

FLAVIO RIBEIRO DOS SANTOS



1150016069



FOP

T/UNICAMP Sa59a

ASPECTOS DA AÇÃO BLOQUEADORA DA CEFALORIDINA SOBRE OS RECEPTORES NICOTÍNICOS DOS GÂNGLIOS AUTONÔMICOS

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

BIBLIOTECA

T 391

PIRACICABA

1976

P R Ó L O G O

Modernamente o uso terapêutico das drogas exige medicamentos de alta potência de ação na luta pelo equilíbrio da saúde humana e dos animais. O estudo científico racional e dinâmico desses medicamentos, guardando-se as características peculiares das investigações laboratoriais, pré-clínicas e clínicas, responde ao progresso da humanidade que se faz também vertiginosamente nesse setor, amplamente difundido partindo do âmbito industrial farmacêutico.

Mais do que nunca a Universidade atual projeta-se na íntima colaboração científica com a indústria de nossos dias, na execução por parte de ambas, de um trabalho planejado e orientado à descoberta de novas drogas que objetam uma vida hígida para o homem, especialmente.

Com essas intenções, as pesquisas química e farmacológica na busca de novas drogas, exigem investigações pré-clínicas e ensaios seletivos com julgamentos dos parâmetros clássicos de prognósticos clínicos tradicionais, a se *estender a outros cometimentos dessa curiosidade científica baseada na ação e efeitos das substâncias medicamentosas já testadas e ofertadas ao mercado da terapêutica humana, ratificando ou suscitando dúvidas quanto ao mecanismo de ação da droga, podendo com isso traduzir a constante preocupação (atitude científica) sobre os efeitos colaterais e secundários da mesma.*

Partindo dos reinos vegetal, animal e mineral onde encontramos às precedências naturais das propriedades terapêuticas, a Pesquisa Química no trato das descobertas - de novas drogas, se ocupa em isolar o "princípio ativo" da substância e conhecer a sua estrutura, com a preocupação de sintetizá-lo artificialmente.

Assim, alcançamos o estágio subsequente do desenvolvimento dessas investigações que é a FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL, atuante em animais a fim de determinar-se o local de ação da droga, seu mecanismo de ação e a identificação de seus efeitos que, se compatíveis com os índices terapêuticos de restauração da saúde, seguir-se-á à sua extrapolação para o homem.

Mesmo assim, os medicamentos já testados e comercialmente manipulados como já comentamos acima, merecem ainda uma permanente observação clínica de seus efeitos, na expectativa de manifestações colaterais ou secundárias. Desta arte faz mister a continuação dessas investigações ao nível da FARMACOLOGIA CLÍNICA a responder às diagnósticos bem formulados, espelhando ótimas perspectivas preventivas e curativas na interação do Consultório, Hospital e Laboratórios. Reside aqui a principal atividade de pesquisa farmacológica do Corpo Docente Universitário, bem como a preocupação constante dos Alunos da Pós-Graduação em Farmacologia, devidamente orientados para a criatividade científica na elaboração de suas Teses de Mestrado e Doutorado.

A presente TESE DE MESTRADO foi orientada na linha desses propósitos que enaltecem senão a plenitude maior dos fatos físico-químicos observados na substância testada (Cefaloridina), pelo menos à disponibilidade da intenção ci

entífica que a orientou, paralelamente aos esforços de sua execução nos Laboratórios de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, São Paulo.

Concluindo este gráu de conscientização sobre o verdadeiro posicionamento da Farmacologia Experimental e Clínica no painel conjuntural das pesquisas científicas que as descobertas seletivas de novas drogas exigem, bem como a permanente atenção sobre os seus possíveis efeitos extraordinários, resta-nos nesta apreciação preliminar agradecer às pessoas que, na primasía deste trabalho, participaram direta ou indiretamente na pujante equiparação de valores onde se encontram os mais *nobres sentimentos humanos* doadores de afetividade, a *secular e hodierna vigília* no trato da ciência e as *emanações vivificantes* de um lar indígena, onde se forja o mais firme caráter da personalidade humana robustecido de coragem, prudência e perseverança, que permitiu o continuismo dêstes esforços programados e a satisfação de chegar ...

A você Dolores, minha querida espôsa ...

A vocês Jussara, Içara e Uirassú, adorados filhos ...

Esta triológica felicidade: Ser pai, plantar uma

árvore e firmar um livro ...

Aos meus pais e irmãos que já se foram ...

Aos
meus
irmãos
que presenciam
e sempre super-estimaram o comportamento escolar do caçula

· A você Tietê, nesta expressão carinhosa do convívio cotidiano (Prof. Dr. Rinaldo Poncio Mendes), os meus gratos reconhecimentos por êste primeiro degrau da pós-graduação ...

Sê,
como
o
fio-a-prumo,
humilde
por
natureza
e
tradição,
porém,
responsável
pela
retibilidade
vertical
dos
majestosos
edifícios ...

(flavio ribeiro dos santos)

A vocês a quem tanto devo a obsequiosa atenção do permanente assessoramento intelectual-científico, Profs. Drs. Armando Octávio Ramos e Wilma Pereira Bastos Ramos ...

A você, pela liderança farmacológica e aprimoramento científico nos fóros odontológicos do país, somados ao testemunho da amizade, Prof. Dr. Antonio Carlos Neder ...

A vocês pelo esmerado trabalho de revisão desta tese, Profs. Drs. Minoru Sakate e Ione Pellegatti Lemonica ...
Pelo prestimoso auxílio na análise estatística, Prof. Dr. Messias Carlos Galvão Gomes ...

Ao companheirismo e incentivos de sempre, Profs. Drs. João Gualberto de Sá Scheffer, Virgílio Fortes, Heitor S.G. Medina, Igor Vassilieff, Vera S.O. Vassilieff e Maria Elisa Pereira Bastos de Siqueira ...

Às atenções magistrais de lideranças universitárias: Magnífico Reitor Dr. Zeferino Vaz, da Universidade Estadual de Campinas, SP ... Magnífico Reitor Dr. Odeni Villaca Mongruel e Ex-Reitor Dr. Alvaro Augusto Cunha Rocha, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR ... Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Dr. José Morzel ... Diretor da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, Dr. Armando Octávio Ramos ...

Ao meu sucessor destes propósitos universitários consumados na pós-graduação, Prof. Sumio Sumikawa ...

Aos encantos da bondade de um velho casal, Sr. Raul de Barros e Dona Nina, a gratidão de um filho hóspede ...

Aos meus colegas professores do magistério superior: Uni
versidade Federal do Paraná - bêrço de minha formação pro
fissional; Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Un
iversidade Estadual de Campinas, SP - sede original do meu
aprimoramento na pós-graduação; Faculdade de Ciências Mē
dicas e Biológicas de Botucatu, SP - extensão exponencial
das pesquisas científicas e centro do processamento
experimental e conclusivo desta Tese; Universi
dade Estadual de Ponta Grossa, PR - ambien
te do meu exercício universitário; Fa
culdade de Medicina da Universi
dade Católica do Paraná -
em cujo laboratório de
farmacologia, eu tive
ra os primeiros incen
tivos para esta jorna
da; Universidade Esta
dual de Londrina, PR -
onde mourejam colegas
de bancos acadêmicos.

A minha gratidão aos auxí
lios técnicos de Rivaldo de As
sis Laperuta e Antonio Carlos Bruncl
lis; Atenções especiais de Ulysses de
Oliveira Martins, João Aparecido Caldardo, Zē
lia Bertani Molina e Cleo Zanoto Salvador Lopes de
Souza; Aos méritos datilográficos de Ivonete Aparecida
Dorini de Aguiar e Silva; À equipe da SOG da FCMBB, pe
las atenções dispensadas. Aos colegas da pós-graduação
no Mestrado em Farmacologia, a amizade e a saudosa lem
brança ... Às gentilezas do *Laboratório Lilly do Brasil*
Ltda, no fornecimento total de antibióticos solicitados...

C O N T E Ú D O

I	- INTRODUÇÃO	1
II	- MATERIAL E MÉTODOS	
	1 - ANIMAIS UTILIZADOS	7
	2 - PREPARAÇÕES BIOLÓGICAS	7
	3 - DROGAS, SOLUÇÕES E DOSES UTILIZADAS	11
	4 - AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS	15
III	- SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA	
	A - DROGAS UTILIZADAS PARA CAUSAR ESTÍMU <u>LO</u> OU BLOQUEIO GANGLIONAR	17
	B - SEQUÊNCIA DA INVESTIGAÇÃO	19
IV	- RESULTADOS	
	1 - RESULTADOS DO GRUPO 1	27
	2 - RESULTADOS DO GRUPO 2	57
V	- DISCUSSÃO	96
VI	- CONCLUSÕES	102
VII	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104

I - I N T R O D U Ç Ã O

"Em 1945 o Prof. G.Brotzu, de Cagliari (Sardenha), isolou do mar, nas proximidades de um canal de esgôto na costa da Sardenha, um organismo produtor de antibiótico que êle identificou como uma espécie de *Cephalosporium*, similar ao *Cephalosporium acremonium*. Quando este organismo foi cultivado em agar nutriente, ou em um meio líquido estacionário, êle secretou um material que inibiu o crescimento de um número de bactérias gram positivas e gram negativas, inclusive *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhi*. Brotzu referiu que os fluidos da cultura continham o material ativo que exercia efeito benéfico quando usado localmente para tratar infecções estafilocócicas no homem, ou quando administrado sistemicamente a pacientes com febre tifóide.

Em relato de seu trabalho, que apareceu somente em um jornal local pouco conhecido, Brotzu comentou que o antibiótico que êle tinha encontrado era provavelmente dificil de ser isolado e expressou a esperança de que êle viesse a ser estudado em laboratórios com maiores recursos que o da Sardenha. Em 1948 os experimentos de Brotzu despertaram a atenção de Sir Howard Florey e, em consequência, trabalhos sobre o *Cephalosporium* sp e seus produtos foram empreendidos primeiramente em Oxford e posteriormente pelo Medical Research Council do Antibiotics Research Station, de Clevedon.

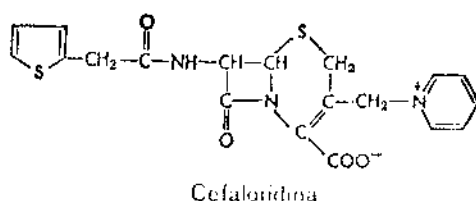
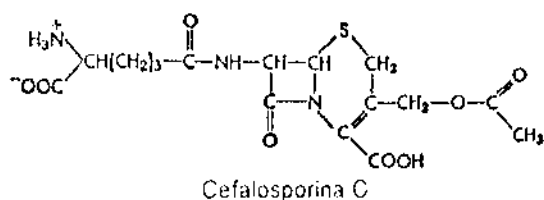
Nos primeiros experimentos realizados em Oxford, N.G. Heatley demonstrou a presença de um antibiótico ácido nas culturas de *Cephalosporium* sp da Sardenha. Esta substân

cia foi isolada por BURTON & ABRAHAM de culturas produzidas no Antibiotics Research Station, onde recebeu o nome de cefalosporina P por ser ativa principalmente em bactérias gram positivas.

Algumas das propriedades da cefalosporina P pareciam diferir daquelas do material ativo, descritas por Brotzu. Assim, não se constituiu em surpresa a descoberta de um segundo antibiótico nos fluidos de cultura de onde se estraiu a cefalosporina P. A nova substância, inteiramente diferente da cefalosporina P, foi então denominada cefalosporina N, por ter se mostrado ativa nas bactérias gram negativas tanto quanto nas gram positivas". (ABRAHAM, 1962).

Em 1956, NEWTON & ABRAHAM demonstraram que preparações parcialmente purificadas de cefalosporina N estavam contaminadas com uma substância quimicamente relacionada, que foi denominada cefalosporina C, e que pôde ser prontamente isolada como um sal sódico cristalino. A baixa atividade antibacteriana e a sua pequena produção pelo fungo fizeram com que este antibiótico não fosse inicialmente detectado, somente o sendo durante a purificação da cefalosporina N.

Quando a estrutura da cefalosporina C foi perfeitamente elucidada (ABRAHAM & NEWTON, 1961; HODGKIN & MASLEN, 1961) tornou-se claro, por analogia com as penicilinas, que modificações químicas desta molécula levariam a substâncias com maior atividade antibacteriana. Assim, obteve-se a cefaloridina pela substituição da cadeia lateral alfa-aminoadípica na posição 7 pelo ácido 2-tienilacético, e na posição 3 o grupo acetoxi pela piridina.



A cefaloridina é um sólido branco cristalino com pêsso molecular de 415,5. É muito solúvel em água, de tal forma que 250 a 500 mg podem ser facilmente preparados em 2 ml de água para injeção. Soluções aquosas a 20 por cento são estáveis pelo menos por 4 semanas no refrigerador (4°C), no escuro. Decomposição menor que 10 por cento ocorre quando so luções a 20 por cento permanecem por uma semana à temperatu ra ambiente. As soluções de cefaloridina são levemente aci das, com pH entre 4,5 e 5,0. (MUGGLETON & col., 1964).

Segundo HERMANS & col. (1965), os primeiros es tudos in vitro e em infecções experimentais em animais foram realizadas por MUGGLETON & col., em 1964. O mesmo autor re- fere que MURDOCH & col. (1964) estudaram a eficácia do anti biótico em pacientes, e que ainda nesse ano um estudo adicio nal foi feito por STEWART & HOLT.

Embora sejam inúmeros os trabalhos microbiológicos e clínicos com a cefaloridina, que se seguiram aos acima citados, é pequeno o número de referências sobre as ações autonômicas deste antibiótico.

Em 1965, WELLES & col. estudaram a toxicidade aguda e sub-aguda da cefaloridina. No primeiro estudo, a administração venosa de 1 g de antibiótico por quilograma de peso corporal, injetados em um período de 2 minutos, permitiu a observação (em um cão) de imediato relaxamento da membrana nictitante e dilatação pupilar. O animal se tornou prostrado 1 minuto após a injeção, mas 35 minutos depois pareceu alerta e 45 minutos após receber o antibiótico ele voltou a andar. No estudo da toxicidade sub-aguda foram utilizados dois grupos de 4 cães, que receberam duas tomadas de injeções de antibiótico por dia, durante 14 dias. Os cães do primeiro grupo receberam 250 mg de cefaloridina em cada injeção e os do segundo grupo receberam dose duas vezes maior. Em ambos os grupos os autores observaram relaxamento da membrana nictitante por até 30 minutos após a injeção; por outro lado, dilatação pupilar esteve ocasionalmente crescente - por poucos minutos.

ATKINSON & col. (1966), estudando a toxicidade aguda da cefaloridina em gatos, observou os efeitos desse antibiótico sobre a contração da membrana nictitante. Em um gato que recebeu injeção intramuscular de cefaloridina (2 g/kg) observou-se relaxamento da membrana nictitante duas horas depois da injeção. Gatos que receberam 50 mg/kg de antibiótico por via venosa tiveram deprimida transitoriamente a resposta da membrana nictitante à estimulação do simpático cervical, porém, mantendo inalterada a resposta à adrenalina. Em experiências semelhantes, mas com utilização do antibió

tico em doses mais elevadas (100 mg/kg), observou-se que o bloqueio do gânglio cervical superior foi discretamente maior. Nestas condições houve também pequena diminuição de resposta à adrenalina. Finalmente, a injeção intra-arterial de cefaloridina, limitada ao gânglio cervical superior, mostrou que esta cefalosporina tem apenas 0,1 por cento da atividade do hexametônio administrado de maneira similar.

Mais recentemente, em 1973, MENDES & RAMOS estudaram a ação anti-nicotínica da cefaloridina em preparações isoladas de íleo e átrio de cobaio, e em cães preparados para o registro de pressão arterial. No íleo isolado de cobaio a cefaloridina, na concentração de $4 \cdot 10^{-4}$ g/ml, inibiu as contrações nicotina-induzidas, não alterando as contrações causadas pela acetilcolina e pelo cloreto de bário. No átrio isolado de cobaio o antibiótico ensaiado impediu, na concentração de $6 \cdot 10^{-4}$ g/ml, o aumento da frequência e da amplitude de contração induzidos pela nicotina; não houve alteração dos efeitos cronotrópico e inotrópico da tiramina e da isoprenalina. Com relação aos batimentos espontâneos, a cefalosporina em estudo não alterou significativamente nem a frequência nem a amplitude. Os experimentos em cães evidenciaram que a cefaloridina, administrada por via venosa em doses entre 100 e 200 mg/kg, antagoniza a elevação de pressão arterial causada pela nicotina, não alterando as respostas pressoras à adrenalina e nor-adrenalina. O cloreto de cálcio (50 mg/kg), administrado por via venosa, reverteu o bloqueio dos efeitos da nicotina, causado pela cefaloridina. Concluíram os autores que este antibiótico bloqueia os receptores nicotínicos dos gânglios autonômicos.

A revisão da literatura, acima referida, demonstrou que o interesse dos pesquisadores sobre as ações au

tonômicas da cefaloridina se limitou à observação do relaxamento da membrana nictitante de um cão (WELLES & col., 1965), ao estudo da contração da membrana nictitante causada pelo estímulo do nervo simpático cervical (ATKINSON & col., 1966) e à inibição de respostas a nicotina (MENDES & RAMOS, 1973). Tais constatações motivaram o planejamento de todo um esquema experimental, procurando estudar de maneira mais ampla as ações da cefaloridina nos receptores nicotínicos tanto do sistema nervoso simpático como do parassimpático, e a capacidade do cálcio e da neostigmina de antagonizar os efeitos do antibiótico. Por outro lado, a inexistência de dados relativos ao comportamento deste antibiótico nos receptores muscarínicos dos gânglios autonômicos sugeriu experiências que pudessem elucidar este problema. O planejamento experimental e os resultados obtidos vieram a constituir o presente trabalho.

II - MATERIAL E MÉTODOS

1 - ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados nas experiências 59 cães, 4 gatos e 19 cobaias, de ambos os sexos, com raça e idade variáveis. Os cães apresentaram peso entre 4,5 e 12,5 kg, os gatos pesaram entre 2,0 e 4,0 kg e nos cobaias o peso variou entre 300 e 500 g.

2 - PREPARAÇÕES BIOLÓGICAS

2.1 - Preparação dos animais e registros fisiológicos

2.1.1 - *Anestesia*

Todas as experiências foram realizadas em animais anestesiados com pentobarbital sódico. Nos cães foi utilizada a dose de 30 mg/kg por via intravenosa e nos gatos a dose de 40 mg/kg por via intra-peritoneal. Quando se fez necessário, doses adicionais e variáveis do agente anestésico foram administradas.

2.1.2 - *Traqueostomia*

Após incisão longitudinal e mediana da face ventral do pescoço, foram divulsionados os músculos cervicais anteriores e isolada a traquéia. Após a tra-

queostomia introduziu-se uma cânula traqueal.

2.1.3 - *Canulação de veia para injeção de drogas*

A veia radial foi isolada e cateterizada com tubo de polietileno. Após cada injeção intra-venosa (I.V.), no cateter foi injetado solução fisiológica.

