

CONSIDERAÇÕES SÔBRE O MECANISMO DE AÇÃO DO ETILADRIANOL

DR. DANILO FREIRE DUARTE, E. A. (*)

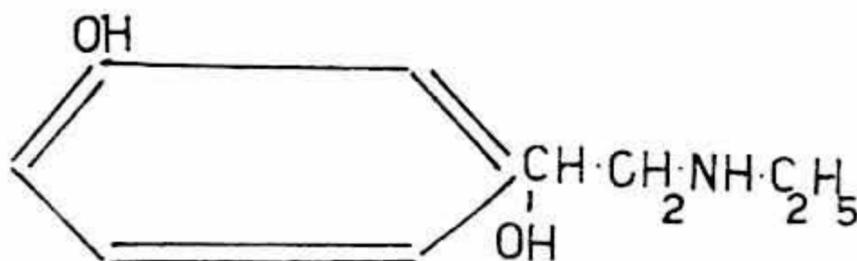
DRA. MARIANGELA CAVALLAZZI (**)

AP 2609

Os autores estudam o efeito vasopressor do Etiladrianol em cães sob a ação de Bloqueadores Adrenérgicos e de substâncias que interferem com a liberação do Neurotransmissor Adrenérgico. Estudam também o seu efeito sôbre a contratilidade do coração isolado de rã.

Face aos resultados obtidos, concluem que este simpatomimético tem uma ação predominantemente direta ativando Alfa e Beta receptores.

Entre as substâncias simpatomiméticas, com propriedades vasopressoras, foi introduzida em nosso País, em data relativamente recente, o ETILADRIANOL, que apresenta a seguinte fórmula estrutural:



Baseados na sua configuração química, podemos suspeitar que esta substância figura entre as aminas adrenérgicas de ação predominantemente direta, por se tratar de uma fenolamina com o carbono Beta hidroxilado. (5).

É provável que não exerça ação excitante sôbre o S.N.C., uma vez que o carbono Alfa, da cadeia intermediária, não se apresenta metilado. (6).

(*) Assistente da Cadeira de Farmacologia e Terapêutica Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Santa Catarina.

(**) Estagiária Bolsista da Cadeira de Farmacologia e Terapêutica Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Santa Catarina.

A presença do radical etil, substituindo um dos hidrogênios do grupo amina, permite admitir uma atividade Beta agonista. ⁽⁹⁾.

A eficiência do Etiladrianol na profilaxia e no tratamento da hipotensão na raquianestesia já foi confirmada em estudo clínico ⁽¹⁾, tendo sido também constatado, em estudo experimental, que esta substância não apresenta taquifilaxia. ⁽³⁾.

Este trabalho tem por objetivo estudar o efeito desta amina adrenérgica sobre a pressão arterial de cães e sobre o coração isolado de rã visando, em especial, classificá-la entre os simpatomiméticos de ação direta ou de ação indireta.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos, em nossas experiências, 11 cães anestesiados pelo Pentobarbital Sódico, na dose inicial de 30 mg/Kg.

Em todos os cães a artéria femural foi dissecada e canulada para o registro das variações tensicnais, inscritas em papel enfumaçado, através de um manômetro de mercúrio.

A veia safena foi também dissecada, sendo utilizada para a administração das diversas substâncias, através de um cateter de polietileno.

Nas experiências em que se fez necessário ocluir as caróticas, procedemos a disseção do feixe vasculo nervoso do pescoço, isolando-se as referidas artérias.

Adrenalina e Noradrenalina foram administradas em todos os cães, nas doses de 2 mcg/Kg e 1 mcg/Kg respectivamente.

Utilizamos o Etiladrianol na dose de 100 mcg/Kg.

Todos os fármacos foram administrados por via venosa. Os animais foram divididos em 3 grupos:

I Grupo: 3 cães — Após a injeção de Adrenalina, Noradrenalina e Etiladrianol para a obtenção das curvas padrões administramos 1 mg/Kg de Ioimbina. Reinjetamos, então, as aminas adrenérgicas e a seguir, Pronetalol na dose de 10 mg/K repetindo-se, pouco depois, a série dos simpatomiméticos.

