

IONE PELLEGATTI LEMONICA



1150016080



T/UNICAMP L544a

AÇÃO DUAL DO PAMOATO DE PIRANTEL SÔBRE ESTRUTURAS
GANGLIONARES: ESTUDO COMPARATIVO COM A NICOTINA.

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, da Uni-
versidade Estadual de Campinas, pa-
ra a obtenção do título de Doutor
em Ciências - (FARMACOLOGIA)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA
T 405

PIRACICABA — 1975

Aos meus pais que pelo amor e sacrifício, me proporcionaram es
ta oportunidade ...

Ao meu espôso, pelo incentivo e compreensão ...

À minha filha, pelos momentos alegres ...

dedico êste trabalho.

À Dra. WILMA PEREIRA BASTOS RAMOS, pela orientação, apoio e estímulo constantes e pelo interesse e dedicação com que tem acompanhado todos os passos de minha carreira.

AGRADECIMENTOS:

Agradeço,

ao Dr. ANTONIO CARLOS NEDER, pela oportunidade e orientação desta tese;

ao Dr. ARMANDO OCTÁVIO RAMOS, pela minha formação científica e universitária;

ao Dr. MINORU SAKATE, pela preciosa ajuda na revisão do trabalho;

a Sra. IVONETE APARECIDA DORINI DE AGUIAR E SILVA pelo serviço datilográfico;

aos Srs. ANTONIO CARLOS BRUNELLIS, JOÃO APARECIDO CALDARDO e RIVALDO DE ASSIS LAPERUTA, pelo auxílio técnico;

ao Sr. MODESTO BOVOLENTA e ao biotério da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, pela solicitude no fornecimento dos animais;

ao Sr. JOSÉ CARLOS COSTA CARRERA e ao serviço gráfico da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, pela atenção na confecção desta tese;

ao Sr. OSMAR DE SÁ BARBOSA, pelo serviço de encadernação desta tese;

a Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu que tornou exequível esta tese;

a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela minha formação básica;

aos demais colegas e funcionários da disciplina de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu pela solidariedade de sempre.

C O N T E Ú D O

I	- INTRODUÇÃO	1
II	- MATERIAL E MÉTODOS	6
	1 - Animais utilizados	6
	2 - Preparo experimental dos animais	6
	3 - Mensuração e avaliação estatística dos resultados	10
	4 - Drogas e doses utilizadas	11
III	- SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA	13
	1 - Referências as drogas estimulantes e bloqueadoras ganglionares utilizadas	13
	2 - Grupos experimentais	16
IV	- RESULTADOS	21
	1 - Resultados do grupo 1	21
	2 - Resultados do grupo 2	27
	3 - Resultados do grupo 3	30
	4 - Resultados do grupo 4	32
	5 - Resultados do grupo 5	41
	6 - Resultados do grupo 6	47
	7 - Resultados do grupo 7	52
V	- DISCUSSÃO	53
VI	- RESUMO E CONCLUSÕES	59
VII	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

I - INTRODUÇÃO

O pirantel (trans-1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2(tienil)vinil pirimidina) composto pirimidínico disponível sob as formas de tartarato e pamoato, é um agente anti-helmíntico, estudado primeiramente por AUSTIN e col., em 1966, como o produto mais promissor entre uma série de sais pirimidínicos com propriedades anti-helmínticas em infestações de animais domésticos. Trata-se de sal pouco absorvido pelo trato digestivo. Experiências em ratos e cães demonstraram que 50 a 70 por cento da dose ingerida, são eliminados pelas fezes (publicação PFIZER, 1971).

A atividade anti-helmíntica do pirantel foi estabelecida em diferentes tipos de infestações experimentais em camundongos e bem como no controle de infestações naturais em cães. Em trabalho experimental publicado em 1968, CORNWELL e JONES demonstraram que em cães experimentalmente infestados com Ancylostoma caninum ocorreu a eliminação de 98 a 100 por cento dos vermes com o uso do pamoato de pirantel, em doses de 6 a 25 mg/kg.

Estudos clínicos realizados por diferentes autores em diversos países permitem afirmar que a referida droga é extraordinariamente eficaz em dose única, contra Ascaris lumbricoides (KOBAYASHI e col., 1970; GAMBOA e col., 1969; AMATO NETO e col., 1970), Enterobius vermiculares (BUMBALO e col., 1970; ALEXANDER e col., 1970) e Ancylostoma duodenale (DESOWITZ e col., 1970), e altamente eficaz, em doses múltiplas, contra

o Necator americanus, o mais importante agente do "amarelão" em nosso meio (RODRIGUES e col., 1970).

Em 1970, AUBRY e col., investigaram os efeitos farmacológicos do pirantel e de drogas análogas, como o fumarato de (2-(2- α - tieniletíl)-5,6- diidro-4H-1,3-tiazina(U.K. 2536), tartarato de 1-metil-2(2'-(α -tienil)etil)-1,4,5,6-tetraidropirimidina(U.K. 2332), o brometo de trans-1-(2-(2-tienil)vinil)piridina(U.K. 2837), o tartarato de (trans-1-metil-2(2-(3- hidroxifenil)vinil)-1,4,5,6-tetraidropirimidina(C.P. 14.445-18-B), comparando-os com os efeitos da piperazina em diversas preparações neuromusculares de vertebrados e de helmintos, tendo em vista estudos preliminares que sugeriam possuir o pirantel e seus análogos ação na transmissão neuromuscular. Verificaram que essas drogas têm atividade bloqueadora neuromuscular do tipo despolarizante, utilizando preparações de nervo frênico-diafragma isolado de rato, músculo semi-espinhal de pintainho e reto abdominal de sapo. Outrossim, o pirantel e seus análogos causaram bloqueio transitório em preparações neuromusculares de gato e o fato desta atividade ter sido potenciada pelo decame-tônio, prostigmina e d-tubocurarina, porém revertida por estimulação tetânica, levou os autores a sugerir que o bloqueio neuromuscular produzido pelo pirantel se apresenta como um bloqueio misto, mostrando propriedades comuns aos agentes competitivos e despolarizantes. A evidência da atividade despolarizante do pirantel foi obtida em pintos não anestesiados, onde esse fármaco e seus análogos produziram paralisia espástica, sendo a reversão imediata após cessada a administração do pirantel, C.P. 14.445-18-B e U.K. 2837, enquanto que o U.K. 2332 e U.K. 2536 causaram paralisia e morte por parada respiratória.

Os efeitos neuromusculares em vertebrados do pirantel e seus análogos, foram reproduzidos em preparações de Ascaris lumbricoides onde se evidenciou persistente ação nicotínica da qual resultou paralisia espástica do verme.

EYRE, em 1970 estudou os efeitos do pirantel e do tetramizol {(±)-1,2,3,5,6-tetraidro-6-fenilimidazo(2;1-b)tiazol} na junção neuromuscular, relatando que essas drogas causam aumento da contração muscular e antagonizam a tubocurarina em preparações isoladas de nervo frênico-diafragma de rato e músculo biventer de pintainho. Estas drogas causaram, em doses mais elevadas, bloqueio das contrações ao estímulo indireto do músculo em ambas as preparações e contratura naquela de músculo de ave. Em diafragma de rato, o bloqueio não foi revertido pelo potássio, pela fisostigmina ou pela estimulação tetânica. O autor sugere que aqueles anti-helmínticos causam bloqueio neuromuscular do tipo não competitivo, ocorrendo despolarização prolongada como é característico com a nicotina, succinilcolina e decametônio.

No mesmo trabalho (EYRE, 1970) foram estudados efeitos do pirantel, tetramizol e metiridina (2-(2 metoxietil)piridina) para o lado do sistema nervoso autônomo. Verificou que o pirantel e o tetramizol produzem contrações de íleo isolado de cobaia as quais eram abolidas pela atropina, evidenciando que os receptores muscarínicos eram estimulados direta ou indiretamente, induzindo as contrações. Constatou ainda que o pirantel causava contração sustentada do íleo e também potenciava a resposta à acetilcolina. Por outro lado, o hexametônio abolia as respostas ao pirantel mas não aquela produzidas pela

administração do tetramizol, fato êste que levou o autor a sugerir que o tetramizol deveria possuir uma ação muscarínica direta, enquanto que o pirantel deveria agir estimulando receptores nicotínicos das sinapses ganglionares do intestino. A possível ação ganglionar dessas substâncias foi estudada na membrana nictitante de gato, que era contraída após injeção intravenosa de pirantel, ao mesmo tempo que se produzia também respota pressora acentuada. A administração prévia de hexametônio, aboliu o efeito contrátil do pirantel e da estimulação elétrica pré-ganglionar sobre a membrana nictitante, enquanto que a ação da adrenalina na membrana não foi modificada. Similarmente o hexametônio antagonizou a ação hipertensora do pirantel injetado em gatos e coelhos. Verificou ainda a atividade anticolinesterásica das drogas em eritrócitos de coelhos e no plasma de cavalos, constatando ter o tetramizol uma atividade inibidora elevada da acetilcolinesterase de eritrocitos de coelhos, seguida pelo pirantel que teria esta atividade um pouco menor e finalmente a metiridina, possuindo fraca atividade anticolinesterásica.

