

*JOSÉ ANTONIO DE MOURA — C.D.*

**INFLUÊNCIA DE AGENTES OSMÓTICOS SOBRE O ANTAGONISMO ACETILCOLINA E ANESTÉSICOS LOCAIS (Procaína, Xilocaína e Prilocaína) NO ÍLEO ISOLADO DE COBAIO.**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP para obtenção do GRAU de MESTRE em ODONTOLOGIA (Farmacologia Aplicada à Clínica Odontológica).

Piracicaba 1978

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL**

A meus pais, sempre presentes em  
minha vida, incontestáveis exemplos  
de dedicação à família, em reconheci  
mento pelo muito que me fizeram;

Ao Professor Doutor ANTONIO CARLOS NEDER  
pela oportunidade que me proporcionou, am  
pliando sobremaneira os horizontes da minha  
vida universitária, pela amizade;

...dedico-lhes esse  
trabalho.

Ao meu mestre, orientador e amigo  
Professor Doutor MINORU SAKATE, a quem  
devo meus ensinamentos, pela sua va  
liosa assistência, estímulo e dedica  
ção,

... o meu reconhecimento.

A meus irmãos EDILSON, CANDINHA, GLICIA, MARCOS, LOURENÇO, RITA DE CÁSSIA, cunhada LE NIRA e particularmente ao meu cunhado RUY, o qual possibilitou a minha manutenção no início do Curso, sem a qual não teria concluído esse trabalho;

A ZEZÉ, pela compreensão, incentivo e companhia,

... ofereço esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Deixo aqui o melhor dos meus agradecimentos a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, e em especial:

à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, a quem devo a minha formação profissional;

à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pelo Curso de Pós-Graduação;

aos Docentes da Disciplina de Farmacologia do Campus Universitário de Botucatu da UNESP, pela valiosa orientação nos passos iniciais da minha carreira universitária;

aos Professores da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP, pelos ensinamentos e amizade com que me distinguiram;

a todos os colegas do Curso de Pós-Graduação, particularmente aos Professores FLÁVIO RIBEIRO DOS SANTOS e THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, pela constante ajuda e solidariedade;

aos Professores da Disciplina de Patologia Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Drs. ASCENDINO HENRIQUES DE ALMEIDA JÚNIOR, UOSTON HOLDER DA SILVA e LEÃO PEREIRA PINTO, pelo incentivo, pela ajuda, pela amizade que sempre me deram;

ao Sr. RUY VIEIRA DE MORAES, Técnico em Computação do Departamento de Bioestatística do Campus Universitário de Botucatu da UNESP, pela avaliação estatística deste trabalho;

à Sra. CLEO ZANOTTO LOPES DE SOUZA, funcionária da Disciplina de Farmacologia do Campus Universitário de Botucatu, pelo auxílio na parte experimental;

à Professora ANNA CÉLIA PASCOLAT HELLMEISTER, da Universidade Metodista de Piracicaba, pela revisão gramatical;

à Sra. IVANY DO CARMO GUIDOLIN GEROLA, Bibliotecária Chefe da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP, pela revisão bibliográfica;

ao Sr. ULYSSES DE OLIVEIRA MARTINS, pelos serviços datilográficos e elaboração dos gráficos;

à Srta. SÔNIA MARIA APARECIDA SIMIONATO VICTÓRIA, pela montagem e organização dos processos;

aos Srs. ANTONIO CARLOS BENEDITO e MOYSÉS JOSÉ MARIA DA SILVA, funcionários da Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP, pelo auxílio na parte experimental;

ao Sr. SEBASTIÃO RODRIGUES DE BARROS, pelos serviços de impressão e encadernação deste trabalho.

<u>CONTEÚDO</u>	Página
I - INTRODUÇÃO .....	01
II - MATERIAL E MÉTODO	
1 - ANIMAIS UTILIZADOS .....	03
2 - DROGAS E SOLUÇÕES UTILIZADAS .....	03
3 - PREPARAÇÃO DO ÍLIO ISOLADO DE COBAIO E REGISTRO DAS CONTRAÇÕES .....	05
4 - DETERMINAÇÃO DA OSMOLARIDADE DAS SOLUÇÕES NUTRIENTES .....	06
Quadro 1 .....	07
Quadro 2-A .....	08
Quadro 2-B .....	09
Quadro 2-C .....	10
5 - SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA .....	11
6 - AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS .....	12
III - RESULTADOS	
Grupo 1 - INFLUÊNCIA DE AGENTES OSMÓTICO SOBRE A ATIVIDADE DEPRESSORA DA PROCAÍNA NAS CONTRAÇÕES DO ÍLIO ISOLADO DE COBAIO, PRODUZIDAS PELA ACETILCOLINA .....	14
Figura 1 .....	15
Tabela 1 .....	16
Gráfico 1 .....	17
Figura 1-A .....	18
Tabela 1-A .....	19
Gráfico 1-A .....	20

Grupo 2 - INFLUÊNCIA DE AGENTES OSMÓTICOS <u>SO</u> BRE A ATIVIDADE DEPRESSORA DA <u>XILO</u> <u>CAÍNA</u> NAS CONTRAÇÕES DO ÍLEO <u>ISOLA</u> DO DE COBAIO, PRODUZIDAS PELA <u>ACE</u> TILCOLINA .....	21
Figura 2 .....	22
Tabela 2 .....	23
Gráfico 2 .....	24
Figura 2-A .....	25
Tabela 2-A .....	26
Gráfico 2-A .....	27
Grupo 3 - INFLUÊNCIA DE AGENTES OSMÓTICOS <u>SO</u> BRE A ATIVIDADE DEPRESSORA DA <u>PRILO</u> <u>CAÍNA</u> NAS CONTRAÇÕES DO ÍLEO <u>ISOLA</u> DO DE COBAIO, PRODUZIDAS PELA <u>ACE</u> TILCOLINA .....	28
Figura 3 .....	29
Tabela 3 .....	30
Gráfico 3 .....	31
Figura 3-A .....	32
Tabela 3-A .....	33
Gráfico 3-A .....	34
IV - DISCUSSÃO .....	35
V - CONCLUSÕES .....	37
VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	38



## I - INTRODUÇÃO

Estudos iniciais de SAKATE (1972) evidenciaram a participação na hipertonicidade da solução nutriente como um fator capaz de antagonizar a atividade depressora da isoaminila no átrio isolado do cobaio, tendo sido formulada a hipótese da hiperhidratação celular como responsável pela atividade depressora da referida droga, uma vez que, o cloreto de sódio, sacarose, manitol e, parcialmente, a uréia, foram capazes de reverter o efeito depressor da isoaminila.

Estudos semelhantes, relacionando a atividade depressora de drogas no átrio isolado de cobaio e o aumento da osmolaridade da solução nutriente, mostraram que a atividade depressora da metoclopramida (SAKATE & RAMOS, 1972); da canamicina (MENDES & Col., 1973); pentobarbital sódico (SAKATE, 1974-a); verapamil (SAKATE, 1974-b); dinitrofenol (SAKATE & Col., 1976-a) e pipazetato (SAKATE & Col., 1977) eram antagonizados pela solução nutriente hiperosmótica, mostrando que o antagonismo "osmótico" não é específico para a atividade depressora da isoaminila.

Embora na preparação frênico-diafragmático isolado de ratos e camundongos os agentes osmóticos não tenham antagonizados os efeitos depressores da propericiazina (SAKATE & PEREIRA, 1975-a) e da isoaminila (SAKATE & PEREIRA, 1975-b), na musculatura lisa intestinal, conhecida como preparação de íleo isolado de cobaio e utilizando o método de dose-resposta cumulativa, foi observado o antagonismo das atividades depressoras de drogas por agentes osmóticos como cloreto de sódio, sacarose e manitol e, com menor frequência, a uréia. Assim, a atividade depressora da isoaminila foi antagonizada pelo cloreto de sódio, sacarose e manitol, não sendo antagonizado pela uréia, quando o agente

espasmogênico utilizado foi o cloreto de bário (HERMES, 1976), a acetilcolina (BARRÓS, 1976), a nicotina (SAKATE & Col., 1973-a) e a histamina (SAKATE & Col., 1973-b).

Utilizando-se a mesma metodologia no íleo de isolado de cobaio, verificou-se que os agentes osmóticos eram capazes de antagonizar também a atividade depressora de outras drogas, como a papaverina, quando o antagonista era a histamina (SAKATE & Col., 1973-b), com a metoclopramida, quando o antagonista era a acetilcolina (SAKATE & Col., 1976-b).

Através do registro da pressão arterial e do eletrocardiograma, verificou-se que o manitol hipertônico, era capaz de reverter os efeitos cardiovasculares da quinidina em cães anestesiados com pentobarbital sódico e mantidos em respiração artificial (LEMÔNICA & SAKATE, 1976).

Em vista dos conhecimentos acima apresentados, procurou-se, no presente trabalho, verificar a influência da solução nutriente hipertônica sobre a atividade depressora de anestésicos locais (*Procaina*, *Xilocaina* e *Prilocaina*) no íleo de cobaio, utilizando-se a acetilcolina como antagonista e o método da curva dose-resposta cumulativa.

## II - MATERIAL E MÉTODO

### 1 - ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados 22 (vinte e dois) cobaios (*cavia porcellus*) Pallas, 1766) de ambos os sexos, pesando em média 472 gramas, fornecidos pelos Biotérios Centrais da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP e do Campus Universitário de Botucatu da UNESP.

### 2 - DROGAS E SOLUÇÕES UTILIZADAS

#### 2.1 - DROGAS UTILIZADAS

- 2.1.1 - Bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) - P.A. A.C.S.  
PM= 84,01 - REAGEN-Quimibrás Ind. Química Ltda
- 2.1.2- Cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$ ) - P.A. PM= 110,99  
Laboratório MERCK Brasil S/A.
- 2.1.3 - Cloreto de magnésio ( $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) PM= 203,33  
Laboratório CARLO ERBA do Brasil S/A.
- 2.1.4 - Cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ) - P.A. PM= 58,45 - Laboratório REAGEN-Quimibrás Ind. Química Ltda.
- 2.1.5 - Cloreto de potássio ( $\text{KCl}$ ) - P.A- PM= 74,56 Laboratório MERCK Brasil S/A.
- 2.1.6 - Cloridrato de Prilocaina a 2% (Citanest) - Laboratório ASTRA Química do Brasil Ltda.
- 2,1,7 - Cloridrato de Procaína a 2% (Procaína) - Laboratório da Organização Farmasil.
- 2.1.8 - Cloridrato de Xilocaína a 2% (Lidocaína)- Laboratório ASTRA Química do Brasil S/A.
- 2.1.9 - Fosfato monossódico ( $\text{PO}_4\text{NaH}$ ) - P.A. A.C.S. 715  
PM= 180,16 - Laboratório Reagentes para Análise ECIBRA.

- 2.1.10- Sacarose ( $C_6H_{12}O_6$ ) - P.A. PM= 342,29- Laborat<sup>o</sup>rio REAGEN-QUIMIBRÁS Ind. Química Ltda.
- 2.1.11- Iodeto de Acetilcolina cristalina nº A-7000 Laborat<sup>o</sup>rio SIGMA-Chemical Company, U.S.A. utilizado em soluç<sup>o</sup>es de 10 e 100 mcg/ml.
- 2.1.12- Uréia cristais ( $NH_2CONH_2$ ) - P.A. PM= 60,059 J. T. BAKER-Divis<sup>o</sup>es Richardson Merrel - MOURA BRASIL Química Farmacêutica S/A.

## 2.2 - SOLUÇ<sup>o</sup>ES UTILIZADAS

### 2.2.1 - Soluç<sup>o</sup>es nutriente de Tyrode

A soluç<sup>o</sup>es de Tyrode apresentava a seguinte composiç<sup>o</sup>es:

- cloreto de s <sup>o</sup> dio .....	8,0 g
- cloreto de pot <sup>o</sup> ssio .....	0,2 g
- cloreto de c <sup>o</sup> lcio .....	0,2 g
- cloreto de magn <sup>o</sup> sio .....	0,1 g
- bicarbonato de s <sup>o</sup> dio .....	1,0 g
- fosfato monoss <sup>o</sup> dico .....	0,05 g
- dextrose .....	1,0 g
- <u>gua destilada q.s.p.</u> .....	1.000 ml

de soluç<sup>o</sup>es.

