



1150052265



FOP
T/UNICAMP N284c

ANTONIO CARLOS NEDER

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DO METAMPIRENO
COMO AGENTE HIPOTENSOR OCULAR

UNIVERSIDADE DE PIRACICABA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
BIBLIOTECA

210

Tese apresentada ao concurso
de Docência-Livre para
a Disciplina de Farmacologia,
da Faculdade de Odontologia
de Piracicaba da Universidade
Estadual de Campinas.

PIRACICABA - 1970

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Reitor: Prof. Dr. Zeferino Vaz
Diretor: Prof. Dr. Plínio Alves de Moraes
Diretor Associado: Prof. Dr. Krunislave Antonio Nóbilo
Secretário: Cesarino Torres

Disciplinas	Professôres
Morfologia	José Merzel
Materiais Dentários	Luiz Antonio Ruhnke
Cirurgia Oral	Jonas Vaz de Arruda
Prótese Dental	Krunislave Antonio Nóbilo
Bioquímica e Fisiologia	Geraldo Claret de Mello Ayres
Radiologia	Nivaldo Gonçalves
Ortodontia	Manoel Carlos Muller de Araujo
Farmacologia	Antonio Carlos Neder
Odontologia Preventiva e Saúde Pública	Andrés José Tumang
Odontopediatria	René Guerrini
Odontologia Legal	Eduardo Daruge
Medicina Oral	Aparecido do Nascimento
Microbiologia	Plínio Alves de Moraes
Psicologia Aplicada	João Carlos Sajovic Forastieri
Dentística Operatória	Dalton Belmudes de Toledo
Patologia	Benedicto de Campos Vidal

*

*

*

IN MEMORIAM

do amigo e colega

PROF. DR. MAURÍCIO GOMES LOMBA

À Jamile, Silvia e Alexandre,
motivos permanentes de estímu
lo, dedico esta Tese.

PREFÁCIO

Ao apresentarmos este trabalho, para o Concurso de Docência Livre, vêm em nossa mente as dificuldades de uma jornada de dez anos.

Indicado em 1960, pelo Prof. Ben-Hur Carvalhaes de Paiva, para monitor do Departamento de Fisiologia, iniciávamos os primeiros passos na vida universitária. O marco inicial de nossa formação farmacológica, verificou-se com o estágio realizado em São Paulo, na Faculdade de Medicina (U.S.P.), sob a orientação do Prof. Armando Octávio Ramos, em 1960.

Após a nossa formatura, passamos a integrar o Departamento de Fisiologia, a convite do Prof. José Merzel, para posteriormente sermos indicados pelo Prof. Geraldo Claret de Mello Ayres, como Assistente, agora com funções docentes dentro da Farmacologia.

Em 1965-1966, realizamos na Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas, sob a orientação do Prof. Oswaldo Vital Brazil, importante estágio, durante o qual realizamos a nossa Tese de Doutorado, que foi, sem dúvida, um passo primordial para a nossa formação científica e para a autonomia da Disciplina de Farmacologia.

Porém, foi a partir da realização do Curso de Pós-Graduação realizado em 1966/1967, na Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, sob a orientação do Prof. Armando Octávio Ramos, que vimos sedimentada a nossa formação na especialidade que abraçamos.

A partir de então, iniciamos proveitoso intercâmbio com a Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, que culminou com o estágio realizado em 1969/1970, no Laboratório de Farmacologia o qual deu origem ao presente trabalho.

Neste retrospecto de minha carreira universitária, não posso deixar de lembrar o apoio e incentivo que sempre recebi do esti-

mado Professor Carlos Henrique Robertson Liberalli, quer como Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, quer como mestre e amigo.

A nossa Faculdade e aos mestres que nos conduziram, a nossa gratidão.

*

*

*

CONTEÚDO

I	- INTRODUÇÃO	7
II	- PROPOSIÇÃO	10
III	- MATERIAL E MÉTODOS	11
	1 - Animais usados e anestesia	11
	2 - Registros Fisiológicos	11
	3 - Dosagens Bioquímicas	12
	4 - Sistematização dos experimentos	12
	5 - Métodos estatísticos	13
	6 - Drogas e doses utilizadas	14
IV	- RESULTADOS	15
	1 - Efeitos do metampireno na pressão arterial	15
	2 - Efeito do metampireno na pressão venosa	15
	3 - Efeitos do metampireno na pressão intraocular	16
	4 - Efeitos da injeção hipertônica de sacarose	16
	5 - Teor de sódio e potássio no plasma e no humor aquoso antes e após a administração de doses variáveis de metampireno	16
	6 - Documentação fotográfica	30
V	- DISCUSSÃO	64
VI	- SUMÁRIO E CONCLUSÕES	66
VII	- SUMMARY	67
VIII	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

O estudo da atividade de drogas sobre a pressão intraocular é de interesse atual, tendo em vista que o glaucoma, síndrome hipertensiva do globo ocular, é afecção de grande incidência e cujo tratamento medicamentoso oferece ainda problemas a resolver (para maiores informações sobre o glaucoma vide Duke-Elder, 1968).

Entre os diversos fatores que influenciam a pressão intraocular, inclui-se a regulação coordenada pelo sistema nervoso central. Os trabalhos de Gloster e Greaves (1957), demonstram a existência de centros hipotalâmicos, os quais quando estimulados podem ocasionar respostas que induzem modificações da pressão intraocular (P.I.O.).

Por outro lado, o desenvolvimento da cirurgia oftalmológica, acarretou o interesse pelo estudo da influência de drogas utilizadas em anestesiologia sobre a P.I.O.. Lith (1963), estudou o efeito de anestésicos de inalação na P.I.O. verificando a ação hipertensora do éter, do ciclo propano, e do protóxido de nitrogênio, em contraposição à diminuição da P.I.O. produzida pelo halotano e o tricloro etileno. Magora e Collins (1962), também verificaram a atividade hipotensora ocular destes dois últimos agentes, bem como do clorofórmio e do succinato sódico de hidroxidiona.

Com bases nos resultados acima mencionados, e em experiências próprias relacionadas com a pressão intraocular, Ramos e colaboradores se interessaram pelo efeito na P.I.O. de drogas que atuassem no sistema nervoso central (S.N.C.), quer como depressores quer como estimulantes. Dessa forma foram investigados diversos grupos de drogas com ação no S.N.C.. Os fenotiazínicos que já haviam sido anteriormente estudados por Christensen e Swan (1949), Bloomfield e Haimovici (1950), Clark e Duggan (1951) e Nerve et al (1951), foram experimentalmen

te investigados por Ramos (1964), Ramos e Ramos (1965), em coelhos e cães, sendo que 13 destes compostos foram estudados.

Das observações de Ramos et al (1967 a), foi deduzido que a hipotensão ocular, produzida por êsses compostos, deve, pelo menos em parte, ser devida à sua influência no S.N.C., desde que a cloropromozina foi capaz de diminuir os níveis de tensão ocular, - mesmo quando injetada na cisterna magna.

Outros tranquilizantes derivados de butinofenona e a reserpina também foram investigados em relação à pressão intraocular (Ramos et al em 1966, 1968).

Barbitúricos de curta ou média duração, também, se mostraram capazes de diminuir a pressão intraocular, bem como o viadril, anestésico venoso (Ramos et al, 1965 e 1968).

O álcool etílico causa hipotensão ocular em seres humanos, (Peczon e Grant, 1965) e em animais de experimentação (Ramos e Ramos 1968). Caldeira (1965), estudou o efeito de drogas hipnoanalgésicas na P.I.O. e Ramos et al (1967 b) estudaram o efeito de drogas anticonvulsivas na P.I.O..

Os estudos visando investigar os efeitos na P.I.O. de drogas que atuem sobre o S.N.C., levou Ramos et al (1967 c) à verificar a influência de alguns antipiréticos sobre a P.I.O.. Foram estudados o salicilato de sódio, a fenilbutazona, a isopirina, a aminopirina e a metil-melubrina (metampireno). Os resultados, neste grupo, foram variáveis, sendo que o salicilato de sódio causou nítida hipertensão ocular enquanto que o metampireno produziu discreta diminuição da P.I.O.. Êsses resultados obtidos com os antitérmicos investigados chamaram nossa atenção e nos levaram ao presente trabalho, no qual procuramos contribuir para o estudo da atividade do metampireno na P.I.O.

O metampireno foi sintetizado pela Farb-Werke Hoeschst e

lançado como antitérmico, analgésico e antiflogístico em 1921, por este laboratório. Seu emprego clínico tem sido extenso desde então, e inúmeras são as investigações clínicas sobre suas propriedades terapêuticas e efeitos colaterais; entretanto, nenhuma referência sobre sua atividade na P.I.O. foi encontrada a não ser a já anteriormente referida.

*

*

*

II - PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente trabalho foi o de verificar a atividade do metampireno na pressão intraocular, na pressão venosa sistêmica e na pressão arterial sistêmica. Investigou-se também as possíveis variações do teor de ions sódio e potássio no plasma e no humor aquoso sob a influência da droga em estudo.

*

*

*

III - MATERIAL E MÉTODOS

1 - ANIMAIS USADOS E ANESTESIA

Foram utilizados 45 cães anestesiados com injeção venosa de pentobarbital sódico (Nembutal-Lab. Abbot) na dose de 30mg/kg. Doses adicionais foram administradas quando necessárias. Os animais utilizados foram provenientes do biotério da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.

2 - REGISTROS FISIOLÓGICOS

2.1 - Registro da pressão arterial - a pressão arterial foi registrada com eletromanômetro tipo "Bourdon", ligado ao amplificador do eletrofisiógrafo EM. Após a traqueostomia, era feita a conexão do eletromanômetro com uma das artérias carótidas primitivas, na qual era inserida a cânula de François-Frank contendo solução fisiológica (cloreto de sódio a 0,8%) com heparina (50un/100 ml).

2.2 - Registro da pressão venosa - a pressão venosa foi registrada na veia jugular externa, canulada com tubo de polietileno ligado a eletromanômetro do tipo "Bourdon", e com o auxílio de fisiógrafo EM. Como anticoagulante usou-se também solução fisiológica com heparina (50 un./100 ml).

2.3 - Registro da pressão intraocular - a pressão intraocular foi registrada com o auxílio de eletromanômetro do tipo "Bourdon", -

acoplado ao eletrofisiógrafo.

A cabeça do animal foi firmemente fixada com morsa de Cze-mack e a câmara anterior do olho puncionada com agulha número 5, ligada ao eletromanômetro, estando todo o sistema cheio com solução fisiológica contendo heparina. A punção foi realizada junto ao limbo, evitando-se a perda de humor aquoso e o contacto da agulha com a íris. A agulha foi firmemente fixada para evitar que a sua movimentação causasse extravazamento do humor aquoso.

2.4 - Canulação da veia para injeção de drogas - A veia femoral foi isolada e canulada com tubo de polietileno. Após cada injeção, lavava-se a cânula com solução fisiológica.

3 - DOSAGENS BIOQUÍMICAS

O sangue foi obtido da artéria carótida primitiva e colhido com heparina, sendo a seguir centrifugado e o plasma separado. O humor aquoso foi obtido por punção da câmara anterior do olho. As amostras de sangue foram obtidas antes e uma hora após a injeção venosa de metampireno. O humor aquoso do olho direito foi obtido antes da injeção de metampireno e do olho esquerdo, uma hora após. O sódio e o potássio foram dosados no humor aquoso e no plasma com o auxílio do fotômetro de chama "Coleman". Nessas experiências foram utilizados 18 cães.

4 - SISTEMATIZAÇÃO DOS EXPERIMENTOS

As pressões arterial, venosa e intra-ocular, foram registradas simultaneamente de maneira contínua, desde antes da injeção

de metampireno até 1 hora após. Neste grupo de experiências 5 lotes experimentais foram realizados.

Em dois grupos de experiências iniciais, com a finalidade de se pesquisar a posologia adequada, foram injetadas as doses de 50 mg ou 1000 mg por animal. Cada grupo era constituído de 6 cães.

Nos outros 3 grupos, com 6 animais cada, procurou-se estabelecer a equação de regressão dose-efeito do metampireno e foram usadas doses de 50, 100 e 200 mg/kg, respectivamente.

As dosagens de sódio e potássio foram efetuadas em 18 cães, distribuídos em três grupos: no primeiro, o metampireno não foi administrado; nos outros grupos, de 6 animais cada, a droga em estudo foi injetada nas doses de 100 e 200 mg/kg, respectivamente.

A fim de se afastar a possibilidade de que os efeitos do metampireno na pressão intraocular fossem decorrentes da força osmótica da solução utilizada, experiências paralelas foram realizadas, utilizando-se sacarose em solução a 103%, em volumes correspondentes aos de solução de metampireno usada para a dose de 200 mg/kg. Tal solução de sacarose tem a força osmótica que teria a solução a 50% de metanosulfonato de metampireno, admitindo-se que esse composto se dissociasse completamente.

5 - MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Utilizou-se para a avaliação dos resultados, o método da análise de variância, a partir da qual calculou-se a reta de regressão dose-efeito do metampireno, em relação aos valores da pressão venosa e da pressão intraocular. O teste "t" foi utilizado para avaliação de possíveis diferenças em relação às dosagens de sódio e de potássio. O nível de probabilidade foi de 5%.

6 - DROGAS E DOSES UTILIZADAS

6.1 - Cloreto de potássio - Baker P.A. - Utilizada nas dosagens com espectrofotômetro de chama.

6.2 - Cloreto de sódio - Baker P.A. - Usado como solução fisiológica a 8 por mil para lavagem das cânulas venosas e também utilizado nas dosagens com espectrofotômetro de chama.

6.3 - Heparina - Lutécia - Solução contendo 50un/100 ml.

6.4 - Metampireno "Novalgina" - Hoeschst - Solução a 50%. Utilizada em doses variáveis.

6.5 - Pentobarbital sódico (Nembutal) - Lab. Abbot - Solução contendo 30mg/cm³. A dose anestésica utilizada foi de 30 mg/kg. Outras doses adicionais foram administradas quando necessário.

6.6 - Sterox - Solução a 0,01% para fotometria de chama.

6.7 - Sacarose - Baker P.A. - Solução a 103%; dose utilizada - 0,4 ml/kg.

*

*

*

IV - RESULTADOS

Na documentação fotográfica do presente trabalho, podem ser observadas figuras relativas à tôdas experiências realizadas com o registro de pressões.

1 - EFEITOS DO METAMPIRENO NA PRESSÃO ARTERIAL

O metampireno, nas doses injetadas, não causou modificação apreciável na pressão arterial. No quadro I, pode-se observar os valores da pressão arterial, antes e após a administração desta droga em doses variáveis. O quadro IV mostra, comparativamente, os efeitos do metampireno na pressão arterial, em valores absolutos e percentuais, em relação aos valores iniciais.

2 - EFEITO DO METAMPIRENO NA PRESSÃO VENOSA

A administração venosa de metampireno causou diminuição da pressão venosa, tanto mais intensa quanto maior foi a posologia utilizada. A equação de regressão, que exprime a relação entre a dose de metampireno e hipotensão venosa, é a de uma reta, não tendo ocorrido desvio significativo da linearidade. A variação devido à regressão foi altamente significativa (Quadro XII). A equação de regressão foi: $\hat{y} = 3,42 + 0,28x$.

No quadro II, são demonstrados os resultados obtidos e no quadro V são observados, comparativamente, os efeitos do metampireno, em mm/Hg e em valores percentuais, em relação aos valores iniciais.

3 - EFEITOS DO METAMPIRENO NA PRESSÃO INTRAOCULAR

O metampireno causou hipotensão ocular significativa (quadro XIII) desde doses de 50 mg/kg. Houve estreita proporcionalidade entre dose e efeito e não ocorreu desvio da linearidade. A equação de regressão dose x efeito, foi: $\hat{y} = -6,05 + 0,47x$.

No quadro III, são demonstrados os resultados obtidos e no quadro VI são observados, comparativamente, os efeitos do metampireno, em mm/Hg e em valores percentuais, em relação aos valores iniciais.

4 - EFEITOS DA INJEÇÃO HIPERTÔNICA DE SACAROSE

A injeção de sacarose a 103%, em volumes correspondentes - aos que seriam utilizados se fôsse injetada a dose de 200 mg/kg de metampireno, não causou variação da pressão intraocular (Fig. XXXI, XXXII e XXXIII, da documentação fotográfica).

5 - TEOR DE SÓDIO E POTÁSSIO NO PLASMA E NO HUMOR AQUOSO, ANTES E APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE DOSES VARIÁVEIS DE METAMPIRENO

O metampireno em doses de 100 e 200 mg/kg, não influenciou significativamente, os valores de sódio e de potássio no plasma e no humor aquoso, não ocorrendo, portanto, variações significantes na relação iônica humor aquoso/plasma. Os quadros VII, VIII, IX, X e XI, mostram os resultados obtidos.

QUADRO I

Lote	Dose	Peso (kg)	Valores da pressão arterial (mm Hg)					
			Antes	Após metampireno				
				0'	5'	15'	30'	45'
1	50 mg por animal	10,0	90	90	90	90	90	90
		13,0	85	85	85	85	83	83
		8,5	95	95	95	95	95	95
		12,5	90	90	90	90	92	92
		13,0	85	85	85	85	85	85
		13,5	100	100	100	100	100	100
2	1000mg por animal	7,0	90	90	90	90	90	90
		10,5	95	95	95	95	95	95
		6,0	85	85	85	85	85	85
		7,5	100	100	98	98	98	98
		7,5	80	80	80	80	77	76
		8,0	90	90	88	88	88	87
3	50 mg/kg	9,0	92	90	90	90	90	90
		9,5	93	93	93	93	93	93
		9,5	80	80	78	78	78	78
		6,8	80	80	80	80	80	80
		10,0	90	93	93	93	93	93
		7,0	90	90	89	88	90	90
4	100 mg/kg	7,0	100	100	97	97	97	95
		6,8	90	90	90	90	90	85
		8,0	100	100	100	100	100	100
		8,5	93	90	90	90	90	90
		8,5	83	85	85	85	85	84
		8,5	85	85	85	85	85	85
5	200 mg/kg	7,5	100	100	100	100	100	100
		8,5	95	95	95	95	95	95
		9,0	110	110	110	110	110	110
		8,2	90	85	85	85	90	90
		7,0	90	85	85	85	85	85
		6,5	90	86	86	86	86	86

Valôres da pressão arterial(em mm/Hg) de cães antes e após a administração venosa de doses variáveis de metampireno. Tempo expresso em minutos.

QUADRO II

Lote	Dose	Pêso(kg)	Valôres da pressão arterial (mm Hg)					
			Antes	Após metampireno				
				0'	5'	15'	30'	45'
1	50 mg por animal	10,0	16,91	16,91	16,91	16,91	16,91	16,17
		13,0	18,38	18,38	18,38	18,38	18,38	18,38
		8,5	20,05	20,05	20,05	20,05	20,05	20,05
		12,5	17,64	17,64	17,64	17,64	17,64	17,64
		13,0	14,70	13,97	13,97	13,97	13,97	13,97
		13,5	19,11	19,11	19,11	19,11	19,11	19,11
2	1000 mg por animal	7,0	14,70	14,70	13,23	11,76	11,02	10,29
		10,5	22,05	20,58	18,38	16,91	13,97	12,50
		6,0	18,38	18,38	14,70	13,97	13,23	12,50
		7,5	17,64	17,64	16,17	13,97	13,97	11,02
		7,5	15,44	14,70	13,97	11,02	9,55	7,35
		8,0	23,52	23,52	22,79	19,11	16,17	13,97
3	50 mg/kg	9,0	18,38	17,64	16,17	15,44	14,70	13,23
		9,5	18,38	13,38	17,64	16,11	16,17	15,44
		9,5	14,70	14,70	13,97	12,50	12,50	12,50
		6,8	13,97	13,97	12,50	11,76	11,76	11,02
		10,0	19,11	19,11	19,11	17,64	17,64	17,64
		7,0	12,50	12,50	11,76	11,02	11,02	11,02
4	100 mg/kg	7,0	18,38	17,64	16,17	12,50	11,76	11,76
		6,8	18,38	16,91	15,44	14,70	11,02	11,02
		8,0	20,58	19,85	19,11	19,11	16,17	16,17
		8,5	19,85	18,38	16,91	15,44	13,97	13,97
		8,5	22,05	22,05	19,85	16,17	11,76	11,76
		8,5	22,70	22,05	20,58	19,11	18,38	17,64
5	200 mg/kg	7,5	20,58	20,58	16,91	16,17	15,44	14,70
		8,5	18,38	18,38	14,70	13,23	9,55	8,08
		9,0	19,11	19,11	16,91	13,97	13,23	8,82
		8,2	22,05	22,05	16,17	15,44	13,23	11,02
		7,0	29,32	29,32	16,91	11,76	11,02	8,82
		6,5	14,70	14,70	14,70	11,76	8,82	0,66

Valôres da pressão venosa em mm/Hg de cães antes e após a administração venosa de doses variáveis de metampireno. Tempo expresso em minutos.