2.1.4 - *Preparação para registro da pressão arterial*

Após a traqueostomia foi isolada uma das artérias carótidas primitivas, na qual se introduziu uma cânula de François-Franck. Essa cânula foi ligada a um manômetro de mercúrio tipo Ludwig, que inscreveu em quimôgrafo com papel esfumado.

2.1.5 - *Registro das contrações da membrana nictitante, em gatos*

Os animais utilizados nestas experiências, tiveram a cabeça fixada por uma morsa de Czernack. A membrana nictitante foi ligada a uma pena inscritora, fazendo-se o registro quimográfico das contrações.

2.1.6 - *Registro do fluxo salivar*

Os cães utilizados nestas experiências tiveram isolado e cateterizado o ducto de Wharton, segundo a técnica descrita por CORBETT em 1952. A saliva foi colhida durante 15 minutos quando se utilizou a estimulação da corda do tímpano para indução da secreção. Quando o efeito sialagogo foi causado pela pilocarpina, a saliva foi co

letada em 7 frações, cada uma das 6 primeiras contendo o fluxo salivar de 5 minutos e a última a salivação de 30 minutos. O volume salivar foi medido com pipeta de 1 ml, graduada em centésimos de mililitros.

2.1.7 - *Estimulação do nervo vago*

Foram utilizados cães traqueostomizados e preparados para registro da pressão arterial carotídea. O nervo vago direito foi seccionado ao nível do pescoço. No coto periférico foram aplicados, através de eletrodos de platina, estímulos de 6 V e 60 hz durante 5 segundos, utilizando-se estimulador AEL modelo 104-A.

2.1.8 - *Estimulação do coto distal do nervo esplâncnico*

As experiências foram realizadas em cães traqueostomizados e preparados para registro da pressão arterial carotídea. O acesso ao nervo esplâncnico se fez pelo hipocôndrio esquerdo através de uma incisão curvilínea de cerca de 15 cm de comprimento, paralela à 12a. costela. Desta forma foram amplamente expostos o polo superior do rim, o polo anterior do baço, a glândula supra-renal e o nervo esplâncnico. Este nervo foi dissecado e seccionado cerca de 2 cm acima de sua penetração na supra-renal. Em seu coto distal foram aplicados, através de eletrodos de platina, estímulos de 8 V e 60 hz, durante 30 segundos. Utilizou-se estimulador AEL modelo 104-A.

2.1.9 - *Estimulação da corda do tímpano*

Os cães utilizados nestas experiências fo

ram traqueostomizados e preparados para registro do fluxo salivar. O nervo corda do tímpano foi isolado segundo técnica descrita por CORBETT (1952). Na corda do tímpano foram aplicados através de eletrodos de platina, estímulos de 4,5 V e 50 hz, durante 10 segundos, utilizando-se estimulador AEL modelo 104-A.

2.1.10 - *Estimulação do nervo simpático cervical*

Em gatos traqueostomizados e preparados para registro da contração da membrana nictitante, isolou-se o tronco vago-simpático direito ao nível do pescoço. O nervo simpático cervical foi separado do nervo vago. Após secção do nervo simpático cervical, foi aplicado em seu côto distal, estímulos de 2 V e 30 hz, com duração de 3 minutos, utilizando-se eletrodos de platina e estimulador AEL modelo 104-A.

2.1.11 - *Sacrifício dos animais*

Após o término das experiências os animais foram sacrificados com injeção intra-venosa de éter etílico.

2.2 - *Preparação e registro das contrações de íleo isolado de cobaio*

Os cobaios foram sacrificados com pancada na nuca e imediatamente sangrados por secção dos vasos do pescoço. Após ampla incisão na parede abdominal, foi re-

tirado um segmento do íleo com cerca de 3 cm de comprimento, a partir de sua entrada no ceco, sendo prontamente suspenso em solução aerada de Tyrode. Promoveu-se a lavagem interna do íleo com Tyrode na temperatura ambiente, com pipeta, para retirada de restos fecais. Tal segmento foi fixado em uma de suas extremidades, enquanto a outra foi presa a uma alavanca de inscrição frontal isotônica, através de delgado fio de linha. As peças foram mantidas em repouso por cerca de 30 minutos, antes de se iniciarem os experimentos. O banho de 10 ml foi mantido à temperatura de 37°C. A cada contração a peça foi lavada por três vezes com solução de Tyrode, aguardando-se 5 minutos para a adição de nova droga ao banho. Foram realizadas 3 contrações como controle e 3 outras após a adição de cefaloridina ao banho.

3 - DROGAS, SOLUÇÕES E DOSES UTILIZADAS

3.1 - *Drogas utilizadas*

3.1.1 - *Acetilcolina* (Cl^-) - Lab. Roche. Utilizada em solução contendo 10,0 mg/cm³ e 100 mcg/cm³. A dose utilizada para obtenção de efeitos estimulantes ganglionares variou de 0,5 a 2,0 mg/kg, enquanto os efeitos muscarínicos foram obtidos com doses de 20 mcg por animal.

3.1.2 - *Adrenalina* (epinefrina) Cl^-) - Lab. Parke Davis. Solução contendo 100 mcg/cm³. Foi utilizada na dose de 20 e 50 mcg por animal.

- 3.1.3 - *Atropina* (SO_4^{--}) - Lab. Drogasil. Solução contendo 10 mg/cm^3 . A dose utilizada foi de $1,0 \text{ mg/kg}$.
- 3.1.4 - *Bicarbonato de sódio* - Lab. Merck. Utilizado no preparo da solução de Tyrode.
- 3.1.5 - *Cefaloridina* - Lab. Lilly do Brasil Ltda. Utilizada em solução contendo 250 mg/cm^3 . A dose para obtenção de efeito ganglionar foi de 250 mg/kg .
- 3.1.6 - *Citrato de sódio* - Lab. Merck. Utilizado em solução a 8 por cento, como anti-coagulante.
- 3.1.7 - *Cloreto de bário* - Lab. Qumitra. Solução contendo $1,0 \text{ mg/cm}^3$. A concentração utilizada variou de 30 a 40 mcg/cm^3 .
- 3.1.8 - *Cloreto de cálcio* - Lab. J.T. Baker. Solução a 10 por cento. Foi utilizado na dose de $0,5 \text{ cm}^3/\text{kg}$. A mesma solução foi utilizada no preparo da solução Tyrode.
- 3.1.9 - *Cloreto de magnésio* - Lab. J.T. Baker. Utilizado no preparo da solução de Tyrode.
- 3.1.10 - *Cloreto de potássio* - Lab. J.T. Baker. Utilizado no preparo da solução de Tyrode.

- 3.1.11 - *Cloreto de sódio* - Lab. Merck. Utilizado no preparo da solução de Tyrode, e em solução a 9 por mil para lavagem das cânulas venosas.
- 3.1.12 - *Dextrose* - Lab. Reagem. Utilizado no preparo da solução de Tyrode.
- 3.1.13 - *Éter sulfúrico* - Usina Colombina S.A.. Foi utilizado na dose de $1 \text{ cm}^3/\text{kg}$ para sacrifício dos animais.
- 3.1.14 - *Fosfato monossódico* - Lab. Merck. Utilizado no preparo da solução de Tyrode.
- 3.1.15 - *Heparina Evans* - Lab. Glaxo do Brasil S.A.. Solução contendo 5.000 U.I./cm^3 . Foi utilizada como anticoagulante, no interior da cânula de François-Franck; utilizou-se $0,10 \text{ cm}^3$.
- 3.1.16 - *McN-A-343* (cloreto de 4-(m-clorofenil-carbamoióxi)-2-butinil-trimetilamônio) - Lab. McNeil. Solução contendo $1,0 \text{ mg/cm}^3$. Foram utilizadas doses que variaram de 30 a 40 mcg/kg para obtenção de elevação de pressão arterial (cães) e concentração de $1,0 \text{ mcg/ml}$ para obtenção de contração de íleo isolado de cobaio.
- 3.1.17 - *Nicotina* (SO_4^{--}) - Lab. J.T. Baker. So

lução contendo $1,0 \text{ mg/cm}^3$. Foram utilizadas doses de 20 a 130 mcg/kg para obtenção de elevação de pressão arterial (cães) e concentração de $0,1 \text{ mcg/ml}$ para obtenção de contração de íleo isolado de cobaio.

3.1.18 - *Neostigmina* (Metil-sulfato) - Lab. Roche. Solução contendo $0,5 \text{ mg/cm}^3$. Foi utilizada na dose de 100 mcg/kg.

3.1.19 - *Nor-adrenalina* (Bitartarato) - Lab. Byk-Gulden. Solução contendo 100 mcg/cm^3 . Foram utilizadas doses de 4 a 50 mcg por animal.

3.1.20 - *Pentobarbital sódico* (Nembutal) - Lab. Abbott. A partir de cápsulas com 100 mg foram preparadas soluções contendo 30 mg/cm^3 . A dose anestésica utilizada foi de 30 mg/kg para cães e 40 mg/kg para gatos.

3.1.21 - *Pilocarpina* (cloridrato) - Lab. Quimित्रा. Solução contendo 500 mcg/cm^3 . Foram utilizadas doses de 30 mcg/kg.

3.1.22 - *Pirantel*, pamoato (Combantrim^(R)) - Lab. Pfizer. Suspensão contendo 10 mg/cm^3 . Foram administradas doses que variaram de 449 a 1330 mcg/kg.

3.1.23 - *Tetrametilamônio* (hidróxido) - Lab. J. T. Baker. Solução contendo 10 mg/cm³. Foram utilizadas doses entre 50 e 250 mcg/kg.

3.1.24 - *Tiramina* (cloridrato) - N.C.B.. Solução contendo 10 mg/cm³. Foram utilizadas doses que variaram de 0,5 a 1,5 mg por animal.

3.2 - Solução nutriente utilizada

A solução de Tyrode utilizada teve a seguinte composição: cloreto de sódio 8,0 g; cloreto de potássio 0,2 g; cloreto de cálcio 0,2 g; cloreto de magnésio 0,1 g; bicarbonato de sódio 1,0 g; fosfato monossódico 0,05 g; dextrose 1,0 g e água destilada q.s.p. 1 litro de solução.

4 - AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

A mensuração das alterações da pressão arterial causada pelos diversos agentes foi expressa em milímetros de mercúrio e obtida a partir da diferença entre os valores tensionais máximos (no caso de agentes hipertensores) ou mínimos (no caso de agentes hipotensores) e aqueles imediatamente anteriores à ação do agente em análise.

Em todos os grupos experimentais os dados obtidos formaram pares emparelhados e se analisaram as diferenças obtidas entre os diversos pares, quer quanto ao sentido da variação, quer quanto à sua capacidade.

A medida da contração do íleo isolado de cobaio causada por diversos agonistas foi expressa em milímetros e obtida através da média de 3 contrações consecutivas.

Para a avaliação estatística de grupos dependentes utilizaram-se os testes de Wilcoxon para dados emparelhados e de Walsh, ambos não paramétricos. Quando grupos independentes foram comparados, aplicaram-se dois outros testes não paramétricos - teste U de Mann - Whitney e teste de Wilcoxon para dados não emparelhados. Todos estes testes foram utilizados de acordo com as especificações de SIEGEL (1956).

Para o estudo da capacidade de drogas antagonistas reverterem o bloqueio causado pela cefaloridina, foram realizados os seguintes contrastes: "*(Antes da cefaloridina) x (Depois da cefaloridina)*", "*(Depois da cefaloridina) x (Depois do antagonista)*" e "*(Antes da cefaloridina) x (Depois do antagonista)*".

O nível de probabilidade para a rejeição da hipótese nula (n.m.s.) foi o mais próximo possível de 5 por cento.

III - S I S T E M A T I Z A Ç Ã O D A P E S Q U I S A

A - DROGAS UTILIZADAS PARA CAUSAR ESTÍMULO GANGLIONAR

Como drogas estimulantes ganglionares foram utilizadas a acetilcolina - administrada em doses elevadas a animais atropinizados, a nicotina, o tetrametilamônio, o pirantel e o McN-A-343.

A acetilcolina determina estímulo ganglionar com características comuns à nicotina e à muscarina. Atua, portanto, quer nos receptores susceptíveis de serem bloqueados pelo hexametônio (receptores "nicotínicos") como naqueles sensíveis à atropina (receptores "muscarínicos"). No animal atropinado a acetilcolina em doses elevadas causa elevação de pressão arterial por estímulo dos gânglios simpáticos e da medular das supra-renais (GOODMAN & GILMAN, 1970).

A nicotina produz elevação da pressão arterial graças à estimulação dos gânglios autonômicos e da medular das supra-renais. É importante salientar que outros fatores podem contribuir para o efeito pressor da nicotina (GOODMAN & GILMAN, 1970).

O tetrametilamônio, da mesma forma que a nicotina, estimula todos os gânglios autonômicos, atuando diretamente nas células ganglionares. Esta droga não interfere com a liberação da acetilcolina das terminações nervosas pré-sinápticas. O tetrametilamônio promove também liberação de catecolaminas pelas adrenais (GOODMAN & GILMAN, 1970).

O pirantel é um composto pirimidínico, utilizado como agente anti-helmíntico, que apresenta efeito ganglionar bifásico, estimulando as estruturas ganglionares em pequenas doses e bloqueando-as em doses elevadas. Atua nos receptores nicotínicos mas não nos receptores muscarínicos das estruturas ganglionares (LEMONICA, 1975).

O McN-A-343 foi estudado farmacologicamente - por ROSZKOWSKY (1961), que demonstrou sua peculiar ação estimulante dos gânglios simpáticos, passível de inibição pela atropina. A possibilidade de que tal ação ocorresse também ao nível dos gânglios parassimpáticos foi sugerida por RAMOS & col. (1965). Posteriormente, RAMOS & col. (1969) e BASTOS & RAMOS (1969 e 1970) demonstraram que o íon cálcio, o pipazetato e a isoaminila abolem o estímulo ganglionar causado pelo McN-A-343. É interessante constatar que o íon cálcio bloqueia especificamente os efeitos dêste estimulante, enquanto que o pipazetato e a isoaminila inibem também a nicotina.

B - SEQUÊNCIA DA INVESTIGAÇÃO

As experiências constituíram-se fundamentalmente em 2 grupos:

Grupo 1 - *Experiências realizadas no sistema nervoso parassimpático*

Nas experiências deste grupo utilizaram-se 38 cães e 19 preparações de íleo isolado de cobaio. 18 cães foram utilizados para o estudo da influência da cefaloridina - sobre os efeitos pressores da acetilcolina e do estímulo vagal. Os 20 cães restantes foram utilizados para observação da salivação provocada pela pilocarpina e pela estimulação da corda do tímpano, antes e depois da administração do antibiótico. Em 22 cães estudou-se a capacidade do cálcio e da neostigmina de antagonizar as ações da cefaloridina. As preparações de íleo isolado de cobaio foram utilizadas para se observar a contração induzida por diferentes agonistas, antes e depois da cefaloridina. Este primeiro grupo foi dividido em cinco subgrupos.

1.1 - *Subgrupo em que se utilizaram drogas estimulantes ganglionares em preparações de íleo isolado de cobaio*

Este subgrupo, constituído de 19 preparações, foi subdividido em dois, correspondendo cada um ao estudo de um estimulante ganglionar.

1.1.1 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a nicotina

1.1.2 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o McN-A-343

1.2 - *Subgrupo em que se utilizaram estimulação elétricas de fibras pré-ganglionares*

Este subgrupo, constituído de 28 cães, foi subdividido em dois, correspondendo cada um deles a determinado nervo estimulado.

1.2.1 - Subgrupo em que se estimulou o nervo vago e se registrou a pressão arterial

1.2.2 - Subgrupo em que se estimulou a corda do tímpano e se registrou a salivação

1.3 - *Subgrupo em que se utilizaram drogas de ação muscarínica*

Este subgrupo, constituído de 22 cães e 5 preparações de íleo isolado de cobaio, foi subdividido em dois, correspondendo cada um deles a uma determinada droga. O subgrupo constituído de experiências com acetilcolina foi novamente subdividido, conforme a preparação utilizada.

1.3.1 - Subgrupo em que o estimulante dos receptores muscarínicos foi a acetilcolina

1.3.1.1 - Subgrupo em que se registrou a contração do íleo isolado de cobaio

1.3.1.2 - Subgrupo em que se registrou a pressão arterial

1.3.2 - Subgrupo em que o estimulante dos receptores muscarínicos foi a pilocarpina e se registrou a salivação

1.4 - *Subgrupo em que se utilizou droga musculotrópica positiva*

Neste subgrupo, constituído de 6 preparações de íleo isolado de cobaio, estudou-se a contração causada pelo cloreto de bário, antes e depois da cefaloridina.

1.5 - *Subgrupo em que se utilizaram antagonistas do bloqueio de gânglios autonômicos*

Este subgrupo, constituído de 22 cães foi subdividido em dois, cada um deles correspondendo ao estudo de um antagonista. Cada subgrupo foi novamente subdividido, conforme a preparação utilizada.

1.5.1 - Subgrupo em que o antagonista utilizado foi o cálcio

1.5.1.1 - Subgrupo em que se estimulou o nervo vago e se registrou a pressão arterial

1.5.1.2 - Subgrupo em que se estimulou a corda do tímpano e se registrou a saliva -
ção

1.5.2 - Subgrupo em que o antagonista utilizado foi a neostigmina

1.5.2.1 - Subgrupo em que se estimulou o nervo vago e se registrou a pressão arterial

1.5.2.2 - Subgrupo em que se estimulou a corda do tímpano e se registrou a saliva -
ção

Grupo 2 - *Experiências realizadas no sistema nervoso simpático*

Nas experiências deste grupo utilizaram-se 50 cães e 4 gatos. Os cães foram utilizados para o estudo da influência da cefaloridina sobre a elevação de pressão arterial causada pela ação de estimulantes ganglionares e de aminas simpatomiméticas, e pela estimulação do nervo esplâncnico. Em 28 desses cães estudou-se a capacidade do cálcio e da neostigmina de antagonizar as ações da cefaloridina. Os gatos foram utilizados para o estudo da influência da cefaloridina sobre a contração da membrana nictitante causada pela nor-adrenalina e pela estimulação das fibras pré-ganglionares do nervo simpático cervical. Este grupo foi dividido em quatro subgrupos.

2.1 - *Subgrupo em que se utilizaram drogas estimulantes ganglionares e registro da pressão arterial*

Este subgrupo, constituído de 50 cães, foi subdividido em cinco, correspondendo cada um ao estudo de um estimulante ganglionar.

2.1.1 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a nicotina

2.1.2 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o tetrametilamônio

2.1.3 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o pirantel

2.1.4 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a acetilcolina

2.1.5 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o McN-A-343

2.2 - *Subgrupo em que se utilizaram estimulações elétricas de fibras pré-ganglionares*

Este subgrupo, constituído de 5 cães e 4 gatos, foi subdividido em dois, correspondendo cada um deles a determinado nervo estimulado.

2.2.1 - Subgrupo em que se estimulou o nervo esplâncnico e se registrou a pressão arterial

Neste subgrupo, constituído de 5 cães, estudou-se a elevação da pressão arterial causada pela estimulação do nervo esplâncnico, antes e depois da cefaloridina.

