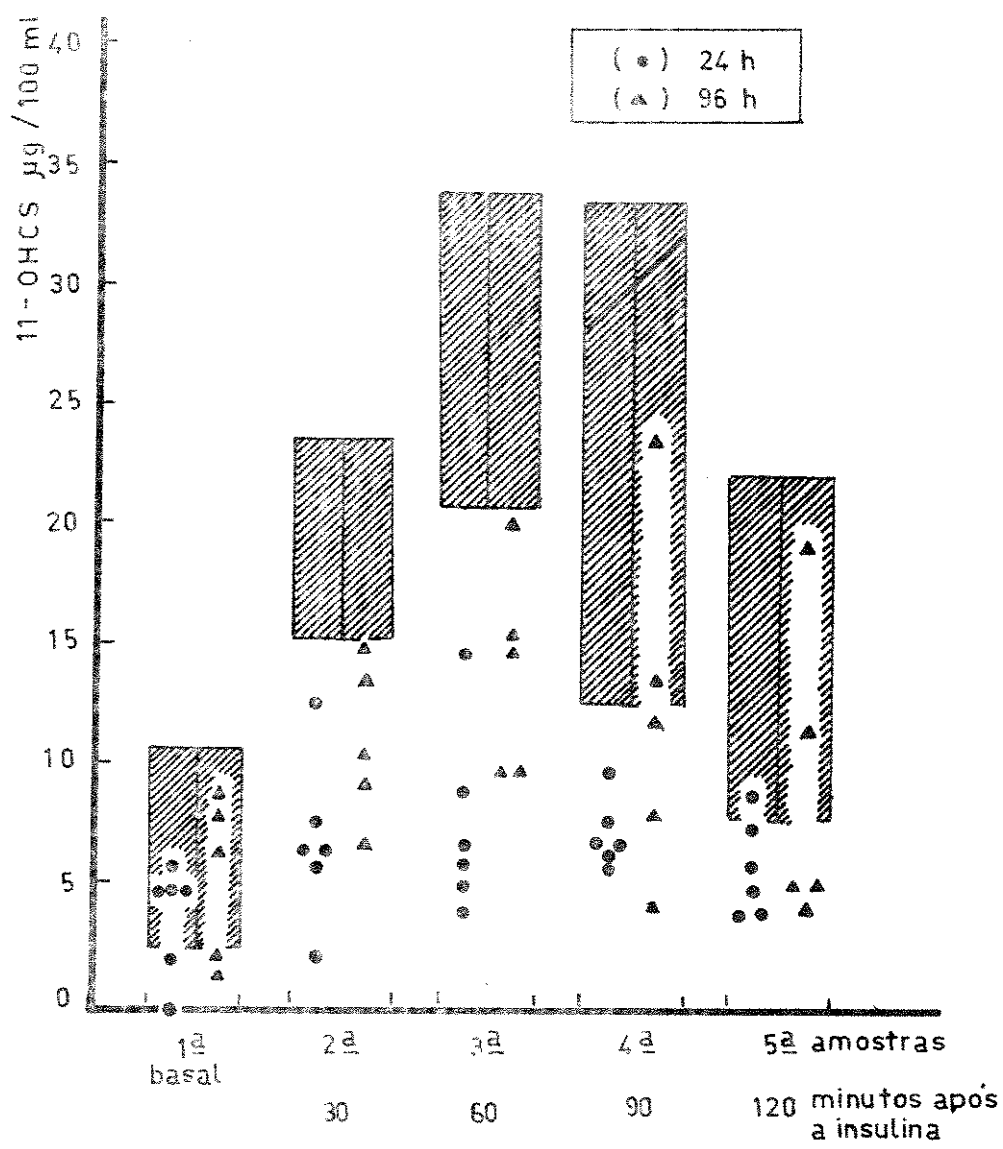


FIGURA 17-EXPERIÊNCIA C - GRUPO 6

Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, de cães não anestesiados e não operados, 24 e 96 h após a injeção de 1 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto ou triângulo representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

controle (Grupo 1).

