

**EFEITO HIPERGLICÊMICO DO INOVAL EM RATOS  
NORMAIS, ADRENALECTOMIZADOS OU TRATADOS  
COM DIHIDROERGOTAMINA (\*)**

**DRA. MARIA MARQUES (\*\*)**

**DRA. SALY CABRAL MACHADO (\*\*\*)**

*Este experimento foi realizado com o propósito de verificar se o efeito hiperglicêmico produzido pela injeção de Inoval (Dehidrobenzoperidol-Fentanil, 50:1) em cães, é decorrente da liberação de adrenalina.*

*Utilizaram-se 120 ratos divididos em três grupos experimentais: 1) intactos; 2) adrenalectomizados e 3) tratados com um bloqueador adrenérgico — dihidroergotamina. Aos 60 e 120 minutos da injeção do Inoval, a glicemia apresentou-se aumentada em todos os três grupos. Os níveis de glicogênio hepático, cardíaco e muscular permaneceram inalterados durante aquele tempo. Os resultados obtidos não permitem atribuir o aumento da glicemia produzida pelo Inoval como consequência da liberação de adrenalina. Possivelmente este efeito seja decorrente de uma menor utilização de glicose pelos tecidos periféricos.*

A associação do Dehidrobenzoperidol-Fentanil na proporção de 50:1 (Inoval) tem sido amplamente utilizada como anestésico intravenoso<sup>(1,2,4)</sup>. Há, pois, grande interesse em determinar possíveis efeitos colaterais, além de sua eficácia como anestésico. Dobkin e colaboradores<sup>(3)</sup>, estudando os efeitos metabólicos do Inoval, observaram que ele produz elevação da glicemia em cães. Sugerem esses autores que este efeito seja proveniente do aumento da glicogenólise hepática, decorrente da liberação de adrenalina endógena.

O presente experimento foi realizado com o objetivo de demonstrar o possível papel da adrenalina endógena no efei-

(\*) Trabalho realizado no Instituto de Fisiologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

(\*\*) Professora Assistente do Instituto de Fisiologia Experimental da Faculdade de Medicina da UFRGS.

(\*\*\*) Professora Assistente de Fisiologia, Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Medicina de Pelotas, (UFPEL).

to hiperglicêmico do Inoval. Para tanto, determinaram-se a glicemia e o teor do glicogênio hepático, muscular e cardíaco de ratos intactos, adrenalectomizados ou intactos tratados com bloqueador adrenérgico, nos quais se injetou o Inoval.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Utilizaram-se 120 ratos machos, pesando em média 180 g. Sessenta ratos foram, inicialmente, subdivididos em 2 grupos: os primeiros foram injetados com Inoval (1,80 mg/100 g de peso corporal) e os segundos receberam o mesmo volume de solução salina fisiológica (testemunhas). Amostras de sangue foram retiradas para a determinação da glicemia aos 30, 60 e 120 minutos após a injeção. Cada um destes subgrupos era constituído de 10 ratos. E, logo após a coleta de sangue, os animais foram sacrificados para imediata retirada de fragmentos de fígado, coração e diafragma para as determinações de glicogênio.

Em outra série de experimento outros 60 ratos foram subdivididos em 3 grupos, como segue: a) ratos intactos (20); b) ratos adrenalectomizados (20); c) ratos tratados previamente com Dihidroergotamina (20). Metade dos animais de cada grupo foi injetado com Inoval (1,80 mg/100 g de peso corporal), a outra metade recebeu solução salina fisiológica, e todos foram utilizados aos 60 minutos para a coleta de sangue.

O Inoval<sup>(R)</sup> foi injetado por via intraperitoneal na dose de 1,80 mg/100 g de peso corporal, dose esta, previamente testada e que produziu neurosedação adequada.