II Grupo: 4 cães. — Obtidas as curvas padrões injetamos 0,5 mg/K de Reserpina. A ferida operatória foi saturada e o cão reconduzido ao biotério. Após 24 horas foi o animal novamente preparado para o registro de P. A. injetando-se, en-

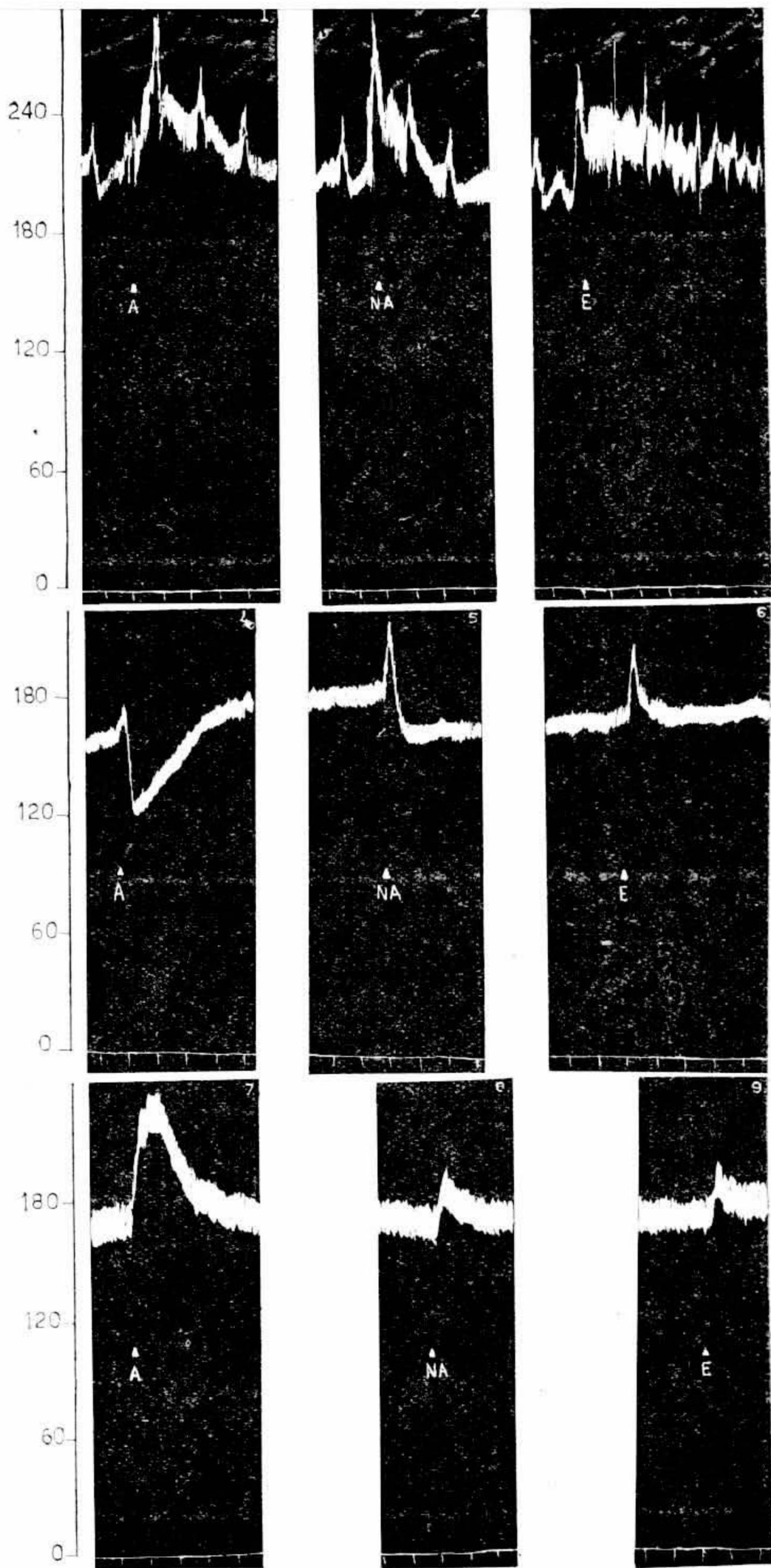


FIGURA I

CÃO — REGISTRO DE P A.