Comparando, na figura 17, os resultados dos 11-OHCS desta experiência com os do grupo testemunho, verificamos:

1) A 1^a amostra do 1º e 4º dias deste experimento correspondem respectivamente as amostras 6^a e 9^a da Experiência B - Grupo 6, onde já foram comentadas.

2) Nas amostras 2^a e 3^a, todos os resultados do 1º e 4º dias estão abaixo dos limites de tolerância, estando entretanto os últimos sempre em níveis mais altos que os primeiros.

3) Na 4^a amostra, todos os resultados do 1º dia estão abaixo dos limites de tolerância, enquanto que no 4º dia dois resultados estão dentro e três abaixo destes mesmos limites.

4) Para a 5^a amostra, temos um resultado do 1º dia e dois do 4º dia dentro dos limites de tolerância, enquanto todos os outros resultados estão abaixo dos limites citados.

Comentários: Analisando, na figura 17, as respostas dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica, 24 h após a injeção da dexametasona, mostramos que somente dois resultados (um na 2^a e um na 3^a amostras) estão acima dos níveis basais (mas abaixo dos limites de tolerância), enquanto todos os outros permanecem nestes níveis, não aumentando portanto com o estresse hipoglicêmico. Em relação ao teste hipoglicêmico das 96 h após o corticóide, podemos dizer que houve maior resposta dos hormônios que no teste das 24 h, mas ainda bem menor que o controle, apresentando somente quatro resultados dentro dos limites de tolerância (dois na 4^a e dois na 5^a amostras).

C A P Í T U L O I V

D I S C U S S Ã O

Os estudos realizados na verificação dos valores absolutos dos 11-OHCS, no intra-operatório de cães submetidos a 0,5 e 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo, em dose única endovenosa, imediatamente antes da cirurgia, revelam que a maioria dos resultados estão abaixo dos limites de tolerância, a partir de 30 minutos da injeção do glicocorticóide. Há uma nítida diferença para valores mais baixos nos cães de 1,0 mg, comparando com os de 0,5 mg (Figura 3: Experiência A - Grupo 3 — Figura 2: Experiência A - Grupo 2). Estes dados representam, provavelmente, uma supressão do eixo HHA (mais evidente para os cães de 1,0 mg) no intra-operatório, a partir de 30 minutos após a injeção da dexametasona.

Os resultados dos 11-OHCS abaixo dos níveis normais, no intra-operatório do presente trabalho, diferem dos dados obtidos por Estep e cols. (1963), que encontraram, em pacientes, valores dos 17-hidroxycorticosteróides plasmáticos crescentes no decorrer do estresse cirúrgico-anestésico.

Por outro lado, nossos resultados confirmam os trabalhos de Egdahl (1964) e Richards e col. (1957), ambos operando cães (isolamento de uma veia adrenal) sob a ação de corticóides. O primeiro usou dexametasona (5 e 10 mg/h) e o segundo hidrocortisona (1

e 1,25 mg/kg/h), ambas por via endovenosa, gota a gota, iniciadas 1 h antes da cirurgia e continuada a infusão no intra-operatório (tempo de cirurgia de 60 a 75 minutos), onde ocorria supressão parcial do aumento da secreção córtico-adrenal produzida pelo estresse cirúrgico.

Sirett e col. (1969), em ratos sob a ação de 4 mg/kg de dexametasona, submetidos à laparotomia e tração intestinal, demonstram inibição parcial da secreção córtico-adrenal. Takebe e cols. (1971), ainda em ratos sob a ação da dexametasona (0,25 e 2,5 mg/kg), submetidos às mesmas condições de estresse cirúrgico, descrevem também o efeito bloqueador desta droga sobre o eixo HHA.

