

**EXCITAÇÃO DO HIPOGASTRICO E AÇÃO DA ADRENALINA
E DA PITOCINA SOBRE A MUSCULATURA LISA GENITAL
MASCULINA DE GATOS E COBAIOS EM DIVERSAS
CONDIÇÕES HORMONAIAS**

POR

THALES MARTINS & JOSÉ R. VALLE

Já estudamos em trabalhos anteriores (1-6) a influencia dos hormonios sexuais sobre o comportamento "in vitro" dos orgãos genitais accessorios masculinos do gato e do cobaio. No gato, as substancias androgenicas inibem a motilidade espontanea e diminuem a reatividade farmacologica daqueles orgãos. As substancias estrogenicas exercem efeitos opostos e ainda sensibilizam os orgãos à ação da pitocina e modificam de contração para relaxamento o efeito da adrenalina.

No cobaio a ação inibidora da testosterona não é tão evidente como no gato, mas o estradiol parece exagerar a grande excitabilidade dos orgãos de doadores normais. A variação dos efeitos da adrenalina analoga à observada no utero da gata por Cushny (7), Dale (8), van Dyke e Gustavson (9) e no utero da cobaia por Okamoto (10), foi encontrada tambem nos deferentes e nas vesiculas de cobaios tratados com o benzoato de estradiol.

Diante dos dados acima resumidos e empregando grupos de animais normais, castrados e castrados tratados com hormonios sexuais, procuramos estudar neste trabalho os resultados da excitação faradica dos nervos hipogastricos e os efeitos da injeção endovenosa de adrenalina e de pitocina sobre os canais deferentes de gatos e sobre os deferentes e as vesiculas de cobaios, mantidos os orgãos "in situ".

MATERIAL E METODO

Empregamos nas nossas experiencias 25 gatos de 2.3 a 3.8 kgs., assim distribuidos: 2 normais, 4 castrados, 8 castrados tratados com testosterona e 11 castrados tratados com estradiol e 19 cobaios de 420 a 900 gs.: 5 normais, 3 castrados, 3 castrados injetados com testosterona e 8 castrados tratados com estradiol. O tratamento hormonal consistiu em injeções subcutaneas, cada 4 a 6 dias, da substancia hormonal (*), dissolvida em 0.5 a 1.0 cc. de oleo de sesamo.

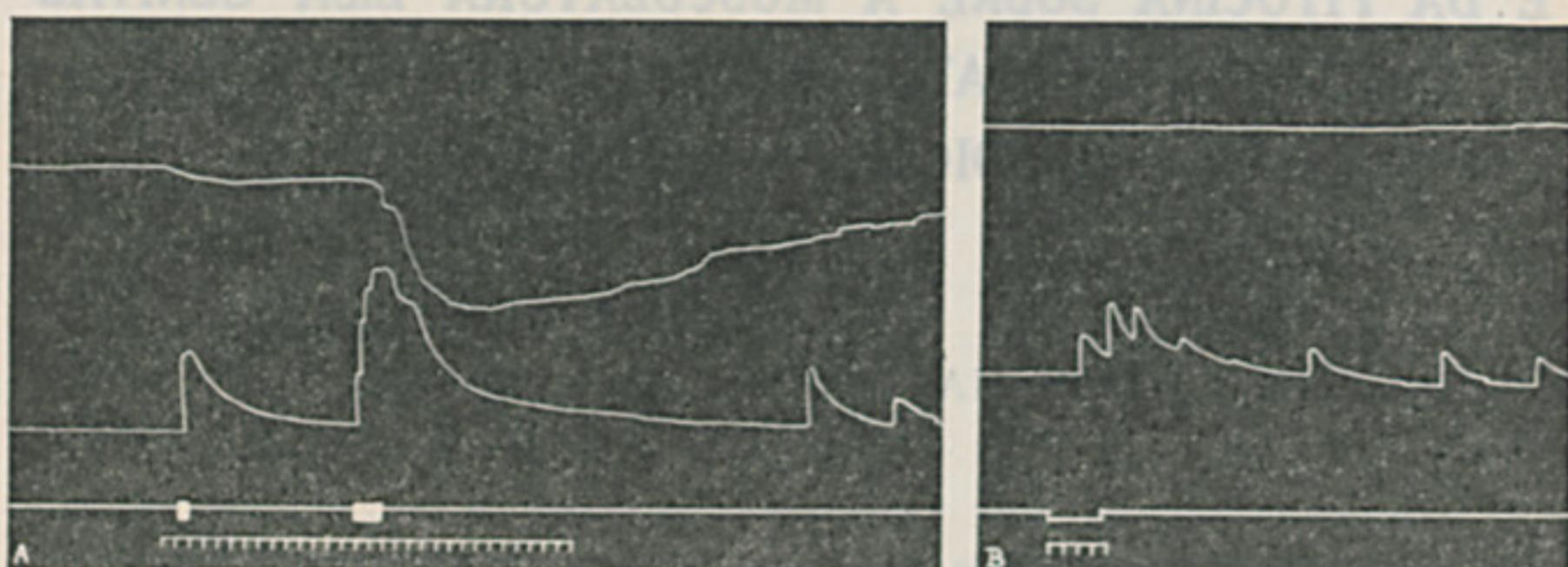


Fig. 1 — Electromyogramas a gato sadio

Gato 43, castrado 36 dias antes, tratado com 70 mgs. de propionato de testosterona repartidos em 7 injeções oleosas subcutaneas. De cima para baixo: movimentos do pênis, movimentos do canal deferente, linha do sinal e linha do tempo.