- | | | |
|--------------|-----------------|------------|
| A | — Adrenalina | 2 mcg/Kg |
| NA | — Noradrenalina | 1 mcg/Kg |
| E | — Etiladrianol | 100 mcg/Kg |
| Entre 3 e 4, | Ioimbina | 1 mg/Kg |
| Entre 6 e 7, | Pronetalol | 10 mg/Kg |

Tempo 60 segundos

tão, as substâncias utilizadas neste estudo, na mesma sequência.

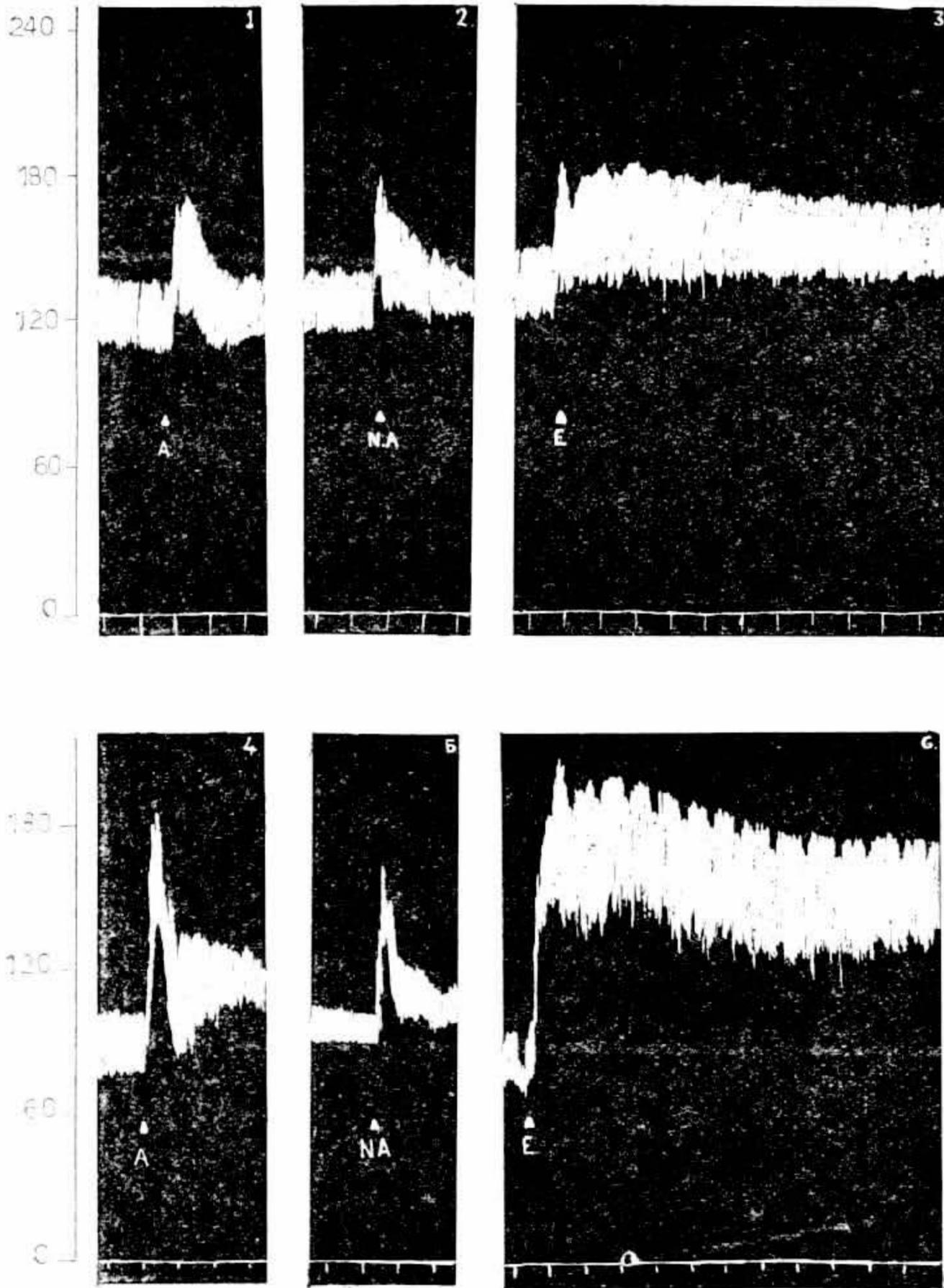


FIGURA II

CÃO — REGISTRO DE P.A.

A — Adrenalina 2 mcg/Kg
 NA — Noradrenalina 1 mcg/Kg
 E — Etiladrianol 100 mcg/Kg

Entre 3 e 4, Reserpina 0.5 mg/Kg

Tempo 60 segundos

III Grupo: 4 cães — A experiência foi iniciada com oclusão das carótidas administrando-se, a seguir, as aminas adrenérgicas. Obtido o traçado padrão injetamos Guanetidina na dose de 10 mg/Kg e repetimos a oclusão das carótidas e a série dos simpatomiméticos.

Realizamos, ainda, 4 experiências em coração isolado de rã utilizando a técnica de Straub. Adrenalina na dose de 1 mcg e Etiladrianol na dose de 20 mcg foram introduzidas no líquido de perfusão.