QUADRO III

Lote	Dose	Pêso(kg)	Valôres da pressão arterial(mm Hg)					
			Antes	Após metampireno				
				0'	5'	15'	30'	45'
1	50 mg por animal	10,0	14,70	14,70	14,70	14,70	13,97	13,97
		13,0	20,58	20,58	20,58	20,58	20,58	20,58
		18,5	18,38	18,38	18,38	18,38	17,64	17,64
		12,5	18,38	18,38	17,64	16,91	16,17	16,17
		13,0	14,70	14,70	14,70	14,70	14,70	14,70
		13,5	18,38	18,38	18,38	18,38	18,38	18,38
2	1000 mg por animal	7,0	22,05	19,85	14,70	11,02	10,90	9,55
		10,5	18,38	18,38	13,23	13,23	11,02	9,55
		6,0	14,70	11,02	7,35	0,58	0,51	0,44
		7,5	19,11	18,38	15,44	14,70	12,50	8,08
		7,5	22,05	20,58	18,38	16,91	11,76	10,29
		8,0	20,58	19,85	16,91	15,44	12,50	10,20
3	50 mg/kg	9,0	16,17	16,17	14,70	13,97	12,50	11,76
		9,5	20,58	20,58	19,85	18,38	17,64	16,91
		9,5	15,44	15,44	13,97	13,23	13,23	13,23
		6,8	11,02	11,02	9,55	8,82	8,08	8,08
		10,0	14,70	14,70	13,97	13,97	13,23	13,23
		7,0	18,38	16,91	16,91	15,44	15,44	14,70
4	100 mg/kg	7,0	22,05	20,58	20,58	19,85	14,70	13,97
		6,8	18,38	17,64	13,23	11,02	11,02	10,29
		8,0	19,11	16,91	16,17	15,44	11,76	10,29
		8,5	18,38	17,64	13,97	12,50	11,76	11,02
		8,5	19,85	19,11	16,91	14,70	12,50	11,76
		8,5	21,32	20,58	19,85	19,11	18,38	16,17
5	200 mg/kg	7,5	29,41	25,00	13,23	10,29	8,82	7,35
		8,5	17,64	16,91	13,97	10,29	0,51	0,44
		9,0	18,38	14,70	11,02	10,29	8,02	0,51
		8,2	17,64	12,50	11,02	10,29	0,66	0,20
		7,0	21,32	21,32	18,38	11,76	0,58	0,44
		6,5	20,58	19,85	17,64	15,44	11,02	7,45

Valôres da pressão intraocular (em mm/Hg), de cães, antes e após a administração venosa de doses variáveis de metampireno. Tempo expresso em minutos

QUADRO IV

Lote	Dose (mg)	Peso (kg)	Queda da pressão arterial - após 60 minutos da administração de metampireno	
			mm Hg	%
1	50 mg por animal	10,0	0,0	0,0
		13,0	2,0	2,3
		8,5	0,0	0,0
		12,5	0,0	2,2
		13,0	0,73	0,0
		13,5	0,0	0,0
2	1000 mg por animal	7,0	0,0	0,0
		10,5	0,0	0,0
		6,0	0,0	0,0
		7,5	2,0	2,0
		7,5	4,0	5,0
3	50 mg/kg	8,0	3,0	3,3
		9,0	2,0	2,1
		9,5	0,0	0,0
		9,5	2,0	2,5
		6,8	0,0	0,0
		10,0	3,0	3,3
4	100 mg/kg	7,0	0,0	0,0
		7,0	5,0	2,0
		6,8	5,0	5,6
		8,0	0,0	0,0
		8,5	3,0	3,2
		8,5	1,0	1,2
5	200 mg/kg	8,5	0,0	0,0
		7,5	0,0	0,0
		8,5	0,0	0,0
		9,0	0,0	0,0
		8,2	0,0	0,0
		7,0	5,0	5,0
		6,5	4,0	4,0

Valôres da pressão arterial (em mm/Hg e em %), após 60 minutos da administração venosa de doses variáveis de metampireno

QUADRO V

Lote	Dose (mg)	Pêso (kg)	Quedas da pressão venosa a- pós 60 minutos da adminis- tração de metampireno	
			mm Hg	%
1	50 mg por animal	10,0	0,74	4,38
		13,0	0,00	0,00
		8,5	0,00	0,00
		12,5	0,00	0,00
		13,0	0,73	4,97
		13,5	0,00	0,00
2	1000 mg por animal	7,0	9,55	30,00
		10,5	7,35	43,32
		6,0	6,62	31,99
		7,5	8,09	37,53
		7,5	4,41	52,40
		8,0	5,88	40,60
3	50 mg/kg	9,0	5,15	28,01
		9,5	2,94	15,90
		9,5	2,20	14,90
		6,8	2,95	21,10
		10,0	1,47	7,69
		7,0	1,48	11,80
4	100 mg/kg	7,0	6,62	36,02
		6,8	7,30	39,72
		8,0	4,41	21,43
		8,5	5,88	29,62
		8,5	10,29	46,67
		8,5	5,15	22,69
5	200 mg/kg	7,5	5,88	28,57
		8,5	10,30	56,04
		9,0	10,29	53,85
		8,2	11,03	50,02
		7,0	20,50	69,92
		6,5	14,04	95,51

Valôres da pressão venosa (em mm/Hg e em %), após 60 minutos da administração venosa de doses variáveis de metampireno.

QUADRO VI

Lote	Dose (mg)	Peso (kg)	Quadro da pressão intraocular após 60 minutos da administração de metampireno	
			mm Hg	%
1	50 mg por animal	10,0	0,73	4,97
		13,0	0,00	0,00
		8,5	0,74	4,03
		12,5	2,21	12,02
		13,0	0,00	0,00
		13,5	0,00	0,00
2	1.000 mg por animal	7,0	8,83	56,69
		10,5	10,29	48,04
		6,0	11,03	97,01
		7,5	11,76	57,72
		7,5	12,50	53,33
3	50 mg/kg	8,0	14,26	50,00
		9,0	4,41	27,27
		9,5	4,67	17,80
		9,5	2,21	14,30
		6,8	2,94	26,60
		10,0	1,47	10,00
4	100 mg/kg	7,0	3,68	20,00
		7,0	8,08	36,64
		6,8	8,09	44,02
		8,0	8,82	46,15
		8,5	7,36	40,04
		8,5	8,09	40,76
5	200 mg/kg	8,5	5,15	24,76
		7,5	22,06	75,01
		8,5	17,20	97,51
		9,0	17,87	97,23
		8,2	17,44	98,87
		7,0	20,88	97,94
		6,5	13,23	64,29

Valôres da pressão intraocular (em mm/Hg e em %), após 60 minutos da administração venosa de doses variáveis de metampireno.

QUADRO VII

Concentrações de sódio (em Meq/L) no plasma de cães antes e após 1 hora da administração venosa de doses variáveis de metampireno

DOSE	Na	
	ANTES	DEPOIS
100 mg/kg	153,5	143,7
	153,7	221,8
	150,0	140,6
	146,8	140,6
	153,5	140,6
	140,6	137,5
MÉDIAS	148,8	153,1
	140,6	146,8
	146,8	146,8
	150,0	150,0
	150,0	150,0
	143,7	153,5
	146,8	150,0
MÉDIAS	146,3	149,5

QUADRO VIII

Concentrações de sódio (em Meq/L) no humor aquoso de cães antes e após 1 hora da administração venosa de doses variáveis de metampireno

DOSE	Na	
	ANTES	DEPOIS
100 mg/kg	153,5	150,0
	140,6	150,0
	150,0	143,2
	150,0	156,2
	148,7	153,5
	150,0	143,7
MÉDIAS	148,8	148,7
200 mg/kg	143,7	121,8
	156,2	156,2
	153,5	153,5
	156,2	159,3
	153,5	156,2
	153,5	156,2
MÉDIAS	152,6	150,5

QUADRO IX

Concentrações de potássio (em Meq/L) no plasma de cães antes e após 1 hora de administração venosa de doses variáveis de metampireno.

DOSE	Na	
	ANTES	DEPOIS
100 mg/kg	3,30	3,25
	3,40	3,45
	4,30	4,70
	3,80	4,60
	4,20	3,85
	3,80	4,05
MÉDIAS	3,80	3,98
200 mg/kg	4,45	3,95
	3,65	4,40
	4,00	3,70
	4,30	4,10
	3,80	4,10
	4,30	3,75
MÉDIAS	4,08	4,00

QUADRO X

Concentração de potássio (em Meq/L) no humor aquoso de cães antes e após 1 hora da administração venosa de doses variáveis de metampireno

DOSE	K	
	ANTES	DEPOIS
100 mg/kg	5,25	4,80
	5,00	4,65
	5,30	6,00
	6,35	4,90
	3,50	5,45
	5,10	5,00
MÉDIAS	5,08	5,13
200 mg/kg	7,75	5,10
	6,50	4,95
	6,70	4,40
	4,80	4,55
	5,95	4,80
	4,70	4,80
MÉDIAS	5,73	4,80

QUADRO XI

Relação da concentração de humor aquoso e no plasma de sódio e potássio em cães após a administração venosa de doses variáveis de metampireno

DOSE	HUMOR AQUOSO		PLASMA	
	ANTES		DEPOIS	
	Na	K	Na	K
100 mg/kg	1,00	1,59	1,04	1,48
	0,98	1,47	0,68	1,35
	1,00	1,23	1,02	1,28
	1,02	1,67	1,11	1,06
	0,97	0,83	1,09	1,41
	1,07	1,34	1,04	1,23
MÉDIAS	1,00	1,35	0,99	1,30
200 mg/kg	1,02	1,74	0,83	1,29
	1,06	1,78	1,06	1,12
	1,02	1,67	1,02	1,19
	1,04	1,12	1,06	1,11
	1,07	1,56	1,02	1,17
	1,04	1,09	1,04	1,28
MÉDIAS	1,34	1,49	1,00	1,19

QUADRO XII

ANÁLISE DA VARIÂNCIA				
Pressão Venosa x Doses				
FONTE DE VARIAÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Devido a regressão	1	5488,28	5488,28	25,39**
Devido a linearidade	1	13,06	13,06	0,06
Resíduo	15	3242,54	216,17	
TOTAL	17	8743,88		

*

*

*

QUADRO XIII

ANÁLISE DA VARIÂNCIA				
Pressão Intraocular x doses				
FONTE DE VARIAÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADO MÉDIO	F
Devido a regressão	1	15208,31	15208,31	137,68**
Devido a linearidade	1	56,33	56,33	0,51
Resíduo	15	1656,93	110,46	
TOTAL	17	16921,57		

*

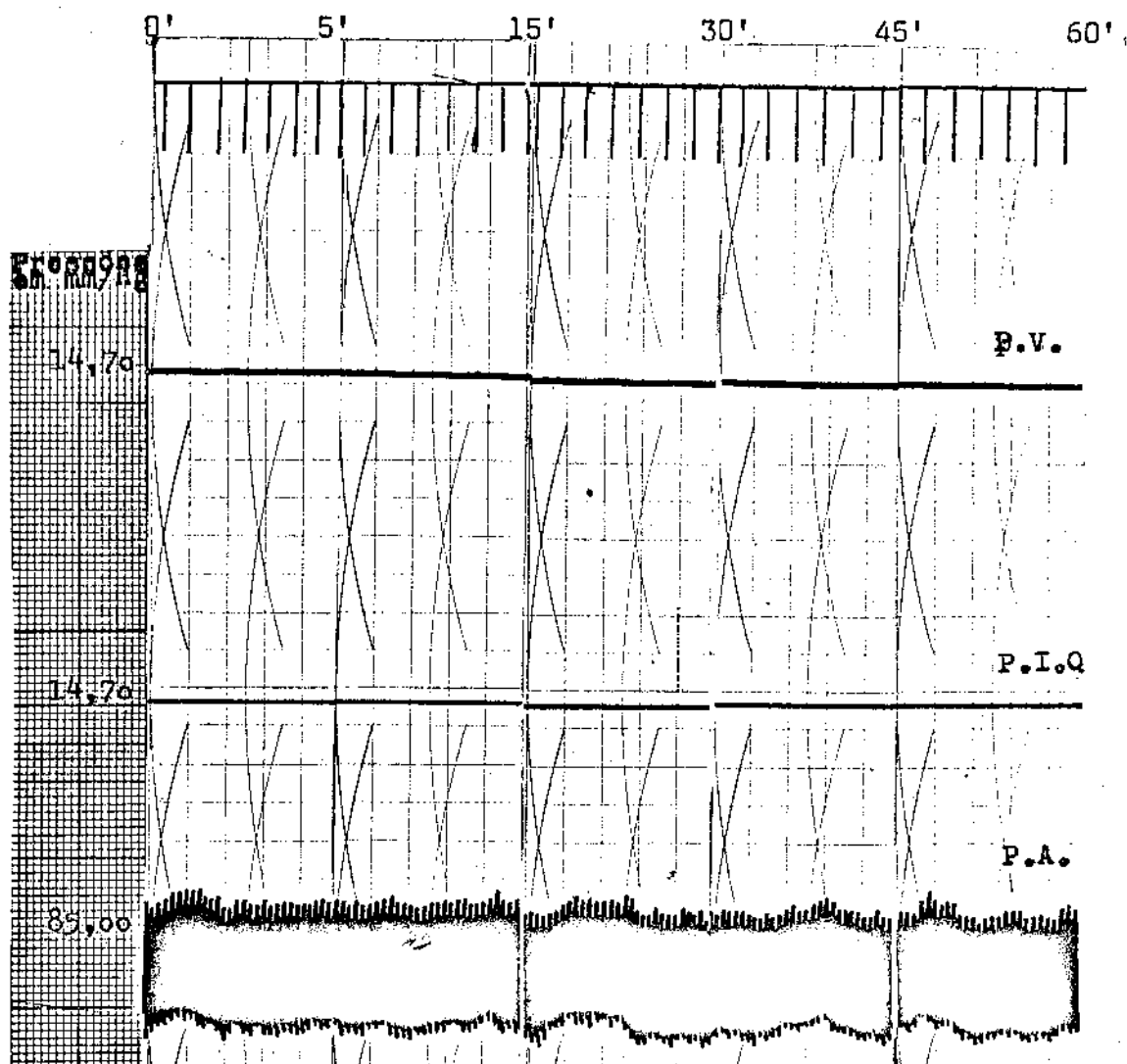
*

*

DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

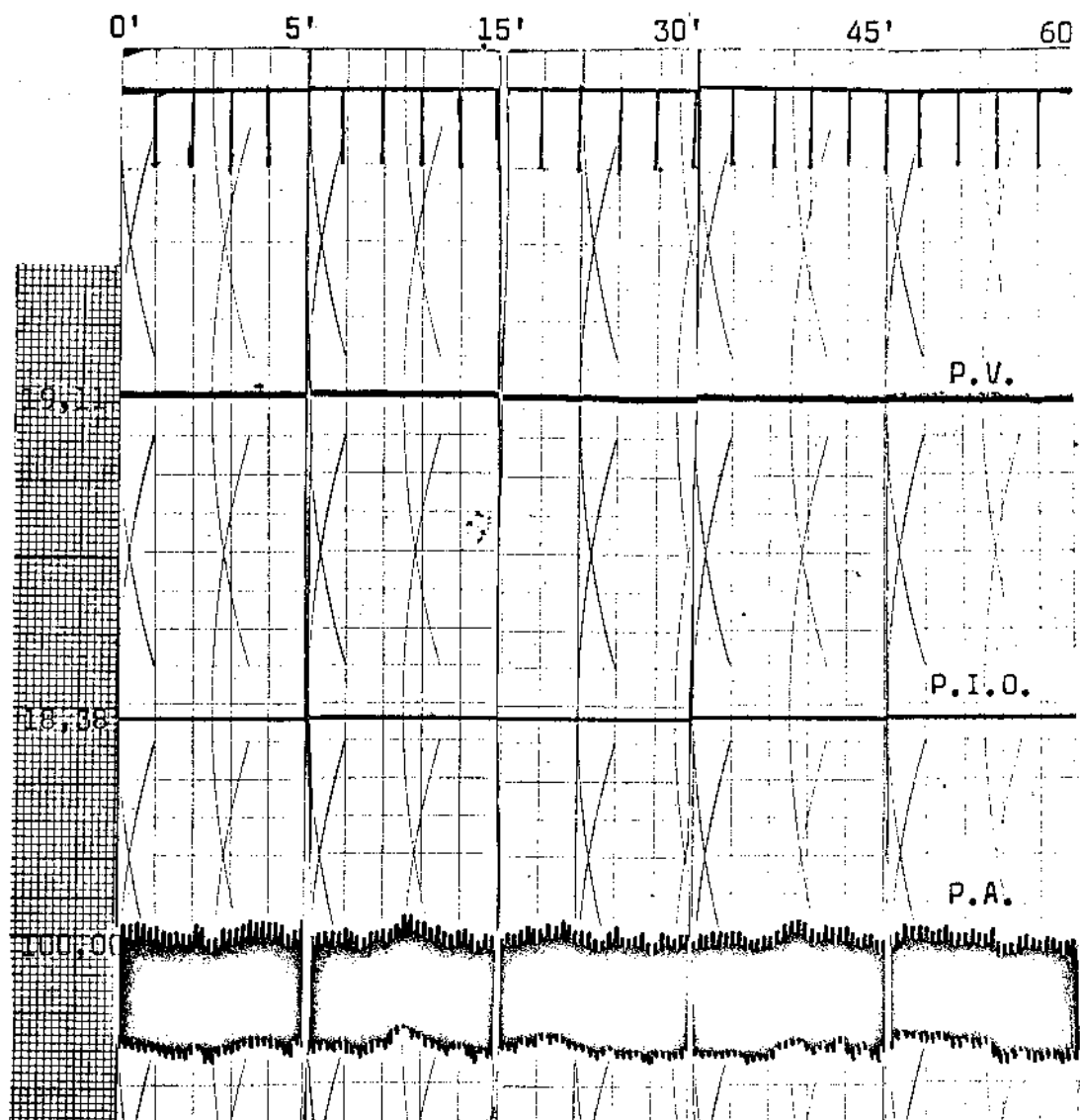
(Figuras relativas às experiências realizadas)

FIGURA I



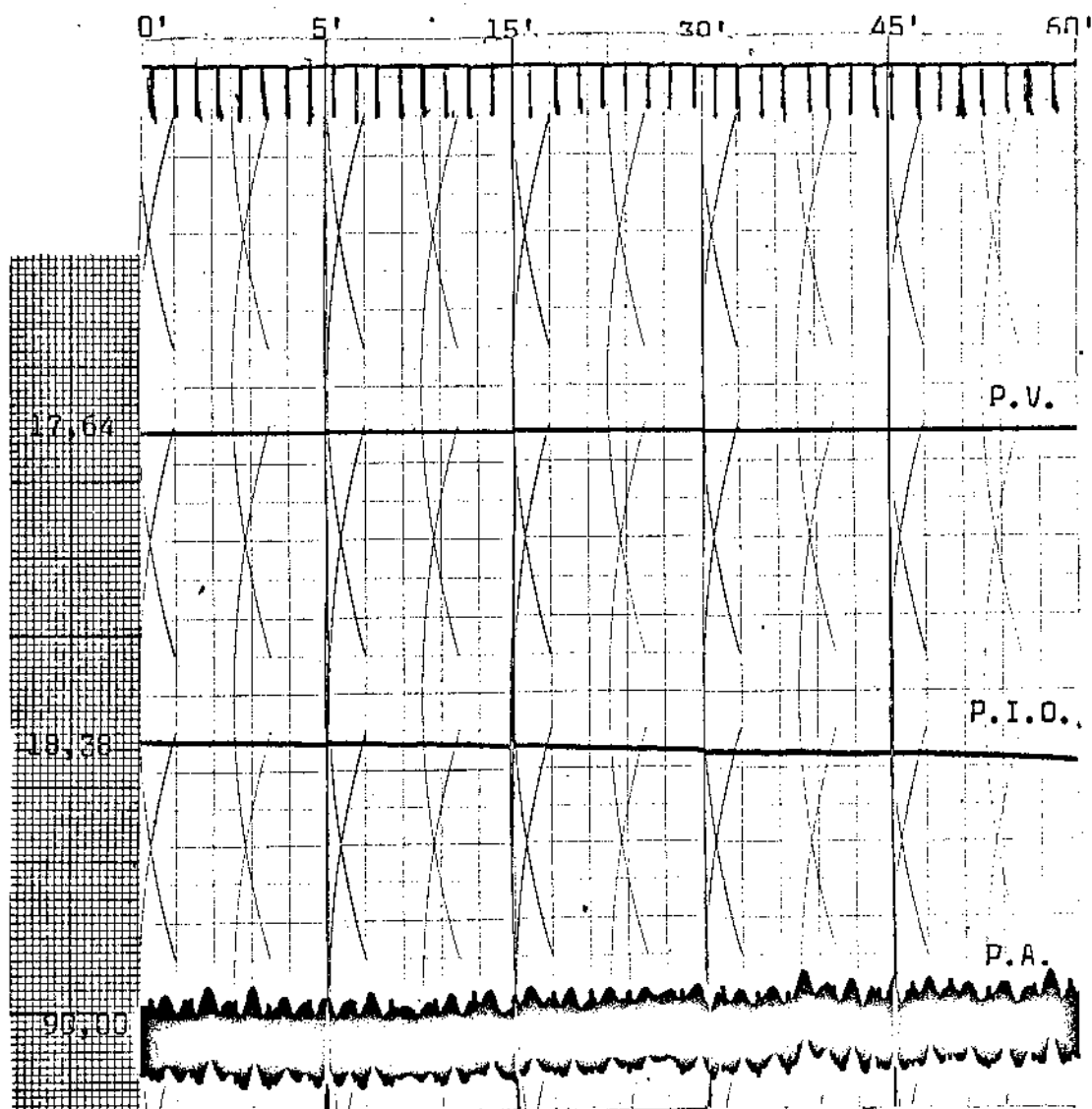
CÃO Nº 1 - 13 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.Q.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg de metampireno.