Procurando contribuir para o estudo dos efeitos farmacológicos do pirantel, BASTOS e col., (1972) e LEMONICA e col., (1973), em experiências preliminares, observaram que a droga injetada em cães possui ação estimulante ganglionar do tipo nicotínico. Verificaram também que em doses elevadas o pirantel causava taquifilaxia, com características de bloqueio ganglionar.

O prosseguimento destes experimentos iniciais levou à realização do presente trabalho, que visa contribuir pa-

ra o estudo de diversos aspectos relativos à atividade do pirantel na transmissão ganglionar, bem como na medular das glândulas supra-renais.

II - MATERIAL E MÉTODOS

1 - ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados nas experiências 70 cães, de ambos os sexos, de peso variável entre 4 e 14 kg, e de idades e raças variáveis. Utilizou-se também 5 gatos de ambos os sexos, cujo peso variou entre 2,6 e 4,0 kg.

2 - PREPARO EXPERIMENTAL DOS ANIMAIS

2.1 - Anestesia

Todas as experiências foram realizadas em animais anestesiados com pentobarbital sódico, sendo utilizada dose de 30 mg/kg nos cães e 45 mg/kg nos gatos. Nos cães a droga foi administrada por via venosa e nos gatos por via intraperitoneal. Doses adicionais e variáveis foram administradas aos primeiros sinais de reversão da anestesia, sendo que tanto em cães como em gatos utilizou-se então a via venosa.

2.2 - Traqueostomia e respiração artificial

Após incisão longitudinal e mediana na face ventral do pescoço, eram divulsionados os músculos cervicais anteriores e isolada a traquéia. Após a traqueostomia, introduzia-se uma cânula traqueal. Sempre que necessário, aplicou-se respiração artificial, com pressão positiva.

2.3 - Cateterização da veia cefálica para injeção de drogas

A veia cefálica foi isolada e cateterizada com tubo de polietileno. Após cada injeção lavava-se a cânula com solução fisiológica.

2.4 - Preparação para registro de pressão arterial

Após a traqueostomia, isolava-se uma das artérias carótidas primitivas, na qual se introduzia uma cânula de François-Frank. Essa cânula era ligada a um manômetro de mercúrio, tipo Ludwig, que inscrevia em quimógrafo com papel esfumagado. A pressão arterial foi registrada em todos os cães utilizados no trabalho. Nas experiências do sub-grupo 4.4, foi registrada a pressão da artéria femoral. Como anticoagulante, utilizou-se o citrato de sódio em solução a 8 por cento.

2.5 - Preparação para registro do fluxo salivar e da estimulação da corda do tímpano

O fluxo salivar da glândula sub-maxilar foi registrado após a canulação do ducto de Wharton e isolamento da corda do tímpano segundo técnica descrita por CORBETT em 1952. Para a estimulação elétrica da corda do tímpano utilizou-se 4,5 V, frequência de 50 c.p.s., durante 10 segundos.

2.6 - Estimulação do nervo vago

Em cães traqueostomizados e preparados para registro da pressão arterial, foi seccionado o nervo vago direito,

ao nível do pescoço. Ao cõto periférico foram aplicados através de eletródios de platina, estímulos de 6,5 V, durante 3 segundos.

2.7 - Registro da frequência respiratória

Em cães traqueostomizados, ligava-se a cânula traqueal à um tambor de Marey, inscrevendo-se em quimógrafo com papel esfumado a frequência respiratória.

2.8 - Estimulação do cõto 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 hipocõndrio esquerdo, através de incisão de cêrca de 15 cm de comprimento, paralela à 12ª costela. O nervo foi dissecado e seccionado cêrca de 15 mm antes de sua penetração na glândula supra-renal e ao seu cõto distal foram aplicados, através de eletródios de platina, estímulos de 8 V, frequência de 50 c.p.s., durante 30 segundos.

2.9 - Registro das contrações da membrana nictitante de gatos

Os animais, anestesiados e traqueostomizados, tiveram a cabeça fixada por uma morsa de Czernack, sendo a membrana nictitante ligada a uma pena inscritora, para o registro quimográfico das contrações. Foram registradas as contrações decorrentes da injeção venosa do pirantel, bem como do estímulo elétrico do nervo simpático cervical pré-ganglionar. Este era

isolado do nervo vago, na altura do pescoço, e seccionado. As características do estímulo foram 8 V, 50 c.p.s., por tempo suficiente para se obter uma contração máxima.

2.10 - Adrenalectomia

A adrenalectomia bilateral foi realizada em cães anestesiados e preparados para o registro da pressão arterial.

Após laparotomia e afastamento das vísceras através de afastador de Gosset, procedeu-se ao descolamento do retroperitônio expondo-se desta maneira a glândula supra-renal. Efetuava-se então o ligamento em bloco das artérias e veias que servem a glândula e procedia-se à extirpação da mesma por descolamento.

2.11 - Oclusão carotídea

Foram utilizados cães traqueostomizados e preparados ~~para~~ registro da pressão arterial femoral.

Ao lado do segmento cateterizado da traquéia, em plano de dissecação mais profundo, isolavam-se as duas artérias carótidas primitivas sendo estas enlaçadas com cadarço para possibilitar a manobra de oclusão e conseqüente interrupção do fluxo sanguíneo ao nível dos seios carotídeos.

2.12 - Sacrifício dos animais

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

3 - MENSURAÇÃO E AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

As variações da pressão arterial média decorrentes da administração de drogas, da estimulação elétrica do nervo vago ou do nervo esplâncnico, foram medidas e expressas em milímetros de mercúrio (mmHg). Considerou-se as diferenças entre os valores tensionais máximos e aqueles imediatamente anteriores à injeção das drogas ou à estimulação dos nervos vago e esplâncnico.

As contrações da membrana nictitante foram medidas em milímetros, considerando-se os valores máximos de contração.

A salivação da glândula sub-maxilar direita foi expressa em número de gotas de saliva obtidas através da cateterização do ducto de Wharton.

A frequência respiratória foi expressa em movimentos respiratórios por minuto, considerando-se sempre o primeiro minuto após a administração da droga.

Para avaliação estatística dos resultados foi utilizado o teste de WALSH, monocaudal e não paramétrico, reportado por SIEGEL (1956). Para rejeição da hipótese de nulidade foram escolhidos os níveis de probabilidade mais próximos de cinco por cento e que variaram de acôrdo com o número de experiências de cada grupo experimental.

4 - DROGAS E DOSES UTILIZADAS

- 4.1 - Acetilcolina, cloreto - Lab. Roche. Solução contendo 10 mg/cm³. As doses utilizadas para efeitos estimulantes ganglionares foram de 0,5 a 3 mg/kg.
- 4.2 - Adrenalina (epinefrina), cloreto - Lab. Parke Davis. Solução contendo 100 mcg/cm³. As doses utilizadas foram de 30 a 50 mcg por animal.
- 4.3 - Atropina, sulfato - Lab. Drogasil. Solução contendo 10 mg/cm³. Foi empregada dose de 1 mg/kg.
- 4.4 - Citrato de sódio - Lab. Merck. Solução a 8 por cento, utilizada como anticoagulante.
- 4.5 - Cloreto de sódio - Lab. Carlo Erba. Solução a 8 por mil (solução fisiológica), para lavagem das cânulas venosas. Foi também empregado na mesma concentração, em injeções diretas na glândula supra-renal.
- 4.6 - Clorisondamina, cloreto (Ecolid^(R)) - Lab. Ciba. Solução a 5 mg/cm³. A dose utilizada foi de 1 mg/kg.
- 4.7 - Clorpromazina, cloridrato (Ampticil^(R)) - Lab. Rhodia. Solução contendo 5 mg/cm³. Para bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos foi utilizada dose de 5 a 10 mg/kg.
- 4.8 - Éter sulfúrico - Lab. Usinas Colombina. Empregado nas doses de 15 a 20 ml para sacrifício dos animais.