### 2.2.2 - Soluç<sup>o</sup>es hipert<sup>o</sup>nicas

Para o aumento da osmolaridade da soluç<sup>o</sup>es nutriente foram utilizadas, para 15 ml de soluç<sup>o</sup>es de Tyrode, as seguintes soluç<sup>o</sup>es hipert<sup>o</sup>nicas:

#### 2.2.2.1 - CLORETO DE S<sup>o</sup>DIO, em soluç<sup>o</sup>es aquosa a 30%.

Foram utilizados 0,2 ml para elevar a concentraç<sup>o</sup>es de cloreto de s<sup>o</sup>dio em 0,5 vezes a sua concentraç<sup>o</sup>es normal na soluç<sup>o</sup>es de Tyrode.

2.2.2.2 - SACAROSE, foi utilizado 0,7 g para o volume do banho (15 ml) com a finalidade de elevar a atividade osmótica da solução nutriente equivalente ao tratamento realizado com o cloreto de sódio.

2.2.2.3 - URÉIA, em solução aquosa a 31,2%. Foi utilizado 0,4 ml para elevar a atividade osmótica da solução nutriente.

### 3 - PREPARAÇÃO DO ÍLEO ISOLADO DE COBAIO E REGISTRO DAS CONTRAÇÕES

Os animais foram sacrificados com pancada na nuca e, a seguir, eram esgorjados. A cavidade abdominal era, então, aberta e um segmento de íleo com mais ou menos 10 cm de comprimento era retirado e colocado numa cubeta de vidro contendo solução de Tyrode e oxigenado por bomba de aerificação. Imediatamente, após isolado de suas conexões e retirado o conteúdo intestinal, foi utilizado um segmento, de aproximadamente 3 cm de comprimento, o qual era fixado por uma das extremidades a uma alça de vidro colocada em banho para estruturas isoladas do tipo Magnus contendo solução de Tyrode oxigenado pelo borbulhamento de ar e, a outra extremidade do íleo era presa por um fio de algodão à extremidade de uma alavanca inter-fixa, isotônica, de inscrição frontal, que inscrevia as contrações do músculo liso no papel esfumado do tambor de quimógrafo. A temperatura do banho era de 37°C e o volume inicial do mesmo era de 15 ml. No mesmo grupo experimental os volumes iniciais da solução de Tyrode foram sempre constantes.

### 4 - DETERMINAÇÃO DA OSMOLARIDADE DAS SOLUÇÕES NUTRIENTES

A determinação da osmolaridade da solução nutrien

te de Tyrode, antes e após os diversos tratamentos por agentes osmóticos ou por anestésicos locais (*Procaina*, *Xilocaina* e *Prilocaina*) foi realizada em amostras de 0,2 ml em Osmômetro Osmette, modelo 2007, calibrado em solução de cloreto de sódio a 100 e 500 mOsm/kg de água para amostras de 0,2 ml.

Como os tratamentos hiperosmóticos realizados foram os mesmos dentro de cada grupo experimental, a determinação da variação da osmolaridade da solução nutriente foi realizada em uma amostra padrão onde se utilizou os mesmos volumes de solução nutriente utilizados nas experiências, sendo adicionados, a esta solução, volumes da solução de agentes osmóticos na ausência e na presença dos anestésicos locais (*Procaina*, *Xilocaina* e *Prilocaina*). Os resultados encontrados são apresentados nos Quadros 1, 2A, 2B e 2C.

QUADRO 1 - Variação da osmolaridade em mOsm/Kg de água da solução nutriente de Ty rode, antes e depois da adição de AGENTES OSMÓTICOS.

<u>CLORETO DE SÓDIO 4,0 mg/ml</u>		
	<u>ANTES</u>	<u>DEPOIS</u>
mOsm	250,0	360,0

<u>SACAROSE 46,7 mg/ml</u>		
	<u>ANTES</u>	<u>DEPOIS</u>
mOsm	250,0	378,0

<u>URÉIA 8,3 mg/ml</u>		
	<u>ANTES</u>	<u>DEPOIS</u>
mOsm	250,0	400,0

QUADRO 2-A - Variação da osmolaridade em mOsm/kg de água da solução de Tyrode produzida pelo acréscimo de PROCAÍNA e PROCAÍNA mais AGENTES OSMÓTICOS.

PROCAÍNA em mcg/ml + CLORETO DE SÓDIO em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>53,3 + 0,0</u>	<u>53,3 + 4,0</u>
mOsm	250,0	246,0	340,0
PROCAÍNA em mcg/ml + SACAROSE em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>53,3 + 0,0</u>	<u>53,3 + 46,7</u>
mOsm	250,0	246,0	380,0
PROCAÍNA em mcg/ml + URÉIA em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>53,3 + 0,0</u>	<u>53,3 + 8,3</u>
mOsm	250,0	246,0	402,0



QUADRO 2-B - Variação da osmolaridade em mOsm/kg de água da solução de Tyrode produzida pelo acréscimo de XILOCAÍNA e XILOCAÍNA mais AGENTES OSMÓTICOS.

XILOCAÍNA em mcg/ml + CLORETO DE SÓDIO em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>426,6 + 0,0</u>	<u>426,6 + 4,0</u>
mOsm	263,0	267,0	370,0
XILOCAÍNA em mcg/ml + SACAROSE em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>426,6 + 0,0</u>	<u>426,6 + 46,7</u>
mOsm	263,0	267,0	406,0
XILOCAÍNA em mcg/ml + URÉIA em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>426,6 + 0,0</u>	<u>426,6 + 8,3</u>
mOsm	263,0	267,0	403,0

QUADRO 2-C - Variação da osmolaridade em mOsm/kg de água da solução de Tyrode produzida pelo acréscimo de PRILOCAÍNA e PRILOCAÍNA mais AGENTES OSMÓTICOS.

PRILOCAÍNA em mcg/ml + CLORETO DE SÓDIO em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>106,6 + 0,0</u>	<u>106,6 + 4,0</u>
mOsm	247,0	263,0	344,0
PRILOCAÍNA em mcg/ml + SACAROSE em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>106,6 + 0,0</u>	<u>106,6 + 46,7</u>
mOsm	247,0	263,0	432,0
PRILOCAÍNA em mcg/ml + URÉIA em mg/ml			
	<u>0,0 + 0,0</u>	<u>106,6 + 0,0</u>	<u>106,6 + 8,3</u>
mOsm	247,0	263,0	398,0

## 5 - SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA

Para a obtenção da curva dose-resposta cumulativa com acetilcolina no íleo isolado de cobaio foi utilizado o método semelhante àquele utilizado por VAN ROSSUN (1963) e TAKAGANAGI (1968). Foram adicionados ao banho, contendo 15 ml de solução nutriente e o segmento de íleo isolado de cobaio, volumes crescentes da solução de iodeto de acetilcolina sem lavagens intermediárias, e, as amplitudes das contrações correspondentes foram transformadas em percentagem da resposta máxima da curva controle, ou seja, aquela obtida em solução de Tyrode normal.

Na apresentação dos resultados, as várias concentrações crescentes de acetilcolina foram expressas em concentração mMolar de acetilcolina base (Tabelas) e na forma de log mMolar (Gráficos). Para cálculo destas concentrações, foram considerados os volumes iniciais do banho e os volumes das soluções de iodeto de acetilcolina adicionados. Os volumes das soluções de anestésicos locais ou de agentes osmóticos adicionados não foram considerados, uma vez que nas experiências piloto não apresentaram variação significativa a nível de efeito máximo.

Para cada experimento as curvas dose-respostas foram obtidas na seguinte seqüência:

- a) controle;
- b) na presença de anestésico local;
- c) na presença de anestésico local mais cloreto de sódio;
- d) na presença de anestésico local mais sacarose;
- e) na presença de anestésico local mais uréia;
- f) na presença de cloreto de sódio;
- g) na presença de sacarose, e
- h) na presença de uréia.

Conforme o anestésico local utilizado, as experiências foram divididas em três grupos:

#### 5.1 - EXPERIÊNCIAS COM PROCAÍNA

Foram realizados 8 (oito) experimentos utilizando-se o Cloridrato de Procaína na concentração final de 53,3 mcg/ml.

#### 5.2 - EXPERIÊNCIAS COM XILOCAÍNA

Foram realizados 6 (seis) experimentos utilizando-se o Cloridrato de Xilocaína na concentração final de 426,6 mcg/ml.

#### 5.3 - EXPERIÊNCIAS COM PRILOCAÍNA

Foram realizados 8 (oito) experimentos utilizando-se o Cloridrato de Prilocaína na concentração final de 106,6 mcg/ml.

### 6 - AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Os vários pontos da curva foram estudados através da análise de variância em blocos ao acaso, onde os tratamentos foram representados pelos anestésicos locais e pelos agentes osmóticos.

A análise foi efetuada com os dados transformados, através da relação  $y = \log(x+100)$ , o que visa homogeneizar a variância. Os resultados foram testados ao nível de significância de 5% (cinco por cento) após o que efetuou-se a classificação dos tratamentos através do Teste de Tuckey que possibilitou o contraste entre as médias.

Por outro lado, visando unicamente evidenciar melhor os resultados dos vários tratamentos, foram elaborados gráficos nos quais os resultados foram apresentados como a média das percentagens em relação ao efeito máximo da

curva controle para cada um dos pontos testados. Como os dados iniciais foram tomados em percentagem do efeito máximo, usou-se a transformação  $y = \text{arc. sen. da raiz quadrada de } y/100$ , com vistas à determinação do desvio padrão (Tabelas).

### III - RESULTADOS

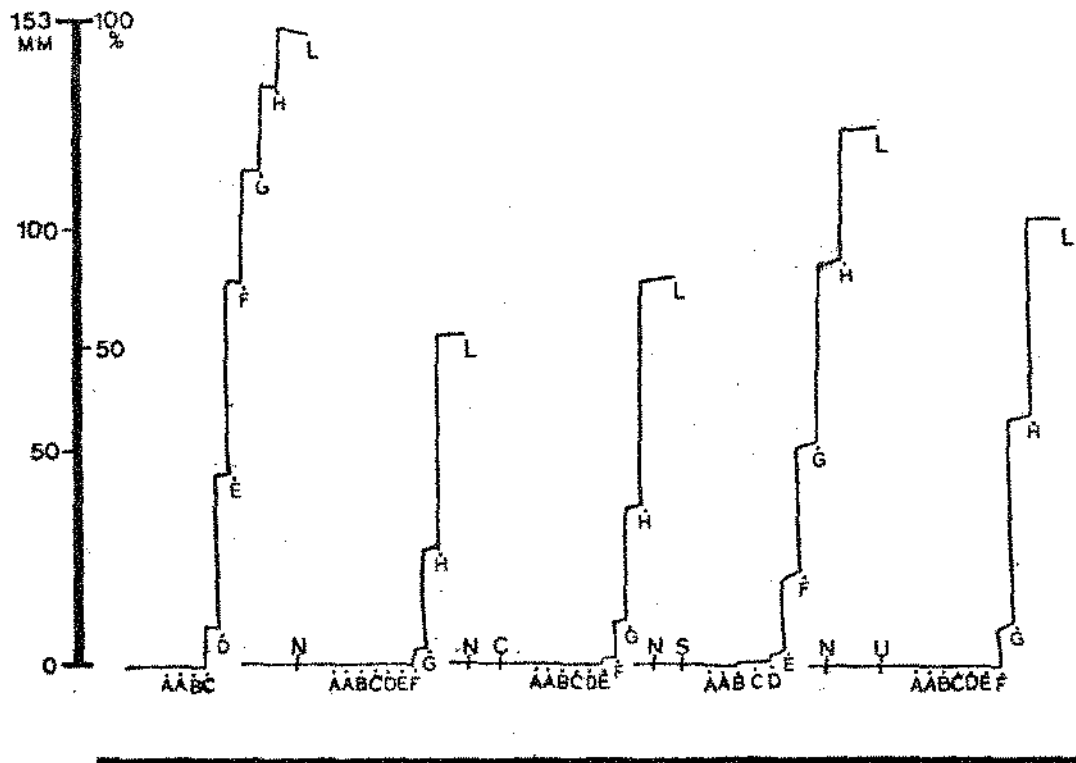
#### Grupo 1 - INFLUÊNCIA DE AGENTES OSMÓTICOS SOBRE A ATIVIDADE DE DEPRESSORA DA PROCAÍNA NAS CONTRAÇÕES DO ÍLEO ISOLADO DE COBAIO PRODUZIDAS PELA ACETILCOLINA.