Os ratos foram alimentados com a comida comum do laboratório, ficando em jejum, aproximadamente, 18 horas antes do experimento. As amostras de sangue foram retiradas, nos tempos previamente fixados, da extremidade da cauda, onde se fazia pequena incisão. A glicemia foi determinada em 0,2 ml de sangue, empregando-se o método de Somogyi-Nelson<sup>(5)</sup>. Para avaliação da concentração de glicogênio nos tecidos, utilizou-se o método de Montgomery<sup>(30)</sup>.

A adrenalectomia total foi realizada por via dorsal, de 6 a 8 dias antes da injeção de Inoval. Durante este período as suprarrenais acessórias ainda não estão desenvolvidas, o que foi confirmado no momento da autópsia. Os ratos adrenalectomizados foram mantidos com cloreto de sódio (1%) "ad libitum".

O agente bloqueador adrenérgico — Dihidroergotamina foi injetado na dose de 3 mg/kg, 40 minutos antes da inje-

ção de Inoval. Ao mesmo tempo o grupo de animais testemunhas recebeu injeção de solução salina fisiológica.

Os dados experimentais foram analisados estatisticamente, tendo sido aplicado o teste "t" de Student para o cálculo das diferenças.

## RESULTADOS

*Glicemia* — A média dos níveis glicêmicos dos ratos intactos injetados com o Inoval e suas respectivas testemunhas estão representados na Fig. 1. Pode-se observar que aos 30