A — Excitação dos nervos hipogástricos durante 5 e 15 segundos com corrente de 4 volts no primário e secundário afastado de 13 cms..

B — Efeitos da injeção na femoral de 5 γ de adrenalina.

Observar o tipo de resposta monofásica do deferente depois da excitação elétrica e ritmica após a adrenalina. O abaixamento da alavanca ligada ao pênis durante a excitação elétrica corresponde à ereção do órgão.

Em todas as figuras, na linha do sinal, vem registada a duração da excitação faradica e da injeção endovenosa. Cada intervalo na linha de tempo corresponde a 6 segundos.

Abb. 1

Katze 43, 36 Tage nach der Kastration mit 70 mg Testosteronpropionat auf 7 mal verteilt injiziert. Oben: Penis. Mitte: Samenleiter. Unten: — und Zeitlinie.

A — Reizung der hypogastrici Nn. während 5 und 15 Sekunden Dauer (4 Volt, Abstand der Primär- und Sekundär-Spule 13 cm).

B — Wirkung des Adrenalin (5 γ intravenös injiziert). Zu vergleichen ist die Art der Kontraktionen nach der Injektion und nach der faradischen Reizung der Nerven. Die Senkung des mit dem Gliede verbundenen Schreibstiftes während der elektrischen Reizung entspricht der Erektion des Organs.

Bei allen Abb. ist auf der Signallinie die Dauer der Reizung und der Injektion verzeichnet. Zeitlinie: Intervalle von 6 Sek..

(*) Agradecemos às casas Schering (Testoviron, Progynon) e Parke Davis (Adrenalina, Pitocina) os preparados hormonais usados nestas experiencias.

As doses utilizadas variaram de 30 a 160 mgs. de propionato de testosterona e de 2 a 22 mgs. de benzoato de estradiol. De 23 a 180 dias depois da castração e de 3 a 96 horas depois da ultima dose hormonal, quando o tratamento era instituído, anestesiava-se o animal para a dissecção dos órgãos e isolamento dos nervos hipogástricos. Para os gatos empregamos o Dial "Ciba" em injeção intraperitoneal de 0.7 a 0.8cc. por kg. e para os cobaiois a uretana, também intraperitonealmente, na dose de 1 g. por kg.. Em ambas as espécies, quando necessário, a anestesia era completada com éter. Isolados os órgãos eles eram ligados às alavancas inscritoras com index de ampliação de 1 x 6 e carga de 1 a 2 gs.. Um tubo protetor de vidro, com orifício de passagem do fio, servia de câmara humida. Nos gatos, as injeções eram feitas na femoral e nos cobaiois na jugular na dose de 1 a 2 unidades internacionais de pitocina e de 2 a 20 gamas de adrenalina e, em ambas as espécies, a excitação dos hipogástricos era feita com a corrente de uma bobina tipo "Harvard" com 4 a 8 volts no primário, 60 interrupções por minuto e de 5 a 60 segundos de duração. Também os órgãos contralaterais eram isolados e levados para um banho oxigenado de Locke a 38° para experiência concomitante "in vitro".

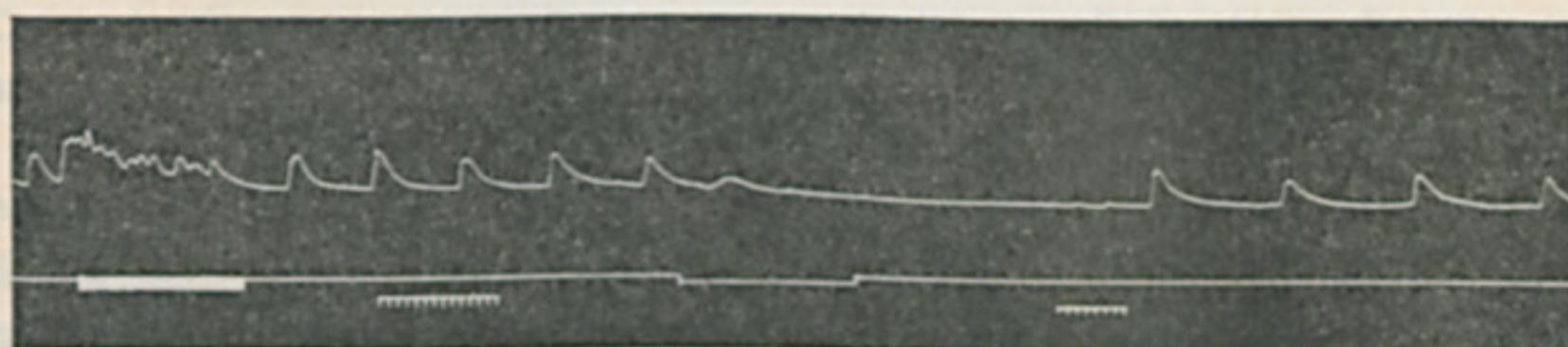


Fig. 2

Canal deferente do Gato 52, castrado 83 dias antes e tratado durante 12 dias com 2.5 mgs. de benzoato de estradiol "per os". Experiência realizada 6 horas após a última ingestão do hormônio.