Nas curvas dose-resposta cumulativa, produzida pela acetilcolina, a Procaína na concentração de 53,3 mcg/ml promoveu depressão da ordem de 40% (quarenta por cento) em relação à resposta máxima. Os agentes osmóticos utilizados, cloreto de sódio 4,0 mg/ml, sacarose 46,7 mg/ml e uréia 8,3 mg/ml, diminuíram, em média, a atividade depressora da Procaína para 25,0, 28,9 e 7,5%, respectivamente. A análise de variância, entretanto, não evidenciou significância a nível de 0,05, muito embora, os resultados, a nível do efeito máximo em alguns pontos intermediários da curva, tenham-se mostrado significantes.

Os resultados deste grupo encontram-se ilustrados na Figura 1 e as médias de 8 (oito) experiências realizadas, na Tabela 1 e Gráfico 1.

Quando foram comparados os resultados da curva controle contra as curvas obtidas com os agentes osmóticos, não houve variação significativa, evidenciando que, os agentes osmóticos em si não alteram a resposta do íleo isolado de cobaio à acetilcolina. Os resultados deste grupo de experiências podem ser observados na Figura 1-A, Tabela 1-A e Gráfico 1-A.

FIGURA 1 - Influência do cloreto de sódio (C), sacarose (S) e uréia (U) hiperosmóticos sobre a atividade depressora da PROCAÍNA (N) na curva do se-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no íleo isolado de cobaia.



Banho contendo 15 ml de solução de Tyrode a 37°C oxigenado pelo borbulhamento de ar. Em A;B;...;E;F, foram adicionados ao banho, respectivamente 0,02;0,04;...;0,32;0,64ml de iodeto de acetilcolina 10 mcg/ml e em G;H, 0,13 e 0,26 ml de iodeto de acetilcolina 100 mcg/ml.  
 Cloridrato de PROCAÍNA (N) 53,3 mcg/ml; cloreto de sódio (C) 4,0 mg/ml; sacarose (S) 46,7 mg/ml e uréia (U) 8,3 mg/ml  
 L = lavagem da preparação.

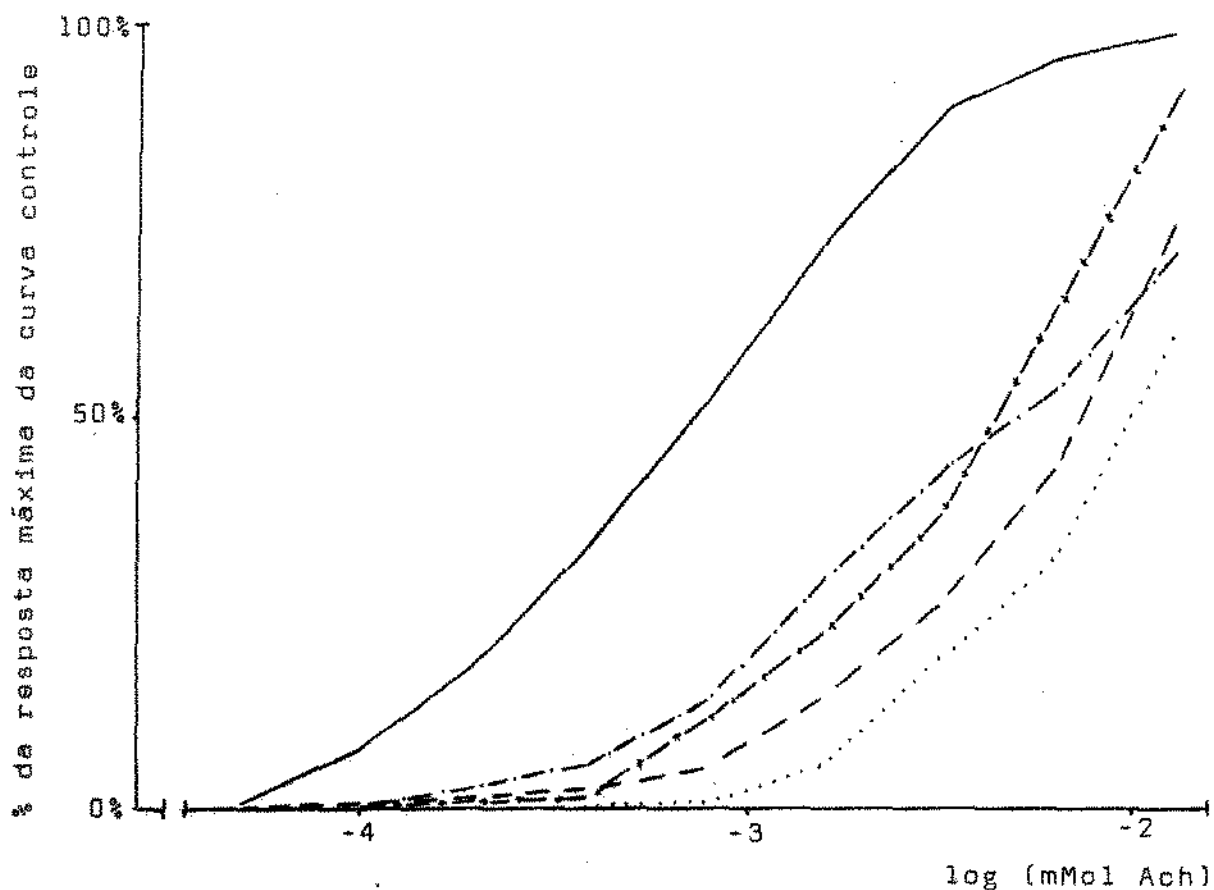
TABELA 1 - Influência de AGENTES OSMÓTICOS, Cloreto de sódio (C), Sacarose (S) e Uréia (U), sobre a atividade depressora da PROCAÍNA (N) na curva dose-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no íleo isolado de cobaio. Valores em % (percentagem) na resposta máxima da curva controle. Média de 8 (oito) experimentos - 1 desvio padrão.

Ach mMolar	CONTROLE	PROCAÍNA 53,3mcg/ml	PROCAÍNA 53,3 mcg/ml		
			NaCl 4,0 mg/ml	Sacarose 46,7 mg/ml	Uréia 8,9 mg/ml
$4,88 \cdot 10^{-5}$	0,9 <sup>±</sup> 0,9	0,0 <sup>±</sup> 0,0	0,0 <sup>±</sup> 0,0	0,3 <sup>±</sup> 0,3	0,0 <sup>±</sup> 0,0
$9,76 \cdot 10^{-5}$	7,5 <sup>±</sup> 6,5	0,0 <sup>±</sup> 0,0	0,7 <sup>±</sup> 0,7	1,0 <sup>±</sup> 1,0	0,0 <sup>±</sup> 0,0
$1,95 \cdot 10^{-4}$	19,0 <sup>±</sup> 14,7	0,0 <sup>±</sup> 0,0	1,1 <sup>±</sup> 1,1	2,6 <sup>±</sup> 2,7	0,1 <sup>±</sup> 0,1
$3,90 \cdot 10^{-4}$	33,4 <sup>±</sup> 17,0	0,0 <sup>±</sup> 0,0	2,3 <sup>±</sup> 2,2	4,1 <sup>±</sup> 5,0	1,8 <sup>±</sup> 1,1
$7,81 \cdot 10^{-4}$	52,9 <sup>±</sup> 13,5 <sup>*2</sup>	0,3 <sup>±</sup> 0,2	5,2 <sup>±</sup> 3,7	13,9 <sup>±</sup> 9,3	11,0 <sup>±</sup> 7,8
$1,56 \cdot 10^{-3}$	73,5 <sup>±</sup> 5,7 <sup>*2,3</sup>	5,8 <sup>±</sup> 4,8	14,2 <sup>±</sup> 8,1	29,2 <sup>±</sup> 16,1	22,7 <sup>±</sup> 5,4
$3,12 \cdot 10^{-3}$	89,7 <sup>±</sup> 3,4 <sup>*2</sup>	19,5 <sup>±</sup> 13,2	26,3 <sup>±</sup> 14,3	43,6 <sup>±</sup> 24,7	37,9 <sup>±</sup> 21,1
$6,25 \cdot 10^{-3}$	96,5 <sup>±</sup> 10,6 <sup>*2</sup>	32,0 <sup>±</sup> 12,0	43,7 <sup>±</sup> 5,9	53,7 <sup>±</sup> 26,2	64,8 <sup>±</sup> 6,1
$1,25 \cdot 10^{-2}$	100,0 <sup>±</sup> 0,0	60,7 <sup>±</sup> 3,9	75,0 <sup>±</sup> 3,9	71,1 <sup>±</sup> 11,3	92,5 <sup>±</sup> 3,4

\* significativo a nível de 0,05 em relação à coluna assinalada

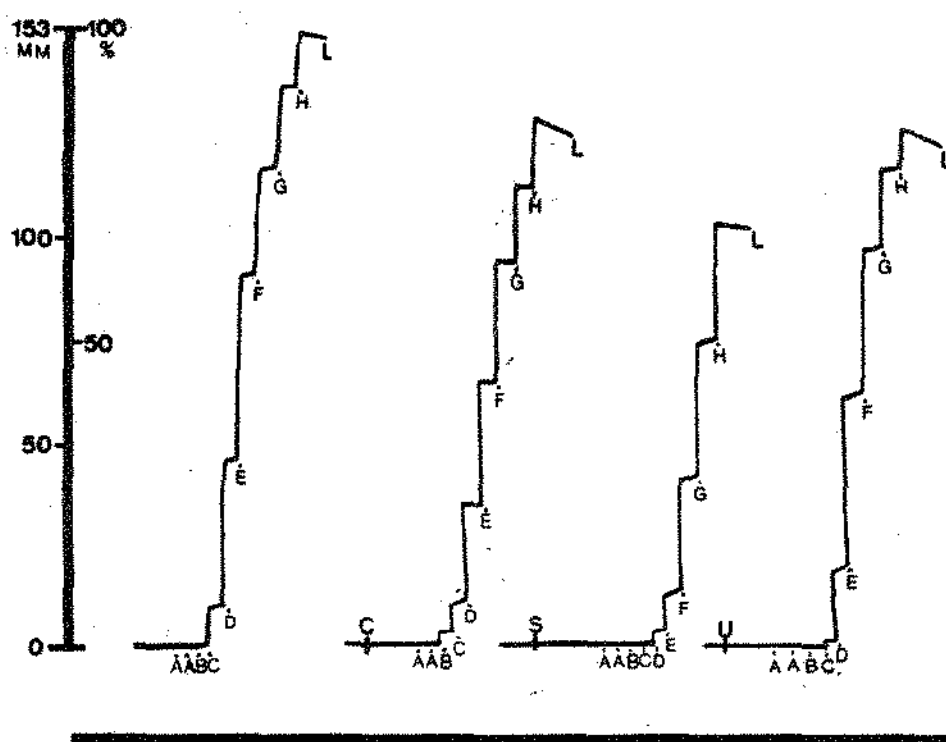


GRÁFICO 1 - Variações Médias das curvas dose-respostas cumulativas obtidas com Acetilcolina no íleo isolado de cobaio. Influência da PROCAÍNA e PROCAÍNA mais AGENTES OSMÓTICOS. Médias de 8 (oito) experimentos.