2.2.2 - Subgrupo em que se estimulou o nervo simpático cervical e se registrou a contração da membrana nictitante

Nestas experiências, realizadas em 4 gatos, administrava-se o antibiótico em estudo na vigência da estimulação do nervo simpático cervical, iniciando-se a injeção quando era máximo o estado de contração da membrana nictitante, e continuando-se a estimulação até completar 3 minutos. Antes e após essa operação fazia-se a estimulação do simpático cervical durante 3 minutos, registrando-se as contrações da membrana nictitante, como controle.

2.3 - *Subgrupo em que se utilizaram aminas simpatomiméticas*

Este subgrupo, constituído de 23 cães e 4 gatos, foi subdividido em três, correspondendo cada um deles a uma determinada amina. O subgrupo constituído de experiências com nor-adrenalina foi novamente subdividido, conforme a preparação utilizada.

2.3.1 - Subgrupo em que a amina simpatomimética utilizada foi a adrenalina

2.3.2 - Subgrupo em que a amina simpatomimética utilizada foi a nor-adrenalina

2.3.2.1 - Subgrupo em que se registrou a pressão arterial

2.3.2.2 - Subgrupo em que se registrou a contra
ção da membrana nictitante

2.3.3 - Subgrupo em que a amina simpatomimética utilizada foi a tiramina

2.4 - *Subgrupo em que se utilizaram antagonistas do bloqueio de gânglios autonômicos*

Este subgrupo, constituído de 28 cães, foi subdividido em dois, cada um deles correspondendo ao estudo de um antagonista. Cada subgrupo foi novamente subdividido, conforme o estimulante ganglionar utilizado

2.4.1 - Subgrupo em que o antagonista utilizado foi o cálcio

2.4.1.1 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a nicotina

2.4.1.2 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o tetrametilamônio

- 2.4.1.3 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o pirantel
- 2.4.2 - Subgrupo em que o antagonista utilizado foi a neostigmina
 - 2.4.2.1 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a nicotina
 - 2.4.2.2 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o tetrametilamônio
 - 2.4.2.3 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o pirantel

IV - R E S U L T A D O S

1 - RESULTADOS DO GRUPO 1

*Experiências realizadas no sistema nervoso pa
rassimpático*

1.1 - *Subgrupo em que se utilizaram drogas estimu
lantes ganglionares em preparações de íleo
isolado de cobaio*

1.1.1 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar
foi a nicotina

A influência da cefaloridina na contração do íleo isolado de cobaio causada pela nicotina, estudada em 7 preparações, pode ser observada na tabela I e na figura 1. A cefaloridina, na concentração de 800 mcg/ml, inibiu em 65,52 por cento as contrações nicotina-induzidas.

1.1.2 - Subgrupo em que o estimulantes ganglionar
foi o McN-A-343

A influência da cefaloridina na contração do íleo isolado de cobaio causada pelo McN-A-343, estudada em 7 preparações, pode ser observada na tabela II e na figura 2. A cefaloridina, na concentração de 800 mcg/ml, não alterou as contrações induzidas por este estimulante dos receptores muscarínicos dos gânglios autonômicos.

1.2 - Subgrupo em que se utilizaram estimulações elétricas de fibras pré-ganglionares

1.2.1 - Subgrupo em que se estimulou o nervo vago e se registrou a pressão arterial

A influência da cefaloridina na diminuição de pressão arterial causada pela estimulação vagal, estudada em 17 cães, pode ser observada na tabela III e na figura 3. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, reduziu em 59,81 por cento da diminuição de pressão arterial causada pela estimulação vagal.

1.2.2 - Subgrupo em que se estimulou a corda do tímpano e se registrou a salivação

A influência da cefaloridina na salivação causada pela estimulação da corda do tímpano, estudada em 11 cães, pode ser observada na tabela IV e na figura 4. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, diminuiu em 61,77 por cento da salivação causada pela estimulação da corda do tímpano.

A comparação dos subgrupos 1.2.1 e 1.2.2 mostrou que a cefaloridina bloqueia tão intensamente o efeito pressor da estimulação vagal quanto o efeito sialagogo da estimulação da corda do tímpano ($n.m.s. = 0,3446$).

1.3 - *Subgrupo em que se utilizaram drogas de ação muscarínica*

1.3.1 - Subgrupo em que o estimulante dos receptores muscarínicos foi a acetilcolina

1.3.1.1 - Subgrupo em que se registrou a contração do íleo isolado de cobaio

A influência da cefaloridina na contração do íleo isolado de cobaio causada pela acetilcolina foi estudada em 5 preparações e pode ser observada na tabela V e na figura 5. A cefaloridina, na concentração de 800 mcg/ml, não alterou a contração do íleo isolado de cobaio induzida pela acetilcolina.

1.3.1.2 - Subgrupo em que se registrou a pressão arterial

A influência da cefaloridina na diminuição de pressão arterial causada pela acetilcolina foi estudada em 13 cães e pode ser observada na tabela VI e na figura 6. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, bloqueou 9,65 por cento da diminuição de pressão arterial causada pela acetilcolina.

- 1.3.2 - Subgrupo em que o estimulante dos receptores muscarínicos foi a pilocarpina e se registrou a salivação

A influência da cefaloridina na salivação causada pela pilocarpina foi estudada em 9 cães e pode ser observada na tabela VII e na figura 7. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, diminuiu em 22,94 por cento do efeito sialagogo da pilocarpina.

- 1.4 - *Subgrupo em que se utilizou droga musculotrófica positiva*

A cefaloridina, na concentração de 800 mcg/ml, não influiu na contração do íleo isolado de cobaio induzida pelo cloreto de bário, como pode ser observado na tabela VIII e na figura 8. Seis preparações de íleo isolado de cobaio foram utilizadas nas experiências deste subgrupo.

- 1.5 - *Subgrupo em que se utilizaram antagonistas do bloqueio de gânglios autonômicos*

- 1.5.1 - Subgrupo em que o antagonista utilizado foi o cálcio

- 1.5.1.1 - Subgrupo em que se estimulou o nervo vago e se registrou a pressão arterial

O cloreto de cálcio na dose de 50 mg/

kg, foi capaz de antagonizar totalmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a diminuição de pressão arterial causada pela estimulação vagal. A tabela IX e a figura 9 ilustram os resultados obtidos com 7 cães.

1.5.1.2 - Subgrupo em que se estimulou a corda do tímpano e se registrou a salivação

O cloreto de cálcio, na dose de 50 mg/kg, foi incapaz de reverter o efeito bloqueador da cefaloridina sobre salivação causada pela estimulação da corda do tímpano. A tabela X e a figura 10 demonstram os resultados obtidos com 5 cães.

1.5.2 - Subgrupo em que o antagonista utilizado foi a neostigmina

1.5.2.1 - Subgrupo em que se estimulou o nervo vago e se registrou a pressão arterial

A neostigmina, na dose de 100 mcg/kg, foi capaz de antagonizar totalmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a diminuição de pressão arterial causada pela estimulação vagal. A tabela XI e a figura 11 ilustram os resultados obtidos com 5 cães.

1.5.2.2 - Subgrupo em que se estimulou a corda do tímpano e se registrou a salivação

A neostigmina, na dose de 100 mcg/kg, foi capaz de antagonizar totalmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a salivação causada pela estimulação da corda do tímpano. A tabela XII e a figura 12 ilustram os re

sultados obtidos com 5 cães.

A comparação dos subgrupos 1.5.1.1 e 1.5.2.1 mostrou que não houve diferença entre eles quanto ao grau de bloqueio da diminuição de pressão arterial causada pela estimulação vagal (n.m.s. = 0,172). Também não diferiram entre si cálcio e neostigmina (n.m.s. = 0,172) quanto à capacidade de reverter o bloqueio causado pela cefaloridina.

A comparação dos subgrupos 1.5.1.2 e 1.5.2.2 mostrou que houve maior bloqueio de salivação neste último subgrupo (n.m.s. = 0,028). Embora atuando no subgrupo em que maior bloqueio de salivação foi obtido (83,33 por cento), a neostigmina foi capaz de reverter tal inibição. Diferentemente, o cálcio foi incapaz de reverter o bloqueio de 50,56 por cento da salivação. A diferença de efeito entre neostigmina e cálcio foi significativa (n.m.s. = 0,004).

Comparação entre os subgrupos 1.2.1 e 1.3.1.2

A comparação dos subgrupos 1.2.1 e 1.3.1.2 mostrou que a cefaloridina bloqueia mais intensamente a diminuição de pressão arterial causada pela estimulação vagal que aquela provocada pela acetilcolina (n.m.s. <0,0010).

Comparação entre os subgrupos 1.2.2 e 1.3.2

A comparação dos subgrupos 1.2.2 e 1.3.2 mostrou que a cefaloridina bloqueia mais intensamente a diminuição de salivação causada pela estimulação da corda do tímpano que aquela provocada pela pilocarpina (n.m.s.=0,0017).

T A B E L A I

1.1.1 - Influência da *cefaloridina* sobre as contrações de íleo isolado de cobaio, expressas em milímetros, causadas pela nicotina

Nº Ordem	Íleo Nº	Contração com a nicotina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	2	26,8	9,8	63,43
2	3	70,5	6,0	91,49
3	5	47,7	19,2	59,75
4	6	25,5	23,0	9,80
5	8	65,7	23,8	63,77
6	9	55,7	11,7	78,99
7	10	58,0	5,0	91,38
M É D I A		49,98	14,07	65,52

n.m.s. = 0,016

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 800 mcg/ml
- Nicotina 0,1 mcg/ml

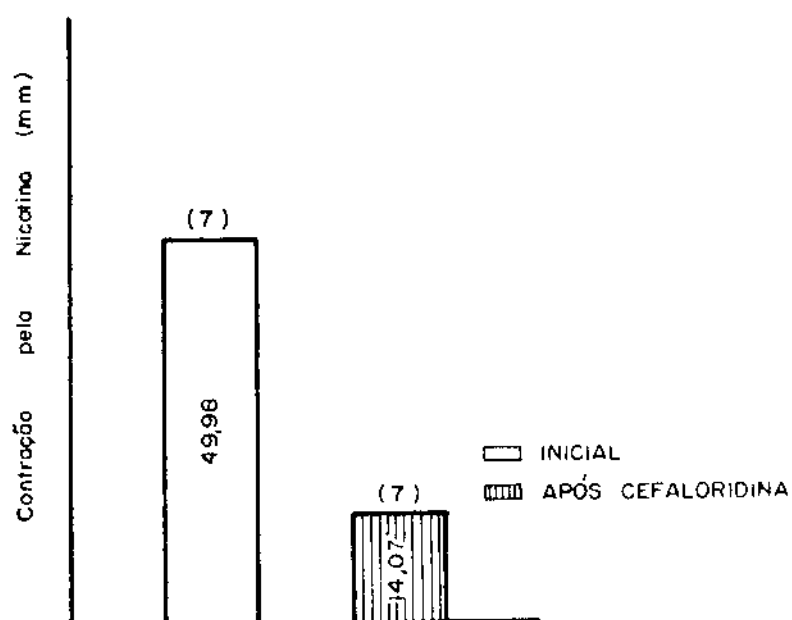


Fig. 1 - Variação da contração de íleo isolado de cobaia pela nicotina, sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas :- Cefaloridina 800 mcg/ml n.m.s. = 0.016
 Nicotina 0,1 mcg/ml

(7) = Nº íleos

T A B E L A II

1.1.2 - Influência da *cefaloridina* sobre as contrações de íleo isolado de cobaio, expressas em milímetros, causadas pelo McN-A-343

Nº Ordem	Íleo Nº	Contração com o McN-A-343		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	13	72,7	67,2	7,56
2	14	66,3	63,3	4,52
3	15	107,3	101,3	5,59
4	16	46,5	49,7	- 6,88
5	17	74,0	63,5	14,19
6	18	73,0	70,3	6,70
7	19	51,3	46,8	8,77
M É D I A		70,16	66,01	5,78

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 800 mcg/ml
- McN-A-343 1,0 mcg/ml

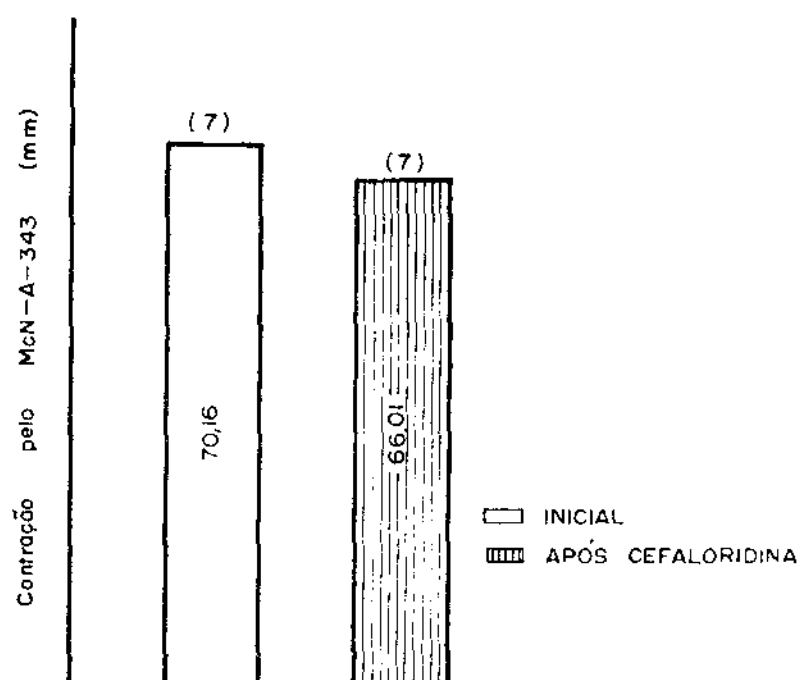


Fig. 2 — Variação da contração de íleo isolado de co-
baio pelo McN-A-343, sob a influência da cefaloridina

Dozes utilizadas :- Cefaloridina 800 mcg/ml
McN-A-343 1,0 mcg/ml

(7) = Nº íleos

T A B E L A III

1.2.1 - Influência da *cefaloridina* na diminuição de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela estimulação do coto distal do nervo vago

Nº Ordem	Cão Nº	Diminuição de pressão arterial com a estimulação vagal		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	1	76	46	39,47
2	2	91	62	31,87
3	3	58	40	31,03
4	5	78	52	33,33
5	8	104	22	78,85
6	11	78	18	76,92
7	16	100	46	54,00
8	17	64	19	70,31
9	20	93	32	65,59
10	21	102	58	43,14
11	22	134	76	43,28
12	23	112	72	35,71
13	24	120	00	100,00
14	25	53	00	100,00
15	27	93	14	84,95
16	28	45	15	66,67
17	29	47	18	61,70
M É D I A		85,18	34,71	59,81

n.m.s. < 0,005

Estímulos elétricos:

6 V, 60 hz, 5 seg

Dose utilizada:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.

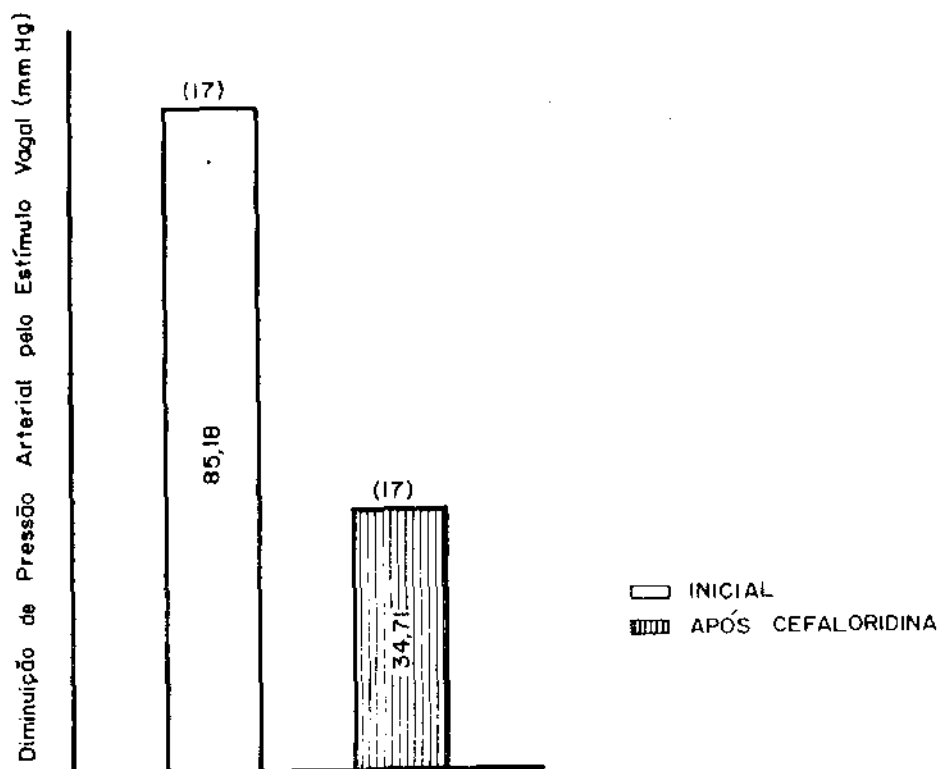


Fig. 3 - Variação do efeito pressor da estimulação vagal sob a influência da cefaloridina

Dose utilizada :- Cefaloridina 250 mg/kg IV

n.m.s. = 0,005

Estímulos elétricos: 6v, 60hz, 5seg

(17) = Nº Cães

T A B E L A I V

1.2.2 - Influência da *cefaloridina* na salivação expressa em mililitros, causada pela estimulação do côto distal da corda do tímpano

Nº Ordem	Cão Nº	Salivação com a estimulação da corda do tímpano		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Porcentual Porcentual
1	31	0,50	0,45	10,00
2	33	0,50	0,00	100,00
3	34	1,00	0,50	50,00
4	35	0,60	0,20	66,67
5	36	0,50	0,00	100,00
6	37	0,10	0,05	50,00
7	38	1,00	0,00	100,00
8	39	0,25	0,15	40,00
9	40	0,90	0,30	66,67
10	41	0,50	0,25	50,00
11	43	0,65	0,35	46,15
M É D I A		0,59	0,20	61,77

n.m.s. = 0,005

Estímulos elétricos:
4,5 V, 50 hz, 10 seg

Dose utilizada:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.