- 4.9 - Hexametônio, brometo - Lab. Squibb. Solução contendo 10 mg/cm³. A dose utilizada foi de 10 mg/kg, sendo em alguns casos repetidas.
- 4.10 - McN-A-343 (cloreto de 4-(m-clorofenilcarbamoiloxi)-2-butinil-trimetilamônio) - Lab. McNeil. Solução a 1 mg/cm³. Foram utilizadas para estímulo ganglionar doses que variaram de 30 a 60 mcg/kg e para estímulo da salivação, doses de 10 a 40 mcg/kg.
- 4.11 - Mecamilamina, cloridrato (Mecamina^(R)) - Lab. Simes. Solução a 10 mg/cm³. A dose empregada foi de 1 mg/kg.
- 4.12 - Nicotina, sulfato - Lab. J.T. Baker. Soluções contendo 0,1 e 10 mg/cm³. As doses para estimulação ganglionar foram de 20 a 80 mcg/kg e as utilizadas para injeção direta na glândula supra-renal, de 3 a 10 mcg.
- 4.13 - Pirantel, pamoato (Combantrim^(R)) - Lab. Pfizer. Suspensão contendo 10 mg/cm³. Foram empregadas no início das experiências, doses de 300 a 500 mcg/kg por via venosa. Para injeção nas glândulas supra-renais utilizou-se doses de 20 a 60 mcg.
- 4.14 - Pentobarbital sódico (Nembutal^(R)) - Lab. Abbot. Solução a 30 mg/cm³. A dose anestésica foi de 30 mg/kg para cães e de 45 mg/kg para gatos.

Todas as doses foram calculadas em peso do sal empregado.

III - SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA

1 - REFERÊNCIAS ÀS DROGAS ESTIMULANTES E BLOQUEADORAS GANGLIONARES UTILIZADAS

Objetivando o estudo da farmacologia do pirantel verificou-se causar a administração do fármaco, elevação da pressão arterial nos animais em experiência. A administração de doses sucessivas da droga em um mesmo animal, causou taquifilaxia com características de bloqueio ganglionar, sugerindo um efeito tipo nicotina. Procurou-se então comparar sua atividade frente a outros estimulantes ganglionares, bem como estudar o bloqueio de seu efeito hipertensor por agentes ganglioplégicos.

Como drogas estimulantes ganglionares foram utilizados a nicotina, o McN-A-343, e a acetilcolina (em altas doses em animais atropinizados).

A principal ação da nicotina consiste em produzir uma estimulação transitória seguida de uma depressão mais prolongada de todos os gânglios autonômicos. Pequenas doses de nicotina, estimulam diretamente as células ganglionares, sem interferir com a liberação de acetilcolina pelas terminações nervosas pré-sinápticas, produzindo uma elevação da pressão arterial por ação também na medular das supra-renais. Deve ser considerado que outros fatores, ainda que de menor importância, podem contribuir para o efeito hipertensor da nicotina (ver GQO-DMAN & GILMAN, 1970). Com doses elevadas, o estímulo inicial é seguido por um bloqueio da transmissão. Esse bloqueio tem

sido dividido em duas fases, a primeira coincidindo com a despolarização do gânglio e a segunda persistindo além da fase de despolarização (LUNDBERG e THESLEFF, 1953; PATON e PERRY, 1953; GEBBER e VOLLE, 1966). Contudo, GEBBER (1968) sugere que a despolarização e o bloqueio são fenômenos dissociados.

O McN-A-343 foi estudado inicialmente por ROSZKOWSKY (1961), que demonstrou ter esse fármaco ação estimulante dos gânglios simpáticos, a qual é passível de inibição pela atropina. A possibilidade de que tal ação ocorresse também ao nível dos gânglios parassimpáticos foi sugerida por RAMOS e col. (1965). Posteriormente, RAMOS e col. (1969) e BASTOS e RAMOS (1969 e 1970), demonstraram que o íon cálcio, o pipazetato e a isoamilina abolem o estímulo ganglionar causado pelo McN-A-343. Está hoje bem estabelecida a ação do fármaco ao nível dos receptores muscarínicos ganglionares.

A acetilcolina causa estimulação dos receptores nicotínicos e muscarínicos ganglionares, causando uma despolarização inicial, que é seletivamente bloqueada pelo hexametônio e uma despolarização tardia, que é inibida pela atropina. No animal atropinizado, a acetilcolina em altas doses causa elevação da pressão arterial por estímulo dos gânglios simpáticos e da medular das supra-renais, sendo essa resposta inibida pelo hexametônio.

Utilizou-se no presente trabalho, como bloqueadores dos receptores nicotínicos, o hexametônio, a mecamilamina e a clorisondamina, drogas que atuam por mecanismo competitivo.

Embora nas diferentes experiências se tenha utilizado doses variáveis de estimulantes ganglionares, o que se fez necessário devido às diferenças individuais, em um mesmo animal uma determinada dose foi mantida, salvo na obtenção de taquifilaxia, quando as doses foram sendo aumentadas, conforme se evidenciava o bloqueio das respostas anteriores.

2 - GRUPOS EXPERIMENTAIS

As experiências foram divididas em grupos e sub-grupos como se segue:

GRUPO 1 - Influência de drogas ganglioplégicas sobre a elevação da pressão arterial de cães, causada pelo pirantel

Nêste grupo, constituído de 13 cães, observou-se o efeito hipertensor do pirantel, antes e após a administração de bloqueadores ganglionares.

O grupo foi dividido em três, correspondendo cada sub-grupo a determinado agente ganglioplégico:

- 1.1 - Experiências com o hexametônio
- 1.2 - Experiências com a mecamilamina
- 1.3 - Experiências com a clorisondamina

GRUPO 2 - Experiências com doses elevadas de pirantel, em registro da pressão arterial

No grupo, constituído de 6 cães, observou-se o efeito do pirantel administrado em doses sucessivas e crescentes (doses elevadas) sobre a pressão arterial.

GRUPO 3 - Experiências com doses elevadas de pirantel, em registro de contração de membrana nictitante de gato

O grupo constituiu-se de 7 animais onde procurou-

-se verificar a influência do pirantel, administrado em doses sucessivas, sobre a contração da membrana nictitante.

GRUPO 4 - Influência de doses elevadas de pirantel sobre o aumento da pressão arterial causada por drogas estimulantes ganglionares e nas respostas à estimulação do nervo vago e à oclusão carotídea

Neste grupo, constituído de 20 cães, procurou-se estudar o efeito de doses elevadas de pirantel sobre os efeitos de drogas estimulantes dos receptores nicotínicos ou muscarínicos ganglionares, sobre o efeito bradicardizante decorrente da estimulação do nervo vago e na resposta pressora decorrente da oclusão carotídea.

Os cães foram divididos em três sub-grupos, a saber:

4.1 - Experiências com estimulantes dos receptores nicotínicos ganglionares

Neste sub-grupo observou-se a influência de doses elevadas de pirantel sobre a resposta pressora à administração de nicotina e de acetilcolina em cães atropinizados.

4.2 - Experiências com McN-A-343, estimulante dos receptores muscarínicos ganglionares

Observou-se a resposta pressora causada pelo McN-A-343 antes e após doses elevadas de pirantel.

4.3 - Experiências com estímulo vagal

Observou-se neste sub-grupo a influência de doses elevadas de pirantel sobre a queda da pressão arterial causada pela estimulação elétrica do nervo vago.

4.4 - Experiências com oclusão carotídea

Observou-se a influência de doses elevadas de pirantel sobre a resposta pressora oriunda da estimulação dos pressoreceptores carotídeos.

GRUPO 5 - Estudo da participação das adrenais na resposta hipertensora causada pelo pirantel

No grupo, constituído de 15 animais, procurou-se verificar a possível participação das glândulas supra-renais na resposta hipertensora decorrente da administração de pirantel.

As experiências foram organizadas, em dois sub-grupos:

5.1 - Experiências com cães adrenalectomizados

Foi feita a observação dos efeitos do pirantel sobre a pressão arterial de cães, antes e após terem sido submetidos à adrenalectomia bilateral.

5.2 - Experiências com injeção de pirantel diretamente na glândula supra-renal e influência do hexametônio

Foi verificada a resposta pressora do pirantel injetado diretamente na glândula supra-renal antes e após a administração endovenosa do hexametônio.

GRUPO 6 - Pirantel e salivação. Efeito sialagogo da droga e sua influência na salivação decorrente da injeção de McN-A-343 e da estimulação da corda do tímpano

Neste grupo, constituído de 8 animais, observou-se o efeito do pirantel sobre a salivação de cães.

O grupo constituiu-se de 3 sub-grupos:

6.1 - Salivação pelo pirantel

Neste sub-grupo observou-se o efeito sialagogo do próprio pirantel.

6.2 - Influência de doses elevadas de pirantel na salivação pelo McN-A-343

Nas experiências destes sub-grupo comparou-se a salivação decorrente da administração endovenosa de McN-A-343, antes e após doses elevadas de pirantel.

6.3 - Influência de doses elevadas de pirantel na salivação causada pela estimulação da corda do tímpano

Comparou-se a salivação causada pela estimulação elétrica da corda do tímpano antes e após terem sido administradas doses elevadas de pirantel.

GRUPO 7 - Influência do pirantel sobre a frequência respiratória, em cães

No grupo constituído de 6 animais, estudou-se a influência do pirantel sobre a frequência respiratória de cães.

