

DEPARTAMENTO DE TERAPEUTICA, FARMACOLOGIA E ARTE DE FORMULAR  
Diretor: Prof. Dr. Gabriel S. T. de Carvalho

INIBIÇÃO DO CLORIDRATO DE HISTAMINA  
PELO PIROGALOL EM ÚTERO  
VIRGEM DE COBALA

(HISTAMIN CHLORIDE INHIBITION BY PIROGALLOL ON VIRGIN  
UTERUS OF GUINEA-PIG)

F. V. DE CARVALHO  
Assistente

A ação da histamina foi primeiramente descrita e analisada por Dale e Laidlaw (cit. ROCHA e SILVA<sup>1</sup>) que a estudaram em diversos animais. A maneira geral pela qual responde o músculo liso à ação da histamina, é a contração, sendo esta mais intensa no intestino, útero e bronquíolos<sup>2</sup>.

Diversas têm sido as tentativas dos pesquisadores, no sentido de conseguir medicamentos que antagonizem os efeitos da histamina. A respeito disto, deve lembrar-se que muitos medicamentos utilizados como anti-histamínicos apresentam seu efeito em determinado setor, ao passo que agem muito pouco, ou mesmo nada, em outros.

Pode citar-se o exemplo do Benadril que inibe a ação da histamina no músculo liso, impede a formação do edema, bem como é utilizado contra reações alérgicas, especialmente dermatoses urticariformes, dermatites atípicas, reações penicilínicas e sulfonamídicas e algumas outras dermatites; no entanto, tem ação limitada contra a febre do feno, rinite vasomotora e asma<sup>3</sup>.

Muitas substâncias, como os aldeídos, formaldeído, acetaldeído, paraldeído, aldol e acetofenol, em baixa concentração, impedem a ação da histamina sobre o útero<sup>4</sup>.

Desde 1937 sabe-se pelos trabalhos de Bovet e Staub (cit. ROBSON<sup>5</sup>) que há ação definida anti-histamínica promovi-

da pelo éter fenólico, mas, que por ser tóxico, não é empregado como medicamento<sup>5</sup>.

Além destes, o fenol apresenta ação inibidora da histamina sobre útero e intestino de cobaia. A mesma ação é observada quando usado em inalação, por meio de aparelho atomizador, que inibe a contração dos bronquíolos, como consequência da injeção de histamina<sup>6</sup>.

Baseados nestes dados, propusemo-nos trabalhar com derivados fenólicos e entre eles, inicialmente, o pirogalol, para verificar a inibição da histamina.

#### MATERIAL UTILIZADO

Líquido perfusor de Dale<sup>7</sup>.

Solução de pirogalol a 1<sup>o</sup>/100 em líquido perfusor de Dale.

Solução aquosa de cloridrato de histamina a 1/400.000.

Útero de cobaia virgem.

Banho-maria.

Miógrafo registrados com estilete inscriteur frontal.

Oxigenação da peça com ar atmosférico.

Cilindro registrador.

Material cirúrgico.

#### TÉCNICA

Sacrifício do animal de experiência (cobaia) por contusão cerebral e logo em seguida, após colocá-la de cabeça para baixo, degolamento para sangria. Isto feito, procede-se à abertura da cavidade abdominal pela linha mediana do esterno ao púbis. Afastam-se os órgãos abdominais, com exceção do útero e bexiga, em direção cranial. Obtem-se, assim, o útero exposto, com os seus cornos aderidos à parede dorsal por baixo dos rins, como dois cordões brancos convergentes em direção caudal. Separa-se por dissecação as aderências e o ligamento largo do útero. Seccionam-se os cornos uterinos que são colocados em vidro de relógio contendo líquido perfusor de Dale a 38°C, e amarram-se as extremidades do corno a ser usado, com fios de linha. O corno excedente vai para a geladeira.

Uma das extremidades é amarrada por um fio de linha a um tubo de vidro recurvado, pelo qual se faz a oxigenação da peça, e a outra extremidade é ligada por outro fio de linha ao miógrafo registrador. Submerge-se esta preparação em copo perfusor, de 25 cm<sup>3</sup> de capacidades, que contenha líquido perfusor de Dale a 38°C.

### EXPERIMENTAÇÃO

Estando a peça submergida no líquido perfusor de Dale a 38°C, com oxigenação constante, espera-se de 5 a 10 minutos para obter-se relaxamento e ambientação da peça, devido às diversas manipulações pelas quais a mesma passou.

Quando o relaxamento se estabelece, encosta-se o miógrafo registrador frontalmente ao cilindro registrador enfumacado, pondo-se o mesmo em funcionamento com marcha lenta.

Espera-se pouco tempo, para se obter um gráfico-base representado por linha reta horizontal. Logo a seguir, coloca-se 1 cm<sup>3</sup> da solução aquosa a 1/400.000 de cloridrato de histamina e nota-se que a peça apresenta contração bem acentuada. É repetido este processo por duas ou três vezes até que se tenha contrações iguais. Lava-se a peça com o líquido perfusor de Dale a 38°C, por três ou quatro vezes, entre uma verificação e outra, até obter-se a igualdade das contrações à mesma quantidade em concentração e volume de cloridrato de histamina.

