

AÇÃO DA IMIPRAMINA NA CONTRATILIDADE DO JEJUNO ISOLADO DE COELHO (*)

Ddo. ANTONIO CARLOS DE MOURA (**)
Ddo. CARLOS AUGUSTO G. PASQUALUCCI (**)
Ddo. CEZAR AUGUSTO BAZANI (**)
DRA. SILVIA HELENA GELAS LAGE (**)
DR. IRIMAR DE PAULA POSSO (***)
DRA. EUGESSE CREMONESI (****)
DR. GIL SOARES BAIÃO (*****)

AP2115
Foi estudado o efeito da imipramina sobre a contratilidade do jejuno de coelho, em preparação isolada, antes e após a adição de acetilcolina. A droga induziu uma diminuição da amplitude das contrações espontâneas; posteriormente a adição de acetilcolina determinou um aumento da amplitude das contrações, as quais, entretanto, não retornaram aos níveis anteriores. Não houve alteração da frequência das contrações.

A terapêutica com a imipramina induz, no ser humano, manifestações compatíveis com uma ação anticolinérgica (1,2,3,4).

Vários trabalhos têm sido realizados para uma explicação farmacológica para esses efeitos sem contudo chegarem a resultados definitivos (5). Este trabalho procura sugerir um mecanismo farmacológico para os aspectos clínicos observados, em particular para a constipação intestinal.

MÉTODO

Foram utilizados 8 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) adultos com peso entre 2300 g e 2500 g. Os animais eram

(*) Trabalho realizado no Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Medicina da Fundação Universitária do ABC.

(**) Acadêmicos-monitores da Faculdade de Medicina da FUABC.

Orientadores

(***) Professor Adjunto de Farmacologia da Faculdade de Medicina da FUABC.

(****) Professora Titular de Fisiologia da Faculdade de Medicina da FUABC.

(*****) Professor Titular de Farmacologia da Faculdade de Medicina da FUABC.

sacrificados por golpe na nuca, sendo a seguir retirado um fragmento de 3 cm de jejuno, aproximadamente a 10 cm do piloro, que era recolhido em solução de Tyrode a 37°C. O fragmento de jejuno, era a seguir montado em banho de 12 ml de solução de Tyrode mantido a $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e com borbulhamento contínuo de ar.

O músculo era fixado por uma das extremidades a um miógrafo "AR 430" da "Narco Byo-Systems Inc." e a um fisiógrafo "Physiograph Four A da F & M Instruments Co. Inc.", sendo registradas as contrações semi-isométricas do jejuno.

Depois de um período de estabilização da atividade jejunal espontânea, de 15 minutos em média, iniciava-se o experimento.

1. Adição de 0,1 ml de solução de acetilcolina (20 ug/ml) para teste de preparação (dose I). Após 2 lavagens consecutivas e volta à atividade normal do jejuno, adição de 0,1 ml de solução de imipramina (100 ug/ml) registrando-se a atividade até ocorrer a estabilização das contrações.
2. Adição de 0,1 ml de solução de acetilcolina (20 ug/ml-dose-II) e registro das contrações.

A velocidade do papel de registro foi padronizada a 0,05 cm/seg.

A amplitude do registro foi de 6,2 u.

Os registros foram analisados do seguinte modo:

- média da amplitude e frequência dos picos de contração obtidos um minuto e quarenta segundos antes da administração da imipramina.
- média da amplitude e frequência quarenta segundos antes da administração de acetilcolina (dose II) durante a ação da imipramina.
- média da amplitude e frequência 1 minuto após a administração de acetilcolina (dose II).

Foi feita análise estatística dos resultados pelo teste "t" pareado (6).

RESULTADOS

A adição da imipramina induziu, nas 8 preparações de segmento de jejuno isolado, uma diminuição da amplitude de suas contrações espontâneas (Fig. 1) com significância estatística a um nível maior que 99,5% (Tabela 1).

TABELA I

AMPLITUDE (EM MM) DAS CONTRAÇÕES DO JEJUNO DE COELHOS EM PREPARAÇÃO ISOLADA:

A — Atividade espontânea

B — Após adição de imipramina (100 ug/mg)

Preparação n.º	A	B
1	20,66	7,21
2	24,18	3,11
3	27,10	14,33
4	18,15	3,11
5	16,94	3,31
6	20,32	5,71
7	23,76	14,31
8	22,02	13,21
Média ± DP	22,89 ± 5,45	8,03 ± 5,11

$$T_{A \times B} = 18,73$$

$$T_{0,995} = 3,50$$

TABELA II

AMPLITUDE (EM MM) DAS CONTRAÇÕES DO JEJUNO DE COELHO EM PREPARAÇÃO ISOLADA:

B — após adição de imipramina (100 ug/ml)

C — após adição de acetilcolina (dose II) (20 ug/ml)

Preparação n.º	B	C
1	7,21	25,00
2	3,11	8,98
3	14,33	33,03
4	3,11	12,62
5	3,31	4,70
6	5,71	13,77
7	14,31	29,69
8	13,21	29,50
Média ± DP	8,03 ± 5,11	19,66 ± 10,37

$$T_{B \times C} = 12,88$$

$$T_{0,005} = 3,50$$

A adição ao banho de acetilcolina (dose II) induziu um aumento estatisticamente significativo da amplitude das contrações (Tabela 2) as quais foram significativamente menores quando comparadas com os níveis anteriores da administração de imipramina (Tabela 3).