IV - RESULTADOS

RESULTADOS DO GRUPO I - Influência de drogas ganglioplégicas sobre a elevação da pressão arterial de cães, causada pelo pirantel

1.1 - Experiências com hexametônio

A administração de hexametônio na dose de 10 mg/kg foi capaz de inibir ou abolir as respostas hipertensoras à nicotina (30 a 60 mcg/kg) e ao pirantel (300 a 500 mcg/kg). A comparação dos efeitos hipertensores do pirantel antes e após a administração do hexametônio pode ser vista na TABELA I.

TABELA I

1.1 - Influência do hexametônio (C_6) sobre a elevação da pressão arterial carotídea (em mmHg) causada pelo pirantel e pela nicotina, em cães.

Elevação da pressão arterial						
Cão	pelo pirantel			pela nicotina		
	Antes do C_6	Após C_6	Porcentagem de inibição	Antes do C_6	Após C_6	Porcentagem de inibição
1	40	0	100	40	0	100
2	34	18	47	68	0	100
3	16	0	100	36	0	100
4	16	8	50	16	0	100
MÉDIA	26	6	74	40	0	100

Doses utilizadas: - Pirantel - 300 a 500 mcg/kg
 - Nicotina - 30 a 60 mcg/kg
 - Hexametônio - 10 mg/kg

1.2 - Experiências com mecamilamina

Após resposta hipertensora ao pirantel (300 a 500 mcg/kg), foi administrada a mecamilamina (1 mg/kg) e observados seus efeitos em tal resposta.

Com a administração do pirantel subsequente à mecamilamina observou-se um decréscimo em seu efeito hipertensor, sendo que o bloqueio causado pelo ganglioplégico foi parcial e da ordem de 86 por cento.

A atividade bloqueadora ganglionar da mecamilamina foi constatada através da inibição da resposta pressora à nicotina (30-80 mcg/kg). Os resultados estão na TABELA II.

T A B E L A I I

1.2 - Influência da mecamilamina (Mec) sobre a elevação da pressão arterial carotídea (em mmHg) provocada pelo pirantel e pela nicotina, em cães.

Elevação da pressão arterial						
Cão	pelo pirantel			pela nicotina		
	Antes Mec	Após Mec	Porcenta gem de inibição	Antes Mec	Após Mec	Porcenta gem de inibição
1	110	12	89	50	14	72
2	110	22	80	80	12	85
3	140	20	86	90	0	100
4	120	14	88	70	14	80
MÉDIA	120	17	86	72	10	84

Doses utilizadas: - Pirantel - 300 a 500 mcg/kg
 - Nicotina - 30 a 80 mcg/kg
 - Mecamilamina - 1 mg/kg

1.3 - Experiências com clorisondamina

A clorisondamina (1 mg/kg) foi injetada após observada a elevação da pressão arterial pelo pirantel (300 a 500 mcg/kg).

À administração de nova dose de pirantel, após a clorisondamina, observou-se um decréscimo em sua resposta hipertensora, sendo que o bloqueio causado pelo ganglioplégico foi parcial e da ordem de 81 por cento, em média. O bloqueio ganglionar foi constatado através da inibição da resposta pressora da nicotina, bem como da queda da pressão arterial causada pela estimulação do nervo vago.

Após a clorisondamina a resposta hipertensora à nicotina sofreu um bloqueio de 96 por cento em média e a resposta ao estímulo vagal, um bloqueio de 83 por cento em média. Os resultados obtidos constam da TABELA III.

T A B E L A I I I

1.3 - Influência da clorisondamina (Clor) sobre a elevação da pressão arterial carotídea (em mmHg) causada pelo pirantel e pela nicotina, em cães.

Cão	Variação da pressão arterial					
	pelo pirantel			pela nicotina		
	Antes Clor	Após Clor	Porcenta gem de inibição	Antes Clor	Após Clor	Porcenta gem de inibição
1	76	6	92	48	0	100
2	48	16	67	40	8	80
3	94	6	94	92	0	100
4	16	8	50	58	0	100
5	42	0	100	46	0	100
MÉDIA	55	7	81	57	2	96

Doses utilizadas: - Pirantel - 300 a 500 mcg/kg
 - Clorisondamina - 1 mg/kg
 - Nicotina - 30 a 80 mcg/kg

RESULTADOS DO GRUPO 2 - Experiências com doses elevadas de pirantel, em registro da pressão arterial de cães

O pirantel, administrado por via venosa, em doses de 300 a 500 mcg/kg, causou inicialmente elevação na pressão arterial, de intensidade variável. Porém quando administrado em doses sucessivas em um mesmo animal, observou-se diminuição progressiva do efeito hipertensor (taquifilaxia). As doses iniciais foram de 300 a 500 mcg/kg, porém foram injetadas doses crescentes à medida que o bloqueio das respostas se evidenciava.

A dose total para bloqueio de 100 por cento variou de 3,0 a 10,0 mg/kg. Os resultados estão expressos na TABELA IV, sendo as diferenças estatisticamente significantes, segundo teste de WALSH.

A FIGURA 1 ilustra este grupo de experiências.

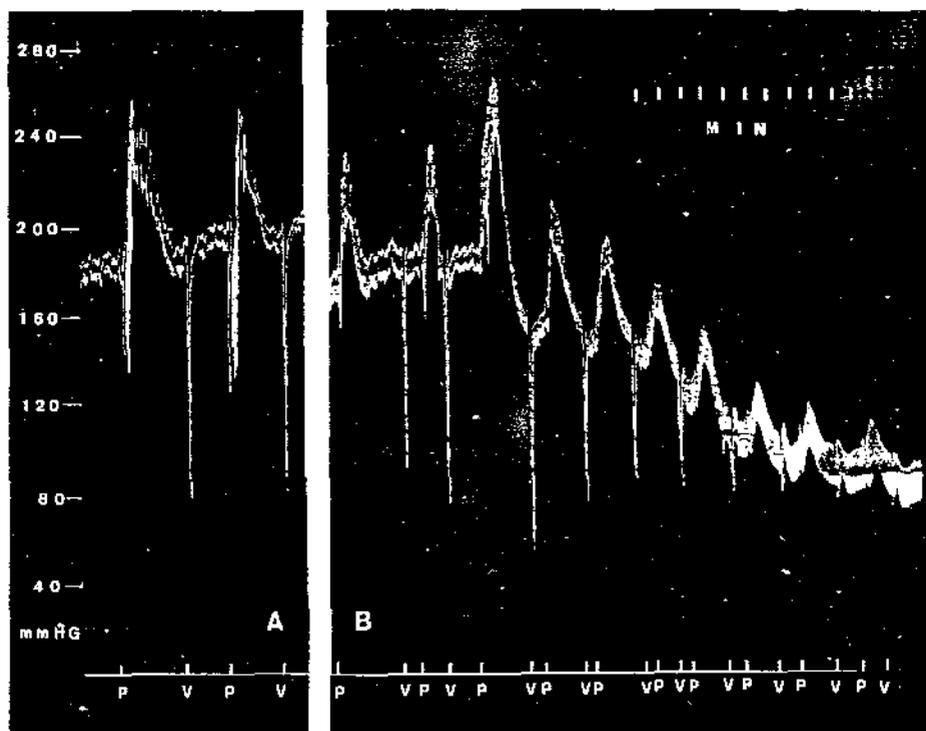
T A B E L A IV

2.1 -- Taquifilaxia ao efeito pressor do pirantel, decorrente da administração de doses sucessivas desse fármaco, em cães.

Cão	Elevação da pressão arterial (mmHg) pelo pirantel				
	Após dose inicial	Após 2ª dose	Após dose final	Porcentagem de inibição	Dose total (mg/kg)
1	50	70	0	100	10,0
2	70	50	0	100	5,3
3	54	60	0	100	5,0
4	64	62	0	100	3,0
5	30	28	0	100	3,0
6	30	48	0	100	3,5
MÉDIA	50	53	0	100	

Doses iniciais de pirantel: 300 a 500 mcg/kg

FIGURA 1 - Elevação da pressão arterial causada pelo pirantel:
taquifilaxia após doses sucessivas



Registro da pressão arterial carotídea de cão de 4,5 kg, anestesiado com pentobarbital sódico (30 mg/kg, i.v.)

P - injeção venosa de pirantel, 1 a 2 mg/kg

V - estímulo vagal (6,5 V, durante 3 segundos)

Entre A e B, intervalo de 13 minutos

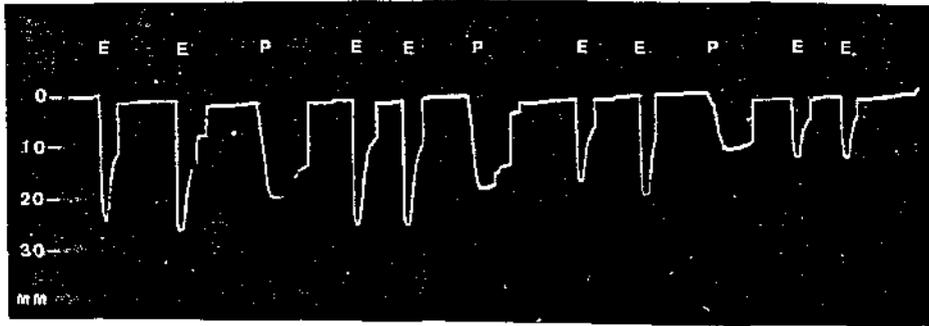
MIN - intervalo de tempo de 10 minutos, dividido a cada 1 minuto

RESULTADOS DO GRUPO 3 - Experiências com doses elevadas de pirantel em registro de contração de membrana nictitante de gato

Após a administração venosa de 8 mg/kg de pirantel em cinco animais, obteve-se contração da membrana nictitante de 11,2 mm, em média, verificando-se uma diminuição progressiva de resposta após doses subsequentes.

