



1150015898



FOP

T/UNICAMP Ar16u

SAMIR TUFIC ARBEX

USO DO ¹³¹I NO ESTUDO DA AÇÃO DA PRILOCAÍNA NA PRESSÃO INTRA-OCULAR

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Grau de DOUTOR EM CIÊNCIAS (Farmacologia e Anestesiologia).

FACULDADE DE ODONTOLOGIA
BIBLIOTECA

T260

PIRACICABA
1976

Aos meus pais

Tufic

e Amélia

que me proporcionaram a vida,
ofereço os louros desta con
quista.

Ao meu irmão

Michel

pelo incentivo.

A minha esposa

Tereza

pelo amor, carinho e compreensão
aos meus assuntos universitários.

Aos meus filhos,

Rogério

Alexandre e

Marcelo,

cujas vidas preenchem o meu
lar de alegria e satisfação.

Ao PROF. DR. ANTONIO CARLOS NEDER,
mestre e principalmente amigo, a cujos es
forços devo tôda a minha carreira, espe-
rando com este trabalho, por ele orientado
do, retribuir uma pequena parte do muito
que lhe sou devedor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Zeferino Vaz, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, que com trabalho incansável tem estimulado todos aqueles que se dedicam ao ensino e pesquisa.

Ao Prof. Dr. Plínio Alves de Moraes, Coordenador Geral Adjunto da Universidade Estadual de Campinas, pela confiança em nós depositada, quando da sua passagem pela Diretoria desta Casa.

Ao Prof. Dr. José Merzel, Digníssimo Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, pesquisador emérito e acima de tudo amigo daqueles que desenvolvem esforços em prol da grandeza de nossa Faculdade.

Ao Prof. Dr. Armando Octávio Ramos, Digníssimo Diretor da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu e Vice-Reitor da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", a cuja equipe temos a honra de pertencer como farmacologista, pelas sugestões e apoios recebidos neste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Sônia Vieira, Livre-Docente da Disciplina de Bioestatística da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pela colaboração efetiva e segura na execução da análise estatística.

Ao Prof. Virgílio Franco do Nascimento Filho, do Centro de E
nergia Nuclear na Agricultura, pela oportunidade que
, nos proporcionou na orientação e execução da parte re
lativa a radioisótopos.

Ao Prof. Dr. Igor Vassilieff, pelas sugestões apresentadas.

Ao colega Thales Rocha de Mattos Filho, pela presença sempre
constante ao nosso lado, durante a elaboração deste
trabalho.

Ao Prof. Antonio de Oliveira Lobão, do Centro de Energia Nu
clear na Agricultura, pelo interesse demonstrado.

Aos colegas da Área de Farmacologia e Anestesiologia da nossa
Faculdade, pelo estímulo e troca de informações precio
sas.

Aos colegas da Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Ci
ências Médicas e Biológicas de Botucatu, pela amizade
e interesse demonstrados na elaboração deste trabalho.

À Srt^a. Sônia Maria Aparecida Simionato Victória, pelos seus
méritos datilográficos neste trabalho.

À bibliotecária Ivany do Carmo Guidolin Gerola, pela correção
das referências bibliográficas.

Ao Sr. Mário Herling de Oliveira, pela confecção dos gráficos.

À Astra Química do Brasil Ltda., na pessoa do Dr. Homero da
Silva, seu Diretor de Mercado, pela cessão da prilocaí
na utilizada.

Ao Prof. Ulysses de Oliveira Martins, pelo auxílio na parte
experimental deste trabalho.

Ao Sr. Sebastião Rodrigues de Barros, pela impressão.

CONTEÚDO

INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS	4
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	56
CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

INTRODUÇÃO

O interesse pela ação de anestésicos locais na pressão intra-ocular (P.I.O.) foi despertado por dois fatores. De um lado, pelo fato de se estar realizando estudos farmacológicos com a prilocaína, anestésico introduzido, em 1960, no arsenal terapêutico. Por outro lado, os estudos sobre anestésicos locais e P.I.O. existentes na literatura, não definem quais são os seus efeitos.

De maneira geral, pode-se dizer que os anestésicos locais, à semelhança dos depressores do sistema nervoso central, seriam hipotensores oculares (BOWMAN, 1970).

LEONARDI (1948) verificou que quando administrados por via retrobulbar os anestésicos locais produzem redução da P.I.O..

MUSSINI (1971), em experiências com a lidocaína aplicada topicamente sobre os olhos, verificou que ela também é hipotensora ocular.

CAMPBELL (1972) preconiza técnica de anestesia em oftalmologia, com a associação de gama-hidroxi-butirato e anestésico local, verificando, nesses casos, queda da P.I.O..

Como se vê, referências entre P.I.O. e anestésicos locais existentes na literatura, são dados relativamente escassos, às vezes relacionados com a própria ação local do anestésico sobre a inervação, como o caso da anestesia retrobulbar do que uma ação geral dos anestésicos locais.

Desta forma, foi despertado o interesse de se verificar qual o efeito e possivelmente qual o mecanismo de ação da prilocaína na P.I.O..

Já as experiências iniciais revelaram que este anestésico reduz a pressão intra-ocular.

Numa tentativa de se trazer metodologia nova para possível esclarecimento do mecanismo de ação de drogas que atuam na P.I.O., aplicando ao caso presente da prilocaína, foi experimentada neste trabalho a utilização do ^{131}I como método plausível para se ter idéia do escoamento do humor aquoso a través do trabeculado das vênulas do aquoso.

Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo inicial o estudo da prilocaína na P.I.O.. O evoluer das experiências modificou o objetivo, focalizando-o principalmente na possível aplicação do ^{131}I na investigação do mecanismo de ação de drogas que poderiam atuar na P.I.O..

Os resultados e o que se pode auferir desses estudos sobre o possível uso de isótopo radioativo para elucidação de mecanismos de drogas sobre a P.I.O., são apresentados como um dos objetivos principais do presente trabalho.

A consulta bibliográfica sobre a utilização de Iodo radioativo, na elucidação de mecanismo de ação de drogas sobre a P.I.O., não forneceu nenhum trabalho sobre o assunto.

A prilocaína surgiu em 1960, logo após a mepivacaína, do mesmo estabelecimento que a lidocaína - AB ASTRA, tendo sido sintetizada por Lofgren, alguns anos antes.

A prilocaína é uma amida o-toluidina e é uma amina secundária. Seu pK_a é 7,89, sendo ligeiramente menos solúvel nos lípidios que a lidocaína. As soluções de prilocaína são estáveis e podem ser esterilizadas em autoclave.

A potência da prilocaína é da mesma ordem da lidocaína e tem um bom poder de penetração, podendo ser usada pa

ra todos os tipos de anestesia local em concentrações idênticas às da lidocaína. Seu tempo de ação é o mesmo ou ligeiramente maior que o da lidocaína. Para anestesia dentária, sua ação é considerada curta.

A infiltração com prilocaína produz um nível muito mais baixo de concentração sanguínea do que o produzido por igual dose de lidocaína. Isto é em parte determinado por uma metabolização mais rápida e, possivelmente, também por maior captação pelos tecidos. A DL_{50} por via venosa, em camundongos, é cerca de 35 mg/kg.

Entretanto, embora seja relativamente segura do ponto de vista de toxicidade sobre o sistema nervoso central, em doses grandes ou repetidas a prilocaína induz à metaemoglobinemia. A concentração máxima de metaemoglobina é normalmente observada quatro a seis horas após a administração de prilocaína, declinando até o normal em 24 horas. Nesta situação, a metaemoglobinemia pode ser tratada satisfatoriamente com azul de metileno, na dose de 1 mg/kg. Contudo, sua ocorrência contra-indica o uso da prilocaína em várias situações, embora o aumento leve e transitório do nível de metaemoglobina seja inofensivo para a maioria das pessoas. REYNOLDS; in WYLIE & CHURCHILL-DAVIDSON (1974).

MATERIAL E MÉTODOS

As experiências foram realizadas em 6 grupos de cães, totalizando 36 animais de ambos os sexos, de idade e raças variáveis, com pesos entre 4 e 21 kg, fornecidos pelo Biotério da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Grupo I - Experiências em cães injetados com prilocaína.

Neste grupo, foram utilizados 22 cães, nos quais as doses de prilocaína variaram de 2,5 a 10 mg/kg.

a) Animais utilizados para os registros das pressão intra-ocular (P.I.O.), pressão venosa (P.V.) e pressão arterial (P.A.), com a dose de 2,5 mg/kg de prilocaína - 4 cães.

b) Animais utilizados para os registros das P.I.O., P.V. e P.A., com a dose de 5 mg/kg de prilocaína - 8 cães.

c) Animais utilizados para os registros das P.I.O., P.V. e P.A., com a dose de 10 mg/kg de prilocaína - 6 cães.

d) Animais utilizados para os registros das P.I.O., P.V. e P.A., com a dose de 10 mg/kg de prilocaína e com respiração artificial - 4 cães.

Grupo II - Experiências em cães injetados com ¹³¹I e prilocaína.

Os 14 animais utilizados foram divididos em dois sub-grupos.

Sub-grupo 1 - Animais nos quais foi injetado, na câmara anterior do olho, 0,1 ml de uma solução de ¹³¹I e feitas coletas de sangue venoso nos intervalos de tempo de 1, 2,

4, 8, 16, 32, 64 e 128 minutos da administração da droga, no volume de 2 ml cada uma. Este grupo foi subdividido em 2 subgrupos, que totalizaram 6 cães :

a.1) Em três animais foi injetado 0,1 ml de ^{131}I na câmara anterior do olho e colhido o sangue nos diversos intervalos de tempo.

b.1) Em três animais foi injetado 0,1 ml de ^{131}I na câmara anterior do olho e 5 mg/kg de prilocaína por via venosa e colhido o sangue nos diversos intervalos de tempo.

Sub-grupo 2 - Animais nos quais foi injetado, por via venosa, 0,1 ml de uma solução de ^{131}I e feitas coletas de humor aquoso, retirando-se 0,5 ml do olho esquerdo aos 5 minutos e 0,5 ml do olho direito aos 10 minutos. Este grupo também foi subdividido em 2 sub-grupos que totalizaram 8 cães :

a.2) Em quatro animais foi injetado por via venosa, 0,1 ml de ^{131}I e coletado humor aquoso do olho esquerdo aos 5 minutos e do olho direito, aos 10 minutos.

b.2) Em quatro animais foi injetado por via venosa, 0,1 ml de ^{131}I e também 5 mg/kg de prilocaína e coletado o humor aquoso aos 5 minutos do olho esquerdo e aos 10 minutos do olho direito.

PREPARO DOS ANIMAIS

Anestesia

Os animais foram submetidos à anestesia geral, com solução de pentobarbital sódico (Nembutal), injetado por via venosa, na dose de 30 mg/kg de peso.

Traqueotomia

Procedeu-se à incisão longitudinal e mediana, na face ventral do pescoço, divulsionando-se os músculos pretireoidianos, isolando-se a traquéia.