FIGURA II



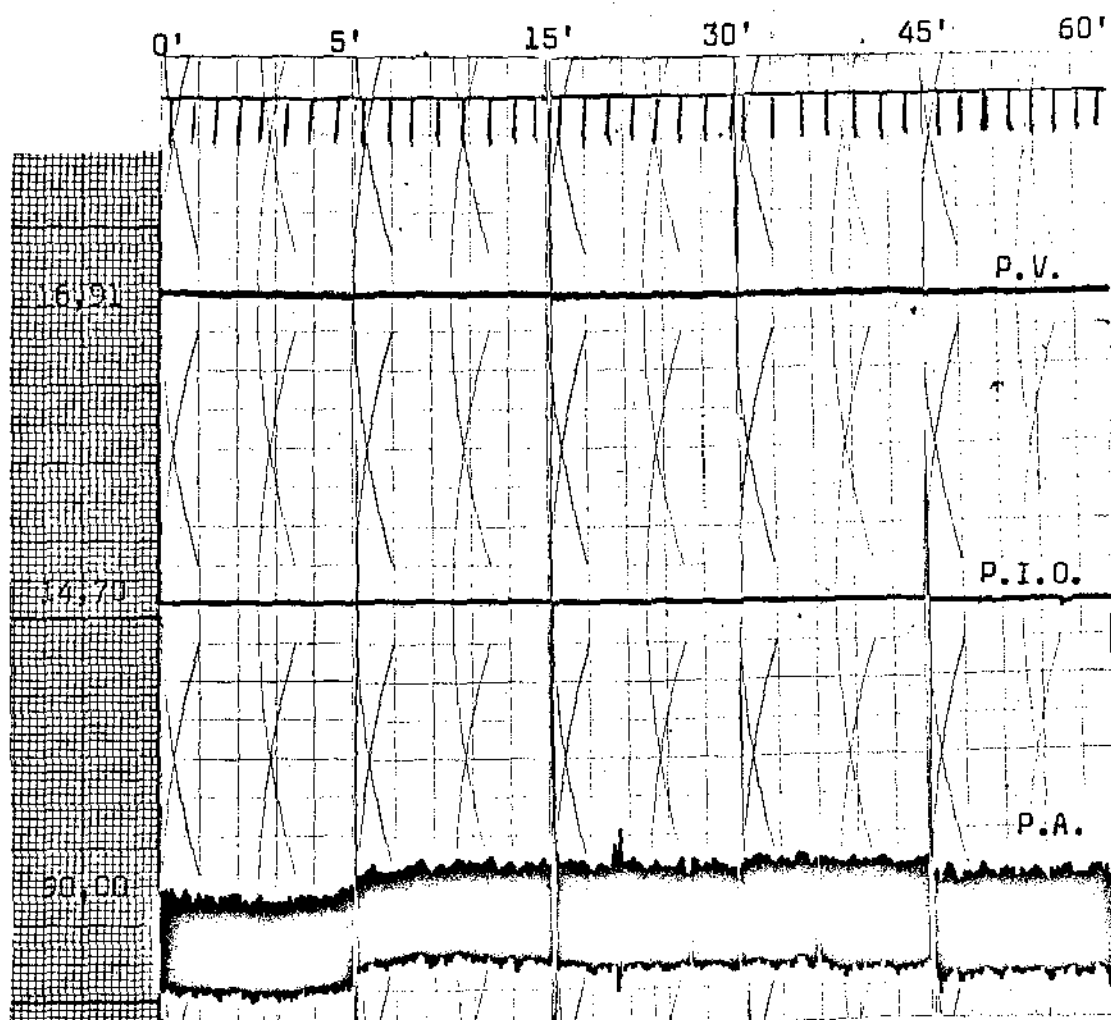
CAO nº 2 - 13,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, o registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg de metampireno.

FIGURA III



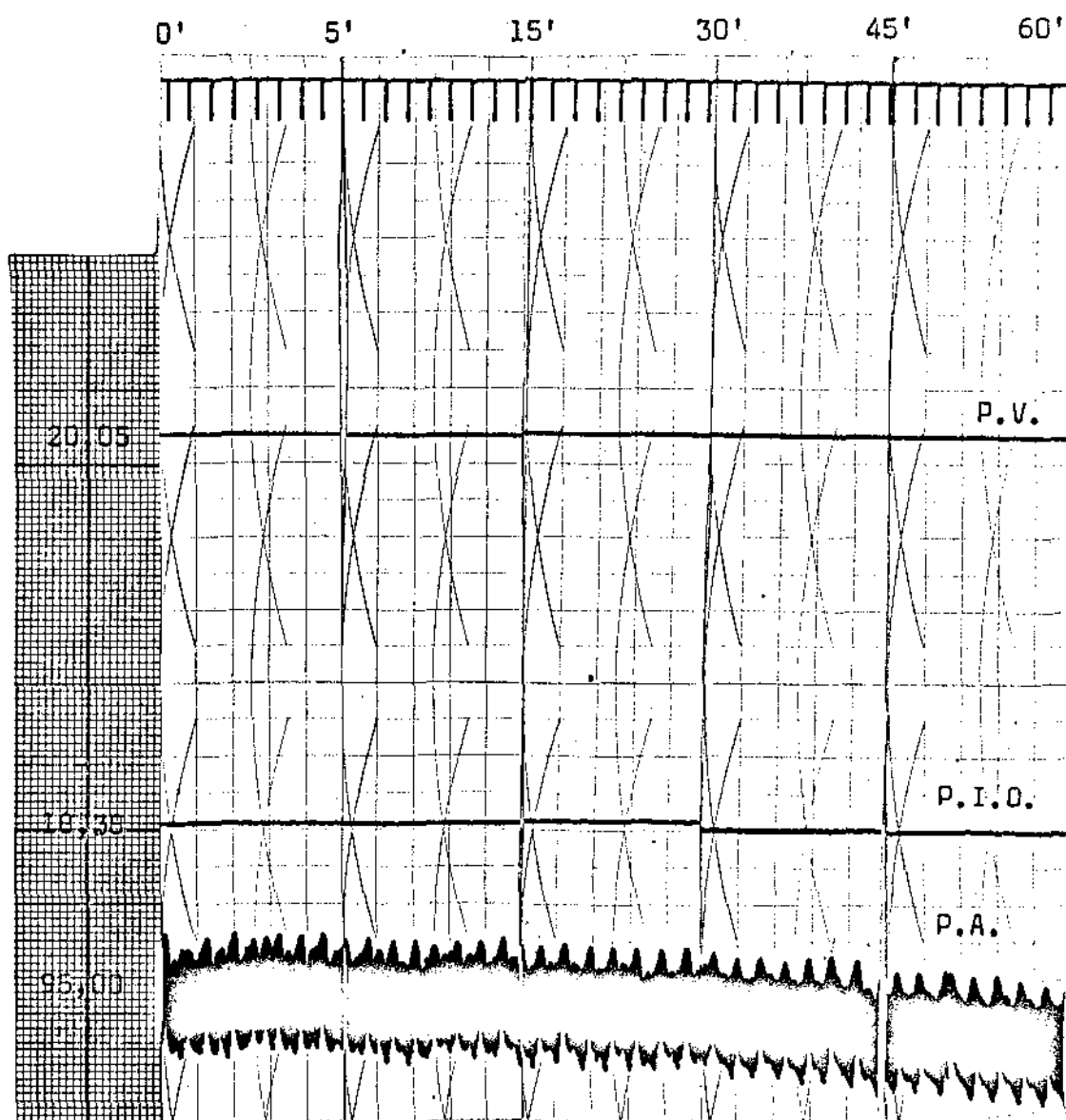
CÃO Nº 3 - 12,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pento barbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro, está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg de metampireno.

FIGURA IV



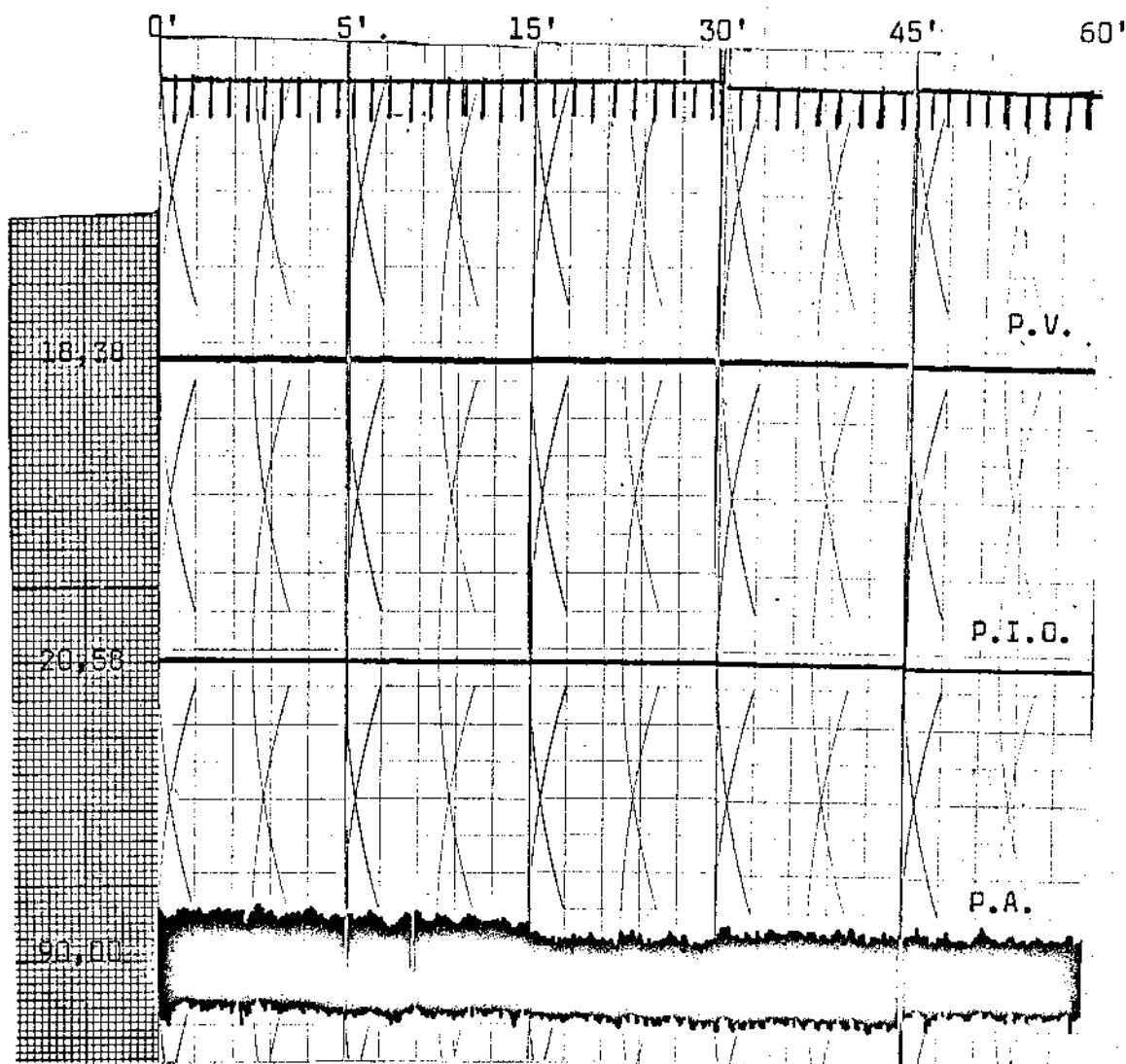
CÃO Nº 4 - 10,0 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg de metampireno.

FIGURA V



CÃO Nº 5 - 8,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentabarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg de metampireno.

FIGURA VI

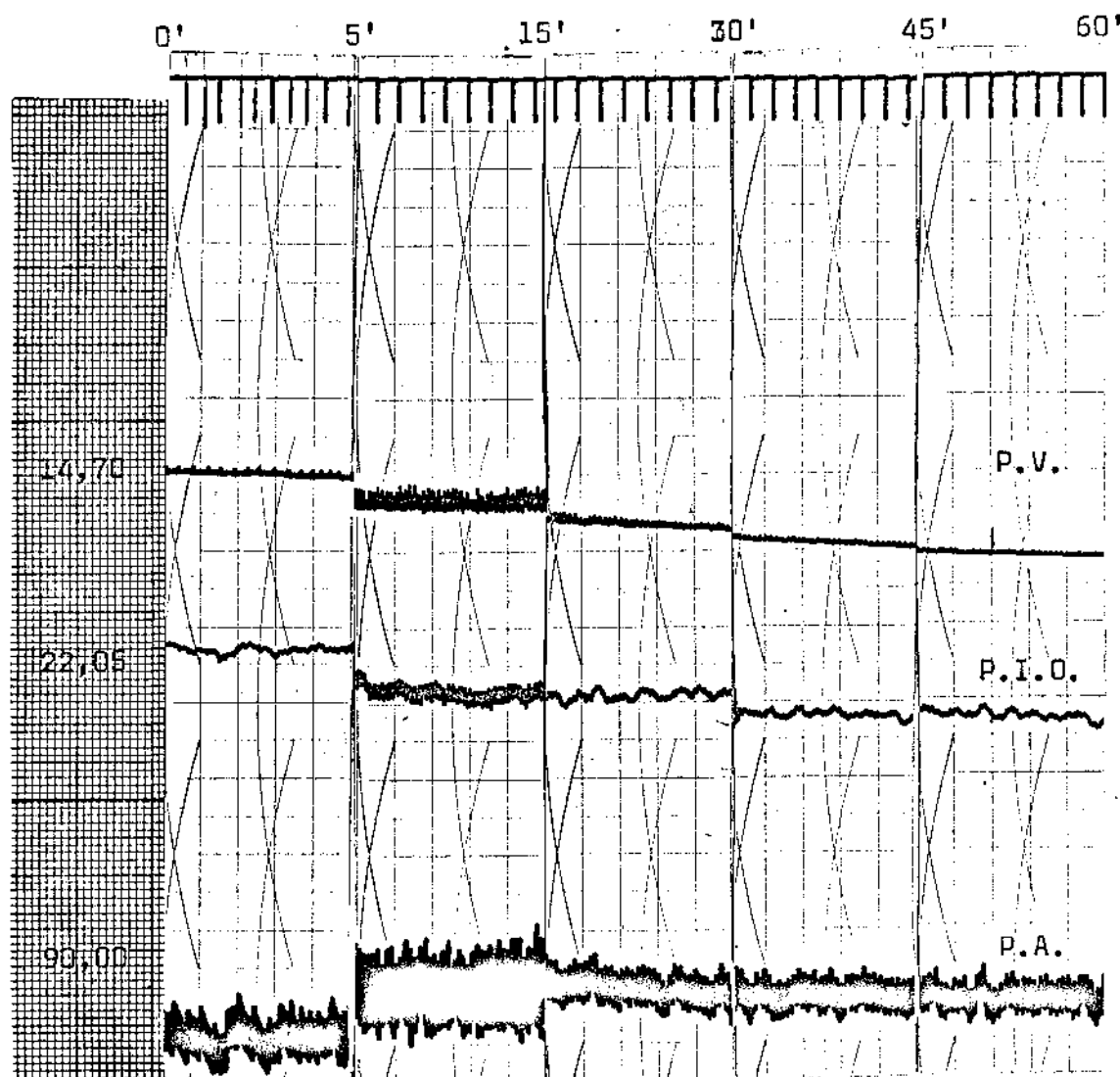


CÃO Nº 6 - 13 kg - anestesiado endovenosamente com pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg de metampireno.

FIGURA VII

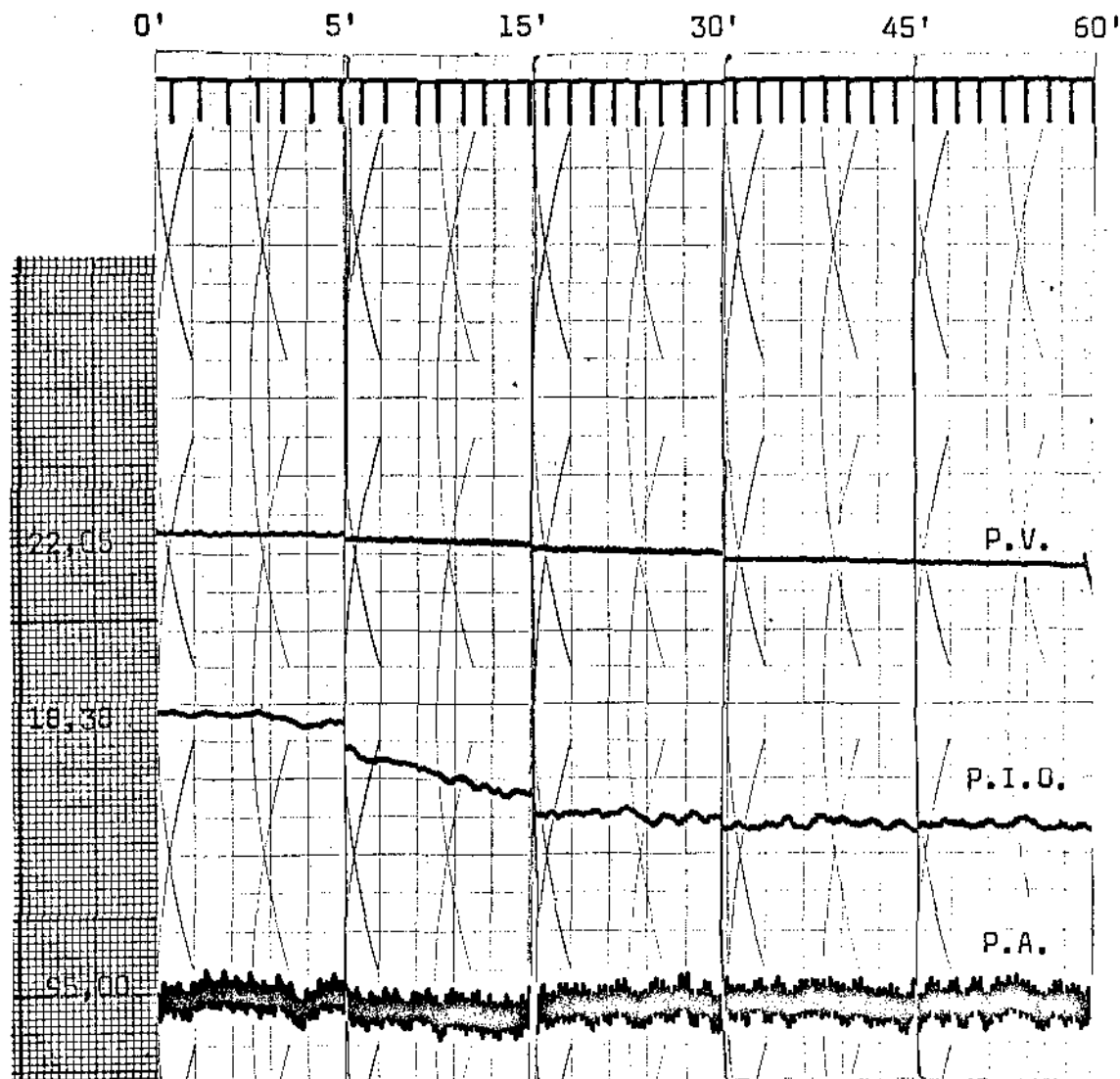


CÃO nº 7 - 9 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 1.000 mg de metampireno.