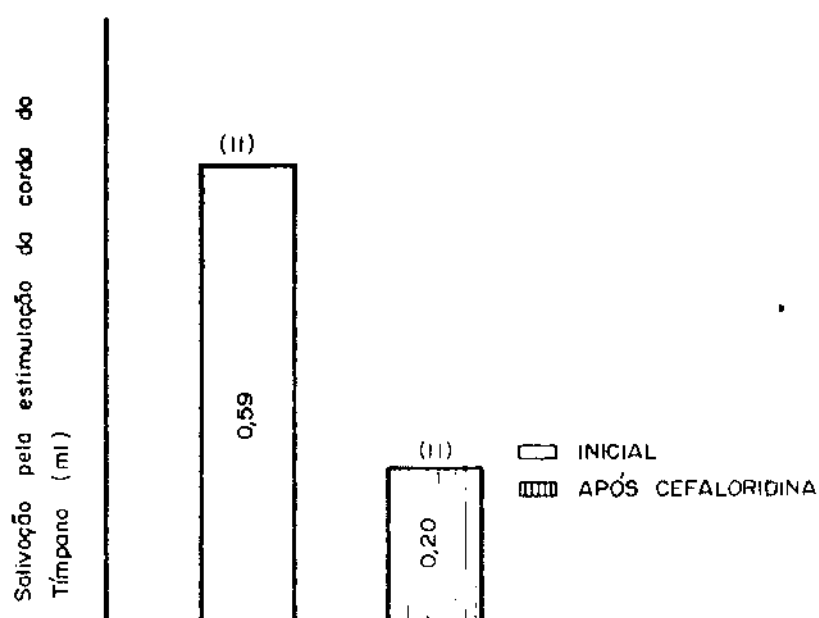


Fig. 4 - Variação do efeito sialogogo da estimulação elétrica da corda do tímpano sob a influência da cefaloridina

Dose utilizada :- Cefaloridina 250 mg/kg IV

n.m.s. = 0,005

Estímulos elétricos: 4,5v, 50hz, 10seg

(II) = N^o Cães

T A B E L A V

1.3.1.1 - Influência da *cefaloridina* sobre as contrações de íleo isolado de cobaio, expressas em milímetros, causadas pela acetilcolina

Nº Ordem	Íleo Nº	Contração com a acetilcolina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	1	99,7	101,5	- 1,81
2	2	60,3	64,5	- 6,96
3	3	108,5	117,3	- 8,11
4	4	138,7	135,7	+ 2,16
5	5	94,8	94,7	0,11
M É D I A		100,40	102,74	- 2,92

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 800 mcg/ml
- Acetilcolina 0,1 mcg/ml

- Os valores obtidos em cada experimento correspondem à média de 3 contrações

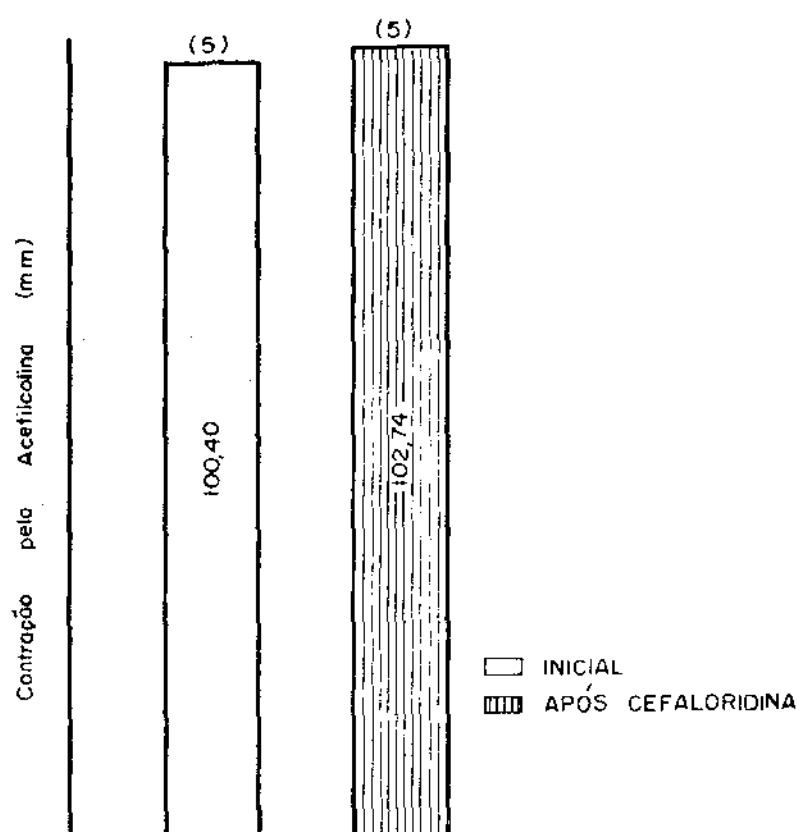


Fig. 5 — Variação da contração de íleo isolado de cobaio pela acetilcolina sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas :—
 Cefaloridina 800 mcg/ml
 Acetilcolina 0,1 mcg/ml

(5) = Nº íleos

— Os valores obtidos em cada experimento correspondem à média de 3 contrações

T A B E L A VI

1.3.1.2 - Influência da *cefaloridina* na diminuição de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela acetilcolina

Nº Ordem	Cão Nº	Diminuição de pressão arterial com a acetilcolina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	1	52	42	19,23
2	2	66	72	- 9,09
3	3	32	30	6,25
4	5	56	44	21,43
5	17	50	40	20,00
6	18	63	69	- 9,52
7	20	42	42	0
8	21	58	54	6,90
9	22	66	60	9,09
10	23	74	52	29,73
11	24	66	56	15,15
12	25	46	50	- 8,70
13	27	40	30	25,00
M É D I A		54,69	48,54	9,65

n.m.s. = 0,010

doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.,
- Acetilcolina 20 mcg/animal I.V.

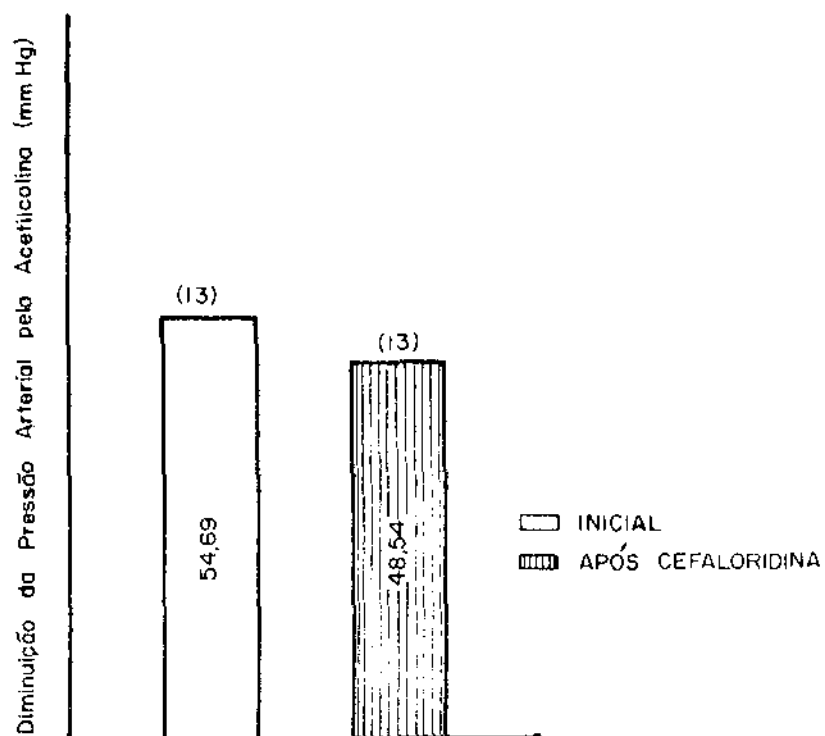


Fig. 6 — Variação do efeito pressor da acetilcolina sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas :- Cefaloridina 250 mg/kg IV n.m.s.=0,010
 Acetilcolina 20 mcg/animal IV

(13) = Nº Cães

T A B E L A VII

1.3.3 - Influência da *cefaloridina* na salivação, expressa em mililitros por 5 minutos, causada pela pilocarpina

Nº Ordem	Cão Nº	Salivação com a pilocarpina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	50	0,168	0,130	22,62
2	51	0,250	0,250	00,00
3	52	0,300	0,317	- 5,67
4	53	0,142	0,092	35,21
5	54	0,225	0,150	33,33
6	55	0,328	0,113	65,55
7	56	0,121	0,121	00,00
8	57	0,108	0,088	18,52
9	58	0,206	0,130	36,89
M É D I A		0,205	0,155	22,94

n.m.s. = 0,051

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Pilocarpina 30 mcg/kg I.V.

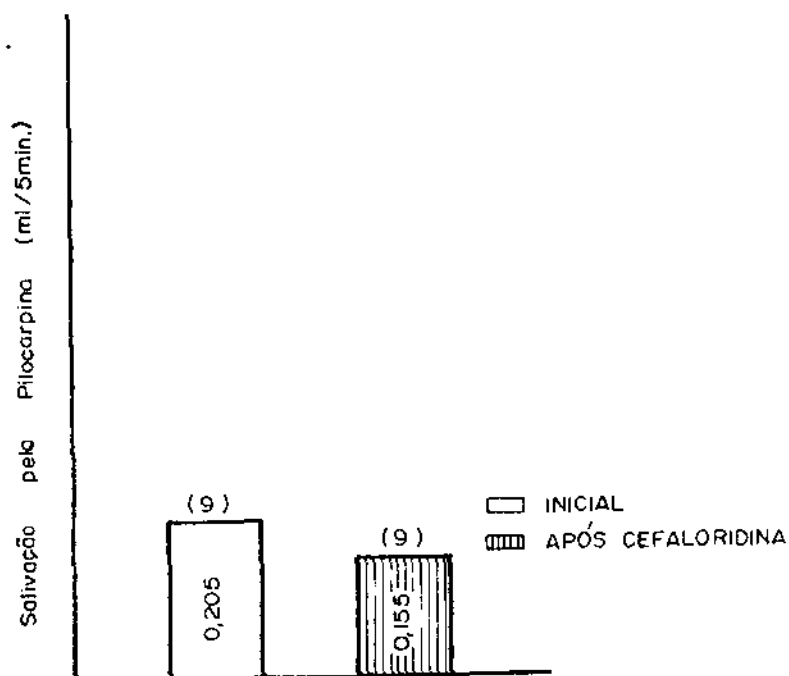


Fig. 7 - Variação do efeito sialagogo da pilocarpina sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas :- Cefaloridina 250 mg/kg IV n.m.s. = 0,051
Pilocarpina 30 mcg/kg IV

(9) = Nº Cães

T A B E L A VIII

1.4 - Influência da *cefaloridina* sobre as contrações de íleo isolado de cobaio, expressas em milímetros, causadas pelo cloreto de bário

Nº Ordem	Íleo Nº	Contração com o cloreto de bário		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	6	28,3	30,3	- 7,07
2	7	55,0	50,3	8,55
3	8	48,0	41,5	13,54
4	9	50,7	46,5	8,28
5	11	77,3	81,0	- 4,79
6	12	94,2	97,0	- 2,97
M É D I A		58,92	57,77	2,59

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 800 mcg/ml
- Cloreto de bário 30 a 40 mcg/ml

- Os valores obtidos em cada experimento correspondem à média de 3 contrações

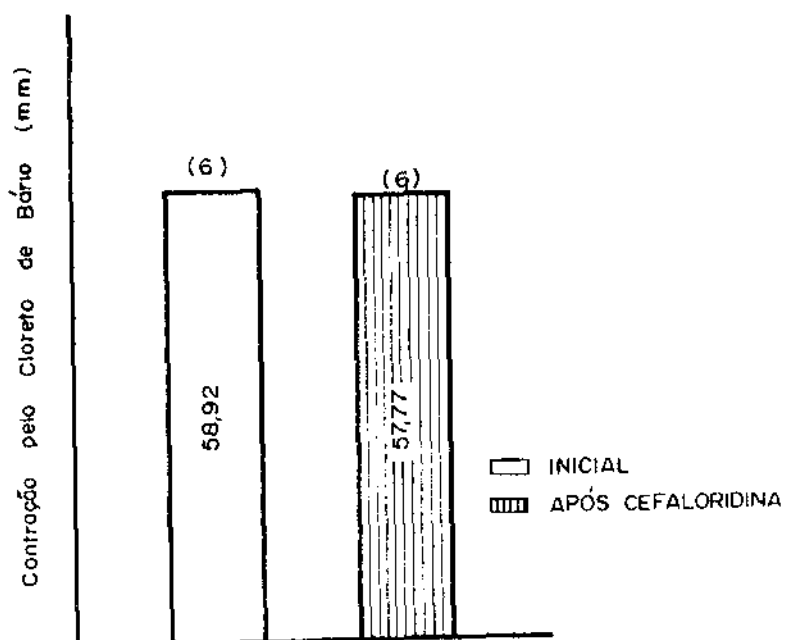


Fig. 8 - Variação da contração de íleo isolado de co-
baio pelo cloreto de bário sob a influência da cefalori-
dina

Doses utilizadas :-
Cefaloridina 800 mcg/ml
Cloreto de Bário 30 a 40 mcg/ml

(6) = Nº Íleos

-Os valores obtidos em cada experimento correspondem à média de
3 contrações

T A B E L A IX

1.5.1.1 - Influência do cálcio na diminuição de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela estimulação do côto distal do nervo vago, após bloqueio pela *cefaloridina*

Nº Ordem	Cão Nº	Diminuição de pressão arterial com a estimulação vagal		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois do Cálcio
1	1	76	46	43
2	2	91	62	98
3	3	58	40	70
4	22	134	76	66
5	25	53	00	53
6	28	45	15	37
7	29	47	18	41
M É D I A		72,00	36,71	58,29

a) bloqueio n.m.s. = 0,008

b) reversão n.m.s. = 0,055

c) reversão total

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.

- Cloreto de cálcio 10% 0,5 ml/kg I.V.

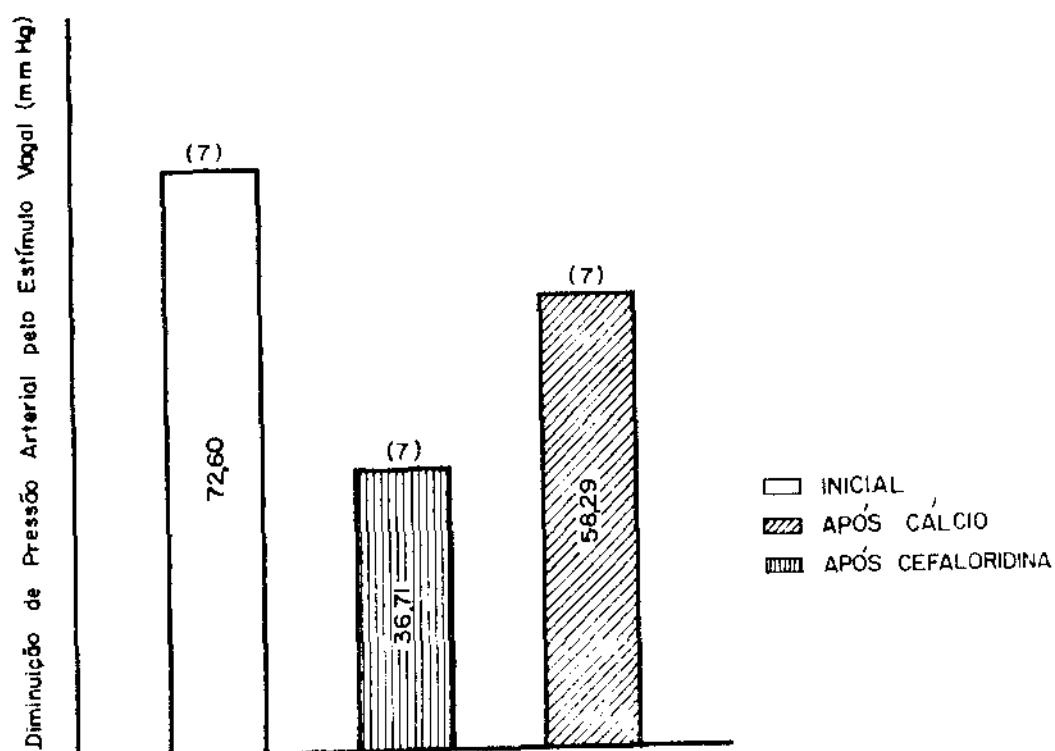


Fig. 9 - Variação do efeito pressor da estimulação vagal sob a influência do cálcio, após bloqueio pela cefaloridina

Dozes utilizadas :-
 Cefaloridina 250 mg/kg IV
 Cloreto de Cálcio 10% 0,5 ml/kg IV

a) bloqueio n.m.s.=0,008
 b) reversão n.m.s.=0,055
 c) reversão total

(7) = Nº Cães

T A B E L A X

1.5.1.2 - Influência do cálcio na salivação, expressa em mililitros, causada pela estimulação do côto distal da corda do tímpano, após bloqueio pela cefaloridina

Nº Ordem	Cão Nº	Salivação causada pela estimulação da corda do tímpano		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois do Cálcio
1	34	1,00	0,50	0,25
2	39	0,25	0,15	0,15
3	40	0,90	0,30	0,35
4	41	0,50	0,25	0,35
5	43	0,65	0,35	0,55
M É D I A		0,66	0,31	0,33

bloqueio n.m.s. = 0,031

Estímulos elétricos:
4,5 V, 50 hz, 10 seg

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Cloreto de cálcio 10% 0,5 ml/kg I.V.

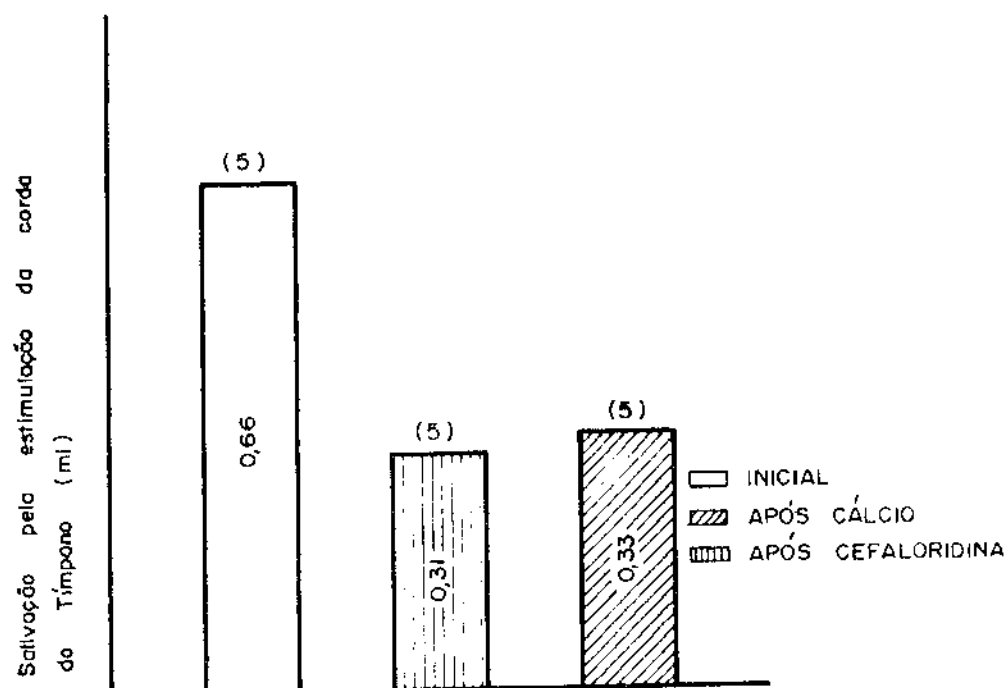


Fig. 10 - Variação do efeito sialagogo da estimulação da corda do tímpano sob a influência do cálcio, após bloqueio pela cefaloridina

Dozes utilizadas :- Cefaloridina 250 mg/kg IV bloqueio n.m.s.=0,031
 Cloreto de Cálcio 10% 0,5 ml/kg IV

Estímulos elétricos : 4,5v, 50hz, 10seg

(5) = Nº Cães

T A B E L A XI

1.5.2.1 - Influência da neostigmina na diminuição de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela estimulação do côto distal do nervo vago, após bloqueio pela *cefaloridina*

Nº Ordem	Cão Nº	Diminuição de pressão arterial com a estimulação vagal		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois da Neostigmina
1	16	100	46	117
2	17	64	19	100
3	20	93	32	81
4	21	102	58	102
5	27	93	14	98
M É D I A		90,40	33,80	99,60

a) bloqueio n.m.s. = 0,031

b) reversão n.m.s. = 0,031

c) reversão total

Estímulos elétricos:

6 V, 60 hz, 5 seg

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.

