

MARIA JOSÉ COSTA SAMPAIO MOURA



**ESTRESSE POR NATAÇÃO FORÇADA E
SUPERSENSIBILIDADE DE ÁTRIOS DIREITOS DE
RATOS AO ISOPROTERENOL: PAPEL DA
CORTICOSTERONA**

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo(a) candidato(a)

Maria José Costa Sampaio
Moura

e aprovada pela Comissão Julgadora.

[Signature]
15/7/94

Campinas - 1994

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

MARIA JOSÉ COSTA SAMPAIO, MOURA ¹⁶ 266

**ESTRESSE POR NATAÇÃO FORÇADA E
SUPERSENSIBILIDADE DE ÁTRIOS DIREITOS DE
RATOS AO ISOPROTERENOL : PAPEL DA
CORTICOSTERONA**

Tese apresentada ao Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Sergio de Moraes ¹¹²

Campinas - 1994

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sergio de Moraes, pela orientação e compreensão.

Aos amigos Angelina, Fernanda, Frederico e Silvana, pela ajuda inestimável e incentivo.

À Farideh, pelo auxílio na realização de alguns experimentos e estímulo.

Aos amigos Márcio e Mônica, pela colaboração e apoio.

Aos professores e funcionários do Departamento de Ciências Fisiológicas da Pontifícia Universidade de Campinas, pelo apoio.

Aos professores, colegas de pós-graduação e funcionários do Departamento de Fisiologia e Biofísica da Universidade Estadual de Campinas, pelo carinho.

Ao Prof. Dr. Ernesto José D'Ottaviano, por me receber neste Departamento e pelo apoio.

Ao Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, por me proporcionar a realização desta tese.

Ao Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por me permitir a utilização de suas dependências.

À Profa. Dra. Regina Célia Spadari-Bratfisch, pela utilização das dependências do Laboratório de Adrenoceptores.

À Pontifícia Universidade de Campinas, por me permitir, através da Carreira Docente, horas de dedicação para a realização deste trabalho.

Aos amigos e todos que colaboraram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

1 - INTRODUÇÃO	1
2 - OBJETIVOS	11
3 - MATERIAIS E MÉTODOS	13
3.1. - ANIMAIS	14
3.2. - NATAÇÃO FORÇADA	15
3.3. - ADRENALECTOMIA	15
3.4. - PRÉ-TRATAMENTOS	16
3.4.1. - RU 38486	16
3.4.2. - RU 28362	16
3.4.3. - VEÍCULO 1	16
3.4.4. - DIAZEPAM® (DZ)	17
3.4.5. - IMIPRAMINA (IM)	17
3.4.6. - VEÍCULO 2	18
3.5. - ÁTRIO DIREITO ISOLADO	18
3.6. - CURVAS CONCENTRAÇÃO-EFEITO	19
3.7. - DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CORTICOSTERONA	19
3.8. - FÁRMACOS E REAGENTES	20
3.9. - ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
4 - RESULTADOS	22
4.1. - EFEITO DA NATAÇÃO SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL	23

4.2. - EFEITO DA ADRENALECTOMIA SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL	28
4.3. - EFEITO DO COMPOSTO RU 38486 SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL.....	32
4.4. - EFEITO DO COMPOSTO RU 28362 SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL.....	36
4.5. - EFEITO DO DIAZEPAM® SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL E SOBRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CORTICOSTERONA	39
4.6. - EFEITO DA IMIPRAMINA SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL E SOBRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CORTICOSTERONA	44
5 - DISCUSSÃO	49
6 - CONCLUSÃO	60
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
8 - ABSTRACT	81

1 - INTRODUÇÃO

1. - INTRODUÇÃO

A complexa resposta do organismo a agentes agressivos externos e/ou internos foi denominada por SELYE (1956) de estresse. As alterações que se instalam caracterizam-se por seu aspecto defensivo e refletem processos adaptativos que possibilitam ao organismo conviver com o agente agressor e manter sua homeostasia (CANNON et alii, 1927).

Na resposta ao estresse são liberados hormônios hipofisários tais como o hormônio de crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a prolactina, além de peptídios opióides (FUXE et alii, 1983; HOKFELT et alii, 1983; KANT et alii, 1983). A importância do sistema simpatomedular na resposta do organismo ao estresse foi reconhecida por CANNON (1929) que observou a liberação de um agente humoral pela camada medular da adrenal, o qual ele denominou "simpatina". Esta substância mais tarde foi identificada como uma mistura de adrenalina (Adr) e noradrenalina (NA) por VON EULER et alii (1954).

Vários autores destacaram a importância da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais durante o estresse, resultando em maior secreção de glicocorticóides e no aumento da atividade do Sistema Nervoso Simpático, o que determina a elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas (RAMEY & GOLDSTEIN, 1957; LEDUC, 1961; LE BLANC & NADEAU, 1961; LE BLANC & VILLEMAIRES, 1970; HIMMS-HAGEN, 1975; OSTMAN-SMITH, 1979; HENESSY et alii, 1979; NATELSON et alii, 1981).

As catecolaminas exercem seus efeitos farmacológicos em diferentes órgãos e tecidos através de sua interação com receptores classificados por AHLQUIST (1948) em adrenoceptores alfa e beta. Posteriormente, os adrenoceptores alfa foram divididos em quatro subtipos: alfa_{1a}, alfa_{1b}, alfa_{2a} e alfa_{2b} (BYLUND, 1985; ALABASTER et alii, 1986; HAN et alii, 1987; BOYAJIAN & LESLIE, 1987) e os beta em pelo menos três tipos: beta₁, beta₂ e beta₃ (LANDS et alii, 1976a,b; JONES et alii, 1979; MINNEMAN & MOLINOFF, 1980; STILES et alii, 1984; EMORINE et alii, 1989; ZAAGSMA & NAHORSKI, 1990). Estes receptores são, farmacologicamente, caracterizáveis pela série de potências relativas de agonistas adrenérgicos e pela afinidade seletiva de antagonistas competitivos. Por exemplo, para os adrenoceptores beta as séries de potências relativas envolvendo as catecolaminas são: NA>Adr, Adr>NA e NA>Adr, para os adrenoceptores beta₁, beta₂ e beta₃, respectivamente. A diferença farmacológica mais marcante para os subtipos de adrenoceptores beta se faz com relação aos antagonistas competitivos. Assim, um antagonista competitivo para os adrenoceptores beta₁ é o atenolol, que apresenta um valor pA₂ igual a 7,0, enquanto o antagonista seletivo para os adrenoceptores beta₂ é a butoxamina com valor pA₂ igual a 6,2. Os adrenoceptores do subtipo beta₃ podem ser bloqueados por altas concentrações de antagonistas de adrenoceptores do subtipo beta₁. Estes subtipos de adrenoceptores beta

apresentam semelhanças estruturais (JONES et alii, 1979; STILES et alii, 1984). As subpopulações de adrenoceptores beta coexistem em um mesmo tecido e em diferentes proporções (MINNEMAN & MOLINOFF, 1980; STILES et alii, 1984). Estes subtipos de adrenoceptores foram recentemente clonados e, em ratos, são constituídos por cadeias de 466 aminoácidos (adrenoceptor beta₁), 418 aminoácidos (adrenoceptor beta₂) e 402 aminoácidos (adrenoceptor beta₃) e existem evidências para a existência de subtipos de adrenoceptores beta₃ (WATSON & GIDLESTONE, 1993). Os efeitos farmacológicos dos adrenoceptores beta são mediados por elevação dos níveis intracelulares de AMPc e as respostas aos vários agonistas adrenérgicos ocorrem em função da distribuição relativa de cada tipo de adrenoceptor beta (CARLSSON et alii, 1972, 1977). Os adrenoceptores do subtipo beta₁ são encontrados, predominantemente, no coração enquanto os adrenoceptores do subtipo beta₂ são encontrados nos pulmões, no fígado e em músculos lisos vascular e não vascular. Os adrenoceptores do subtipo beta₃ são encontrados principalmente em adipócitos. As respostas cronotrópicas às catecolaminas no coração do rato são mediadas, preferencialmente, por uma população farmacologicamente homogênea de adrenoceptores do subtipo beta₁ (BRYAN et alii, 1981; CALLIA & DE MORAES, 1984; JUBERG et alii, 1985; O'DONNELL & WANSTALL, 1985). KAUMANN (1986) relatou a existência de uma pequena população de adrenoceptores do subtipo beta₂ mediando os efeitos cronotrópicos da Adr no coração do rato.

Muitos fatores podem modificar a resposta mediada por adrenoceptores beta ao alterarem sua densidade na membrana celular ("up-and down-regulation") e/ou sua afinidade por agonistas ou antagonistas ou, ainda, por interferir com componentes associados ao sistema de segundo mensageiro. Estas alterações refletir-se-iam em mudanças na sensibilidade tissular às catecolaminas endógenas e/ou aos agonistas adrenérgicos, com óbvias

repercussões sobre a homeostasia e sobre a intensidade da resposta adaptativa ao estresse.

Existe uma vasta literatura mostrando conflitantes alterações de sensibilidade adrenérgica produzidas por agentes estressores como frio, exercício físico, restrição alimentar, natação, imobilização ou choque nas patas. LE BLANC et alii (1972) e BARNEY et alii (1980) observaram que o estresse prolongado, obtido por exposição ao frio durante vinte dias, determinava aumento da sensibilidade cardíaca às catecolaminas. HARRI et alii (1974) mostraram uma diminuição da sensibilidade aos efeitos cronotrópicos da NA e da fenilefrina, sem alteração da resposta ao isoproterenol (ISO), em átrios direitos de ratos expostos ao frio por sete dias. BASSET & CAIRNCROSS (1976a,b) relataram que em animais submetidos ao estresse ocorre supersensibilidade miocárdica às catecolaminas e sugeriram que a mesma estaria relacionada com os altos níveis plasmáticos de glicocorticóides. CALLIA & DE MORAES (1983) observaram que a exposição de ratos ao frio por um dia não determinava alteração da sensibilidade do átrio direito isolado ao efeito cronotrópico da NA, mas induzia supersensibilidade ao efeito cronotrópico do ISO. A exposição de ratos ao frio por sete dias determinou o aparecimento de subsensibilidade ao efeito cronotrópico da NA e supersensibilidade ao efeito cronotrópico do ISO (CALLIA & DE MORAES, 1984). Os autores descreveram, ainda, uma heterogeneidade farmacológica da população de adrenoreceptores beta atriais durante a exposição prolongada ao frio, caracterizada por uma reduzida participação dos adrenoreceptores do subtipo β_1 e um aumento da participação de adrenoreceptores do subtipo β_2 no efeito cronotrópico do ISO (CALLIA & DE MORAES, 1984). BASSANI & DE MORAES (1987), trabalhando com ratos submetidos a choques elétricos inescapáveis durante três sessões diárias, relataram o desenvolvimento de subsensibilidade atrial aos efeitos cronotrópicos da NA, acompanhada por

redução da resposta máxima ao agonista parcial soterenol. Os autores concluíram que o estresse prolongado produzido por choques nas patas reduzia o número de adrenoceptores β_1 atriais e aumentava a eficiência do sistema de recaptação neuronal. SPADARI et alii (1988), confirmando os resultados obtidos por CALLIA & DE MORAES (1983), verificaram que átrios direitos isolados de ratos submetidos a uma sessão de natação exibiam supersensibilidade ao efeito cronotrópico do ISO, enquanto a sensibilidade à NA não era significativamente alterada. Neste trabalho os autores observaram, pela primeira vez, que a adrenalectomia bilateral ou o pré-tratamento dos animais com metirapone, um inibidor da síntese de corticosterona (GIBSON & POLLOCK, 1975), impedia o desenvolvimento de supersensibilidade atrial ao ISO em ratos submetidos a uma sessão de natação. SPADARI et alii (1988) sugeriram que a corticosterona, pelo menos parcialmente, modulava a sensibilidade cronotrópica atrial às catecolaminas durante o estresse agudo.

Trabalhando com evidências que indicavam que o estresse obtido por natação durante três sessões diárias determinava subsensibilidade atrial à NA por alterações localizadas no adrenoceptor β_1 , BASSANI & DE MORAES (1988), de forma surpreendente, observaram em ratos submetidos ao estresse por choques diários nas patas durante três dias consecutivos, supersensibilidade atrial ao salbutamol, um agonista seletivo de adrenoceptores do subtipo β_2 , e um aumento da afinidade da butoxamina, um antagonista seletivo de adrenoceptores β_2 . Os autores estabeleceram que o estresse de ratos por choques nas patas aumentava a sensibilidade do átrio direito aos efeitos cronotrópicos do ISO e da Adr e que a adição de butoxamina impedia a demonstração de supersensibilidade ao ISO. BASSANI & DE MORAES (1988) concluíram que o estresse obtido por repetidos choques nas patas, aparentemente, determinava um aumento da função cronotrópica dos adrenoceptores β_2 pós-juncionais. No mesmo trabalho os autores verificaram

que o estresse por choque nas patas produzia um aumento não significativo da afinidade do metoprolol, um antagonista seletivo de adrenoceptores do subtipo β_1 , e aumentava o valor pA_2 da butoxamina, um antagonista seletivo de adrenoceptores β_2 . Estes resultados levaram os autores à conclusão que o estresse obtido por choques nas patas atuava, primariamente, sobre a função cronotrópica da população de adrenoceptores β_2 atriais. O aumento desta função provocava supersensibilidade ao ISO, Adr e salbutamol.

Contrastando com os resultados obtidos por BASSANI & DE MORAES (1987, 1988), SPADARI & DE MORAES (1988) demonstraram que o estresse obtido por natação forçada durante três dias, em sessões diárias de 50 minutos, utilizando o método de OSTMAN-SMITH (1979) induzia subsensibilidade atrial aos efeitos cronotrópicos da NA e do ISO e reduzia a afinidade do metoprolol pela população de adrenoceptores β_1 . Estes efeitos do estresse por natação em espaço amplo foram abolidos por adrenalectomia bilateral realizada dois dias antes dos experimentos. Os autores concluíram que a corticosterona, provavelmente, era um dos fatores responsáveis pela alteração de sensibilidade às catecolaminas e sugeriram que a subsensibilidade era decorrente de uma modificação conformacional dos adrenoceptores β_1 . CAPAZ & DE MORAES (1988), trabalhando com estresse induzido por contenção de ratos, observaram o aparecimento de subsensibilidade atrial ao efeito cronotrópico da NA acompanhada de redução da afinidade do metoprolol, um antagonista seletivo de adrenoceptores do subtipo β_1 . No mesmo trabalho, os autores verificaram que a subsensibilidade à NA era abolida pela adrenalectomia prévia e que uma infusão controlada de NA e Adr em ratos não submetidos ao estresse por imobilização não alterava a sensibilidade atrial à NA. Tal como proposto por SPADARI & DE MORAES (1988), os autores concluíram que o estresse induzido por imobilização determinava uma alteração conformacional dos adrenoceptores do subtipo

beta₁, provavelmente responsável pela subsensibilidade à NA.

Em linha com as observações de BASSANI & DE MORAES (1987, 1988), NOURANI et alii (1992) confirmaram que o estresse obtido por choques nas patas de ratos determinava supersensibilidade atrial ao efeito cronotrópico do ISO. Esta supersensibilidade foi abolida pelo pré-tratamento dos animais com o composto RU 38486, um potente antagonista irreversível dos receptores citosólicos para corticosterona (MOQUILEWSKI & PHILIBERT, 1984). Ainda, a administração do composto RU 28362, um agonista de receptores citosólicos de corticosterona (PHILIBERT & MOQUILEWSKY, 1983), em ratos não submetidos ao estresse por choques nas patas, determinou supersensibilidade atrial ao ISO. Os autores concluíram que a corticosterona desempenhava um importante papel no controle qualitativo da população de adrenoceptores beta atriais durante a adaptação ao estresse repetido por choques nas patas.