Em seguida, introduziu-se a cânula traqueal, a fim de aplicar a respiração artificial, quando necessário.

Canulação da artéria femoral direita

Após uma incisão longitudinal no trigono femoral, foi isolada a artéria femoral direita e introduziu-se uma cânula de François-Frank, para o registro da pressão arterial.

Canulação da veia cefálica direita

Fez-se uma incisão longitudinal e mediana na face anterior do braço, canulando-se a veia cefálica direita, com tubo de polietileno PE-80, para as injeções intra-venosa de drogas. Esta cânula era lavada com solução fisiológica após cada injeção.

Canulação da veia jugular direita

Após a traqueotomia, isolou-se a veia jugular externa direita, que foi introduzida por um tubo de polietileno PE-80, preenchida com solução fisiológica-heparinizada e ligada ao transdutor de pressão, modelo P-1000-A, anteriormente calibrado com um manômetro de água de 0 a 30 cm e conectado ao amplificador do fisiógrafo E.M. da NARCO BIO-SYSTEMS.

Fixação da cabeça do animal

A cabeça do animal foi fixada com auxílio de morsa de Czmarck, para evitar qualquer movimento que pudesse interferir nos registros.

Punção da câmara anterior do olho

Após o afastamento das pálpebras e fixação da córnea com pinça de Keller, no ângulo externo, introduziu-se uma agulha hipodérmica 25:5, montada a um tubo de polietileno PE-60, preenchida com solução fisiológica-heparinizada e ligada ao transdutor de pressão, modelo P-1000-A, anteriormente calibrado com um manômetro de água de 0 a 40 cm e conectado ao amplificador do fisiógrafo.

Respiração Artificial

Os animais pertencentes ao grupo d receberam a respiração artificial, através da Unidade Acessória RESPIRATOR V100KG do PHYSIOGRAPH^R SIX-B da Narco BIO-SYSTEMS, INC..

Utilizou-se, para cada animal, uma frequência de 20 impulsos por minuto, correspondente a um volume de 300 ml/inspiração de ar.

Sacrifício dos animais

Após a realização da experiência, os animais foram sacrificados com injeção de 10 a 20 ml de éter sulfúrico, via intra-venosa.

REGISTROS FISIOLÓGICOS

Pressão Intra-Ocular (P.I.O.)

Os registros da P.I.O. foram efetuados, introduzindo-se uma agulha hipodérmica 25:5, montada a um tubo de polietileno PE-60, na câmara anterior do olho e ligada ao transdutor de pressão para obtenção de um registro direto e contínuo.

Pressão Venosa (P.V.)

Os registros da P.V. foram efetuados, canulando-se a veia jugular externa direita, com um tubo de polietileno PE-80, ligado ao transdutor de pressão para obtenção de um registro direto e contínuo.

Pressão Arterial (P.A.)

A P.A. dos animais pertencentes ao grupo b foi registrada com um manômetro de mercúrio e quimógrafo, seguindo-se a técnica de Otswald. Utilizando-se solução de citrato de sódio a 8% na conexão manômetro de mercúrio-artéria femoral.

Nos animais pertencentes aos grupos a, c e d, a pressão arterial foi medida, ligando-se a cânula de François-Frank através de um tubo de latex, preenchido com solução fisiológica-heparinizada ao transdutor de pressão, modelo P-1000-A, previamente calibrado com o auxílio de um manômetro de 0 a 20 cm de mercúrio, conectado ao amplificador do fisiógrafo para registro contínuo da pressão.

MEDIÇÃO DA RADIOATIVIDADE

Para a medição do ^{131}I no sangue ou no humor aquoso, adotou-se como padrão 0,1 ml de uma solução de Na^{131}I , a qual foi injetada na câmara anterior ou na veia cefálica direita.

Após a injeção do Na^{131}I na câmara anterior do olho do animal, foram coletadas amostras de 2 ml de sangue venoso pela veia femoral direita externa, aos 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 e 128 minutos.

No outro sub-grupo, após a injeção venosa do material radioativo, foi coletado 0,5 ml de humor aquoso, aos 5 minutos do olho esquerdo e aos 10 minutos do olho direito.

Como utilizou-se para cada animal, um volume de 0,1 ml de Na^{131}I , a sua atividade variou de 312,5 a 242 uCi.

Detecção do ^{131}I

O humor aquoso e o sangue venoso foram coletados nos sub-grupos a.1 e a.2, somente após a administração de Na^{131}I . Nos sub-grupos b.1 e b.2 foram coletados após a administração de Na^{131}I e prilocaina, sem vasoconstritor.

Estas amostras, tanto as de sangue como as de humor aquoso, foram colhidas em provetas previamente heparinizadas e levadas para a dosagem de Iodo radioativo no Sistema Cintilador Sólido ORTEC, com cristal cintilador $\text{NaI}(\text{Tl})$, de 3/3 polegadas, tipo poço, detectando a radiação gama de 0,364 MeV emitidas pelo ^{131}I .

As contagens obtidas foram corrigidas para a radiação de fundo e de caímento radioativo.

SISTEMATIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS

As pressões arterial, venosa e intra-ocular foram registradas simultaneamente, de maneira contínua, antes e a pós a injeção de prilocaína.

Adotou-se como padrão para todos os cães, a espera de 30 minutos após o preparo experimental, a fim de se obter registros estáveis.

As dosagens de ^{131}I foram realizadas em 14 cães, sendo que em 6 foram realizadas no sangue e em 8 no humor aquoso.

As dosagens feitas no sangue foram realizadas em amostras de 2 ml, nos intervalos de tempo de 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 e 128 minutos e as realizadas no humor aquoso, aos 5 e 10 minutos no olho esquerdo e olho direito, respectivamente.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Utilizou-se para a avaliação dos dados coletados, análise de variância de regressão, com os dados referentes à pressão arterial, pressão intra-ocular e pressão venosa. Em cada um dos casos estabeleceu-se a reta de regressão.

As taxas de contagem ou contagens por minuto (cpm) de ^{131}I foram submetidas à análise de variância, em parcelas subdivididas (split-plot), usando como causas de variação: drogas, cães, tempos, interação TxD.

Os valores perdidos foram calculados de acordo com Li (1964).

DROGAS E DOSES UTILIZADAS

Citrato de Sódio - solução a 80:1.000.

Cloreto de Sódio - Baker P.A. - usado como solução fisiológica 9:1.000.

Éter Sulfúrico - Usina Colombina S.A..

Heparina - Lutécia - solução contendo 5.000 U.I./ml.

Iodeto de Sódio Radioativo - Na^{131}I - Instituto de Energia Atômica - U.S.P. - em solução e tampão de bicarbonato-carbonato de sódio e redutor de tiosulfato de sódio. A solução radioativa contém uma atividade de 5 mCi em 1,6 ml e é livre de carregador.

Pentobarbital Sódico - Nembutal - Lab. Abbot - solução contendo 30 mg/ml. A dose anestésica utilizada foi de 30 mg/kg. Outras doses adicionais foram administradas quando necessárias.

Prilocaina a 2% - Citanest^R - Astra Química do Brasil - frasco ampola de 10 ml na concentração de 20 mg/ml. Utilizamos as doses de 2,5 a 10 mg/kg.

RESULTADOS

Grupo I - Experiências em cães injetados com prilo caína.

Com exceção dos animais que receberam 10 mg/kg de prilocaína com respiração espontânea, os demais sub-grupos e videnciaram queda significativa de pressão intra-ocular, após a injeção do anestésico local.

a) Experiências com 2,5 mg/kg de prilocaína.

Os dados obtidos para P.I.O., P.V. e P.A. com a dose de 2,5 mg/kg de prilocaína constam nas Tabelas 1, 2 e 3.

TABELA 1

Valores de pressão intra-ocular, obtidos em 4 cães que receberam a dose de 2,5 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	12,5	12,5	11,0	10,3	9,5	9,5	8,8
2	18,9	18,9	16,9	15,5	16,2	16,2	16,2
3	16,9	16,2	19,8	17,6	15,4	14,7	13,9
4	14,0	11,0	11,0	11,0	11,0	11,0	11,0
Médias	15,57	14,65	14,67	13,60	13,02	12,85	12,47

TABELA 2

Valores de pressão venosa, obtidos em 4 cães que receberam a dose de 2,5 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	10,3	10,3	9,9	9,9	9,5	9,5	9,5
2	10,6	11,0	11,8	11,0	9,5	9,5	9,2
3	8,4	8,0	10,3	8,0	7,3	6,9	6,6
4	8,8	8,1	8,4	8,8	8,4	8,8	8,8
Médias	9,52	9,35	10,10	9,42	8,67	8,67	5,52

TABELA 3

Valores de pressão arterial, obtidos em 4 cães que receberam a dose de 2,5 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	150	130	130	125	130	125	120
2	160	165	160	160	150	160	155
3	140	135	125	120	110	115	115
4	125	110	100	100	100	105	110
Médias	143,75	135,00	128,75	126,25	122,50	126,25	125,00

Os dados que constam nas Tabelas 1, 2 e 3 foram submetidos à análise de variância. As causas de variação consideradas, foram tempo e cães.

Para testar a hipótese de que a P.I.O., P.V. e P.A. são função linear do tempo decorrido, após a administração da prilocaína, nas análises de variância foram consideradas também regressão linear e desvio de regressão como causas de variação. Tais análises constam nas Tabelas 4, 5 e 6.

TABELA 4

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 1.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	30,2432	30,2432	22,739**
Desvio	5	1,4709	0,2942	0,221
Tempos	6	31,7141	5,2857	3,974*
Cães	3	227,8299	75,9433	57,100**
Resíduo	18	23,9402	1,3300	
Total	27	283,4843		

Os resultados da Tabela 4 mostram valor F significativo ao nível de 1%, para regressão linear e para cães. Por outro lado, os coeficientes linear e angular da reta ajustada

valem, respectivamente, 15,39 e -0,0520.

Portanto, pode-se afirmar que, após a administração de 2,5 mg/kg de prilocaína, a P.I.O. cai, com taxa constante, ao longo do período de 60 minutos. Também pode-se afirmar que existe diferença significativa entre médias de P.I.O. obtidas para diferentes cães.

O coeficiente de variação 8,33% indica boa precisão do experimento.

As médias de P.I.O., para os tempos estudados, constam na Tabela 1 e os dados são mostrados graficamente na Figura 1.

