
**ATIVIDADE DILATADORA DA 1-HEXIL-3,7-DIMETILXANTINA
SÔBRE OS VASOS PIAIS**

ARMANDO OCTAVIO RAMOS *

OCTAVIO SLEMER **

PEDRO CARLOS BISSETTI **

SYLVIO SARAIVA ***

LAONE RAMOS *

A atividade vascular das xantinas e de seus derivados tem sido largamente observada e foi revista recentemente por Quevauviller⁷. Um nôvo derivado xântico, a 1-hexil-3,7-dimetilxantina (HeT), foi estudado farmacologicamente por Cugurra e Echinard-Garin¹, os quais verificaram, pela administração venosa de 1 a 10 mg/kg da substância no cão, efeito hipotensor e aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

No presente trabalho procura-se investigar os efeitos da 1-hexil-3,7-dimetilxantina, administrada pela via oral, sôbre os vasos piais e sôbre a pressão arterial do cão.

MATERIAL E MÉTODO

Em cães preparados para o registro da pressão arterial sistêmica mediante manômetro de mercúrio ligado à artéria carótida estudou-se o comportamento dos vasos piais após a administração, por sonda oral, da substância em estudo em animais mantidos em jejum por 24 horas. A anestesia foi feita com pentobarbital sódico, na dosagem de 30 mg/kg, por via endovenosa.

Para o estudo dos vasos piais utilizou-se o método proposto por Forbes⁴, que consiste na visualização direta dêstes após trepanação. Os animais foram imobilizados em decúbito ventral, com a cabeça em torção lateral, fixada por uma morsa de Czernak. O ato cirúrgico obedeceu à técnica utilizada por Melaragno⁵: incisão sagital cêrca de 2 cm para fora da linha mediana; após hemostasia, a pele e planos subjacentes eram rebatidos lateralmente. Seguiu-se trepanação do osso temporal, com abertura de janela com cêrca de 2 cm de diâmetro; o sangramento, quando havia, era contido por "Gelfoam"; abertura da dura-máter através de perfuração com agulha e elevação desta no centro do campo operatório, seguida de incisão

Trabalho do Departamento de Farmacologia (Prof. C. E. Corbett) e da Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa) da Fac. Med. da Univ. de São Paulo: * Assistentes e ** Técnicos do Departamento de Farmacologia; *** Médico-assistente da Clínica Neurológica.

em cruz com tesoura até o rebordo do osso, após o que era rebatida para visualização dos vasos piais e da superfície cortical; o campo operatório era lavado com soro fisiológico tantas vezes quantas necessárias, não se manifestando, com este processo, qualquer alteração no calibre dos vasos piais, fato comprovado pela observação direta e pela comparação de fotografias sucessivas precedendo a injeção da substância em estudo, confirmando-se, assim, as observações de Melaragno.

O campo operatório era fotografado antes e após a administração da substância em estudo; tanto o momento da administração da droga, como os da obtenção das fotografias, eram registrados. A máquina fotográfica era adaptada a uma das oculares de um microscópio estereoscópico; a outra ocular era usada para focalizar o campo operatório. A ampliação dos calibres foi de 46 vezes: 20 pelo microscópio e 2,3 na obtenção da cópia fotográfica.

Com a técnica de Forbes⁴ é possível a distinção entre artérias e veias, principalmente pela diferença de coloração. Esta pode ser observada nas fotografias em branco e preto; as veias se apresentam mais escuras e de contornos esmaecidos, ao passo que as artérias são mais claras e com limites bastante nítidos. As artérias foram medidas com auxílio de um triângulo isósceles de 1 cm de base por 40 cm de altura, desenhado em uma lâmina transparente (ábaco). Esse triângulo tem a propriedade de, dividindo-se sua altura em segmentos cujo valor seja igual à centésima parte desta, ou seja, 4 milímetros cada um, possibilitar a obtenção da diferença de 0,1 mm entre as bases consecutivas dos triângulos formados, traçando-se em cada divisão desta altura linhas paralelas à base do primeiro triângulo. As medidas, em todas as fotografias de cada experiência, eram repetidas 6 vezes, sendo registrada a sua média aritmética. Esses valores foram multiplicados por 100 para facilitar os cálculos estatísticos. Assinale-se, portanto, que será necessário dividir por 4,6 os dados apresentados, a fim de obter, em micra, os diâmetros das artérias.