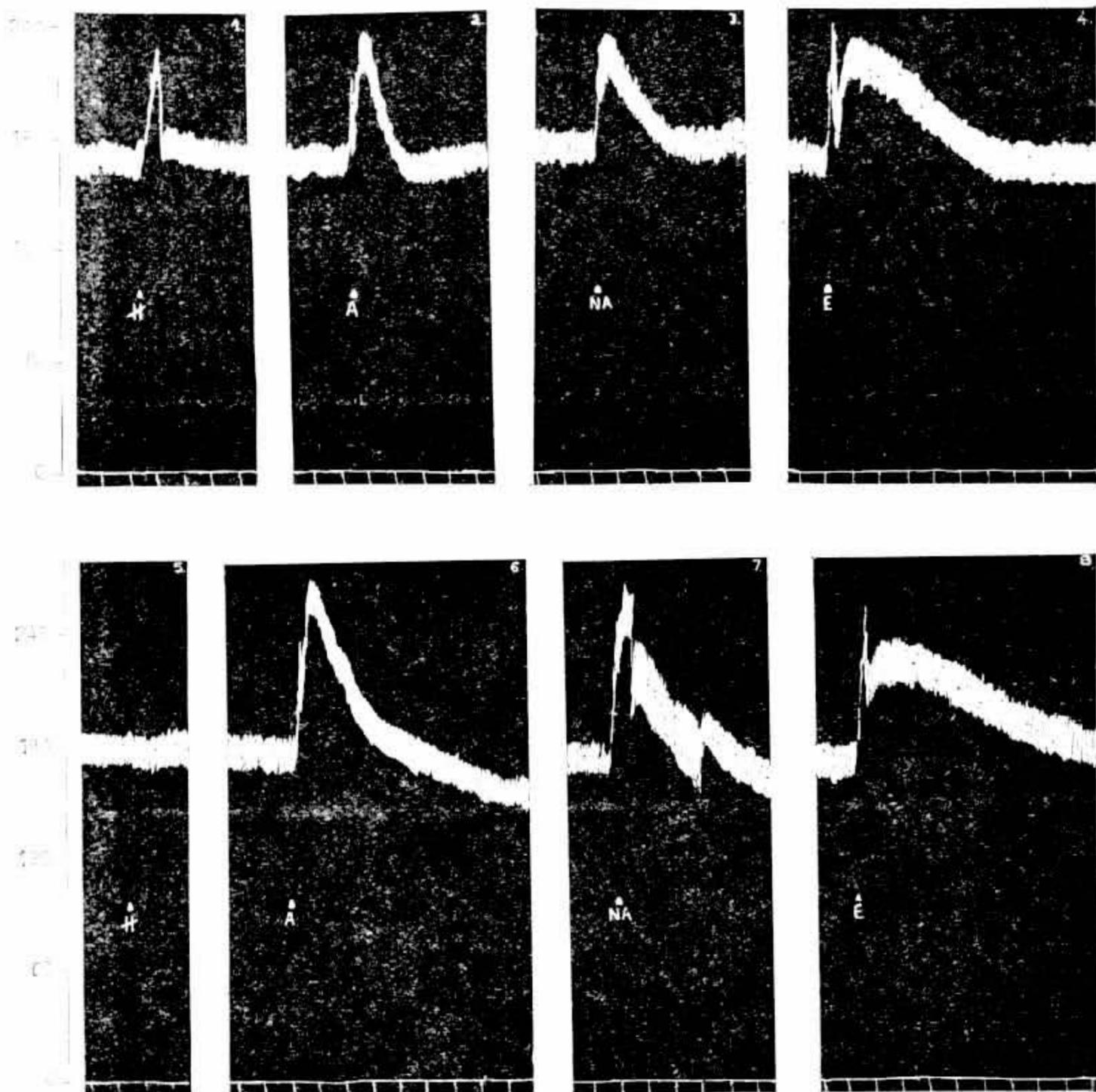


FIGURA III

CÃO — REGISTRO DE P. A.

- Oclusão das carótidas
 A — Adrenalina 2 mcg/Kg
 NA — Noradrenalina 1 mcg/Kg
 E — Etiladrianol 100 mcg/Kg
 Entre 4 e 5, Guanetidina 10 mg/Kg

Tempo 60 segundos

RESULTADOS

Nos cães do I Grupo, após a administração de Ioimbina, obtivemos inversão de ação da Adrenalina constatando-se, deste modo, um bloqueio dos receptores Alfa adrenérgicos. As respostas pressoras à Noradrenalina e ao Etiladrianol foram sensivelmente reduzidas. Depois da injeção de Prone-talol, bloqueador Beta adrenérgico, observamos "desinver-são" da resposta à Adrenalina, enquanto que a hipertensão gerada pelo Etiladrianol, ainda que não totalmente bloquea-da, apresentou-se mais reduzida que após o bloqueio Alfa. (Figura I).

Nos cães do II Grupo observamos uma exacerbação da resposta pressora ao Eti'adrianol, pós reserpinacão, à seme-lhança do que ocorreu com a Adrenalina e Noradrenalina. (Figura II).