Comparando agora os nossos resultados dos 11-OHCS, dos mesmos cães operados e na vigência da dexametasona (0,5 e 1,0 mg por kg de peso corpóreo), no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório, com os níveis dos 11-OHCS de cães em condições basais (Figura 8: Experiência B - Grupo 3 — Figura 9: Experiência B - Grupo 4), verificamos uma tendência de as taxas dos hormônios em estudo localizarem-se nos limites inferiores e mesmo, algumas vezes, abaixo dos limites de tolerância. No 1º dia de pós-operatório, encontramos valores menores dos 11-OHCS nos cães sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo, quando comparados com os resultados dos cães em que foi usada 0,5 mg, enquanto que no 2º, 3º e 4º dias esta diferença não foi evidenciada. Estes resultados representam uma possível supressão do eixo HHA nos quatro primeiros dias de pós-operatório.

Czerwinski e cols. (1972), em homens voluntários não submetidos a estresse, sob a ação de 2 mg/kg de dexametasona (dose única endovenosa) estudam os valores do cortisol plasmático periférico até 8 dias após a injeção do corticóide. Estes autores apresentam resultados do corticóide endógeno no plasma, semelhantes ao grupo de controle, nas primeiras oito horas, mostrando por outro lado níveis

mais baixos (mais evidente nos três primeiros dias) do hormônio em estudo, até o 4º dia após a injeção do corticóide. A partir do 5º dia da injeção da dexametasona os níveis plasmáticos do cortisol foram semelhantes aos controles. Os autores consideram, neste experimento, uma provável supressão do eixo HHA até 72 h após o uso da dexametasona.

James e col. (1967) afirmam que uma disfunção importante do eixo HHA é acompanhada de taxas sub-normais do cortisol plasmático. A primeira vista, a determinação dos valores basais deveria ser suficiente, por si só, para diagnosticar uma insuficiência supra-renal. É fato conhecido que muitos doentes com disfunção hipofisária ou da supra-renal apresentam valores basais nos limites inferiores de normalidade. Alguns destes pacientes, não obstante terem capacidade para produzir uma quantidade de esteróides capaz de cobrir as necessidades fundamentais, denunciam a insuficiência quando se defrontam com estados de agressão, porque, nestas condições, as solicitações dos hormônios corticais são maiores.

Diante dessas considerações e frente aos nossos resultados (de base) de pós-operatório, assim como os resultados do cortisol (de base) apresentados no trabalho de Czerwinski e cols. (1972), consideramos necessário, para a verificação da existência ou não da supressão do eixo HHA no pós-operatório dos cães submetidos a 0,5 e 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo, recorrermos ao método da hipoglicemia insulínica para exploração dinâmica do eixo HHA, no 1º e 4º dias de pós-operatório.

Verificamos, deste modo, uma supressão completa do eixo HHA no 1º dia de pós-operatório nos dois grupos de cães (mais evidente nos cães de 1,0 mg), e uma supressão parcial no 4º dia de pós-operatório dos cães de 1,0 mg, enquanto que, para os cães de 0,5 mg, os resultados dos 11-OHCS após hipoglicemia insulínica no 4º dia de

pós-operatório foram semelhantes aos do grupo testemunho (Figura 14: Experiência C - Grupo 3 — Figura 15: Experiência C - Grupo 4).

Assim, nossos resultados mostram que o grupo de cães submetidos a 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo, teve uma supressão do eixo HHA mais prolongada do que a do grupo de 0,5 mg. Resultados semelhantes, isto é, quanto maior a dose do corticóide injetado, maior o tempo da supressão do eixo HHA, são apresentados por Takebe e cols. (1971), trabalhando com ratos submetidos à estresse cirúrgico-anestésico e sob a ação de 0,25 e 2,5 mg/kg de dexametasona. Estes autores relatam que a supressão provável do eixo HHA para a dose de 2,5 mg/kg de dexametasona durou até 20 h após o uso do corticóide, enquanto que para a dose de 0,25 mg/kg durou até 12 h.

Discutidos os resultados dos 11-OHCS de cães operados, no intra e pós-operatório, havia interesse em sabermos o que aconteceria com os 11-OHCS de cães não submetidos a estresse cirúrgico-anestésico e sob a ação da dexametasona, pois o estudo de Czerwinski e cols. (1972) foi realizado em homens não submetidos a estresse.