FIGURA VIII

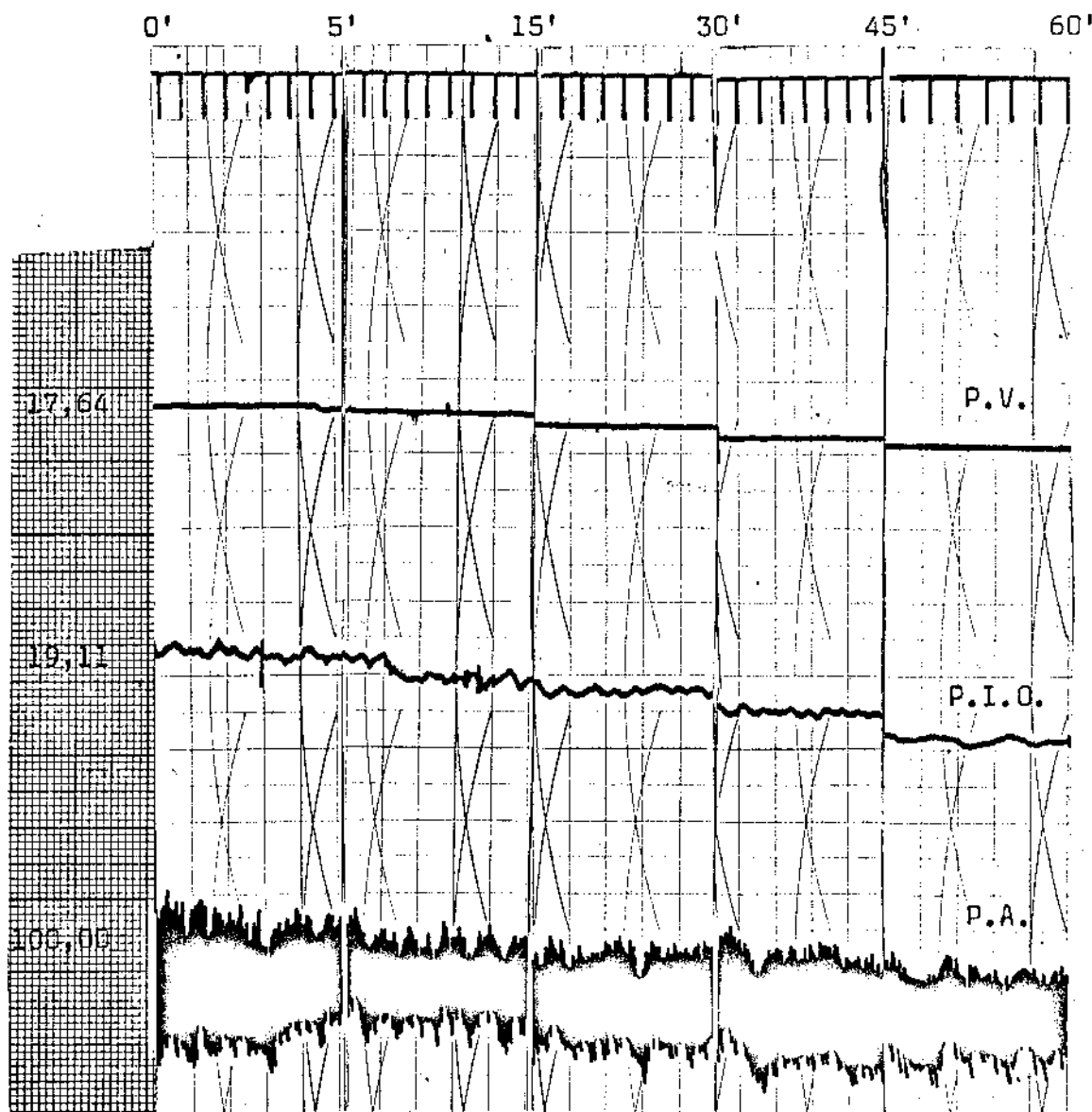
CÃO Nº 8 -- 7 kg -- Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 1.000 mg de metampireno.

FIGURA IX



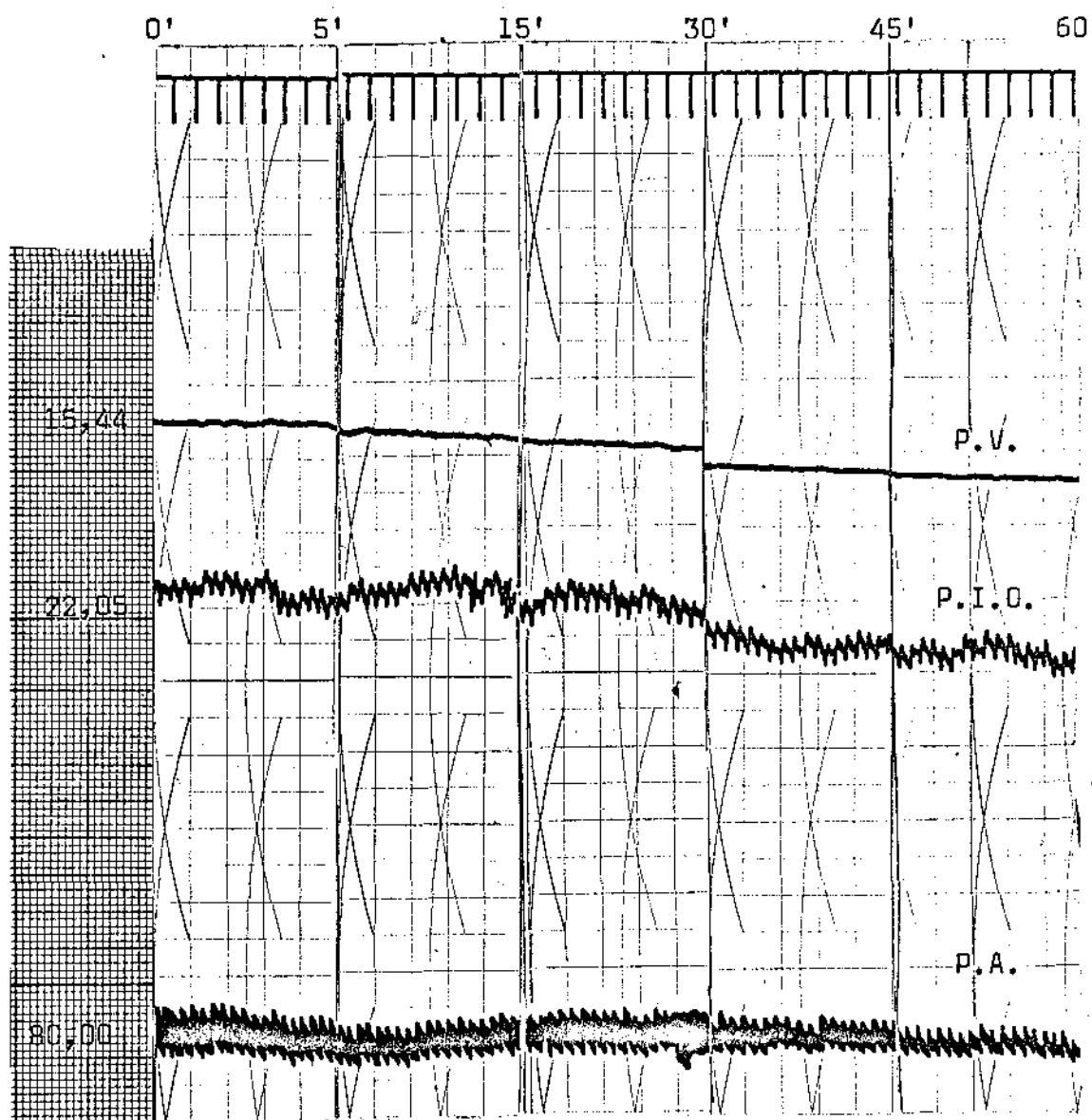
CÃO Nº 9 - 10,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 1.000 mg de metampireno.

FIGURA X



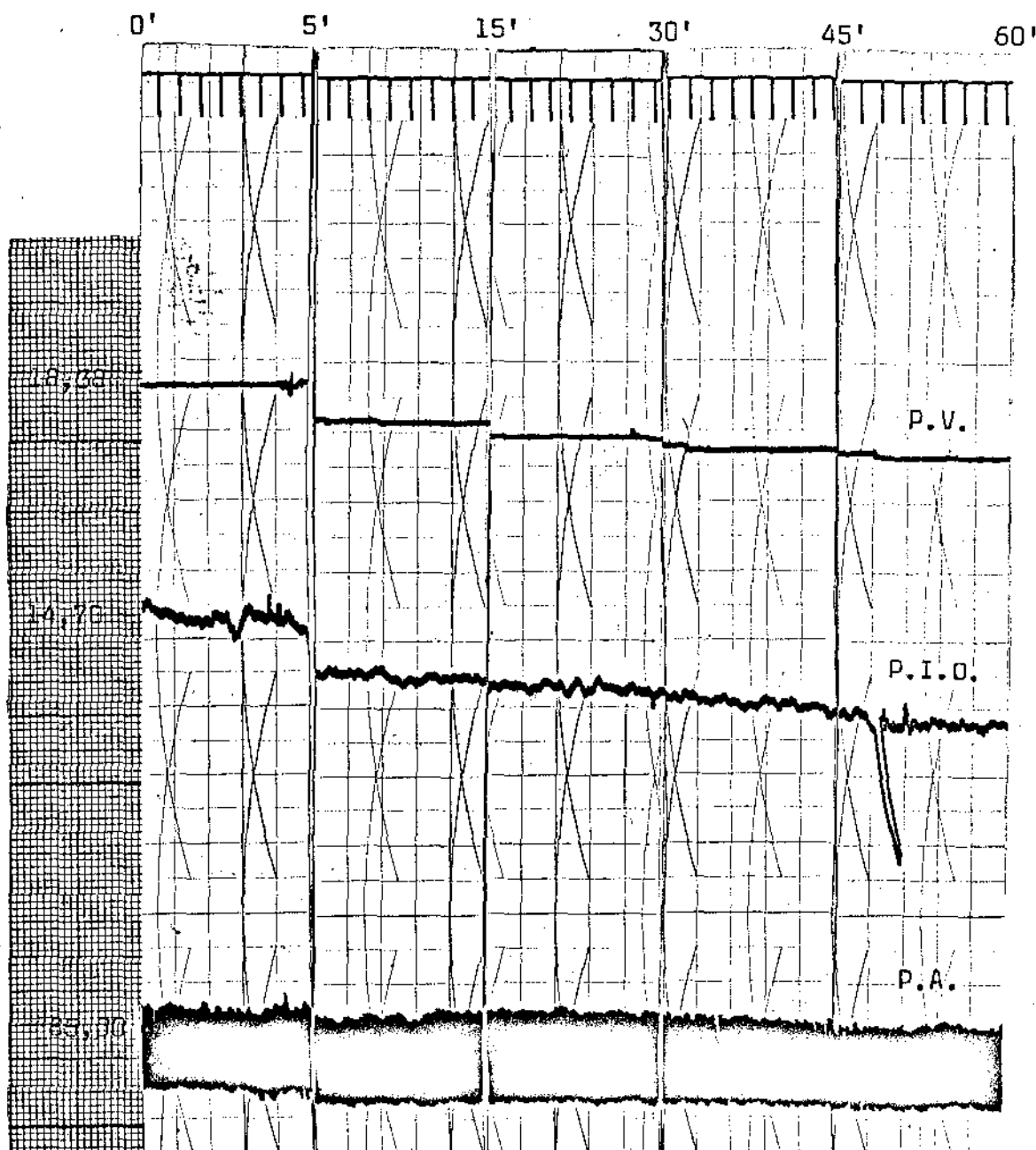
CÃO Nº 10 - 7,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 1.000 mg de metampireno.

FIGURA XI



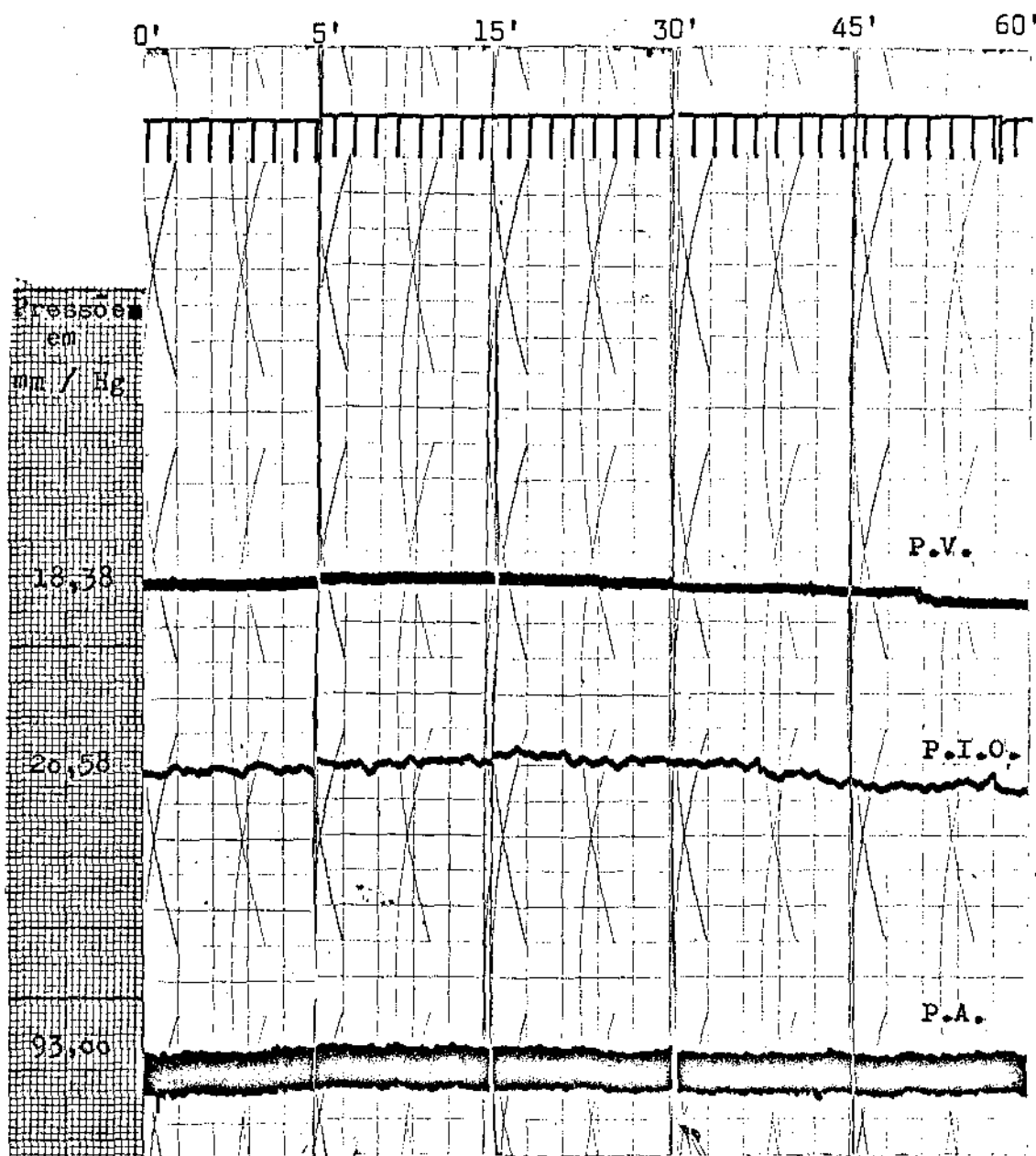
CÃO Nº 11 - 7,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 1.000 mg de metampireno.

FIGURA XII

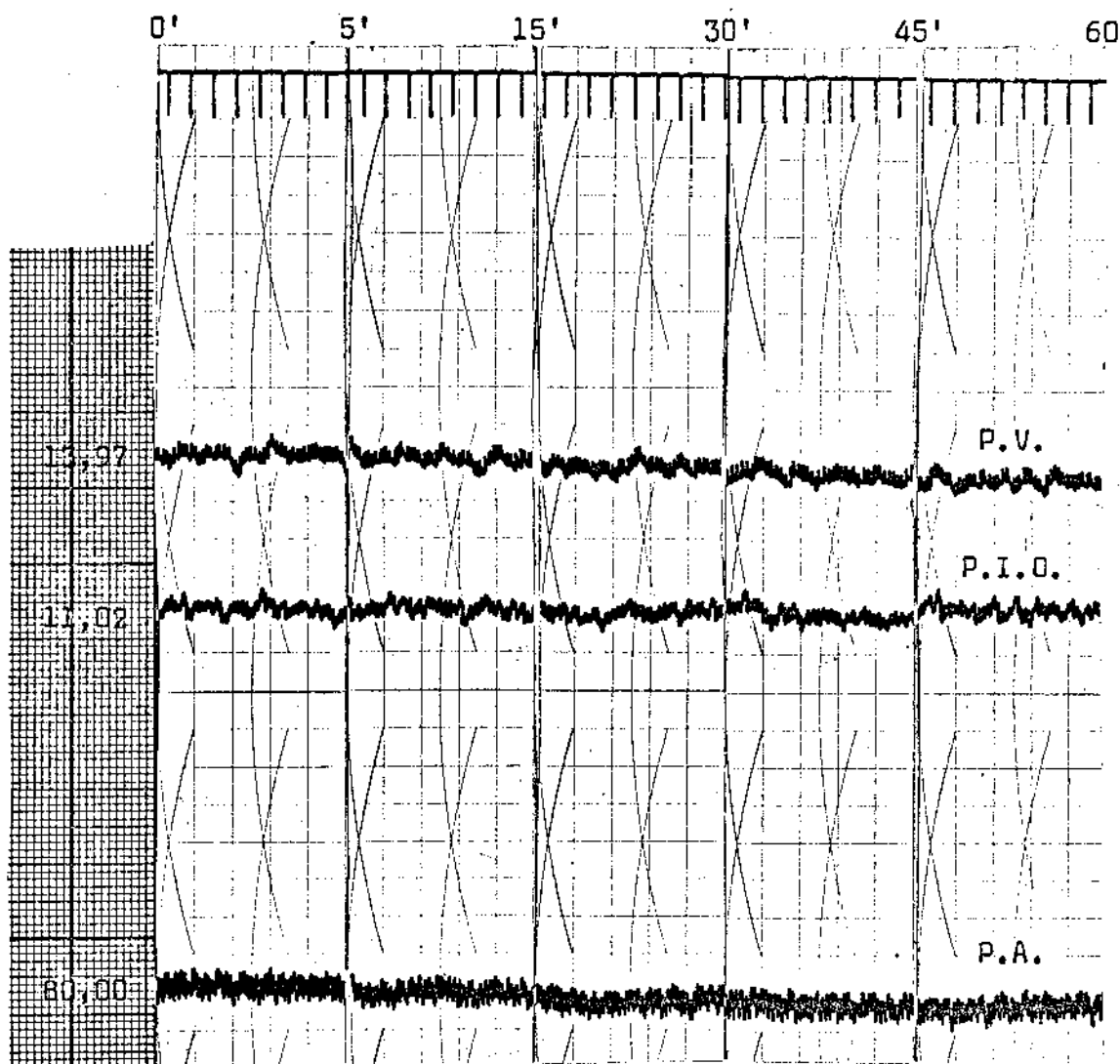


CÃO Nº 12 - 6 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 1.000 mg de metempireno.

