

DEPARTAMENTO DE TERAPEUTICA, FARMACOLOGIA E ARTE DE FORMULAR

Diretor: Prof. Dr. Fernando Varela de Carvalho

EFEITO DO HEXAMETÔNIO SÔBRE A MOTILIDADE DO
DUODENO DE CÃES PRÉ-TRATADOS PELA ATROPINA

(THE EFFECT OF HEXAMETHONIUM ON THE DUODENAL MOTILITY
OF DOGS PRÉ-TREATED BY ATROPINE)

FERNANDO VARELA DE CARVALHO
Prof. Catedrático

URBANO MORATO FERRAZ MEIRELLES
Instrutor

SÉRGIO DE MORAES
Instrutor

Substâncias, de estrutura química diversa, são capazes de, agindo nas células ganglionares, estabilizar a membrana pós-sináptica contra as ações da acetilcolina liberada pelas terminações pré-sinápticas, bloqueando a transmissão nos gânglios autonômicos sem modificar os potenciais de membrana da célula ganglionar. Dentre estas, existem compostos do amônio quaternário, aminas secundárias e aminas terciárias. Os derivados do amônio quaternário (BARLOW e ING, 1948; PATON e ZAIMIS, 1949) produzem interrupção da transmissão sináptica intra-ganglionar, ocupando sítios colinoceptivos sensíveis à acetilcolina neurogênica e a drogas estimulantes ganglionares como a nicotina, o tetrametilamônio e o dimetilfenil-piperazínio (TAKESHIGE e VOLLE, 1963; VOLLE e KOELLE, 1965). Estes receptores "nicotínicos" intra-ganglionares são bloqueados pelo hexametônio e drogas correlatas e não são afetados pela atropina (ECCLES e LIBET, 1961). Os receptores ativados pela acetilcolina neurogênica e bloqueados pelo hexametônio são considerados como o principal caminho na transmissão sináptica intra-ganglionar enquanto que os sítios sensíveis ao bloqueio pela atropina são considerados como "moderadores" da transmissão ganglionar (VOLLE e KOELLE, 1965). Os agentes bloqueadores ganglionares determinam redução do tônus e da motilidade do trato gastro-intestinal nos animais e no homem (NEGH e cols., 1949). Por outro lado, drogas estimulantes ganglionares como o dimetilfenil-piperazínio podem produzir contração intestinal mesmo quando o órgão se encontra sob ação do hexametônio, ocorrendo entretanto inversão em presença de hioscina (WHITNEY, 1965).

O presente trabalho visa determinar, "in situ", o comportamento do duodeno de cães atropinizados, frente a bloqueadores ganglionares derivados do amônio quaternário (hexametônio, tetracetilamônio e clorisondamina) e um derivado do sulfônio (canfosulfonato de trimetafano).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 14 cães, de ambos os sexos, anestesiados pelo "Pentobarbital sódico" em solução a 3%, na dose de 30 mg/kg, por via venosa. Os animais foram traqueostomizados e preparados para registro da pressão arterial carotídea com manômetro de mercúrio tipo Ludwig. Após laparotomia mediana, com incisão longitudinal pré-umbilical, foi isolado um segmento duodenal e nele introduzido um balão parcialmente inflado com água, ligado a um tambor de Marey para registro das contrações. A veia femoral foi canulizada para introdução de drogas nas seguintes doses:

Cloreto de Acetilcolina — 0,02 mg/Kg

Brometo de Hexametônio — 1 mg/Kg

Cloreto de Tetracetilamônio — 10 mg/Kg

Cloreto de Clorisondamina — 1 mg/Kg

Canfosulfonato de Trimetafano — 1 mg/Kg

Sulfato de Atropina — 2,5 mg/Kg

RESULTADOS

Após abolição dos efeitos muscarínicos da acetilcolina pela prévia atropinização, procedeu-se a administração dos vários bloqueadores ganglionares. A injeção de hexametônio determinou reversão do efeito antimuscarínico da atropina, ocorrendo, em todos os casos recuperação do tônus e da motilidade intestinais (fig. I), enquanto que no aparelho cardiovascular os efeitos característicos de ambas as drogas não foi modificado. De todos os bloqueadores ganglionares utilizados, somente o hexametônio permitiu tal constatação, enquanto que os demais mantiveram suas ações típicas quer sobre o aparelho cardiovascular quer sobre o segmento intestinal estudado (fig. II).