Assim, submetemos dois grupos de cães, sem estresse, às mesmas doses do mesmo corticóide usado nos cães operados, seguindo os mesmos horários do intra e pós-operatório para a colheita de material (Figura 10: Experiência B - Grupo 5 — Figura 11: Experiência B - Grupo 6). Evidenciamos nestes experimentos (cães sem estresse) resultados análogos aos dos cães operados. Desta maneira, se nos cães operados as taxas dos 11-OHCS estavam na sua maioria abaixo dos limites de tolerância (Figura 2: Experiência A - Grupo 2 — Figura 3: Experiência A - Grupo 3) após 30, 60 e 90 minutos (respectivamente 3^a, 4^a e 5^a amostras), nos cães não operados, nas mesmas amostras, os resultados dos hormônios em estudo mostraram também uma tendência para os limites inferiores ou mesmo para baixo dos limites

de tolerância (Figura 10: Experiência B - Grupo 5 — Figura 11: Experiência B - Grupo 6). Outrossim, nesta experiência, repetiu-se a verificação de valores mais baixos dos 11-OHCS nos cães sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Esses resultados representam uma provável supressão do eixo HHA, a partir de 30 minutos da injeção do corticóide.

Analisando os resultados dos 11-OHCS dos cães não submetidos a estresse cirúrgico-anestésico, 24, 48, 72 e 96 h após o corticóide (Figura 10: Experiência B - Grupo 5 — Figura 11: Experiência B - Grupo 6), comparando-os com os cães operados (ambos sob a ação de 0,5 e 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo), no 1º, 2º, 3º e 4º dias de pós-operatório (Figura 8: Experiência B - Grupo 3 — Figura 9: Experiência B - Grupo 4), verificamos a mesma tendência de os valores dos 11-OHCS localizarem-se nos limites inferiores e mesmo abaixo dos limites de tolerância (nível basal). Da mesma maneira que foi discutido para os cães operados, era necessário verificarmos aqui (cães não operados) a existência ou não da supressão do eixo HHA, nos dias seguintes à injeção do corticóide.

Assim, submetemos estes cães a um estímulo agudo (hipoglicemia insulínica) do eixo HHA, 24 e 96 h após a injeção da dexametasona (Figura 16: Experiência C - Grupo 5 — Figura 17: Experiência C - Grupo 6). Os resultados mostraram-se semelhantes aos dos cães operados, isto é, supressão completa do eixo HHA para os dois grupos de cães (0,5 e 1,0 mg) no 1º dia de pós-operatório e uma supressão parcial no 4º dia (mais evidente para os cães de 1,0 mg).

Como salientamos na INTRODUÇÃO, os glicocorticóides agem a

través do mecanismo "feed-back" negativo em condições não estressantes. Por outro lado, foi verificado que situações de estresse liberam a inibição mantida pelos centros inibidores extra-hipotalâmicos, com consequente aumento do CRF, ACTH e glicocorticóides.

Vários estudos sugerem a influência moduladora de centros superiores, localizados principalmente no mesencéfalo e sistema límbico, sobre o mecanismo "feed-back" (Eik-Nes e col., 1958; Mandell e cols., 1963; Frascchini e cols., 1964; Slusher, 1964; Raisman, 1966; Weitzman e cols., 1966; Rubin e cols., 1966; Slusher e col., 1966; E leftheriou e cols., 1966; Halász e cols., 1967; David-Nelson e col., 1969).

Atualmente existem evidências de que o hipotálamo contém receptores "feed-back" sensíveis ao corticóide (Motta e cols., 1968; Davidson e cols., 1968) e que a dexametasona previne a produção contínua do CRF (Hedge e col., 1969).

Por outro lado, em certas condições de experimentação animal - implante direto da dexametasona intra-pituitária (Russel e cols., 1969) - houve a demonstração de ser a hipófise um possível local de "feed-back" inibitório de corticosteróide.

Outrossim, admite-se também que o uso de corticosteróide exógeno pode determinar uma "atrofia" funcional do córtex adrenal, desde que o período de duração do efeito do hormônio seja maior que algumas horas (Kendall e cols., 1972).