FIGURA XIII

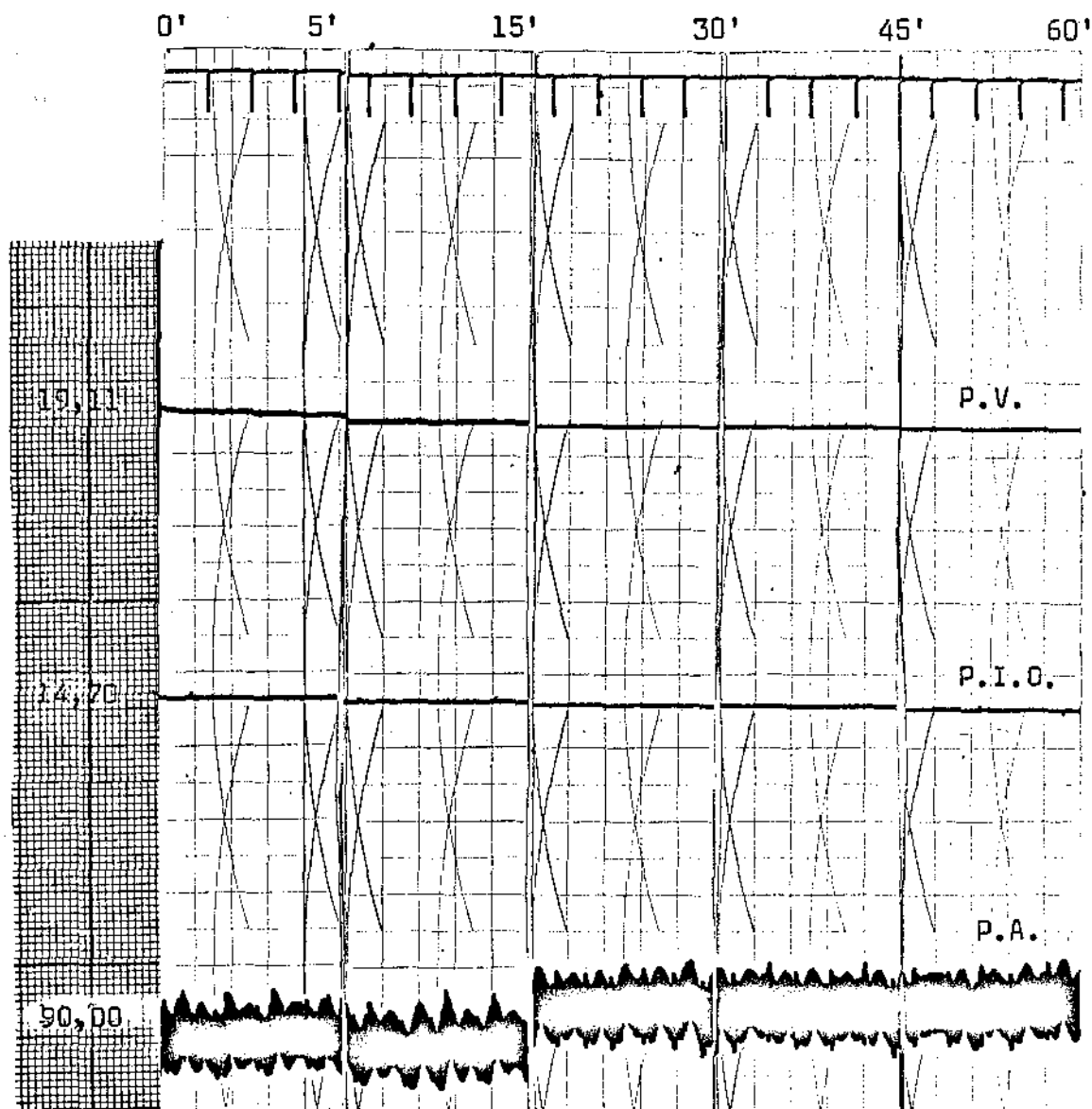


CÃO Nº 13 - 9,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg/kg de metampireno.

QUADRO XIV

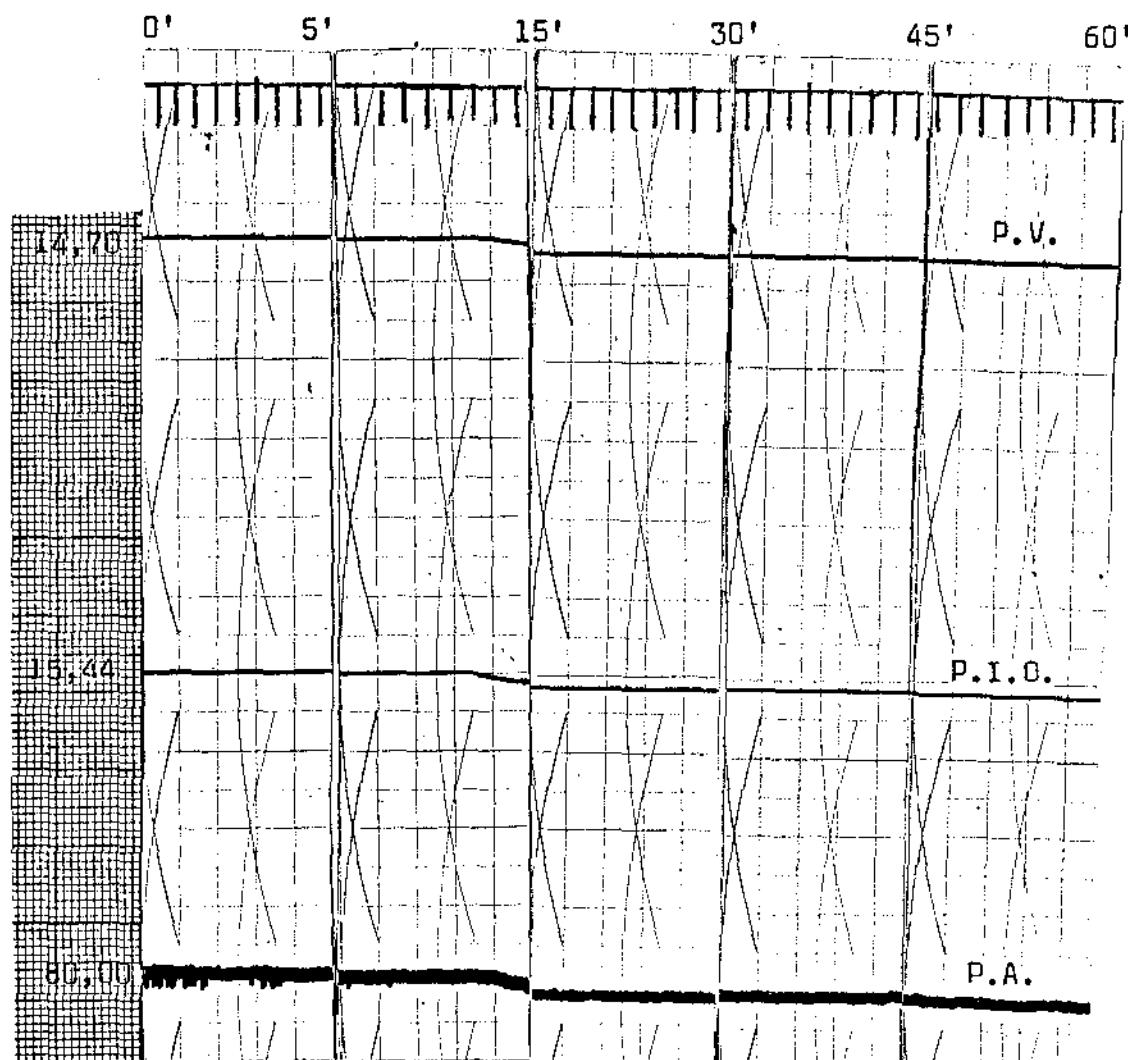
CÃO Nº 14 - 6,8 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg/kg de metampireno.

FIGURA XV



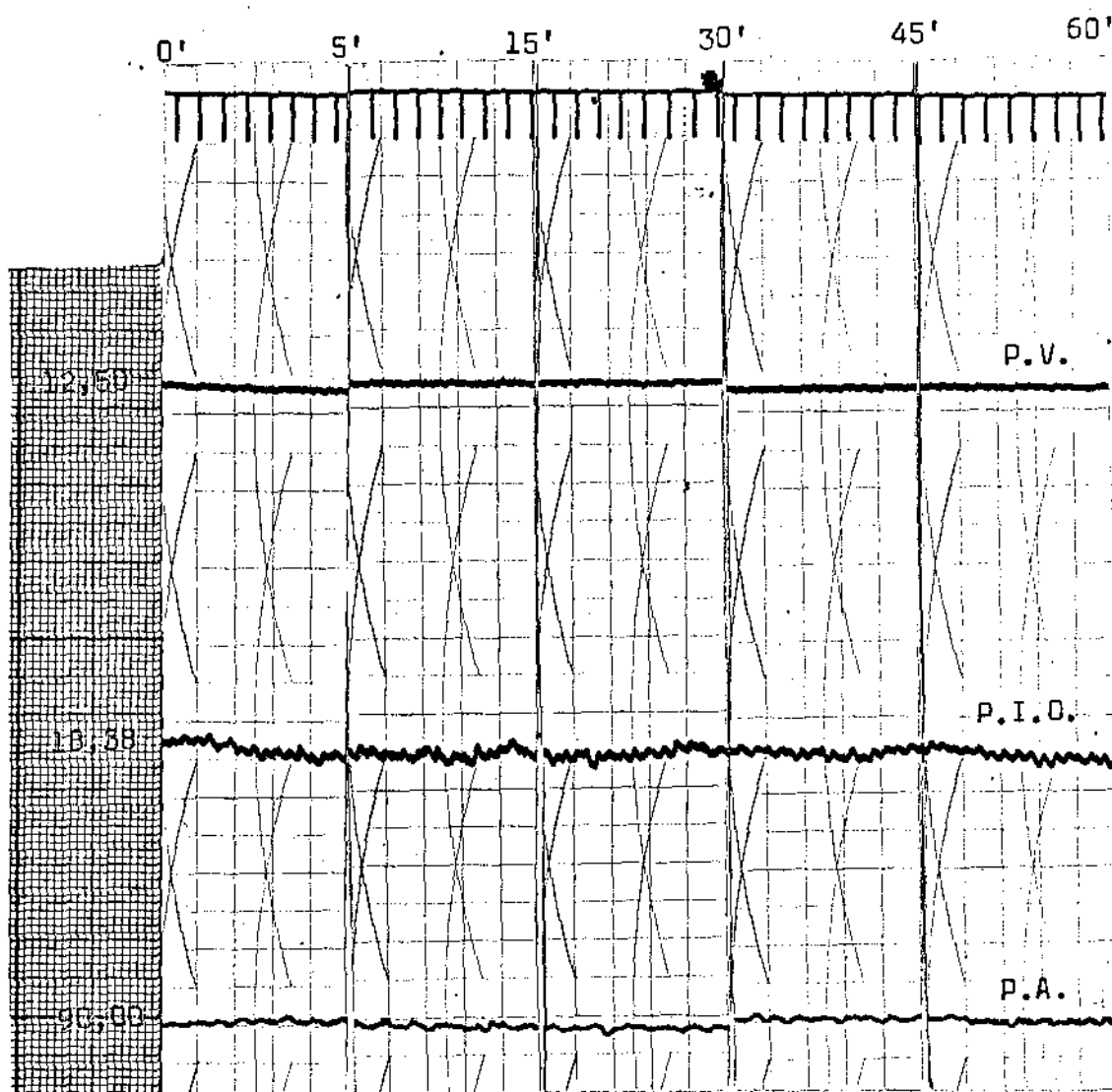
CÃO Nº - 15 - 10 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg/kg de metampireno.

FIGURA XVI



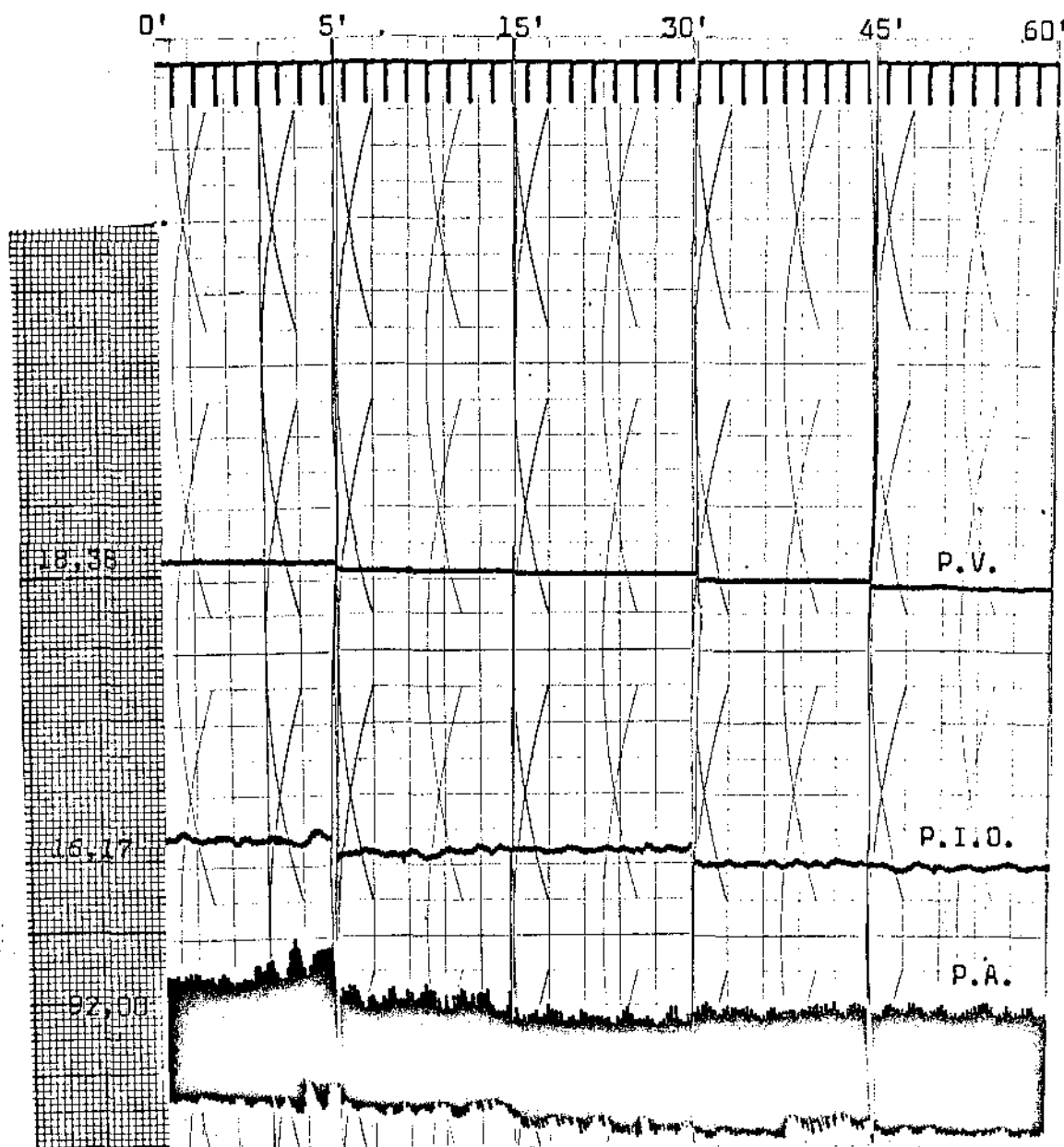
CÃO Nº 16 - 10 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg/kg de metampireno.

FIGURA XVII



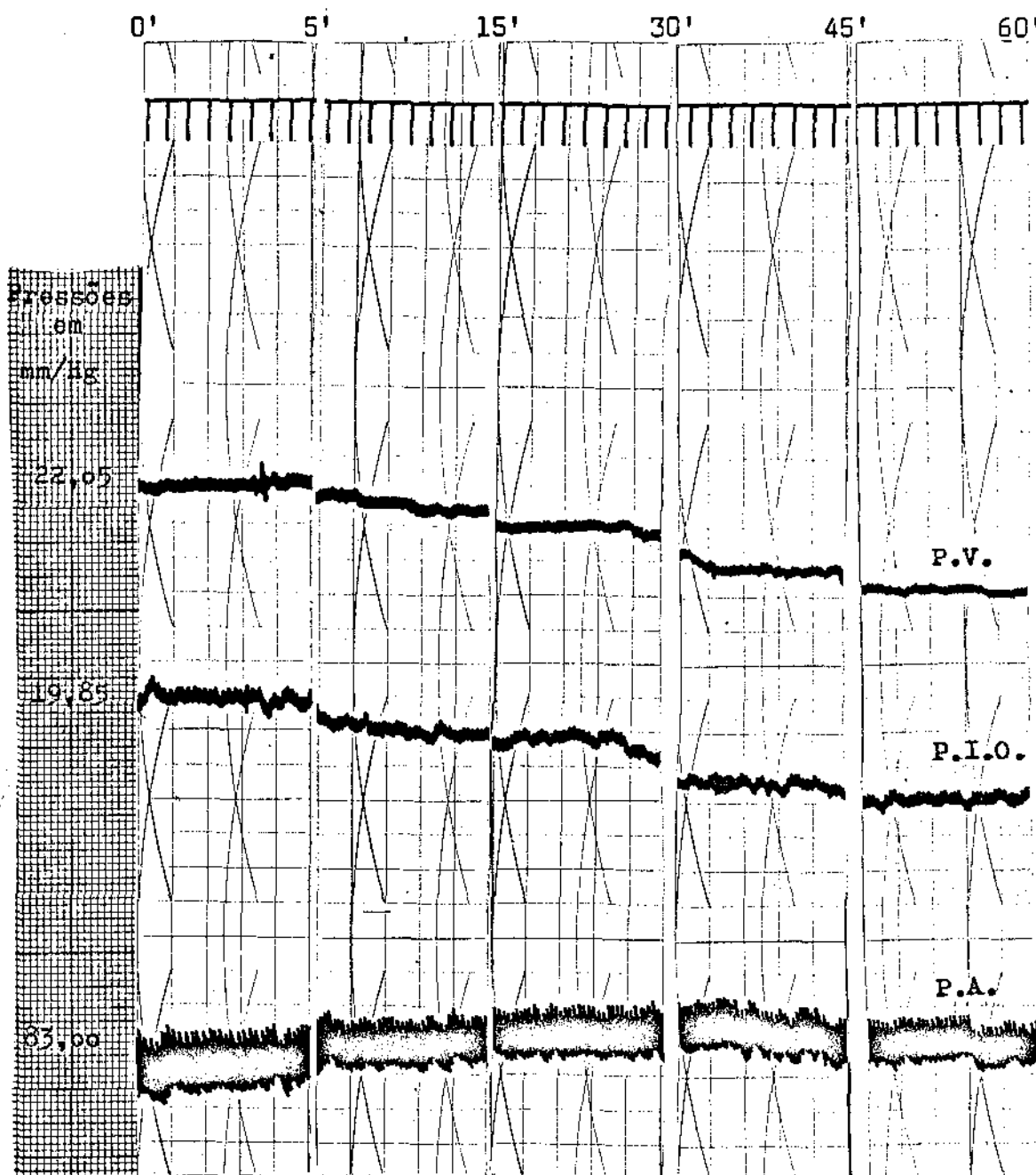
CÃO Nº 17 - 7 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg/kg de metampireno.