- Controle
- ..... Procaína 53,3 mcg/ml
- - - Procaína 53,3 mcg/ml + Cloreto de Sódio 4,0 mg/ml
- · - Procaína 53,3 mcg/ml + Sacarose 46,7 mg/ml
- · · Procaína 53,3 mcg/ml + Uréia 8,3 mg/ml

FIGURA 1A - Influência do cloreto de sódio (C), sacarose (S) e uréia (U) hiperosmóticos na curva dose resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no fíleo isolado de cobaio.

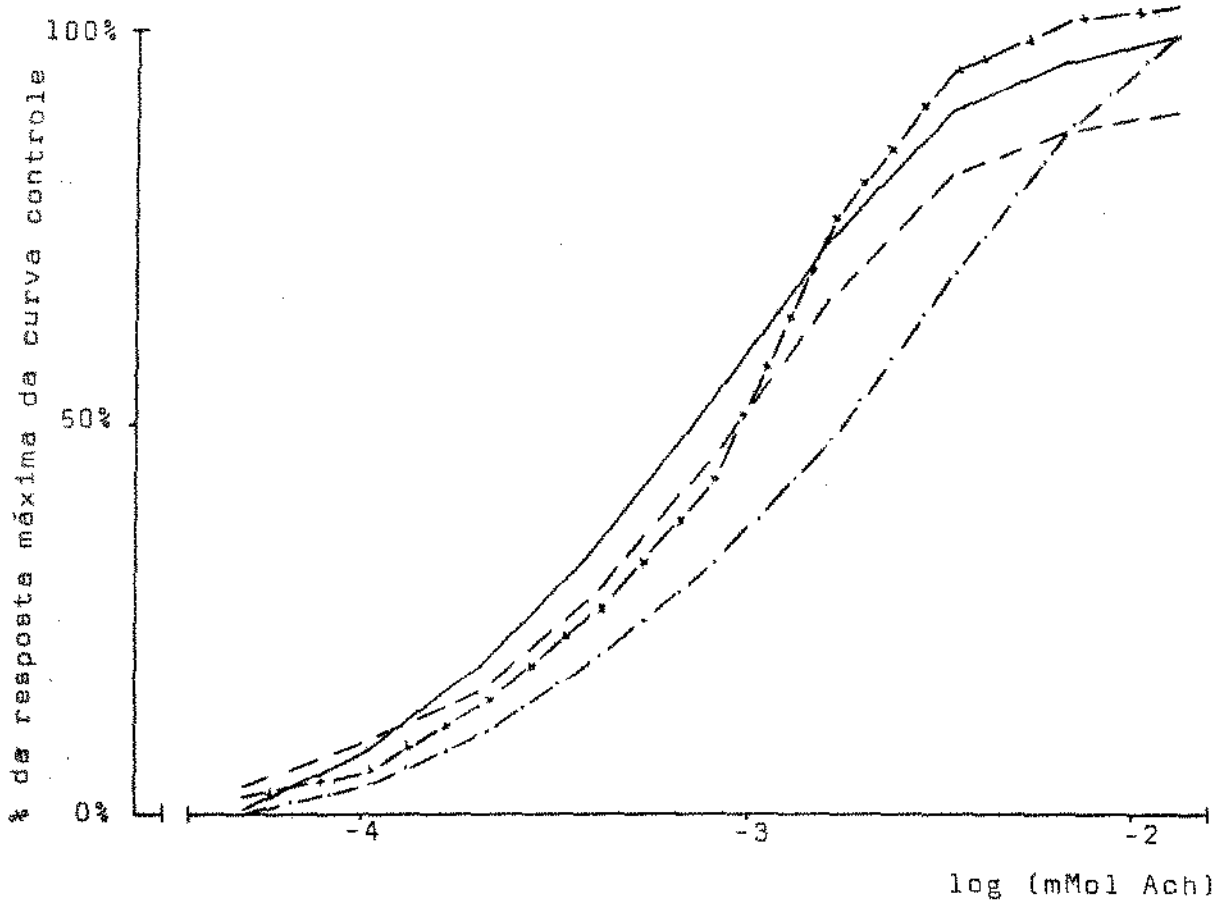


Banho contendo 15 ml de solução de Tyrode a 37<sup>o</sup>C oxigenado pelo borbulhamento de ar. Em A;B;...E;F, foram adicionados ao banho, respectivamente 0,02;0,04;...),32;0,64 ml de iodeto de acetilcolina 10 mcg/ml, e em G;H, 0,13 e 0,26ml de iodeto de acetilcolina 100 mcg/ml. Cloreto de sódio (C) 4,0 mg/ml; sacarose (S) 46,7 mg/ml e uréia (U) 8,3 mg/ml. L = lavagem da preparação.

TABELA 1-A - Influência de AGENTES OSMÓTICOS, Cloreto de Sódio (C), Sacarose (S) e Uréia (U), sobre a curva dose-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no íleo isolado de cobaio. Valores em % (percentagem) da resposta máxima da curva controle. Média de 8 (oito) experimentos  $\pm$  I desvio padrão referente ao grupo da PROCAÍNA.

Ach mMolar	CONTROLE	NaCl 4,0 mg/ml	Sacarose 46,7 mg/ml	Uréia 8,3 mg/ml
$4,88 \cdot 10^{-5}$	0,9 <sup>+</sup> 0,9	3,6 <sup>+</sup> 2,3	0,5 <sup>+</sup> 0,5	1,3 <sup>+</sup> 1,3
$9,76 \cdot 10^{-5}$	7,5 <sup>+</sup> 6,5	7,8 <sup>+</sup> 5,4	3,1 <sup>+</sup> 2,4	4,4 <sup>+</sup> 3,7
$1,95 \cdot 10^{-4}$	19,0 <sup>+</sup> 14,8	15,4 <sup>+</sup> 8,7	9,8 <sup>+</sup> 6,5	13,6 <sup>+</sup> 11,8
$3,90 \cdot 10^{-4}$	33,4 <sup>+</sup> 17,0	27,5 <sup>+</sup> 9,4	19,2 <sup>+</sup> 12,1	25,3 <sup>+</sup> 17,2
$7,81 \cdot 10^{-4}$	52,9 <sup>+</sup> 13,4	44,9 <sup>+</sup> 8,0	31,8 <sup>+</sup> 18,6	41,8 <sup>+</sup> 19,0
$1,56 \cdot 10^{-3}$	73,5 <sup>+</sup> 5,7	65,5 <sup>+</sup> 6,7	47,0 <sup>+</sup> 17,2	74,8 <sup>+</sup> 12,9
$3,12 \cdot 10^{-3}$	89,7 <sup>+</sup> 3,4	81,1 <sup>+</sup> 10,2	68,3 <sup>+</sup> 15,8	94,7 <sup>+</sup> 6,3
$6,25 \cdot 10^{-3}$	96,5 <sup>+</sup> 0,6	87,7 <sup>+</sup> 12,0	87,7 <sup>+</sup> 8,2	101,6 <sup>+</sup> 2,9
$1,25 \cdot 10^{-2}$	100,0 <sup>+</sup> 0,0	90,2 <sup>+</sup> 9,3	99,9 <sup>+</sup> 2,1	103,1 <sup>+</sup> 2,1

GRÁFICO 1-A - Variações Médias das curvas dose-respostas cumulativas obtidas com Acetilcolina no íleo isolado de cobaio. Influência de AGENTES OSMÓTICOS. Média de 8 (oito) experimentos.



- Controle
- - - Cloreto de sódio 4,0 mg/ml
- · - · Sacarose 46,7 mg/ml
- · - · - Uréia 8,3 mg/ml

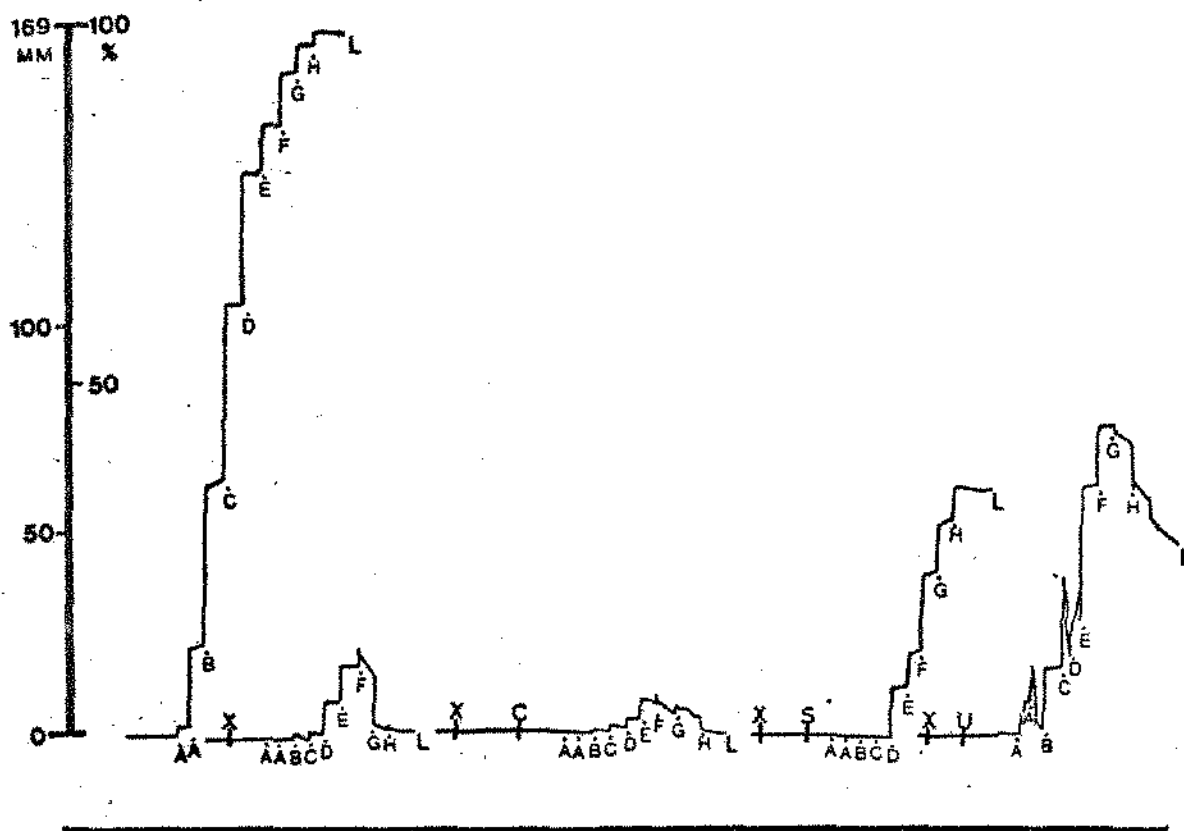
UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Grupo 2 - INFLUÊNCIA DE AGENTES OSMÓTICOS SOBRE A ATIVIDADE DE DEPRESSORA DA XILOCAÍNA NAS CONTRAÇÕES DO ÍLEO ISOLADO DE COBAIO PRODUZIDAS PELA ACETILCOLINA.

A Xylocaína, na concentração de 426,6 mcg/ml, reduziu em média as contrações máximas do íleo isolado de co<sub>baio</sub> em cerca de 78% (setenta e oito por cento). Os agentes osmóticos utilizados, cloreto de sódio 4,0 mg/ml, saca<sub>rose</sub> 46,7 mg/ml e uréia 8,3 mg/ml, não alteraram significativamente a atividade depressora da Xylocaína. Os resultados são ilustrados na Figura 2 e as médias de 6 (seis) experiências, na Tabela 2 e Gráfico 2.

Quando foram comparadas a curva controle contra as curvas que receberam simultaneamente os agentes osmóticos, os resultados não mostraram alteração significativa, conforme se pode observar na Figura 2-A, Tabela 2-A e Gráfico 2-A.

FIGURA 2 - Influência do cloreto de sódio (C), sacarose (S) e uréia (U) hiperosmóticos sobre a atividade depressora da XILOCAÍNA (X) na curva do se-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no fíleo isolado de cobaio.