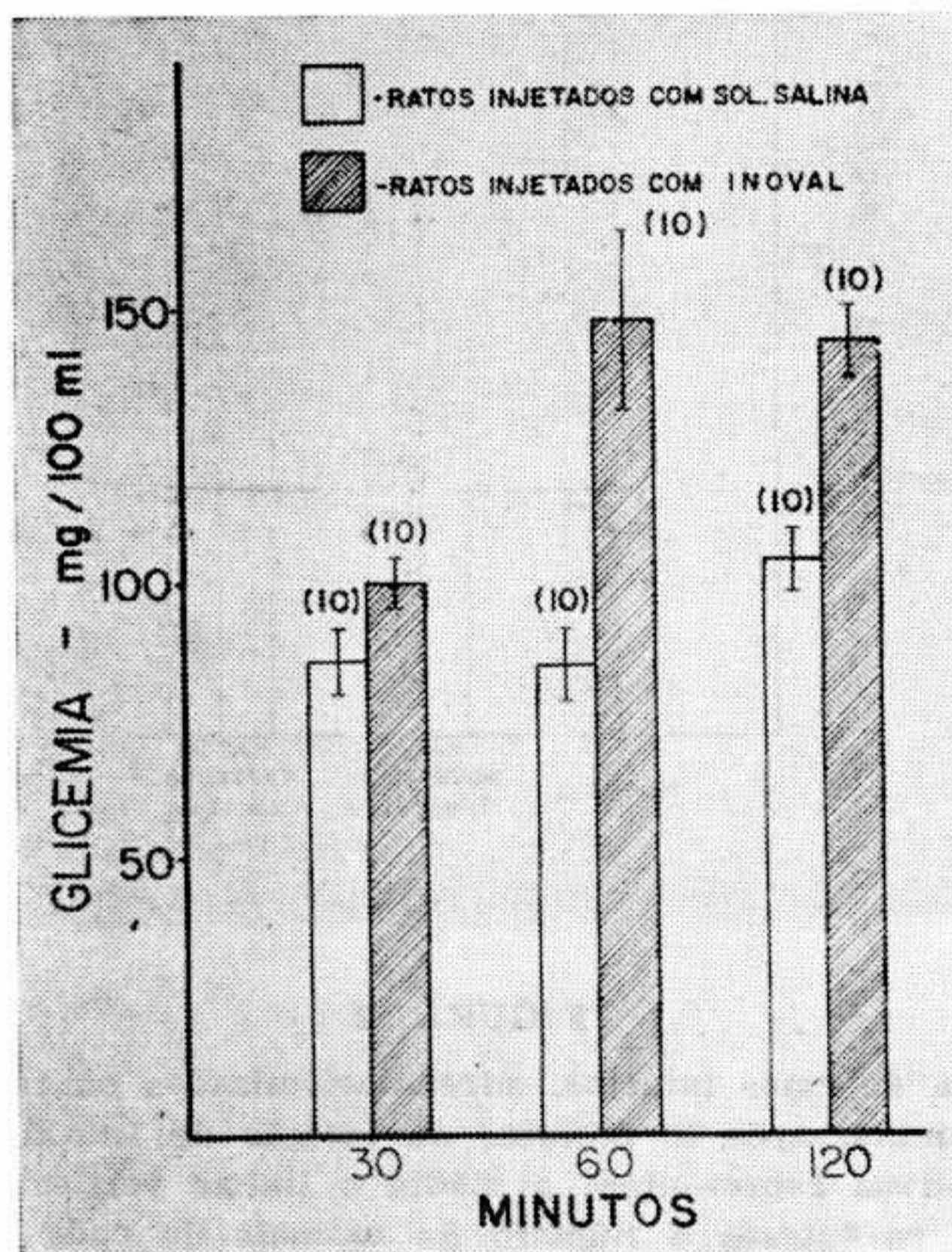


FIGURA 1

Médias da glicemia de ratos intactos injetados com Inoval (1,80 mg/100 g) ou com solução salina fisiológica. Barras representam a média e linhas verticais o erro standard. Entre parênteses o número de animais de cada grupo.

minutos da injeção houve um leve aumento da glicemia nos animais tratados, porém esta diferença com as testemunhas não é estatisticamente significativa. Decorridos 60 a 120 minutos o efeito hiperglicêmico foi mais acentuado, tendo sido encontrada, respectivamente, uma diferença altamente significativa ( $P < 0,01$ ;  $P < 0,001$ ).

As diferenças entre a glicemia dos três grupos de ratos injetados com solução salina não são estatisticamente significativas.

A injeção de Inoval aos ratos sem suprarrenais também produziu elevação da glicemia, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ) (Fig. 2).