Através do conhecimento das teorias aqui apresentadas sobre o mecanismo de "feed-back", achamos que a explicação mais plausível para os nossos resultados de supressão do eixo HHA dos vários experimentos realizados, seria por intermédio de alteração dos centros moduladores superiores sobre o "feed-back", ou pelo próprio mecanismo "feed-back" atuando em níveis de hipotálamo e/ou hipófise, ou

ainda pela "atrofia" funcional do córtex adrenal.

C A P Í T U L O V

S U M A R I O E C O N C L U S Õ E S

Cães sob a ação de grandes doses de dexametasona (dose única endovenosa), submetidos ou não a condições de estresse cirúrgico-anestésico, revelaram:

1) - Supressão do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal em condições basais e no intra e pós-operatório imediato e tardio.

2) - A intensidade e duração da supressão do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal é tanto maior quanto mais elevada for a dose do corticóide administrada.

A explicação mais plausível para os resultados do presente trabalho terá que se basear na multiplicidade das teorias sobre a regulação do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal: ação moduladora de centros superiores; mecanismo "feed-back" sobre hipotálamo e/ou hipófise e "atrofia" funcional da cortical adrenal.

C A P Í T U L O V I

R E F E R Ê N C I A S B I B L I O G R Á F I C A S

- ALEXANDER, R.W.; KUZELA, L.; KERTH, W.J.; HARRISON, J. & GERBODE, F. (1 969) - Adrenal catecholamine and cortisol secretion during extracorporeal circulation in dogs. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 58:250.
- AMANO, Y. (1 969) - The cerebrospinal fluid production rate in the experimentally induced edematous brain and influences of dexamethasone upon it. Nagoya J. Med. Sci., 31:427.
- ARDUINO, F. (1 973) - Indicações da insulina na prática clínica. Clínica Geral, 7:36.
- ARNER, B.; HEDNER, P. & KARLEFORS, T. (1 962) - Adrenocortical activity during induced hypoglycaemia. An experimental study in man. Acta Endocr., 40:421.
- BINGHAM Jr., W.G.; PAUL, S.E. & SASTRY, K.S.S. (1 971) - Effect of steroid on enzyme response to cold injury in rat brain. Neurology, 21:111.
- BOHUS, B. & STRASHIMIROV, D. (1 970) - Localization and specificity of corticosteroid "feed-back receptors" at the hypothalamo-hypophyseal level; comparative effects of various steroids implanted in the median eminence or the anterior pituitary of the rat. Neuroendocrinology, 6:197.
- CARRILLO, L.R. & AVIADO, D.M. (1 968) - Mechanisms for the broncho

- dilator effects of corticosteroids in the sensitized rabbit. J. Pharmacol. Exp. Ther., 164:302.
- CARROLL, B. J.; PEARSON, M. J. & MARTIN, F. I. R. (1 969) - Evaluation of three acute tests of hypothalamic-pituitary-adrenal function. Metabolism, 18:476.
- CZERWINSKI, A. W.; CZERWINSKI, A. B.; WHITSETT, T. L. & CLARK, M. L. (1 972) - Effects of a single, large, intravenous injection of dexamethasone. Clin. Pharmacol. Ther., 13:638.
- DAVID-NELSON, M. A. & BRODISH, A. (1 969) - Evidence for a diurnal rhythm of corticotrophin-releasing factor (CRF) in the hypothalamus. Endocrinology, 85:861.
- DAVIDSON, J. M.; JONES, L. E. & LEVINE, S. (1 968) - Feedback regulation of adrenocorticotropin secretion in "basal" and "stress" conditions: acute and chronic effects of intrahypothalamic corticoid implantation. Endocrinology, 82:655.
- DIETZMAN, R. H.; BLOCH, J. H. & LILLEHEI, R. C. (1 967) - Treatment of shock. Gynec. Prat., 36:135.
- EGDAHL, R. H. (1 960) - Adrenal cortical and medullary responses to trauma in dogs with isolated pituitaries. Endocrinology, 66:200.
- EGDAHL, R. H. (1 964) - The acute effects of steroid administration on pituitary adrenal secretion in the dog. J. Clin. Invest., 43: 2 178.
- EGUCHI, S.; AOKI, E.; HOSHINO, K.; TERASHIMA, M.; MATSUZAWA, H. , MATSUKAWA, T. & ASANO, K. (1 969) - Massive administration of corticosteroids during open heart surgery - experimental and clinical studies. Jap. J. Thorac. Surg., 22:262.
- EIK-NES, K. & CLARK, L. D. (1 958) - Diurnal variation of plasma 17-hidroxycorticosteroids in subjects suffering from severe brain damage. J. Clin. Endocr., 18:764.