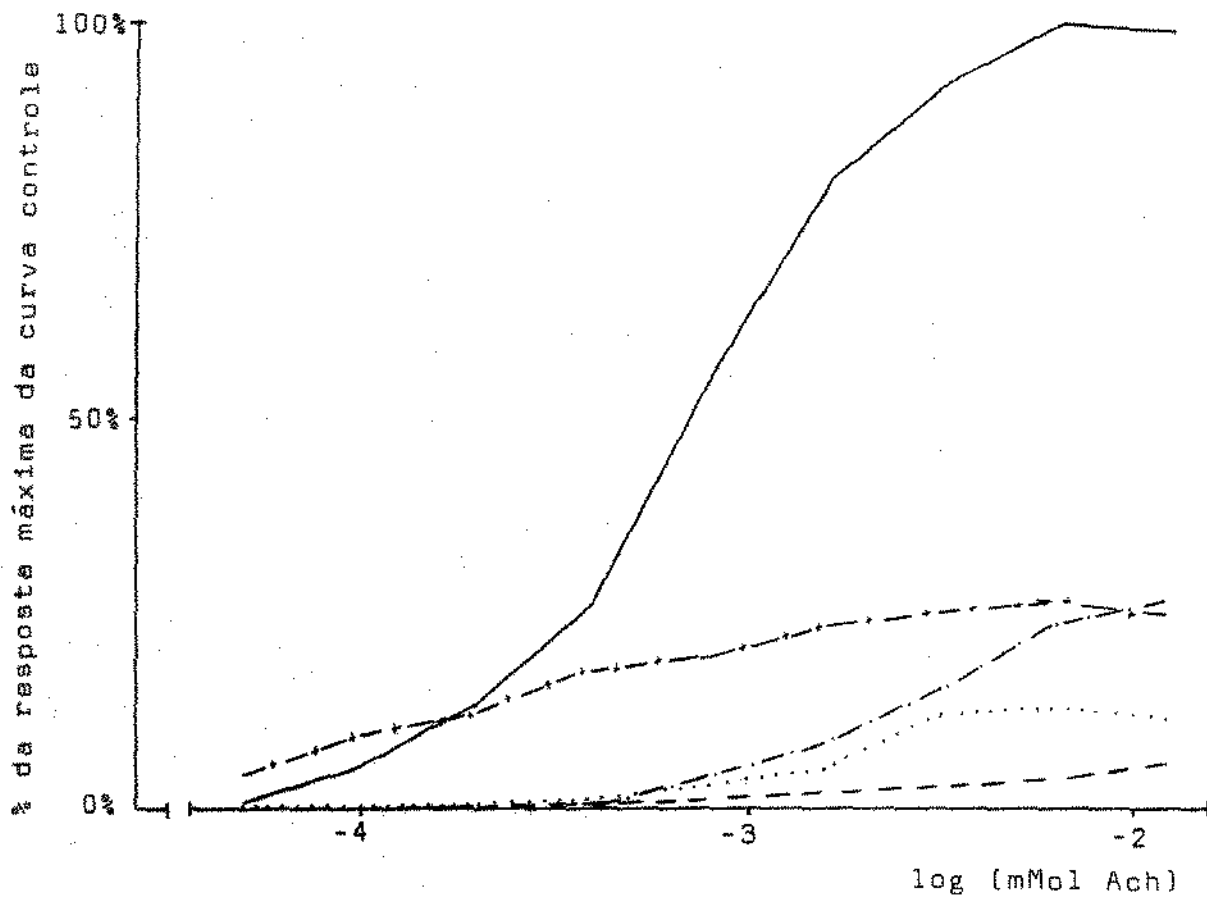
Banho contendo 15 ml de solução de Tyrode a 37<sup>o</sup>C oxigenado pelo borbulhamento de ar. Em A;B;...;E;F, foram adicionados ao banho, respectivamente 0,02; 0,04;...;0,32;0,64 mg/ml de iodeto de acetilcolina 10 mcg/ml e em G;H, 0,13 e 0,26 ml de iodeto de acetilcolina 100 mcg/ml. Cloridrato de XILOCAÍNA (X) 426,6 mcg/ml; cloreto de sódio (C) 4,0 mg/ml; sacarose (S) 46,7 mg/ml e uréia (U) 8,3mg/ml L= lavagem da preparação.

TABELA 3 - Influência de AGENTES OSMÓTICOS, Cloreto de sódio (C), Sacarose (S) e Uréia (U), sobre a atividade depressora da XILOCAÍNA (X) na curva dose-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no íleo iso lado de cobaio. Valores em % (percentagem) da resposta máxima da curva controle. Média de 6 (seis) experimentos - 1 desvio padrão.

Ach mMolar	CONTROLE	XILOCAÍNA	XILOCAÍNA 426,6 mcg/ml		
		426,6mcg/ml	NaCl 4,0 mg/ml	Sacarose 46,7 mg/ml	Uréia 8,3 mg/ml
$4,88 \cdot 10^{-5}$	0,6 <sup>±</sup> 0,5	0,3 <sup>±</sup> 0,3	0,0 <sup>±</sup> 0,0	0,0 <sup>±</sup> 0,0	4,2 <sup>±</sup> 4,5
$9,76 \cdot 10^{-5}$	5,5 <sup>±</sup> 4,6	0,3 <sup>±</sup> 0,3	0,0 <sup>±</sup> 0,0	0,0 <sup>±</sup> 0,0	8,9 <sup>±</sup> 7,6
$1,95 \cdot 10^{-4}$	13,5 <sup>±</sup> 11,1	0,4 <sup>±</sup> 0,4	0,1 <sup>±</sup> 0,1	0,0 <sup>±</sup> 0,0	12,7 <sup>±</sup> 12,3
$3,90 \cdot 10^{-4}$	26,4 <sup>±</sup> 13,7	0,7 <sup>±</sup> 0,6	0,2 <sup>±</sup> 0,2	0,0 <sup>±</sup> 0,0	17,1 <sup>±</sup> 19,3
$7,81 \cdot 10^{-4}$	55,8 <sup>±</sup> 6,0	2,6 <sup>±</sup> 1,6	0,4 <sup>±</sup> 0,4	3,1 <sup>±</sup> 2,3	19,5 <sup>±</sup> 27,3
$1,56 \cdot 10^{-3}$	<sup>*2,3,4</sup> 80,9 <sup>±</sup> 2,1	4,9 <sup>±</sup> 3,1	1,4 <sup>±</sup> 1,0	8,3 <sup>±</sup> 5,9	23,5 <sup>±</sup> 35,8
$3,12 \cdot 10^{-3}$	<sup>*2,3,4</sup> 93,0 <sup>±</sup> 2,2	11,1 <sup>±</sup> 4,8	2,1 <sup>±</sup> 1,3	15,6 <sup>±</sup> 10,4	25,8 <sup>±</sup> 36,7
$6,25 \cdot 10^{-3}$	<sup>*2,3,4,5</sup> 100,6 <sup>±</sup> 1,2	12,9 <sup>±</sup> 6,5	3,5 <sup>±</sup> 1,7	23,3 <sup>±</sup> 18,7	26,4 <sup>±</sup> 36,0
$1,25 \cdot 10^{-2}$	<sup>*2,3,4,5</sup> 100,0 <sup>±</sup> 0,0	11,3 <sup>±</sup> 4,5	5,7 <sup>±</sup> 4,9	26,8 <sup>±</sup> 23,7	25,5 <sup>±</sup> 35,6

\* significativa a nível de 0,05 em relação às colunas assinaladas

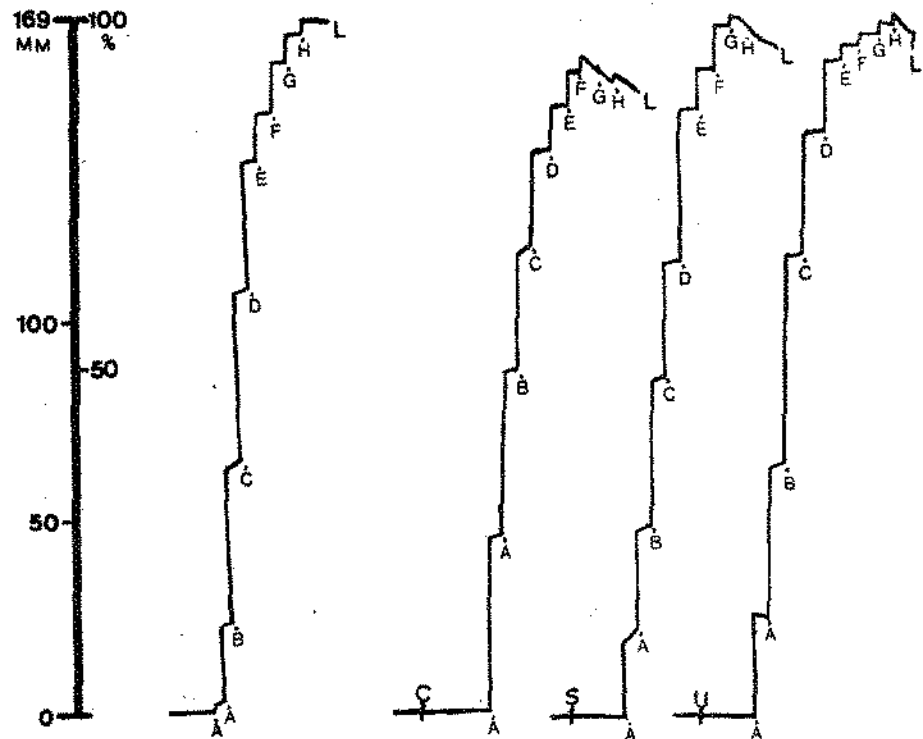
GRÁFICO 2 - Variações Médias das curvas dose-respostas cumulativas obtidas com Acetilcolina no íleo isolado de cobaio. Influência da XILOCAÍNA e XILOCAÍNA mais AGENTES OSMÓTICOS. Médias de 6 (seis) experimentos.



- Controle
- ..... Xilocaína 426,6 mcg/ml
- - - Xilocaína 426,6 mcg/ml + Cloreto de sódio 4,0 mg/ml
- · - Xilocaína 426,6 mcg/ml + Sacarose 46,7 mg/ml
- · · · Xilocaína 426,6 mcg/ml + Uréia 8,3 mg/ml



FIGURA 2A - Influência do cloreto de sódio (C), sacarose (S) e uréia (U) hiperosmóticos na curva dose resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no íleo isolado de cobaia.