Os resultados descritos apresentam correlações com observações conduzidas sobre os efeitos de agentes estressores sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Alguns autores demonstraram uma redução da densidade de adrenoceptores beta cerebrais durante o estresse repetido (UPRICHARD & KVETNANSKY, 1980; TORDA et alii, 1981). O estresse repetido causa subsensibilidade em fatias de cérebro de ratos ao aumento da formação de AMPc determinado pela NA, um efeito mediado por adrenoceptores beta (STONE, 1979a,b; STONE & PLATT, 1982; STONE et alii, 1985, 1986). A adrenalectomia aumenta a sensibilidade dos adrenoceptores beta cerebrais à NA (MOBLEY et alii, 1983) enquanto a administração de ACTH reduz a sensibilidade de tecidos cerebrais ao aumento da formação de AMPc determinado pela NA (KENDALL et alii, 1982; STONE et alii, 1986). A administração do antidepressivo tricíclico desmetilimipramina reduz os efeitos do estresse por imobilização sobre a velocidade de formação de AMPc induzida

pela NA em fatias de cérebro de ratos (STONE et alii, 1986). STONE (1979a) propôs que a subsensibilidade de adrenoceptores beta no SNC é um mecanismo geral relacionado com a adaptação ao estresse repetido. Os trabalhos desenvolvidos por DE MORAES e seus colaboradores estenderam, parcialmente, as observações de STONE (STONE, 1979a,b; STONE & PLATT, 1982; STONE et alii, 1985, 1986) a tecidos periféricos e estabeleceram que a modificação qualitativa e/ou quantitativa na função cronotrópica de adrenoceptores beta atriais durante o estresse repetido depende da natureza do agente estressor e que um dos elementos responsáveis pela modificação da função dos adrenoceptores beta parecia ser, em ratos, a corticosterona.

PORSOLT et alii (1977a,b, 1978a,b) descreveram um método de natação forçada para camundongos e ratos e sugeriram que o mesmo poderia ser usado como um "screening" para agentes antidepressivos e como um modelo experimental relacionado com o fenômeno clínico de depressão. Os autores relataram que animais submetidos à natação forçada em um espaço restrito, do qual não podem escapar, tornam-se imóveis, mantendo apenas os movimentos necessários para manter a cabeça acima do nível da água. Os autores sugeriram que esta imobilidade característica reflete um estado de "desespero comportamental" nos animais e demonstraram que a mesma pode ser reduzida por agentes antidepressivos clinicamente eficazes

Curiosamente, agentes ansiolíticos como o diazepam foram ineficazes na redução da imobilidade provocada pelo método de PORSOLT et alii (1978a). Entretanto, outros procedimentos como a imobilização, a convulsão por eletrochoque e o enriquecimento ambiental, os quais representam clássicos modelos de obtenção de estresse em animais de laboratório, também diminuem a imobilidade (PORSOLT et alii, 1978a). Alguns autores verificaram que agentes clinicamente desprovidos de atividade antidepressiva como anticolinérgicos, antihistamínicos, pentobarbital e

triiodotironina reduzem significativamente a imobilidade de camundongos submetidos à natação forçada pelo método de PORSOLT et alii (1977a). Recentemente, FERNÁNDEZ-TERUEL et alii (1990) demonstraram que doses sub-convulsivantes de picrotoxina, um antagonista do complexo receptor GABA/benzodiazepínicos ligado aos canais de cloro no SNC, potencializam os efeitos da imipramine (IM), em animais submetidos a natação forçada pelo método de PORSOLT. Entretanto, este método não foi aceito como modelo experimental de depressão em ratos (SCHETER & CHANCE, 1979), uma vez que o seu efeito mais evidente era um sensível aumento nos níveis plasmáticos de corticosterona, um sinal característico de estresse (VIGAS, 1980).

No presente trabalho analisamos os efeitos do estresse obtido em ratos por natação forçada em espaço restrito, segundo PORSOLT et alii (1977b, 1978a,b) sobre a sensibilidade do átrio direito aos efeitos cronotrópicos do ISO. Os níveis plasmáticos de corticosterona foram determinados, bem como, a influência sobre os mesmos, de pré-tratamentos de ratos com o agente antidepressivo imipramina ou com o ansiolítico Diazepam[®]. Foram estudados, também, os efeitos do composto antiglicocorticóide RU 38486 e do glicocorticóide RU 28362 sobre a sensibilidade de átrios direitos isolados de ratos estressados e não estressados, aos efeitos cronotrópicos do ISO.

2 - OBJETIVOS

2. - OBJETIVOS

- 2.1. Determinar os efeitos do estresse obtido pelo método de PORSOLT (PORSOLT et alii, 1977b, 1978a,b) sobre a sensibilidade do átrio direito isolado de ratos ao efeito cronotrópico do ISO.
- 2.2. Analisar a influência de procedimentos que impedem ou reduzem a elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona durante o estresse sobre a sensibilidade atrial aos efeitos cronotrópicos do ISO.
- 2.3. Avaliar o efeito do composto RU 28362 sobre a sensibilidade atrial ao ISO em ratos não estressados.

3 - MATERIAIS E MÉTODOS

3. - MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. - ANIMAIS

Utilizamos ratos (*Rattus norvegicus* Berkenhout, var. albina) Wistar, machos, pesando entre 200 e 300 g. Os animais foram alojados, em grupos de três, em gaiolas plásticas (30x16x19cm), pelo menos por uma semana antes de sua utilização.

Os animais foram mantidos em condições naturais de luminosidade e durante este período de adaptação ambiental água e ração foram fornecidas *ad libitum*, não sofrendo os animais nenhuma manipulação, exceto àquelas relacionadas à limpeza das gaiolas e ao fornecimento de ração.

3.2. - NATAÇÃO FORÇADA

Os animais dos grupos submetidos à natação foram colocados individualmente em um cilindro (altura: 50cm; diâmetro: 8cm) contendo 15cm de água a 25° C por 15 minutos segundo o método de PORSOLT (PORSOLT et alii, 1977b, 1978a,b). Após este período, os animais foram secos e colocados novamente em suas gaiolas moradia. Os animais foram colocados novamente no cilindro por 30 minutos, por mais uma, duas, três ou quatro vezes (grupos Nat. 2 dias, Nat. 3 dias e Nat. 5 dias, respectivamente) com um intervalo de 24 horas entre cada uma das sessões, sendo sacrificados sempre imediatamente após a última sessão. As sessões de natação foram realizadas sempre entre 9:00 e 10:00 horas. Os animais do grupo Normal (usualmente referidos como animais do grupo controle) não sofreram nenhuma manipulação, permanecendo nas condições descritas inicialmente (item 3.1.).

3.3. - ADRENALECTOMIA

Para a remoção das adrenais os animais foram anestesiados com éter e em seguida foram realizadas duas incisões na região lombar, lateralmente à coluna e imediatamente abaixo da última costela. As adrenais foram localizadas e excisadas com posterior sutura de músculos e pele. O procedimento cirúrgico foi realizado 48 horas antes de qualquer manipulação experimental e, neste período, os animais receberam salina (solução de NaCl à 0,9%) para beber.

3.4. - PRÉ-TRATAMENTOS

3.4.1. - RU 38486

O antiglicocorticóide RU 38486 (11-beta-(dimethylaminophenyl)-17 beta-hydroxy-17 alfa- (propynyl)-estra-4, 9-dien-3-one) foi administrado em ratos não submetidos à natação (grupo RU 38486) e em ratos submetidos à natação (grupo RU 38486+Nat. 3 dias), na dose de 3,75 mg/rato. O composto RU 38486 foi dissolvido em 200 µl de solução constituída por 70% de etanol e 30% de solução fisiológica e administrado por via intraperitoneal, durante três dias consecutivos entre 8:00 e 12:00 horas. Nos ratos submetidos ao teste de natação as injeções foram feitas uma hora antes de cada sessão e os animais foram sacrificados imediatamente após a última sessão. Os animais não submetidos à natação foram sacrificados uma hora após a administração da última dose de RU 38486.

3.4.2. - RU 28362

O glicocorticóide RU 28362 (11-beta-17-beta-dihydroxy-6-methyl-17 alfa- (1-propynyl) an drosta-1,4,6-trien-3-one) foi administrado apenas em animais não submetidos à natação, na dose de 5 mg/rato. O composto RU 28362 foi dissolvido em 200 µl, de uma solução constituída por 70% de etanol e 30% de solução fisiológica e administrado por via intraperitoneal, durante três dias consecutivos entre 8:00 e 12:00 horas. Os animais foram sacrificados uma hora após a administração da última dose de RU 28362.

3.4.3. - VEÍCULO 1

Administramos à animais não submetidos à natação, apenas

solução veículo constituída de 70% de etanol e 30% de solução fisiológica, em um volume de 200 µl por rato, por via intraperitoneal, durante três dias consecutivos entre 8:00 e 12:00 horas. Os animais foram sacrificados uma hora após a administração da última dose da solução veículo.

3.4.4. - DIAZEPAM® (DZ)

O tratamento com o DZ foi feito durante 10 dias, em animais não submetidos à natação (grupo DZ) e submetidos à natação por 3 dias (grupo DZ+Nat.3dias), com uma única injeção diária entre 8:00 e 12:00 horas. Em todos os animais o DZ foi administrado por via intraperitoneal na dose de 1 mg/Kg/dia, dissolvido em solução salina, em um volume de 2 ml/Kg. Nos animais submetidos à natação, o tratamento com o DZ teve início sete dias antes da primeira sessão de natação e nos dias em que os animais foram submetidos à natação as injeções foram feitas uma hora antes de cada sessão, sendo os mesmos, sacrificados imediatamente após a última sessão. Os animais não submetidos à natação foram sacrificados uma hora após a última injeção.

3.4.5. - IMIPRAMINA (IM)

A imipramina foi dissolvida em solução salina e o tratamento com a mesma também foi feito por 10 dias em animais não submetidos à natação (grupo IM) e submetidos à natação por três dias (grupo IM+ Nat. 3 dias), no mesmo esquema que para o DZ, exceto que a dose de IM administrada foi de 10mg/Kg/dia. Os animais submetidos à natação foram sacrificados imediatamente após a última sessão de natação e os animais não submetidos à natação foram sacrificados uma hora após a última injeção.

3.4.6. - VEÍCULO 2

Alguns animais receberam apenas solução veículo constituída de NaCl à 0,9%, uma vez ao dia, em injeções intraperitoneais por dez dias consecutivos. As injeções sempre foram feitas entre 8:00 e 12:00 horas. Os animais foram sacrificados uma hora após a última injeção.

3.5. - ÁTRIO DIREITO ISOLADO

Todos os animais foram sacrificados com um golpe na cabeça e imediata secção dos vasos cervicais. Os átrios direitos foram excisados e montados para registro isométrico das contrações espontâneas sob tensão diastólica de 1,0 g (CALLIA & DE MORAES, 1984) em câmaras para órgãos isolados contendo 20 ml de solução de Krebs-Henseleit com a seguinte composição (mMol/l): NaCl 115,0; KCl 4,7; CaCl_2 2,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ 2,5; NaHCO_3 25,0; KH_2PO_4 1,2; glicose 11,1; ácido ascórbico 0,11. O líquido de incubação foi borbulhado continuamente com 95% de O_2 e 5% de CO_2 e a temperatura mantida a $36,5 \pm 0,1^\circ \text{C}$ com auxílio de uma bomba de perfusão Haake (modelo FEN). Para registro das contrações espontâneas foram utilizados miógrafos Narco Bio-Systems modelo F-60 acoplados a um polígrafo Narco Bio-System modelo DMP-4.

As preparações foram incubadas até a obtenção de uma frequência inicial (bat/min) estável. Esta estabilidade foi determinada por flutuações de frequência menores que 5 bat/min, durante um intervalo de 15 minutos com contagens sucessivas a cada 5 minutos. A estabilização da frequência ocorre, aproximadamente, 45 minutos após a montagem. Átrios que apresentaram irregularidades rítmicas ou que não estabilizaram sua frequência após 60 minutos de incubação, foram descartados. Durante o período de

estabilização o líquido de incubação foi trocado a intervalos de 15 minutos.

3.6. - CURVAS CONCENTRAÇÃO-EFEITO

Após o período de estabilização, foram obtidas curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do ISO utilizando-se o método cumulativo (VAN ROSSUN, 1963). Os incrementos da concentração molar foram de 0,5 unidade logarítmica. O efeito máximo foi determinado quando três concentrações sucessivas e crescentes do ISO não alteraram a resposta obtida com a concentração imediatamente anterior.

A sensibilidade do átrio direito ao isoproterenol foi avaliada pela determinação do valor pD_2 , que apresenta distribuição normal (FLEMING et alii, 1972). O valor pD_2 corresponde ao logaritmo negativo da concentração molar do ISO que determina um efeito igual a 50% da resposta máxima (CE_{50}) em experimentos individuais. Os valores pD_2 foram expressos como médias aritméticas acompanhadas dos respectivos erros padrão das médias (E.P.M.). As variações de sensibilidade foram estimadas pelos quocientes dos valores pD_2 .

3.7. - DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CORTICOSTERONA

Os níveis plasmáticos de corticosterona foram determinados em ratos dos grupos: Normal, adrenalectomizados não submetidos a natação (ADX), adrenalectomizados e submetidos a natação por três dias (ADX+Nat.3dias), tratados com DZ ou IM não submetidos a natação (grupos DZ e IM, respectivamente) ou tratados com DZ ou IM e submetidos a natação

por três dias (grupos DZ+Nat.3dias e IM+Nat.3dias, respectivamente). Utilizamos o método fluorimétrico de ZENKER & BERNSTEIN (1958), modificado por MATTINGLY (1962).

Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/Kg) por via intraperitoneal. Após laparotomia coletamos aproximadamente 5 ml de sangue da veia renal. O sangue foi centrifugado por 15 minutos (10.000 r.p.m.) e o plasma foi separado e estocado a -20° C até o momento da dosagem.

Os esteróides foram extraídos do plasma em diclorometano. A adição de NaOH (0,1N) garantiu a destruição de outros esteróides plasmáticos. A corticosterona foi convertida em um produto fluorescente pela adição de uma mistura ácido sulfúrico-etanol (7,0 volumes de etanol a 95%). A fluorescência foi medida em um espectrofluorímetro Perkin-Elmer, modelo 204-A, com os comprimentos de onda de 470 nm para excitação e 520 nm para emissão. Para cada leitura foram feitas correções usando-se "brancos" e padrões internos adequados. A recuperação do método foi de 122% e os resultados encontrados nos diferentes grupos experimentais foram então corrigidos.

3.8. - FÁRMACOS E REAGENTES

Para a preparação do Krebs-Henseleit, utilizamos sais de padrão analítico(A.C.S.) e água desionizada. Os fármacos utilizados foram: cloridrato de ($\pm$)-isoproterenol (Sigma Co., Mo, USA), RU 38486 e RU 28362, generosamente cedidos pelo Dr.D. Philibert do Center of Research Roussel UCLAF 93230, Romainville, França. Utilizamos, ainda, os cloridratos de benzodiazepina (Diazepam[®]) e de imipramina (Tofranil[®]). Os reagentes utilizados para dosagem de corticosterona foram: ácido sulfúrico 96% (Carlo Erba), corticosterona (Sigma Co., Mo, USA), diclorometano (Mallinckodt),

etanol 95% (Merck AG), heparina (Roche) e hidróxido de sódio (Química Moderna).

3.9. – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados serão apresentados como médias acompanhadas de seus respectivos erros padrão (EPM). Diferenças entre médias foram detectadas pelo emprego de análise de variância (one-way ANOVA), acompanhada pelo Newman-Keuls post hoc teste. A significância estatística foi aceita ao nível de 5%.

4 - RESULTADOS

4. - RESULTADOS

4.1. - EFEITO DA NATAÇÃO SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL

Variações de sensibilidade de átrios direitos isolados de ratos submetidos à natação por dois, três ou cinco dias foram determinadas considerando-se os deslocamentos horizontais ao nível dos respectivos valores pD_2 em relação ao grupo Normal. Os resultados são apresentados na TABELA 1 e permitem verificar que átrios direitos de ratos submetidos à natação por dois, três ou cinco dias consecutivos, apresentaram um aumento significativo ($P < 0,05$) de sensibilidade ao ISO de 3,3; 6,3 e 5,0 vezes, respectivamente, em relação ao grupo Normal. A TABELA 1 mostra que os valores de frequência inicial e resposta máxima não foram afetados pela natação ($P > 0,05$).