Doze animais foram distribuídos em 3 grupos com igual número, recebendo, respectivamente, 15, 30 e 60 mg/kg da droga em estudo. Mais 3 cães foram utilizados, a título de controle, não recebendo droga alguma além do anestésico.

Em cada experiência, conforme a nitidez das cópias fotográficas, mediu-se o calibre de pelo menos 4 artérias a intervalos de 10, 30, 60, 100 e 150 minutos e, em alguns casos, também 180 e 240 minutos após a administração da droga.

Aplicou-se a análise de variância, determinando-se o índice *F*, para a avaliação da significância do aumento do diâmetro dos vasos no decorrer das experiências.

A 1-hexil-3,7-dimetilxantina foi administrada sob a forma de suspensão*.

RESULTADOS

A administração de HeT, por via oral, em dose de 15, 30 e 60 mg/kg, não produziu alterações nítidas da pressão arterial (fig. 1). Em algumas experiências ocorreu discreta hipotensão (cerca de 15 a 25 mm de Hg), de instalação lenta e progressiva, observando-se o máximo de queda cerca de uma hora após a ingestão da substância em estudo.

O efeito dilatador da HeT sobre os vasos piais do cão (fig. 2) começou a se manifestar cerca de 10 a 30 minutos após a ingestão. Com as maiores doses empregadas (60 mg/kg), observou-se menor latência para o aparecimento de vasodilatação. A observação dos vasos piais prolongou-se por 240 minutos, sendo que o efeito máximo foi constatado entre 150 e 180 minutos.

* Agradecemos aos Laboratórios BYK Ltda., São Paulo, o fornecimento da droga em estudo.

Os efeitos foram tanto mais prolongados e intensos quanto maiores as doses usadas. Com a administração de 60 mg/kg, o aumento percentual médio do calibre dessas artérias foi de 30,45 e com 30 mg/kg foi de 23,26, enquanto que com a utilização de doses de 15 mg/kg o aumento percentual médio foi de 18,24.

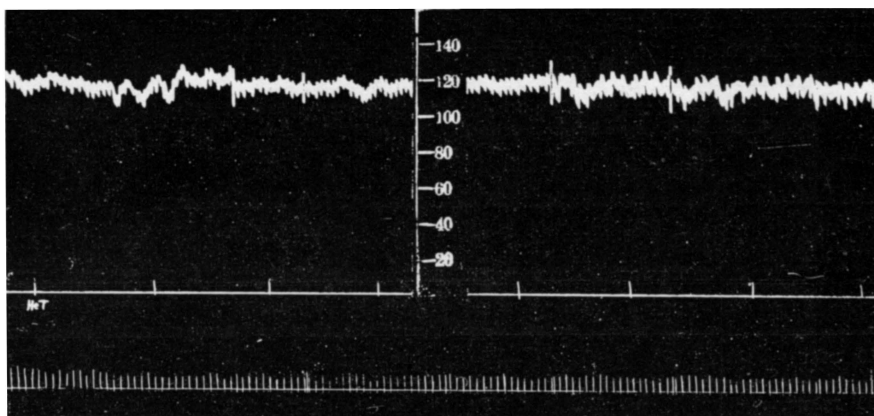


Fig. 1 — Exp. 9: cão 8,5 kg, anestesiado pelo pentobarbital sódico (30 mg/kg). Registro da pressão arterial carotídea. Tempo 6 segundos. HeT — 60 mg/kg de 1-hexil-3,7-dimetilxantina. Observar que não ocorreu queda da pressão sangüínea.