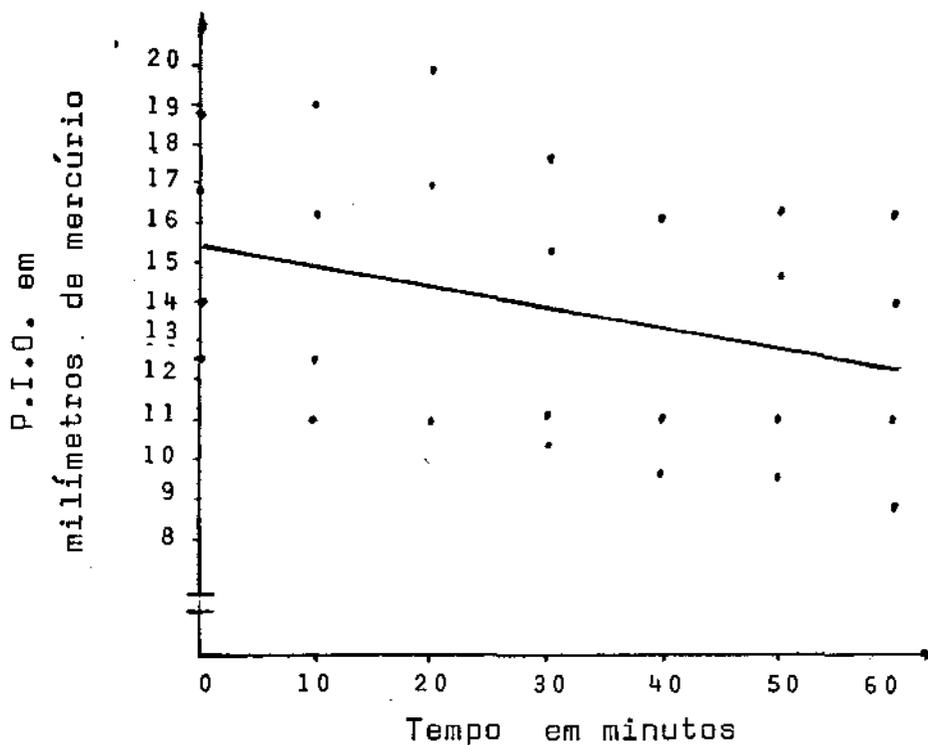


FIGURA 1

Gráfico dos dados relativos à P.I.O., de 4 animais que receberam 2,5 mg/kg de prilocaína em função do tempo.

A análise de variância relativa aos dados de P.V. constam na Tabela 5.

TABELA 5

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 2.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	4,7644	4,7644	10,535**
Desvio	5	3,2093	0,6419	1,419
Tempos	6	7,9736	1,3289	2,938*
Cães	3	26,4469	8,8156	19,493**
Resíduo	18	8,1406	0,4523	
Total	27	42,5611		

Verifica-se, através do exame da Tabela 5, que os valores F para regressão linear e para cães são significantes ao nível de 1%.

Os coeficientes linear e angular, para a reta de regressão, tem valores 9,80 e -0,021, respectivamente. Tais resultados mostram que a P.V. cai linearmente no período estudado.

O coeficiente de variação, igual a 7,32%, indica boa precisão do experimento.

As médias de P.V. relativas a 4 animais, constam na Tabela 2 e os dados são mostrados graficamente na Figura 2.

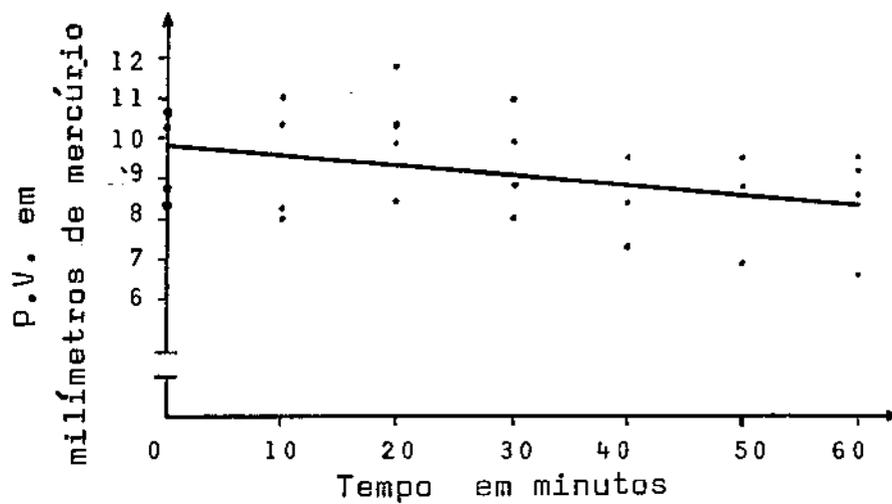


FIGURA 2

Gráfico dos dados relativos à P.V., de 4 animais que receberam 2,5 mg/kg de prilocaína em função do tempo.

Consta na Tabela 6 a análise de variância para os dados da Tabela 3, referentes à P.A..

TABELA 6

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 3.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	133,5911	133,5911	3,847
Desvio	5	1162,8386	232,5677	6,698**
Tempos	6	1296,4297	216,0716	6,223**
Cães	3	9725,0000	3241,6667	93,360**
Resíduo	18	625,0000	34,7222	
Total	27	11646,4297		

Os resultados da Tabela 6 mostram valores F significantes ao nível de 1%, para tempos e para cães.

Entretanto, o valor F para regressão linear é não significante, enquanto que o valor F para desvio de linearidade é significante. Tais valores indicam que existe diferença entre P.A., entretanto, tais pressões não caem sempre ao longo do tempo estudado.

O coeficiente de variação 4,54% indica a alta precisão do experimento.

As médias de P.A., relativas aos 4 cães, constam na Tabela 3 e os dados são mostrados no gráfico da Figura 3.

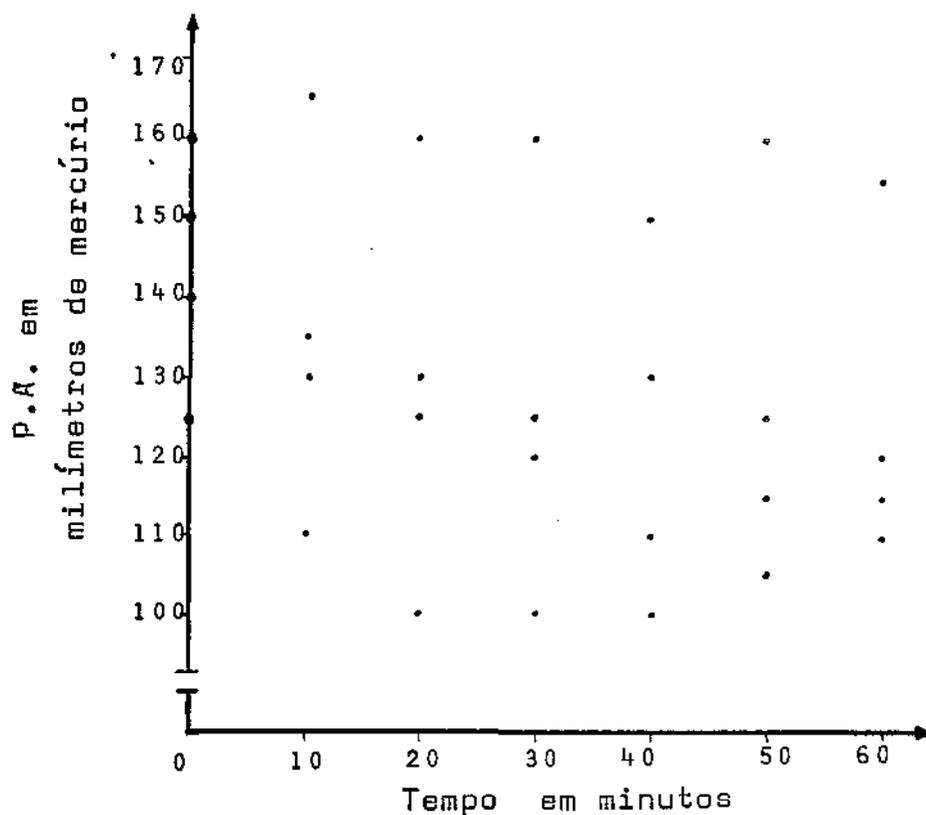


FIGURA 3

Gráfico dos dados relativos à P.A. de 4 animais que receberam 2,5 mg/kg de prilocaína, em função do tempo.

b) Experiências com 5 mg/kg de prilocaína.

Os dados obtidos para P.I.O., P.V. e P.A., com a dose de 5 mg/kg de prilocaína, constam nas Tabelas 7, 8 e 9.

TABELA 7

Valores de pressão intra-ocular, obtidos em 8 cães que receberam a dose de 5 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	10,3	10,3	10,3	9,9	9,2	9,5	9,5
2	15,1	14,7	13,6	12,5	10,7	9,9	10,08*
3	11,0	12,5	16,2	22,0	16,9	11,0	6,6
4	7,3	3,3	5,1	5,1	3,8	2,2	1,4
5	13,2	14,0	10,3	5,9	3,8	2,2	2,2
6	15,4	13,2	13,2	14,7	15,4	16,2	15,4
7	23,5	22,0	20,6	19,8	19,1	19,8	21,3
8	16,2	16,2	15,4	13,9	13,2	12,5	11,7
Médias	14,00	13,27	13,08	12,97	11,51	10,41	9,77

* Este valor foi obtido de acordo com C.C.Li, p. 229.

TABELA 8

Valores de pressão venosa, obtidos em 8 cães que receberam a dose de 5 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	8,1	7,7	8,1	7,7	7,7	7,7	5,9
2	9,9	9,5	8,8	6,6	4,8	3,7	6,04*
3	16,9	16,9	16,9	16,9	16,9	15,4	14,7
4	8,1	5,1	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9
5	8,5	9,2	8,1	7,3	7,3	6,2	6,6
6	9,9	9,5	8,4	7,7	7,3	6,6	6,2
7	6,6	6,6	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
8	7,3	8,1	7,3	8,1	6,6	6,6	6,6
Médias	9,41	9,07	8,81	8,40	7,93	7,38	7,36

* Este valor foi obtido de acordo com C.C.Li, p. 229.

TABELA 9

Valores de pressão arterial, obtidos em 8 cães que receberam a dose de 5 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	100	100	102	100	98	104	102
2	98	94	92	94	94	94	96*
3	74	80	84	82	74	74	72
4	77	77	82	82	82	81	74
5	142	142	138	140	138	142	142
6	122	122	124	130	130	134	148
7	88	90	94	82	84	86	90
8	74	80	80	94	94	88	88
Médias	96,87	98,12	99,50	100,50	99,25	100,37	101,50

* Este valor foi obtido de acordo com C.C.Li, p. 229.

Tais dados foram submetidos à análise de variância, considerando-se tempos e cães como causas de variação.

Com a finalidade de verificar se as pressões registradas, P.I.O., P.V. e P.A., variam em função dos tempos, foram feitas análises de variância de regressão. Então, dividiu-se tempo em regressão linear e desvio de linearidade.

As análises de variância relativas à P.I.O., P.V. e

P.A. constam nas Tabelas 10,11 e 12.