Nota-se a supersensibilidade induzida pela natação nas FIGURAS 1, 2 e 3 que ilustram respectivamente, os desvios à esquerda das curvas concentração-efeito ao ISO em átrios direitos de animais dos grupos Nat. 2, 3 e 5 dias.

TABELA 1 - Sensibilidade ao isoproterenol em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal ou submetidos a natação por 2, 3 ou 5 dias (Nat.2 dias, Nat.3 dias e Nat.5 dias). O n indica o número de experimentos e os erros padrão das médias, estão entre parênteses.

Grupo	n	pD ₂ ^a	Razão ^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máxima (bat/min)
Normal	6	8,74 (0,07)	---	268 (3)	165 (17)
Nat.2 dias	6	9,26 (0,05)*	3,3	266 (5)	198 (5)
Nat.3 dias	6	9,54 (0,17)*	6,3	267 (5)	182 (13)
Nat.5 dias	6	9,44 (0,07)*	5,0	267 (4)	177 (8)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD₂.

* Diferença significativa em relação ao grupo Normal (P< 0,05).

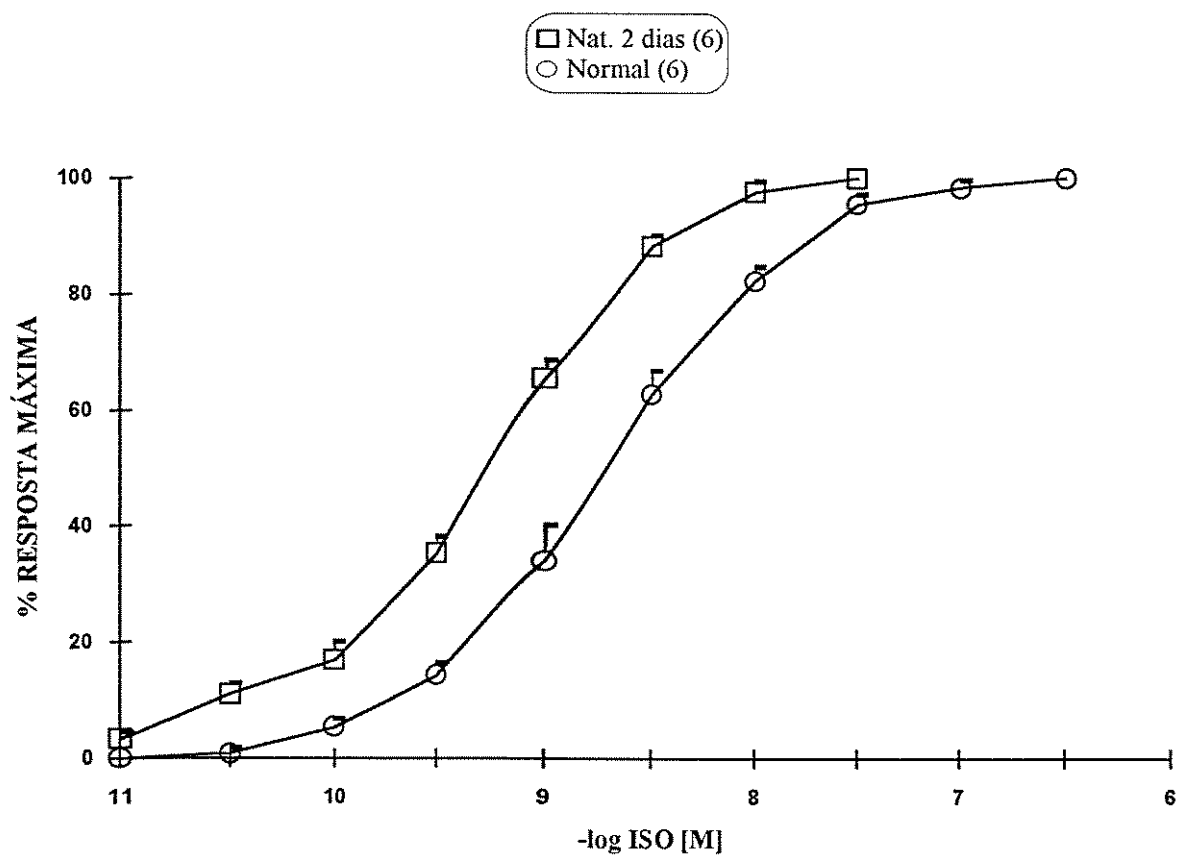


FIGURA 1 - Curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do isoproterenol (ISO) em átrios direitos isolados de ratos dos grupos Normal e submetidos à natação por 2 dias (Nat.2 dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. Os números de experimentos estão indicados entre parênteses.

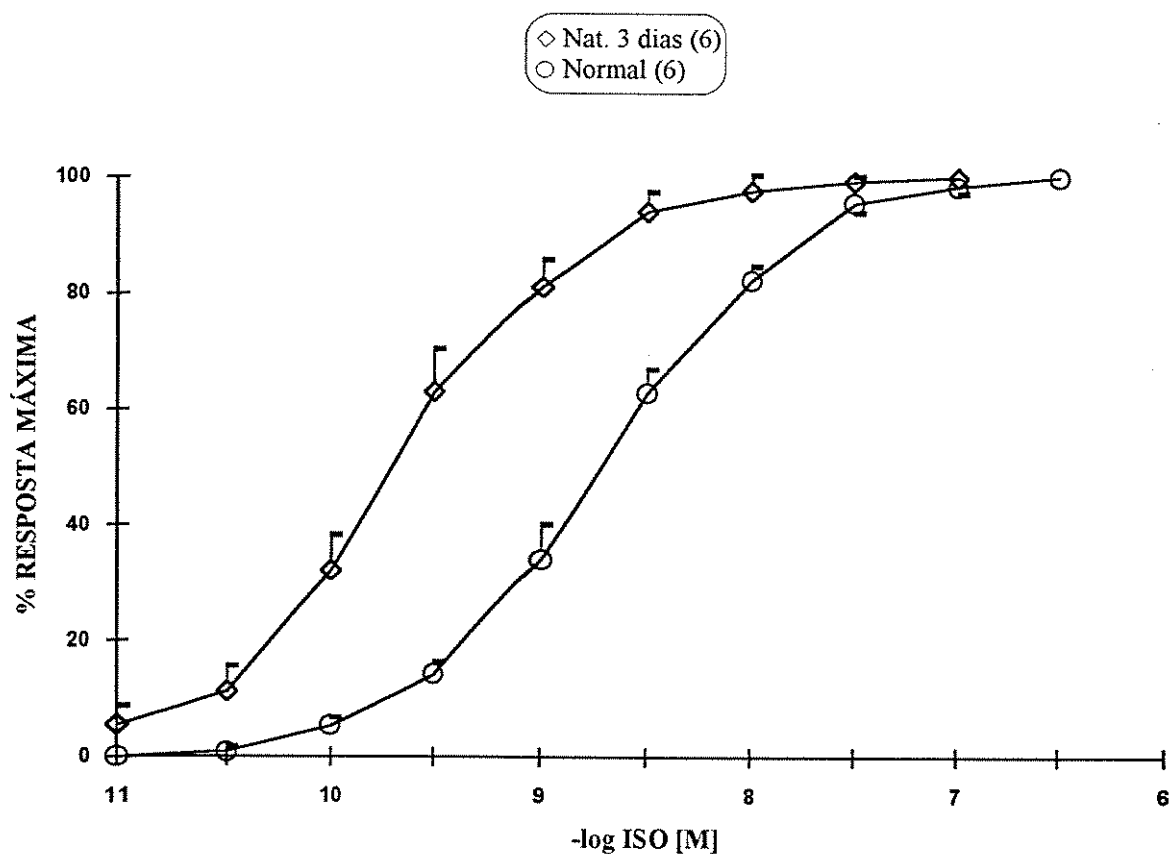


FIGURA 2 - Curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do isoproterenol (ISO) em átrios direitos isolados de ratos dos grupos Normal e submetidos à natação por 3 dias (Nat.3 dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. Os números de experimentos estão indicados entre parênteses.

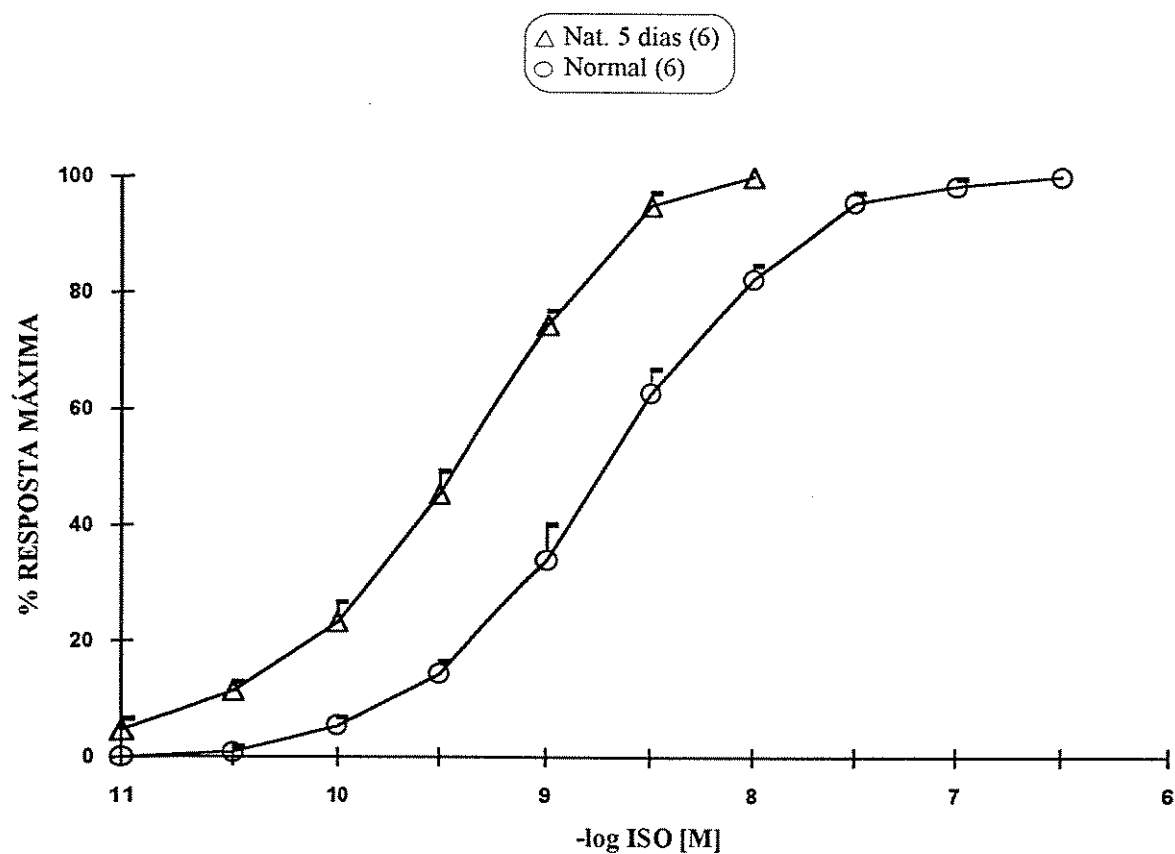


FIGURA 3 - Curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do isoproterenol (ISO) em átrios direitos isolados de ratos dos grupos Normal e submetidos à natação por 5 dias (Nat.5 dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. Os números de experimentos estão indicados entre parênteses.

4.2. - EFEITO DA ADRENALECTOMIA SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL

A TABELA 2 mostra o efeito da adrenalectomia bilateral sobre a sensibilidade de átrios direitos isolados de ratos ao ISO. Observamos que átrios isolados de ratos dos grupos: Normal, adrenalectomizados e não submetidos à natação (ADX) ou adrenalectomizados e submetidos à natação (ADX+Nat.3dias) não apresentaram diferenças significativas ($P>0,05$) entre valores pD_2 para o ISO. A sensibilidade ao ISO mostrou-se aumentada somente em átrios direitos de ratos não adrenalectomizados e submetidos à natação por três dias (Nat.3dias). Fica também evidente que a adrenalectomia impediu o aparecimento da supersensibilidade ao ISO em átrios direitos isolados de ratos submetidos à natação. A TABELA 2 mostra, ainda, que não ocorreram alterações de frequência inicial e de resposta máxima entre os grupos ($P>0,05$).

A FIGURA 4 apresenta as curvas concentração-efeito para o ISO em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal, submetidos à natação por três dias (Nat.3dias) ou adrenalectomizados e submetidos à natação por três dias (ADX+Nat.3dias), ilustrando que a adrenalectomia impediu o desvio à esquerda da curva concentração-efeito ao ISO induzido pela natação.

Na FIGURA 5 podemos observar os níveis plasmáticos de corticosterona de ratos dos grupos: Normal, Nat. 3 dias, adrenalectomizados e não submetidos à natação (ADX) ou adrenalectomizados e submetidos à natação (ADX+Nat.3dias). Nota-se que a natação induziu uma elevação significativa nos níveis plasmáticos de corticosterona e que a adrenalectomia impediu a elevação dos níveis plasmáticos do esteróide em animais submetidos à natação.

TABELA 2 - Sensibilidade ao isoproterenol em ratos dos grupos: Normal adrenalectomizados (ADX), submetidos à natação por 3 dias (Nat.3 dias) e adrenalectomizados e submetidos à natação por 3 dias (ADX+Nat.3 dias). Os valores pD_2 para os grupos Normal e Nat.3 dias são os mesmos da TABELA 1. O n indica o número de experimentos e os erros padrão das médias estão entre parênteses.

GRUPO	n	pD_2^a	Razão ^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máx. (bat/min)
Normal	6	8,74 (0,07)	---	268 (3)	165 (17)
ADX	6	8,68(0,05)	1,14	258 (9)	178 (8)
Nat.3 dias	6	9,54(0.17)*	6,30	267 (5)	182 (13)
ADX+Nat.3dias	6	8,79 (0,07)	1,12	243 (7)	192 (19)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD_2 .

* Diferença significativa em relação ao grupo Normal ($P<0,05$).