- Neostigmina 100 mcg/kg I.V.

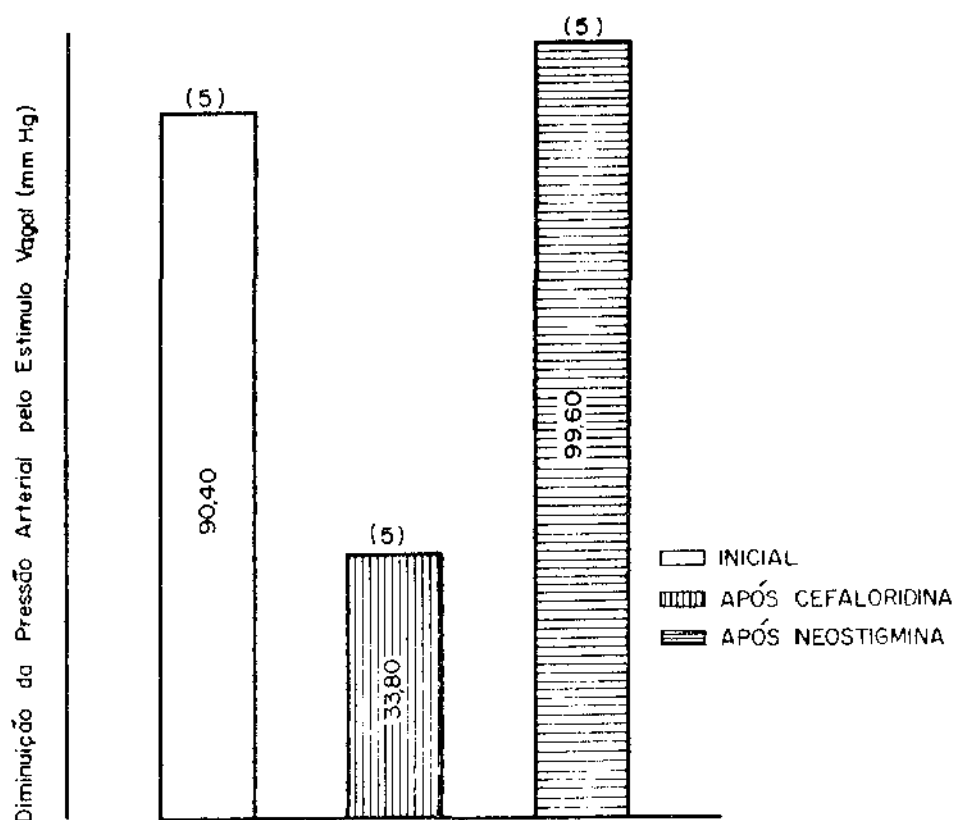


Fig. II — Variação do efeito pressor da estimulação vagal sob a influência da neostigmina, após bloqueio pela cefaloridina

Doses :—	Cefaloridina	250 mg/kg IV	a) bloqueio n.m.s.=0,031
	Neostigmina	100 mcg/kg IV	b) reversão n.m.s.=0,031
			c) reversão total

Estímulos elétricos: 6v, 60hz, 5seg

(5) = Nº Cães

T A B E L A XII

1.5.2.2 - Influência da neostigmina na salivação, expressa em mililitros, causada pela estimulação do côto distal da corda do tímpano, após bloqueio pela *cefaloridina*

Nº Ordem	Cão Nº	Salivação com a estimulação da corda do tímpano		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois da Neostigmina
1	33	0,50	0,00	0,20
2	35	0,60	0,20	1,00
3	36	0,50	0,00	1,50
4	37	0,10	0,05	1,00
5	38	1,00	0,00	0,80
M É D I A		0,54	0,05	0,90

a) bloqueio n.m.s. = 0,031

b) reversão n.m.s. = 0,031

c) reversão total

Estímulos elétricos:

4,5 V, 50 hz, 10 seg

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.

- Neostigmina 100 mcg/kg I.V.

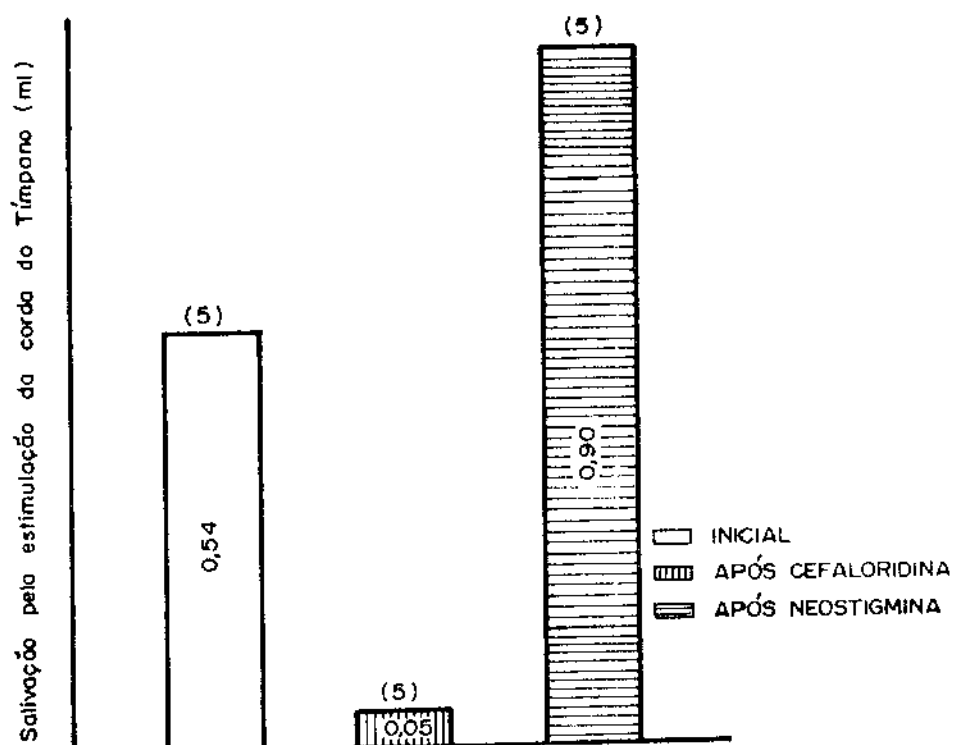


Fig. 12 — Variação do efeito sialagogo da estimulação da corda do tímpano sob a influência da neostigmina, após bloqueio pela cefaloridina

Doses utilizadas :— Cefaloridina 250 mg/kg IV a) bloqueio n.m.s.=0,031
 Neostigmina 100 mcg/kg IV b) reversão n.m.s.=0,031
 c) reversão total

Estímulos elétricos 14,5v, 50hz, 10seg

(5) = Nº Cães

2 - RESULTADOS DO GRUPO 2

Experiências realizadas no sistema nervoso sim ático

2.1 - Subgrupo em que se utilizaram drogas estimu lantes ganglionares e registro da pressão ar terial

2.1.1 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a nicotina

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pela nicotina, estudada em 20 cães, pode ser observada na tabela XIII e na figura 13. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, inibiu em 51,93 por cento os efeitos pressores da nicotina.

2.1.2 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o tetrametilamônio

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pelo tetrametilamônio, estudada em 18 cães, pode ser observada na tabela XIV e na figura 14. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, inibiu em 33,23 por cento os efeitos pressores do tetrametilamônio.

2.1.3 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o pirantel

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pelo pirantel, estudada em 16 cães, pode ser observada na tabela XV e na figura 15. A ce

faloridina, na dose de 250 mg/kg, inibiu em 56,33 por cento os efeitos pressores do pirantel.

2.1.4 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a acetilcolina

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pela acetilcolina, estudada em 6 cães, pode ser observada na tabela XVI e na figura 16. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, potenciou em 70,61 por cento os efeitos pressores da acetilcolina.

2.1.5 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o McN-A-343

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pelo McN-A-343, estudada em 6 cães, pode ser observada na tabela XVII e na figura 17. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, potenciou em 82,40 por cento os efeitos pressores do McN-A-343.

A comparação dos subgrupos 2.1.1, 2.1.2 e 2.1.3 mostrou que são igualmente bloqueados pela cefaloridina os efeitos da nicotina e do pirantel, sendo o tetra metilamônio a droga mais resistente à ação do antibiótico.

2.2 - *Subgrupo em que se utilizaram estimulações elétricas de fibras pré-ganglionares*

2.2.1 - Subgrupo em que se estimulou o nervo esplâncnico e se registrou a pressão arterial

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pela estimulação esplâncnica, estudada em 5 cães, pode ser observada na tabela XVIII e na figura 18. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, potenciou em 28,66 por cento os efeitos pressores causados pela estimulação do nervo esplâncnico.

2.2.2 - Subgrupo em que se estimulou o nervo simpático cervical e se registrou a contração da membrana nictitante

A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, inibiu a contração da membrana nictitante causada pela estimulação do côto distal do nervo simpático cervical. Foram utilizados 4 gatos nas experiências deste subgrupo, e a figura A ilustra a inibição acima mencionada.

2.3 - *Subgrupo em que se utilizaram aminas simpatomiméticas*

2.3.1 - Subgrupo em que a amina simpatomimética utilizada foi a adrenalina

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pela adrenalina foi estudada em 5 cães e pode ser observada na tabela XIX e na figura 19. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, potenciou em 37,94 por cento o efeito pressor da adrenalina.

2.3.2 - Subgrupo em que a amina simpatomimética utilizada foi a nor-adrenalina

2.3.2.1 - Subgrupo em que se registrou a pressão arterial

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pela nor-adrenalina foi estudada em 8 cães e pode ser observada na tabela XX e na figura 20. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, potenciou em 20,62 por cento o efeito pressor da nor-adrenalina.

2.3.2.2 - Subgrupo em que se registrou a contração da membrana nictitante

A influência da cefaloridina na contração da membrana nictitante causada pela nor-adrenalina foi estudada em 4 gatos e pode ser observada na figura A. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, potenciou a contração da membrana nictitante causada pela nor-adrenalina.

2.3.3 - Subgrupo em que a amina simpatomimética utilizada foi a tiramina

A influência da cefaloridina na elevação de pressão arterial causada pela tiramina foi estudada em 10 cães e pode ser observada na tabela XXI e na figura 21. A cefaloridina, na dose de 250 mg/kg, potenciou em 16,76 por cento o efeito pressor da tiramina.

2.4 - Subgrupo em que se utilizaram antagonistas de bloqueio dos gânglios autonômicos

2.4.1 - Subgrupo em que o antagonista utilizado foi o cálcio

2.4.1.1 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a nicotina

O cloreto de cálcio, na dose de 50 mg/kg, foi capaz de antagonizar totalmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a elevação de pressão arterial causada pela nicotina. A tabela XXII e a figura 22 ilustram os resultados obtidos com 5 cães.

2.4.1.2 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o tetrametilamônio

O cloreto de cálcio, na dose de 50 mg/kg, reverteu apenas parcialmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a elevação de pressão arterial causada pelo tetrametilamônio. A tabela XXIII e a figura 23 ilustram os resultados obtidos com 5 cães.

2.4.1.3 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o pirantel

O cloreto de cálcio, na dose de 50 mg/kg, reverteu apenas parcialmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a elevação de pressão arterial causada pelo pirantel. A tabela XXIV e a figura 24 ilustram os resultados obtidos com 8 cães.

2.4.2 - Subgrupo em que o antagonista utilizado foi a neostigmina

2.4.2.1 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi a nicotina

A neostigmina, na dose de 100 mcg/kg, foi capaz de antagonizar totalmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a elevação de pressão arterial causada pela nicotina. A tabela XXV e a figura 25 ilustram os resultados obtidos com 6 cães.

2.4.2.2 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o tetrametilamônio

A neostigmina, na dose de 100 mcg/kg, foi capaz de antagonizar totalmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a elevação de pressão arterial causada pelo tetrametilamônio. A tabela XXVI e a figura 26 ilustram os resultados obtidos com 5 cães.

2.4.2.3 - Subgrupo em que o estimulante ganglionar foi o pirantel

A neostigmina, na dose de 100 mcg/kg, foi capaz de antagonizar totalmente o efeito bloqueador da cefaloridina sobre a elevação de pressão arterial causada pelo pirantel. A tabela XXVII e a figura 27 ilustram os resultados obtidos com 5 cães.

A comparação entre os subgrupos 2.4.1.1 e 2.4.2.1, 2.4.1.2 e 2.4.2.2 e 2.4.1.3 e 2.4.2.3 mostrou

que a) não houve entre eles diferença quanto ao grau de bloqueio; os níveis mínimos de significância foram 0,331, 0,500 e 0,416, respectivamente; b) não diferiram entre si cálcio e neostigmina quanto à capacidade de reverter o bloqueio causado pela cefaloridina; os níveis mínimos de significância foram respectivamente 0,063, 0,155 e 0,217.

Comparação dos subgrupos 1.1.1, 2.1.1, 2.1.2 e 2.1.3 com os subgrupos 1.2.1 e 1.2.2

Os resultados das experiências realizadas nos subgrupos 1.1.1, 2.1.1, 2.1.2 e 2.1.3 (experiências realizadas com drogas estimulantes ganglionares) foram reunidos em um só grande grupo e comparados com os resultados das experiências dos subgrupos 1.2.1 e 1.2.2 (experiências realizadas com estimulação elétrica de fibras pré-ganglionares), também associadas em um único grupo. Tal comparação mostrou não haver diferença entre as médias dos bloqueios percentuais encontrados nos dois conjuntos ($n.m.s=0,1190$).

T A B E L A XIII

2.1.1 - Influência da *cefaloridina* sobre a elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela nicotina

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com a nicotina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	1	55	09	83,64
2	2	45	17	62,22
3	3	77	21	72,73
4	4	22	15	31,82
5	5	97	09	90,72
6	11	66	58	12,12
7	14	61	33	45,90
8	15	93	16	82,80
9	16	65	22	66,15
10	17	50	00	100,00
11	18	64	28	56,25
12	19	122	52	57,38
13	20	51	22	56,86
14	21	56	48	14,29
15	22	80	28	65,00
16	23	35	26	25,71
17	24	75	18	76,00
18	25	88	94	- 6,82
19	26	57	56	1,75
20	27	32	00	100,00
M É D I A		64,55	28,60	51,93

n.m.s. < 0,006

Poses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Nicotina 20 a 130 mcg/kg I.V.

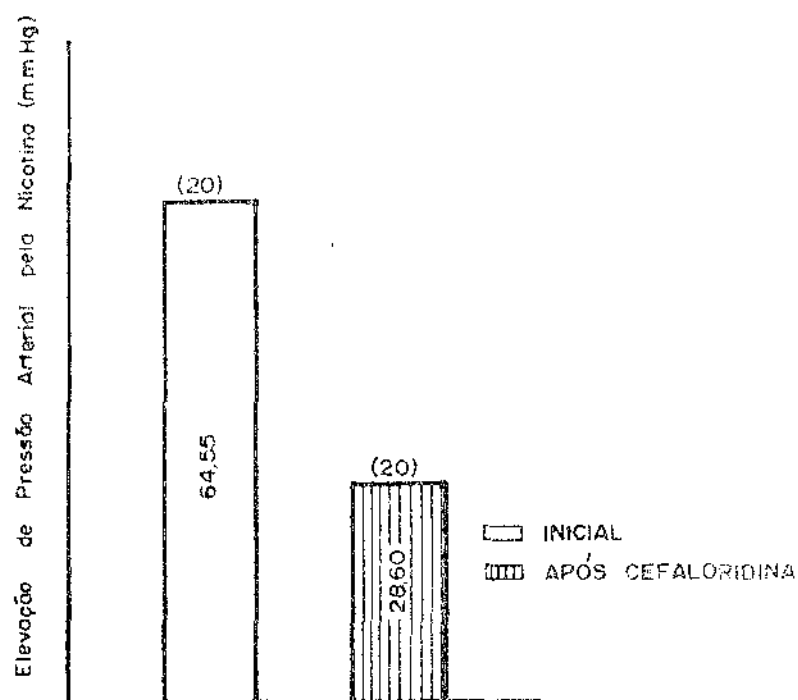


Fig. 13 - Variação do efeito pressor da nicotina sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas :- Cefaloridina 250 mg/kg IV n.m.s. < 0.006
Nicotina 20 a 130 mcg/kg IV

(20) = N^o 2 Cães

T A B E L A XIV

2.1.2 - Influência da *cefaloridina* na elevação de pres
ão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercú
rio, causada pelo tetrametilamônio

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com o tetrametilamônio		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	31	49	48	2,04
2	32	40	19	52,50
3	33	28	25	10,71
4	34	66	62	6,06
5	35	72	41	43,06
6	36	90	78	13,33
7	37	41	70	- 70,73
8	38	30	17	43,33
9	39	46	36	21,74
10	40	32	30	6,25
11	41	55	32	41,82
12	42	46	28	39,13
13	43	48	13	72,92
14	44	77	17	77,92
15	45	57	38	33,33
16	46	44	14	68,18
17	47	41	26	36,59
18	49	60	00	100,00
M É D I A		51,22	33,00	33,23

n.m.s. < 0,004

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Tetrametilamônio 50 a 250 mcg/kg I.V.