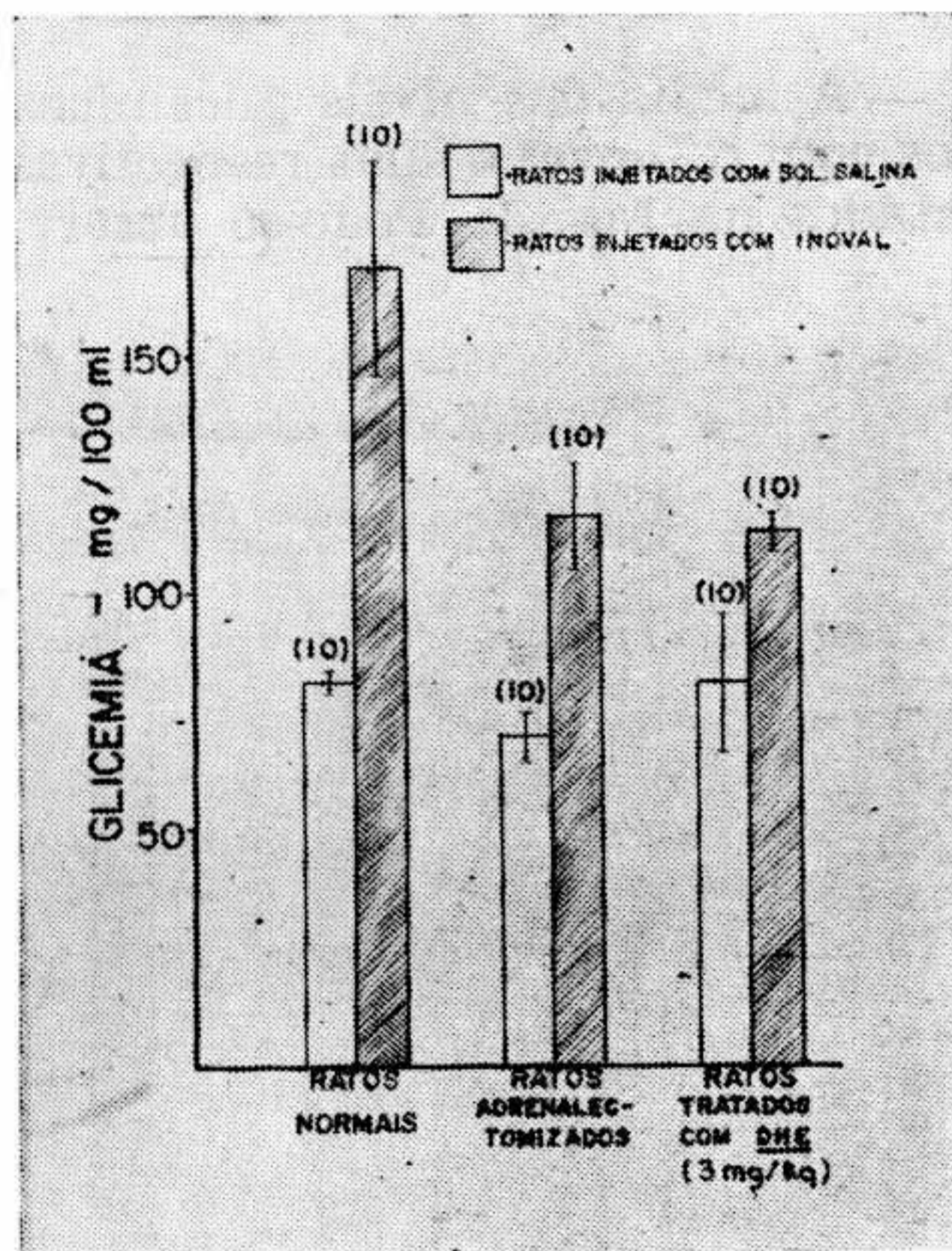


FIGURA 2

Médias da glicemia de ratos intactos, adrenalectomizados ou tratados previamente com Dihidroergotamina, após 60 minutos da injeção de Inoval (1,80 mg/100 g de peso corporal). Barras representam a média e linhas verticais o erro standard. Entre parênteses o número de animais de cada grupo.

A injeção de Dihidroergotamina aos ratos intactos não provocou alterações no nível glicêmico (Fig. 2). O Inoval injetado nos animais, previamente tratados com este bloqueador adrenérgico apresentaram elevação da glicemia ( $P < 0,001$ ).

A hiperglicemia produzida pelo Inoval foi mais acentuada nos ratos intactos do que nos adrenalectomizados ou tratados com Dihidroergotamina, entretanto, as diferenças não são estatisticamente significativas.

*Teor de glicogênio hepático, muscular e cardíaco* — A determinação do teor de glicogênio hepático, muscular e

cardíaco foi efetuada apenas nos ratos intactos, aos 60 e 120 minutos da injeção de Inoval. Como se pode ver na Tabela I, a concentração de glicogênio dos diferentes tecidos analisados não mostrou diferenças estatisticamente significativas.

Os resultados do teor do glicogênio hepático dos diferentes grupos experimentais são baixos, em virtude do jejum a que estiveram submetidos os animais.

TABELA I

**TEOR DE GLICOGÊNIO EM DIFERENTES TECIDOS DE RATOS INJETADOS COM INOVAL**

Tratamento	Tempo após injeção (minuto)	TEOR DE GLICOGÊNIO (mg%)		
		Fígado	Coração	Diafragma
Inoval (1,80 mg/100 g) * .....	60	1,13 ± 0,39 **	0,56 ± 0,06	0,29 ± 0,05
Sol. salina .....	60	1,03 ± 0,14	0,45 ± 0,03	0,43 ± 0,10
Inoval (1,80 mg/100 g) .....	120	1,03 ± 0,16	0,25 ± 0,04	0,27 ± 0,03
Sol. salina .....	120	1,16 ± 0,18	0,37 ± 0,04	0,24 ± 0,03

\* Cada grupo experimental foi constituído de 10 ratos.