Inicialmente e após cada dose de pirantel, era realizada, como controle, a estimulação elétrica do nervo simpático cervical (fibra pré-ganglionar). As respostas foram sendo gradativamente diminuídas, tal como ocorreu nas respostas do próprio fármaco. Os resultados deste grupo estão ilustrados pela FIGURA 2.

FIGURA 2 - Contração da membrana nictitante de gato pelo pirantel: taquifilaxia após doses sucessivas



Registro das contrações da membrana nictitante de gato de 2,6 kg, anestesiado com pentobarbital sódico (45 mg/kg)

E - estímulo elétrico da fibra pré-ganglionar do nervo simpático cervical, (8 V, 50 c.p.s.), por tempo suficiente para a obtenção de contração máxima

P - injeção venosa de pirantel, 8 mg/kg

RESULTADOS DO GRUPO 4 - Influência de doses elevadas de pirantel sobre o aumento da pressão arterial causada por drogas estimulantes ganglionares, sobre a estimulação do nervo vago e sobre a resposta pressora à oclusão carotídea

4.1 - Experiências com estimulantes dos receptores nicotínicos ganglionares

Realizou-se experiências verificando a resposta pressora causada por drogas estimulantes ganglionares antes e após a administração de doses elevadas de pirantel.

Utilizou-se como estimulantes a nicotina (30 a 80 mcg/kg) e a acetilcolina (0,5 mg/kg) em animais atropinizados.

O pirantel foi injetado, inicialmente, nas doses de 300 a 500 mcg/kg e à medida que se observava taquifilaxia, as doses eram aumentadas até o desaparecimento dos efeitos pressores. Os estimulantes nicotínicos eram injetados antes e após o aparecimento de diversos graus de taquifilaxia.

4.1.1 - Experiências com nicotina

Após doses sucessivas de pirantel que atingiram o total de 2,5 a 6,5 mg/kg, observou-se bloqueio da resposta hipertensora à nicotina, que foi da ordem de 85 por cento, em média. Os resultados desse sub-grupo encontram-se na TABELA V.

4.1.2 - Experiências com acetilcolina

A acetilcolina, após atropinização do animal (1 mg/kg de atropina), administrada antes e após doses sucessivas de pirantel (doses totais de 2,5 a 12,0 mg/kg) apresentou seu efeito hipertensor bloqueado parcialmente.

Os resultados podem ser observados na TABELA VI.

4.2 - Experiências com McN-A-343, estimulante dos receptores "muscarínicos" ganglionares

O McN-A-343 causou inicialmente uma elevação da pressão arterial de 22 a 70 mmHg. Após doses sucessivas de pirantel (dose total de 4,0 a 10 mg/kg), tais valores foram de 50 a 86 mmHg. (Ver TABELA VII).

T A B E L A V

4.1.1 - Influência de doses elevadas de pirantel sobre a elevação da pressão arterial (mmHg) pela nicotina, em cães.

Cão	Elevação da pressão arterial pela nicotina			Dose total de pirantel (mg/kg)
	Antes do pirantel	Após doses sucessivas de pirantel	Porcentagem de inibição	
1	38	0	100	4,0
2	34	0	100	3,0
3	32	10	69	2,5
4	60	16	73	3,0
5	84	42	50	3,0
6	42	0	100	3,7
7	68	8	88	6,5
8	50	0	100	3,0
MÉDIA	51	9	85	

Doses utilizadas: - Nicotina - 30 a 50 mcg/kg
 - Atropina - 1 mg/kg

TABELA VI

4.1.2 - Influência de doses elevadas de pirantel sobre a elevação da pressão arterial (mmHg) causada pela acetilcolina, em cães atropinizados.

Elevação da pressão arterial pela acetilcolina				
Cão	Antes do pirantel	Após doses sucessivas de pirantel	Porcentagem de inibição	Dose total pirantel (mg/kg)
*1	24	20	17	4,0
*2	20	20	-	2,5
*3	70	100	-	3,0
*4	74	56	24	3,0
*5	16	16	-	3,7
*6	104	22	79	6,5
*7	64	0	100	3,0
8	60	0	100	5,0
9	104	70	33	9,0
MÉDIA	59	34		

Doses utilizadas: - Acetilcolina - 0,5 mg/kg

- Atropina - 1 mg/kg

Obs: - Os cães, 1, 2, 3, 4, 5, 6, e 7 foram utilizados também nas experiências do sub-grupo 4.1, correspondendo respectivamente aos cães 1, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 da TABELA V.

TABELA VII

4.2 - Influência de doses elevadas de pirantel sobre a elevação da pressão arterial (mmHg) causada pelo McN-A-343, em cães.

Elevação da pressão arterial pelo McN-A-343				
Cão	Antes de pirantel	Após doses sucessivas de pirantel	Diferença percentual	Dose total pirantel (mg/kg)
* 1	70	76	+ 9	4,0
* 2	22	50	+ 127	4,5
* 3	40	54	+ 35	5,0
4	30	86	+ 187	10,0
MÉDIA	40	66	+ 89	

Doses utilizadas: - McN-A-343 - 30 a 60 mcg/kg
- Nicotina - 30 a 80 mcg/kg

Obs: - Os cães 1, 2 e 3 foram utilizados também nas experiências do sub-grupo 4.3, correspondendo respectivamente aos cães 2, 3 e 4.

4.3 - Experiências com estimulação vagal e doses elevadas de pirantel

Foram realizados experimentos verificando-se a influência do pirantel em doses elevadas, obtidas por injeções sucessivas do fármaco, sobre a queda da pressão arterial carotídea causada pela estimulação elétrica do nervo vago (8 V, durante 3 segundos).

A resposta à estimulação vagal foi comparada antes e após a administração de doses de pirantel que variaram de 3,5 a 5,0 mg/kg, verificando-se um bloqueio parcial da resposta hipotensora ao estímulo, da ordem de 91 por cento em média (TABELA VIII).

T A B E L A VIII

4.3 - Efeito de doses elevadas de pirantel sobre a queda da pressão arterial (em mmHg) causada pela estimulação elétrica do nervo vago (8 V, durante 3 segundos), em cães.

Queda da pressão arterial por estímulo vagal				
Cão	Antes do pirantel	Após doses sucessivas de pirantel	Porcenta gem de inibição	Dose total pirantel (mg/kg)
1	60	0	100	3,5
* 2	82	0	100	4,0
* 3	94	12	87	4,5
* 4	70	16	77	5,0
MÉDIA	76	7	91	

Obs: - Os cães 2, 3 e 4, foram utilizados também nas experiências do sub-grupo 4.2, correspondendo respectivamente aos cães 1, 2 e 3 da TABELA VII.

4.4 - Experiências com oclusão carotídea

Observou-se a influência de doses elevadas do pirantel sobre a resposta pressora oriunda da estimulação dos pressoreceptores carotídeos.

Efetuuou-se a oclusão das carótidas primitivas, durante 30 segundos e comparou-se a elevação da pressão arterial, antes e após a administração de doses sucessivas de pirantel (dose total de 2,1 a 22,1 mg/kg). Observou-se o bloqueio total da resposta hipertensora, em todos os casos (Ver resultados na TABELA IX). Paralelamente foi observada a resposta à estimulação do nervo vago, como controle, sendo esta bloqueada de 80 por cento, em média.

Análise estatística do grupo 4

Os diversos pares de resultados dos sub-grupos 4.1, 4.3 e 4.4 mostram variações significantes (teste de WALSH) no sentido de evidenciar o efeito de bloqueio de respostas exercido pelo pirantel em doses elevadas. Tal não ocorreu no grupo 4.2, quando após doses sucessivas do pirantel, o McN-A-343 teve seu efeito pressor aumentado.

TABELA IX

4.4 - Elevação da pressão arterial (mmHg) após oclusão carotídea (30 segundos) antes e após doses elevadas de pirantel, em cães.