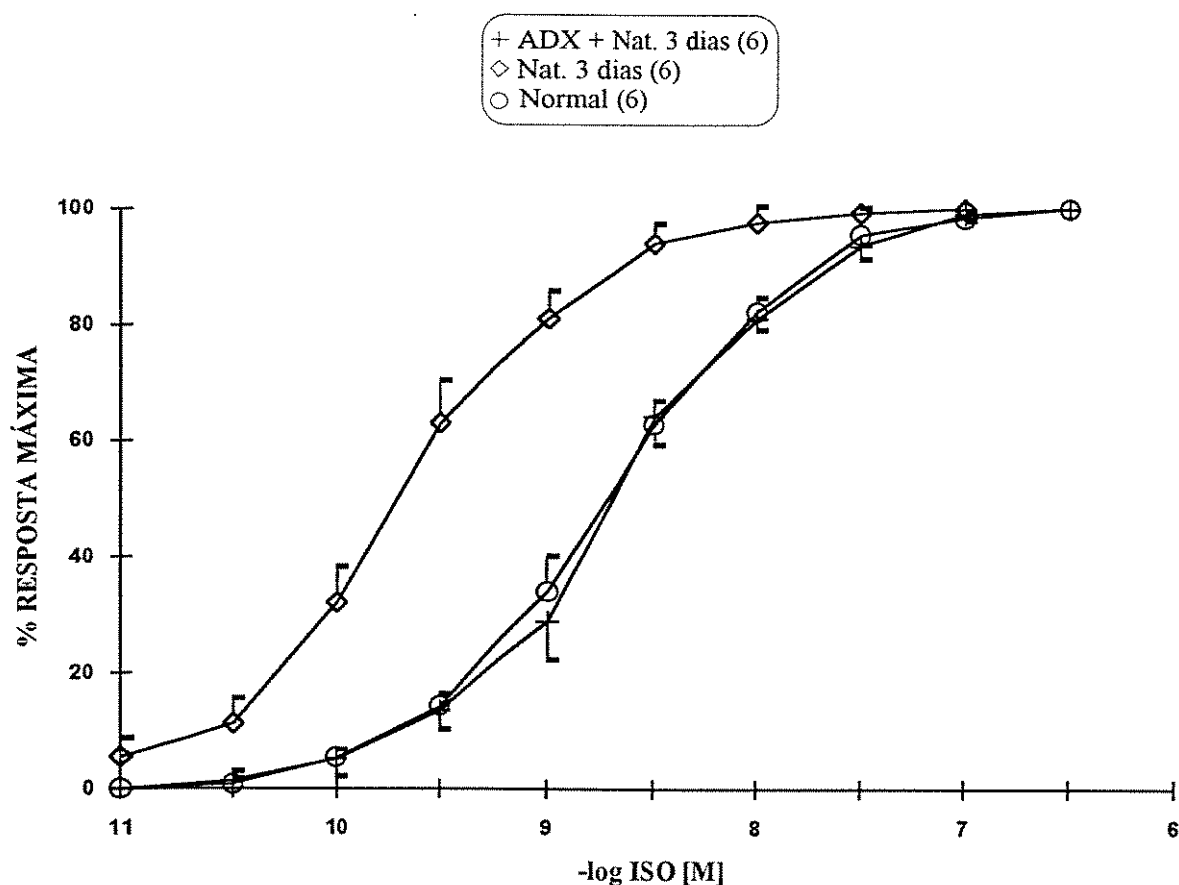


FIGURA 4 - Curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do isoproterenol (ISO) em átrios direitos isolados de ratos dos grupos Normal, submetidos à natação por 3 dias (Nat.3 dias) e adrenalectomizados e submetidos à natação por 3 dias (ADX+Nat.3 dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. Os números de experimentos estão indicados entre parênteses.

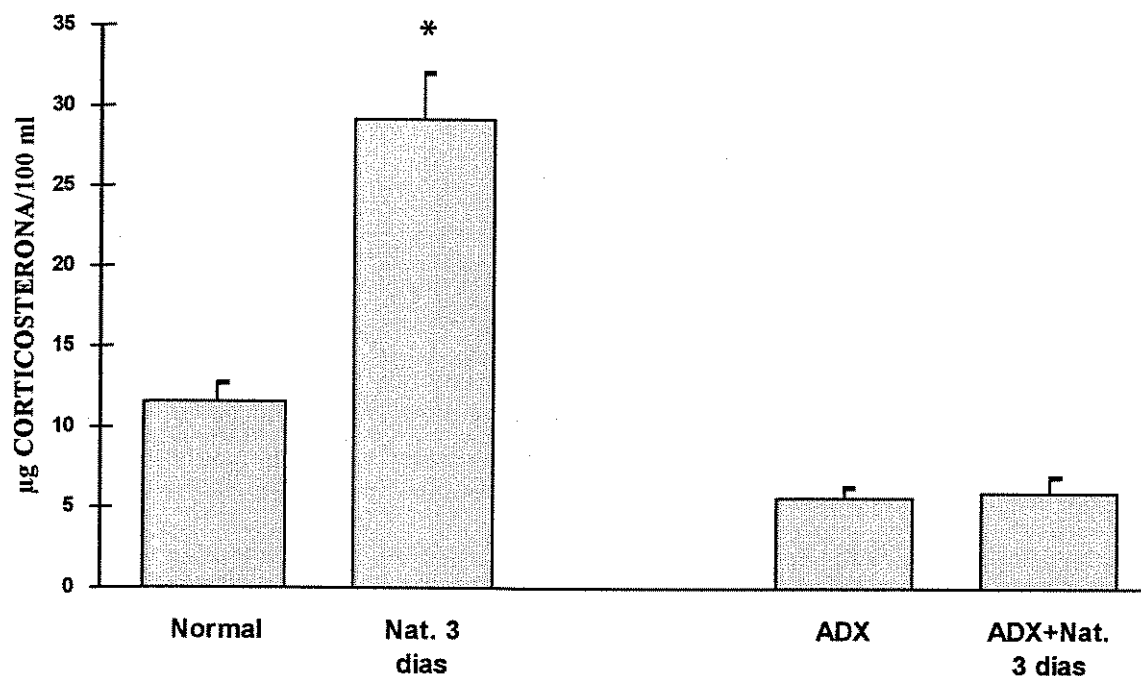


FIGURA 5 - Níveis plasmáticos de corticosterona de ratos dos grupos: Normal, submetidos à natação por três dias (Nat.3dias), adrenalectomizados e não submetidos à natação (ADX) ou adrenalectomizados e submetidos à natação por 3 dias (ADX+Nat.3 dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. O número de experimentos de cada grupo foi igual a 6 ;* $P < 0,05$ em relação ao grupo Normal.

4.3. - EFEITO DO COMPOSTO RU 38486 SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL

A administração intraperitoneal do antiglicocorticóide RU 38486 em ratos, por três dias consecutivos, sem qualquer outro tipo de tratamento experimental (grupo RU 38486) não alterou a sensibilidade do átrio direito ao ISO, quando comparada com a de animais que receberam apenas solução veículo ou com a de animais do grupo Normal. A TABELA 3 demonstra que não existe diferença significativa entre os valores pD_2 nestes grupos e que também não ocorreram alterações da frequência inicial e da resposta máxima ($P>0,05$).

A TABELA 4 ilustra que a supersensibilidade ao ISO, encontrada nos animais submetidos à natação por três dias consecutivos (grupo Nat.3dias), não foi observada nos átrios direitos isolados de animais tratados com o composto RU 38486 e submetidos à natação (RU 38486+Nat.3dias), ($P>0,05$). Também não observamos alterações de frequência inicial e resposta máxima entre os grupos ($P>0,05$).

A FIGURA 6 apresenta as curvas concentração-efeito para o ISO em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal, submetidos à natação por três dias (Nat.3dias) ou tratados com RU 38486 e submetidos à natação por três dias (RU 38486+Nat.3dias). Podemos observar que o desvio a esquerda induzido pela natação nos animais do grupo Normal não ocorreu nos animais tratados com o composto RU 38486.

TABELA 3 - Sensibilidade ao isoproterenol em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal, tratados com solução veículo¹ e tratados com RU 38486 mas não submetidos à natação. O valor pD_2 do grupo Normal é o mesmo da TABELA 1. O **n** indica o número de experimentos e os erros padrão das médias estão entre parênteses.

GRUPO	n	pD_2^a	Razão^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máx. (bat/min)
Normal	6	8,74(0,07)	---	268 (3)	165 (17)
Veículo	6	8,86(0,09)	1,3	268 (5)	193 (10)
RU 38486	6	8,99(0,13)	1,7	265 (6)	200 (11)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD_2 .

TABELA 4 - Sensibilidade ao isoproterenol em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal, submetidos à natção por 3 dias (Nat.3 dias) e tratados com RU 38486 e submetidos à natção por 3 dias (RU 38486+Nat.3 dias). Os valores de pD_2 para os grupos Normal e Nat.3 dias são os mesmos da TABELA 1. O n indica o número de experimentos e os erros padrão das médias estão entre parênteses.

GRUPO	n	pD_2^a	Razão ^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máx. (bat/min)
Normal	6	8,74 (0,07)	--	268 (3)	165 (17)
Nat.3 dias	6	9,54 (0,17)*	6,3	267 (5)	182 (13)
RU 38486+Nat.3 dias	6	8,77 (0,39)	1,1	262 (10)	185 (16)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD_2 .

* Diferença significativa em relação ao grupo Normal ($P < 0,05$).

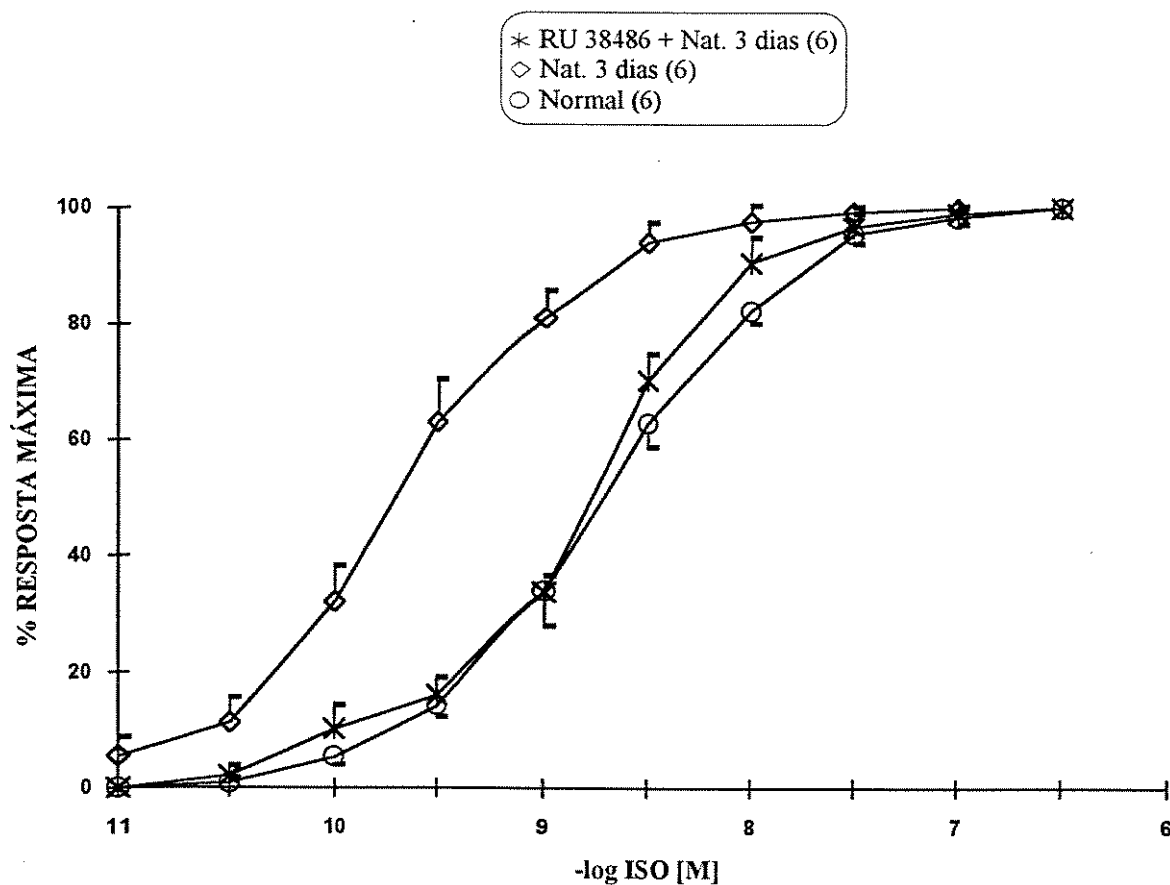


FIGURA 6 - Curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do isoproterenol (ISO) em átrios direitos isolados de ratos dos grupos Normal, submetidos à natação por 3 dias (Nat.3 dias) ou tratados com RU 38486 e submetidos à natação por três dias (RU 38486+Nat.3dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. Os números de experimentos estão indicados entre parênteses.

4.4. - EFEITO DO COMPOSTO RU 28362 SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL

Na TABELA 5 verificamos que o tratamento com o glicocorticóide RU 28362, por três dias consecutivos em ratos não submetidos à natação (grupo RU 28362), determinou o aparecimento de supersensibilidade ao efeito cronotrópico do ISO em átrios direitos isolados, em relação aos de animais do grupo Normal ($P < 0,05$). Esta supersensibilidade não foi observada em átrios direitos isolados de animais que receberam injeções intraperitoneais de solução veículo. Em nenhum dos casos ocorreram alterações significativas da frequência inicial ou da resposta máxima induzidas pelo ISO ($P > 0,05$). Na FIGURA 7 a curva concentração-efeito ao ISO obtida em átrios direitos isolados de ratos do grupo Normal, situa-se à direita em relação àquelas obtidas em átrios direitos de ratos submetidos à natação (grupo Nat.3dias) ou tratados com RU 28362 e não submetidos à natação (grupo RU 28362).

TABELA 5 - Sensibilidade ao isoproterenol em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal, tratados com veículo1 ou tratados com RU 28362. Os animais tratados com RU 28362 não foram submetidos à natação. Os valores pD_2 para os grupos Normal e tratados com veículo1 são os mesmos da TABELA 3. O n indica o número de experimentos e os erros padrão das médias estão entre parênteses.

GRUPO	n	pD_2^a	Razão ^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máx. (bat/min)
Normal	6	8,74 (0,07)	---	268 (3)	165 (17)
Veículo 1	6	8,86 (0,09)	1,3	268 (5)	193 (10)
RU 28362	6	9,48 (0,29)*	5,5	272 (4)	167 (10)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD_2 .

* Diferença significativa em relação ao grupo Normal ($P < 0,05$).

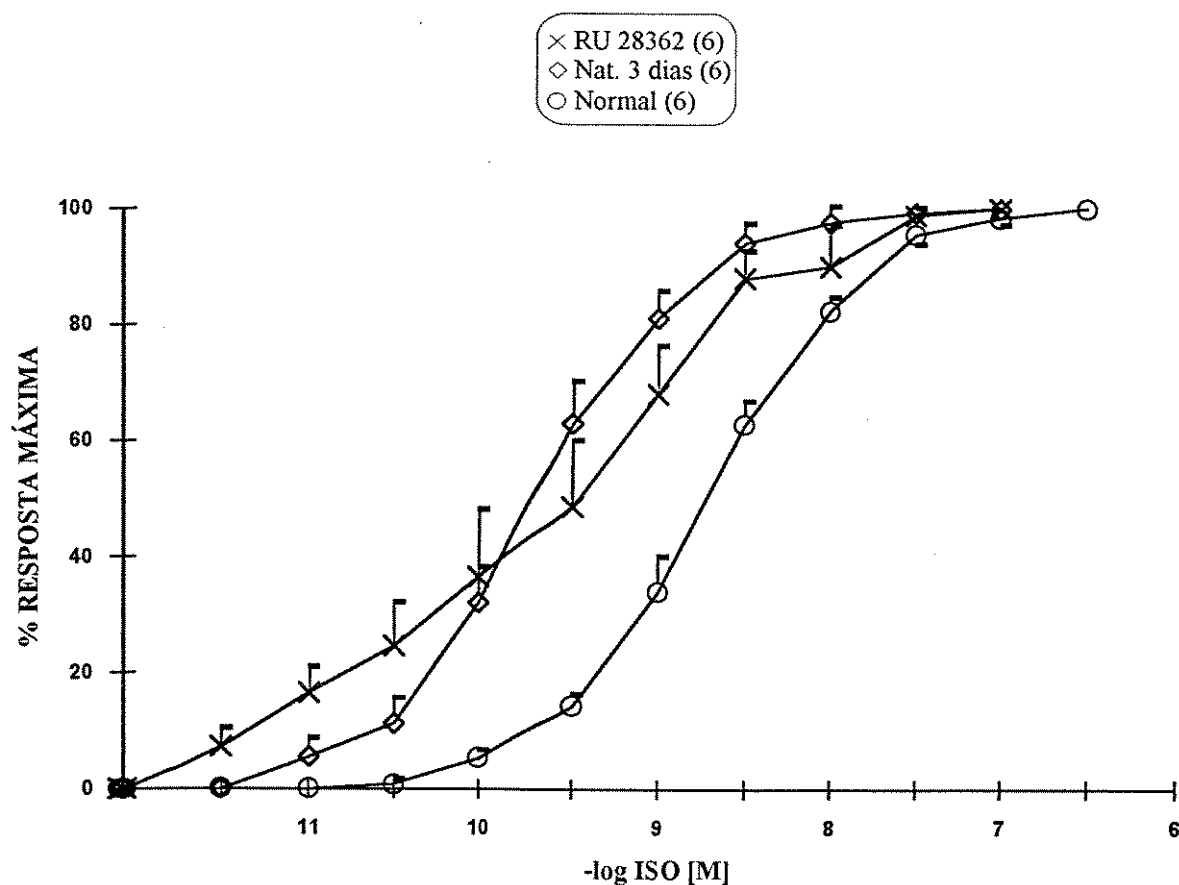


FIGURA 7 - Curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do isoproterenol (ISO) em átrios direitos isolados de ratos dos grupos Normal, submetidos à natação por 3 dias (Nat.3 dias) ou tratados com RU 28362. Os animais tratados com RU 28362 não foram submetidos à natação. As barras verticais indicam os erros padrão das médias. Os números de experimentos estão indicados entre parênteses.