TABELA 10

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 7.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	114,0858	114,0858	16,739**
Desvio	5	8,5179	1,7036	0,250
Tempos	6	122,6036	20,4339	2,998*
Cães	7	1285,7140	183,6734	26,948**
Resíduo	41	279,4447	6,8157	
Total	54	1687,7623		

Examinando os resultados que constam na Tabela 10, verificou-se que os valores F para tempos e para cães são significantes ao nível de 1%, indicando que existe diferença entre médias relativas ao tempo e existe diferença entre médias relativas aos cães.

Por outro lado, a regressão linear foi altamente significativa, indicando que a P.I.O. varia em função do tempo.

O coeficiente linear é 14,29 e o coeficiente angular é -0,071, indicando que a P.I.O. cai em função do tempo.

O coeficiente de variação é 21,49%, indicando boa

precisão do experimento.

As médias de P.I.O., relativas a 8 animais para cada tempo, constam na Tabela 7 e os dados são mostrados em gráfico na Figura 4.

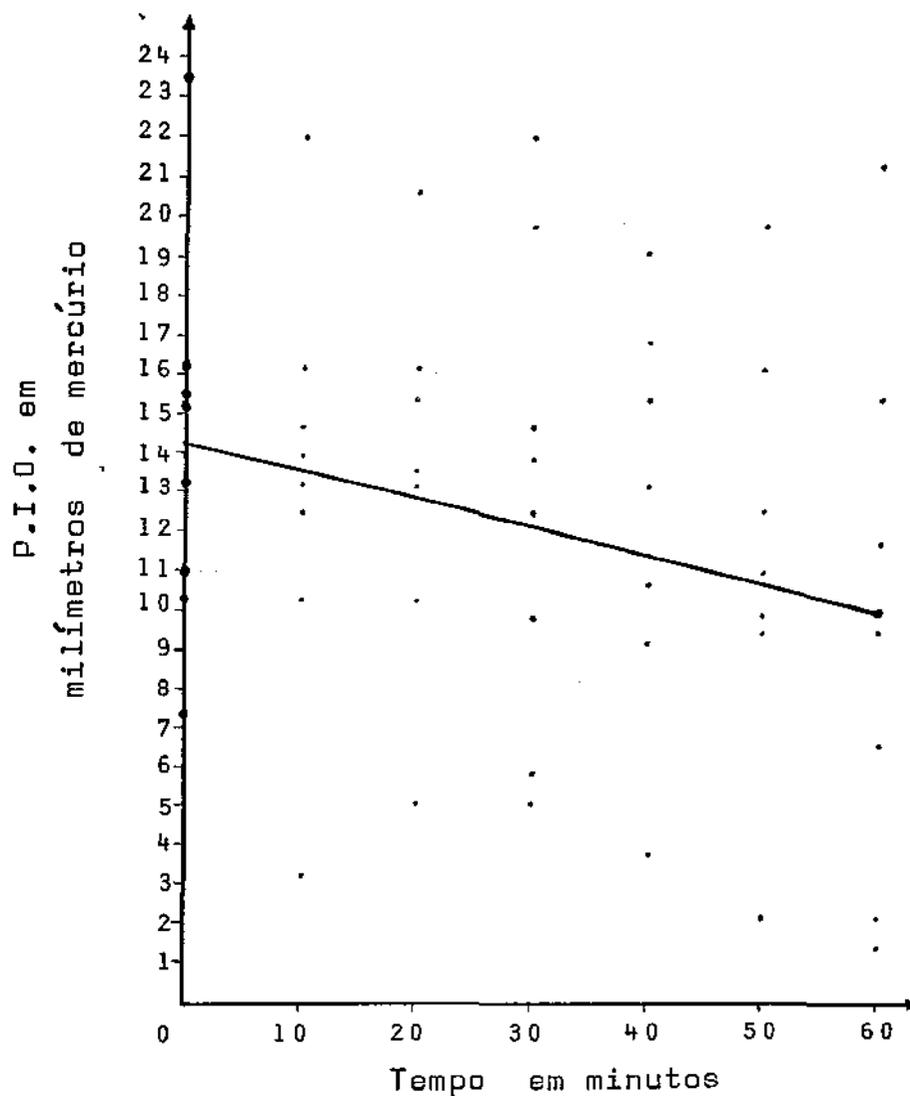


FIGURA 4

Gráfico dos dados relativos à P.I.O., de 8 animais que receberam 5 mg/kg de prilocaína, em função do tempo.

A análise de variância relativa à P.V., consta da Tabela 11.

TABELA 11

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 8.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	30,8138	30,8138	32,842**
Desvio	5	0,6449	0,1290	0,137
Tempos	6	31,4587	5,2431	5,588**
Cães	7	531,0033	75,8576	80,851**
Resíduo	41	38,4680	0,9382	
Total	54	600,9299		

Verifica-se através desta análise, que os valores F para regressão, para tempos e para cães, são significantes a 1%.

O coeficiente linear é 9,45 e o coeficiente angular é -0,037. Pode-se afirmar, portanto, que existe queda da P.V. ao longo do tempo.

O coeficiente de variação 11,61%, indica boa precisão do experimento.

As médias de P.V., relativas a 8 animais para cada

tempo, constam na Tabela 8 e são mostradas em gráfico na Figura 5.

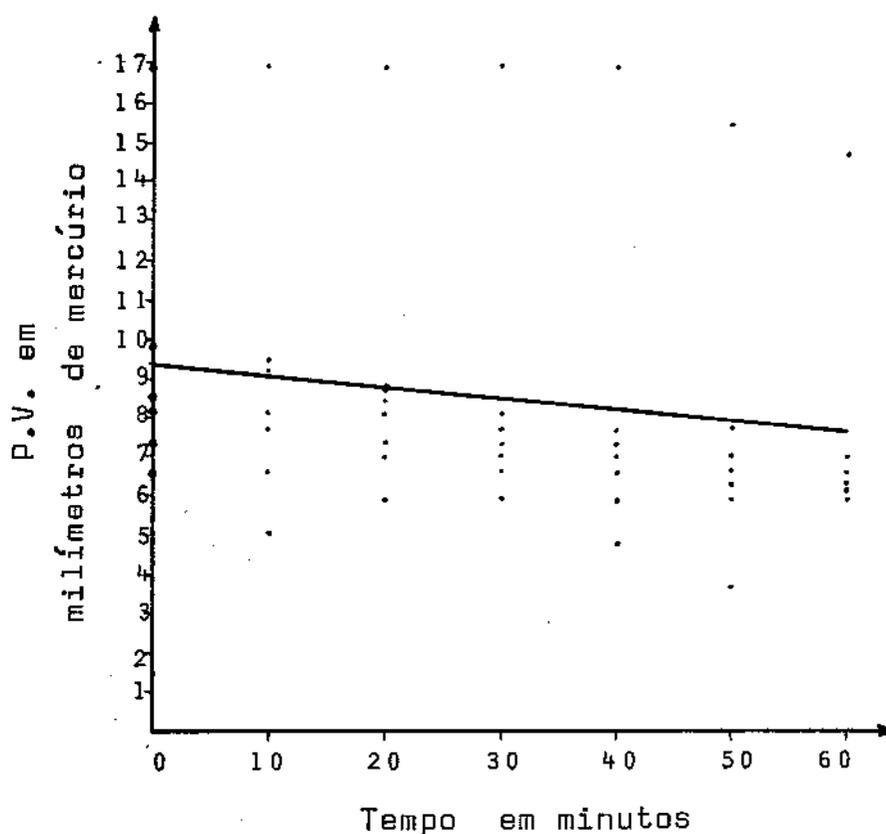


FIGURA 5

Gráfico dos dados relativos à P.V., de 8 animais que receberam 5 mg/kg de prilocaína, em função do tempo.

A análise de variância para os dados de P.A. está na Tabela 12.

TABELA 12

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 9.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	93,8616	93,8616	3,495
Desvio	5	22,8493	4,5699	0,170
Tempos	6	116,7109	19,4518	0,724
Cães	7	27220,1250	3888,5893	144,807**
Resíduo	41	1101,0000	26,8537	
Total	54	28437,8359		

O valor F, para cães, é significativo ao nível de 1%. Entretanto, os valores de F para tempos e para regressão não são significantes.

Portanto, o experimento não mostrou diferença entre médias de P.A., medidas ao longo do tempo.

O coeficiente de variação é 5,21%, indicando boa precisão do experimento.

As médias de P.A., relativas aos 8 animais para cada tempo, constam na Tabela 9 e os dados são mostrados grafi

camente na Figura 6.

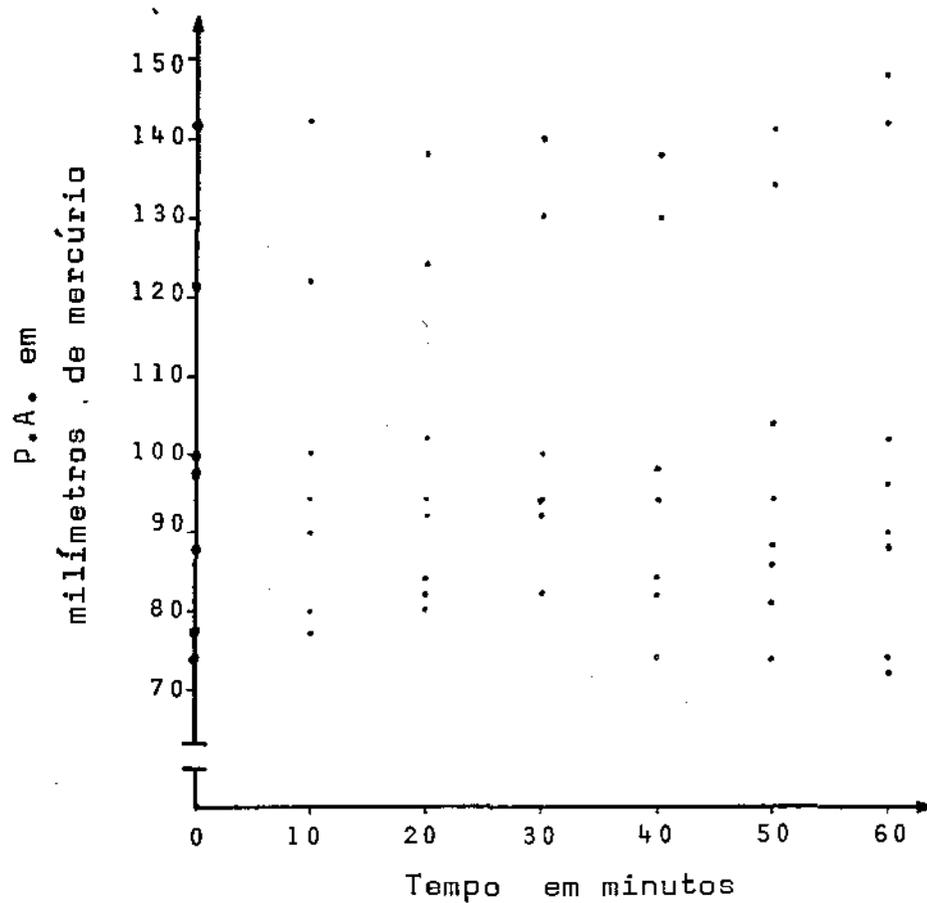


FIGURA 6

Gráfico dos dados relativos à P.A., de 8 animais que receberam 5 mg/kg de prilocaína, em função do tempo.

c) Experiências com 10 mg/kg de prilocaína e respiração espontânea.