Efeitos da excitação hipogástrica durante 90 segundos (4 volts, 13 cms.) e da injeção endovenosa de 15 γ de adrenalina. Notar a fraca excitabilidade nervosa e a ação inibidora da adrenalina.

Abb. 2

Samenleiter der Katze 52, 83 Tage nach der Kastration mit 2.5 mg Oestradiolbenzoat, *per os* während 12 Tagen, behandelt; 6 Stunden nach der letzten Dosis beobachtet.

Effekt der Reizung der hypogastric Nn. (4 Volt, 13 cm 90 Sek.) und der Injektion von 15 γ Adrenalin. Schwache Nervenreizbarkeit und hemmende Wirkung des Adrenalins.

RESULTADOS

Os resultados vêm resumidos no quadro No. 1. As contrações espontâneas, isto é, independentes de injeções de drogas ou de excitação hipogástrica, foram registadas sórtemente no grupo de cobaiois castrados tratados com estra-

diol. Tambem neste grupo foi maior a excitabilidade hipogastrica; contrações fortes eram registadas já com o maximo afastamento do secundario da bobina.

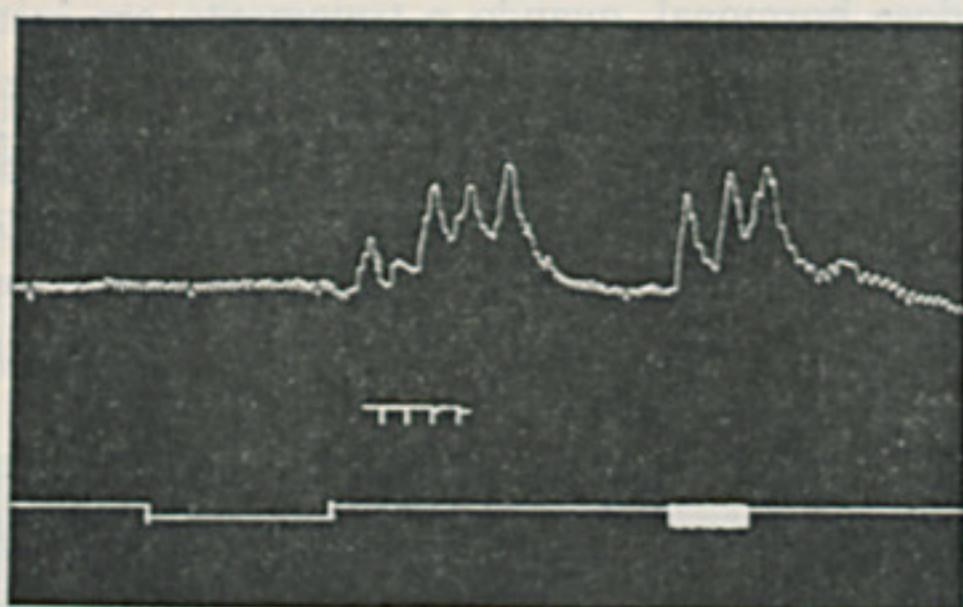


Fig. 3

Canal deferente do Gato 55, castrado de 61 dias tratado durante este periodo com 50 mgs. de propionato de testosterona e a seguir com 5 mgs. de benzoato de estradiol. Na linha do sinal vêm registradas a injeção na femoral de 1.5 u. int. de Pitocina e a excitação hipogastrica durante 15 segundos (4 volts, 9 rms.).

O tratamento pelo estradiol sensibilizou o orgão à ação da pitocina, mas a excitabilidade nervosa é fraca. As pequenas oscilações são devidas aos movimentos respiratorios.

Abb. 3

Samenleiter der Katze 55, 61 Tage nach der Kastration mit 50 mg Testosteronpropionat und danach mit 5 mg Oestradiolbenzoat behandelt. Effekt der intravenösen Injektion von Pitocin (1.5 I. E.) und der elektrischen Reizung des Hypogastricus (4 Volt, 9 cm 15 Sek.).