4.5. - EFEITO DO DIAZEPAM® SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL E SOBRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CORTICOSTERONA

O tratamento de ratos com Diazepam® durante 10 dias, sem qualquer outro tipo de manipulação, não alterou a sensibilidade do átrio direito ao ISO quando comparada com as sensibilidades de átrios direitos isolados de ratos que receberam solução veículo ou que pertenciam ao grupo Normal ($P>0,05$). Os valores de frequência inicial e de resposta máxima não foram alterados pelo tratamento com DZ (TABELA 6).

A TABELA 7 demonstra que a supersensibilidade ao ISO encontrada em átrios direitos isolados de ratos submetidos à natação por três dias (grupo Nat.3dias) não foi observada em átrios direitos isolados de animais tratados com DZ e submetidos à natação (grupo DZ+Nat.3dias). Em nenhum dos casos houve alterações significativas da frequência inicial ou da resposta máxima ($P>0,05$).

A FIGURA 8 ilustra que o desvio à esquerda observado na curva concentração-efeito ao ISO em átrios direitos de ratos submetidos à natação, foi impedido pelo tratamento com o DZ.

A FIGURA 9 apresenta os níveis plasmáticos de corticosterona em ratos dos grupos: Normal, submetidos à natação por três dias (Nat.3dias), tratados com DZ e não submetidos à natação (DZ) ou tratados com DZ e submetidos à natação por três dias (DZ+Nat.3dias). Esta figura mostra que o tratamento com DZ não alterou os níveis plasmáticos de corticosterona em ratos do grupo Normal, mas impediu a elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona induzida pela natação.

TABELA 6 - Sensibilidade ao isoproterenol em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal, tratados com solução veículo² e tratados com Diazepam[®] mas não submetidos à natação (DZ). O valor pD_2 do grupo Normal é o mesmo da TABELA 1. O n indica o número de experimentos e os erros padrão das médias estão entre parênteses.

GRUPO	n	pD_2^a	Razão ^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máx. (bat/min)
Normal	6	8,74 (0,07)	---	268 (3)	165 (17)
Veículo 2	6	8,62 (0,12)	1,3	278 (6)	145 (14)
DZ	6	8,63 (0,06)	1,3	270 (7)	176 (14)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD_2 .

TABELA 7 - Sensibilidade ao isoproterenol em átrios direitos de ratos dos grupos: Normal, submetidos à natação por 3 dias (Nat.3 dias) ou tratados com Diazepam® e submetidos à natação por 3 dias (DZ+Nat.3 dias). Os valores de pD_2 para os grupos Normal e Nat.3 dias são os mesmos da TABELA 1. O n indica o número de experimentos e os erros padrão das médias estão entre parênteses.

GRUPO	n	pD_2^a	Razão ^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máx. (bat/min)
Normal	6	8,74 (0,07)	---	268 (3)	165 (17)
Nat.3dias	6	9,54 (0,17)*	6,3	267 (5)	182 (13)
DZ+Nat.3 dias	6	8,68 (0,09)	1,1	283 (8)	183 (6)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD_2 .

* Diferença significativa em relação ao grupo Normal ($P < 0,05$).

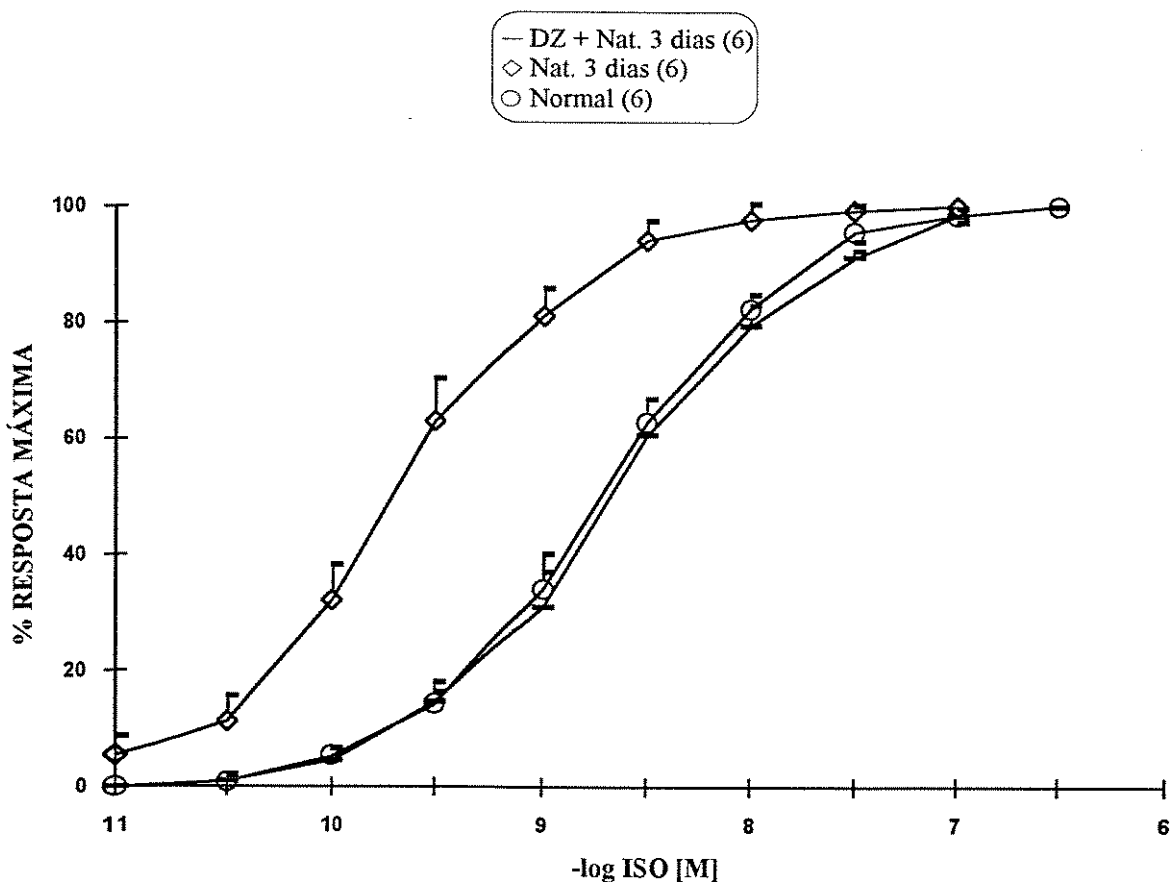


FIGURA 8 - Curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do isoproterenol (ISO) em átrios direitos isolados de ratos dos grupos Normal, submetidos à natação por 3 dias (Nat.3 dias) ou tratados com Diazepam[®] e submetidos à natação por três dias (DZ+Nat.3dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. Os números de experimentos estão indicados entre parênteses.

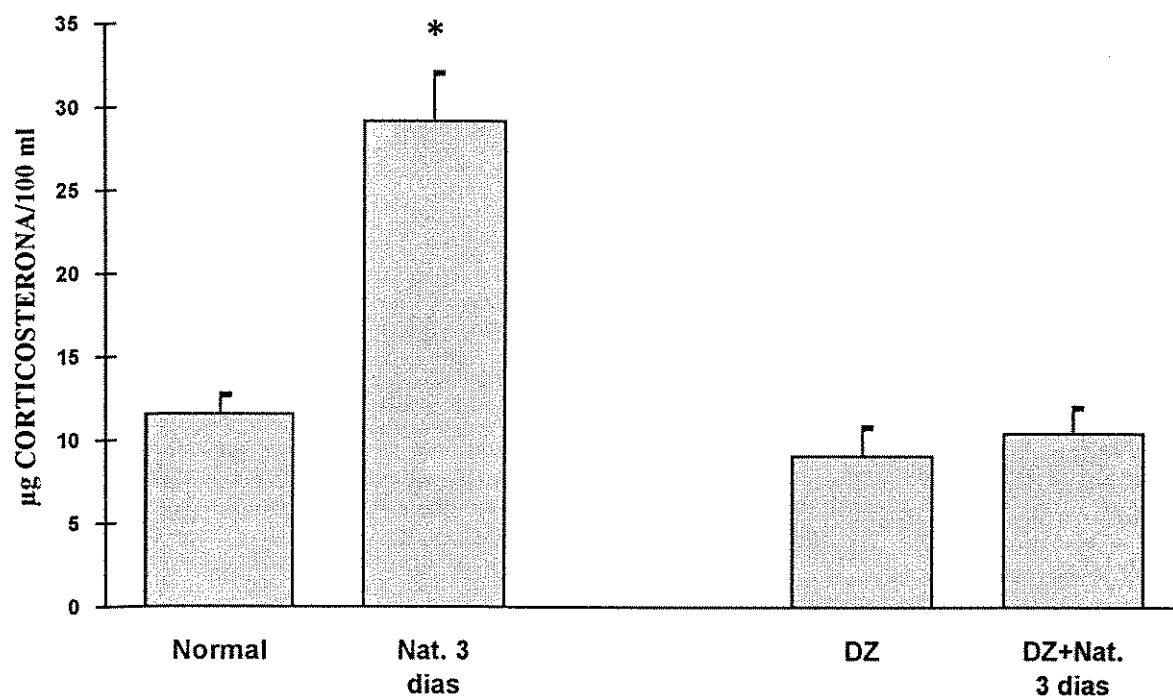


FIGURA 9 - Níveis plasmáticos de corticosterona de ratos dos grupos Normal, submetidos à natação por três dias (Nat.3dias), tratados com Diazepam® (DZ) ou tratados com DZ e submetidos à natação por 3 dias (DZ+Nat.3 dias). As barras verticais indicam o erro padrão das médias. O número de experimentos em cada grupo foi igual a 6; * $P < 0.05$ em relação ao grupo Normal.

4.6. - EFEITO DA IMIPRAMINA SOBRE A SENSIBILIDADE DO ÁTRIO DIREITO AO ISOPROTERENOL E SOBRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE CORTICOSTERONA

A análise da TABELA 8 permite observar que átrios direitos isolados de ratos não submetidos à natação tratados com imipramina (grupo IM) ou com solução veículo não exibiram alteração significativa de sensibilidade ao ISO em relação ao grupo Normal ($P>0.05$). Também não ocorreram alterações de frequência inicial e de resposta máxima. Observamos pela TABELA 9 que a supersensibilidade atrial ao ISO, induzida pela natação (grupo Nat.3dias) não foi encontrada em átrios direitos isolados de ratos tratados com IM e submetidos à natação (grupo IM+Nat.3dias).

A FIGURA 10 apresenta as curvas concentração-efeito ao ISO para os grupos acima citados e evidencia que o tratamento com IM impediu o desenvolvimento de supersensibilidade em átrios direitos isolados de ratos submetidos à natação por três dias consecutivos. A FIGURA 11 mostra que o tratamento com imipramina não alterou os níveis plasmáticos de corticosterona em ratos não submetidos à natação (grupo IM) , mas impediu a elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona em ratos submetidos à natação (grupo IM+Nat.3dias).

TABELA 8 - Sensibilidade ao isoproterenol em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal, tratados com veículo² e tratados com imipramina mas não submetidos à natação (IM). O n indica o número de experimentos e os erros padrão das médias estão entre parênteses.

GRUPO	n	pD₂^a	Razão^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máx. (bat/min)
Normal	6	8,74 (0,07)	---	268 (3)	165 (17)
Veículo 2	6	8,62 (0,12)	1,3	278 (6)	145 (14)
IM	6	8,40 (0,07)	2,2	271 (5)	181 (10)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD₂.

TABELA 9 - Sensibilidade ao isoproterenol em átrios direitos isolados de ratos dos grupos: Normal, submetidos à natação por 3 dias (Nat.3 dias) ou tratados com imipramina e submetidos à natação por 3 dias (IM+Nat.3 dias). Os valores pD_2 para os grupos Normal e Nat.3 dias são os mesmos da TABELA 1. O n indica o número de experimentos e os erros padrão das médias estão entre parênteses.

GRUPO	n	pD_2^a	Razão ^b	Freq. Inicial (bat/min)	Resp. Máx. (bat/min)
Normal	6	8,74 (0,07)	---	268 (3)	165 (17)
Nat.3 dias	6	9,54 (0,17)*	6,3	267 (5)	182 (13)
IM+Nat.3 dias	6	8,48 (0,07)	1,8	273 (8)	211 (4)

^a Logaritmo negativo da concentração molar de isoproterenol que produz uma resposta igual a 50% da resposta máxima.

^b Antilogaritmo das diferenças entre os valores pD_2 .

* Diferença significativa em relação ao grupo normal ($P < 0,05$).

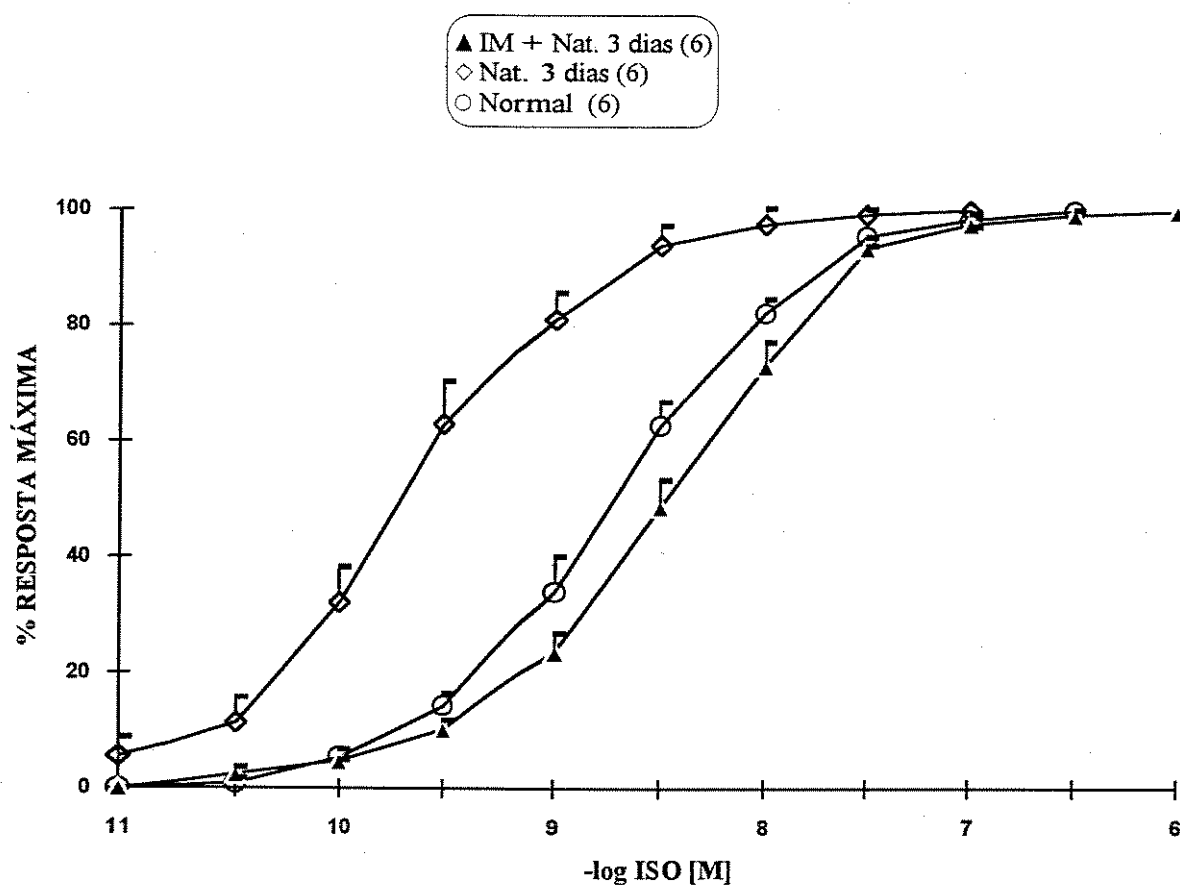


FIGURA 10 - Curvas concentração-efeito para o efeito cronotrópico do isoproterenol em átrios direitos de ratos dos grupos: Normal, submetidos a natação por 3 dias (Nat.3 dias) ou tratados com imipramina e submetidos a natação por três dias (IM+Nat.3dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. Os números de experimentos estão indicados entre parênteses.