Elevação da pressão arterial por oclusão carotídea				
Cão	Antes do pirantel	Após doses sucessivas de pirantel	Porcenta gem de inibição	Dose total pirantel (mg/kg)
1	70	0	100	22,1
2	24	0	100	2,1
3	41	0	100	2,7
4	20	0	100	2,7
5	18	0	100	10,6
MÉDIA	35	0	100	

RESULTADOS DO GRUPO 5 - Estudo da participação das adrenais na resposta hipertensora causada pelo pirantel, em cães

5.1 - Experiências em cães adrenalectomizados

Foi feita a observação dos efeitos do pirantel sobre a pressão arterial de cães antes e após terem sido submetidos à adrenalectomia bilateral.

Após injeção endovenosa do fármaco, como contrôlo, procedeu-se à retirada das glândulas supra-renais, verificando-se a resposta pressora do mesmo após o ato cirúrgico. Observou-se um decréscimo na resposta da ordem de 65 por cento, em média.

Os resultados obtidos neste grupo foram comparados aos da nicotina, administrada nas mesmas condições do pirantel, sendo que sua resposta pressora sofreu um decréscimo de 60 por cento, em média, após a adrenalectomia. Os resultados constam na TABELA X.

As diferenças obtidas no grupo 4.1, mostraram-se estatisticamente significantes, segundo teste de WALSH, no sentido de mostrar diminuição das respostas.

T A B E L A X

5.1 - Elevação da pressão arterial (em mmHg) causada pelo pirantel e pela nicotina, em cães submetidos à adrenalectomia bilateral.

Elevação da pressão arterial						
Cão	pelo pirantel			pela nicotina		
	Antes da adrenalectomia	Após adrenalectomia	Porcentagem de inibição	Antes da adrenalectomia	Após adrenalectomia	Porcentagem de inibição
1	62	12	81	16	10	37
2	58	30	48	50	22	56
3	40	24	40	42	10	76
4	122	40	67	44	58	0
5	60	14	77	54	0	100
6	122	22	81	76	18	76
7	30	12	60	32	8	75
MÉDIA	71	22	65	45	18	60

Doses utilizadas: - Pirantel - 300 a 500 mcg/kg
 - Nicotina - 30 a 80 mcg/kg

5.2 - Experiências com injeção de pirantel diretamente na glândula supra-renal e influência do hexametônio

Foi verificada a resposta pressora do pirantel injetado diretamente na glândula supra-renal antes e após a administração endovenosa de hexametônio.

Foram injetados inicialmente por via venosa, como contrôlo, pirantel (300 a 500 mcg/kg) e nicotina (30 - 60 mcg/kg). A seguir, injetou-se diretamente na glândula supra-renal, em volumes de 0,1 ml, solução fisiológica, pirantel (20 a 40 mcg) e nicotina (2 mcg). A responsividade da supra-renal - foi testada através de estímulo elétrico do nervo esplâncnico (8 V durante 30 segundos).

Injetou-se a seguir o hexametônio (10 mg/kg), por via venosa, verificando-se a instalação de bloqueio ganglionar através da administração subsequente pirantel e nicotina, também por via venosa. As respostas à nicotina foram totalmente bloqueadas pelo hexametônio em todos os casos, sendo que nas respostas hipertensoras pela administração do pirantel, ocorreu um bloqueio parcial da ordem de 74 por cento, em média. Esses resultados constam na TABELA I, correspondente ao sub-grupo 1.1.

Após constatado o bloqueio ganglionar, foram administrados novamente, através de injeção direta na supra-renal, volumes iguais (0,1 ml) de solução fisiológica, pirantel e nicotina, e comparada a hipertensão causada pela ad-

ministração dos fármacos, antes e após hexametônio. O nervo esplâncnico foi novamente estimulado, testando-se a responsividade de da glândula.

A resposta à injeção direta de solução fisiológica na supra-renal foi nula enquanto que a injeção direta de 20 mcg de pirantel causou uma hipertensão inicial de 14 mmHg, em média, sendo que após a administração de hexametônio a resposta foi de 45 mmHg. As diferenças embora não tenham sido estatisticamente significantes, mostram que não houve bloqueio evidente de nenhuma resposta, e que em duas ocorreu, contrariamente uma potenciação do efeito pressor do pirantel (TABELA XI).

Quando a injeção de 20 mcg de pirantel era repetida, ou quando efetuava-se uma única injeção (0,1 ml) de 40 mcg obtinha-se após a administração do ganglioplégico, uma significante potenciação das respostas pressoras. Aquelas obtidas inicialmente, foram de 11 mmHg, em média e após o bloqueio ganglionar obteve-se uma resposta média de 69 mmHg, sendo êste aumento verificado em todos os experimentos, e as diferenças estatisticamente significantes (TABELA XI-A).

A resposta pressora à injeção direta da nicotina na supra-renal sofreu um decréscimo após a administração do hexametônio, passando de 36 mmHg a 23 mmHg, em média.

A resposta ao estímulo do nervo esplâncnico não foi bloqueada pelas doses de hexametônio utilizadas e as diferenças obtidas antes e após o ganglioplégico não foram estatisticamente significantes.

T A B E L A X I

5.2 - Elevação da pressão arterial causada pelo pirantel (em mmHg), injetado na dose de 20 mcg diretamente na glândula supra-renal antes e após a administração de hexametônio (C₆) por via venosa.

Elevação da pressão arterial pelo pirantel			
Cão	Antes do C ₆	Após C ₆	Diferença percentual
1	10	8	- 20
2	24	146	+ 508
3	12	8	- 33
4	10	16	+ 60
MÉDIA	14	45	+ 129

Doses utilizadas: - Pirantel - 20 mcg
 - Hexametônio - 10 mg/kg

T A B E L A XI-A

5.2 - Elevação da pressão arterial causada pelo pirantel (em mmHg) injetado nas doses de 40 a 60 mcg diretamente na glândula supra-renal, antes e após a administração de hexametônio (C₆) por via venosa.

Elevação da pressão arterial pelo pirantel			
Cão	Antes do C ₆	Após C ₆	Diferença percentual
1	10	14	+ 40
2	8	176	+2100
3	22	70	+ 218
4	6	16	+ 167
MÉDIA	11	69	+ 613

Doses utilizadas: - Pirantel - 40 a 60 mcg
 - Hexametônio - 10 mg/kg

RESULTADOS DO GRUPO 6 - Pirantel e salivação. Efeito sialago-
go da droga e sua influência na saliva
ção decorrente da injeção de McN-A-343
e da estimulação elétrica da corda do
tímpano

6.1 - Salivação pelo pirantel

Doses iniciais de pirantel de 300 a 500 mcg/kg, - não causaram estímulo da salivação, porém após doses elevadas (3,0 a 7,6 mg/kg) decorrentes de injeções sucessivas da droga até obtenção de taquifilaxia ao efeito pressor (grupo 2) os cães apresentaram intensa sialorréia.

6.2 - Influência de doses elevadas de pirantel na salivação pelo McN-A-343

Foi inicialmente observada a salivação da glândula sub-maxilar provocada pela administração venosa de McN-A-343 em doses variáveis de 10 a 40 mcg/kg, obtendo-se uma média de 12 gotas de saliva. Após a administração de doses elevadas de pirantel (3,4 a 7,6 mg/kg) a salivação causada pelo McN-A-343 foi de 25 gotas em média. Em sete dentre oito experimentos, observou-se uma potenciação da salivação causada pelo McN-A-343.

A segunda dose de McN-A-343 era administrada após cessada a salivação decorrente do próprio pirantel.

Os resultados podem ser observados na TABELA XII.

T A B E L A XII

6.2 - Salivação (número de gotas) provocada pela administração de McN-A-343, antes e após doses elevadas de pirantel, em cães.

Salivação (número de gotas) pelo McN-A-343				
Cão	Antes do pirantel	Após doses sucessivas de pirantel	Diferença percentual	Dose total pirantel (mg/kg)
1	10	35	+ 250	6,2
2	9	29	+ 230	7,6
3	17	18	+ 6	3,0
4	14	7	- 50	5,6
5	9	20	+ 122	5,6
6	14	29	+ 107	7,4
7	13	17	+ 31	4,8
8	8	48	+ 500	3,4
MÉDIA	12	25	+ 108	

Doses utilizadas: - McN-A-343 - 10 a 40 mcg/kg

6.3 - Influência de doses elevadas de pirantel na salivação causada pela estimulação da corda do tímpano

A estimulação elétrica da corda do tímpano (4,5 V, 50 c.p.s. durante 10 segundos) causou uma salivação de 10 gotas, em média. Após doses sucessivas de pirantel, suficientes para o desaparecimento de seus efeitos pressores (3,0 a 7,6 mg/kg), novo estímulo do nervo provocou salivação de 25 gotas, em média. A análise dos resultados mostrou que as diferenças observadas foram estatisticamente significantes. A segunda estimulação da corda do tímpano foi realizada após cessado o efeito sialagogo do próprio pirantel (Ver TABELA XIII).

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
BIBLIOTECA

T A B E L A XIII

6.3 - Salivação (número de gotas) provocada pelo estímulo da corda do tímpano (4,5 V, 50 c.p.s., durante 10 segundos), antes e após doses elevadas de pirantel, em cães.