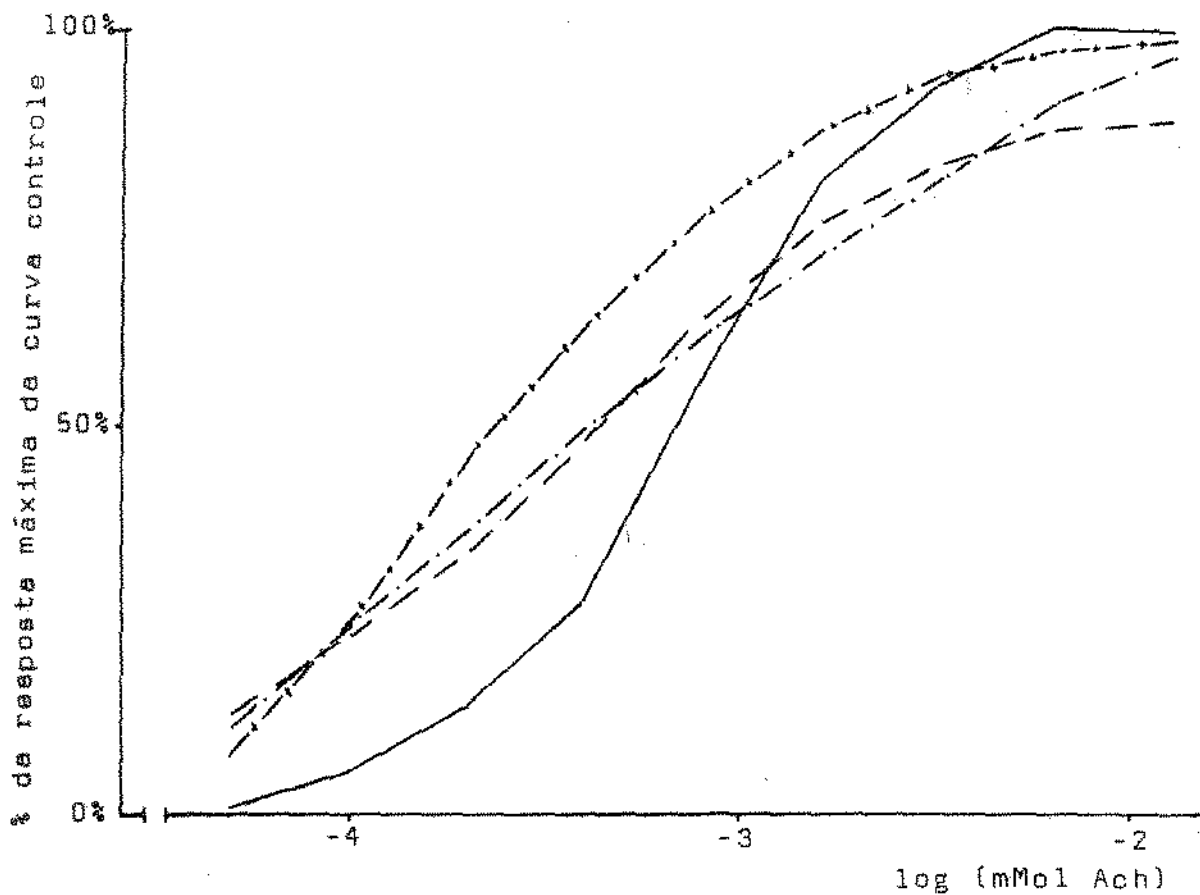


Banho contendo 15 ml de solução de Tyrode a 37<sup>o</sup>C oxigenado pelo borbulhamento de ar. Em A;B; ...E;F, foram adicionado ao banho, respectivamente 0,02;0,04;...0,32;0,64 ml de iodeto de acetilcolina 10 mcg/ml e em G;H, 0,13 e 0,26 ml de iodeto de acetilcolina 100 mcg/ml. Cloreto de Sódio (C) 4,0 mg/ml; sacarose (S) 46,7 mg/ml e uréia (U) 8,3 mg/ml. L \* lavagem da preparação.

TABELA 2-A - Influência de AGENTES OSMÓTICOS, Cloreto de sódio (C), Sacarose (S) e Uréia (U), sobre a curva dose-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no íleo isolado de cobaio. Valores em % (percentagem) da resposta máxima da curva controle. Média de 6 (seis) experimentos  $\pm$  1 desvio padrão referente ao grupo XILOCAINA.

Ach mMolar	CONTROLE	NaCl 4,0 mg/ml	Sacarose 46,7 mg/ml	Uréia 8,3 mg/ml
$4,88 \cdot 10^{-5}$	0,6 <sup>±</sup> 0,5	12,8 <sup>±</sup> 6,1	11,8 <sup>±</sup> 7,3	7,1 <sup>±</sup> 3,8
$9,76 \cdot 10^{-5}$	5,5 <sup>±</sup> 4,6	23,0 <sup>±</sup> 10,9	23,6 <sup>±</sup> 11,7	24,9 <sup>±</sup> 11,5
$1,95 \cdot 10^{-4}$	13,5 <sup>±</sup> 11,1	33,9 <sup>±</sup> 16,4	36,1 <sup>±</sup> 18,0	46,4 <sup>±</sup> 24,4
$3,90 \cdot 10^{-4}$	26,4 <sup>±</sup> 13,7	47,6 <sup>±</sup> 12,9	48,7 <sup>±</sup> 25,9	62,6 <sup>±</sup> 42,7
$7,81 \cdot 10^{-4}$	55,8 <sup>±</sup> 6,0	63,0 <sup>±</sup> 9,4	61,6 <sup>±</sup> 40,4	76,2 <sup>±</sup> 38,9
$1,56 \cdot 10^{-3}$	80,9 <sup>±</sup> 2,1	75,4 <sup>±</sup> 8,6	71,7 <sup>±</sup> 36,6	87,3 <sup>±</sup> 23,1
$3,12 \cdot 10^{-3}$	93,0 <sup>±</sup> 2,2	83,6 <sup>±</sup> 5,9	81,4 <sup>±</sup> 35,0	93,8 <sup>±</sup> 13,7
$6,25 \cdot 10^{-3}$	100,6 <sup>±</sup> 1,2	87,7 <sup>±</sup> 4,5	90,9 <sup>±</sup> 15,8	97,7 <sup>±</sup> 5,4
$1,25 \cdot 10^{-2}$	100,0 <sup>±</sup> 0,0	88,4 <sup>±</sup> 5,8	96,5 <sup>±</sup> 8,2	99,3 <sup>±</sup> 4,8

GRÁFICO 2-A - Variações Médias das curvas dose-respostas cumulativas obtidas com Acetilcolina no íleo isolado de cobaio. Influência de AGENTES OSMÔTICOS. Média de 6 (seis) experimentos.



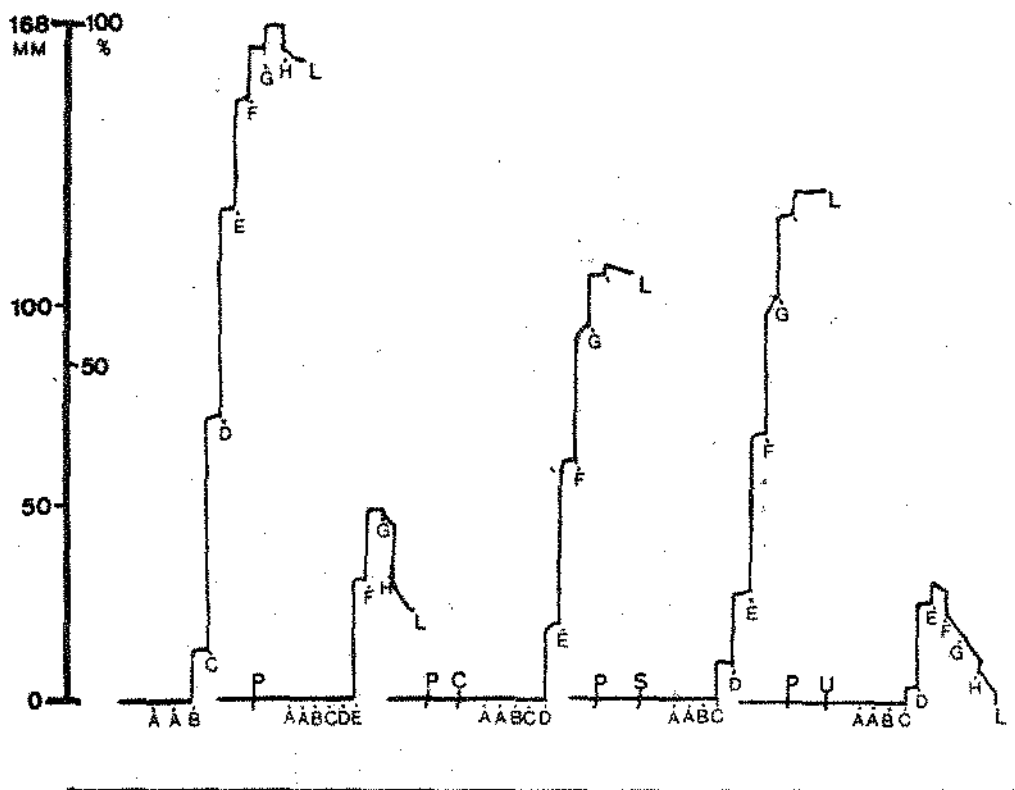
- Controle
- - - Cloreto de sódio 4,0 mg/ml
- · - · Sacarose 46,7 mg/ml
- · · · Uréia 8,3 mg/ml

Grupo 3 - INFLUÊNCIA DE AGENTES OSMÓTICOS SOBRE A ATIVIDADE DE DEPRESSORA DA PRILOCAÍNA NAS CONTRAÇÕES DO ÍLEO ISOLADO DE COBAIO PRODUZIDAS PELA ACETILCOLINA.

A Prilocaina na concentração de 106,6 mcg/ml promoveu depressão da ordem de 70% (setenta por cento) em relação à resposta máxima do íleo isolado de cobaio à acetilcolina. Na presença de agentes osmóticos, cloreto de sódio 4,0 mg/ml, sacarose 46,7 mg/ml e uréia 8,3 mg/ml, as depressões produzidas pela Prilocaina passaram respectivamente a 42,5; 22,4 e 45,4% em média. Embora a nível de 100% da resposta máxima, a contração não tenha sido significativa, a significância estatística de pontos intermediários da curva mostra a participação de agentes osmóticos como capazes de antagonizar o efeito da Prilocaina. A Figura 3 ilustra as experiências realizadas e as médias das 8 (oito) experiências são apresentadas na Tabela 3 e Gráfico 3.

Quando foram comparadas a curva controle contra as curvas obtidas com agentes osmóticos, os resultados não variaram significativamente. Os resultados são ilustrados na Figura 3-A e as médias das 8 (oito) experiências realizadas são apresentadas na Tabela 3-A e Gráfico 3-A.

FIGURA 3 - Influência do cloreto de sódio (C), sacarose (S) e uréia (U) hiperosmóticos sobre a atividade depressora da *PRILOCAINA* (P) na curva dose-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (ACh) no íleo isolado de cobaio.



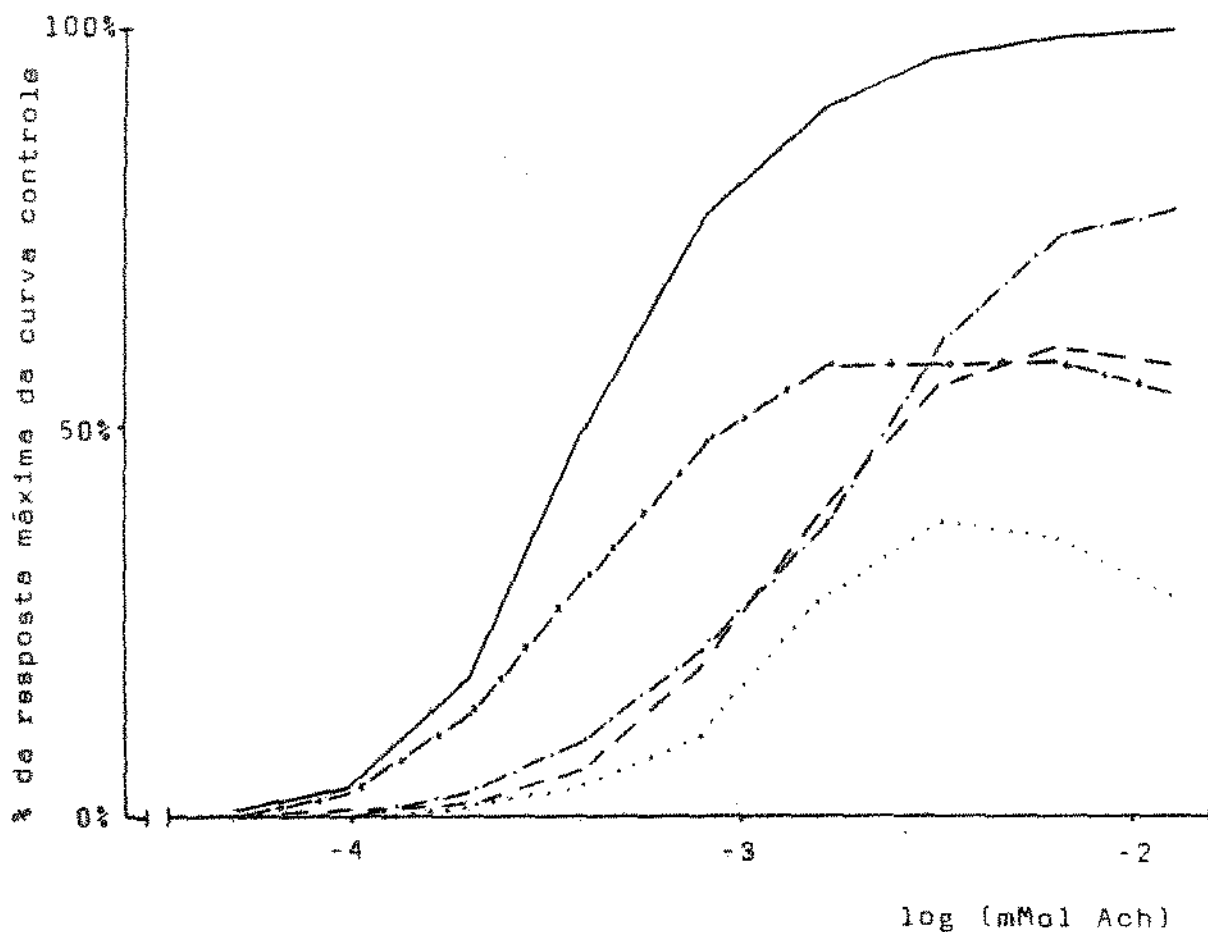
Banho contendo 15 ml de solução de Tyrode a 37<sup>o</sup>C oxigenado pelo borbulhamento de ar. Em A;B;...;E;F, foram adicionados ao banho, respectivamente 0,02;0,04;...;0,32; 0,64 ml de iodeto de acetilcolina 10 mcg/ml e em G;H, 0,13 e 0,26 ml de iodeto de acetilcolina 100 mcg/ml. Cloridrato de *PRILOCAINA* (P) 106,6 mcg/ml; cloreto de sódio (C) 4,0 mg/ml; sacarose (S) 46,7 mg/ml e uréia (U) 8,3 mg/ml. L= lavagem da preparação.