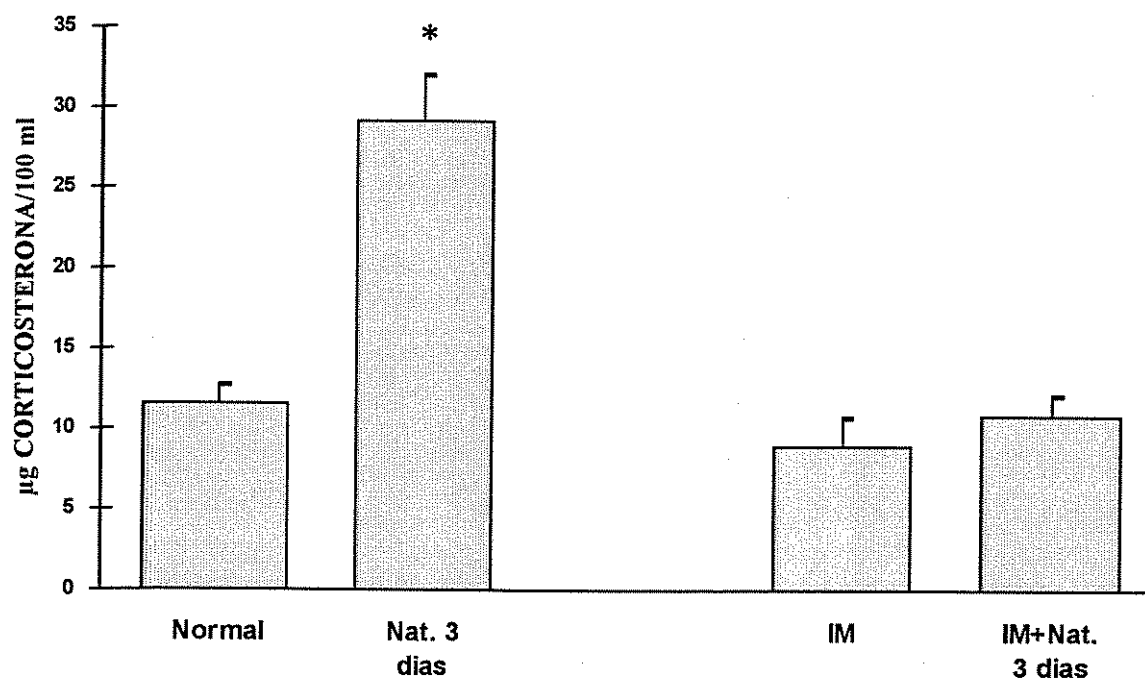


FIGURA 11 - Níveis plasmáticos de corticosterona de ratos dos grupos: Normal, submetidos à natação por três dias (Nat.3dias), tratados com imipramina (IM) ou tratados com imipramina e submetidos à natação por 3 dias (IM+Nat.3 dias). As barras verticais indicam os erros padrão das médias. O número de experimentos em cada grupo foi igual a 6; * $P < 0.05$ em relação ao grupo Normal.

5 - DISCUSSÃO

5. - DISCUSSÃO

Neste trabalho verificamos que átrios direitos isolados de ratos submetidos à natação em espaço restrito (PORSOLT et alii, 1977b, 1978a,b) por dois, três ou cinco dias consecutivos em sessões diárias apresentam supersensibilidade ao efeito cronotrópico do ISO. Estas observações confirmam relatos prévios utilizando átrios direitos de ratos submetidos ao frio por sete dias (CALLIA & DE MORAES, 1984) ou a três dias consecutivos de sessões diárias de choques nas patas (BASSANI & DE MORAES, 1987, 1988). A presente observação contrasta com aquela de SPADARI & DE MORAES (1988) demonstrando que o estresse induzido por sessões diárias de natação em espaço amplo (OSTMAN-SMITH, 1979) determina subsensibilidade aos efeitos cronotrópicos da NA e do ISO.

As diferentes modificações da sensibilidade do átrio direito isolado aos efeitos cronotrópicos das catecolaminas, durante a exposição prolongada de ratos a agentes estressores podem estar relacionadas, em cada

procedimento experimental, com a intensidade do componente emocional da adaptação ao estresse. SPADARI & DE MORAES (1988) relatando o comportamento de ratos submetidos ao estresse por natação apresentaram a seguinte descrição: "Os ratos nadavam vigorosamente, tentando escapar e defecavam durante a primeira sessão de natação. Entretanto, durante a segunda sessão de natação os animais nadavam calmamente e rapidamente aprendiam como propeler-se com seu trem posterior mantendo suas cabeças acima da água. Os animais exibiram este comportamento durante toda a terceira sessão de natação. A adrenalectomia bilateral removiu qualquer sinal de habituação à natação e mesmo na terceira sessão de natação os ratos tentavam escapar, exibindo sinais de desconforto emocional". Aparentemente, os animais assumiam controle sobre a situação aversiva. Em outros protocolos experimentais de estresse imprevisível e prolongado existe uma situação de perda de controle sobre o agente estressor, sugerindo que os animais não aprendem a resposta de fuga, durante a sessão ou esta não existe. A imobilidade observada no modelo de PORSOLT parece estar relacionada ao conceito de "desamparo aprendido" proposto por SELIGMAN (1975). Segundo este autor, animais e mesmo seres humanos quando expostos à situações aversivas sobre às quais não é possível desenvolver controle, tornam-se posteriormente incapazes de responder adaptativamente a eventos traumáticos. Assim, cães submetidos a choques elétricos inescapáveis mostraram-se incapazes de aprender as respostas necessárias para escapar de novos choques de mesma intensidade (SELIGMAN & MAIER, 1967). Resultados semelhantes foram observados em seres humanos, os quais exibiram modificações de temperamento similares às observadas na depressão clínica (MILLER & SELIGMAN, 1975) e esta alteração comportamental foi denominada por SELIGMAN de "desamparo".

A adrenalectomia bilateral removeu qualquer sinal de habituação

à natação (SPADARI & DE MORAES, 1988). Alguns autores investigaram os mecanismos envolvidos com a imobilidade apresentada pelos animais no modelo de PORSOLT. VELDHUIS et alii (1985) verificaram que a adrenalectomia reduzia o tempo de imobilidade apresentado por ratos durante a segunda exposição à natação. Este efeito da adrenalectomia era revertido pela administração de glicocorticóides, 15 minutos após a primeira sessão de natação. Os mesmos autores demonstraram que a administração do composto RU 38486, antes da administração de dexametazona, bloqueava os efeitos do glicocorticóide de uma maneira dose-dependente. JEFFERYS et alii. (1983, 1984, 1985) verificaram que peptídios opióides e glicocorticóides restauravam a imobilidade de ratos adrenalectomizados e submetidos ao modelo de natação de PORSOLT. Os autores sugeriram que a liberação de opióides e de corticosterona produzem uma retenção adequada da imobilidade adquirida. JEFFERYS et alii (1983) excluíram a participação de níveis elevados de ACTH, ou de outros produtos da hipófise anterior, durante o processo de retenção da imobilidade, já que ratos hipofisectomizados comportavam-se como ratos intactos.

Em um modelo anteriormente utilizado e caracterizado por choques inescapáveis nas patas (BASSANI & DE MORAES, 1987, 1988; NOURANI et alii, 1992), os animais desenvolveram um estado comportamental de imobilidade, acompanhado por defecação e vocalização. O modelo de natação de PORSOLT, utilizado no presente trabalho, aproxima-se de um protocolo de estímulo aversivo inescapável, de média intensidade, incontrolável pelo animal e semelhante ao protocolo empregado para a obtenção de estresse por meio de choques elétricos nas patas. Entretanto, a relação direta entre inescapabilidade e imobilidade no modelo de PORSOLT foi questionada. O'NEILL & VALENTINO (1982) não encontraram diferenças na duração da imobilidade na segunda sessão entre animais que podiam escapar e animais que

não podiam escapar durante a primeira sessão de natação. BORSINI et alii (1986) investigaram se diferentes níveis de água no cilindro (4, 15 ou 30 cm) ou mesmo a ausência de água na primeira ou segunda sessão, poderiam afetar a duração da imobilidade em ratos. Os autores relataram que a exposição prévia dos animais a um nível de 4 cm de água no cilindro ou a colocação dos animais em cilindros sem água aumentava o tempo de imobilidade na sessão subsequente, quando o cilindro continha 30 cm de água. Os autores concluíram que a familiaridade com o ambiente, mais que o "desespero", foi responsável pelo aumento da imobilidade na segunda sessão. BORSINI et alii (1986) sugeriram que a familiaridade, contudo, não era a única causa da imobilidade, já que quando o teste foi feito com um nível de 4 cm de água, nenhuma diferença no tempo de imobilidade foi encontrada entre ratos com experiência prévia ou não do ambiente. Estas diferenças comportamentais poderiam ser atribuídas ao fato de que um nível de 4 cm de água no cilindro não seria considerado como uma situação perigosa e que os animais expostos a um nível de 15 cm de água (como no presente trabalho) podem tocar mais facilmente o fundo do cilindro com suas caudas ou patas trazeiras, do que quando o cilindro contém 30 cm de água. Neste contexto, um nível de 15 cm de água seria menos aversivo do que um nível de 30 cm de água no cilindro (HAWKINS et alii, 1978; WEISS et alii, 1981; BORSINI et alii, 1986). Assim, após uma exposição inicial a uma situação indutora de estresse inescapável os ratos aprendem a inibir as tentativas inúteis de fuga e, provavelmente, adotam uma estratégia passiva de conservação de energia. Esta situação diverge daquela observada em ratos submetidos ao estresse por natação em espaço amplo (SPADARI & DE MORAES, 1988). Nestas condições os animais claramente não assumem o comportamento de imobilidade, explorando o ambiente e exibindo um complexo comportamento que poderíamos descrever como uma estratégia organizada para tentar escapar. Estas considerações indicam a extrema complexidade dos mecanismos comportamentais adaptativos que se refletem

sobre a resposta cronotrópica atrial durante o estresse repetido.

O estresse prolongado obtido por natação em espaço amplo determina subsensibilidade atrial ao efeito cronotrópico do ISO e diminuição da afinidade de adrenoceptores β_1 atriais pelo antagonista competitivo metoprolol (SPADARI & DE MORAES, 1988). Baseados nos aspectos heurísticos do valor pA_2 os autores sugeriram que este tipo de estresse poderia alterar a síntese e/ou a estrutura do adrenoceptor β_1 através de alterações da organização da membrana celular. Estas seriam, pelo menos parcialmente, determinadas pela elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona. A natação em espaço amplo representa uma situação de estresse de baixa intensidade pela ausência de dor e quando o animal é submetido à natação isoladamente (OSTMAN-SMITH, 1979).

BASSANI & DE MORAES (1988) assinalaram que átrios direitos isolados de ratos submetidos a choques inescapáveis nas patas apresentavam supersensibilidade ao ISO. Esta foi acompanhada por uma alteração, não significativa, da afinidade dos adrenoceptores atriais β_1 pelo metoprolol e por um aumento da afinidade dos adrenoceptores β_2 pela butoxamina. Os autores concluíram que o estresse produzido por choques nas patas aumentava a participação dos adrenoceptores β_2 na resposta cronotrópica ao ISO, já que em ratos não submetidos a estresse esta resposta é mediada por uma população farmacologicamente homogênea de adrenoceptores do subtipo β_1 (BRYAN et alii, 1981; CALLIA & DE MORAES, 1984; JUBERG et alii, 1985; O'DONNELL & WANSTALL, 1985). Posteriormente, NOURANI et alii (1992) demonstraram que a supersensibilidade ao ISO, observada em átrios direitos isolados de ratos submetidos a choques inescapáveis nas patas, poderia ser bloqueada pelo composto RU 38486, um antagonista de receptores citosólicos de corticosterona.

O conjunto destes resultados sugere que o estresse obtido pela imposição de uma situação aversiva repetida, de baixa intensidade, sob a qual o animal possui controle como, por exemplo, a natação em espaço amplo, determina subsensibilidade do átrio direito ao efeito cronotrópico das catecolaminas, decorrente de uma alteração qualitativa da população de adrenoreceptores atriais do subtipo β_1 . Por outro lado, o estresse determinado por estímulos aversivos repetidos e inescapáveis, de média ou alta intensidade, sobre os quais o animal não possui controle, determina supersensibilidade atrial às catecolaminas por uma alteração quantitativa da população de adrenoreceptores β_2 . Entretanto, o elo comum a estes fenômenos adaptativos ligados aos adrenoreceptores beta atriais parece ser a elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona.

GIBSON & POLLOCK (1975) observaram supersensibilidade à NA no músculo anococcígeo isolado de ratos em abstinência morfinica e atribuíram a mesma a elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona durante a supressão abrupta da administração do opiáceo. OSTMAN-SMITH (1979) relatou um aumento da respostas vascular à NA em ratos submetidos a exercícios físicos intensos e sugeriu que os mesmos induzem secreção de corticosterona, alterando a estrutura e/ou a densidade de receptores em vários órgãos e tecidos. CALLIA & DE MORAES (1983) demonstraram a simultaneidade entre a supersensibilidade atrial ao efeito cronotrópico do ISO e o aumento dos níveis plasmáticos de corticosterona em ratos expostos ao frio por sete dias. Vários autores estudaram a potencialização dos efeitos mediados por adrenoreceptores beta determinada por glicocorticóides (BESSE & BASS, 1966; KALSNER, 1969a,b.; TOWNLEY et alii, 1970; DAVIES & LEFKOWITZ, 1984). DAVIES & LEFKOWITZ (1980) verificaram que a administração de acetato de cortisona, em humanos, determinava um aumento de 39% na densidade de adrenoreceptores beta em leucócitos. Trabalhando com

leucócitos humanos, SANO et alii, (1980) observaram que o tratamento com prednizolona oral por dois dias induzia um aumento da densidade de adrenoceptores beta. O tratamento com glicocorticóides aumenta a densidade de adrenoceptores beta₂ em pulmão de rato (MANO et alii, 1979), em astrocitoma humano (FOSTER & HARDEN, 1980) e em tecido pulmonar fetal de coelhos (CHENG et alii, 1980; BARNES et alii, 1983). O presente trabalho confirma as observações feitas por DE MORAES e seus colaboradores e, claramente, estabelece a participação da corticosterona na modulação dos adrenoceptores beta atriais durante a adaptação ao estresse repetido. SPADARI & DE MORAES (1988) observaram que a adrenalectomia ou o pré-tratamento de ratos com metirapone, um inibidor da síntese de corticosterona, impediam o desenvolvimento de subsensibilidade ao ISO em átrios direitos isolados de ratos submetidos a natação em espaço amplo. CAPAZ & DE MORAES (1988) utilizando o estresse obtido por imobilização de ratos confirmaram a importância da corticosterona no surgimento de subsensibilidade atrial. NOURANI et alii (1992) demonstraram que o pré-tratamento de ratos com o composto RU 38486 bloqueava o desenvolvimento de supersensibilidade ao ISO, em átrios direitos isolados de ratos submetidos a choques nas patas. Os mesmos autores demonstraram que o pré-tratamento de ratos, não submetidos a estresse, com o composto RU 28362 causava supersensibilidade atrial ao ISO. Nossos resultados, claramente, demonstram a participação de receptores citosólicos para a corticosterona durante a alteração qualitativa da população de adrenoceptores atriais beta₂ determinada por natação em espaço restrito. O composto RU 38486 é um potente antiglicocorticóide capaz de bloquear o receptor citosólico de corticosterona (MOQUILEWSKI & PHILIBERT, 1984). Consequentemente, o pré-tratamento de ratos com RU 38486, provavelmente, impede a ativação de mecanismos intracelulares disparados pela corticosterona e responsáveis pela supersensibilidade ao ISO. O composto RU 28362, um agonista seletivo do receptor citosólico de corticosterona (PHILIBERT &

MOGUILEWSKI, 1983), ativaria em ratos não estressados os mesmos mecanismos intracelulares ativados pela corticosterona e assim, causaria supersensibilidade atrial ao ISO.