- EISENBERG, H.M.; BARLOW, C.F. & LORENZO, A.V. (1 970) - Effect of dexamethasone on altered brain vascular permeability. *A r c h . Neurol.*, 23:18.
- ELEFTHERIOU, B.E.; ZOLOVICK, A.J. & PEARSE, R. (1 966) - Effect of amygdaloid lesions on pituitary-adrenal axis in the deermouse . *Proc. Soc. Exp. Biol. (NY)*, 122:1 259.
- ESTEP, H.L.; ISLAND, D.P.; MEY, R.L. & LIDDLE, G.W. (1 963) - Pituitary-adrenal dynamics during surgical stress. *J. Clin. Endocr.*, 23:419.
- FORSHAM, P.H. (1 968) - The adrenal cortex. IN *Textbook of Endocrinology*, Williams R.H. (Ed), W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 237.
- FRASCHINI, F.; MANGILI, G.; MOTTA, M. & MARTINI, L. (1 964) - Mid-brain and feedback control of adrenocorticotrophin secretion. *Endocrinology*, 75:765.
- FRENCH, L.A. (1 966) - The use of steroids in the treatment of cerebral edema. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 42:301.
- GREENWOOD, F.C.; LANDON, J. & STAMP, T.C.B. (1 966) - The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. *J. Clin. Invest.*, 45:429.
- GUILLEMIN, R. (1 967) - The adenohypophysis and its hypothalamic control. *Ann. Rev. Physiol.*, 29:313.
- HALASZ, B.; VERNIKOS-DANELIS, J. & GORSKI, R.A. (1 967) - Pituitary ACTH content in rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus. *Endocrinology*, 81:921.
- HARRIS, G.W.; REED, M. & FAWCETT, C.P. (1 966) - Hypothalamic releasing factors and the control of anterior pituitary function. *Brit. Med. Bull.*, 22:266.

- HEDGE, G.A. & SMELIK, P.G. (1 969) - The action of dexamethasone and vasopressin on hypothalamic CRF production and release. Neuroendocrinology, 4:242.
- HYVÄRINEN, A. & NIKKILA, E. (1 962) - Specific determination of blood glucose with o-toluidine. Clin. Chim. Acta, 7:140. IN RELANDER, A. (1 963) - Determination of blood galactose. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 15:213.
- JAMES, V.H.T. & LANDON, J. (1 967) - Estudo da insuficiência cortico-supra-renal. Triângulo, 7:320.
- JAMES, V.H.T.; LANDON, J. & FRASER, R. (1 968) - Some observations on the control of corticosteroid secretion in man. IN Memoirs of the Soc. for Endocrinology n^o 17. The investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal function. JAMES, V.H.T. & LANDON, J., (Eds) Cambridge University Press, 141.
- KENDALL, J.W. & ALLEN, C. (1 968) - Studies on the glucocorticoid feedback control of ACTH secretion. Endocrinology, 82:397.
- KENDALL, J.W.; EGANS, M.L.; STOTT, A.K.; KRAMER, R.M. & JACOBS, J.J. (1 972) - The importance of stimulus intensity and duration of steroid administration in suppression of stress-induced ACTH secretion. Endocrinology, 90:525.
- KIMACHI, T. (1 971) - Exploração funcional do eixo hipotálamo-adenohipófise-cortex adrenal na forma crônica da moléstia de Chagas Tese. Fac. Med. Rib. Preto, U.S.P.
- KOVACS, I.B. & GOROG, P. (1 968) - Bronchoconstrictor effect of endotoxin in guinea-pig; The protective effect of antihistamine and anti-inflammatory compounds. Europ. J. Pharmacol., 4:91.
- LEFER, A.M.; VERRIER, R.L. & CARSON, W.W. (1 968) - Cardiac performance in experimental adrenal insufficiency in cats. Circ. Res., 22:817.