TABELA 3 - Influência de AGENTES OSMÓTICOS, Cloreto de sódio (C), Sacarose (S) e Uréia (U), sobre a atividade depressora da PRILOCAÍNA (P) na curva dose-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no íleo isolado de cobaio. Valores em % (percentagem) da resposta máxima da curva controle. Média de 8 (oito) experimentos  $\pm$  1 desvio padrão.

Ach mMolar	Controle	PRILOCAÍNA 106,6mcg/ml	PRILOCAÍNA 106,6 mcg/ml		
			NaCl 4,0 mg/ml	Sacarose 46,7mg/ml	Uréia 8,3 mg/ml
$4,88 \cdot 10^{-5}$	0,6 <sup>±</sup> 0,6	0,0 <sup>±</sup> 0,0	0,0 <sup>±</sup> 0,0	0,1 <sup>±</sup> 0,1	0,0 <sup>±</sup> 0,0
$9,76 \cdot 10^{-5}$	3,2 <sup>±</sup> 3,0	0,0 <sup>±</sup> 0,0	0,7 <sup>±</sup> 0,7	0,0 <sup>±</sup> 0,0	3,3 <sup>±</sup> 2,6
$1,95 \cdot 10^{-4}$	17,6 <sup>±</sup> 2,7	1,2 <sup>±</sup> 1,2	1,5 <sup>±</sup> 1,5	1,6 <sup>±</sup> 1,4	13,4 <sup>±</sup> 7,6
$3,90 \cdot 10^{-4}$	*2,3,4 48,4 <sup>±</sup> 1,2	3,6 <sup>±</sup> 3,4	5,6 <sup>±</sup> 4,7	9,7 <sup>±</sup> 3,5	30,9 <sup>±</sup> 12,2
$7,81 \cdot 10^{-4}$	*2,3,4 76,5 <sup>±</sup> 0,7	*5 10,0 <sup>±</sup> 5,7	19,2 <sup>±</sup> 3,5	21,8 <sup>±</sup> 4,2	47,6 <sup>±</sup> 19,5
$1,56 \cdot 10^{-3}$	*2,3,4 90,0 <sup>±</sup> 0,5	27,8 <sup>±</sup> 1,6	38,7 <sup>±</sup> 3,4	37,9 <sup>±</sup> 7,5	57,2 <sup>±</sup> 21,0
$3,12 \cdot 10^{-3}$	*2 96,1 <sup>±</sup> 1,8	37,2 <sup>±</sup> 2,0	54,6 <sup>±</sup> 5,5	60,9 <sup>±</sup> 12,6	58,7 <sup>±</sup> 23,4
$6,25 \cdot 10^{-3}$	*2 99,0 <sup>±</sup> 2,2	35,3 <sup>±</sup> 8,3	59,6 <sup>±</sup> 12,9	74,4 <sup>±</sup> 9,7	58,4 <sup>±</sup> 24,9
$1,25 \cdot 10^{-2}$	*2 100,0 <sup>±</sup> 0,0	28,7 <sup>±</sup> 8,4	57,5 <sup>±</sup> 12,5	77,6 <sup>±</sup> 8,8	54,6 <sup>±</sup> 25,4

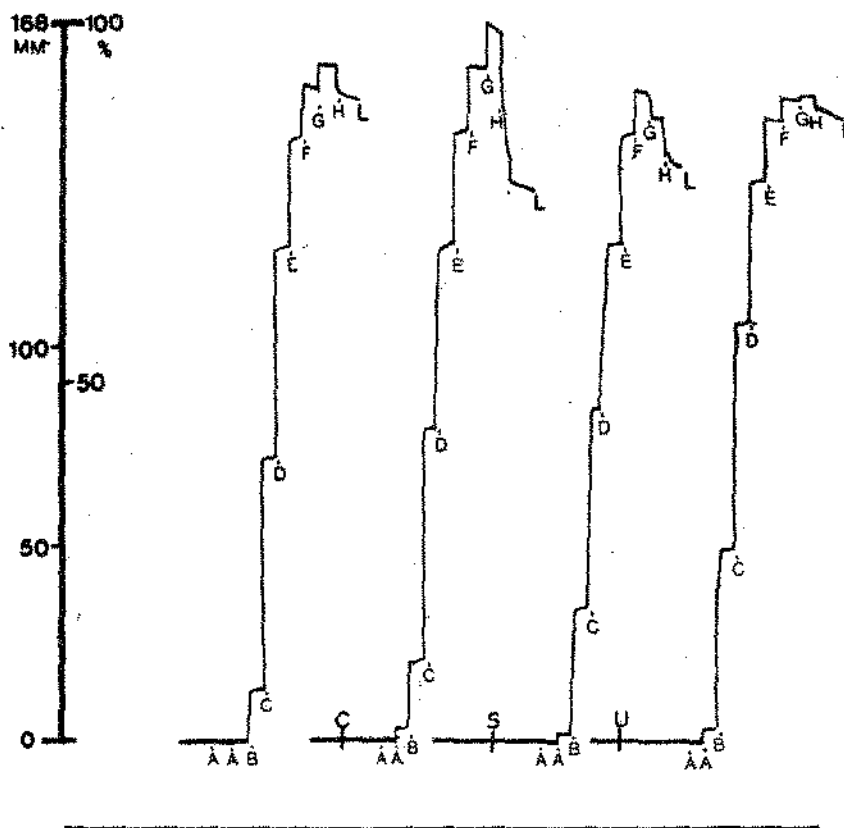
\* significante a nível de 0,05 em relação às colunas assinaladas

GRÁFICO 3 - Variações Médias das curvas dose-respostas cumulativas obtidas com Acetilcolina no íleo isolado de cobaio. Influência da PRILOCAÍNA e PRILOCAÍNA mais AGENTES OSMÓTICOS. Médias de 8 (oito) experimentos.



- Controle
- ..... Prilocaina 106,6 mcg/ml
- - - Prilocaina 106,6 mcg/ml + Cloreto de sódio 4,0 mg/ml
- - - Prilocaina 106,6 mcg/ml + Sacarose 46,7 mg/ml
- - - Prilocaina 106,6 mcg/ml + Uréia 8,3 mg/ml

FIGURA 3-A - Influência do cloreto de sódio (C), sacaro se (S) e uréia (U) hiperosmóticos na curva dose-resposta cumulativa obtida com acetil colina (Ach) no fíleo isolado de cobaio.



Banho contendo 15 ml de solução de Tyrode a 37<sup>o</sup>C oxigenado pelo borbulhamento de ar. Em A;B;...; E;F, foram adicionados ao banho, respectivamente 0,02; 0,04;...; 0,32; 0,64 ml de iodeto de acetilcolina 10 mcg/ml e em G; H, 0,13 e 0,26 ml de iodeto de acetilcolina 100 mcg/ml. Cloreto de sódio (C) 4,0 mg/ml; sacarose (S) 46,7 mg/ml e uréia (U) 8,3 mg/ml. L = lavagem da preparação

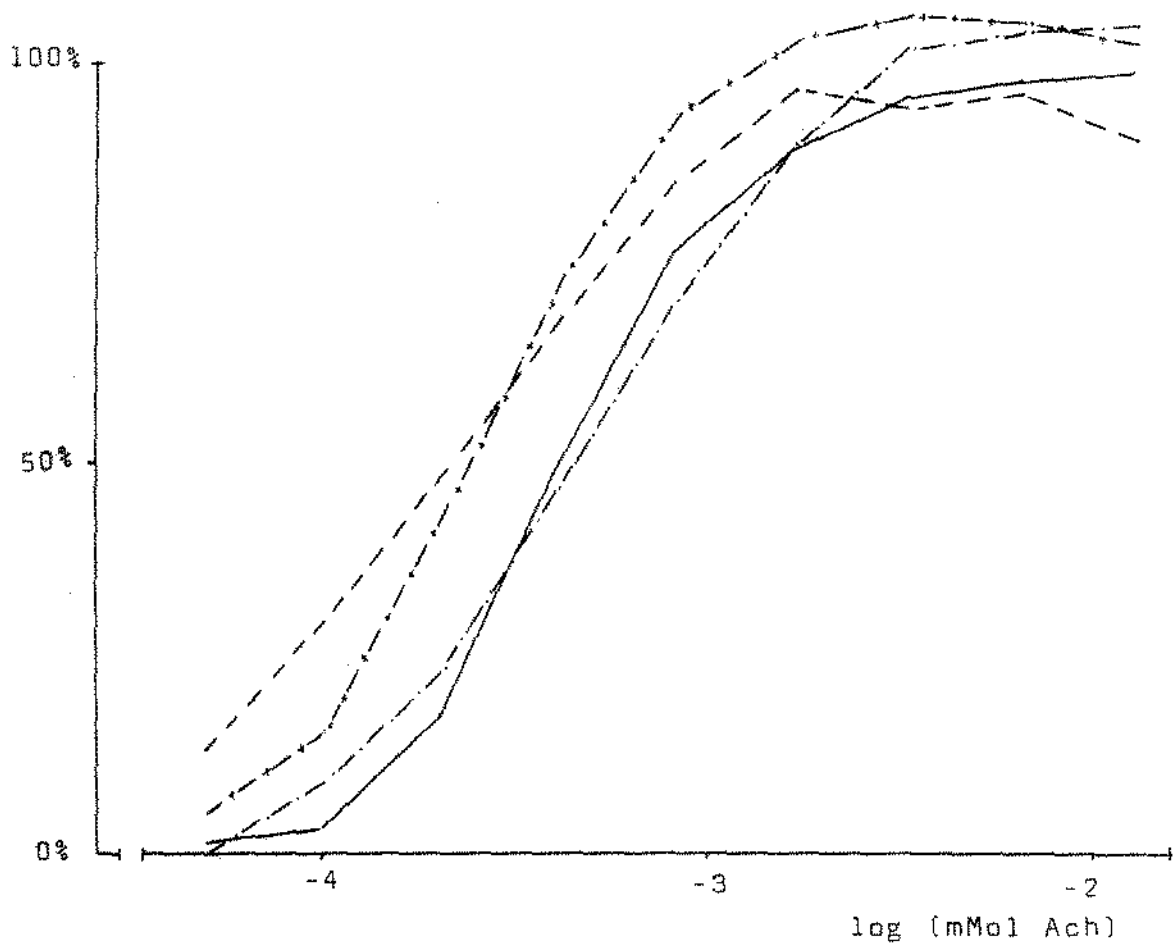


TABELA 3-A - Influência de AGENTES OSMÓTICOS, Cloreto de Sódio (C), Sacarose (S) e Uréia (U), sobre a curva dose-resposta cumulativa obtida com acetilcolina (Ach) no fêco isolado de cobaio. Valores em % (percentagem) da resposta máxima da curva controle. Média de 8 (oito) experimentos  $\pm$  I desvio padrão referente ao grupo da PRI LOCATNA.