Os dados para P.I.O., P.V. e P.A., com a dose de 10 mg/kg, constam nas Tabelas 13, 14 e 15.

TABELA 13

Valores de pressão intra-ocular, obtidos em 6 cães que receberam a dose de 10 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	15,4	15,4	15,4	16,2	16,9	16,2	16,2
2	16,2	15,5	15,5	17,6	19,1	19,8	19,8
3	11,8	11,0	11,0	11,0	11,0	11,0	11,0
4	14,0	11,8	12,5	12,5	14,0	14,7	15,5
5	16,2	16,2	17,6	14,7	13,2	12,9	12,5
6	16,2	14,7	14,7	14,3	13,9	13,2	11,8
Médias	14,96	14,10	14,45	14,38	14,68	14,63	14,46

TABELA 14

Valores de pressão venosa, obtidos em 6 cães que receberam a dose de 10 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1
2	12,5	11,8	11,8	11,8	11,8	11,8	11,8
3	8,8	8,8	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
4	11,8	12,5	12,5	11,8	11,8	12,5	12,5
5	10,3	9,5	8,5	7,4	6,3	5,9	5,1
6	6,6	5,5	4,7	4,0	3,6	3,6	3,3
Médias	9,68	9,36	9,01	8,60	8,35	8,40	8,21

TABELA 15

Valores de pressão arterial, obtidos em 6 cães que receberam a dose de 10 mg/kg de prilocaína, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	60	62	62	62	62	62	62
2	110	110	110	120	110	115	110
3	140	140	140	140	155	150	150
4	85	80	85	90	90	100	100
5	140	140	140	135	125	130	130
6	110	100	95	95	90	80	70
Médias	107,50	105,33	105,33	106,16	105,33	106,16	103,66

Os dados das Tabelas 13, 14 e 15 foram submetidos à análise de variância, conforme esquema já descrito.

A análise de variância, que consta na Tabela 16, relativa aos dados de P.I.O., que constam na Tabela 13, mostram valor F significativa ao nível de 1%, apenas para cães. Note-se que os valores F, para tempos e regressão linear, são não significantes.

TABELA 16

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 13.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	0,0086	0,0086	0,004
Desvio	5	2,6408	0,5282	0,233
Tempos	6	2,6494	0,4416	0,195
Cães	5	171,7583	34,3517	15,174**
Resíduo	30	67,9133	2,2638	
Total	41	242,3210		

O coeficiente de variação é 10,36%, o que indica boa precisão do experimento.

As médias relativas à P.I.O., obtidas em 6 cães, constam na Tabela 13 e os dados são mostrados na Figura 7.

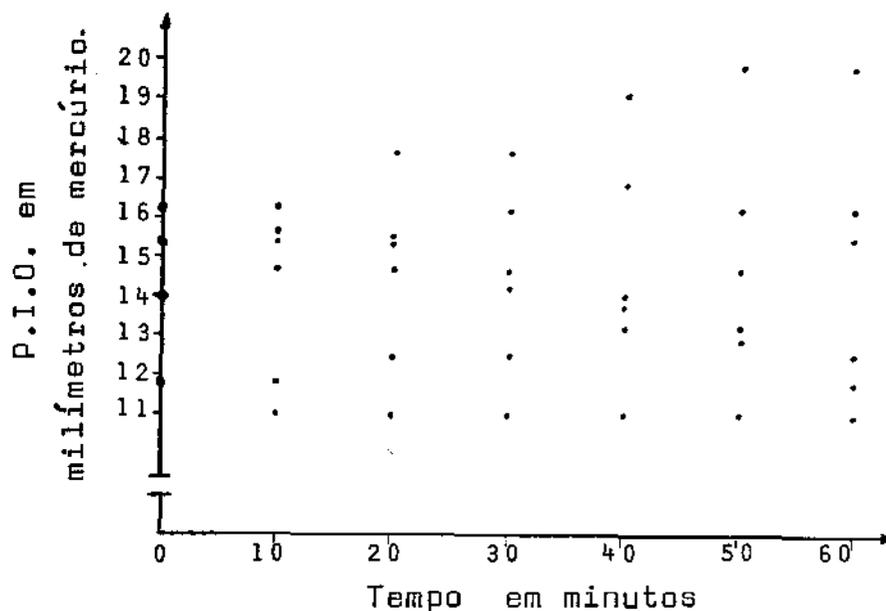


FIGURA 7

Gráfico dos dados relativos à P.I.O. de 6 animais que receberam 10 mg/kg de prilocaína, em função do tempo.

Os dados de P.V., que constam na Tabela 14, foram submetidos à análise de variância. Os resultados que constam na Tabela 17, mostram valores F significantes para cães, ao nível de 1% e para tempos, ao nível de 5%. O valor F, para regressão, é significativo ao nível de 1%. Os coeficientes linear e angular valem 9,55 e -0,025, respectivamente. Portanto, pode-se afirmar que existe queda de P.V. ao longo do período estudado.

TABELA 17

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 14.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	10,5000	10,5000	14,739**
Desvio	5	0,8459	0,1692	0,237
Tempos	6	11,3459	1,8910	2,654*
Cães	5	293,6621	58,7324	82,446**
Resíduo	30	21,3713	0,7124	
Total	41	326,3792		

O coeficiente de variação é 9,59%, ou seja, o experimento tem boa precisão.

As médias de P.V., relativas aos 6 animais, constam na Tabela 14 e os dados são apresentados no gráfico da Figura 8.

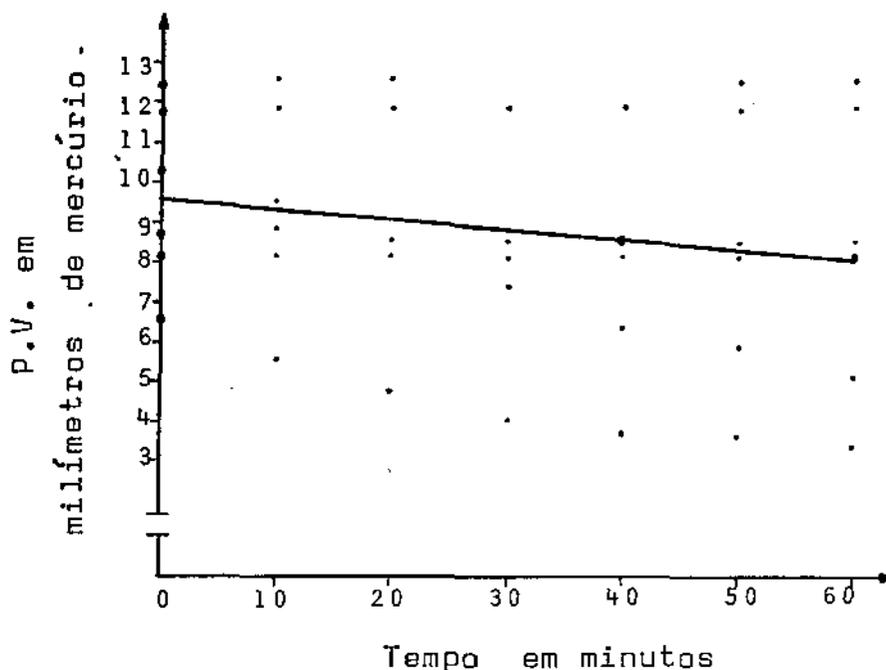


FIGURA 8

Gráfico dos dados relativos à P.V. de 6 animais que receberam 10 mg/kg de prilocaína, em função do tempo.

Os dados de P.A. da Tabela 15, submetidos à análise de variância que consta na Tabela 18, mostra valor F significante ao nível de 1% para cães.

Note-se que os valores F para tempos e para regressão são não significantes.

TABELA 18

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 15.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	20,7202	20,7202	0,324
Desvio	5	28,4243	5,6849	0,089
Tempos	6	49,1445	8,1908	0,128
Cães	5	33233,9297	6646,7860	103,933**
Resíduo	30	1918,5703	63,9523	
Total	41	35201,6445		

O coeficiente de variação, 7,5%, indica a boa precisão do experimento.

As médias para P.A., relativas aos 6 cães, constam na Tabela 15. Na Figura 9 são mostrados os dados, graficamente.

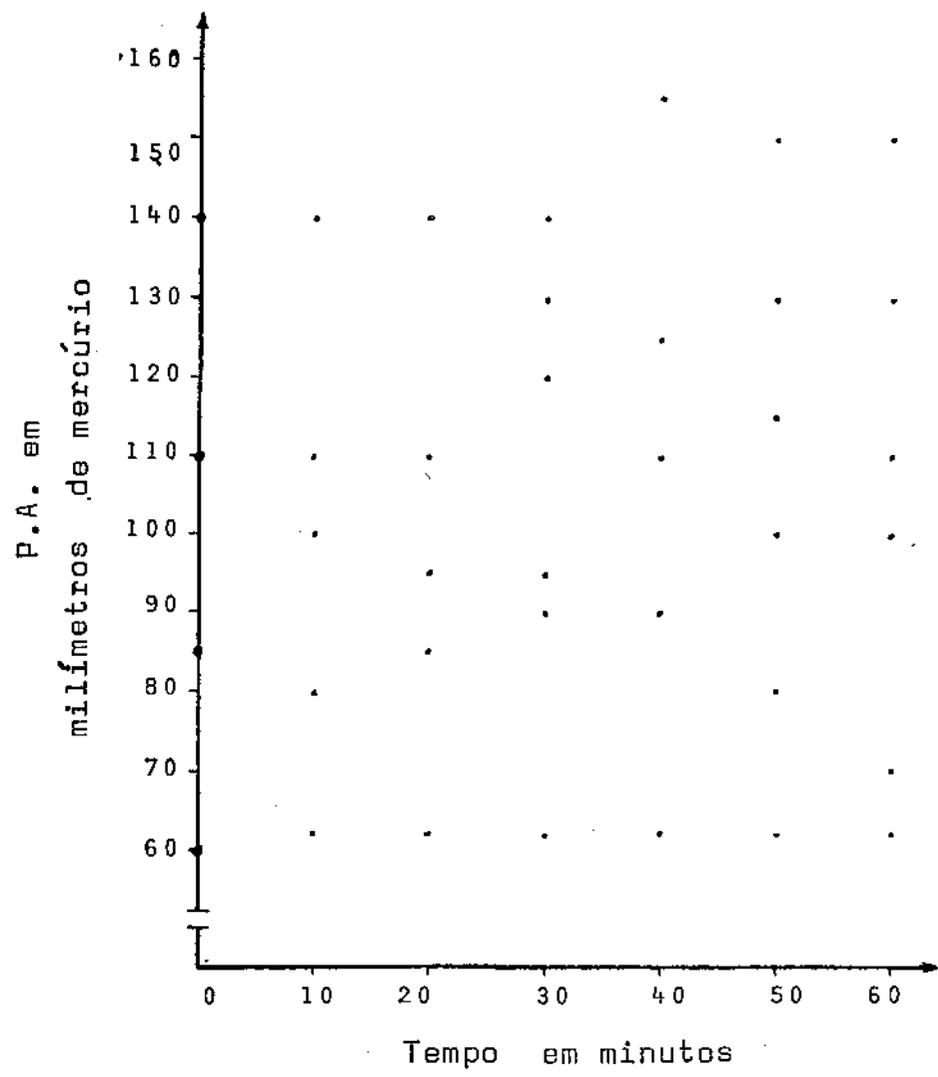


FIGURA 9

Gráfico dos dados relativos à P.A., de 6 animais que recebem 10 mg/kg de prilocaína, em função do tempo.

d) Experiências com 10 mg/kg de prilocaína e respiração artificial.