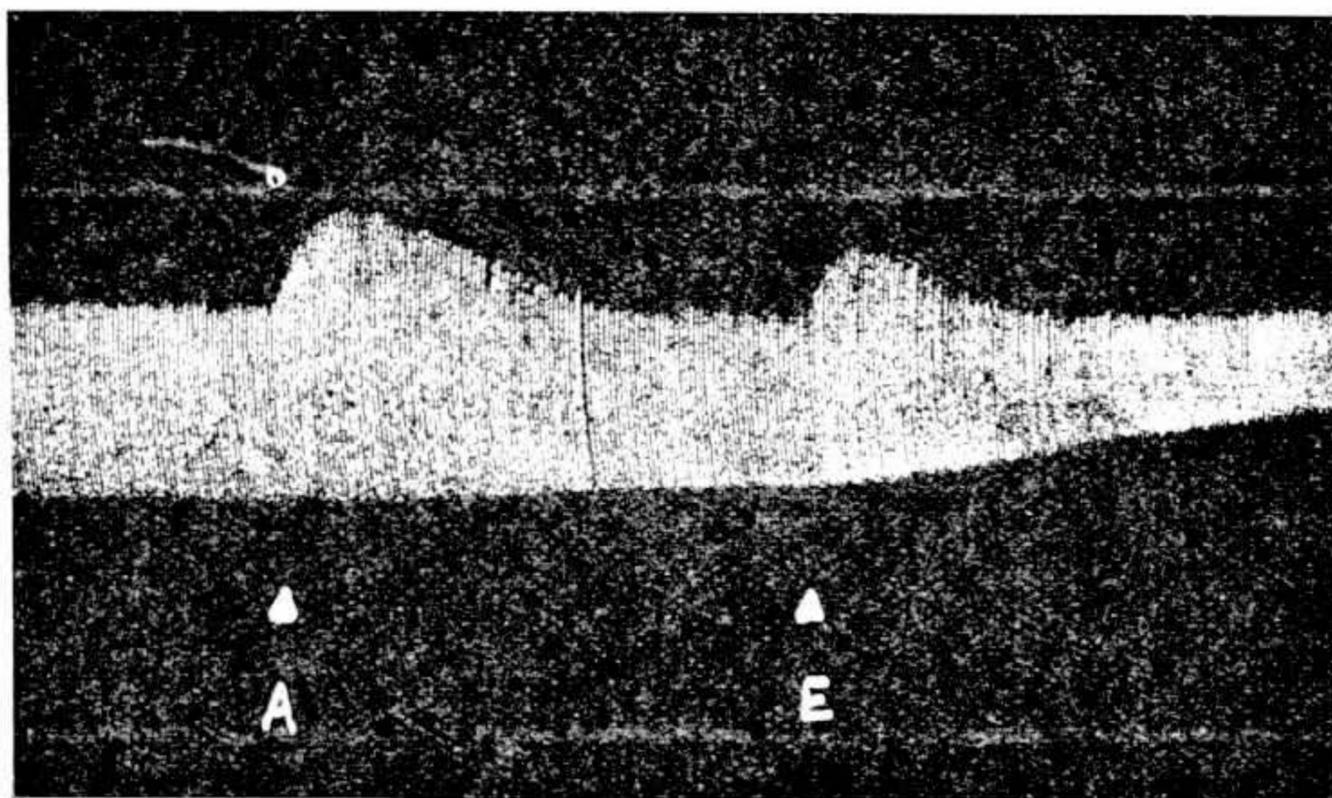


FIGURA IV

CORACÃO ISOLADO DE RÃ

E — Etiladrianol 20 mcg
A — Adrenalina 1 mcg

Nos cães do III Grupo, submetidos à ação da Guaneti-dina, constatamos o desaparecimento da hipertensão gerada pela oclusão das carótidas e paralelamente um aumento do efeito pressor, quer da Adrenalina e da Noradrenalina, quer do Etiladrianol. (Figura III).

No coração isolado de rã constatamos um aumento da força contrátil do miocárdio, pouco inferior aquêlo obtido com 1 mcg de Adrenalina. (Figura IV).

DISCUSSÃO

A modificação da hiperpirose gerada pelo Etiladrianol, após o emprêgo de Alfa e Beta bloqueadores adrenérgicos, leva-nos a aceitar o ponto de vista de que esta substância exerce sua ação ativando direta ou indiretamente os receptores adrenérgicos.

A redução da resposta pressora nos animais sob a ação de Ioimbina, semelhante àquela observada com a Noradrenalina, identifica uma ativação dos receptores Alfa.

A administração de Pronetalol, determinando um bloqueio ainda mais acentuado da hipertensão produzida pelo Etiladrianol, aponta uma participação dos receptores Beta no mecanismo de ação desta substância.

Este fato parece confirmado, pelo menos no que diz respeito aos receptores adrenérgicos do miocárdio, uma vez que o Etiladrianol aumenta a fôrça contrátil do coração isolado de rã.