FIGURA XVIII



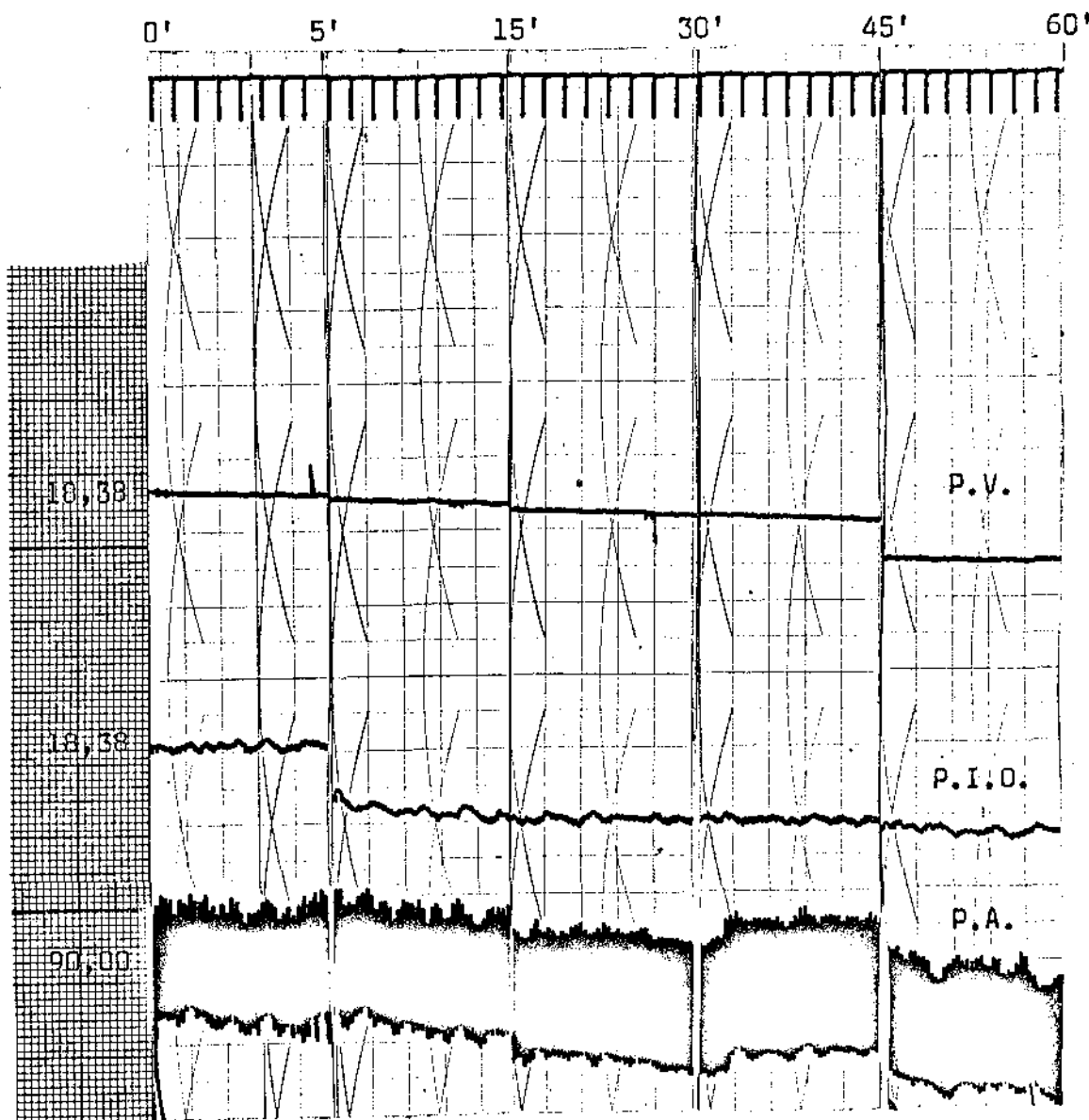
CÃO Nº 18 - 9 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 50 mg/kg de metampireno.

FIGURA XIX



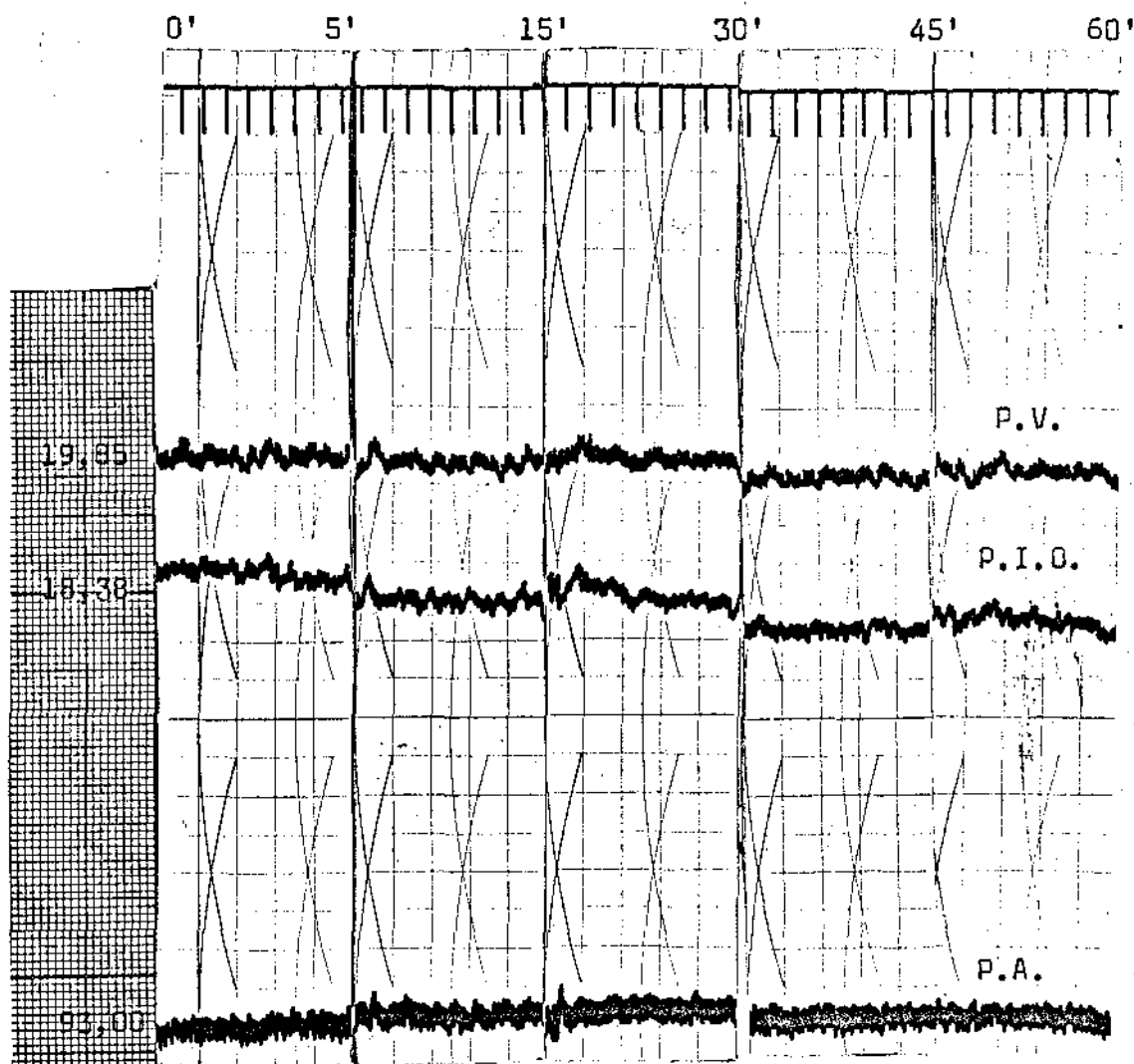
CÃO Nº 19 - 7 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo(em minutos) após a injeção venosa de 100 mg/kg de metampireno.

FIGURA XX



CÃO nº 20 - 6,8 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 100 mg/kg de metampireno.

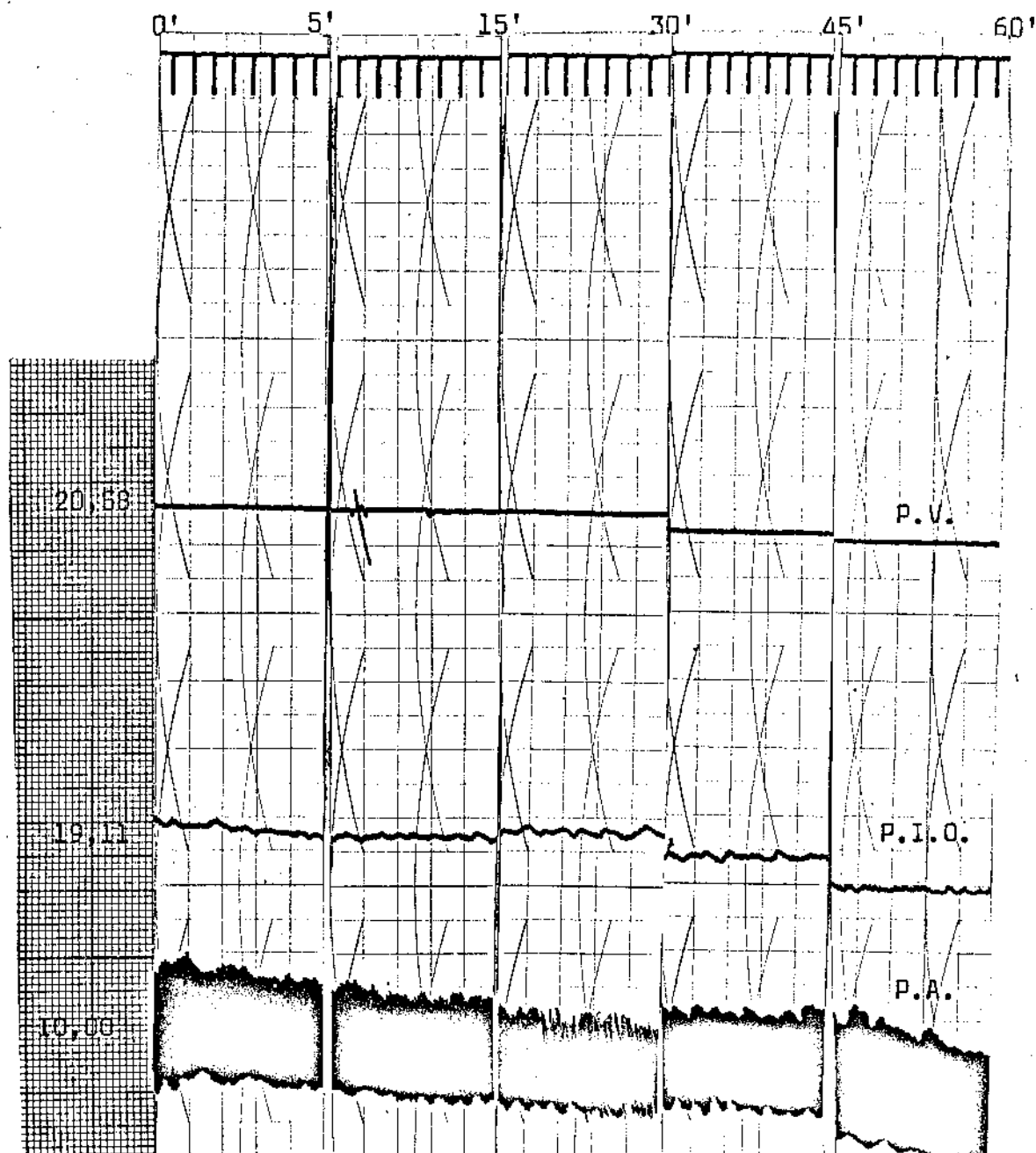
FIGURA XXI



CÃO Nº 21 - 8,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 100 mg/kg de metampireno.

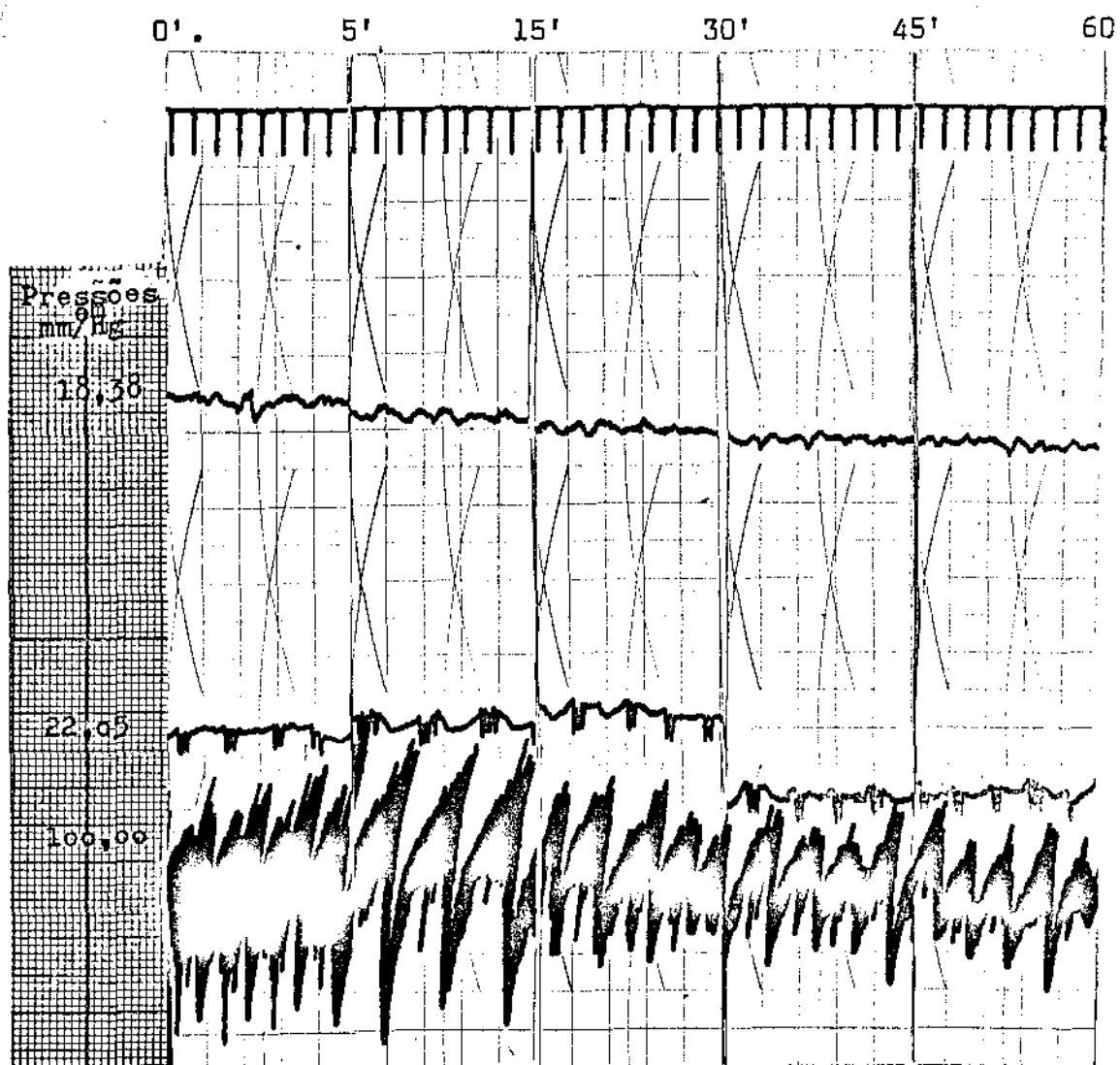
FIGURA XXII

-52-



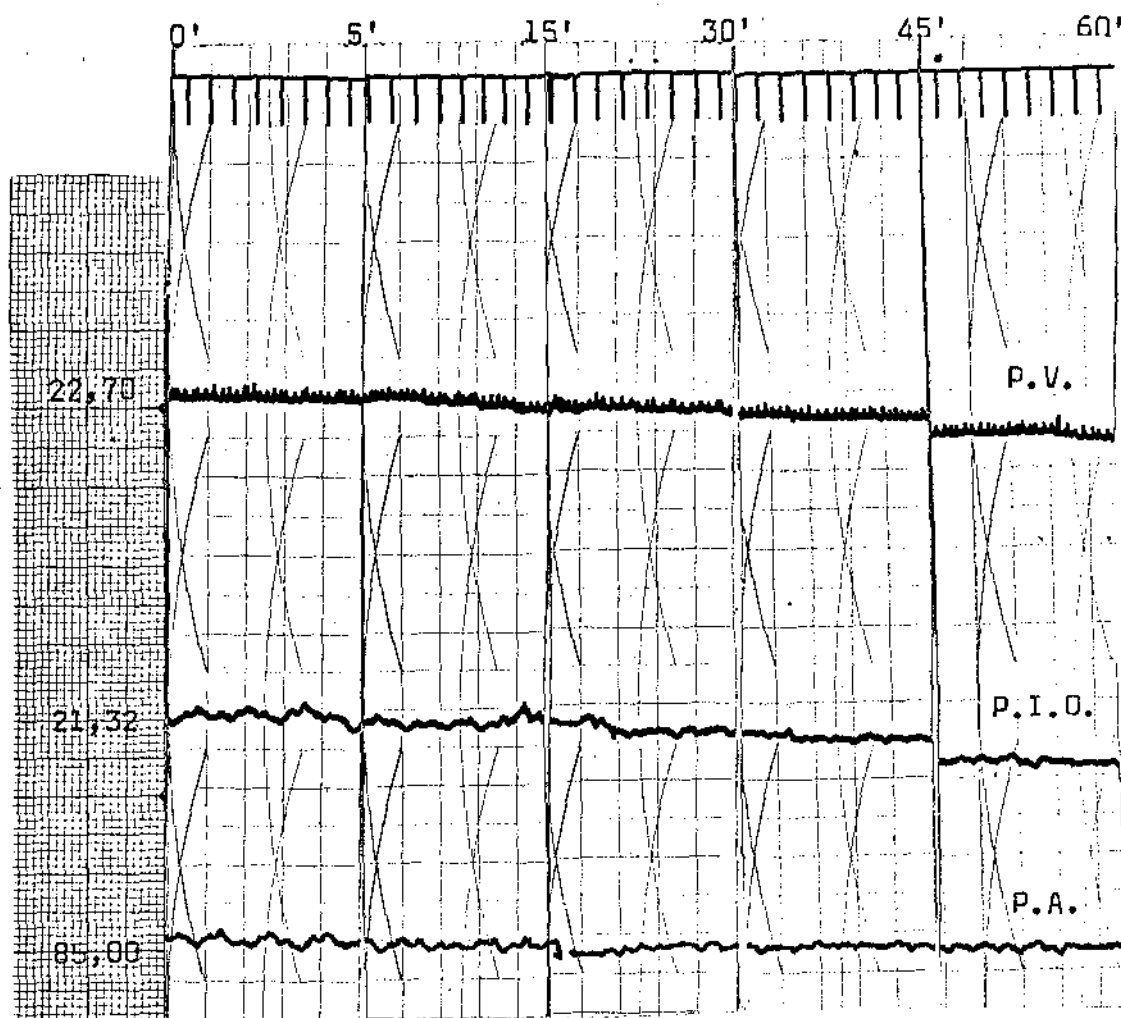
CÃO Nº 22 - 8 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 100 mg/kg de metampireno.