- LEFER, A.M. & MARTIN, J. (1 969) - Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol., 216:314.
- LEITE, A.C.B.S. (1 969) - Regulação e avaliação funcional do eixo hipotálamo-hipófiso-adrenal. Arq. Brasil. Endocr., 18:75.
- LILLEHEI, R.C.; LONGERBEAM, J.K.; BLOCH, J.H. & MANAX, W.G. (1 964)
The nature of irreversible shock: experimental and clinical observations. Ann. Surg., 160:682.
- LILLEHEI, R.C.; DIETZMAN, R.H.; MOVsas, S. & BLOCH, J.H. (1 967) -
Treatment of septic shock. Mod. Treatm., 4:321.
- LIMA FILHO, E.C. (1 967) - Limites de tolerância. Aplicações em biologia. Tese. Fac. Med. Rib. Preto, U.S.P.
- MANDELL, A.J.; CHAPMAN, L.F.; RAND, R.W. & WALTER, R.D. (1 963) -
Plasma corticosteroids: changes in concentration after stimulation of hippocampus and amygdala. Science, 139:1 212.
- MARTINI, L.; FRASCHINI, F. & MOTTA, M. (1 968) - Neural control of anterior pituitary functions. Rec. Progr. in Horm. Research, 24: 439. Astwood, E.B. (Ed). Academic Press, New York and London.
- MATSUMOTO, T.; WOLFERTH Jr, C.C. & VOLPETTI, G. (1 971) - Effect of beta blocking agent in shock lung. Circulation, 44:(Suppl II) 118(Abstr. 431).
- MATTAR, E. (1 971) - Corticóides em terapêutica. Rev. Paul. Med., 77: 29.
- MATTINGLY, D. (1 962) - A simple fluorimetric method for the estimation of free 11-hydroxycorticoids in human plasma. J. Clin. Path., 15:374.
- MCCANN, S.M.; DHARIWAL, A.P.S. & PORTER, J.C. (1 968) - Regulation of the adenohipophysis. Ann. Rev. Physiol., 30:589.
- MEIER, M.A.; MAIA, J.C.; JAZBIK, W.; FELDMAN, J.; JAZBIK, A.P. & MO

- RAIS, D. J. (1 967) - Choque: conceitos atuais de fisiopatologia e terapêutica. Rev. Brasil. Anest., 1:4.
- MILLS, L.C. (1 971) - Corticosteroids in endotoxic shock. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138:507.
- MOTTA, M.; FRASCHINI, F.; PIVA, F. & MARTINI, L. (1 968) - Hypothalamic and extrahypothalamic mechanisms controlling adrenocorticotrophin secretion. IN Memoirs of the Society for Endocrinology, n^o 17. The investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal function. JAMES, V.H.T. & LANDON, J. (Eds). Cambridge University Press, :3.
- NEY, R.L. (1 969) - The anterior pituitary gland. IN Duncan's Diseases of Metabolism. 6th. ed. Endocrinology and Nutrition. BONDY, P.H. (Ed). W.B. Saunders Co., Philadelphia, London and Toronto, :718.
- NOVELLI, G.P. (1 966) - Cortisonici ed adrenolitici nella profilassi e nella terapia dello shock. Minerva Anest., 32:121.
- OAKS, W.W. & COHEN, H.E. (1 967) - Endotoxin shock in the geriatric patient. Geriatrics, 22:120.
- PAPPIUS, H.M. & McCANN, W.P. (1 969) - Effects of steroids on cerebral edema in cats. Arch. Neurol., 20:207.
- PENEFSKY, Z.J. & KAHN, M. (1 971) - Inotropic effects of dexamethasone in mammalian heart muscle. Europ. J. Pharmacol., 15:259.
- POLLOCK, S.H. & BROWN, J.H. (1 971) - Studies on the acute inflammatory response. III. Glucocorticoids and Vitamin E (in vivo) attenuate thermal labilization of isolated hepatic lysosomes. J. Pharmacol. Exp. Ther., 178:609.
- RAISMAN, G. (1 966) - Neural connexions of the hypothalamus. Brit. Med. Bull., 22:197.
- RICHARDS, J.B. & PRUITT, R.L. (1 957) - Hydrocortisone suppression