Ach mMolar	CONTROLE	NaCl 4,0 mg/ml	Sacarose 46,7 mg/ml	Uréia 8,3 mg/ml
$4,88 \cdot 10^{-5}$	0,6 <sup>±</sup> 0,6	13,2 <sup>±</sup> 11,3	0,3 <sup>±</sup> 0,3	5,2 <sup>±</sup> 3,2
$9,76 \cdot 10^{-5}$	3,2 <sup>±</sup> 3,0 <sup>*4</sup>	29,4 <sup>±</sup> 7,2	8,9 <sup>±</sup> 3,4	15,2 <sup>±</sup> 4,8
$1,95 \cdot 10^{-4}$	17,8 <sup>±</sup> 2,7	48,9 <sup>±</sup> 7,2	22,4 <sup>±</sup> 6,5	44,0 <sup>±</sup> 1,7
$3,90 \cdot 10^{-4}$	48,4 <sup>±</sup> 1,2	68,8 <sup>±</sup> 7,3	46,0 <sup>±</sup> 2,5	73,9 <sup>±</sup> 1,0
$7,81 \cdot 10^{-4}$	76,5 <sup>±</sup> 0,7	85,2 <sup>±</sup> 7,2	69,5 <sup>±</sup> 2,0	94,3 <sup>±</sup> 3,7
$1,56 \cdot 10^{-3}$	90,0 <sup>±</sup> 0,5	97,2 <sup>±</sup> 6,7	90,1 <sup>±</sup> 3,7	103,8 <sup>±</sup> 3,0
$3,12 \cdot 10^{-3}$	96,1 <sup>±</sup> 1,8	95,5 <sup>±</sup> 8,4	102,3 <sup>±</sup> 4,1	106,5 <sup>±</sup> 4,2
$6,25 \cdot 10^{-3}$	99,0 <sup>±</sup> 2,2	97,0 <sup>±</sup> 9,2	105,0 <sup>±</sup> 4,8	106,4 <sup>±</sup> 5,5
$1,25 \cdot 10^{-2}$	100,0 <sup>±</sup> 0,0	91,1 <sup>±</sup> 8,7	105,5 <sup>±</sup> 5,2	103,4 <sup>±</sup> 6,1

\* significante a nível de 0,05 em relação à coluna assinalada

GRÁFICO 3-A - Variações Médias das curvas dose-respostas cumulativas obtidas com Acetilcolina no íleo isolado de cobaio. Influência de AGENTES OSMÓTICOS. Média de 8 (oito) experimentos.



- Controle
- - - Cloreto de sódio 4,0 mg/ml
- . - Sacarose 46,7 mg/ml
- . . - Uréia 8,3 mg/ml

## IV - DISCUSSÃO

Os resultados experimentais obtidos com os anestésicos locais (*Procaína*, *Xilocaína* e *Prilocaína*) no íleo isolado de cobaio mostraram que os mesmos foram capazes de antagonizar as contrações do músculo liso (preparação de íleo isolado de cobaio) causadas pela acetilcolina. Por outro lado, a metodologia utilizada permitiu que se acompanhasse a resposta do músculo liso à acetilcolina nos seus vários graus de responsividade, até atingir a capacidade máxima de contração, permitindo constatar assim, segundo ARIENS (1964), o antagonismo do tipo não competitivo entre a acetilcolina e os anestésicos locais utilizados.

Outro aspecto observado foi o fato de a atividade depressora dos anestésicos locais ser reversível pela lavagem da preparação, permitindo assim construir várias curvas de concentração e efeito cumulativo com anestésicos locais, com anestésicos locais mais agentes osmóticos e com agentes osmóticos na mesma preparação.

O aumento de concentração do cloreto de sódio na solução nutriente foi utilizado por OTSUKA & Col. (1970) para antagonizar a atividade depressora da isoxsuprina sobre o átrio isolado de coelho e cobaio. O mesmo procedimento foi utilizado por SAKATE (1972) para antagonizar o efeito depressor da isoaminila no átrio isolado de cobaio, observando-se o antagonismo completo da força de contração da aquela preparação com o acréscimo de 0,5 vezes a concentração do cloreto de sódio na solução nutriente, tendo-se observado, também, que os mesmos tratamentos realizados com sacarose e manitol levaram ao mesmo tipo de reversão do efeito depressor da isoaminila. Entretanto, o tratamento pela uréia mostrou não antagonizar eficazmente.

Na presente experiência, a *Procaína*, *Xilocaína* e

*Philocaina* nas concentrações de 53,3 mcg/ml; 426,6 mcg/ml e 106,6 mcg/ml, respectivamente, reduziram significativamente a contração do íleo isolado de cobaio causada pela acetilcolina, muito embora, em média, os agentes osmóticos tenham promovido reversão dos efeitos depressores dos anestésicos locais (Figuras, Tabelas e Gráficos nºs 1, 2 e 3). A análise estatística não revelou significância estatística a nível de 0,05 a não ser, em alguns casos como nas Tabelas 1 a 3.

Por outro lado, os agentes osmóticos em si também não mostraram significativamente a resposta do íleo isolado de cobaio à acetilcolina (Figuras, Tabelas e Gráficos 1-A, 2-A e 3-A).

Dos resultados observados, notou-se que a atividade depressora dos anestésicos locais no músculo liso parece não estar relacionada diretamente à hidratação celular, mas sim, à mobilização de cálcio a nível de membrana como proposto por FEINSTEIN, 1966 e ANTONIO, 1970.

## V - CONCLUSÕES

Dos resultados experimentais obtidos podemos concluir que:

- a) Os anestésicos locais (*Procaína* 53,3 mcg/ml; *Xylocaína* 426,6 mcg/ml e *Prilocaina* 106,6 mcg/ml) antagonizaram a contração do íleo isolado de cobaio produzida pela acetilcolina.
- b) As atividades dos anestésicos locais são removidas pela lavagem da preparação.
- c) Os agentes osmóticos, cloreto de sódio (4,0 mg/ml), sacarose (46,7 mg/ml) e uréia (8,3 mg/ml), não antagonizaram eficazmente a atividade depressora dos anestésicos locais.
- d) Os agentes osmóticos utilizados não alteraram significativamente a resposta do íleo isolado de cobaio à acetilcolina.

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - ANTONIO, A.; ROCHA e SILVA, M.; YASHUDA, Y. Influence of pH on the inhibitory action local anaesthetics on smooth muscle contraction. Br. J. Pharmac, 40: 501-7, 1970.
- 02 - ARIENS, E.J. Molecular Pharmacology. New York, Academic Press, 1964. V. 1.
- 03 - BARROS, P.P. Contribuição para o estudo da influência de agentes osmóticos sobre a atividade depressora da isoaminila (Perocan<sup>R</sup>) no íleo isolado de cobaio. Piracicaba, 1976. (Tese (Mestrado) F.O.P.).
- 04 - FEINSTEIN, M.B. Inhibition of contraction and calcium exchangeability in rat uterus by local anesthetic. J. Pharmac. Exp. Therap., 152: 516-24, 1966-
- 05 - HERMES, A.G. Influência de agentes osmóticos sobre a atividade depressora da ciclohexilaminosulfonato de isoaminila (Perocan<sup>R</sup>) nas contrações do íleo isolado de cobaio induzidas pelo cloreto de bário. Belém, 1976. (Tese (Livre Docência) I.C.B.U.F.P.).
- 06 - LEMÔNICA, L. & SAKATE, M. Reversão dos efeitos tóxicos cardiovasculares da quinidina pelo manitol hipertônico, em cães. In: JORNADA CIENTÍFICA, 2, Botucatu, 1972. Anais. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1972. p. 92.
- 07 - MENDES, R.P.; SAKATE, M.; RAMOS, A.O. Atividade depressora da canamicina (Kantrex<sup>R</sup>) no átrio isolado e seu antagonismo com agentes osmóticos. In: JORNADA CIENTÍFICA, 2, Botucatu, 1972. Anais. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1972. p. 185.

- 08 - OTSUKA, M.; SAKATE, M.; KUBO, T.; MISU, Y. Explanation of atrial biphasic responses to isoxsuprina in the rabbit and guinea pig. Jap. J. Pharmacol., 20: 179-86, 1970.
- 09 - SAKATE, M. Atividade depressora do verapamil sobre a aurícula isolada de cobaio e influência da solução nutriente hipertônica. In: JORNADA CIENTÍFICA, 4, Botucatu, 1974. Anais. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1974-b. p. 74.
- 10 - \_\_\_\_\_ Atividade da isoaminila (Perocan<sup>R</sup>) na aurícula isolada de cobaio: antagonismo por agentes osmoticamente ativos. Botucatu, 1972. (Tese (Livre Docência) F.C.M.B.B.).
- 11 - \_\_\_\_\_ Influência da hipertonicidade sobre a atividade depressora do pentobarbital sódico na aurícula isolada de cobaio. In: JORNADA CIENTÍFICA, 1974. Anais. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1974-a. p.74.
- 12 - \_\_\_\_\_ & PEREIRA, O.C.M. Atividade depressora da isoaminila na preparação frênico-diafragmática de rato e influência de agentes osmóticos. In: JORNADA CIENTÍFICA, 5, Botucatu, 1975. Anais. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1975-b. p. 120.
- 13 - \_\_\_\_\_ & \_\_\_\_\_ Atividade depressora da properi ciazina na preparação frênico-diafragmática isolada de ratos e camundongos. In: JORNADA CIENTÍFICA, 5, Botucatu, 1975. Anais. Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1975-a. p. 119.
- 14 - \_\_\_\_\_ & RAMOS, A.O. Atividade depressora da meto clopramida na aurícula isolada de cobaio: Influên

- cia de agentes osmóticos. In: JORNADA CIENTÍFICA, 2, Botucatu, 1972. Anais. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1972. p.147.
- 15 - SAKATE, M.; BARROS, P.P.; RAMOS, A.O. Antagonismo nicotina e papaverina no íleo isolado de cobaio. In: JORNADA CIENTÍFICA, 2. Botucatu, 1972. Anais. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1972. p. 194.
- 16 - \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_ Influência da hipertoni cidade sobre os efeitos espasmolíticos do Perocan e Papaverina na contração do íleo isolado de cobaio produzida pela histamina. In: JORNADA CIENTÍFICA, 2, Botucatu, 1972. Anais. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1972. p. 193.
- 17 - \_\_\_\_\_; GIRARDI, A.M.; HERMES, A.G. Antagonismo produzido pela solução nutriente hiperosmótica sobre a atividade depressora do dinitrofenol na aurícula isolada de cobaio. In: JORNADA CIENTÍFICA, 6, Botucatu, 1976. Anais. Botucatu, Faculdade de Cien cias Médicas e Biológicas, 1976-a. p. 97.
- 18 - \_\_\_\_\_; MARQUES, J.C.; VITORIANO, A.M. Antagonismo entre pipazetato e agentes osmóticos no átrio iso lado de cobaio. In: JORNADA CIENTÍFICA, 7, Botucatu, 1977. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, 1977.
- 19 - \_\_\_\_\_; COUTINHO, W.A.M.; BARIZON, H.; RAMOS, A.O. Influência de solução nutriente hiperosmótica sobre o antagonismo acetilcolina e metoclopramida no íleo isolado de cobaio. In: JORNADA CIENTÍFICA, 6, Botucatu, 1976. Anais. Botucatu, Faculdade de Cien cias Médicas e Biológicas, 1976-b. p. 97.



- 20 - TAKAGAYANAGI, I. Methods and Problems in screening tests pharmacological experiments with Magnus apparatus (on the smooth muscle preparations). Pharmacometrics, 2(2): 131-42, 1968.
- 21 - VAN ROSSUM, J.M. Cumulative dose-responses curves. II techniques for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Archs, Int. Pharmacodyn., 143: 299-330, - 1963.