Os hormônios esteróides alteram diretamente a expressão gênica, sendo estas modificações controladas pela taxa de transcrição (RINGOLD, 1985). Recentemente, alguns autores sugeriram que a modulação dos adrenoreceptores beta₂ por hormônios esteróides, particularmente os glicocorticóides, depende do nível de transcrição (COLLINS et alii, 1988, 1989, 1990, 1991). Segundo estes autores, a densidade de adrenoreceptores do subtipo beta₂ dobra em resposta ao tratamento com glicocorticóides em células da linhagem DDT-1 MF-2 obtidas de hamsters. COLLINS et alii (1991) observaram, ainda, um aumento igual a duas vezes nos níveis de mRNA para adrenoreceptores beta₂ induzido por glicocorticóides e que este aumento foi impedido pela actinomicina D, um inibidor da RNA polimerase. Estes resultados apoiam as sugestões de BASSANI & DE MORAES (1987, 1988), de NOURANI et alii (1992) e do presente trabalho, indicando que a supersensibilidade ao ISO observada em átrios direitos isolados de ratos submetidos a natação em espaço restrito, pode decorrer de um aumento da população de adrenoreceptores beta₂ induzido pelos níveis elevados de corticosterona plasmática.

Provavelmente, a corticosterona aumenta a velocidade de síntese de adrenoreceptores beta₂ durante a adaptação ao estresse de média intensidade, inescapável e incontrolável por parte do animal, transferindo o controle do cronotropismo à Adr endógena (cujo nível se eleva durante o estresse), em detrimento da modulação pelo neurotransmissor já que a NA apresenta baixa afinidade por adrenoreceptores do subtipo beta₂. Apoiando esta sugestão, BASSANI & DE MORAES (1988) demonstraram a presença de supersensibilidade a Adr em átrios direitos de ratos submetidos a choques nas patas inescapáveis.

Existe uma vasta literatura demonstrando a interferência de fármacos ansiolíticos com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenais especialmente no referente a liberação de glicocorticóides. MÄKELÄ et alii (1959) e BUTLER et alii (1968) verificaram que o meprobamato e que o clordiazepóxido inibem a elevação dos níveis plasmáticos de ratos submetidos ao estresse. LAHTI & BARSUHN (1974) obtiveram resultados semelhantes com agentes benzodiazepínicos, especialmente o diazepam, em ratos expostos ao estresse provocado por ambientes novos. Vários relatos podem ser encontrados na literatura estabelecendo que o diazepam, em doses de 2.5 a 10 mg/Kg, atenua o aumento do nível plasmático de corticosterona determinado por variados agentes estressores (KRULIK & CERNY, 1972; LAHTI & BARSHUN, 1974; KEIN & SIGG, 1977; BARLOW et alii 1979). Alguns autores assinalaram que o diazepam não afeta os níveis basais de corticosterona em ratos não estressados (KEIM & SIGG, 1977; MAZURKIEWICZ-KWILECKI, 1980). Outros autores mostraram que drogas ansiolíticas foram eficazes na supressão da elevação dos níveis plasmáticos de ACTH e de corticosterona induzida pelo estresse (LE FUR et alii, 1979; VAN DER KAR et alii, 1985; GRAM & CHRISTENSE, 1986). Agentes ansiolíticos reduzem também a secreção de prolactina (GRANDISON, 1983; VAN DER KAR et alii, 1985). Por outro lado, POHRECKY et alii (1988) demonstraram um efeito bifásico do diazepam sobre os níveis plasmáticos de corticosterona em ratos: doses abaixo de 5 mg/Kg diminuem e doses acima de 5mg/Kg aumentam os níveis plasmáticos do esteróide. Alguns agentes antidepressivos, como a imipramina, diminuem a imobilidade de ratos e camundongos no teste de natação em espaço restrito (PORSOLT et alii, 1978a,b; BROWNE, 1979; PULVIRENTI & SAMANIN, 1986), embora os mecanismos centrais deste efeito não estejam esclarecidos. Por outro lado, não existem referências indicando que o pré-tratamento com imipramina impede a elevação do nível plasmático de corticosterona em ratos submetidos ao estresse por natação em

espaço restrito. No presente trabalho, ratos normais tratados com Diazepam® ou imipramina não apresentaram alterações significantes em seus níveis plasmáticos do esteróide. Entretanto, o pré-tratamento com DZ ou IM impediu a elevação dos níveis de corticosterona em ratos submetidos a estresse por natação em espaço restrito. Estes agentes farmacológicos *per se*, isto é administrados a ratos não estressados, não eliciaram alterações significativas na sensibilidade de átrios direitos ao efeito cronotrópico do ISO, mas impediram o desenvolvimento de supersensibilidade em átrios direitos isolados de ratos submetidos ao estresse por natação em espaço restrito. Não nos é possível inferir sobre os mecanismos centrais envolvidos com o efeito anti-estresse apresentado pelo DZ e pela IM, considerando-se os diferentes mecanismos de ação e efeitos destes agentes. Entretanto, o conjunto de resultados evidencia que procedimentos que impedem a elevação do nível plasmático de corticosterona bloqueiam, simultaneamente, o surgimento de supersensibilidade atrial ao efeito cronotrópico das catecolaminas, reforçando a hipótese de que este esteróide desempenha fundamental papel na modulação do cronotropismo cardíaco durante os processos de adaptação ao estresse repetido.

6 - CONCLUSÃO

6. - CONCLUSÃO

- Ocorreu supersensibilidade ao efeito cronotrópico do ISO em átrios direitos isolados de ratos submetidos à natação por dois, três ou cinco dias consecutivos. A adrenalectomia bilateral ou o pré-tratamento com o antiglicocorticóide RU 38486 impediu o desenvolvimento de supersensibilidade atrial ao ISO em ratos submetidos à natação por três dias consecutivos. A administração do glicocorticóide sintético RU 28362 a ratos não submetidos à natação induziu supersensibilidade ao ISO. Os tratamentos com Diazepam[®] ou imipramina impediram a elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona e a supersensibilidade atrial ao ISO, em ratos submetidos à natação.

Concluimos que o elevado nível plasmático de corticosterona é o responsável, pelo menos parcialmente, pela supersensibilidade atrial ao ISO em ratos submetidos à natação forçada em espaço restrito. Manipulações que impedem a elevação dos níveis plasmáticos de corticosterona em ratos

submetidos ao estresse, impedem o desenvolvimento de alterações de sensibilidade às catecolaminas. Provavelmente, a corticosterona aumenta a síntese e/ou a expressão de adrenoreceptores atriais do subtipo beta₂ durante a adaptação ao estresse crônico, de média intensidade, inescapável e incontrolável.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHLQUIST, R. P. A study of adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.*, 153: 586-600, 1948.
- ALABASTER, V. A.; NUR, R. F.; PETERS, C. J. Comparison of potency of α_2 adrenoceptor antagonists in vitro: evidence for heterogeneity of α_2 adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, 88: 607-614, 1986.
- BARLOW, S. M.; KNIGHT, A. F.; SULLIVAN, F. M. Plasma corticosterone responses to stress following chronic oral administration of diazepam in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 31: 23-26, 1979.

- BARNES, P.; JACOBS, M.; ROBERTS, J. Glucocorticoids preferentially increase fetal beta-adrenoceptors: autoradiographic evidence. *Clin. Res.*, 31: 70A, 1983.
- BARNEY, C. C.; KATOVICH, M. J.; TYLER, P. E. Changes in beta-adrenergic responsiveness of rats during chronic cold exposure. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, 49: 923-929, 1980.
- BASSANI, R. A. & DE MORAES, S. Subsensitivity to beta-adrenoceptor agonists in right atria isolated from footshock-stressed rats. *Gen. Pharmacol.* 18: 473-477, 1987.
- BASSANI, R. A. & DE MORAES, S. Effects of repeated footshock stress on the responsiveness of isolated rat pacemaker to catecholamines: role of beta₂ adrenoceptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1988.
- BASSET, J. R. & CAIRNCROSS, K. D. Myocardial sensitivity of catecholamines following exposure of rats to irregular signalled footshock. *Pharmacol. Biochem. Beh.*, 49: 243-249, 1976a.
- BASSET, J. R. & CAIRNCROSS, K. D. Effect of stress on the uptake of [³H]-norepinephrine in the rat myocardium. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 4: 39-44, 1976b .
- BESSE, J. C. & BASS, A. D. Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154:224-228, 1966.

- BORSINI, F.; VOLTERRA, G.; MELI, A. Does the behavioral "despair" test measure "despair"? *Physiol. Behav.*, 38: 385-386, 1986.
- BOYAJIAN, C. L. & LESLIE, F. M. Pharmacological evidence for α_2 adrenoceptor heterogeneity: differential binding properties of [3H] idazoxan in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241: 1092-1098, 1987.
- BROWNE, R. G. Effects of antidepressants and anticholinergics in a mouse "behavior despair" test. *Eur. J. Pharmacol.*, 58: 331-334, 1979.
- BRYAN, L. J.; COLE, J. J. ; O'DONNELL, S. R.; WANSTAL, J. C. A study designed to explore the hypothesis that beta-1 adrenoceptors are "innervated" receptors and beta-2 adrenoceptors are "hormonal" receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 216: 395-400, 1981.
- BUTLER, P. W. P.; BESSER, G. M.; STEINBERG, H. Changes in plasma cortisol induced by dexamphetamine and chlordiazepoxide given alone or in combination in man. *J. Endocr.*, 40: 391-392, 1968.
- BYLUND, D. B. Heterogeneity of α_2 -adrenergic receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 22: 835-843, 1985.
- CALLIA, M. L. & DE MORAES, S. Supersensitivity to isoprenaline in right atria isolated from cold-exposed rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 35: 196-197, 1983.
- CALLIA, M. L. & DE MORAES, S. Heterogeneity of beta-adrenoceptors in right atria isolated from cold-exposed rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 230: 450-454, 1984.

- CANNON, W. B.; QUERIDO, S.; BRITTON, S. W.; BRIGHT, E. M. Studies on the conditions of activity in endocrine glands. The role of adrenal excretion in the chemical control of body temperature. *Am. J. Physiol.*, 79: 466-506, 1927.
- CANNON, W. B. Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.*, 9: 399-431, 1929.
- CAPAZ, F. R. & DE MORAES, S. Reduction by acute restraint stress of norepinephrine sensitivity in the isolated rat pacemaker. *Eur. J. Pharmacol.*, 147: 295-298, 1988.
- CARLSSON, E.; ABLAD, B.; BRANDSTRON, A.; CARLSSON, B. Differentiated blockade of chronotropic effects of various adrenergic stimuli in the cat heart. *Life Sci.*, 11: 953-958, 1972.
- CARLSSON, E.; DAHLOT, C. G.; HEDBERG, A.; PERSSON, H.; TANGSTRAND, B. Differentiation of cardiac chronotropic and inotropic effects of beta-adrenoceptor agonists. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.*, 300: 101-105, 1977.
- CHENG, J. B.; GOLDFIEN, A.; BALLARD, P. L.; ROBERTS, J. M. Glucocorticoids increase pulmonary beta-adrenergic receptors in fetal rabbit. *Endocrinology*, 86: 154-159, 1980.
- COLLINS, S.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J. Beta₂-adrenergic receptors in hamster muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J. Biol. Chem.*, 263: 9067-9070, 1988.

- COLLINS, S.; BOLANOWSKI, M. A.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J.
Genetic regulation of beta-adrenergic receptors. *Ann. Rev. Physiol.*, 51:
203-215, 1989.

- COLLINS, S.; ALTSCHMIED, J.; HERBSMAN, O.; CARON, M. G.;
MELLON, P. L.; LEFKOWITZ, R. J. A cAMP response element in the
beta₂-adrenergic receptor gene confers transcriptional autoregulation by
cAMP. *J. Biol. Chem.*, 265: 19330-19335, 1990.

- COLLINS, S.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J. Regulation of adrenergic
receptors responsiveness through modulation of receptor gene
expression. *Ann. Rev. Physiol.*, 53: 497-508, 1991.

- DAVIES, A. O. & LEFKOWITZ, R. J. Corticosteroid-induced differential
regulation of beta-adrenergic receptors in circulating human
polymorphonuclear leukocytes and mononuclear leukocytes. *J. Clin.
Endocrinol. Metab.*, 51: 599-605, 1980.

- DAVIES, A. O. & LEFKOWITZ, R. J. Regulation of beta-adrenergic
receptors by steroid hormones. *Ann. Rev. Physiol.*, 46: 119-130, 1984.

- EMORINE, L. J.; MARKULLO, S.; BRIEND-SUTREN, M.-M.; PATEY, G.;
TATE, K.; DELAVIER-KLUTCHKO, C.; STROSBURG, A. D.
Molecular characterization of the human β_3 -adrenergic receptor.
Science, 245: 118-1121, 1989.

- FERNÁNDEZ-TERUEL, A.; ESCORIHUELA, R. M.; BOIX, F.; TOBEÑA,
A. PicROTOXIN changes the effects of imipramine and desipramine in rats
in the forced swimming test. *Eur. J. Pharmacol.*, 181: 35-41, 1990.

- FLEMING, W. W.; WESTFALL, D. P.; DE LA LAND, I. S.; JELLETT, L. B. Log-normal distribution of equieffective dose of norepinephrine and acetylcholine in several tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181: 339-345, 1972.
- FOSTER, S. J. & HARDEN, T. K. Dexamethasone increases beta-adrenoceptor density in human astrocytoma cells. *Biochem. Pharmacol.*, 29: 2151-2153, 1980.
- FUXE, K.; ANDERSON, K.; ENEROTH, P.; SIEGEL, R. A.; AGNATI, L. F. Immobilization stress-induced changes in discrete hypothalamic catecholamine levels and turnover: their modulation by nicotine and relationship to neurocrine function. *Acta. Physiol. Scand.*, 117: 421-426, 1983.
- GIBSON, A. & POLLOCK, D. The involvement of corticosterone in the supersensitivity produced in the rat anococcygeus muscle by morphine withdrawal, thyroidectomy or a single dose of reserpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 192: 390-398, 1975.
- GRAM, L. F. & CHRISTENSE, P. Benzodiazepine suppression of cortisol secretion: a measure of anxiolytic activity? *Pharmacopsychiatry*, 19: 19-22, 1986.
- GRANDISON, L. Actions of benzodiazepine on the neuroendocrine system. *Neuropharmacology*, 22: 1505-1510, 1983.