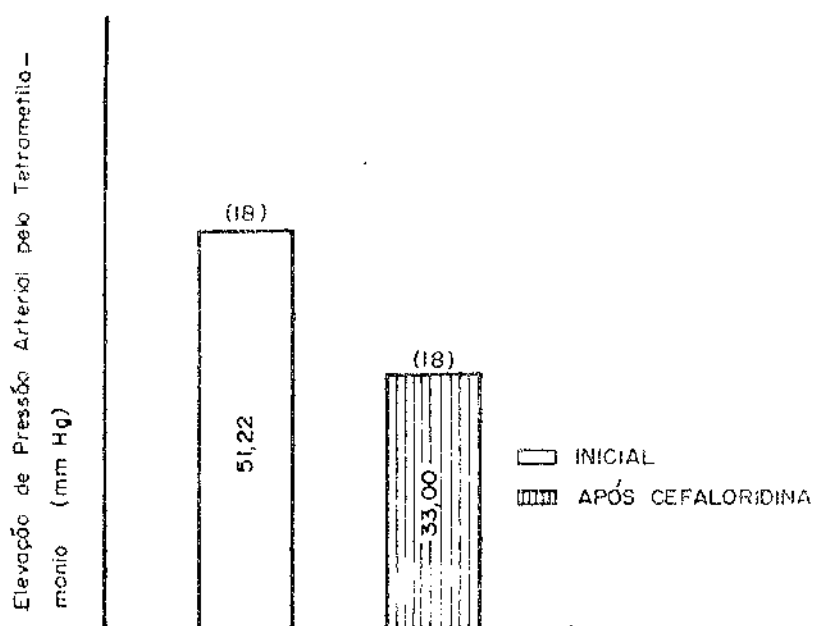


Fig. 14 — Variação do efeito pressor do tetrametilamônio sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas :— Cefaloridina 250 mg/kg IV n.m.s. < 0,004
Tetrametilamônio 50 a 250 mg/kg IV

(18) = Nº Cães

2.1.3 - Influência da *cefaloridina* na elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pelo pirantel

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com o pirantel		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	15	55	0	100,00
2	17	48	30	37,50
3	18	65	19	70,77
4	19	27	09	66,67
5	20	82	40	51,22
6	21	51	32	37,25
7	22	52	27	48,08
8	23	118	26	77,97
9	24	110	31	71,82
10	25	87	61	29,89
11	26	80	27	66,25
12	28	140	109	22,14
13	29	70	29	58,57
14	30	100	47	53,00
15	48	48	22	54,17
16	59	25	11	56,00
M É D I A		72,38	32,50	56,33

n.m.s. < 0,005

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Pirantel 37,5 a 1400 mcg/kg I.V.

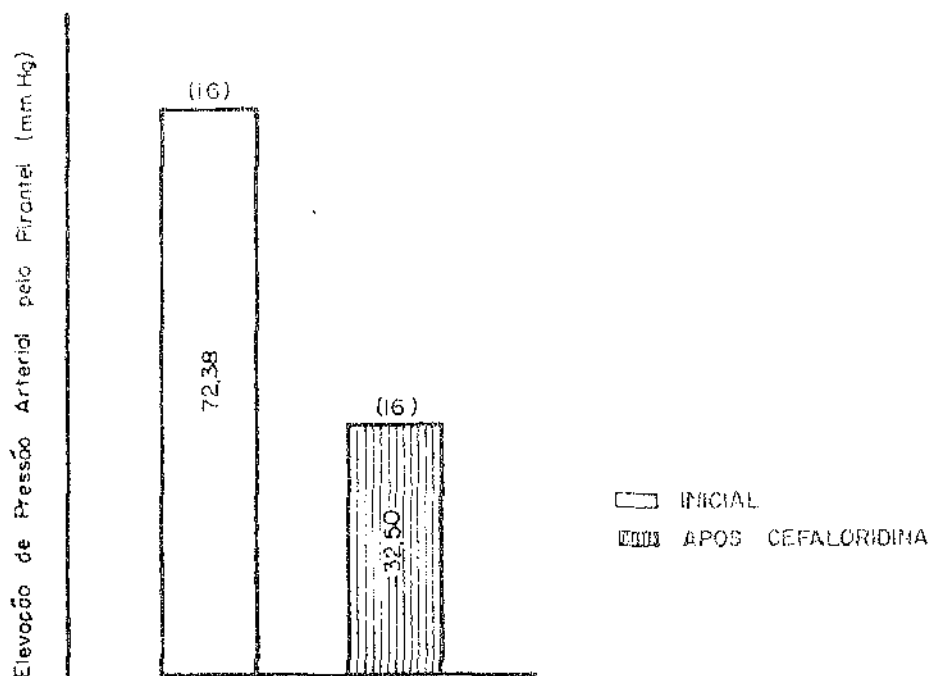


Fig. 15 - Variação do efeito pressor do pirantel sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas :- Cefaloridina 250 mg/kg IV n.m.s. < 0,005
 Pirantel 375 a 1400 mcg/kg IV
 (16) = Nº Cães

T A B E L A XVI

2.1.4 - Influência da *cefaloridina* sobre a elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela acetilcolina em animal atropinizado

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com a acetilcolina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	6	33	44	33,33
2	7	50	85	70,00
3	9	39	71	82,05
4	15	53	115	116,98
5	19	63	47	- 25,40
6	59	45	111	146,67
M É D I A		47,17	78,83	70,61

s.m.s. = 0,047

dosas utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Acetilcolina 0,5 a 2,0 mg/kg I.V.
- Atropina 1,0 mg/kg I.V.

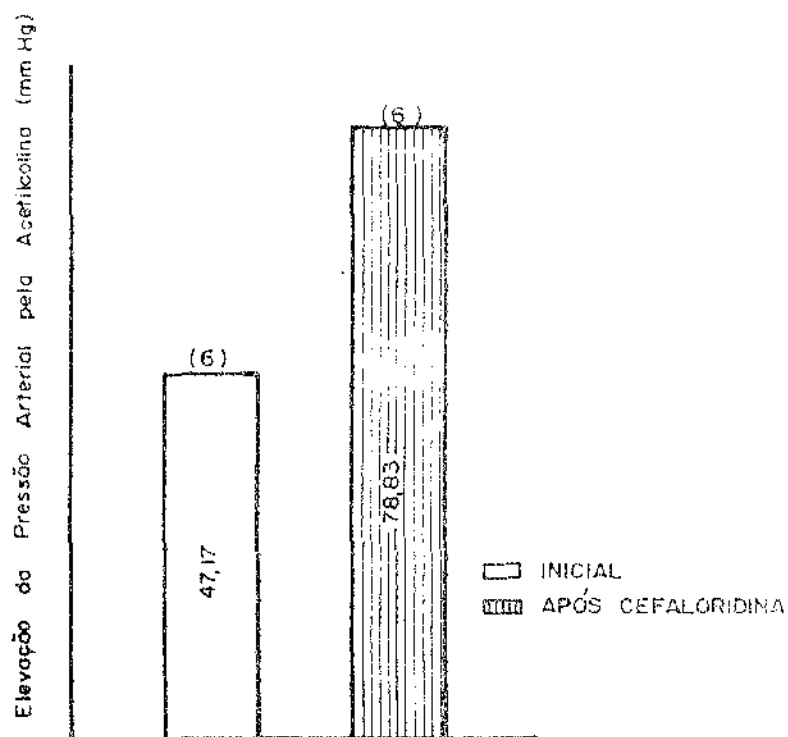


Fig. 16 - Variação do efeito pressor da acetilcolina sob a influência da cefaloridina

Cefaloridina 250 mg/kg IV
 Doses utilizadas - Acetilcolina 0,5 a 2,0 mg/kg IV n.m.s. = 0,047
 Atropina 1,0 mg/kg IV

(6) = Nº Cães

T A B E L A XVII

2.1.5 - Influência da *cefaloridina* sobre a elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pelo McN-A-343

Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com o McN-A-343		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	8	26	49	88,46
2	10	53	80	50,94
3	11	24	83	245,83
4	12	50	75	50,00
5	13	88	109	23,26
6	14	34	46	35,29
MÉDIA		45,83	73,67	82,40

m.s. = 0,016

medicinas utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- McN-A-343 30 a 40 mcg/kg I.V.



Fig. 17 - Variação do efeito pressor do McN-A-343 sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas:- Cefaloridina 250 mg/kg IV n.m.s.=0,016
McN-A-343 30 a 40 mcg/kg IV

(6) = Nº Cães

T A B E L A XVIII

2.2.1 - Influência da *cefaloridina* sobre a elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela estimulação do coto distal do nervo esplâncnico

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com a estimulação esplâncnica		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	9	50	63	26,00
2	11	76	84	10,53
3	13	101	143	41,58
4	28	70	100	42,86
5	30	94	115	22,34
M É D I A		78,20	101,00	28,66

s.m.s. = 0,031

Estímulos elétricos:

8 V, 60 hz, 30 seg

Dose utilizada:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.

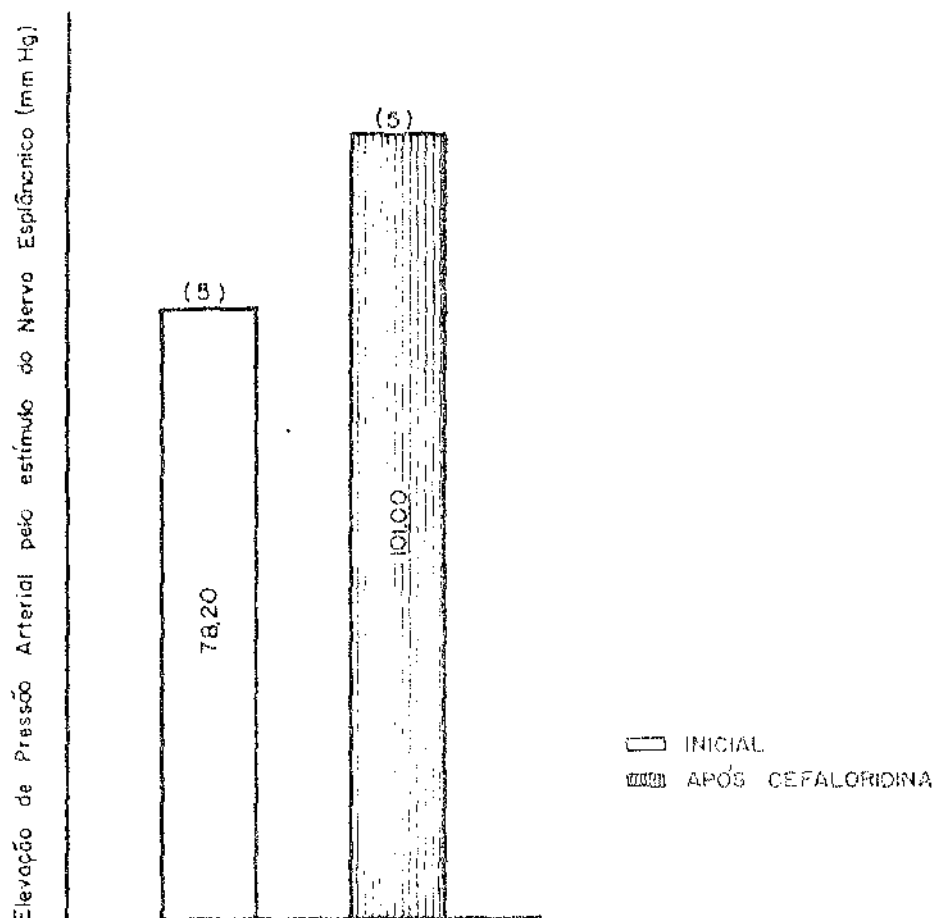


Fig. 18 -- Variação do efeito pressor da estimulação esplâncica sob a influência da cefaloridina

Dose utilizada -- Cefaloridina 250 mg/kg IV

n.m.s. = 0.031

Estímulos elétricos: 8v, 60hz, 30seg

(5) = Nº Cães

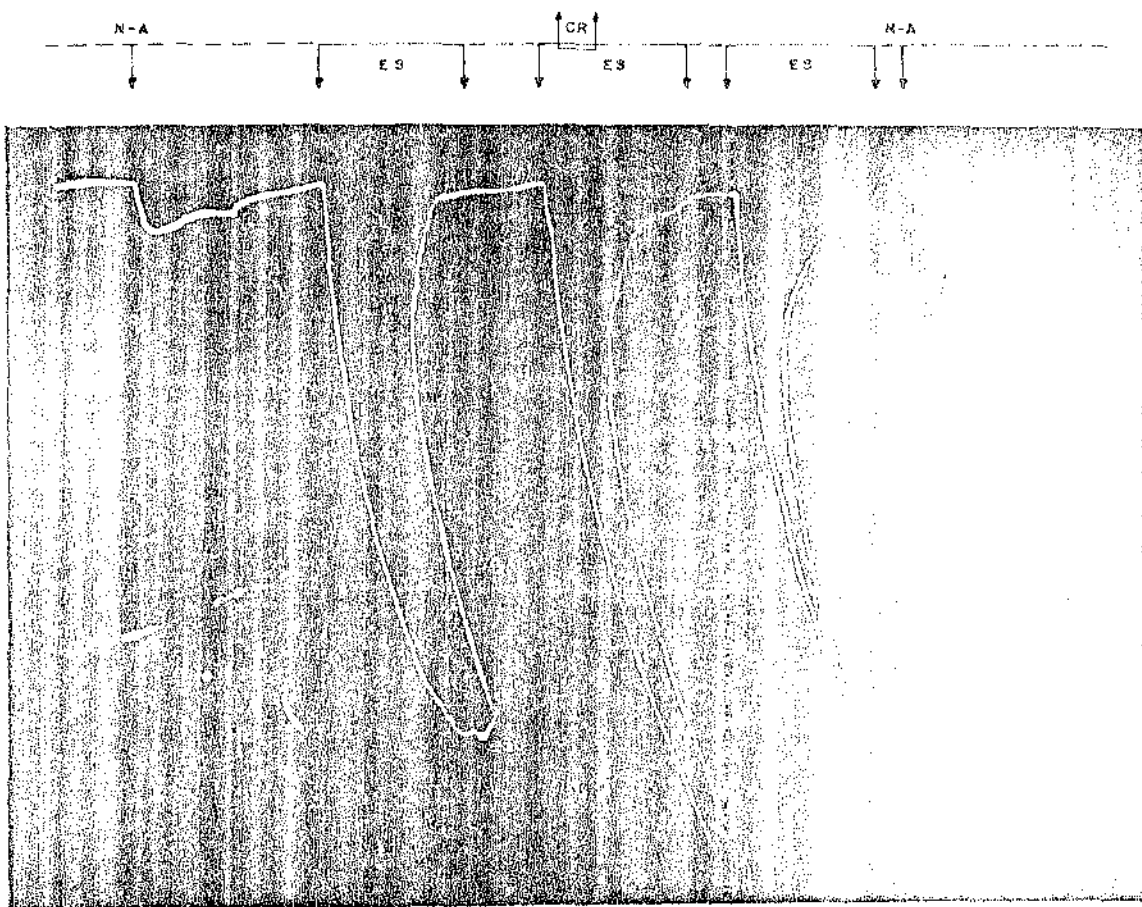


Fig. A - Registro das contrações da membrana nictitante
Gato, 2,5 kg, anestesiado com pentobarbital sódico
(40 mg/kg intra-peritoneal)

NA injeção intra-venosa de 50 mcg de nor-adre
nalina

ES estímulo da fibra pré-ganglionar do nervo
simpático cervical (2 V, 30 hz, 3 min)

CR injeção intra-venosa de 250 mg/kg de cefa
loridina

T A B E L A XIX

2.3.1 - Influência da *cefaloridina* na elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela adrenalina

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação da pressão arterial com a adrenalina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	1	62	77	24,19
2	2	45	92	104,44
3	3	70	87	24,29
4	5	67	76	13,43
5	10	90	111	23,33
M É D I A		66,80	88,60	37,94

n.m.s. = 0,031

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Adrenalina 30 a 50 mcg/animal I.V.

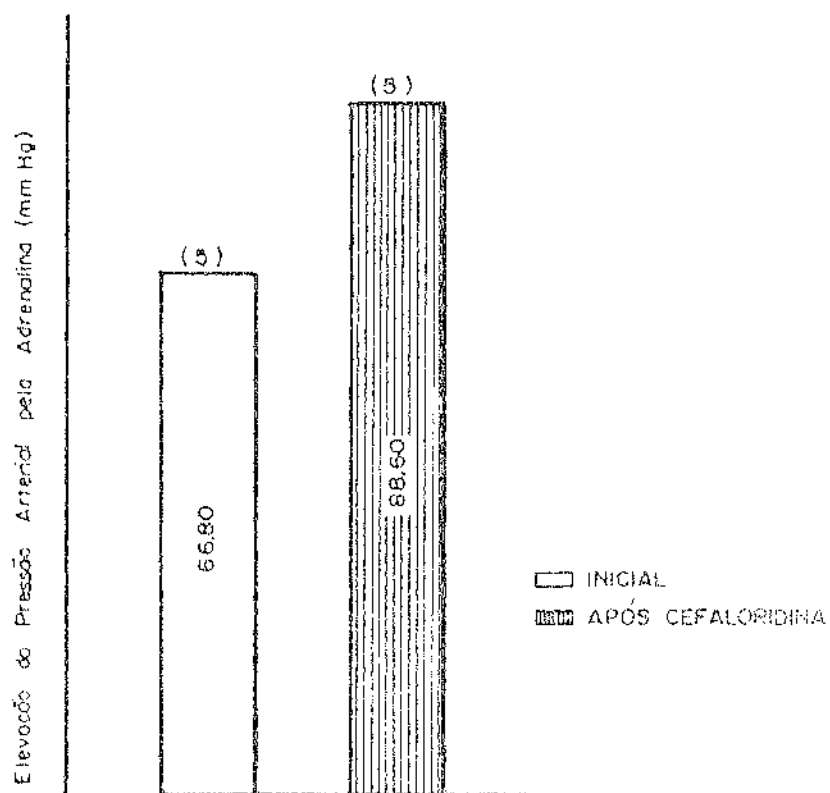


Fig. 19 — Variação do efeito pressor da adrenalina sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas :- Cefaloridina 250mg/kg IV n.m.s. = 0,031
 Adrenalina 30 a 50 mcg/animal IV
 (5) = Nº Cães

T A B E L A XX

2.3.2 - Influência da *cefaloridina* sobre a elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela nor-adrenalina

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com a nor-adrenalina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	4	133	174	23,56
2	8	67	69	17,39
3	9	36	60	40,00
4	11	45	58	22,41
5	12	47	67	29,85
6	13	44	43	- 2,33
7	14	48	53	17,24
8	19	69	83	16,87
M É D I A		59,88	76,50	20,62

n.m.s. = 0,008

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Nor-adrenalina 4 a 50 mcg/animal I.V.