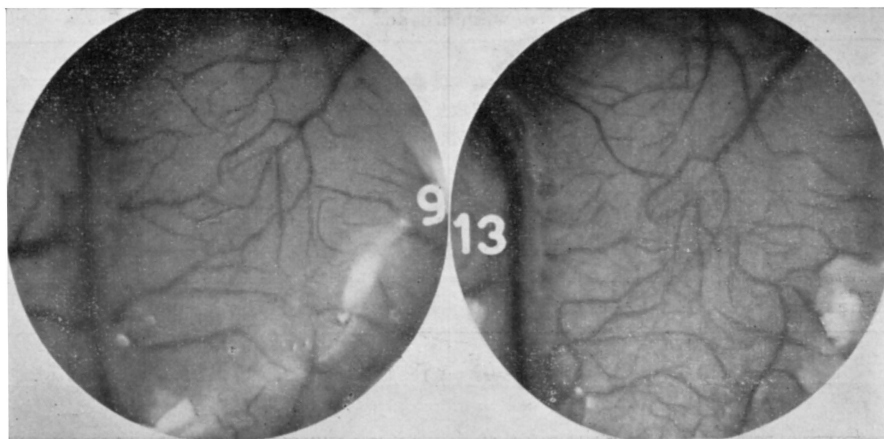


Fig. 2 — Exp. 9: cão 8,5 kg, anestesiado pelo pentobarbital sódico (30 mg/kg). Fotografia dos vasos piais antes (9) e 100 minutos após (13) a administração de 60 mg/kg de HeT. Observar o acentuado aumento do número de vasos.

Paralelamente ao supracitado efeito no calibre das artérias, tornou-se muito mais visível a rede vascular no campo operatório (fig. 2).

Nos cães utilizados como controle as variações observadas nos diâmetros dos vasos piais, dilatação ou constrição, ocorreram em níveis não maiores que 7%.

A tabela 1 mostra os valores dos diâmetros vasculares antes e após a administração de 1-hexil-3,7-dimetilxantina no cão da experiência 9, tomada como exemplo, e a tabela 2 apresenta os resultados da análise de variância referente aos dados da tabela 1. Convém ser referido, complementarmente, que semelhante tratamento aplicado ao restante das experiências deu resultado significativo, com probabilidade $< 0,01$.

Tempo	Vasos						Total	Média
	I	II	III	IV	V	VI		
Início	100	90	70	60	55	50	425	70,8
10 min	100	95	75	60	60	50	440	73,3
30 min	110	100	85	65	65	60	485	80,8
60 min	115	110	90	70	60	65	500	83,3
100 min	120	110	90	75	75	70	540	90,0
150 min	130	120	95	80	80	80	585	97,5
Total	675	615	505	410	395	375	2975	—
Média	115,8	102,5	83,1	68,3	65,8	62,5	—	82,6

Tabela 1 — Experiência 9: cão 8,5 kg. Diâmetros (valores do ábaco multiplicados por 100) dos vasos piais antes e depois da administração oral de 60 mg/kg de 1-hexil-3,7-dimetilxantina.

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Variância	F	P
Entre vasos	13.087	5	2.617,4	26,09 *	$< 0,01$
Entre tempos	3.029	5	605,5	6,03 *	$< 0,01$
Erro	2.509	25	100,3	—	—
Total	18.625	35	532,14	—	—

Tabela 2 — Análise de variância dos dados da tabela 1: * muito significante.

COMENTARIOS

A administração oral de HeT, conquanto promova nítida vasodilatação dos vasos da pia-máter, não provoca hipotensão. A propósito, todavia, é oportuno referir-se a verificação de Cugurra e Echinard-Garin¹, segundo a qual a injeção venosa de 10 mg/kg desta substância, veiculada em solvente especial, determina simultaneamente aumento do fluxo sanguíneo cerebral e hipotensão.