- HAN, C.; ABEL, P. W.; MINNEMAN, K. P. Alpha₁ adrenoceptor subtypes linked to different mechanisms for increasing intracellular Ca²⁺ in smooth muscle. *Nature* (London), 329: 333-335, 1987.
- HARRI, M. N. E.; MELENDER, L.; TIRRI, R. Changed chronotropic sensitivity to sympathomimetic amines in isolated atria from rats following cold acclimation. *Experientia*, 30: 1041-1043, 1974.
- HAWKINS, J.; HICKS, R. A.; PHILIPS, N.; MOORE, J. D. Swimming rats and human depression. *Nature*, 274: 512, 1978.
- HENESSY, M. B.; HEYBACH, J. B.; VERNIKOS, J.; LEVINE, S. Plasma corticosterone concentration, sensitively reflect levels of stimulus intensity in the rat. *Physiol. Behav.*, 22: 821-825, 1979.
- HIMMS-HAGEN, J. Role of the adrenal medulla in adaptation to cold. In: Handbook of Physiology, Section 7, vol. 6, *Adrenal Gland*, 637-665. American Physiological Society, 1975.
- HOKFELT, T.; FAHRENKRUG, J.; TATEMOTO, K.; MUTT, V.; WERNER, S.; HULTING, A. L.; TRERENIUS, L.; CHANG, K. J. The PHI (PHI-27)/corticotrophin releasing factor/enkephalin immuoreactive hypothalamic neuron: possible morphological basis for integrated control of prolactin, corticotrofin and hormone secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 80: 895-898, 1983.
- JEFFERYS, D.; BOUBLIC, J.; FUNDER, J. W. A selective opioidergic pathway is involved in the reversal of a behavioural effect of adrenalectomy. *Eur. J. Pharmacol.*, 107: 331-335, 1985.

- JEFFERYS, D.; COPOLOV, D.; FUNDER, J. W. Naloxone inhibits both glucocorticoid and [D-Ala²,Met⁵]enkephalinamide reversal of behavioral effect of adrenalectomy. *Eur. J. Pharmacol.*, 103: 205-210, 1984.
- JEFFERYS, D.; COPOLOV, D.; IRBY, D.; FUNDER, J. W. Behavioral effect of adrenalectomy: reversal by glucocorticoids or [D-Ala²,Met⁵]enkephalinamide. *Eur. J. Pharmacol.*, 92: 99-103, 1983.
- JONES, L. R.; BESCH, H. R.; FLEMING, J. W.; Mc CONNAUGHEY, M. M.; WATANABE, A. B. Separation of vesicles of cardiac sarcolemma from vesicles of cardiac sarcoplasmatic reticulum. Comparative biomedical analyses of components activities. *J. Biol. Chem.* 254: 523-539, 1979.
- JUBERG, E. N.; MINNEMAN, K. P.; ABEL, P. W. Beta-1 and beta-2 adrenoceptor binding and functional responses in right and left atria of the rat heart. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 330: 193-202, 1985.
- KALSNER, S. Steroid potentiation of response to sympathomimetic amines in aorta strips. *Br. J. Pharmacol. Chemoter.*, 36: 582-590, 1969a.
- KALSNER, S. Mechanism of hydrocortisone potentiation of response to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta. *Circ. Res.*, 24: 383-395, 1969b.
- KANT, G. J.; OUGUY, E. H.; PENNINGTON, L. L.; MEYERHOFF, J. L. Graded footshock stress elevates pituitary cyclic AMP and plasm beta-

endorphin, beta-LPH, corticosterone and prolactin. *Life Sci.*, 33: 2657-2663, 1983.

- KAUMANN, A. The beta-1 adrenoceptor antagonist CGP 20712A unmasks beta-2 adrenoceptor activation by (-)-adrenaline in rat sinoatrial node. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 332: 406-409, 1986.
- KEIM, K. L. & SIGG, E. B. Plasma corticosterone and brain catecholamines in stress: Effect of psychotropic drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 6: 79-85, 1977.
- KENDALL, D. A.; DUMAN, R.; SLOPES, J.; ENNA, S. J. Influence of adrenocorticotrophic hormone and yohimbine on antidepressant-induced declines in rat brain neurotransmitter receptor binding and function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 22: 566-571, 1982.
- KRULIC, R. & CERNY, M. Influence of chlordiazepoxide on blood corticosterone under repeated stress. *Activitas Nervosa Superior*, 14: 31-34, 1972.
- LAHTY, R. A. & BARSUHN, C. The effect of minor tranquilizers on stress-induced increases in rat plasma corticosteroids. *Psychopharmacologia*, 35: 215-220, 1974.
- LANDS, A. M.; ARNOLD, A.; MCAULIFF, J. P.; LUDUENA, F. R.; BROWN, T. B. Differentiation of receptors activated by sympathomimetic amines. *Nature* (London), 214: 594-598, 1967a.

- LANDS, A. M.; LUDUENA, F. R.; BUZZO, H. J. Differentiation of receptor responsiveness to isoproterenol. *Life Sci.*, 6: 2241-2249, 1967b.
- LE BLANC, J. & NADEAU, G. Urinary excretion of adrenaline and noradrenaline in normal and cold-adapted animals. *Can. J. Biochem. Physiol.*, 39: 215-217, 1961.
- LE BLANC, J. & VILLEMAIRES, A. Thyroxine and noradrenaline on noradrenaline sensitivity, cold resistance and brown fat. *Am. J. Physiol.*, 218: 1742-1745, 1970.
- LE BLANC, J.; VALIERES, J.; VACHON, C. Beta-receptor sensitization by repeated injections of isoproterenol and by cold adaptation. *Am. J. Physiol.*, 22: 1043-1046, 1972.
- LEDUC, J. Catecholamine production and release in exposure and acclimation to cold. *Acta Physiol. Scand.*(suppl.), 183: 1-101, 1961.
- LE FUR, G.; GUILLOUX, F.; MITRANI, N.; MIZOLE, J.; UZAN, A. Relationships between plasma corticosteroids and benzodiazepines in stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 211: 305-308, 1979.
- MÄKELÄ, S. ; NÄÄTÄNEN, E. ; RINNE, U. K. The response of the adrenal cortex to psychostress after meprobamate treatment. *Acta Endocr.* (Kbh.), 32: 1- 7, 1959.
- MANO, K.; AKBARZADEH, A.; TOWNLEY, R. G. Effect of hydrocortisone on beta-adrenergic receptors in lung membranes. *Life Sci.*, 25: 1925-1930, 1979.

- MATTINGLY, D. A simple fluorimetric method for the estimation of free 11-hydroxicorticoids in human plasma. *J. Clin.*, 15: 374-379, 1962.
- MAZURKIEWICZ-KWILECKI, I. M. Effect of diazepam on stress induced changes in brain histamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 14: 333-338, 1980.
- MILLER, W. R. & SELIGMAN, M. E. P. Depression and learned helplessness in man. *J. Abnorm. Psychol.*, 84: 228, 1975.
- MINNEMAN, K. P. & MOLINOFF, P. B. Classification and quantitation of beta-adrenergic receptor subtypes. *Biochem. Pharmacol.*, 29: 1317-1323, 1980.
- MOBLEY, P. L.; MANIER, D. H.; SULSER, F. Norepinephrine sensitive adenylate cyclase system in rat brain: role of adrenal corticosteroids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 226: 71-77, 1983.
- MOGUILEWSKI, M. & PHILIBERT, D. RU-38486: a potent antiglicocorticoid activity correlated with strong binding to cytosolic glucocorticoid receptor followed by an impaired activation. *J. Steroid Biochem.*, 20: 271-276, 1984.
- NATELSON, B. H.; TAPP, W. N.; ADAMUS, J. E.; MITTLER, J. C.; LEVIN, B. E. Humoral indices of stress in rats. *Physiol. Behav.*, 26: 1049-1054, 1981.
- NOURANI, F. R. R.; SPADARI, R.C.; DE MORAES, S. Footshock stress-induced supersensitivity to isoprenaline in the isolated pacemaker of the

- rat: effects of the compounds RU-38486 and RU-28362, *Gen. Pharmacol.*, 23: 787, 1992.
- O'DONNELL, S. R. & WANSTALL, J. C. The importance of the choice of agonist in studies designed to predict beta-1: beta-2 adrenoceptor selectivity of antagonists from pA₂ values of guinea-pig trachea and atria. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 308: 183-190, 1985.
 - O'NEILL, K. A. & VALENTINO, D. Escapability and generalization: effect on "behavioral despair". *Eur. J. Pharmacol.*, 78: 378-380, 1982.
 - OSTMAN-SMITH, I. Adaptative changes in the sympathetic nervous system and some effector organs of the rat following long-term exercise or cold acclimation and the role of the cardiac sympathetic nerves in the genesis of compensatory cardiac hypertrophy. *Acta Physiol. Scand.* (suppl.), 477: 1-118, 1979.
 - PHILIBERT, D. & MOGULEWSKY, M. RU 28362. a useful tool for the characterization of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *The Endocrine Society*, 65th Annual Meeting, San Antonio, Texas, June 8-10, 1983.
 - POHRECKY, L. A.; COTLER, S.; CARBON, J. J.; ROBERTS, P. Factors modifying the effect of diazepam on plasma corticosterone levels in rats. *Life Sci.*, 43: 2159-2167, 1988.
 - PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 229: 327-336, 1977a.

- PORSOLT, R. D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-732, 1977b.
- PORSOLT, R. D.; ANTON, G.; BLAVET, N.; JALFRE, M. Behavioural despair in rats: a new sensitive model to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.*, 47: 379-391, 1978a.
- PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. "Behavioral despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur. J. Pharmacol.*, 51: 291, 1978b.
- PULVIRENTI, L. & SAMANIN, R. Antagonism by dopamine, but not noradrenaline receptor blockers of the anti-immobility activity of desipramine after different treatment schedules in rat. *Pharmacol. Res. Comm*, 18(1): 73-80, 1986.
- RAMEY, E. R. & GOLDSTEIN, M. S. Adrenal cortex and the sympathetic nervous system. *Physiol. Rev.*, 37: 155-195, 1957.
- RINGOLD, G. M. Steroid hormone regulation of gene expression. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 25: 529-566, 1985.
- SANO, U.; FORD, L.; TSAI, H. 7 BEWTRA, A. Effect in vivo anti-asthma drugs on human leukocyte beta-adrenergic receptors. *Clin. Res.*, 28: 431A, 1980.

- SCHETER, M. D. & CHANCE, W. T. Non specificity of "behavioural despair" as an animal model of depression. *Eur. J. Pharmacol.*, 60: 139-142, 1979.
- SELIGMAN, M. E. P. & MAIER, S. F. Failure to escape traumatic shock. *J. Exptl. Psychol.*, 74: 1, 1967.
- SELIGMAN, M. E. P. Helplessness: On depression, development and death. Freeman, W. H. (ed), San Francisco, 1975.
- SELYE, H. The stress of life. USA, McGraw-Hill, 1956. 324pp.
- SPADARI, R. C.; BASSANI, R. A.; DE MORAES, S. Supersensitivity to isoprenaline and epinephrine in right atria isolated from rats submitted a single swimming session. *Gen. Pharmacol.*, 12: 129-135, 1988.
- SPADARI, R. C. & DE MORAES, S. Repeated swimming stress and responsiveness of the isolated rat pacemaker to the chronotropic effect of noradrenaline and isoprenaline: role of adrenal corticosteroids. *Gen. Pharmacol.*, 4: 553-557, 1988.
- STILES, G. L.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J. Beta adrenergic receptors: biochemical mechanisms of physiological regulation. *Physiol. Rev.*, 64 (2), 1984.
- STONE, E. A. Reduction by stress of norepinephrine stimulated accumulation of cyclic AMP in rat brain cortex. *J. Neurochem.*, 32: 1335-1337, 1979a.

- STONE, E. A. Subsensitivity to norepinephrine as a link between adaptation to stress and antidepressant therapy: an hypothesis. *Res. Commun. Psychiatry*, 4: 241-255, 1979b.
- STONE, E. A. & PLATT, J. E. Brain adrenergic receptors and resistance to stress. *Brain Res.*, 237: 405-414, 1982.
- STONE, E. A.; SLUCKY, A. V.; PLATT, J. E.; TRULLAS, R. Reduction of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate response to catecholamines in rat brain slices following repeated restraint stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 233: 382-388, 1985.
- STONE, E. A.; PLATT, J. E.; HERRERA, A. S.; KIRK, L. K. Effect of repeated restraint stress, desmethylinipramine or adrenocorticotropin on the alpha and beta adrenergic components of the cyclic AMP response to norepinephrine in rat brain slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 237: 702-707, 1986.
- TORDA, Y.; YAMAGUCHI, I.; HIRATA, F.; KOPIN, J. J.; AXELROD, J. Mepacrine treatment prevents immobilization-induced desensitization of beta-adrenergic receptors in rat hypothalamus and brain stem. *Brain Res.*, 205: 441-444, 1981.
- TOWNLEY, R. G.; DENNIS, D.; SELENKE, W. The effect of agents used in treatment of bronchial asthma on carbohydrate metabolism and histamine sensitivity after beta-adrenergic blockade. *J. Allergy*, 45: 71-86, 1970.

- U'PRICHARD, D. C. & KVETNANSKY, R. Central and peripheral adrenergic receptors in acute and repeated immobilization stress. In: *Catecholamines and Stress: Recent Advances*. E. USDIN, R. KVETNANSKY & J. J. KOPIN, eds., Elsevier/North Holland, New York, pp. 229-232, 1980.

- VAN DER KAR, L. D.; LORENS, S. A.; URBAN, J. H.; RICHARDSON, K. D.; PARIS, J.; BETHEA, C. L. Pharmacological studies on stress-induced renin and prolactin secretion: effects of benzodiazepines, naloxone, propranolol and diisopropyl fluorophosphate. *Brain. Res.*, 345: 257-263, 1985.

- VAN ROSSUM, J. M. Cumulative dose-response curves II. Technique for the making of dose-response curves in the isolated organs and the evaluation of the drug parameters. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 143: 299-330, 1963.

- VELDHUIS, H. D.; DE KORTE, C. C. M. M.; DE KLOET, R. Glucocorticoids facilitate the retention of acquired immobility during forced swimming. *Eur. J. Pharmacol.*, 115: 211-217, 1985.

- VIGAS, M. Contribution to the understanding of the stress concept. In: *Catecholamines and Stress: Recent Advances*, USDIN/KVETNANSKY/KOPIN, ed. North-Holland Inc., 1980.

- VON EULER, U. S.; FRANCKSSON, C.; HELLSTRO, J. Adrenaline and noradrenaline output and urine after unilateral and bilateral adrenalectomy in man. *Acta Physiol. Scand.*, 31: 1-5, 1954.

- WATSON, S. & GILRDESTONE, D. Receptor Nomenclature. *Trends Pharmacol. Sci.* (suppl.), 1993.
- WEISS, J. M.; GOODMAN, P. A.; LOSITO, B. G.; CORRIGAN, S.; CHERRY, J. M.; BAILEY, W. H. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: relationship to norepinephrine, dopamine, and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain. Res. Rev.*, 3: 167-205, 1981.
- ZAAGSMA, J. & NAHORSKI, S.R. Is the adipocyte β -adrenoceptor a prototype for the recently cloned atypical " β_3 -adrenoceptor"? *Tips* 11: 3-7, 1990.
- ZENKER, M. & BERNSTEIN, D. E. The stimulation of small amounts of corticosterone in rat plasma. *J. Biol. Chem.*, 231: 695-701, 1958.

8 - ABSTRACT

8. - ABSTRACT

The effect of stress obtained by repeated forced swimming on the sensitivity of the isolated pacemaker of the rat to the chronotropic effect of isoprenaline (ISO) was studied. Forced swimming stress induces supersensitivity to isoprenaline and a large increase in the plasma level of corticosterone. Adrenalectomy or pretreatment of the rats with RU 38486 an antiglucocorticoid compound prevented the development of forced swimming stress-induced supersensitivity to ISO. Administration of the synthetic glucocorticoid compound RU 28362 to rats not submitted to forced swimming stress causes supersensitivity to ISO. Pretreatment of the rats with diazepam or imipramine which blocked the forced swimming-induced increase in the plasma level of corticosterone abolished the development of pacemaker supersensitivity to ISO. We concluded that corticosterone seems to play a critical role in the modulation of the sensitivity of pacemaker beta-adrenoceptors to isoprenaline during adaptation to repeated stress.