TABELA III

AMPLITUDE (EM MM) DAS CONTRAÇÕES DO JEJUNO DE COELHO EM PREPARAÇÃO ISOLADA:

A — atividade espontânea

C — após adição de acetilcolina (dose 11) (20 ug/ml)

Preparação n.º	A	C
1	20,66	25,00
2	24,18	8,98
3	27,10	33,03
4	18,15	12,62
5	16,94	4,70
6	20,32	13,77
7	33,76	29,69
8	22,02	29,50
Média ± DP	22,89 ± 5,45	19,66 ± 10,87

T AxC = 3,37

T 0,999 = 3,00

TABELA IV

FREQUÊNCIA DAS CONTRAÇÕES (POR SEGUNDO) DO JEJUNO DE COELHO EM PREPARAÇÃO ISOLADA:

A — atividade espontânea

B — após adição de imipramina (100 ug/ml)

C — após adição de acetilcolina (dose 11) (20 ug/ml)

Preparação n.º	A	B	C
1	0,180	0,175	0,166
2	0,220	0,225	0,216
3	0,250	0,225	0,233
4	0,200	0,225	0,200
5	0,190	0,200	0,200
6	0,170	0,175	0,183
7	0,230	0,200	0,216
8	0,230	0,225	0,216
Média ± DP	0,208 ± 0,028	0,206 ± 0,022	0,203 ± 0,021

T AxB = 0,028

T BxC = 0,028

T AxC = 0,056

T sem significância estatística

Não houve alteração, estatisticamente significativa, da frequência das contrações (Tabela 4).

DISCUSSÃO

No presente trabalho, com as doses usadas de imipramina, observou-se uma evidente diminuição da amplitude das contrações do jejuno isolado de coelho; a adição, ao banho de acetilcolina intensificou as contrações que, entretanto, não retornaram aos níveis iniciais. Essa observação sugere uma atividade anticolinérgica periférica para a droga.

Essa ação poderia ser responsável, pelo menos em parte, por certos efeitos colaterais da droga, como a constipação intestinal, podendo ainda sugerir explicação para a eficiência da droga no controle da enurese noturna.

Como alguns trabalhos constatarem uma variabilidade de respostas de acordo com a dose, sugerindo outros mecanismos de ação (7), fazem-se necessárias investigações complementares para a elucidação total do problema.

AGRADECIMENTOS

Ao Sr. Carlos Alberto Schwartz e Joana Lucia Treff o indispensável auxílio técnico.

SUMMARY

EFFECT OF IMIPRAMINE ON THE RABBIT'S JEJUNUM

The effect of the imipramine upon the rhythmic contraction was observed in isolated preparation of the rabbit jejunum before and after the joining of the acetylcholine.

The drug inferred a decrease on the amplitude of the spontaneous contractions; after it the addition of the acetylcholine determined an increase on the amplitude of the contractions which, however, did not return to the previous levels; there was no change on the frequency of the contractions.

REFERÊNCIAS

1. Gaultier M & Peyroula F P — Intoxication aiguë par antidépresseurs tricycliques. *Rev Prat (Paris)* 21(13):2259-2268, 1971.
2. Perrot, Eric — Chocs d'origine toxique: étude expérimentale. Lyon, 1970. Tese — Doutorado — Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon.
3. Telatin L & Maccagnani G — Effetti somatici ricerca biochemica e biourmarali in corso di trattamento con il derivato imonodibenzilico G 22355 (Tofranil). *Riv sper (Frenia)* 83:538-554, 1959.
4. Angst J — Acción clinica de la imipramina. In: Angst J & Theobald W. *Tofranil (Imipramina)*. Berna, Ed Stämpfli, c 1970.
5. Theobald W — Investigaciones experimentales. In: Angst J & Theobald W. *Tofranil (Imipramina)*. Berna, Ed Stämpfli, c 1970.
6. Dixon J W & Massey Jr F J — Introduction to statistical analysis. 3 ed New York, McGraw-Hill, 1969. p 464. (International Student Edition).
7. Osborne M & Sigg E B — Effects of imipramine on the peripheral autonomic system. *Arch int Pharmacodyn* 139:273-289, 1960.