- of stress-induced adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in dogs. *Endocrinology*, 60:99.
- ROSSANO, C.; LEGEZA, G.; PAVONI, P.A.; COLLINVITTI, G.; TESTASECCA, D. & GIUGLIANO, F. (1 970) - Il desametazone-21-fosfato in anestesia, analgesia e rianimazione. Contributo clinico. *Minerva Anest.* 36:20.
- ROVIT, R.L. & HAGAN, R. (1 968) - Steroids and cerebral edema: the effects of glucocorticoids on abnormal capillary permeability following cerebral injury in cats. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 27: 277.
- RUSSELL, S.M.; DHARIWAL, A.P.S.; McCANN, S.M. & YATES, F.E. (1 969) - Inhibition by dexamethasone of the in vivo pituitary response to corticotropin-releasing factor (CRF). *Endocrinology*, 85:512.
- RUBIN, R.T.; MANDELL, A.J. & CRANDALL, P.H. (1 966) - Corticosteroid responses to limbic stimulation in man: localization of stimulus sites. *Science*, 153:767.
- SCHUMER, W. & NYHUS, L.M. (1 969) - The role of corticoids in the management of shock. *Surg. Clin. N. Amer.*, 49:147.
- SIRETT, N.E. & GIBBS, F.P. (1 969) - Dexamethasone suppression of ACTH release: effect of the interval between steroid administration and the application of stimuli known to release ACTH. *Endocrinology*, 85:355.
- SLUSHER, M.A. (1 964) - Effects of chronic hypothalamic lesions on diurnal and stress corticosteroid levels. *Amer. J. Physiol.*, 206: 1 161.
- SLUSHER, M.A. & HYDE, J.E. (1 966) - Effect of diencephalic and mid brain stimulation on ACTH levels in unrestrained cats. *Amer. J. Physiol.*, 210:103.
- SPERANZA, V. (1 967) - Aspetti medici della terapia dell'insuffici

enza vas ~~c~~olare intestinale. Atti XVII Congr. Naz. Soc. It. Gastroenterol, :1 084.

STEFANINI, P. & SPERANZA, V. (1 967) - Treatment of the cause of endotoxi ~~n~~ shock in abdominal surgery. Postgrad. Med. J., 43:79.

TAKEBE, K.; KUNITA, H.; SAKAKURA, M.; HORIUCHI, Y. & MASHIMO, K. (1 971) — Suppressiv~~e~~ effect of dexamethasone on the rise of CRF activity in the median eminence induced by stress. Endocrinology, 89:1 014 -

VELLASCO, R. ~~O~~.; PEREIRA, J.M.A. & CAMARGO, M. (1 968) - Emprego de hidrocor ~~t~~isona (Flebocortid) em doses maciças, no tratamento de choque. Tribuna Medica, 340:76.

VIEIRA, C.B. ~~S~~ SOUBIHE, N.V. & FERRIOLLI FILHO, F. (1 970) - Peculi aridades da hipoglicemia insulínica na forma crônica da moléstia de Chaga~~S~~. II - Estudo experimental em cães e ratos infetados pe lo Trypan~~o~~soma Cruzi. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 12:179.

WEIL, M.H. & ALLEN, K.S. (1 961) - The effect of steroids on shock due to endotoxin. IN Inflammation and diseases of Connective Tis sue. MIL~~L~~S, L.C. & MOYER, J.H. (Eds). Saunders, Philadelphia, :768.

WEITZMAN, E.~~D~~.; SCHAUMBURG, H. & FISHBEIN, W. (1 966) - Plasma 17-hydroxyc~~O~~rticosteroid levels during sleep in man. J. Clin.Endocr., 26:121.