Os dados obtidos para P.I.O., P.V. e P.A., com a dose de 10 mg/kg de prilocaína, nos cães que também receberam respiração artificial, constam nas Tabelas 19, 20 e 21.

TABELA 19

Valores de pressão intra-ocular, obtidos em 4 cães que receberam a dose de 10 mg/kg de prilocaína e respiração artificial, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	15,4	14,3	13,6	13,2	12,5	12,5	11,7
2	16,9	16,7	14,7	13,2	13,2	13,2	13,2
3	16,9	15,0	13,2	12,5	11,0	9,5	8,8
4	16,1	15,4	16,1	16,1	15,4	16,1	15,0
Médias	16,32	15,35	14,40	13,75	13,02	12,82	12,17

TABELA 20

Valores de pressão venosa, obtidos em 4 cães que receberam a dose de 10 mg/kg de prilocaína e respiração artificial, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	5,9	5,5	5,9	5,5	5,9	5,9	5,5
2	9,5	10,3	9,5	8,8	8,5	8,8	8,8
3	6,6	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2
4	8,1	8,8	8,8	8,8	9,5	8,8	8,8
Médias	7,52	7,70	7,60	7,32	7,52	7,42	7,32

TABELA 21

Valores de pressão arterial, obtidos em 4 cães que receberam a dose de 10 mg/kg de prilocaína e respiração artificial, em intervalos de tempo de 0 a 60 minutos.

Cães	0	10	20	30	40	50	60
1	110	100	100	100	110	105	105
2	100	95	100	105	120	110	100
3	140	140	140	140	140	150	150
4	120	120	120	130	130	130	130
Médias	117,50	113,75	115,00	118,75	125,00	123,75	121,25

Os dados que constam nas Tabelas 19, 20 e 21 foram submetidos à análise de variância, com dois critérios de classificação e regressão linear.

Os resultados da Tabela 22, onde consta a análise de variância relativa à P.I.O., mostram valores F significantes ao nível de 1% para regressão linear, tempos e cães. Por outro lado, os valores dos coeficientes linear e angular da reta de regressão valem, respectivamente, 16,00 e -0,067.

TABELA 22

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 19.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	50,8951	50,8951	34,473**
Desvio	5	1,5419	0,3084	0,209
Tempos	6	52,4370	8,7395	5,920**
Cães	3	43,5156	14,5052	9,825**
Resíduo	18	26,5744	1,4764	
Total	27	122,5270		

Portanto, pode-se afirmar que existe queda da P.I.O., ao longo do período estudado.

O coeficiente de variação, relativo à análise de

variância é 8,69%, indicando boa precisão.

Constam na Tabela 19, as médias de P.I.O., obtidas de 4 cães, nos tempos estudados. Os dados de P.I.O. são mos trados na Figura 10.

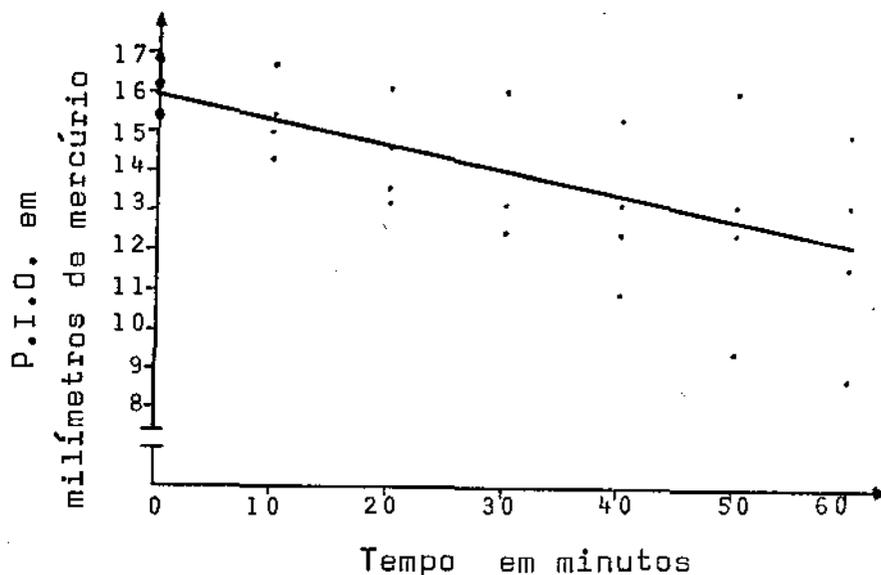


FIGURA 10

Gráfico dos dados relativos à P.I.O., de 4 animais que receberam 10 mg/kg de prilocaína e respiração artificial, em função do tempo.

Na Tabela 23 constam os resultados da análise de variância para os dados da Tabela 20. Por ela se verifica que o valor F, para cães, é significativa ao nível de 1%.

TABELA 23

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 20.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	0,2144	0,2144	1,178
Desvio	5	0,2549	0,0510	0,280
Tempos	6	0,4693	0,0782	0,430
Cães	3	64,1611	21,3870	117,495**
Resíduo	18	3,2764	0,1820	
Total	27	67,9068		

O coeficiente de variação, relativo a esta análise, é 5,70%.

As médias de P.V., obtidas de 4 cães, nos tempos estudados, constam na Tabela 20. Na Figura 11, os dados são apresentados em gráfico.

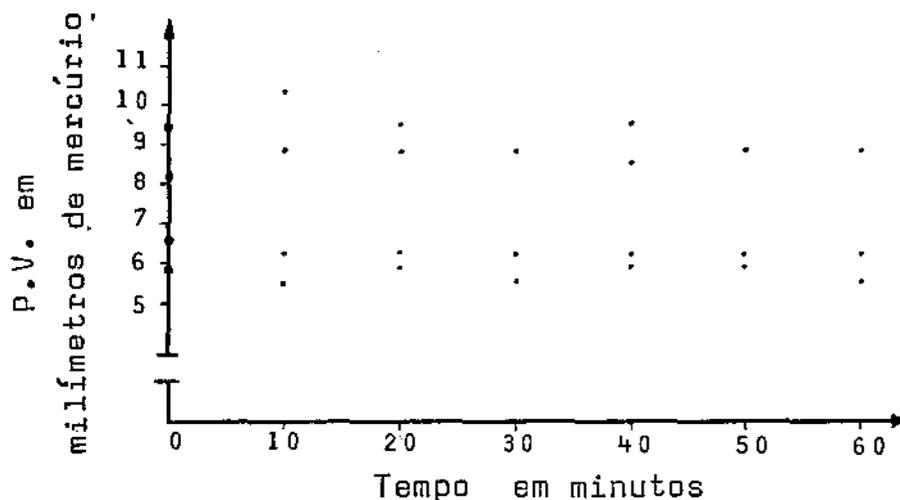


FIGURA 11

Gráfico dos dados relativos à P.V. de 4 animais que receberam 10 mg/kg de prilocaína e respiração artificial, em função do tempo.

Os resultados da análise de variância, para os dados que constam na Tabela 21, estão na Tabela 24.

Por ela se verifica que o valor F para regressão linear é significativa. Também são significantes os valores F para tempos e para cães. Os coeficientes linear e angular da reta de regressão ajustada tem valores 114,87 e 0,147, respectivamente.

Portanto, a P.A. sobe durante o período estudado.

TABELA 24

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 21.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Regressão	1	243,0804	243,0804	10,382**
Desvio	5	192,6345	38,5269	1,646
Tempos	6	435,7148	72,6191	3,102*
Cães	3	7328,5703	2442,8568	104,339**
Resíduo	18	421,4297	23,4128	
Total	27	8185,7148		

O coeficiente de variação para esta análise vale 4,06%.

Na Tabela 21 constam as médias de P.A., obtidas para 4 cães, nos tempos estudados. Os dados de P.A. estão mostrados no gráfico da Figura 12.

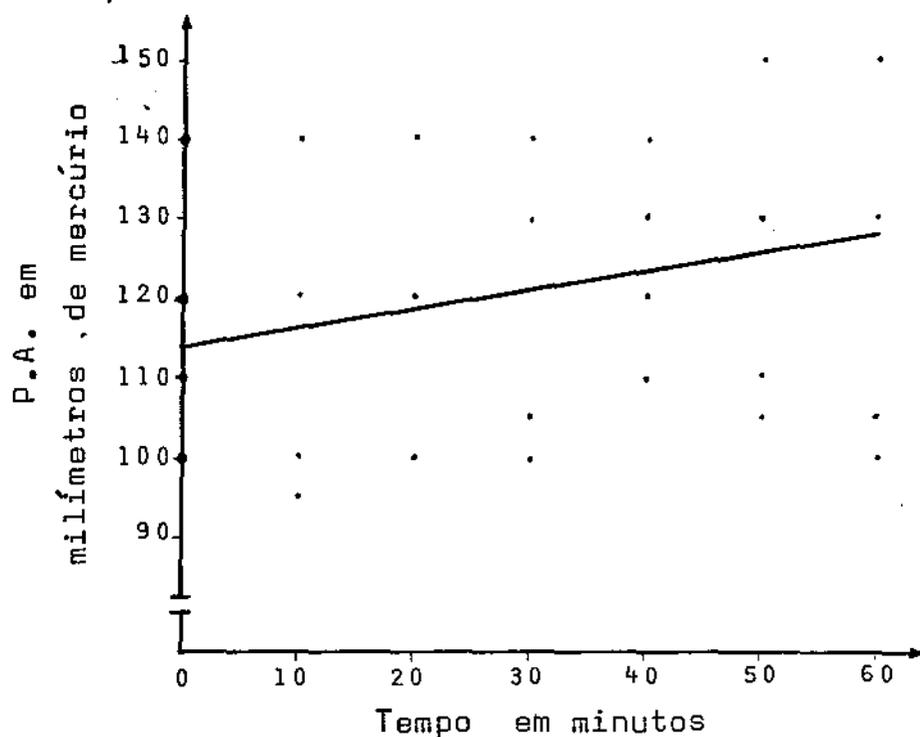


FIGURA 12

Gráfico dos dados relativos à P.A., de 4 animais que receberam 10 mg/kg de prilocaína e respiração artificial, em função do tempo.