Salivação por estímulo da corda do tímpano				
Cão	Antes do pirantel	Após doses sucessivas de pirantel	Diferença percentual	Dose total pirantel (mg/kg)
*1	6	25	+ 317	6,2
*2	9	13	+ 44	7,6
*3	9	30	+ 233	3,0
*4	16	20	+ 25	5,6
*5	10	38	+ 280	5,6
MÉDIA	10	25	+ 150	

Os cães 1, 2, 3, 4 e 5 foram utilizados nas experiências do grupo 5.2, correspondendo respectivamente aos cães 1, 2, 3, 4 e 5 da TABELA XII.

RESULTADOS DO GRUPO 7 - Influência do pirantel sobre a frequência respiratória em cães

O pirantel em doses variáveis de 300 a 500 mcg/kg, administrado por via venosa, causou uma estimulação da frequência respiratória (movimentos por minuto) em cães. Comparando-se a frequência respiratória normal com aquela registrada no primeiro minuto após a administração da droga, em 6 animais, obteve-se um aumento da ordem de 64 por cento em média. Esse aumento da frequência era acompanhado por uma elevação da amplitude dos movimentos respiratórios. Após cerca de 2 minutos da administração do pirantel, o ritmo respiratório voltava aos níveis anteriores à injeção.

V - D I S C U S S Ã O

O fato do pirantel causar aumento da pressão arterial, passível de inibição por ganglioplégicos, leva à suposição de que a droga atue nos receptores nicotínicos ganglionares corroborando o proposto por EYRE em 1970.

Procurou-se estudar se o pirantel poderia ser comparado à própria nicotina em seus efeitos estimulantes ganglionares. Quanto à propriedade de elevar a pressão arterial pode-se inferir pelos resultados ora apresentados que o pirantel é menos potente que a nicotina porquanto, para se obter valores tensionais comparáveis o anti-helmíntico foi utilizado em doses aproximadamente dez vezes maiores. Cabe informar ainda que as doses empregadas por EYRE (1970) com a mesma finalidade foram consideravelmente mais elevadas.

Os resultados do grupo 2 mostram que o pirantel, administrado em doses sucessivas, tem seu efeito hipertensor paulatinamente diminuído, instalando-se portanto taquifilaxia com características de bloqueio ganglionar, tal como ocorre com a nicotina. Também em experiências com membrana nictitante de gato observou-se que a contração inicial decorrente da injeção do pirantel diminui progressivamente com a injeção de novas doses, diminuindo paralelamente a resposta à estimulação elétrica do nervo simpático cervical pré-ganglionar. Tais resultados mostram que o pirantel tem efeito bifásico ao nível das estruturas ganglionares, estimulando-as em pequenas doses e bloqueando-as em doses elevadas, tal como ocorre com a nicotina.

As doses ganglioplégicas são comparáveis às da nicotina, em condições experimentais semelhantes (BASTOS, 1970).

O efeito bloqueador ganglionar do pirantel é demonstrado de maneira sugestiva nas experiências em que a droga, administrada em doses elevadas inibiu as respostas pressoras à acetilcolina em animal atropinizado e à nicotina bem como aquelas decorrentes da estimulação do nervo vago e da oclusão carotídea. Contrariamente, com relação ao McN-A-343, após doses elevadas do anti-helmíntico, ocorreu exacerbação de seu efeito hipertensor. Tem sido correntemente observado que após ganglioplégicos como o hexametônio e outros, ficam exacerbadas as respostas pressoras ao McN-A-343 e à neostigmina.

Os resultados acima relatados são sugestivos em mostrar que o pirantel é capaz de bloquear os receptores nicotínicos ganglionares mas não os muscarínicos e ainda que o fármaco atua tanto em gânglios simpáticos como parassimpáticos. Fica também afastada a possibilidade de bloqueio ao nível dos adrenoceptores da sinapse neuroefetadora do simpático uma vez que foram especificamente inibidas as respostas aos estimulantes nicotínicos porém não foi diminuído o efeito pressor do McN-A-343.

As glândulas supra-renais participam nas respostas pressoras de ganglioestimulantes liberando catecolaminas, devendo ser lembrado que essas estruturas embriológica e funcionalmente se identificam com os gânglios autonômicos e como estes, possuem receptores nicotínicos e muscarínicos (DOUGLAS e POISNER, 1965; LEE e TRENDELEMBURG, 1967; KAYAALP e TURKER,

1969). Assim, estudou-se nos grupos 5 e 6 a participação daquelas glândulas no efeito hipertensor do pirantel, comparando-se paralelamente com a nicotina. Os resultados mostram que após adrenalectomia bilateral as respostas pressoras ao pirantel diminuíram em 65 por cento, em média, indicando portanto que a liberação de catecolaminas pelas adrenais participa de maneira importante na elevação da pressão arterial pelo anti-helmíntico. Nos mesmos cães, as respostas pressoras à nicotina diminuíram em 60 por cento, em média, conseguindo-se portanto valores comparáveis àqueles obtidos com o pirantel.

Quando injetado diretamente na glândula supra-renal, o pirantel causou elevação da pressão arterial enquanto que igual volume de solução fisiológica foi ineficaz em causar alteração tensional, o que vem reforçar a proposição de que o agente em estudo libere catecolaminas das adrenais. O hexametônio, injetado por via venosa causou inibição do efeito pressor do pirantel injetado pela mesma via, porém não inibiu o efeito pressor decorrente de injeção direta na glândula e mesmo até quando utilizado nas doses de 40 a 60 mcg, teve seu efeito pressor potenciado, como pode ser observado na TABELA XI-A. Nos mesmos cães a nicotina injetada por via venosa ou diretamente na supra-renal teve seu efeito pressor total ou parcialmente bloqueado pelo hexametônio. Esses resultados são sugestivos em indicar que o pirantel teria uma ação glandular direta, relacionada ou não com seu efeito ganglioestimulante.

Procurando-se pesquisar uma possível ação glandular da droga foi estudada sua influência na secreção salivar (grupo 6) da glândula sub-maxilar de cães. Evidenciou-se que

após doses elevadas (administradas em injeções sucessivas) o próprio pirantel causa intensa sialorréia e por sua vez potencia significativamente a salivação decorrente da administração do McN-A-343 bem como da estimulação elétrica da corda do tímpano.

Para explicar o incremento das respostas secretoras das glândulas supra-renais e das salivares pelo anti-helmíntico duas hipóteses podem ser aventadas: a) ação anticolinesterásica do pirantel. Esse fármaco, conforme o trabalho de EYRE (1970) tem ação anticolinesterásica, sendo bem menos potente que a fisostigmina. Ora, os anticolinesterásicos estimulam os gânglios autonômicos e a medular das supra-renais, atuando ao nível dos receptores muscarínicos dessas estruturas (TRENDELEMBURG, 1957; VOLLE, 1966). Assim o pirantel poderia estar estimulando os receptores muscarínicos das adrenais, efeito que se tornaria evidente devido à injeção direta na glândula, proporcionando uma taxa elevada da droga muito próxima de seu local de ação e possivelmente contribuindo para tal o tratamento do animal com hexametônio. É lógico supor-se que quando injetado por via venosa, a estimulação desses receptores não contribui de maneira importante para o efeito hipertensor da droga, pois essa resposta ocorreu normalmente em cães atropinizados e é sabido que a atropina bloqueia os receptores muscarínicos ganglionares mesmo em pequenas doses. Também a ação anticolinesterásica poderia explicar o efeito sialagogo do anti-helmíntico bem como sua propriedade de potenciar a resposta da glândula sub-maxilar à estimulação elétrica da corda do tímpano e à injeção de McN-A-343. O efeito sialagogo não ocorreu com pequenas doses, mas após doses elevadas, suficientes para

acarretar bloqueio dos receptores nicotínicos ganglionares. Assim como foi comentado com relação à glândula supra-renal, o efeito anticolinesterásico poderia se tornar mais evidente com grandes doses de pirantel e seria lícito investigar se o bloqueio dos receptores nicotínicos obtido nessas condições poderia facilitar respostas através dos receptores muscarínicos. O pirantel poderia ainda estar atuando diretamente nos receptores das sinapses neuroefetadoras da glândula porém essa suposição não é provável, em vista do trabalho de EYRE que demonstra que em íleo de cobaio as contrações provocadas pelo pirantel (5 mcg/ml) é totalmente inibida pelo hexametônio; b) Uma segunda hipótese para explicar o aumento de secreção ao pirantel, seria uma ação direta da droga nas células glandulares porém faltam bases experimentais para comentar essa suposição.