FIGURA XXIII



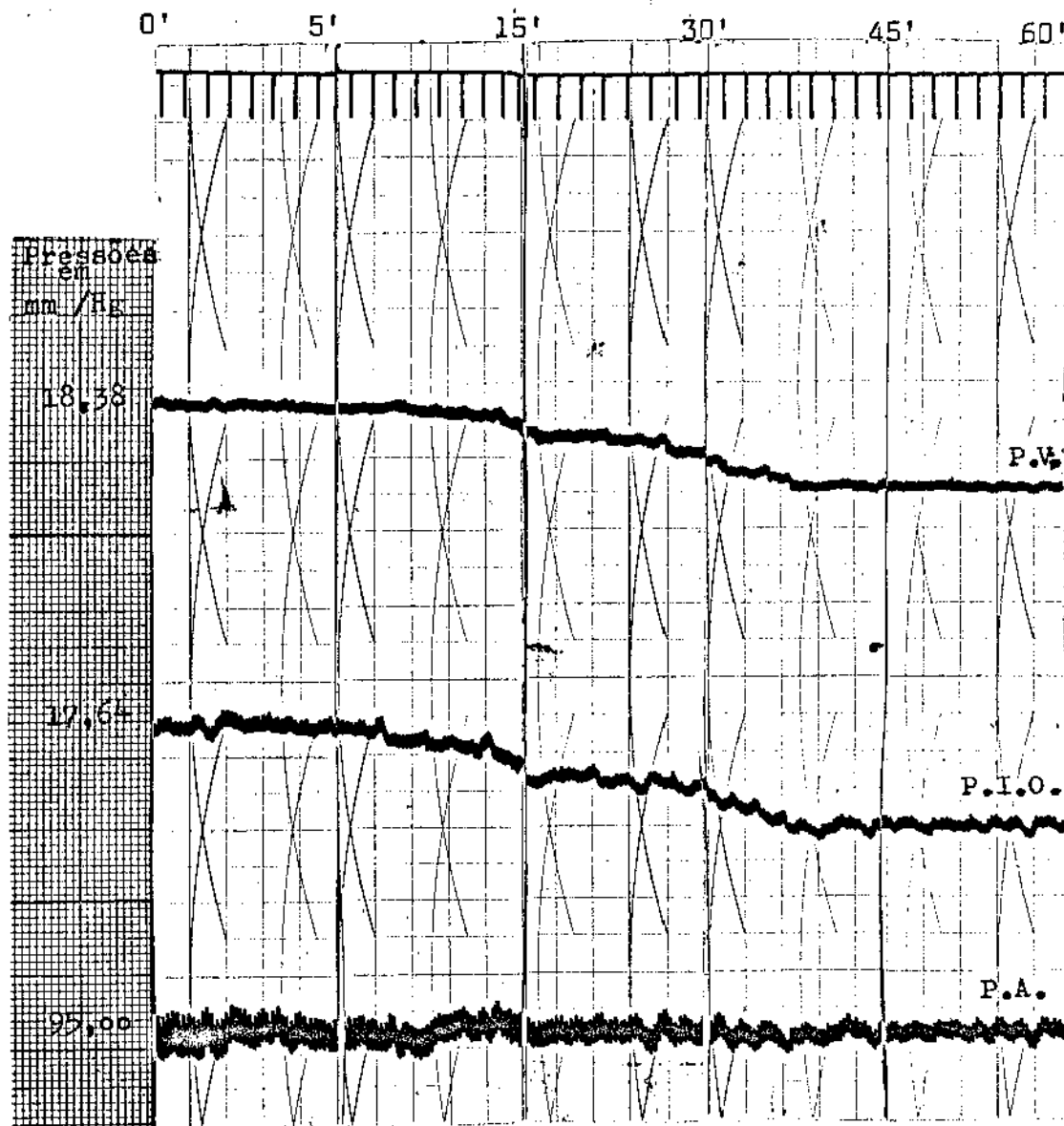
CÃO Nº 23 - 7,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 100 mg/kg de metampireno.

FIGURA XXIV



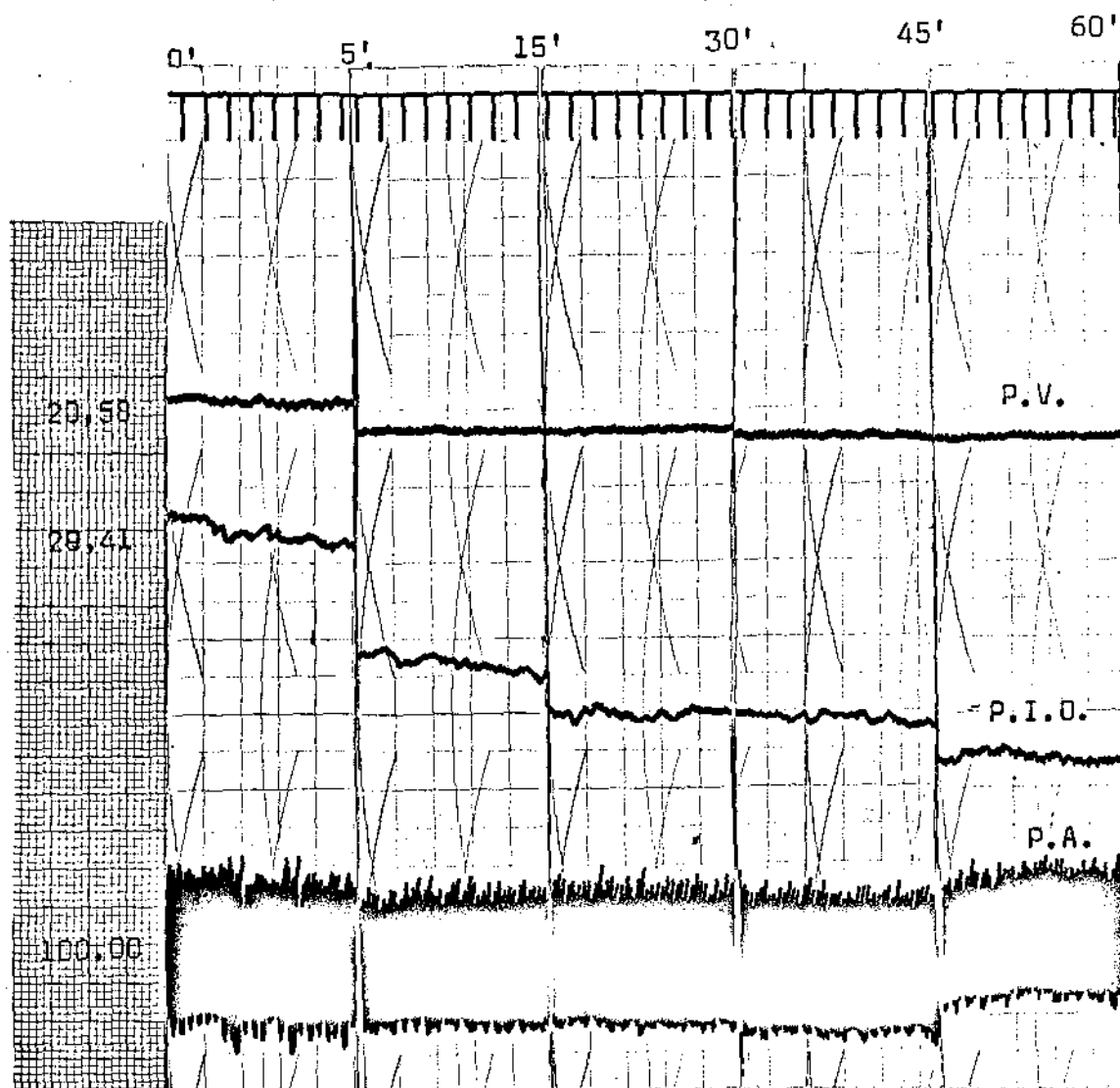
CÃO Nº 24 - 6,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 100 mg/kg - de metempireno.

FIGURA XXV



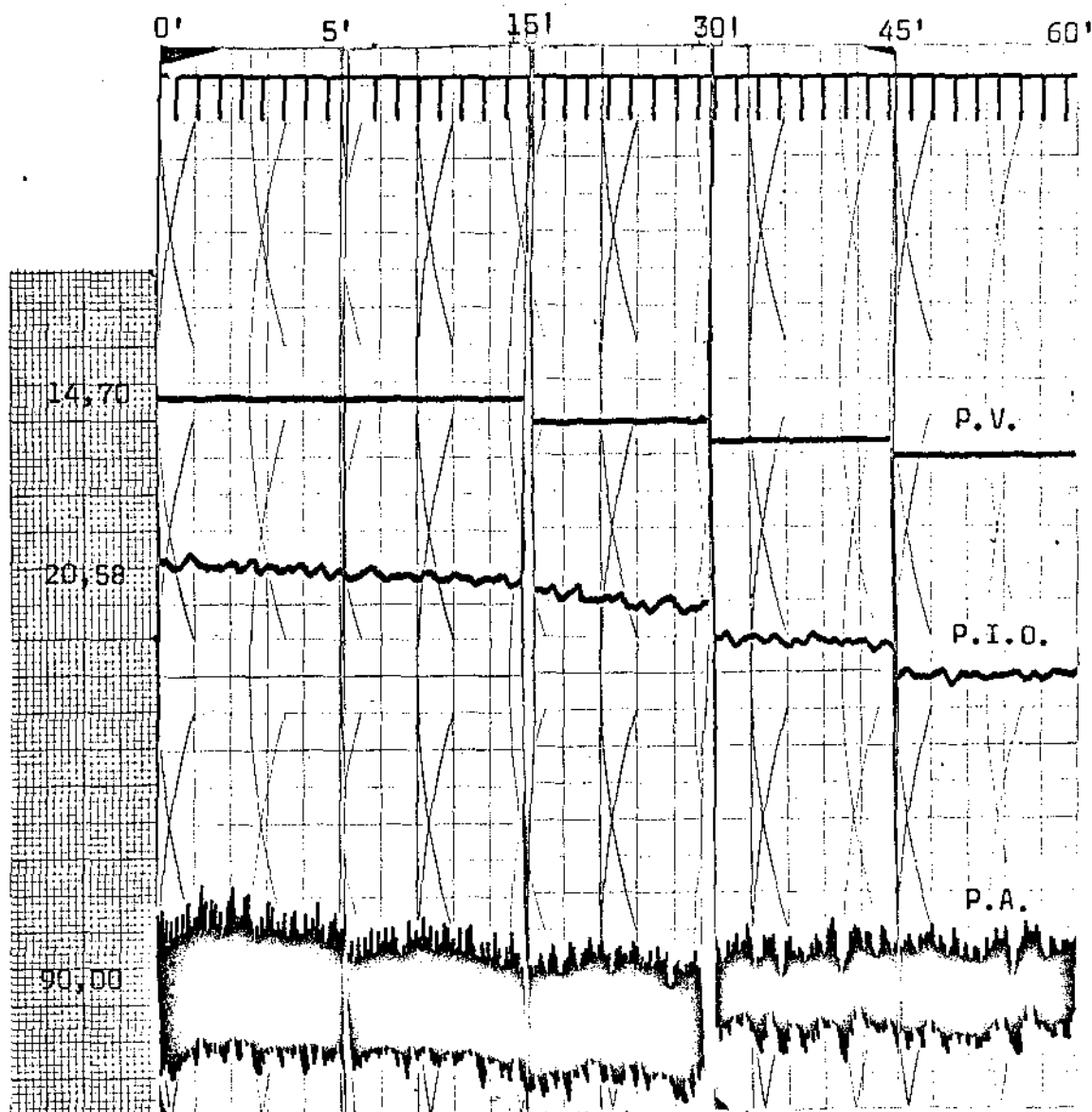
CÃO Nº 25 - 7,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 200 mg/kg de metampiteno.

FIGURA XXVI



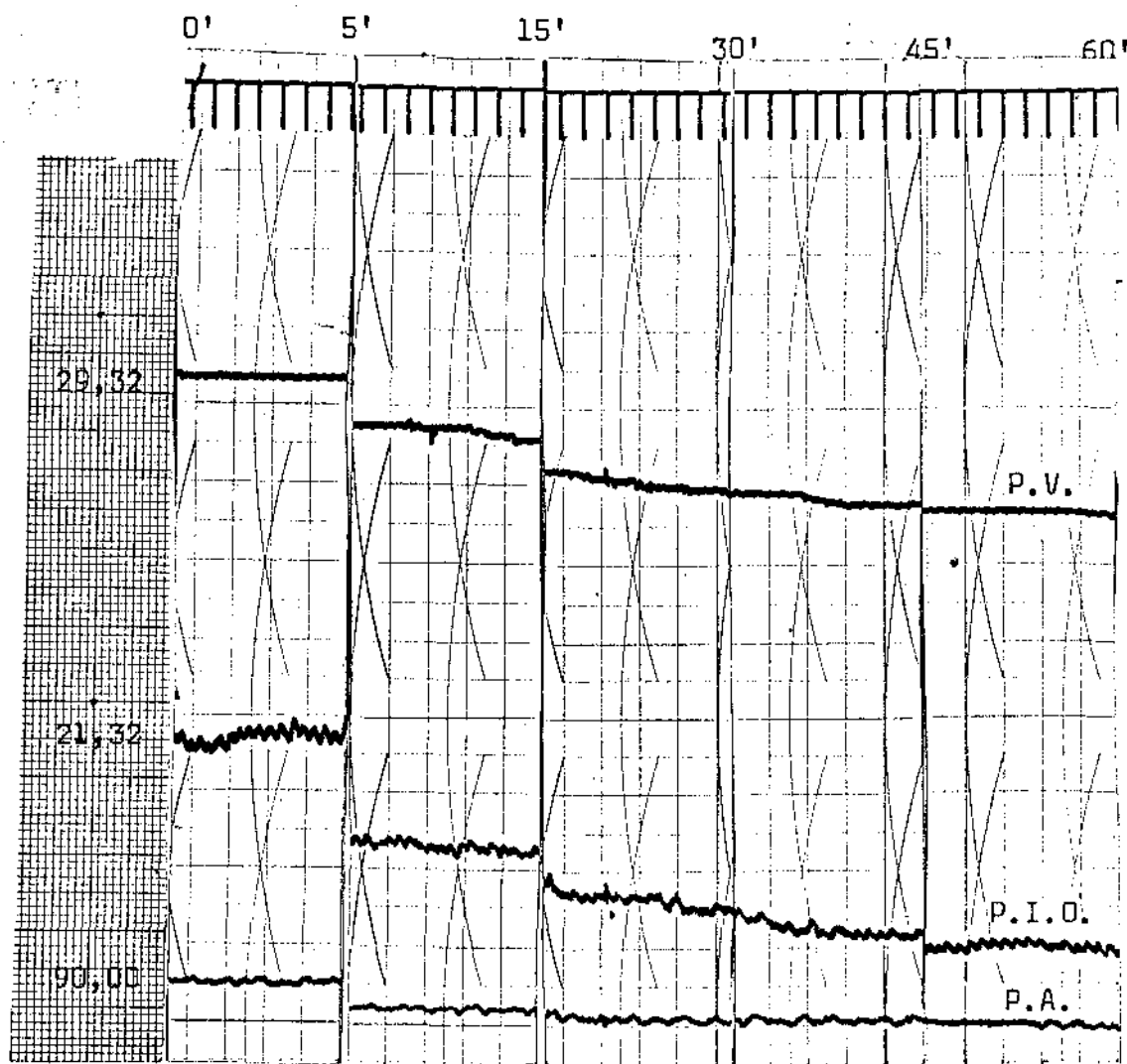
CÃO Nº 26 - 8,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 200 mg/kg de metampireno.

FIGURA XXVII



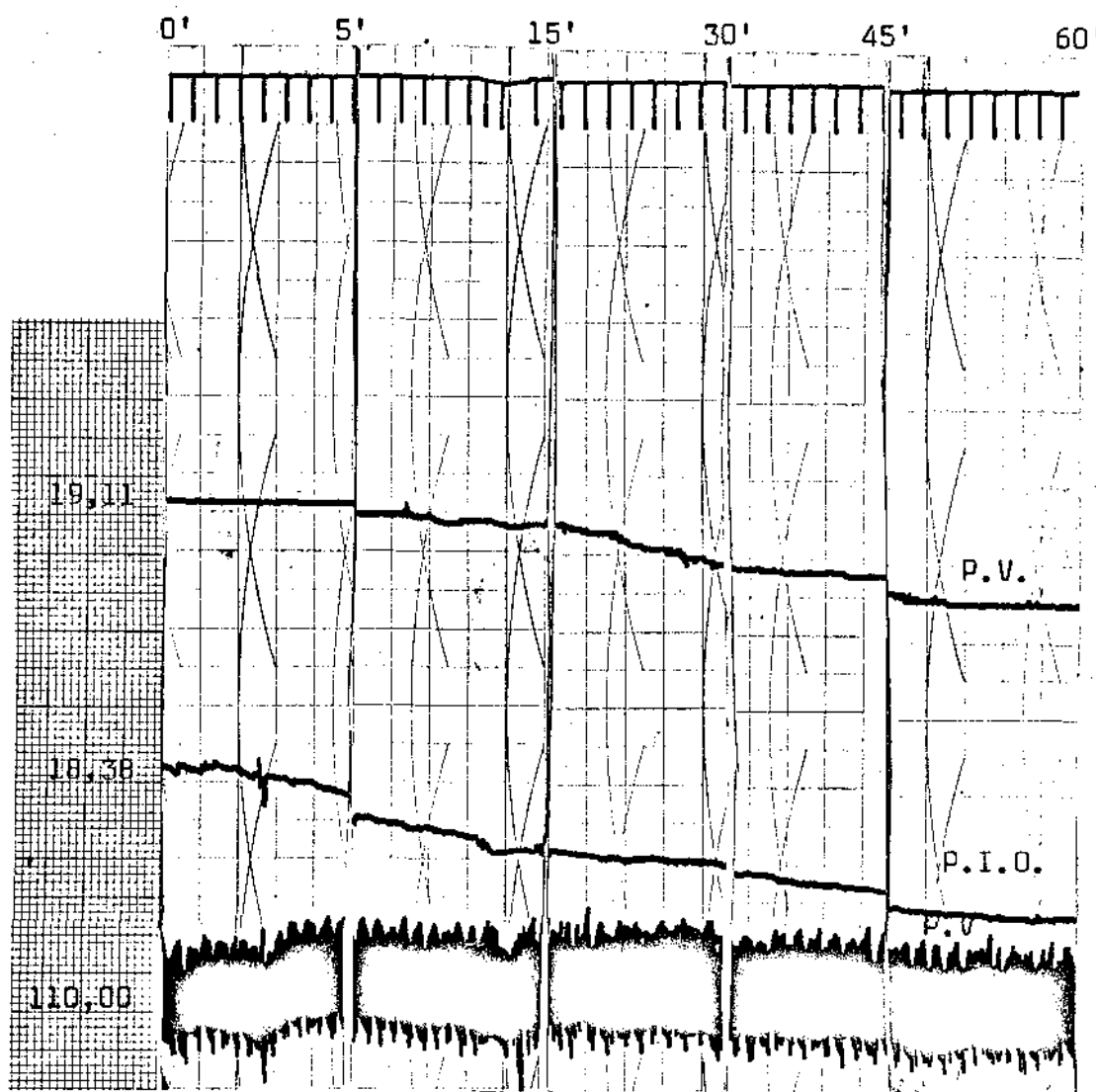
CÃO Nº 27 - 6,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 200 mg/kg de metampireno.

FIGURA XXVIII



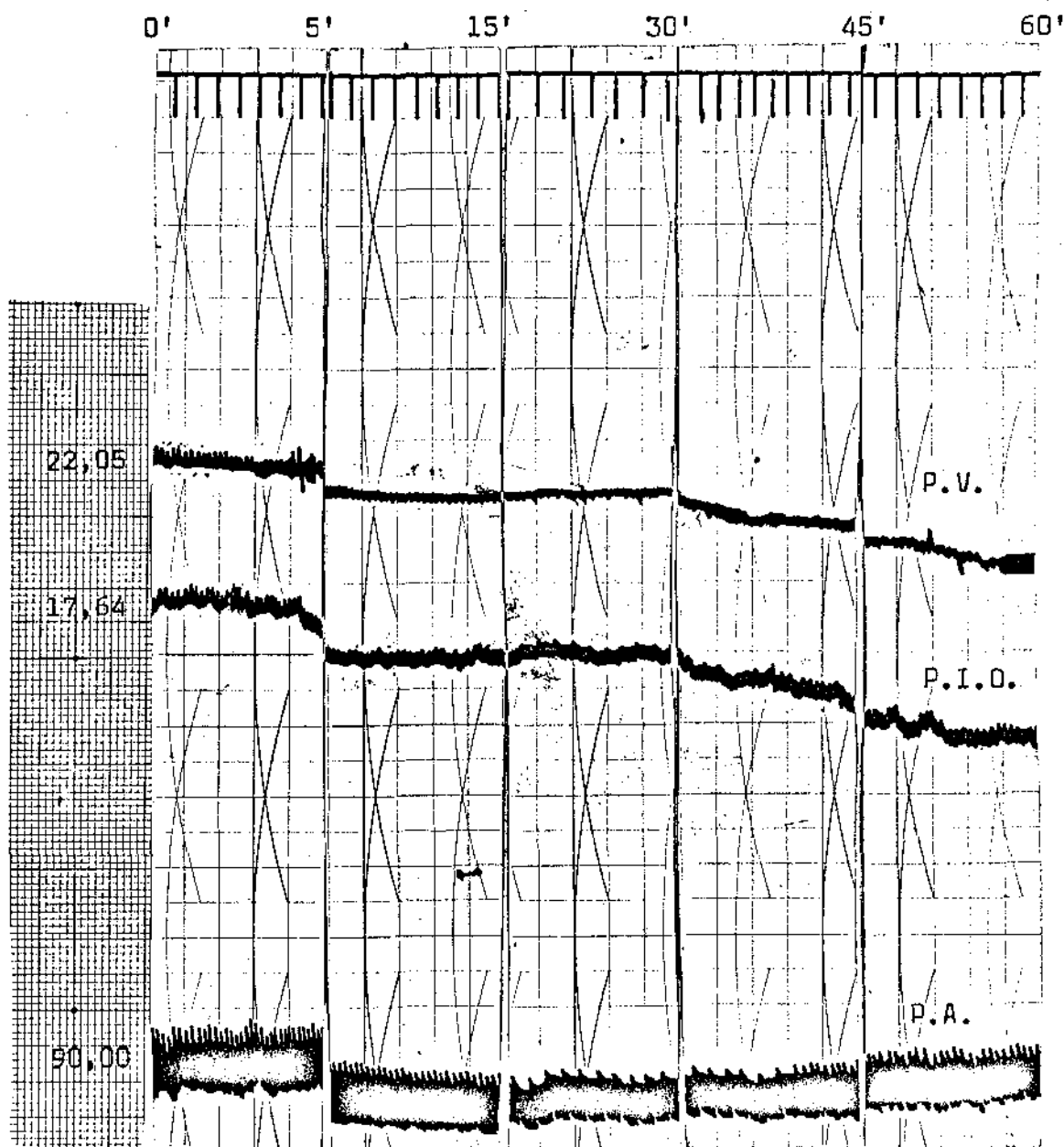
CÃO Nº 28 - 7 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 200 mg/kg de metampireno.