Grupo II - Experiências em cães injetados com ^{131}I e prilocaína.

Sub-grupo 1 - Experiências com ^{131}I , injetado na câmara anterior.

As taxas de contagem de ^{131}I , obtidas nas amostras de 2 ml de sangue de 3 cães que não receberam a droga e de 3 cães aos quais se administrou 5 mg/kg, por via venosa, de prilocaína, nos intervalos de tempo estudados, constam na Tabela 25.

TABELA 25

Taxa de contagem ou Contagem por minuto (Cpm) de ^{131}I , em diferentes intervalos de tempo (minutos), obtida no sangue de cães injetados ou não com a prilocaína, no humor aquoso.

TEMPO	CÃES					
	SEM DROGA			COM DROGA		
	1	2	3	4	5	6
1	11145,5	36976,5	474,5	27106,5	1665,5	3857,7
2	78426,5	73261,5	7139,5	10574,5	13148,4	19090,3
4	120011,5	73981,5	57046,5	38983,5	32496,0	43233,6
8	163681,5	75901,5	104771,5	52001,5	54570,4	61576,0
16	167291,5	92881,5	119781,5	84131,5	80990,4	81409,0
32	168061,5	111361,5	140651,5	96991,5	120182,6	99022,8
64	178771,5	118551,5	130961,5	86231,5	140096,0	118550,2
128	149401,5	90341,5	94421,5	84741,5	107765,4	118293,2

Dados de contagem não apresentam distribuição normal, razão porque, para serem submetidos a uma análise de variância, utilizou-se a raiz quadrada dos valores originais.

A análise de variância em parcelas subdivididas, que consta na Tabela 26, mostra valores F significantes para drogas e para tempos, aos níveis de 10% e 1%, respectivamente.

A interação TxD não foi significativa, portanto, médias de Cpm relativas a animais sem droga são maiores do que as médias relativas a animais com droga, em todos os tempos registrados.

Os coeficientes de variação foram 33,72% e 16,24% para drogas e para tempos, respectivamente.

TABELA 26

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 25.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Drogas (d)	1	40299,8086	40299,8086	4,948
Resíduo	4	32574,9882	8143,7470	
Cães	5	72874,7969	14574,9593	
Tempo (T)	7	366485,5003	52355,0714	27,735**
DxT	7	12517,1894	1788,1699	0,947
Resíduo	28	52854,3359	1887,6548	
Total	47	504731,8225		

As médias de Cpm, relativas a 3 cães sem droga e 3 cães com droga, em cada tempo, constam na Tabela 27 e são mostradas graficamente na Figura 13.

TABELA 27

Médias de Cpm relativas aos dados da Tabela 25.

TEMPOS	MÉDIAS	
	SEM DROGA	COM DROGA
1	16.198,8	10.876,5
2	52.942,5	14.271,0
4	83.679,8	38.237,7
8	114.784,8	56.049,3
16	126.651,5	82.176,9
32	140.024,8	105.398,9
64	142.761,5	114.969,2
128	111.388,1	103.600,0

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA
T260

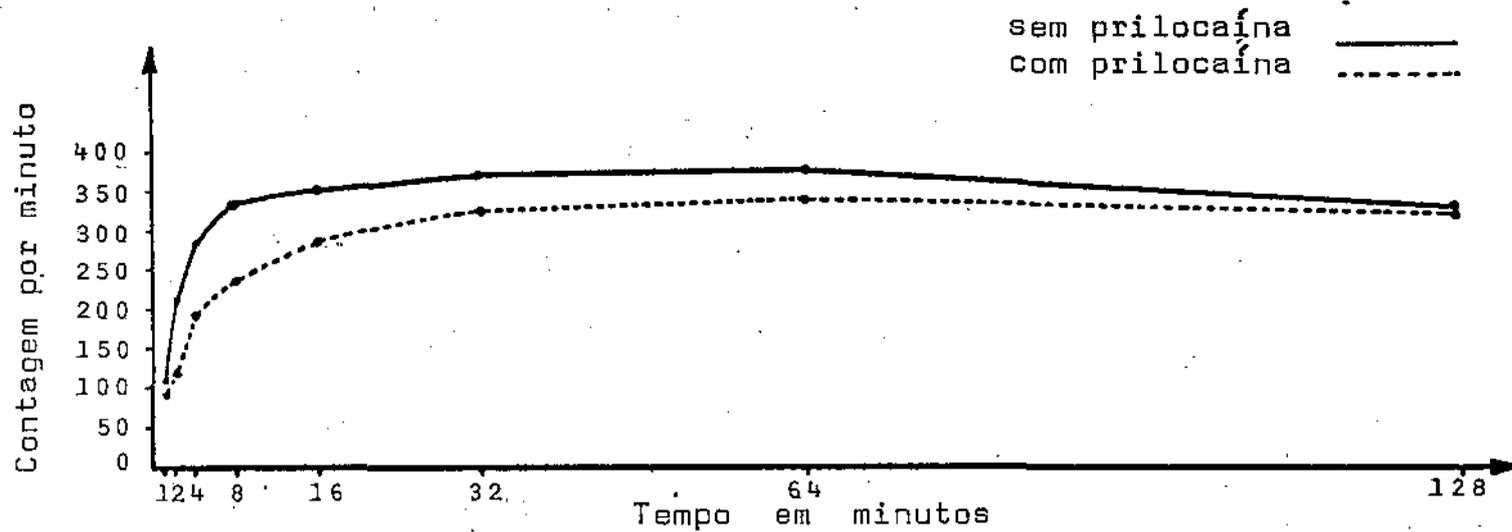


FIGURA 13

Gráfico relativo aos dados da Tabela 27, expressos como médias das raízes quadradas de Cpm de ^{131}I obtidas na análise de variância, em função do tempo.

Sub-grupo 2 - Experiências com ^{131}I injetado na veia.

Constam na Tabela 28, os dados de Cpm de ^{131}I , obtidos nas amostras de 0,5 ml de humor aquoso aos 5 e 10 minutos, de 4 cães que não receberam a droga e de 4 cães aos quais se administrou 5 mg/kg, endovenosamente, de prilocaína.

TABELA 28

Taxa de contagem ou Contagem por minuto (Cpm) de ^{131}I , obtida no humor aquoso de cães injetados ou não com prilocaína, no sangue. As contagens são mostradas aos 5 e 10 minutos após a injeção.

	CÃES	5	10
SEM DROGA	1	2.140,5	5.350,5
	2	1.902,0	2.077,4
	3	3.312,5	3.697,5
	4	2.052,3	2.973,0
COM DROGA	5	7.368,5	11.638,5
	6	4.891,1	5.691,9
	7	2.388,5	3.615,5
	8	10.288,1	8.822,5

A análise de variância dos dados da Tabela 28, previamente transformados em sua raiz quadrada, constam na Tabela 29. Esta análise mostra, para droga, valor F significativa ao nível de 5% e para tempos, valor F significativa ao nível de 10%. Portanto, pode-se afirmar que, em média, animais que receberam a droga mostram valores de Cpm mais altos do que animais que não receberam a droga, e que aos 10 minutos, as contagens têm, em média, valores mais altos que aos 5 minutos.

Os valores dos coeficientes de variação são 33,01% e 12,58%, relativos a drogas e tempos.

TABELA 29

Análise de variância relativa aos dados da Tabela 28.

C.V.	G.L.	S.Q.	Q.M.	F
Drogas (D)	1	2933,9423	2933,9423	6,018*
Resíduos	6	2925,3002	487,5500	
Cães	7	5859,2426	837,0346	
Tempo (T)	1	329,7474	329,7474	4,658
DxT	1	6,2647	6,2647	0,088
Resíduo	6	424,6831	70,7805	
Total	15	6619,9379		

As médias de Cpm, obtidas de 4 cães sem droga e de 4 cães com droga, aos 5 e 10 minutos, constam na Tabela 30 e são mostradas em gráfico na Figura 14.

TABELA 30

Médias de Cpm dos dados da Tabela 28.

TEMPOS	MÉDIAS	
	SEM DROGA	COM DROGA
5	2.351,8	6.233,8
10	3.527,1	7.442,1

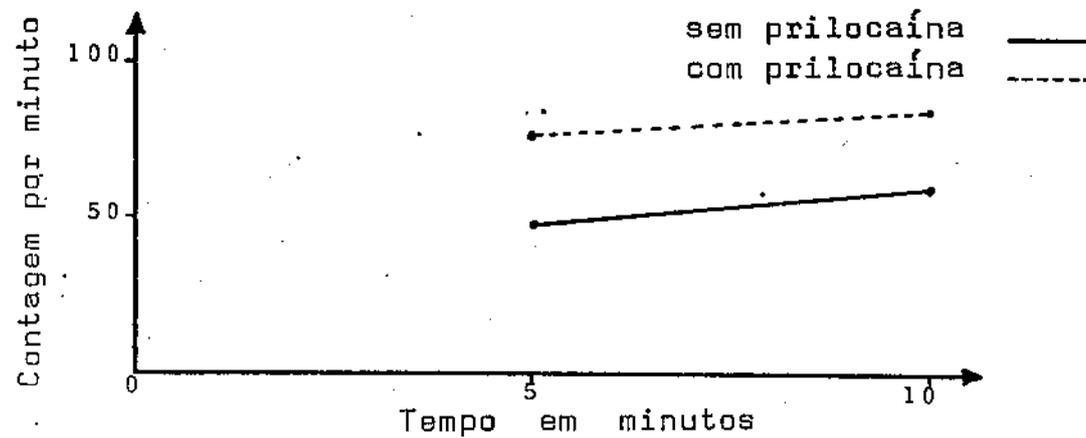


FIGURA 14

Gráfico relativo aos dados da Tabela 28, expressos com as médias das raízes quadradas de Cpm, obtidas na análise de variância, em função do tempo.

DISCUSSÃO

O presente trabalho mostra, pelos seus resultados, que a prilocaína, quando administrada por via venosa, causa hipotensão ocular. Tal afirmativa experimental pode ser aceita com segurança, desde que os cães submetidos à experimentação passavam por um período prévio de controle de 30 minutos, durante o qual as pressões intra-ocular, venosa e arterial se mostravam estáveis. Desta maneira, pode-se estar certo que a influência hipotensora ocular do Nembutal, já descrita anteriormente por STONE & PRIJOT (1955), MAGALHÃES et alii (1963) e VASSILIEFF (1974), não estaria influenciando os resultados obtidos.

A análise estatística mostra de maneira bastante clara a validade dos resultados.