\*\* Média e erro standard.

As diferenças não são estatisticamente significativas.

### DISCUSSÃO

No trabalho foi verificado um aumento da glicemia dos ratos injetados com Inoval, o que confirma as observações de Dobkin e col. em cães<sup>(2)</sup>. Este efeito hiperglicêmico foi insignificante aos 30 minutos da administração do Inoval e bastante acentuados aos 60 e 120 minutos.

Não se tendo encontrado diminuição no teor de glicogênio do fígado, torna-se difícil interpretar a hiperglicemia como conseqüente do aumento da glicogenólise hepática, como sugeriram Dobkin e outros<sup>(2)</sup>.

Por outro lado, o aumento da glicemia também ocorreu nos ratos adrenalectomizados e nos ratos previamente tratados com bloqueador adrenérgico, o que nos permite concluir que o efeito hiperglicêmico do Inoval independe da liberação de adrenalina endógena.

Em face dos resultados obtidos em ratos, pode-se sugerir que a hiperglicemia produzida pelo Inoval decorre de uma menor utilização de glicose pelos tecidos periféricos, desde que não foi constatada glicogenólise hepática e nem os ratos receberam infusão de glicose durante o experimento.

Nas condições do presente trabalho em que se observou intensa depressão respiratória por ação do Inoval, não se pode concluir se a menor utilização de glicose pelos tecidos é proveniente do menor aporte de O<sub>2</sub> ou é resultante de uma ação direta do Inoval sobre a atividade metabólica dos tecidos. Entretanto, como Dobkin e col.<sup>(4)</sup> também encontraram hiperglicemia em cães tratados com Inoval e mantidos com ventilação controlada, pode-se admitir que este anestésico venoso atue sobre o metabolismo celular, inibindo a utilização de glicose.

### SUMMARY

#### HYPERGLICEMIC EFFECT OF INNOVAN IN NORMAL, ADRENELECTOMYSED AND DIHYDROERGOTAMINE TREATED RATS

Experiments were carried out in normal and adrenalectomized rats to verify if the hyperglycemic effect of Innovan (50:1 mixture of Dehydrobenzoperidol and Phentanyl) was provoked by a release of adrenaline. It was observed a consistent rise in blood sugar in both experimental groups within 60 and 120 minutes after Innovan administration. The same blood sugar increase was also found in treated rats with the adrenergic blocking agent, dihydroergotamine.

The glycogen levels of liver, heart and diaphragm did not show any change during 60 and 120 minutes of the experiment. The present data does not give support to the possible role of adrenaline release in the hyperglycemic effect of Innovan.

### AGRADECIMENTOS

Os autores, são sinceramente gratos ao Conselho Nacional de Pesquisas e à CAPES, respectivamente, pela bolsa de Pesquisador e pelo estágio proporcionado no Instituto de Fisiologia Experimental.

### REFERÊNCIAS

1. De Castro, J. and Mundeleer, P. — Anesthésie sans barbituriques. La neuroleptoanalgesie — *Anesth. Analg. et Réanin.*, 16:1022, 1959.
2. Dobkin, A. B., Lee, P.K.Y., Israel, J. S. — Neuroleptanalgesics: comparison of the cardiovascular respiratory and metabolic effects of Innovan and thiopentone plus methotrimeprazine. *Brit. J. Anaesth.* 35:694, 1963.
3. Montgomery, R. — Determination of glycogen. *Arch. Biochem. and Biophys.* 67:378, 1957.
4. Nicoletti, R. L., Sato, M., Soares, P. M., Lourenço, C. F. S. e Elias, I. — Uso da associação Fentanil-Dehidrobenzoperidol (Inoval) e procaína para a produção de anestésia geral, neuroleptoanalgesia. *Rev. Bras. Anest.* 14:239, 1964.
5. Somogyi, M. — Notes on sugar determination — *J. Biol. Chem.*, 195:19, 1952.