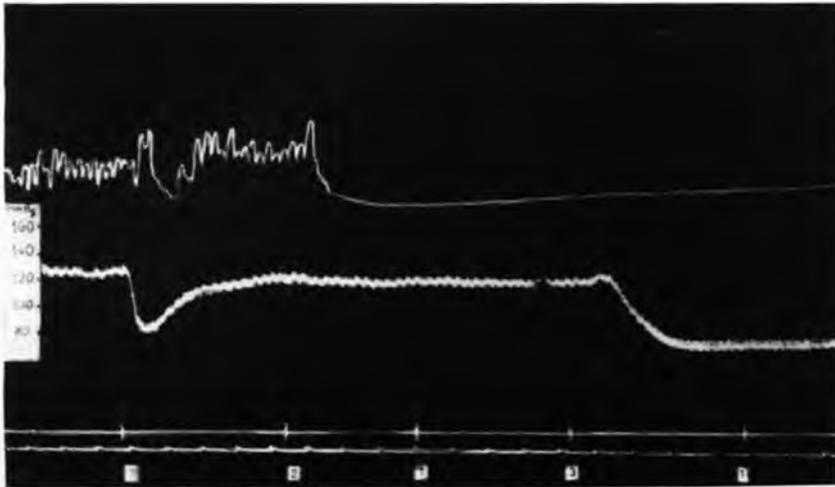


Fig. 1 — Cão macho — 12 kg; de cima para baixo: registro da motilidade intestinal; registro da pressão arterial carotídea; linha de pressão zero e sinal indicativo do momento das injeções: 1 — Acetilcolina, 0,02 mg/kg. 2 — Atropina 2,5 mg/kg. 3 — Canfosulfonato de trimetafano 1 mg/kg. Linha de tempo — 15 segundos.

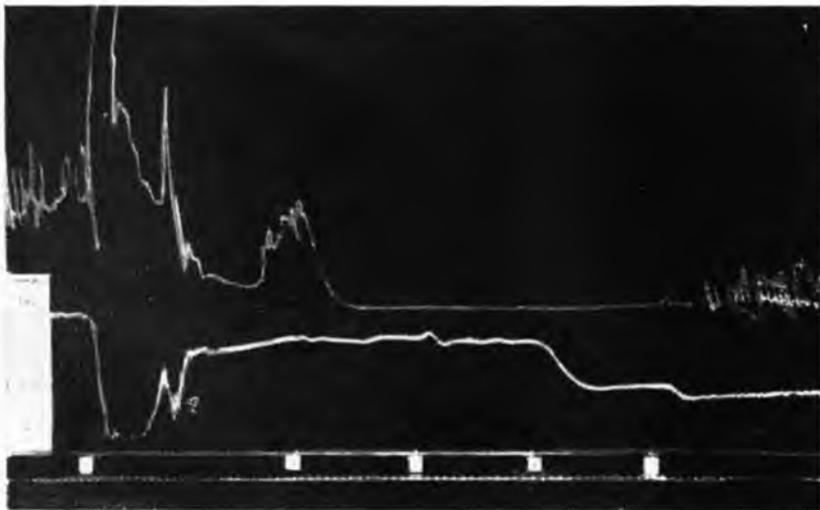


Fig. 2 — Cão macho — 11 kg; de cima para baixo: registro da motilidade intestinal; registro da pressão arterial carotídea; linha de pressão zero e sinal indicativo do momento das injeções: 1 — Acetilcolina — 0,02 mg/kg. 2 — Atropina 2,5 mg/kg. 3 — Brometo de hexametônio 1 mg/kg. Linha de tempo — 5 segundos.