A análise de variância, considerando além de fatores de variação, como os animais e o tempo, mas calculando também a regressão, mostrou que a variação da P.I.O., após a injeção de prilocaína, tende constantemente à queda mostrando desta forma que houve variação constante de tempo para tempo, evidenciando o efeito hipotensor ocular da droga. Isto ocorreu com todas as doses utilizadas, à exceção do sub-grupo do grupo I, em que foi utilizada a dose de 10 mg/kg em animais com respiração espontânea.

Inicialmente, os resultados obtidos sugeriram um alto grau de correlação entre queda de P.I.O. e queda de P.V..

Esta correlação parece bastante evidente com as doses de 2,5 e 5 mg/kg.

Entretanto, com a dose de 10 mg/kg, em animais com

respiração espontânea, houve queda da P.V. e não ocorreu queda da P.I.O.. Vice-versa, no outro sub-grupo, em que os animais mesmo tendo recebido 10 mg/kg de prilocaína, tendo recebido, porém, respiração artificial, ocorreu queda da P.I.O., permanecendo inalterada a P.V..

Desta forma, pode-se admitir que a queda da P.I.O. poderia não estar diretamente relacionada com a queda da P.V.. Entretanto, algumas considerações a esse respeito devem ser feitas para melhor compreensão do problema.

Em primeiro lugar, seria necessário analisar o por que da influência da respiração e porque o autor foi induzido a utilizar a respiração artificial para se estudar o problema. Isto porque com as doses de 10 mg/kg foi observado visualmente alguma depressão da respiração e em vista disto, pode-se deduzir que poderia ocorrer aumento de pCO_2 do sangue.

O aumento de pCO_2 no sangue tem sido demonstrado que invariavelmente causa hipertensão ocular, desde o trabalho de VASSILIEFF (1973) com o metoxiflurano e CHAGAS et alii (1975) com o enflurano e o trabalho experimental em realização por VASSILIEFF (comunicação pessoal). O CO_2 , como sugerem estes trabalhos, é um poderoso agente hipertensor ocular, que poderia contrabalançar o efeito hipotensor da prilocaína. Por isto, foi o autor induzido a realizar experiências com respiração artificial, afastando, desta maneira, a possibilidade de aumento de pCO_2 no sangue. E, de fato, os resultados obtidos mostraram que nestas condições, evitando-se o aumento de pCO_2 , a P.I.O. caiu, mostrando que existe uma ação constante da droga como hipotensora, quando não intervém o seu efeito respiratório.

É claro que esta experiência, embora fortemente sugestiva, não pode ser conclusiva, atribuindo tão somente ao aumento de gás carbônico a não ocorrência da hipotensão ocular nos cães injetados com 10 mg/kg, mas de qualquer forma, considerando-se os resultados da literatura, acima citados, e os resultados obtidos no presente trabalho, é lícito admitir-se que pelo menos em grande parte a ação hipotensora ocular da prilocaína teria sido contrabalançada pelo aumento de pCO_2 sanguíneo.

Nas condições em que ocorreu queda da P.I.O. e não ocorreu queda da P.V., quando se empregou a respiração artificial, como já dissemos anteriormente, poderia ser um fator indicativo de que a P.I.O. cairia não por um aumento do escoamento, mas talvez por uma diminuição da formação do humor aquoso, enquanto que os dados obtidos nas nossas experimentações iniciais levariam a concluir-se que a P.I.O. cairia por um aumento do escoamento, resultante da queda da P.V.. Cabe ainda salientar que tais considerações não podem ser tomadas como definitivas, porque a não variação da P.V., com a dose de 10 mg/kg de prilocaína, pode ter ocorrido por diversos fatores gerais de ação da droga, pois com esta dose ocorreu também aumento da P.A., nada impedindo, porém, de que a pressão ao nível das vênulas do aquoso tivesse diminuído, porém não se refletindo isso no fenômeno geral de queda de P.V.. Nenhuma correlação pode ser estabelecida entre variação de P.A. e hipotensão ocular.

Desta forma, pode-se, da primeira parte deste trabalho, chegar-se a admitir que a prilocaína é uma droga capaz de produzir hipotensão ocular desde que não cause depressão respiratória e por um mecanismo ainda a ser esclarecido.

A necessidade de se esclarecer o mecanismo de ação da prilocaína na P.I.O., fez pensar em se utilizar o ^{131}I como droga capaz de indicar, através da avaliação do aparecimento de radioatividade no sangue, o maior ou menor escoamento de humor aquoso sobre a ação da prilocaína.

Com este objetivo inicial e com esta hipótese de trabalho, realizaram-se experiências com o ^{131}I , injetado diretamente na câmara anterior e com medições sucessivas e subsequentes no sangue, para que se pudesse avaliar a quantidade de iodo que teria deixado o humor aquoso e penetrado na corrente sanguínea. Os resultados obtidos foram surpreendentes, em relação à expectativa inicial, pois imaginava-se que deveria ocorrer maior passagem de radioatividade, ou seja, do ^{131}I para o sangue sob vigência de ação da prilocaína, no que pese a sua atividade hipotensora ocular e principalmente se esta atividade decorresse de um maior escoamento como sugerem os grupos iniciais em que ocorre também queda da P.V..

As interpretações ficaram difíceis e contraditórias, pois, se de um lado a prilocaína é hipotensora ocular e produz, na maioria das vezes, queda da P.V., o que levaria a se aceitar a idéia de um aumento do escoamento, por outro lado, a menor passagem de iodo para o sangue na vigência da ação deste anestésico leva a sugerir o oposto, isto é, que este mecanismo de ação hipotensora ocular não seria por aumento de escoamento e sim, provavelmente então, devido a uma diminuição da formação do humor aquoso.

Tendo em vista esta segunda hipótese, procurou-se proceder o experimento em sentido inverso, isto é, injetar-se o ^{131}I no sangue e medir-se a radioatividade no humor aquoso,

para se ter uma idéia da capacidade de captação do humor aquoso, dando indiretamente uma idéia da formação deste humor na vigência de ação da prilocaína.

Ainda desta vez os resultados surpreenderam em relação à hipótese de trabalho, pois o observado foi que nos cães que receberam prilocaína, a passagem de iodo para o humor aquoso foi muito maior.

Destes resultados obtidos, fica claro que não se pode à custa de injeção de iodo radioativo, quer na câmara anterior, quer no sangue, tirar-se conclusões que sejam válidas para esclarecer o mecanismo de ação da prilocaína ou de qualquer outra droga na P.I.O.. Desta forma, a hipótese de trabalho inicial, no que tange à metodologia com ^{131}I , não foi confirmada e sim, infirmada.

Entretanto, afirmações outras de fatos que parecem importantes e insuspeitados, decorreram dos experimentos feitos.

Ficou evidente que existe uma farmacopexia positiva de iodo pelo humor aquoso, significando uma capacidade maior de retenção ou de acumulação de iodo neste líquido. Sendo o iodo um ion altamente difusível, não seria de se esperar tal tipo de seletividade de deposição. Entretanto, cabe lembrar que existe fato semelhante, qual seja a captação seletiva do iodo pela tireóide, mostrando que apesar de ser um ion altamente difusível, existe na tireóide mecanismo já bastante conhecido de captação específica pela glândula. Entretanto, as condições fisiológicas da tireóide são bastante diferentes do humor aquoso.

Os mecanismos poderiam ser ou de maior passagem do iodo no corpo ciliar durante a formação do humor aquoso, ou

de uma fixação do iodo nas proteínas oculares da câmara anterior e quiçá, mesmo no humor vítreo, fato este ainda a se esclarecer.

De qualquer forma, a constatação da capacidade de maior captação ou retenção de iodo pelo humor aquoso, constitui-se em um fato biológico novo e insuspeitado que oferece para o futuro, motivo de estudo e pesquisa, pois, talvez algum mecanismo de permeabilidade de membrana ou de transporte específico possa estar envolvido e que seria de grande valia biológica a sua elucidação.

CONCLUSÕES

1. A prilocaína, utilizada por via venosa, causa hipotensão ocular no cão, em doses de 2,5 e 5 mg/kg. Na dose de 10 mg/kg somente causa hipotensão ocular quando se ministra simultaneamente respiração artificial, a qual evitaria o aumento do pCO_2 no sangue.

2. O uso de ^{131}I , nas condições experimentais utilizadas, não se mostrou método eficaz para estudos que visam à elucidação de mecanismos de ação de drogas na pressão intra-ocular.

3. Ficou evidenciado que existe o fenômeno da farmacopexia do ion iodo pelo humor aquoso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOWMAN, W.C.; RAND, M.J.; WEST, G.B. Drogas actives sobre el ojo. In : _____. Farmacologia. Barcelona, Editorial Jims, 1970. cap. 35, p. 866-7.
2. CALDEIRA, J.A.F. Influência de hipnalgésicos na pressão intra-ocular do coelho. Arquivos brasileiros de oftalmologia, 28(3/4) : 79-148, 1965. (Separata).
3. CAMPBELL, I.T.; SPARROW, C.H.; DUTHIE, A.M. Ophthalmic anaesthesia under gamma-hydroxybutyrate and local analgesic. Anaesthesia, 27 : 319-26, July 1972.
4. CHAGAS, A.M. Contribuição ao estudo da farmacologia do Enflurano : variações em diversos parâmetros fisiológicos e no equilíbrio ácido-básico de cães, na vigência ou não da respiração controlada. Piracicaba, 1975. [Tese (Mestrado) F.O.P.]
5. LEONARDI, E. Chirurgia dell'apparato oculare. Roma, Artc Della Stampa, 1948 p. 286-7. Apud CALDEIRA, J.A.F., op. cit. ref. 2.
6. LI, C.C. Introduction to experimental statistics. New York, McGraw-Hill, 1964. cap. 19, p. 229.
7. MAGALHÃES, P.B. et alii. O efeito hipotensor ocular do

pentobarbital sódico em coelhos. Revta bras. Oftalmol., 22(3) : 27-30, set. 1963. (Separata).

8. MUSSINI, A. et alii. Comparison of the effect of propangolol, Lignocaine, and other drugs on normal and raised intraocular pressure in man. Am. J. Ophtalm., 72 : 773-81, 1971.
9. PRIJOT, E.L. & STONE, H.H. The effect of a barbiturate and paraldehyde on aqueous humor dynamics in rabbits. A.M.A. Arch Ophth., 54 : 834-40, 1955. Apud MAGALHÃES, P.B. et alii, op. cit. ref. 7.
10. REYNOLDS, F. Farmacologia dos anestésicos locais. In : WYLIE, W.D. & CHURCHILL-DAVIDSON, H.C. Anestesiologia. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1974. cap. 41, p. 480-1.
11. VASSILIEFF, I. Ação do metoxiflurano sobre a pressão intra-ocular (P.I.O.) de cão. In : JORNADA CIENTÍFICA da FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS e BIOLÓGICAS, 3ª, Botucatu, 1973. Anais ... p. 307. [Resumo]
12. _____ et alii. Aumento da pressão intra-ocular produzida pelo Etanol em cão. Revta bras. pesq. méd. biol. 7(2) : 143-50, 1974. (Separata).