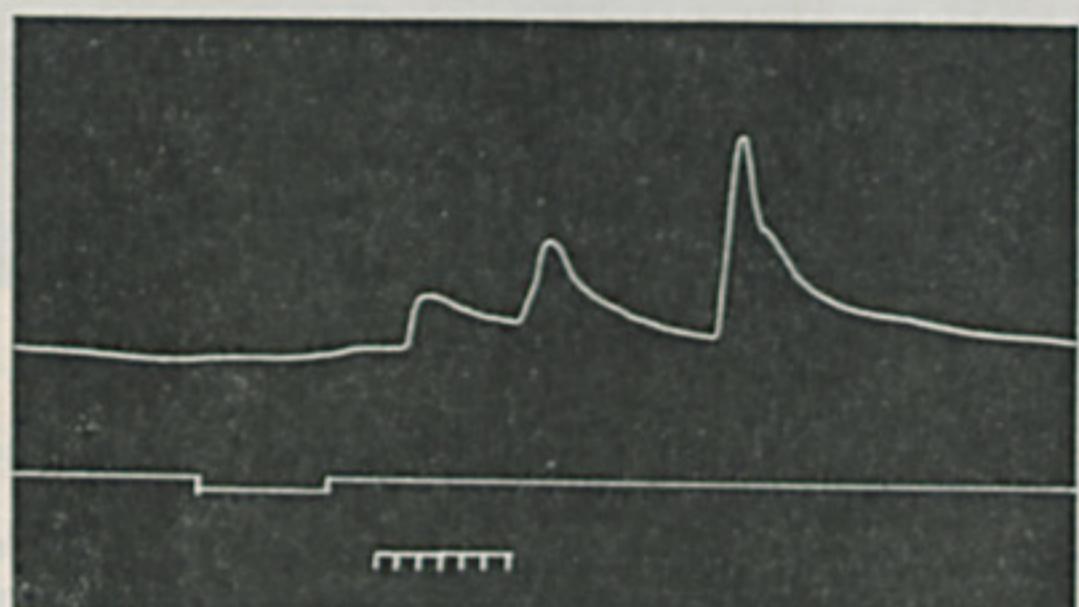
Die Oestradiol-Behandlung sensibilisiert das Organ gegen die Wirkung des Pitocins, aber die Nervenreizbarkeit ist schwach.

Fig. 4

Canal deferente do Gato 33, 130 dias depois da castração. Efeitos da injeção endovenosa de 1 u.i. de pitocina.

Abb. 4

Samenleiter der Katze 33, 130 Tage nach der Kastration. Wirkung der intravenösen Injektion von Pitocin (1 I. E.).



Nos gatos, pudemos verificar que a excitabilidade hipogastrica é maior nos animais castrados do que nos grupos de castrados injetados com testosterona ou estradiol. Em dois casos, um gato normal e um castrado injetado com testosterona, o comportamento "in situ" de castrado, deduzido da maior excitabilidade nervosa, concordou com a experiencia "in vitro". Tanto nos gatos como nos cobaios tratados com estradiol somente em um caso, para cada especie, foi assinalado relaxamento dos orgãos depois da excitação faradica dos nervos hipogastricos. Quanto à ação da adrenalina, predominaram os efeitos inibidores no grupo de gatos e cobaios injetados com benzoato de estradiol; nos gatos, entretanto, an-

QUADRO No. 1

| Animais de experiência | No. de animais | Casos de automatismo | EXCITABILIDADE HIPOGASTRICA | | | | ADRENALINA | | | PITOCINA | | | |
|------------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|-------|-------|-------------|--------------|-----------|------------|----------|--------------|-----------|------------|
| | | | Forte | Média | Fraca | Relaxamento | No. de tests | Contração | Sem efeito | Inibição | No. de tests | Contração | Sem efeito |
| Gatos normais | 2 | 0 | | 1 | 1 | | 2 | 2 | | | 1 | 1 | |
| " castrados | 4 | 1 | | 4 | | | 4 | 3 | | 1 | 3 | 3 | |
| " castrados + testosterona.. | 8 | 2 | | 1 | 7 | | 7 | 5 | | 2 | 6 | 1 | 5 |
| " castrados + estradiol | 11 | 2 | | 3 | 7 | 1 | 10 | 1 | 4 | 5 | 8 | 6 | 2 |
| Cobaio normais | 5 | 0 | 2 | 3 | | | 4 | 1 | 3 | | | | |
| " castrados | 3 | 0 | | 1 | 2 | | 3 | 2 | | 1 | 3 | | 3 |
| " castrados + testosterona | 3 | 1 | 1 | | 1 | | 3 | 2 | 1 | | 3 | 1 | 2 |
| " castrados + estradiol... | 8 | 6 | 5 | | 2 | 1 | 7 | | 2 | 5 | 4 | 3 | 1 |

tes do relaxamento houve sempre pequena contração inicial. As variações na resposta à excitação hipogástrica e à injeção de adrenalina foram discutidas por Kennard (11) a propósito do comportamento "in situ" de uteros de gatas tratadas com progesterona. Embora tivéssemos examinado os nossos animais de 3 a 96 horas depois da ultima dose de estradiol, os efeitos inibidores depois da injeção de adrenalina foram, como dissemos, mais frequentes do que após a excitação faradica dos nervos hipogástricos. Entretanto, sómente o exame de um numero maior de casos e, talvez, a analise da influencia do ritmo de tratamento e da via de administração do hormonio, permitirão concluir pela excepcional inibição à excitação nervosa da musculatura lisa genital de gatos e cobaio tratados com substancias estrogenicas.