Visando situar o simpatomimético em estudo entre os de ação predominantemente direta ou indireta, decidimos realizar experiências em cães sob a ação de substâncias que interferem com a liberação do neuromediador adrenérgico.

O emprêgo de Reserpina, substância que depleta o neuro-hormônio adrenérgico, com o objetivo de analisar o comportamento de simpatomiméticos, é freqüente. (2, 4, 7).

A guanetidina também tem sido utilizada em experiências agudas, com a mesma finalidade. (8).

Nos animais reserpinados, o Etiladrianol não teve o seu efeito pressor bloqueado observando-se, ao contrário, uma exaltação, a exemplo do que ocorre com a Adrenalina e Noradrenalina.

Nas experiências em que utilizamos Guanetidina, a hipertensão produzida pelo Etiladrianol não sofreu redução significativa.

Face a êstes resultados parece-nos lícito supor que o Etiladrianol é uma amina adrenérgica de ação predominantemente direta com atividade Alfa e Beta agonista.

Extrapolando para a clínica os resultados experimentais, podemos esperar que êste simpatomimético tenha a sua atividade vasopressora mantida e até mesmo exaltada nos pacientes que estão sob a ação de substâncias que, de alguma maneira, interferem com o mecanismo de liberação da Noradrenalina.

É de supor igualmente, que ela seja de utilidade quando se deseje empregar um vasopressor que também exerça atividade inotrópica.

As seguintes substâncias foram utilizadas:

Etiladrianol	Boehringer-Ingelheim
Adrenalina	Parke Davis
Noradrenalina	Winthrop
Ioimbina	Merck
Pronetalol	Imperial Chemical
Reserpina	Ciba
Guanetidina	Ciba

SUMMARY

The authors studied, in dogs, the vasopressor effects of Etiladrianol following adrenergic blocking agents and drugs which interferes with chemical mediation at postganglionic nerve ending.

They also study the effect of this substance on the contractile force of a perfused frog heart.

On the basis of this study, the Etiladrianol can be classified as a directly acting sympathomimetic amine with Alpha and Beta stimulating effect.

REFERÊNCIAS

1. Agosto, F. M. — O Uso do Cloridrato de DL₁ (3 Hidroxifenil) — 1 Hidroxi — 2 — Etilaminoetano, como profilático das hipotensões em anestesia; Rev. Bras. Anest., 14:37-44, 1964.
2. Burn, J. H., Rand, M. J. — The Action of Sympathomimetic Amines in animals treated with Reserpine; The Journal of Physiology, 144:314-336, 1958.
3. Duarte, D. F., Sell, A. B., Richter, L. R. — Contribuição ao Estudo da Taquifilaxia em Vasopressores; Rev. Bras. Anest., 16:258-267, 1966.
4. Eger, E. I., Hamilton, W. K. — The Effect of Reserpine on the Action of Various Vasopressors; Anesthesiology, 20:641-645, 1959.
5. Fleckenstein, A., Burn, J. H. — The Effect of Denervation on the Action of Sympathomimetic Amines on the Nictitating Membrane; Br. J. Pharmacol., 8:69-78, 1953.
6. Mathewson, H. S. — Structural Forms of Anesthetic Compounds; Springfield — Illinois; Charles C. Thomas, 1961.
7. Maxwell, R. A., Povalsky, H., Plummer, A. J. — A Differential Effect of Reserpine on Pressor Amine Activity and its Relationship to other Agents Producing this Effects; J. Pharmacol. Exp. Ther., 125:178-183, 1959.
8. Page, I. A., Dustan, H. P. — A New Potent Antihypertensive Drug; JAMA, 170:1265-1271, 1959.
9. Siegmund, O. H., Granger, H. H., Lands, A. M. — The Bronchodilator Action of Compounds Structurally Related to Epinephrine; J. Pharmacol. Exp. Ther., 90:254-259, 1947.

DR. DANILO F. DUARTE
Rua Luís Delfino, 15
Florianópolis — SC.