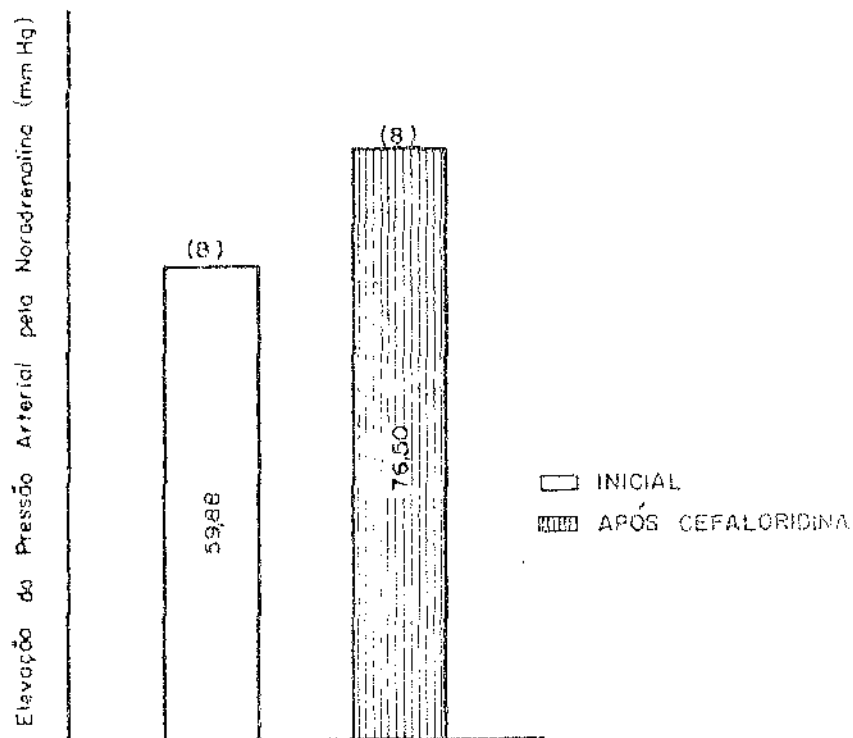


Fig. 20 - Variação do efeito pressor da nor-adrenalina sob a influência da cefaloridina

Doses utilizadas:- Cefaloridina 250 mg/Kg IV
 Nor-adrenalina 4 a 50 mcg/animal IV
 A.M.S=0,008

(8) = Cães

2.3.3 - Influência da *cefaloridina* na elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela tiramina

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com a tiramina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Diferença Porcentual
1	31	41	39	04,88
2	32	60	55	08,33
3	34	29	36	- 24,14
4	35	32	36	- 12,50
5	36	31	43	- 38,71
6	37	54	71	- 31,48
7	44	45	79	- 75,56
8	45	63	69	- 09,52
9	46	47	43	08,51
10	47	38	37	02,63
M É D I A		44,00	50,80	- 16,76

n.m.s. = 0,056

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Tiramina 0,5 a 1,5 mg/animal I.V.

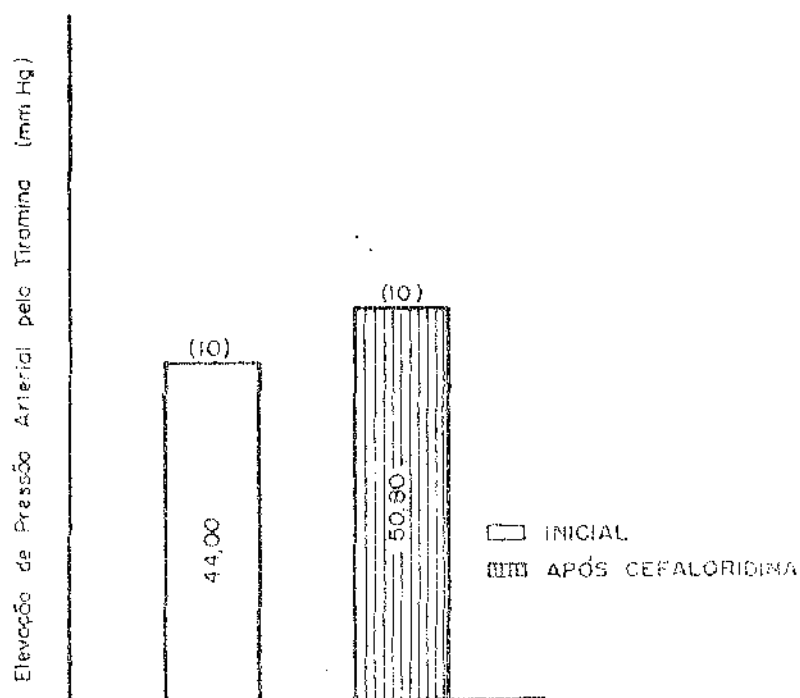


Fig. 21 -- Variação do efeito pressor da tiramina sob a influência da cefaloridina

Cefaloridina 250 mg / kg IV

Doses utilizadas :-

n.m.s. = 0.056

Tiramina 0,5 a 1,5 mg / animal IV

(10) = Cães

2.4.1.1 - Influência do cálcio na elevação da pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela nicotina, após bloqueio do efeito pressor desta droga pela *cefaloridina*

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com a nicotina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois do Cálcio
1	1	55	09	79
2	2	45	17	20
3	3	77	21	60
4	22	60	28	61
5	24	75	18	89
M É D I A		66,40	18,60	61,80

a) bloqueio n.m.s. = 0,031

b) reversão n.m.s. = 0,031

c) reversão total

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Nicotina 20 a 130 mcg/kg I.V.
- Cloreto de cálcio 10% 0,5 ml/kg I.V.

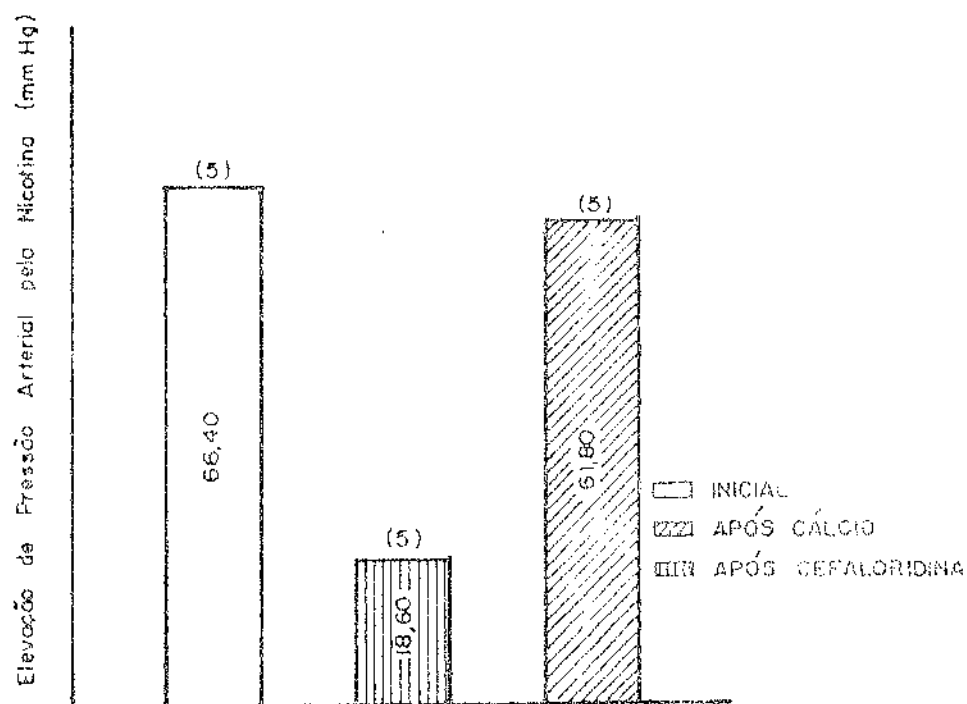


Fig. 22 — Variação do efeito pressor da nicotina sob a influência do cálcio, após bloqueio pela cefaloridina

Cefaloridina 250 mg / kg IV a) bloqueio n.m.s. = 0,031
 Doses utilizadas :- Nicotina 20 a 30 mcg/IV b) reversão n.m.s. = 0,031
 Cloreto de cálcio 10% 0,5 ml/kg IV c) reversão total

(5) = Nº Cães

2.4.1.2 - Influência do cálcio na elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pelo tetrametilamônio, após bloqueio do efeito pressor desta droga pela cefaloridina

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com o tetrametilamônio		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois do Cálcio
1	41	55	32	43
2	43	48	13	37
3	44	77	17	24
4	46	44	14	22
5	47	41	26	40
M É D I A		53,00	20,40	33,20

- a) bloqueio n.m.s. = 0,031
- b) reversão n.m.s. = 0,031
- c) reversão parcial n.m.s. = 0,031

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Tetrametilamônio 100 a 250 mcg/kg I.V.
- Cloreto de cálcio 10% 0,5 ml/kg I.V.

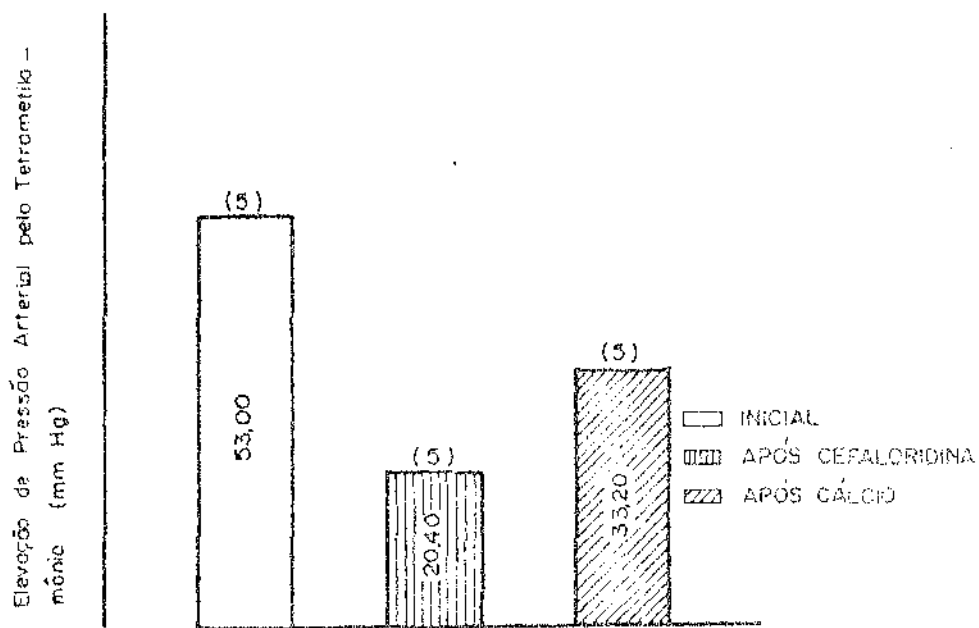


Fig. 23 — Variação do efeito pressor do tetrametilamônio sob a influência do cálcio, após bloqueio pela cefaloridina

Cefaloridina 250 mg/kg IV

a) bloqueio n.m.s. = 0,031

Doses utilizadas :- Tetrametilamônio 100 a 250 mcg/kg IV b) reversão n.m.s. = 0,031

Cloreto de cálcio 10% 0,5 ml/kg IV c) reversão parcial

n.m.s. = 0,031

(5) = Nº Cães

T A B E L A XXIV

2.4.1.3 - Influência do cálcio na elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pelo pirantel, após bloqueio do efeito pressor desta droga pela *cefaloridina*

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com o pirantel		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois do Cálcio
1	22	52	27	28
2	24	110	31	95
3	25	87	60	34
4	26	80	27	36
5	29	70	29	106
6	30	100	47	98
7	48	48	22	00
8	59	25	11	17
M É D I A		71,50	31,75	51,75

bloqueio n.m.s. = 0,031

reversão parcial

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Pirantel 449 a 1 330 mcg/kg I.V.
- Cloreto de cálcio 10% 0,5 ml/kg I.V.

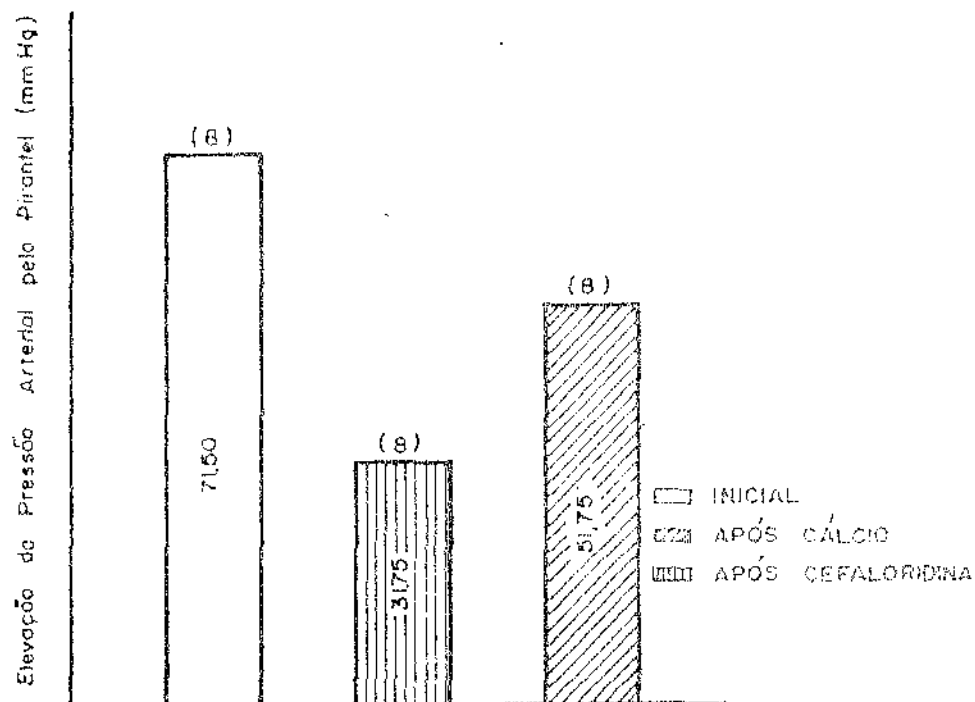


Fig. 24 — Variação do efeito pressor do pirantel sob a influência do cálcio, após bloqueio pela cefaloridina

Cefaloridina 250 mg/kg IV
 Doses utilizadas :— Pirantel 449 a 1330 mcg/kg IV
 Cloreto de cálcio 10% 0,5ml/kg IV

bloqueio n.m.s.=0,031
 reversão parcial

(8) = Nº Cães

2.4.2.1 - Influência da neostigmina na elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pela nicotina, após bloqueio do efeito pressor desta droga pela *cefaloridina*

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com a nicotina		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois da Neostigmina
1	16	65	22	103
2	17	50	00	84
3	18	64	28	140
4	19	122	52	18
5	20	51	22	97
6	27	32	00	79
MÉDIA		64,00	20,67	86,83

bloqueio n.m.s. = 0,016

reversão n.m.s. = 0,031

reversão total

medicamentos utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Nicotina 20 a 50 mcg/kg I.V.
- Neostigmina 100 mcg/kg I.V.

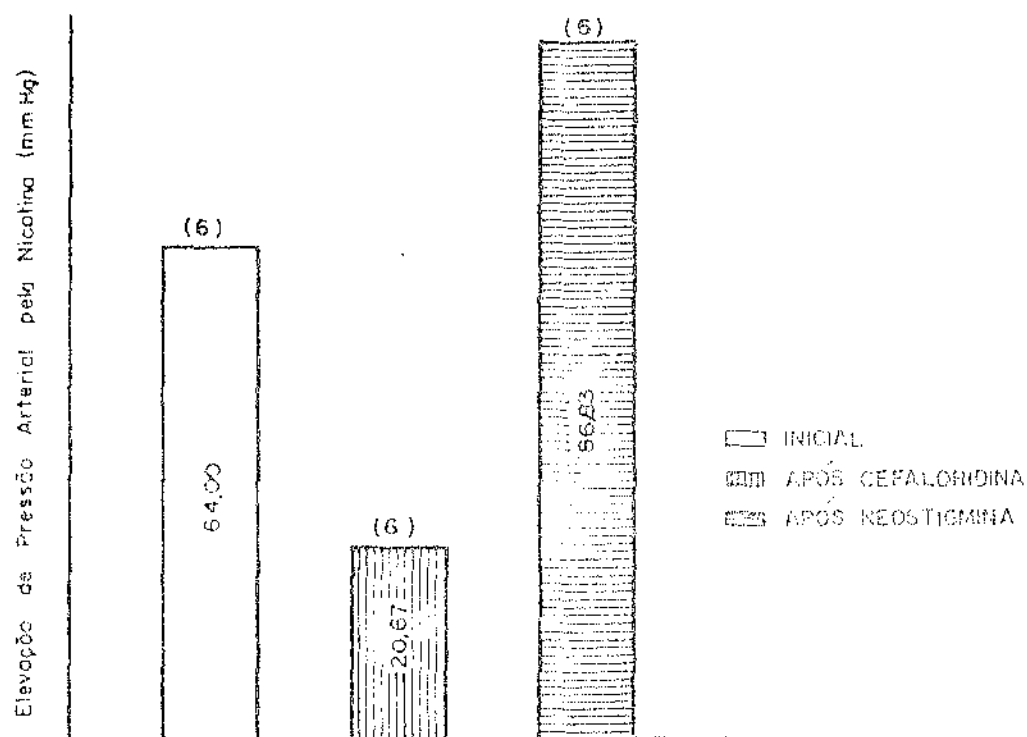


Fig. 25 — Variação do efeito pressor da nicotina sob a influência da neostigmina, após bloqueio pela cefaloridina

Cefaloridina 250 mg/kg IV
 Doses utilizadas :- Nicotina 20 a 50 mcg/kg IV
 Neostigmina 100 mcg/kg IV

a) bloqueio n.m.s. = 0.016
 b) reversão n.m.s. = 0.031
 c) reversão total

(6) = Nº Cães

2.4.2.2 - Influência da neostigmina na elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pelo tetrametilamônio, após bloqueio do efeito pressor desta droga pela *cefaloridina*

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com o tetrametilamônio		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois da Neostigmina
1	32	40	19	42
2	35	72	41	74
3	38	30	17	18
4	42	46	28	44
5	49	60	00	61
M É D I A		49,60	21,00	47,80

a) bloqueio n.m.s. = 0,031

b) reversão n.m.s. = 0,031

c) reversão total

Doses utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Tetrametilamônio 50 a 200 mcg/kg I.V.
- Neostigmina 100 mcg/kg I.V.

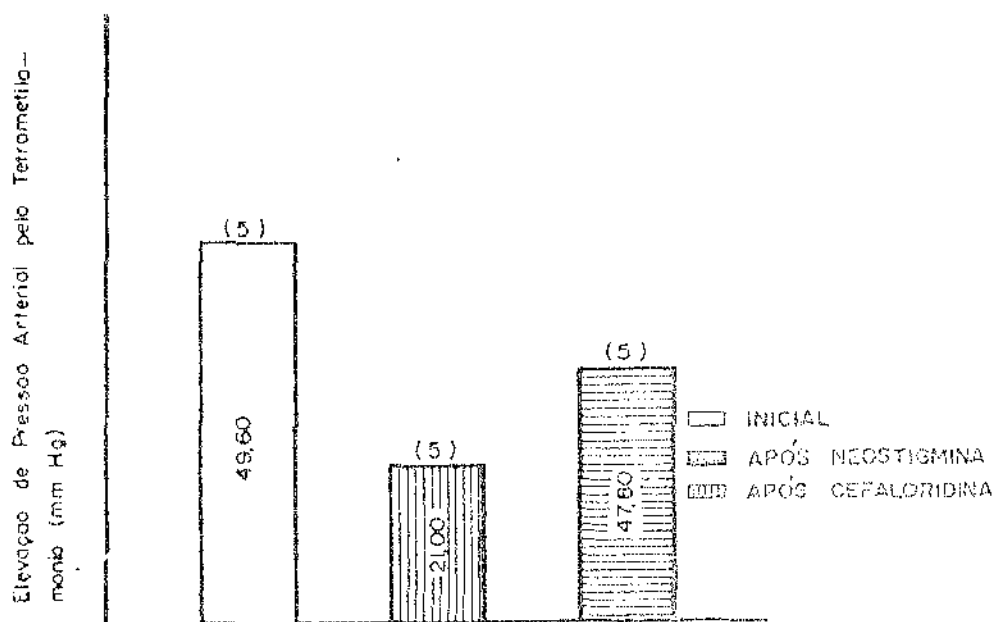


Fig. 26 — Variação do efeito pressor do tetrametilamônio sob a influência da neostigmina, após bloqueio pela cefaloridina

Doses utilizadas: — Cefaloridina 250 mg / kg IV a) bloqueio n.m.s. = 0.031
 Tetrametilamônio 50 a 200 mcg / kg IV b) reversão n.m.s. = 0.031
 Neostigmina 100 mcg / kg IV c) reversão total

(5) = Nº Cães

2.4.2.3 - Influência da neostigmina na elevação de pressão arterial, expressa como diferença em milímetros de mercúrio, causada pelo pirantel, após bloqueio do efeito pressor desta droga pela cefaloridina

Nº Ordem	Cão Nº	Elevação de pressão arterial com o pirantel		
		Antes da Cefaloridina	Depois da Cefaloridina	Depois da Neostigmina
1	17	48	30	62
2	18	65	19	47
3	19	27	09	10
4	20	82	40	57
5	21	51	32	63
M É D I A		54,60	26,00	47,80

bloqueio n.m.s. = 0,031

reversão n.m.s. = 0,031

reversão total

medicamentos utilizadas:

- Cefaloridina 250 mg/kg I.V.
- Pirantel 667 a 1 280 mcg/kg I.V.
- Neostigmina 100 mcg/kg I.V.