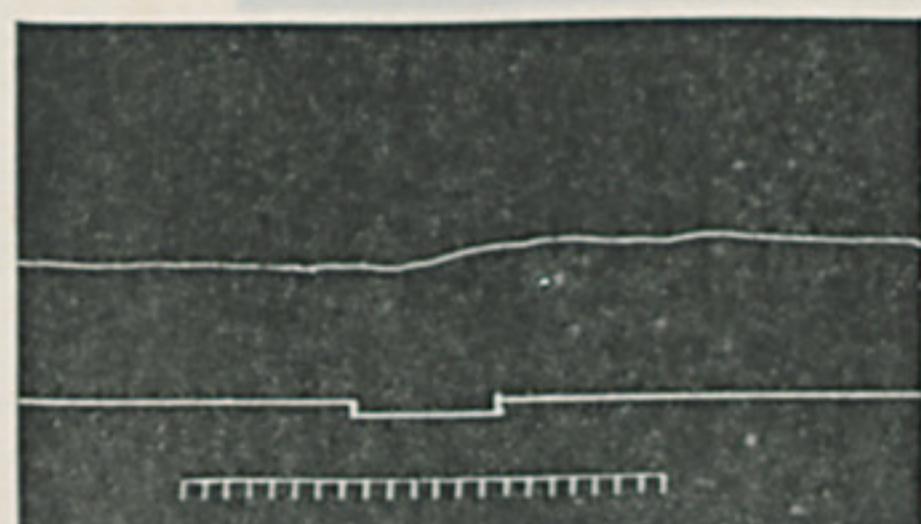


Fig. 5

Canal deferente do cobaio 126A, normal.
Efeitos da injeção na jugular de 25 γ de adrenalina.

Abb. 5

Samenleiter des normalen Meerschweinchens 126A. Wirkung von 25 γ Adrenalin, in die Jugularvene injiziert.

Finalmente, a maior incidencia de efeitos positivos da pitocina, nas duas especies, foi encontrada no grupo de castrados-estradiol.

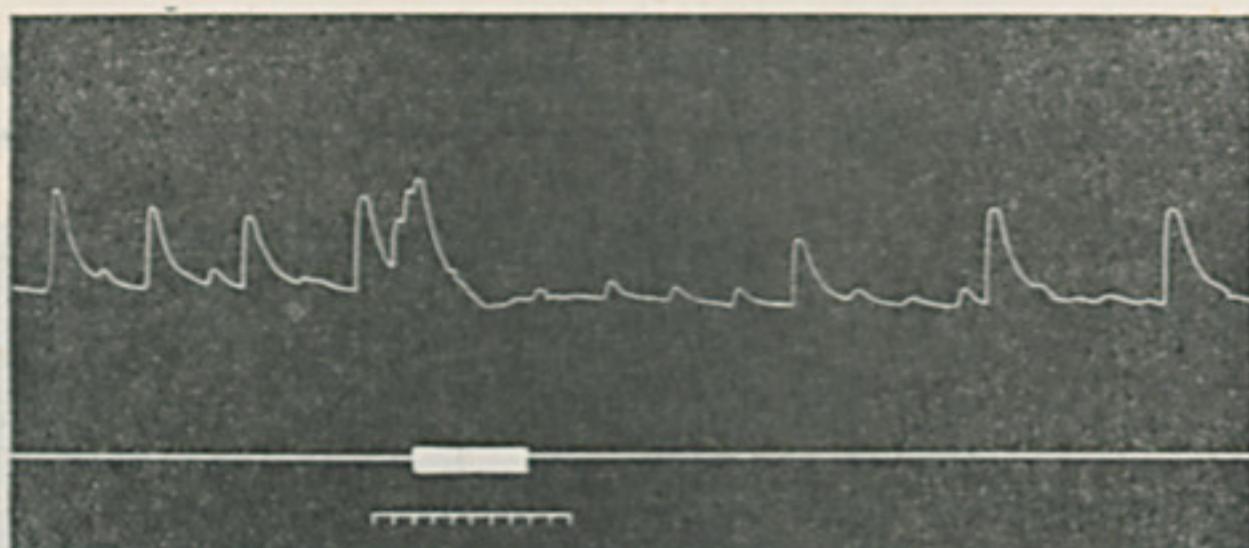


Fig. 6

Canal deferente do cobaio 7 castrado de 145 dias e tratado com 21.5 mgs. de benzoato de estradiol repartidos em 29 injeções oleosas subcutâneas. Efeitos da excitação hipogástrica, 4 volts, 13 cms. durante 30 segundos. Notar a leve queda do tonus e a diminuição da amplitude das contrações espontâneas.

Abb. 6

Samenleiter des Meerschweinchens 7, 145 Tage nach der Kastration und mit 21.5 mg Oestradiolbenzoat, auf 29 mal verteilt, injiziert. Reizung der hypogastric Nerven während 30 Sek. (4 Volt, 13 cm). Schwaches Fallen des Tonus und Verkleinerung der Spontanbewegungen.