Nestas condições, o uso da via oral permite demonstrar a dilatação dos vasos piais sem hipotensão sistêmica concomitante.

É difícil a comparação da atividade da HeT sobre a circulação cerebral com a das xantinas e a de outros de seus derivados, pois os dados existentes na literatura são até certo ponto contraditórios. Assim, embora se admita que a teofilina aumente o fluxo cerebral no cão (Noell⁶), medidas realizadas no homem indicam resultados diferentes, pois esta substância produz aumento da resistência cerebrovascular e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (Wechsler e col.⁸). A cafeína, mesmo em doses inferiores às convulsivas, em animais de laboratório, produz dilatação dos vasos da pia. Este efeito, contudo, depende do anestésico utilizado, pois esta xantina induz vasoconstrição quando se pratica a anestesia com éter etílico (Finesinger²; Finesinger e Cobb³).

RESUMO

A administração oral de 15, 30 e 60 mg/kg de 1-hexil-3,7-dimetilxantina produziu, em cães, dilatação dos vasos piais sem ocasionar hipotensão arterial.

SUMMARY

Dilating effect of 1-hexyl-3,7-dimethylxanthine on the pial blood vessels.

The authors studied the action of the 1-hexyl-3,7-dimethylxanthine on the blood pressure and on the caliber of the pial vessels of the dog.

In 15 dogs anesthetized by sodium pentobarbital (30 mg/kg) the arterial blood pressure was recorded with a mercury manometer. The pial vessels were observed through a window made in the temporal bone with the aid of binocular stereoscopic microscope. For photography one of the oculars of the microscope was replaced by an appropriate camera. The procedure was that proposed by Forbes⁴ modified by Melaragno⁵. Groups of 4 animals received respectively 15, 30 and 60 mg/kg of the drug by the oral route and were observed until 240 minutes. The other three animals were used as control and observed by the same interval of time, receiving only the anesthetic.

The oral administration of the 1-hexyl-3,7-dimethylxanthine induced marked relaxation of the pial vessels without concomitant fall of the arterial blood pressure, in spite of the doses of 15 mg/kg.

REFERÊNCIAS

1. CUGURRA, F. & ECHINARD-GARIN, P. — Alcuni aspetti della attività farmacologica di nuovo teofilinico: exil-3,7-dimetilxantina (SK7). Arch. Internat. Pharmacodyn., 123:481-489, 1960.
2. FINESINGER, J. E. — Cerebral circulation: effect of caffeine on cerebral vessels. Arch. Neurol. a. Psychiat., 28:1290-1325, 1932.
3. FINESINGER, J. E. & COBB, S. — Cerebral circulation: action on the pial arteries of the convulsants caffeine, absinth, camphor and picrotoxin. Arch. Neurol. a. Psychiat., 30:980-1002, 1933.
4. FORBES, H. S. — The cerebral circulation: observation and measurement of pial vessels. Arch. Neurol. a. Psychiat., 19:751-761, 1928.
5. MELARAGNO, R. (filho) — Farmacologia da circulação cerebral: contribuição experimental. Tese de docência. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1954.
6. NOELL, W. — Über die Wirkung des Theophyllins und der verschiedenen Löseungsvermittler auf die Gehirndurchblutung. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 110:589-600, 1942.
7. QUEVAUVILLER, A. — Pharmacodynamie de la théophylline et de ses dérivés. Actual. Pharmacol., 8:107-152, 1955.
8. WECHSLER, R. L.; KLEIS, L. M. & KETY, S. S. — The effect of intravenously administered aminophylline on cerebral circulation and metabolism in man. J. Clin. Invest., 29:28-30, 1950.

Departamento de Farmacologia — Fac. Med. da Univ. de São Paulo — Caixa Postal 2921 — São Paulo, Brasil.