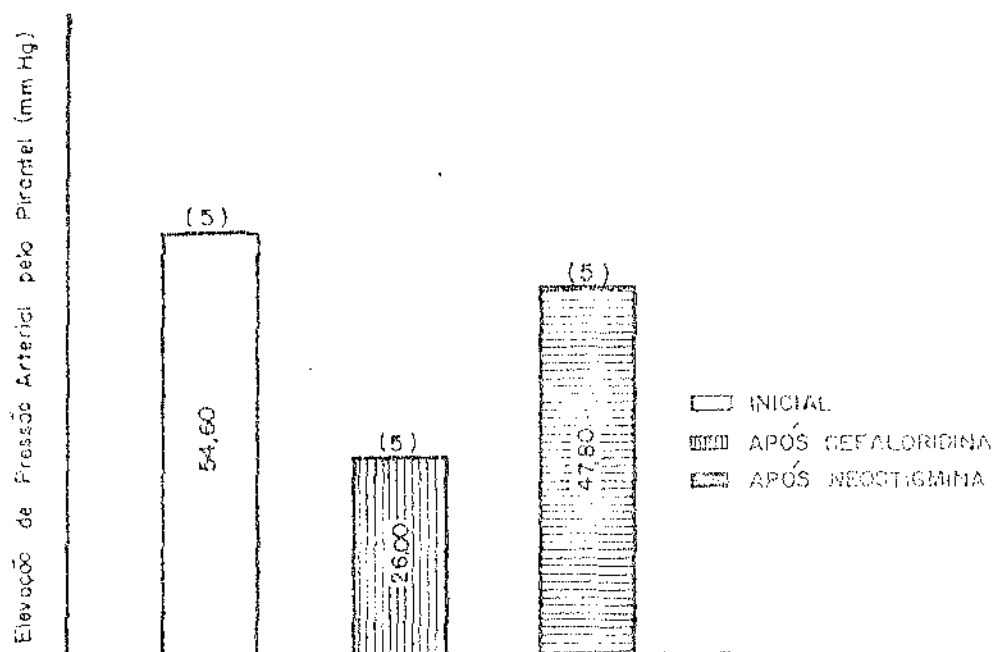


Fig. 27 — Variação do efeito pressor do pirantel sob a influência da neostigmina, após bloqueio pela cefaloridina

Cefaloridina 250 mg/kg IV a) bloqueio n.m.s.=0,031
 Doses utilizadas :- Pirantel 657 a 1280 mcg/kg IV b) reversão n.m.s.=0,031
 Neostigmina 100 mcg/kg IV c) reversão total

(5) = Nº Cães

Table		
	1	2
1.1.1	I	*
1.1.2	II	
1.1.3	III	x x
1.1.4	IV	
1.1.1.1	V	* *
1.1.1.2	VI	x x
1.1.2	VII	
1.1.4	VIII	
1.1.1.1	IX	x x
1.1.1.2	X	
1.1.2.1	XI	
1.1.2.2	XII	
1.1.3	XIII	x x
1.1.4	XIV	
1.1.5	XV	
1.1.6	XVI	
1.1.7	XVII	
1.1.8	XVIII	
1.1.9	XIX	x x
1.1.10	XX	
1.1.11	XXI	
1.1.1.1	XXII	x x
1.1.1.2	XXIII	
1.1.1.3	XXIV	
1.1.2.1	XXV	
1.1.2.2	XXVI	
1.1.2.3	XXVII	

A inibição da contração nicotina-induzida do íleo isolado de cobaio (tabela I e figura 1), pela cefaloridina, sugere como prováveis pontos de ação bloqueadora do antibiótico: a) o receptor nicotínico; b) a fibra nervosa pós-sináptica; c) o receptor muscarínico; e d) a musculatura lisa (através de ação musculotrópica negativa).

A ação atropínica do antibiótico no íleo isolado de cobaio foi excluída porque a contração estimulada pela acetilcolina não foi alterada pela cefaloridina (tabela V e figura 5).

Como a contração induzida pelo cloreto de bário, substância que apresenta atividade musculotrópica positiva, não foi modificada pela cefalosporina em estudo, fica eliminada a hipótese de que o antibiótico exerce ação musculotrópica negativa (tabela VIII e figura 8).

Por outro lado, também a contração estimulada pelo McN-A-343 permaneceu inalterada após a ação da cefaloridina. Este resultado, além de permitir negar uma ação bloqueadora do antibiótico no receptor muscarínico ganglionar, propicia também descartar a hipótese de uma ação desta cefalosporina sobre a condução nervosa pós-sináptica (tabela II e figura 2).

Assim, as experiências realizadas com íleo isolado de cobaio permitem concluir que a cefaloridina apresen

ta ação bloqueadora dos receptores nicotínicos dos gânglios autonômicos do sistema nervoso parassimpático.

No entanto, algumas outras preparações foram ensaiadas visando o estudo da ação da cefaloridina no sistema nervoso autônomo parassimpático. Assim, foram estudadas a influência do antibiótico na diminuição de pressão arterial causada pela estimulação vagal e pela acetilcolina, e na salivação provocada pela estimulação da corda do tímpano e pela administração de pilocarpina.

A cefaloridina bloqueou em 9,65 por cento a diminuição de pressão arterial causada pela acetilcolina, (tabela VI e figura 6), o que permite concluir por uma discreta ação atropínica do antibiótico. Como o bloqueio do efeito hipotensor arterial obtido pela estimulação vagal foi muito maior (59,81 por cento; tabela III e figura 3), pode-se afirmar que somente a ação atropínica não seria suficiente para justificar a inibição do efeito vagal, o que permite concluir que o antibiótico bloqueia a condução de estímulos a nível de gânglio autonômico, provavelmente o receptor nicotínico. Estes resultados não permitem fazer afirmações sobre possível ação do antibiótico na pré-sinapse ganglionar, como apresentam a neomicina, a estreptomicina e a canamicina (CORRADO & RAMOS, 1958; CORRADO, 1958; CORRADO & RAMOS, 1959).

A cefalosporina em estudo bloqueou 22,94 por cento da salivação causada pela administração de pilocarpina (tabela VII e figura 7), e 61,77 por cento da salivação provocada pela estimulação da corda do tímpano (tabela IV e figura 4). Seguindo raciocínio análogo ao anterior, pode

mos concluir que a cefaloridina apresenta ação atropínica também sobre o efeito sialagogo, mas que a inibição da salivação causada pela estimulação nervosa se deve a um bloqueio a nível de gânglio autonômico, provavelmente o receptor nicotínico. Também neste caso os resultados não permitem que se tire conclusões sobre uma possível ação desta cefalosporina na pré-sinapse ganglionar.

O bloqueio do efeito de estimulantes nicotínicos (nicotina, tetrametilamônio e pirantel) na pressão arterial, como se pode observar nas tabelas XIII, XIV e XV e figuras 13, 14 e 15, sugere a investigação de vários mecanismos de ação pelos quais a cefaloridina poderia atuar: a) bloqueando os receptores nicotínicos; b) bloqueando a condução nervosa pós-sináptica; c) bloqueando a liberação de catecolaminas da terminação adrenérgica; d) bloqueando o receptor alfa-adrenérgico; e e) relaxando a musculatura lisa vascular (ação musculotrópica negativa).

A hipótese de bloqueio do receptor alfa adrenérgico pela cefaloridina pode ser descartada, pois adrenalina e nor-adrenalina não têm diminuídos seus efeitos sobre a pressão arterial, mas sim potenciados (tabela XIX e XX e figuras 19 e 20). Estes achados permitem que se considere também improvável a hipótese de uma ação musculotrópica negativa desta droga, que já foi descartada no estudo da contração do íleo isolado de cobaia.

Com relação à tiramina, observou-se que seu efeito pressor é potenciado pela cefaloridina (tabela XXI e figura 21). Como esta amina atua indiretamente, liberando catecolaminas da terminação adrenérgica, pode-se concluir - que o antibiótico não interfere com a liberação de catecolaminas.

A inibição da condução nervosa pós-sináptica pela cefaloridina é uma hipótese que pode ser eliminada pelos resultados da tabela XVII, que mostraram potenciação do efeito pressor do McN-A-343 pela cefalosporina em estudo. Estes resultados permitem afirmar também que este antibiótico não bloqueia os receptores muscarínicos ganglionares.

Assim, pode-se concluir que a cefaloridina bloqueia os receptores nicotínicos dos gânglios autonômicos do sistema nervoso autônomo simpático.

A potenciação dos efeitos pressores da adrenalina, noradrenalina, tiramina e McN-A-343 pode ser explicada pela inibição das respostas compensatórias à elevação de pressão arterial, que normalmente se efetivam através do sistema nervoso parassimpático, passível de bloqueio pela cefaloridina.

Os resultados da tabela XVI demonstram que a cefalosporina em estudo não teve potência bloqueadora suficiente para inibir os efeitos pressores de doses excitotônicas de acetilcolina. O bloqueio dos reflexos compensatórios parassimpáticos justifica a potenciação da eleva-

ção de pressão arterial causada pela acetilcolina (tabela XVI e figura 16).

Além das experiências com drogas estimulantes ganglionares, estudou-se a atividade ganglionar da cefaloridina através da observação de sua influência sobre os efeitos de estímulos elétricos em fibras pré-ganglionares. A contração da membrana nictitante de gatos, causada pela estimulação do gânglio simpático cervical, foi inibida pela administração do antibiótico (figura A). Nesta preparação a cefaloridina não causou diminuição da contração estimulada pela nor-adrenalina. Por outro lado, a cefaloridina foi incapaz de inibir os efeitos pressores da estimulação esplâcnica, chegando mesmo a potenciá-las (tabela XVIII e figura 18). Tendo em vista que somente os potentes ganglioplégicos têm capacidade de bloquear os efeitos da estimulação do nervo esplâncnico, como o hexametônio, pode-se concluir que a cefaloridina tem menor efeito bloqueador ganglionar que este derivado de amônio bis-quaternário. A potenciação do efeito pressor da estimulação esplâncnica também pode ser explicada pelo bloqueio dos reflexos compensatórios parassimpáticos.

O bloqueio ganglionar causado pela cefaloridina foi totalmente antagonizado pela neostigmina, que se mostrou capaz de reverter este bloqueio em todas as preparações utilizadas para tal estudo. As tabelas XI, XII, XXV, XXVI e XXVII e as respectivas figuras demonstram este efei-

to da neostigmina.

Por outro lado, o cálcio foi incapaz de antagonizar o bloqueio da salivação causada pela estimulação da corda do tímpano (tabela X e figura 10) e antagonizou apenas parcialmente a inibição dos efeitos do tetrametilamônio e do pirantel sobre a pressão arterial (tabelas XXIII e XXIV e figuras 23 e 24). Somente os bloqueios dos efeitos pressores da nicotina e da estimulação vagal foram totalmente antagonizados pelo cálcio (tabelas IX e XXII e figuras 9 e 22).

Assim, a neostigmina se mostrou melhor antagonista do bloqueio ganglionar causado pela cefaloridina.

Os bloqueios percentuais dos efeitos de drogas estimulantes dos receptores nicotínicos dos gânglios autônomicos foram comparados aos bloqueios dos efeitos da estimulação elétrica de fibra pré-ganglionares, causados pela cefaloridina. A inexistência de diferença entre as médias estudadas permite sugerir que o antibiótico não apresenta ação importante a nível da pré-sinapse ganglionar.

VI - CONCLUSÕES

Dos resultados obtidos pode-se concluir que a cefaloridina:

- 1 - bloqueia os receptores nicotínicos do sistema nervoso simpático (como sugeriram WELLES & col., 1965; ATKINSON & col., 1966 e MENDES & RAMOS, 1974);
- 2 - bloqueia os receptores nicotínicos do sistema nervoso parassimpático;
- 3 - apresenta discreta ação atropínica sobre os receptores muscarínicos da glândula salivar e do sistema arterial;
- 4 - não apresenta ação bloqueadora sobre os receptores muscarínicos dos gânglios parassimpáticos e simpáticos;
- 5 - não é bloqueador ganglionar suficientemente potente para inibir os efeitos pressores da estimulação esplâncnica e de doses excito-nicotínicas de acetilcolina;
- 6 - apresenta ação bloqueadora ganglionar antagonizável pela neostigmina e, em menor grau, pelo cloreto de cálcio;

7 - bloqueia igualmente os efeitos pressores causados pela nicotina e pirantel, porém inibe menos intensamente os efeitos pressores do tetrametilamônio.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, E.P. - The cephalosporins. *Pharmac. Rev.*, Baltimore, 14(4): 473-500, 1962.
- ABRAHAM, E.P. & NEWRON, G.G.F. - The structure of cephalosporin C. *Biochem. J.*; Liverpool-Cambridge, 79(2): 377-393, 1961.
- ATKINSON, R.M.; CURRIE, J.P.; DAVIS, B.; PRATT, D.A.H.; SHARPE, H.M. & TOMICH, E.G. - Acute toxicity of Cephaloridine, an antibiotic derived from Cephalosporin C. *Toxic. appl. Pharmac.*, New York - London, 9(3): 398-406, 1966.
- BASTOS, W.P. & RAMOS, A.O. - Bloqueio pelo pipazetato do estímulo ganglionar pelo McN-A-343. *Ciência. Cult.*, S. Paulo, 21: 530, 1969.
- BASTOS, W.P. & RAMOS, A.O. - Isoaminile as inhibitor of muscarinic and nicotinic ganglionic receptors. *Pharmacology*, Basel, 4: 39-44, 1970.
- BURTON, H.S. & ABRAHAM, E.P. - Isolation of antibiotics from a species of Cephalosporium. Cephalosporins P₁, P₂, P₃, P₄ and P₅. *Biochem. J.*, Liverpool-Cambridge, 50(2): 168-174, 1951.

- CORBETT, C.E. - Sobre a ação de drogas curarizantes na secreção da glândula submaxilar de cão. Tese para concurso de cátedra na cadeira de Farmacologia da Faculdade de Medicina da U.S.P. - 1952
- CORRADO, A.P. - Ganglioplegic action of streptomycin *Archs Int. Pharmacodyn. Théor.*, Bruxelles - Paris, 114: 166-178, 1958
- CORRADO, A.P. & RAMOS, A.O. - Bloqueios neuromuscular e ganglionar da canamicina. *Ciênc. Célul.*, S Paulo, 11: 164-165, 1959.
- CORRADO, A.P. & RAMOS, A.O. - Neomycin - its curariform and ganglioplegic actions *Revta bras. Biol.*, Rio de Janeiro, 13: 81-85, 1958.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. - *The pharmacological basis of therapeutics*, 4^a ed. London, The Mcmillan Company, 1970, 1794 p.
- HERMANS, P.E.; MARTIN JR., J.K.; NEEDHAM, G.M. & NICHOLS, D.R. - Laboratory and Clinical evaluation of Cephaloridine, a Cephalosporin derivative *Antimicrob. Ag. A.*, New York, 879-887, 1965.
- HODGKIN, D.C. & MASLEN, E.N. - *Biochem. J.*, Liverpool-Cambridge, 79(2): 393-402, 1961.
- LEMONICA, I.P. - Ação dual do pamoato de pirantel sobre as estruturas ganglionares: estudo comparativo com a nicotina. Tese para concurso de doutoramento, apresentada à Facul-

de de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas - 1975.

MENDES, R.P. & RAMOS, A.O. - Atividade anti-nicotínica da Cefaloridina (Cefaloridina^R). *Anais da IIIª Jornada Científica da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu*, 144, 1973.

MUGGLETON, P.W.; O'CALLAGHAN, C.H. & STEVENS, W.K. - Laboratory evaluation of a new antibiotic - Cephaloridine (Ceporin). *Br. med. J.*, London, *II*: 1234-1237, 1964.

MURDOCH, J.MCM.; SPEIRS, C.F.; GEDDES, A.M. & WALLACE, E. T. - Clinical trial of Cephaloridine (Ceporin), a new broadspectrum antibiotic derived from Cephalosporin C. *Br. med. J.*, London, *II*: 1238-1240, 1964.

NEWTON, G.G.F. & ABRAHAM, E.P. - Isolation of Cephalosporin C, a penicillin-like antibiotic containing d- α -amino adipic acid. *Biochem. J.*, Liverpool-Cambridge, *62*: 651-658, 1956.

RAMOS, A.O.; RAMOS, L.; ZANINI, A.C. & CORBETT, C.E. - Some pharmacological actions of the 4-(m-chlorophenylcarbamoyloxy)-2-butyryltrimethylammonium chloride (McN-A-343): ii. Action on salivary flow. *Acta physiol. Lat. Am.*, Buenos Aires, *15*: 49-52, 1965.

RAMOS, A.O.; VASSILIEFF, I. & BASTOS, W.P. - Calcium as inhibitor of McN-A-343. *Abstract Fourth International Congress of Pharmacology*, Basel, 365-366, 1969.

ROSZKOWSKI, A.P. - An unusual type of sympathetic ganglionic stimulant. *J. Pharmac. exp. Thér.*, Baltimore, 132: 156-170, 1961.

SIEGEL, S. - *Nonparametric statistics for the behavioral sciences.* 1st ed., Tokyo, McGraw Hill Book, 1956, 312 p

STEWART, G.T. & HOLT, R.J. - Laboratory and Clinical results with Cephaloridine. *The Lancet*, London, II (7373): 1305-1309, 1964.

WELLES, J.S.; GIBSON, W.R.; HARRIS, P.N.; DEALE, R.M. & ANDERSON, R.C. - Toxicity, distribution, and excretion of Cephaloridine in laboratory animals. *Antibiot. Ag. A*, New York, 863-869, 1965.