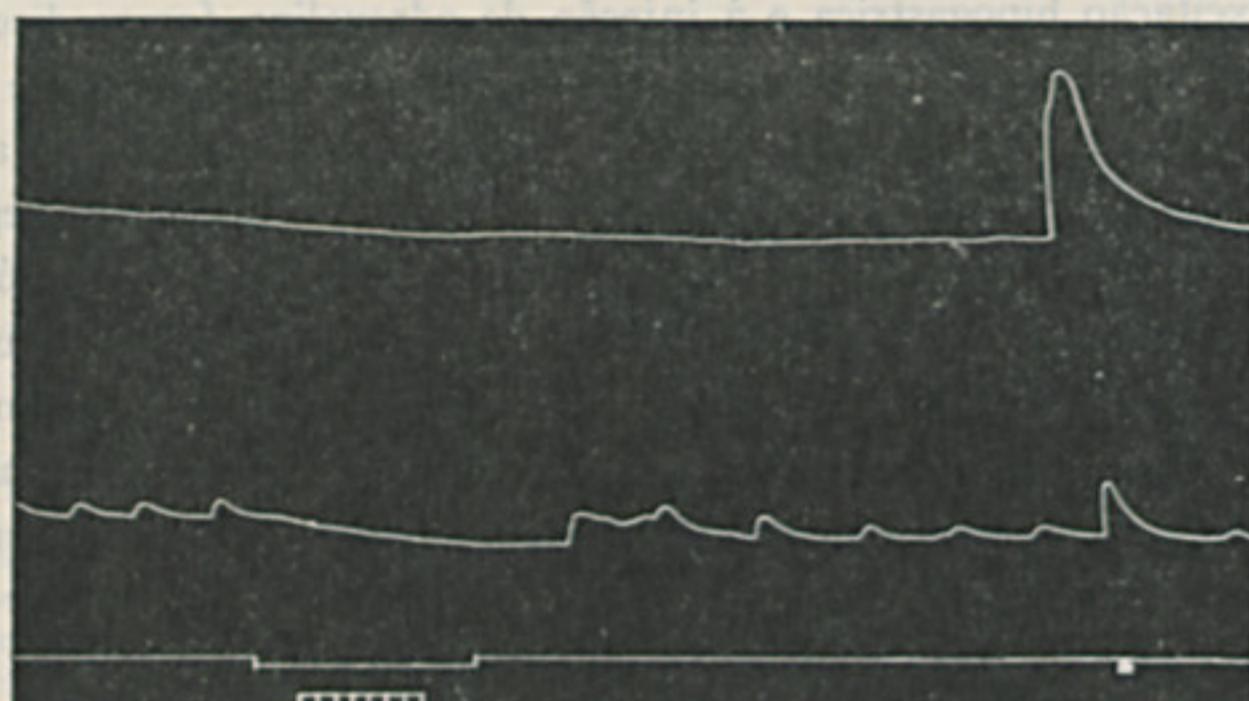


Fig. 7

Cobaio 144, castrado de 70 dias tratado com 1.5 mgs. de propionato de testosterona e a seguir com 6 mgs. de benzoato de estradiol.

Em cima: Vesicula seminal. *Em baixo:* Canal deferente. Efeitos da injeção endovenosa de 2.5 γ de adrenalina e da excitação faradica dos nervos hipogástricos. (4 volts, 13 cms. 50°, 5 segundos).

Notar que o tratamento pelo estradiol só inverteu a ação da adrenalina.

Abb. 7

Meerschweinchen 144, 70 Tage nach der Kastration mit 15 mg Testosteronpropionat und danach mit 6 mg Oestradiolbenzoat injiziert.

Oben: Samenblase. *Unten:* Samenleiter.

Effekt der intravenösen Einspritzung von Adrenalin (2.5 γ) und der faradischen Reizung der hypogastric Nn. (4 Volt, 13 cm 50°, 5 Sek.).

Bemerkbar ist, dass die Oestradiolbehandlung nur die Wirkung des Adrenalin wechselt.

RESUMO

Nos deferentes de gatos, a variação nos efeitos da adrenalina na dependência do tratamento hormonal, assim como a sensibilização dos órgãos de castrados injetados com estradiol à ação da pitocina, previamente descritas nas experiências "in vitro", foram também registadas nas experiências realizadas, mantidos os órgãos "in situ". Nesta espécie a reatividade à excitação do nervo hipogástrico foi encontrada maior nos castrados do que nos normais ou injetados com testosterona ou estradiol. Nos deferentes e vesículas seminais de co-