DISCUSSÃO

O conceito de múltiplos sítios heterogêneos colinoceptivos envolvidos na transmissão ganglionar tem servido como base para o entendimento das ações de drogas sobre os gânglios autonômicos. Os efeitos observados no intestino "in situ", pela administração de bloqueadores ganglionares, devem-se à ação destas drogas sobre os gânglios autonômicos, ocorrendo relaxamento, em função da predominância do controle adrenérgico sobre o colinérgico. Dos bloqueadores ganglionares utilizados somente o hexametônio parece inibir especificamente o principal caminho envolvido na transmissão do impulso pela sinapse ganglionar. A atropina, na dose utilizada, não produz efeitos de bloqueio secundário de sítios colinoceptivos ganglionares. A redução do tônus e da motilidade decorrem de sua ação antimuscarínica.

A estimulação vagal em animais atropinizados pode determinar inibição do trato gastro-intestinal pelo estímulo de células simpáticas (AMBACHE, 1951). Com o bloqueio do principal caminho da transmissão sináptica ganglionar pelo hexametônio, o impulso tramitaria por um trajeto de alternativa, originando descargas pós-ganglionares não afetadas pela atropina. Uma segunda hipótese envolveria o bloqueio dos sítios colinoceptivos principais nos gânglios simpáticos, determinando diminuição da influência inibidora simpática sobre o trato gastro-intestinal. Sobre a pressão arterial, o efeito do hexametônio não se revela, provavelmente pelo discreto significado fisiológico da inervação parassimpática do leito vascular.

RESUMO

O comportamento do duodeno de cães anestesiados e atropinizados, frente a diversos bloqueadores ganglionares, foi estudado "in situ". Somente o hexametônio determinou restauração do tônus e da motilidade intestinais. Duas hipóteses são propostas: 1) — A inibição pelo hexametônio do principal sítio colinoceptivo ganglionar poderia dirigir a passagem do impulso pré-sináptico por caminhos alternativos, originando-se impulsos pós-ganglionares não bloqueados pela atropina e restaurando-se assim o controle colinérgico do trato intestinal. 2) — A inibição do principal caminho da transmissão em gânglios autonômicos simpáticos poderia determinar o bloqueio da predominância do controle adrenérgico, restaurando-se o equilíbrio autonômico rompido pela atropinização.

SUMMARY

The authors studied the behavior of duodenum in atropinized dogs, "in situ", under the effects of ganglionic blocking drugs. Only Hexamethonium restores the tonus and the motility of the small intestine segment studied. Two explanations were proposed: 1 — Hexamethonium inhibits the "main" ganglionic colinoceptive site and determines that the pre-synaptic impulses pass through an alternate pathway of transmission, not blocked by Atropine, and restores the cholinergic control in the intestinal tract. 2 — The inhibition of the "main" pathway of transmission in sympathetic autonomic ganglia elicits the absence of the sympathetic preponderance and restores the equilibrium broken by the previous administration of Atropine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMBACHE, N. — 1951 — "Unmasking, after cholinergic paralysis by botulinum toxin, of a reversed action of nicotine on the mammalian intestine, revealing the probable presence of local inhibitory ganglion cells in the enteric plexuses". *Brit. J. Pharmacol.*, 6: 51.
- BARLOW, R. B. & ING, H. R. — 1948 — "Curare-like action of polymethylene bis-quaternary ammonium salts". *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 3: 298.
- ECCLES, R. M. & LIBET, B. — 1961 — "Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia". *J. Physiol. (Lond.)* 157: 484.
- NELIGH, R. B.; HOLT, J. F.; LYONS, R. H.; HOOBLER, S. W. & MOE, G. K. — 1949 — "Effects of tetraethylammonium chloride on the human gastrointestinal tract". *Gastroenterology*, 12: 275.
- PATON, W. D. M. & ZAIMIS, J. E. — 1949 — "The pharmacological actions of polymethylene bis-sumethylammonium salts". *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 4: 381.
- TAKESHIGE, C. & VOLLE, R. L. — 1963 — "Asynchronous post-ganglionic firing from the cat superior cervical sympathetic ganglia treated with neostigmine". *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 20: 214.
- VOLLE, R. L. & KOELLE, G. B. — 1965 — "In" *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 3rd ed., Goodman, L. S. and Gilman, A. McMillan Co., New York, pg. 579-580.
- WHITNEY, B. — 1965 — "A preliminary investigation of the pharmacology of longitudinal muscle strips from human isolated jejunum". *J. Pharm. Pharmacol.*, 17: 465.