FIGURA XXIX



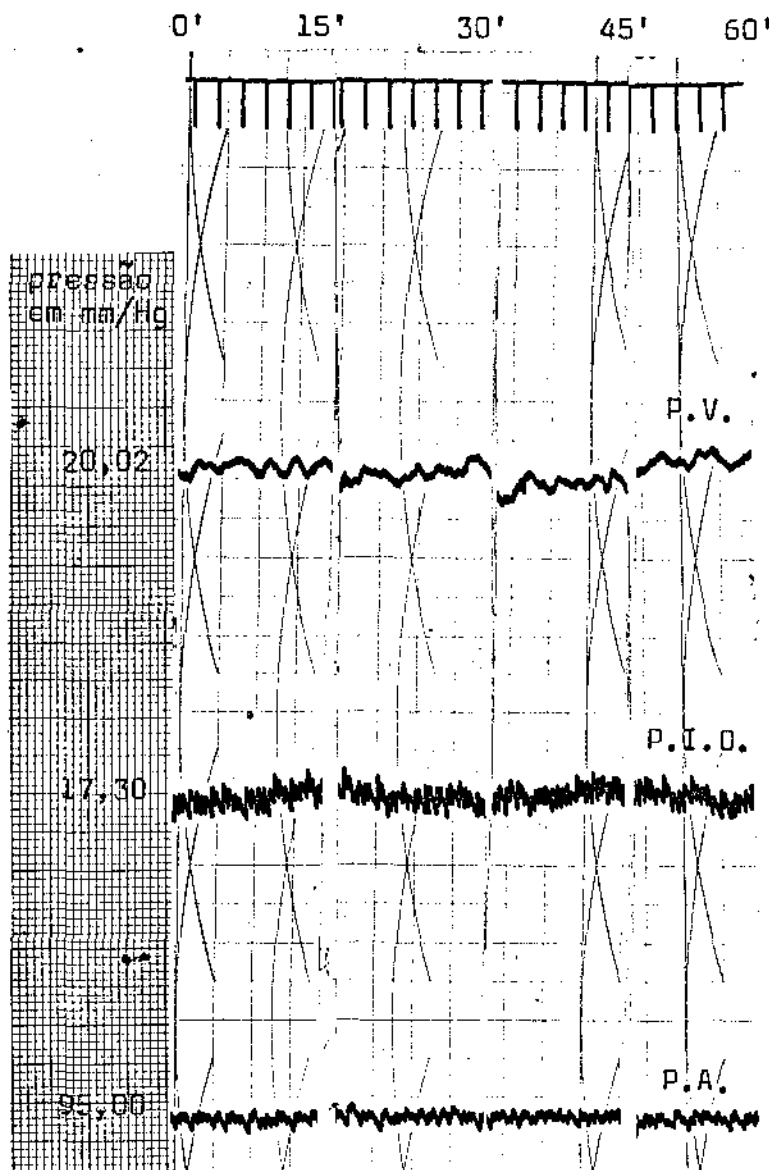
CÃO Nº 29 - 9 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 200 mg/kg de metampireno.

FIGURA XXX



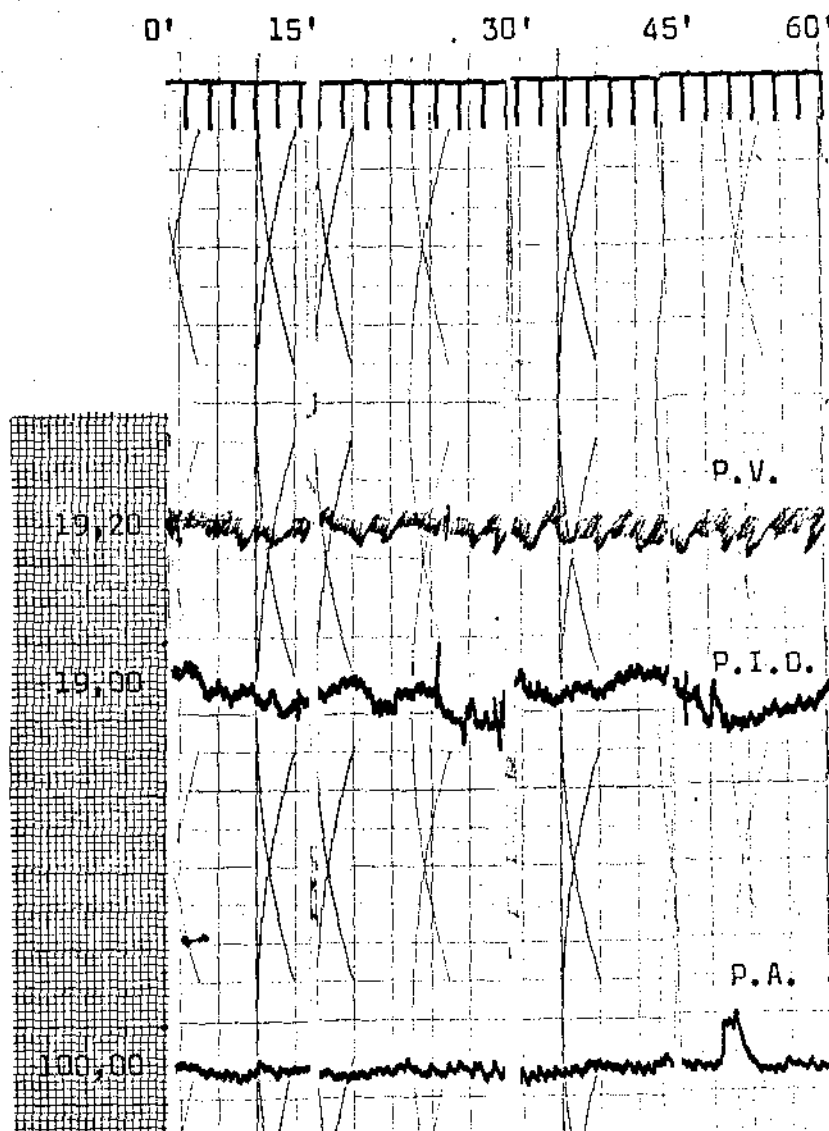
CÃO Nº 30 - 8,2 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 200 mg/kg de metampireno.

FIGURA XXXI



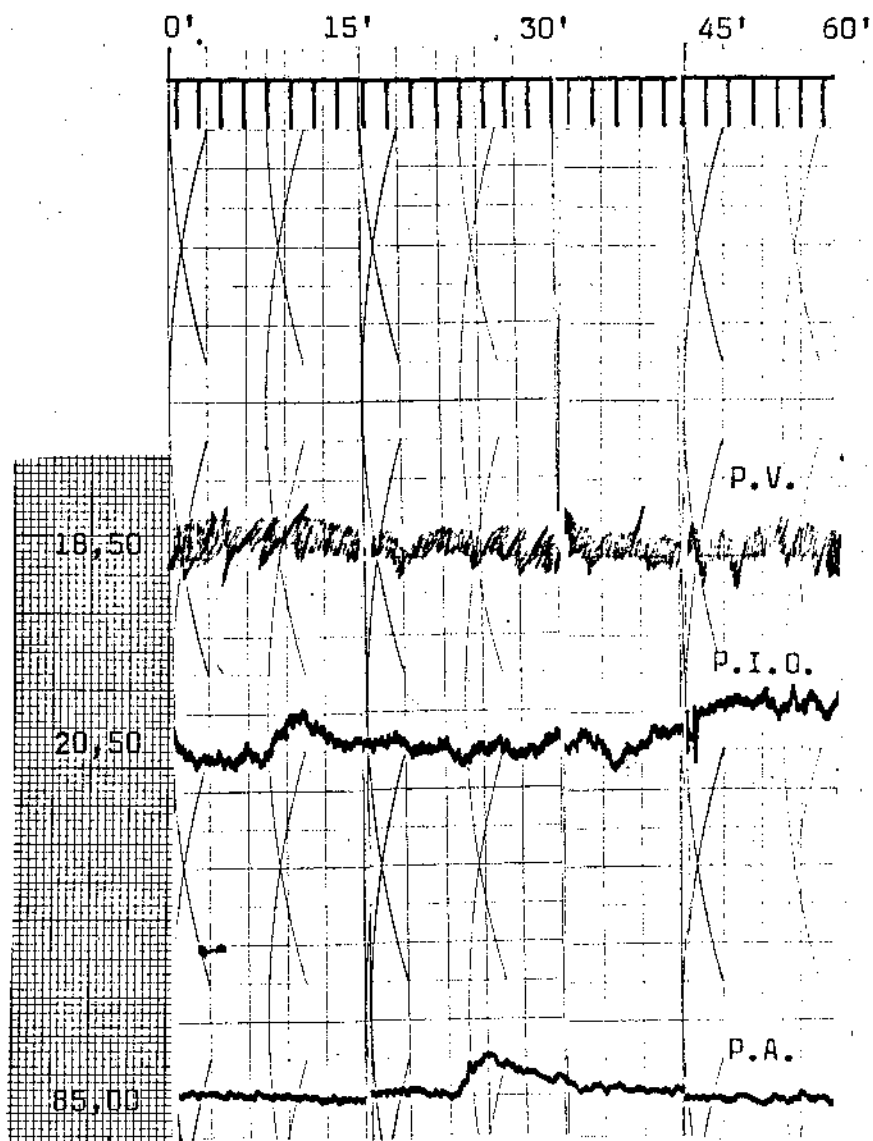
CÃO Nº 31 - 8 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 0,4 ml/kg de solução de sacarose a cento e três por cento.

FIGURA XXXII



CÃO Nº 32 - 7,5 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 0,4 ml/kg de solução de sacarose a cento e três por cento.

FIGURA XXXIII



CÃO Nº 33 - 9 kg - Anestesiado endovenosamente com o pentobarbital sódico (30 mg/kg). De cima para baixo, registro da pressão venosa (P.V.); registro da pressão intraocular (P.I.O.) e registro da pressão arterial (P.A.). Acima de cada quadro está assinalado o tempo (em minutos) decorrido após a injeção venosa de 0,4 ml/kg de solução de sacarose a cento e três por cento.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos demonstram que o metampireno é capaz de causar hipotensão ocular, sendo o efeito obtido direta e linearmente proporcional à dose utilizada. Com a dose de 50 mg/kg a hipotensão observada foi relativamente discreta, de cerca de 19 por cento, enquanto que com doses de 200 mg/kg a diminuição da pressão intraocular foi muito acentuada. Como a droga em estudo não causou nenhuma alteração apreciável na pressão arterial, pode-se afirmar não existir nenhuma correlação entre o efeito na tensão ocular e variações da pressão arterial. Em relação à pressão venosa, entretanto, foi observada nítida correspondência entre as suas variações e as da pressão intraocular. Tal correspondência sugere que a hipotensão ocular observada, deva-se originar de uma maior facilidade de escoamento do humor aquoso, decorrente da diminuição da pressão venosa. A diminuição da pressão venosa facilitaria a passagem do humor aquoso das vênulas do trabeculado reticular para a circulação venosa sistêmica.

Como o metampireno foi utilizado na concentração de 50 por cento (solução dotada de grande força osmótica), seria possível supor-se que a gênese da hipotensão ocular observada, constitui-se o fator osmótico. Entretanto, o volume de solução utilizada deve ter sido insuficiente para produzir efeitos decorrentes de sua osmolalidade, pois, volumes correspondentes de solução hipertônica de sacarose foram insuficientes para causar hipotensão ocular.

O metampireno é droga de baixa toxicidade e a incidência de efeitos colaterais indesejáveis é baixa (J.A.M.A. editorial, 1964; Sollero, 1965; Chaubal e Daftary, 1966 e Panday et al 1968) e seu uso clínico é muito difundido como eficaz analgésico e antipirético. O efeito hipotensor ocular, descrito no presente trabalho, associado às propriedades analgésicas da droga em estudo, sugerem a

utilização do metampireno na prática oftalmológica, como agente útil no tratamento de crises agudas de glaucoma. As doses utilizadas em cães são compatíveis com o uso em seres humanos. A dose de 50 mg/kg, que provocou diminuição da pressão intraocular em cerca de 19 por cento, em relação aos valores iniciais, correspondem, em um paciente com 50 quilos, a dose total de 2,5 g, isto é, uma ampola de 5 ml do produto comercial. Tal dose é perfeitamente compatível com o uso clínico e recomendada pelo laboratório que produz o preparado comercial de metampireno.

O metampireno não parece influenciar a formação do humor aquoso, pois não alterou de maneira significativa os teores dos íons sódio e potássio no plasma e no humor aquoso.

Houve estreita proporcionalidade e linearidade entre as doses de metampireno e os efeitos observados nas pressões venosa e intraocular. É de se salientar que a proporcionalidade foi direta com as doses utilizadas, ao contrário do comumente observado, em que os efeitos obtidos com drogas são proporcionais ao logarítmo de suas doses.

*

*

*

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

1 - No presente trabalho foi investigada a atividade do metampireno sobre as pressões intraocular (P.I.O.), arterial e venosa, em 33 cães anestesiados pelo pentobarbital sódico (30 mg/kg). Em outros 12 procedeu-se a determinação da concentração de sódio e potássio no humor aquoso e no plasma.

2 - O metampireno foi injetado por via venosa, em doses de 50 a 200 mg/kg e as experiências se prolongaram até 1 hora após a sua administração.

3 - O metampireno não alterou a pressão arterial. Causou diminuição significativa das pressões venosa e intraocular.

4 - A intensidade tanto da hipotensão ocular como da venosa foram diretamente proporcionais à dose utilizada. Foram estabelecidas as equações de regressão dose-efeito em relação à pressão arterial e venosa.

5 - O metampireno não causou alterações dos teores de sódio e potássio no humor aquoso e no plasma.

6 - O metampireno não causou modificações da pressão intraocular decorrentes de sua osmolalidade.

*

*

*

VII - S U M M A R Y

The action of varied doses (50 to 200 mg/kg) of methampyrone, on the arterial, venous and intraocular pressure of 33 dogs anesthetized with pentobarbital sodium (30 mg/kg) was measured during one hour after drug was given intravenously. Methampyrone influence on sodium and potassium concentration of the aqueous humor was determined on another lot of 12 dogs under the same conditions.

Progressive falls on the venous and ocular tensions were detected as a function of increased doses of the drug upper to the maximum dose used. On the other hand, variation on arterial pressure and intraocular pressure (as a function of osmolality) was not detected.

*

*

*

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BLOOMFIELD, S. & H. HAIMOVICI, 1950 - Effect of dibenamine in chronic simple glaucoma. Arch.Ophth., 43: 969-978.

- CALDEIRA, J.A.F., 1965 - Influência de hipnoanalgésicos na pressão intraocular do coelho. Arq. Bras. Oftalmologia, 28 (3 e 4) 79-149.

- CALDEIRA, J.A.F., L. RAMOS & A.O.RAMOS, 1968 - Influência de um derivado do Benzodiazepina na pressão intraocular do coelho. Apresentado no VIII Congresso de Oftalmologia. Vinha del Mar. Não publicado.

- CHAUBAL, S.D. & S.N. DAFTARY, 1966 - Spasmolytic and analgesic properties of novalgin in labour. J.Obstet. Gynaec. India - 16 (4): 1-4.

- CHRISTENSEN, L. & K.C.SWAN, 1949 - A drenergic blocking agents in the treatment of glaucoma. Tr.Am.Acad.Ophth. 53: 489-498.

- CLARK, W.B. & J.W. DUGGAN, 1951. The use of dibenamine in the treatment of acute congestive glaucoma. Am.J.Ophth, 34:535-542.

- DUKE-ELDER, S., 1968 - Enfermidades de los ojos, pp. 253-275, 15ª - ed. Editorial Interamericana S/A.

- GLOSTER, J. & D.P. GREAVES, 1957 - Effect of diencephalic stimulation upon intraocular pressure. Brit.J.Ophthal., 41: 513-532.

J.AMER. med. ASS., 1964 - Dipyrone-change of status and labeling. - Editorial 190 (11): 130-131.

LITH, G.H.M., 1963 - The influence of inhalation narcotics on the course of intraocular pressure in rabbits. Thesis Utrecht. In. Exc. Med. Ophthalmol., 1964, 18 (3): p. 3.

MAGORA, F. & V.J.COLLINS, 1962 - The influence of general anesthetic agents on intraocular pressure in man. A.M.A.Arch.Ophth. - 66: 806-811.

NERVELL, F.W., W.L. RIDGWAY & R.W.ZELLER, 1951 - The treatment of glaucoma with dibenamine. Am.J.Ophth. 34 (4): 527-535.

PANDAY, S.R., A.P.CHAUKAR, A.V.KANETKAR & P.K.SEN, 1968 - Use of novalgin in the relief of post operative pain in mayor tho racic and cardiovascular surgery. J.Postgrad.Med. 14 (3): 142-146.

PECZON, J.D. & W.M.GRANT, 1965 - Glaucoma, alcohol and intraocular pressure. Arch.Ophth. 73: 495-501.

RAMOS, L., 1964 - Hipotensão ocular produzida em coelho por derivados da fenotiazina. Tese para Concurso de Docência-Livre,- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 66 pp.

RAMOS, L. & A.O.RAMOS, 1965 - Phenothiazine derivatives and its effects on intraocular pressure. Apresentado no II Congresso Internacional de Farmacologia. México. Não publicado.

- RAMOS, L. & A.O. RAMOS, 1968 - Fall in the intraocular pressure produced by ethanol in the rabbit and the influence of nikethamide or pentylenetetrazol. Rev.Bras.Pesq.Med.Biol., 1 (1): 9-15.
- RAMOS, L., A.O.RAMOS e J.A.F.CALDEIRA, 1965 - Influence of viadril on the intraocular pressure of rabbits. Ophthalmologica - 150: 285-291.
- RAMOS, L., G.A.F.CALDEIRA & A.O.RAMOS, 1966 - Influence of reserpine on intraocular pressure. Apresentado no III Congresso - Internacional de Farmacologia. São Paulo. Não publicado.
- RAMOS, L., J.A.F. CALDEIRA & A.O.RAMOS, 1967a - Influence of chlorpromazine intracisternal injection on the intraocular pressure of the rabbit. Ophthalmologica, 153: 393-399.
- RAMOS, L., A.O. RAMOS & J.A.F. CALDEIRA, 1967b - Hipotensão ocular produzida por anticonvulsivos em coelhos. Arq. Bras. Oftalmologia, 30 (5): 221-228.
- RAMOS, L., A.O.RAMOS & J.A.F. CALDEIRA, 1967c - Action of antipretic-analgesic drugs on intraocular pressure in the rabbit. Med.Pharmacol. exp. 16: 350-354.
- RAMOS, L., A.O.RAMOS, J.A.F. CALDEIRA & R.M.MARQUES, 1968 - Influence of Intravenous anesthetics on the intraocular pressure of rabbits. Rev.Bras.Pesq.Med.Biol., 1 (5-6): 235-240.
- SOLLERO, L., 1965 - Parecer sobre o uso de preparados à base de piramido e dipirona. Hospital 68 (3): 9-15.

*

*

*