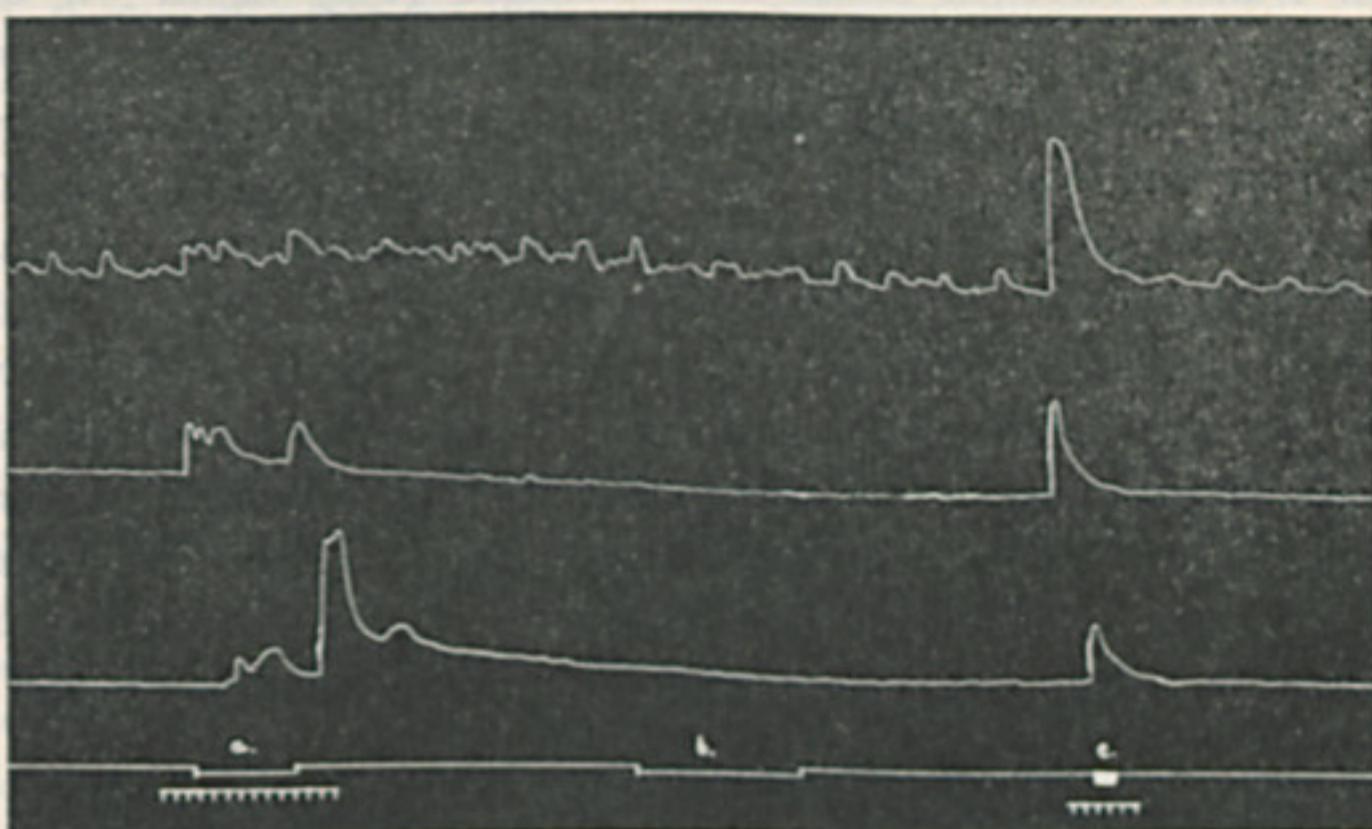


Fig. 8

Cobaio 123 castrado de 120 dias e tratado com 11 mgs. de benzoato de estradiol. *Em cima:* Bexiga. *No meio:* Vesicula seminal. *Em baixo:* Canal deferente.

Efeitos da injeção endovenosa na jugular: a) 1 u.i. de pitocina, b) 10 μ de adrenalina. c) Excitação faradica do hipogástrico durante 10 segundos (4 Volts, 13 cms. 45°).

Neste caso o tratamento pelo estradiol sensibilizou os órgãos à ação da pitocina. Ação praticamente nula depois da injeção de adrenalina.

Abb. 8

Meerschweinchen 123, 120 Tage nach der Kastration mit 11 mg Oestradiolbenzoat behandelt. *Oben:* Harnblase. *Mitte:* Samenblase. *Unten:* Samenleiter.

Effekt der Injektion in die Jugularvene von a) Pitocin (1 I. E.), b) Adrenalin (10 μ). c) Faradische Reizung des N. hypogastricus während 10 Sek. (4 Volt, 13 cm 45°). Bei diesem Fall sensibilisiert die Oestradiol-Behandlung die Organe gegen die Wirkung des Pitocins. Nach der Adrenalin-Injektion keinerlei auffällige Wirkung.

baios, a maior excitabilidade hipogástrica foi encontrada no grupo de castrados-estradiol. Neste grupo também foi observada a inversão dos efeitos da adrenalina e registada eventual sensibilização à pitocina. Nas duas espécies,

ainda no grupo de castrados-estradiol, efeitos inibidores foram mais facilmente obtidos com a injeção de adrenalina do que com a excitação faradica dos nervos hipogastricos.