Deixando-se a peça em líquido perfusor de Dale a 38°C, espera-se pouco tempo. Coloca-se, então, após obter um traçado de uns 2 cm de comprimento, representado por uma linha reta horizontal, 1 cm<sup>3</sup> da solução aquosa de cloridrato de histamina a 1/400.000. Obtem-se como resposta imediata a contração do corno uterino.

Pára-se o cilindro registrador e lava-se a peça também por 3 ou 4 vezes com o líquido perfusor de Dale a 38°C, deixando-se a peça assim lavada em descanso por 10 minutos. Decorrido, este tempo, substitui-se o líquido perfusor de Dale a 38°C por solução milesimal de pirogalol em líquido perfusor de Dale, também a 38°C.

Coloca-se novamente o cilindro registrador em marcha e espera-se um tempo aproximado de 40 segundos. A seguir, coloca-se 1 cm<sup>3</sup> da solução aquosa a 1/400.000 de cloridrato de histamina. Verifica-se agora que a peça não responde à histamina, como o fez da primeira vez. Novamente pára-se o cilindro para que se faça nova lavagem da peça. Por lavagens sucessivas, 3 a 4 vai-se agora substituindo a solução milesimal de pirogalol em líquido de Dale, pelo líquido perfusor de Dale puro a 38°C, esperando-se 10 minutos para esta operação. Põe-se novamente o cilindro registrador em marcha. Decorrido um tempo de 30 segundos, coloca-se novamente 1 cm<sup>3</sup> da solução aquosa de cloridrato de histamina a 1/400.000. Verifica-se agora que a peça se contrai imediatamente da mesma maneira que na primeira verificação.

Fato semelhante já havia sido notado quanto à ação da sulfonamidas que atenuavam a contração uterina, quando em presença da histamina<sup>8</sup>, mas é preciso notar que o pesquisador trabalhou com sulfonamidas que na realidade apresentam radicais benzênicos, mas não com radicais fenólicos.

Poderia parecer que a ação do pirogalol não fôsse de inibição, mas sim de ação paralisadora da peça e desta maneira, qualquer que fôsse a substância colocada em presença dêle não teria resposta.

Isto realmente não acontece, pois, os vários fenóis (incluindo-se di e tri-fenóis), em pequena quantidade, não têm efeito sobre fibras musculares e fibras nervosas motoras, mas estimulam o aparelho nervo-motor periférico<sup>9</sup>.

#### SUMMARY

There is inhibition of the action of histamine to a 1<sup>o</sup>/100 solution of pyrogallol in Dale's solution.

There is new contraction of uterus when we change pyrogallol in Dale's solution by single Dale's solution.

#### AGRADECIMENTO

Ao Prof. Dr. José de Fatis Tabarelli Neto os nossos agradecimentos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) ROCHA e SILVA, M. — 1946 — Histamina e anafilaxia em suas relações com a patogenia das doenças alérgicas: 50. Edigraf, Ltda. — São Paulo
- 2) ROBSON, J. M. — KEELE, C. A. — 1951 — Recent Advances in Pharmacology: 61. London, J. & A. Churchill Ltda.
- 3) SOLMANN, T. — 1950 — A Manual of Pharmacology and its applications to Therapeutics and Toxicology: 422. 7th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co.
- 4) KENDALL, A. I. — 1950 — “in” (3)
- 5) ROBSON, J. M. — KEELE, C. A. — 1951 — Recent Advances in Pharmacology: 65, London, J. & Churchill Ltd.
- 6) BARROSO, C. — 1946 — “*O Hospital*”, 30(1): 221-45
- 7) HARRIS, D. T. — 1941 — Experimental Physiology for Medical Students: 285, 3rd ed. London, J. & Churchill
- 8) DE SOTO, F. F. — 1943 — *Ann. Inst. José Mutis.*, 2(2): 80
- 9) MIZUNO, T. — 1935 — *Fukuoka Acta Med.*, 28(4): 764 — “in” *Biol. Abst.* 11: 8616, 1937

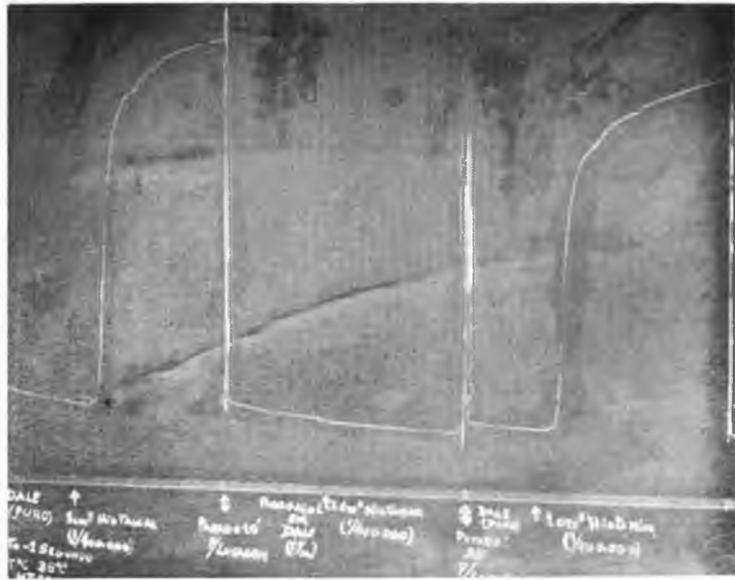


Fig. 1 — Gráfico demonstrativo da contração uterina durante a experimentação.