No último lote experimental (grupo 7) foi observado que o pirantel, nas doses de 300 a 500 mcg/kg estimula a respiração, aumentando transitoriamente a frequência respiratória, tal como ocorre com a nicotina. Experiências complementares são necessárias para estabelecer se tal estimulação é de origem reflexa, decorrente de ação ao nível de quimiorreceptores dos corpos carotídeos ou outras zonas reflexogênicas ou decorre de ação direta no centro respiratório. Não foi ainda investigada a possibilidade da droga atravessar a barreira hemato-encefálica e exercer ações centrais.

Os efeitos farmacológicos do pirantel relatados no presente trabalho inclusive sua capacidade de estimular a respiração, são bastante semelhantes àqueles da nicotina. Contudo o fármaco em estudo, de estrutura pirimidínica, difere

quimicamente de todos os estimulantes nicotínicos clássicos, como a nicotina, DMPP (dimetilfenilpiperazina), lobelina, TMA (tetrametilamônio) e outros, além de apresentar efeito peculiar nas glândulas supra-renais e salivares com características bastante peculiares que merecem estudo posterior.

VI - RESUMO E CONCLUSÕES

- 1 - O pirantel, quando injetado por via venosa em cães anestesiados:
 - a. causou elevação da pressão arterial, que foi passível de inibição pelo hexametônio, mecamilamina e clorisondamina;
 - b. causou bloqueio ganglionar após doses elevadas, inibindo o efeito hipertensor da nicotina e da acetilcolina em animal atropinizado, bem como a resposta a estimulação elétrica do nervo vago e a hipertensão decorrente da oclusão carotídea;
 - c. potenciou o efeito pressor do McN-A-343.
- 2 - Em gatos anestesiados o pirantel causou contração da membrana nictitante; observando-se após doses sucessivas gradativa diminuição da resposta ao pirantel bem como ao estímulo elétrico da fibra simpático cervical pré-ganglionar.
- 3 - A adrenalectomia bilateral diminuiu o efeito pressor do pirantel.
- 4 - Quando injetado diretamente na glândula supra-renal o pirantel causou elevação da pressão arterial, que foi potenciada pelo hexametônio administrado por via venosa.
- 5 - O pirantel, em dose elevada, suficiente para causar bloqueio ganglionar teve efeito sialagogo bem como potenciou a salivação causada pela administração de McN-A-343 e pela

estimulação da corda do tímpano.

6 - A droga causou estimulação transitória da respiração.

Os resultados permitem concluir que o pirantel a 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.

É proposta a possibilidade de uma ação glandular do pirantel.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, F. & FLAHAUT, J. - Comparative study of the therapeutic efficacy and toleration of pirvinium pamoate and pyrantel pamoate in enterobiasis. Tijdschr. Geneesk., 6: 333, 1970 - in PFIZER Química Ltda - Dados sobre o produto Combantrim^(R), 1971.
- AMATO NETO, V.; LEVI, G.C. & CAMPOS, L.L. - Observações sobre a atividade anti-helmíntica do pamoato de pirantel I - Tratamento da Ascariíase. Rev. Inst. Med. Trop. S.Paulo, 12: 207-210, 1970.
- AUBRY, M.L.; COWELL, P.; DAVEY, M.J. & SHEVDE, S. - Aspects of the pharmacology of a new anthelmintic: pyrantel. Br. J. Pharmac., 38: 332-344, 1970.
- AUSTIN, W.C.; COURTNEY, W.; DANILEWICZ, J.C.; MORGAN, D. H.; CONOVER, L.H.; HOWES, H.L.; LYNCH, J.E.; MCFARLAND, J. W.; CORNWELL, R.L. & THEODORIDES, V.J. - Pyrantel tartrate, a new anthelmintic effective against infections of domestic animals. Nature, 212: 1273-1274, 1966.
- BASTOS, W.P. - Veratrina - Influência na atividade de drogas estimulantes e bloqueadoras ganglionares. Tese, para concurso de Livre-Docência na Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, 1970.

- BASTOS, W.P. & RAMOS, A.O. - Isoamiline as inhibitor of muscarinic and nicotinic ganglionic receptors. Pharmacology, 4: 39-44, 1970.
- BASTOS, W.P.; LEMÓNICA, I.P. & RAMOS, A.O. - Efeito estimulante ganglionar do pamoato de pirantel. Anais da II Jornada Científica da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, 144, 1972.
- BUMBALO, T.S.; FUGAZZOTO, D.J.; WYCZALEK, J.V. - Treatment of Enterobiasis with pyrantel pamoate. Am. J. Trop. Med. Hyg., 18: 50-52, 1970.
- CORBETT, C.E. - Sobre a ação de drogas curarizantes na secreção da glândula submaxilar de cão. Tese, para concurso de cátedra de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1952.
- CORNWELL, R.L. & JONES, R.M. - Anthelmintic activity of pyrantel pamoate against ancylostoma caninum in dogs. Am. J. Trop. Med. Hyg., 71: 165-166, 1968 - in PFIZER Química Ltda - Dados sobre o produto Combantrim^(R), 1971.
- DESOWITZ, R.S.; BELL, T.; WILLIAMS, J.; CARDINES, R. & TANURA, M. - Anthelmintic activity of pyrantel pamoate. Am. J. Trop. Med. Hyg., 19: 775-778, 1970.
- DOUGLAS, W.N. & POISNER, A.M. - Preferential release of adrenaline from the adrenal medulla by muscarine and pilocarpine. Nature, 208: 1102-1103, 1965.

- EYRE, P. - Some pharmacodynamic effects of the nematocides: me-
thyridine, tetramisole and pyrantel. J. Pharm. Pharmac.,
22: 26-36, 1970.
- GAMBOA, J.A.; EDUARTE, C.A. - Pyrantel pamoate: un nuevo anti-
helmíntico. Trabalho apresentado no 38º Congresso Nacional
de São José da Costa Rica, 1969 - in PFIZER Química Ltda -
Dados sobre o produto Combantrim^(R), 1971.
- GEBBER, G.L. & VOLLE, R.L. - Mechanisms involved in ganglionic
blocked induced by tetramethylammonium. J. Pharmacol. Exp.
Therap., 152: 18-28, 1966.
- GEBBER, G.L. - Dissociation of depolarization and ganglionic
blockade induced by nicotine. J. Pharmacol. Exp. Ther.,
160: 124-134, 1968.
- GOODMAN, L.J. & GILMAN, A. - As bases farmacológicas da tera-
pêutica. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1967,
1596 p.
- KAYAALP, S.P. & TURKER, R.K. - Evidence for muscarinic recep-
tors in the adrenal medulla of the frog. Br. J. Pharmac.
Chemother., 35: 265-270, 1969.
- KOBAYASHI, A.; ISHIZAKI, T. & KATO, K.K. - Anthelmintic effect
of pyrantel pamoate (Combantrim) against ascariasis. Jap.
J. Parasit., 19, 1970. - in PFIZER Química Ltda - Dados so-
bre o produto Combantrim^(R), 1971.

LEE, F.L. & TRENDELEMBURG, U. - Muscarinic transmission of pre ganglionic impulses the adrenal medulla of the cat. J. Pharmac. exp. Ther., 158: 73-79, 1967.

LEMONICA, I.P. & BASTOS, W.P. - Aspectos dos efeitos ganglionares do pirantel (Combantrim^(R)) - Anais da III Jornada Científica da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, 176, 1973.

LUNDBERG, A. & THESLEFF, S. - Dual action of nicotine on the sympathetic ganglion of the cat. Acta Physiol. Scand., 28: 218-223, 1953.

PATON, W.D.M. & PERRY, W.L.M. - The relationship between depolarization and block in the cat's superior cervical ganglion. J. Physiol., 119: 43-57, 1953.

PFIZER QUÍMICA Ltda - Dados sobre o produto Combantrim^(R), 1971.

RAMOS, A.O.; RAMOS, L.; ZANINI, A.C. & CORBETT, C.E. - Some pharmacological actions of the 4-(m-chlorophenylcarbamoxyloxy)-2-butynyltrimethylammonium Chloride (McN-A-343). II. Action on salivary flow. Acta physiol. Lat. Am., 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, Basileia, 365-366, 1969.

- RODRIGUES, L.D.; MARTIRANI, I. - Pamoato de pirantel: novo e eficaz tratamento da necatoriose e outras parasitoses intestinais. Rev. Soc. Med. Bras., 17, 1970 - in PFIZER Química Ltda - Dados sobre o produto Combantrim^(R), 1971.
- ROSZKOWSKI, A.P. - An unusual type of sympathetic stimulant. J. Pharmac. exp. Ther., 132: 156-170, 1961.
- SIEGEL, S. - Nonparametric Statistics for the behavioral sciences. 1ª ed., Tokyo, Mc Graw Hill Book, 1956, 312 p.
- TRENDELENBURG, U. - The action of morphine on the superior cervical ganglion and on nictitating membrane of the cat. Br. J. Pharmac. Chemother., 12: 79-85, 1957.
- VOLLE, R.L. - Modification by drugs of synaptic mechanisms in autonomic ganglia. Pharmac. Rev., 18: 839-864, 1966.