REIZUNG DER HYPOGASTRICI NERVEN UND WIRKUNG DES ADRENALINS UND PITOCINS AUF DIE GLATTE GENITALMUSKULATUR VON KATZEN UND MEERSCHWEINCHEN IN VERSCHIEDENEN HORMONALEN ZUSTÄNDEN

Durch frühere Arbeiten dieses Laboratoriums (1-6) haben wir die hemmende Wirkung des Testosterons auf die Kontraktilität "in vitro", sowie die Erregung der Samenleiter von Katzen durch Oestradiol-Behandlung bewiesen. Bei den Meerschweinchen scheint der Einfluss der Sexualhormone nicht so deutlich hervorzutreten; aber durch Adrenalin kann man, wie bei Katzen, in Organen Testosteron-kastrierter Tiere Kontraktion und in Oestradiol-kastrierter Erschlaffung hervorrufen. Ein anderer bemerkenswerter Punkt unserer Untersuchungen war, dass das Oestradiol das Vas deferens des Katers für die Wirkung des Pitocins sensibilisiert. Nach diesen Angaben untersuchten wir das Verhalten "in situ" der Genitalorgane dieser zwei Tierarten nach elektrischer Reizung der hypogastrici Nerven, mit Anwendung eines Harvard-Induktoriums von 4-8 Volt und 5-60 Sekunden Dauer, und intravenösen Injektionen von Adrenalin (5 bis 20 gama) und Pitocin (1 bis 2 I.E.).

Als Versuchstiere dienten: 25 Katzen — 2 normale, 4 kastrierte, 8 kastrierte mit Testosteron behandelte und 11 kastrierte mit Oestradiol eingespritzte; 19 Meerschweinchen — 5 normale, 3 kastrierte, 3 kastrierte mit Testosteron und 8 kastrierte mit Oestradiol behandelte. 23 bis 180 Tage nach der Kastration und 3 bis 96 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Tiere narkotisiert und die Längskontraktionen der durch Glasröhren geschützten Genitalorgane mit Hilfe eines Schreibstiftes gemessen.

Die wechselnde Wirkung des Adrenalins auf die Samenleiter von Katern, sowie die erhöhte Empfindlichkeit gegen das Pitocin nach der Oestradiol-Behandlung, äusserten sich auch bei den Versuchen "in situ". Die elektrische Reizung der hypogastrici Nerven ruft Kontraktionen in fast allen Fällen hervor; die Organe kastrierter Tiere sind die empfindlichsten; in Oestradiol-Kastraten beobachteten wir nur in einem Fall deutliche Hemmung. Bei den Meerschweinchen zeigten die Oestradiol-Kastraten die stärkste Reizbarkeit. Bei dieser Gruppe beobachteten wir auch die wechselnde Wirkung des Adrenalins und eine eventuelle Sensibilisierung für das Pitocin.

Bei den Oestradiol-kastrierten Tieren beider Arten erzielten wir eine Hemmung leichter durch Adrenalin-Injektion, als durch faradische Reizung der hypogastrici Nerven.

BIBLIOGRAFIA

1. Martins, Thales & Valle, José R. — Influence des hormones sexuelles sur la contractilité du canal déférent du chat "in vitro". Inversion des effets de l'adrénaline, sensibilisation à la pituitrine — C. R. Soc. Biol. 130:189.1939.
2. Martins, Thales & Valle, José R. — Vergleichende Pharmakologie "in vitro" der Samenleiter normaler, kastrierter und mit Sexualhormonen behandelter Katzen — Pflügers. Arch. f. d. ges. Physiol. 243(3):243-258.1940.
3. Valle, José R. & Porto, Ananias — Contractilité et pharmacologie "in vitro" des canaux déférents et des vésicules séminales des cobayes normaux et castrés — C. R. Soc. Biol. 131:302.1939.
4. Valle, José R. & Porto, Ananias — Influence des hormones sexuelles sur le comportement "in vitro" des canaux déférents et des vésicules séminales du cobaye — C. R. Soc. Biol. 131:306.1939.
5. Valle, José R. — Farmacologia do canal deferente e da vesícula seminal do cobaio (Papel dos hormônios sexuais). — Tese de concurso. S. Paulo, 1939.
6. Martins, Thales; Valle, José R. & Porto, Ananias — Estudo morfológico e funcional de enxertos de órgãos genitais acessórios de ratos e cobaio em diferentes condições hormonais — Rev. Biol e Hygiene de S. Paulo 10(2):156-163.1940.
7. Cushny, A. — On the movements of the uterus — Jour. Physiol. 35:1.1906.
8. Dale, H. H. — On some physiological actions of ergot — Jour. Physiol. 34:163.1906.
9. Van Dyke, H. B. & Gustavson, R. G. — On the pregnancy response of the uterus of the cat — Jour. Pharm. a. Exp. Therap. 37:379.1929.
10. Okamoto, in Gruber, C. M. — The autonomic innervation of the genito-urinary system — Physiol. Reviews 13:497.1933.
11. Kennard, J. H. — The reversal by progestin of the responses of the non pregnant uterus of the cat — Amer. J. of Physiol. 118:190.1937.

(Trabalho da Secção de Endocrinologia do Instituto Butantan. Dado à publicidade em dezembro de 1940).

