

**AÇÃO DO DIFENIDOL EM ARRITMIAS DESENCADEADAS
PELA ADMINISTRAÇÃO DE ADRENALINA
E HALOTANO (*)**

DR. HÉLIO GERMINIANI ()**

DRA. CLOTILDE DE LOURDES BRANCO (*)**

DR. JOSÉ EPHISIO BIGARELLI, (**)**

Foi estudada a ação antiarrítmica do difenidol em um grupo de 10 cães em que as arritmias foram induzidas por administração de adrenalina a animais respirando halotano a 1 por cento. Nestas condições, a droga atua revertendo taqui e bradiarritmias. As mesmas doses de difenidol foram estudadas em 10 cães constituintes de um grupo controle.

As primeiras observações com relação ao difenidol (α - α difenil-1-piperidinbutanol), se referem às suas ações antieméticas e anticinetósicas, verificadas tanto em trabalhos experimentais (13) como clínicos (3,18).

Coube a Mandel e col. (15) a realização de um primeiro trabalho experimental em que se demonstrou a atividade antiarrítmica do difenidol, em arritmias induzidas por intoxicação digitálica. A análise dos dados de hemodinâmica, obtidos por estes autores, mostra que o difenidol não altera o índice cardíaco, o volume minuto, o fluxo coronário ou a resistência vascular periférica, desde que a dose empregada seja da ordem de 4 mg/kg.

Ainda Mandel e col (15) estudando, em cães, o registro dos potenciais do feixe de His, encontraram um encurtamento

(*) Trabalho subvencionado pelo Conselho de Ensino e Pesquisas da Universidade Federal do Paraná.

(**) Livre-docente de Cardiologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

(***) Titular de Fisiologia do Departamento de Ciências Fisiológicas do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

(****) Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.

AP1879

1557

do intervalo A-H, sem modificação do intervalo H-V, quando o difenidol foi empregado em doses de 0,5 a 0,8 mg/kg. Estes achados foram, posteriormente, confirmados por Gizzi e col (⁹).

Hayakawa e Mandel (¹²) estudaram os efeitos eletrofisiológicos do difenidol, em tecido cardíaco isolado. Trabalhando com fibras de Purkinje de cães e empregando baixas concentrações da droga, encontraram significativa redução da velocidade de subida da fase 0 do potencial de ação, redução da duração total do potencial de ação e deslocamento da curva de resposta da membrana, inferiormente e para a direita. Observaram, por outro lado, que o difenidol abolia, a nível celular, as arritmias induzidas por intoxicação digitalica, revertia o hiperautomatismo resultante da perfusão com adrenalina e que a superfusão do átrio direito de coelhos com difenidol determinava redução da frequência cardíaca proporcional à dose empregada.

Germiniani (⁵) e Germiniani e col (^{6,7,8}), com base em estudos experimentais realizados em cães anestesiados, puderam concluir que o difenidol é capaz de reverter arritmias determinadas por intoxicação digitalica, por ligadura de artéria coronária, por fibrilação atrial induzida pela aplicação tópica de acetilcolina na região do nódulo sinusal, bem como arritmias induzidas pela administração venosa de cloreto de bário e apresenta ação anticolinérgica.

Um método muito útil na produção experimental de arritmias consiste em administrar adrenalina ao animal anestesiado e respirando halotano a 1 por cento (^{17,19}). Lima e col (¹⁴) observaram arritmias induzidas com o paredrinol, metaraminol e etiladrinol, em cães anestesiados com halotano e metoxifluorano, principalmente na presença de hipercarbia. Hauswirth e Schaer (¹¹) estudaram as ações eletrofisiológicas do halotano em fibras do nódulo sinusal de coelhos, com o uso de microeletrodos. Estes autores observaram que o halotano, na concentração de 1 por cento, determina redução da velocidade de subida da fase 0 do potencial de ação, redução do potencial diastólico máximo e redução da frequência da despolarização diastólica. Hauswirth (¹⁰) estudou os efeitos eletrofisiológicos do halotano em fibras de Purkinje e ventriculares de carneiro, tendo observado que, em fibras de Purkinje, o halotano, na concentração de 1 por cento, determina aumento do potencial de repouso, redução do "overshoot" e da duração do potencial de ação. Com relação às fibras ventriculares, o halotano determinou redução do overshoot, redução da velocidade de subida da fase 0 do potencial de ação e redução da duração do período refratário, sem modificar o valor do potencial de repouso.

A ocorrência de arritmias ventriculares em animais respirando halotano em concentração de 1 a 2 por cento, se deve aos seguintes fatores:

- 1 — Redução da velocidade de condução devida ao aumento da resistência interna das fibras;
- 2 — Acentuada redução do período refratário;
- 3 — Acentuada disparidade entre o período refratário das fibras ventriculares e das fibras de Purkinje.

Nocite e col (¹⁶) obtiveram bons resultados em anestesiologia, utilizando o difenidol na dose de 0.5 mg/kg, por via intramuscular, como antiemético em um grupo de pacientes, 15 minutos antes do término da cirurgia, não tendo sido observadas alterações de pressão arterial ou freqüência do pulso, nem potencialização dos efeitos dos anestésicos, quando o difenidol foi administrado por esta via. Com o enflorano, o mais recente dos anestésicos halogenados, em nosso meio, os cuidados quando da administração de vasoconstritores devem ser: ventilação alveolar adequada, controle do volume, concentração e do tempo em que os vasoconstritores são administrados (²).

Cabe ao anestesiolegista prevenir as arritmias no decorrer de uma anestesia em que se utilize o halotano. Presentemente, as drogas utilizadas na reversão das arritmias dependentes da interação entre halotano e aminas simpaticomiméticas, são: lidocaína, atropina, quinidina, procainamida, digitálicos, propranolol e difenilhidantoína sódica (⁴).

Com o objetivo de verificar a ação antiarrítmica do difenidol em cães anestesiados, respirando halotano, após administração de adrenalina, empreendemos o presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

A droga cuja ação antiarrítmica se estudou foi o difenidol, sob a forma de cloridrato. O difenidol se apresenta como um pó branco, cristalino, facilmente solúvel em água, com peso molecular de 345,92 e ponto de fusão oscilando entre 219 e 223°C. Sua fórmula empírica é $C_{21}H_{27}NO.HCl$, e a fórmula estrutural está na fig. 1.

Em todas as experiências, foi utilizada a preparação comercial (Vontrol) em ampolas contendo 40 miligramas de substância ativa, dissolvida em diluente inerte.

No presente trabalho utilizaram-se 20 cães. Todos os cães foram anestesiados com pentobarbital sódico, na dose de 30

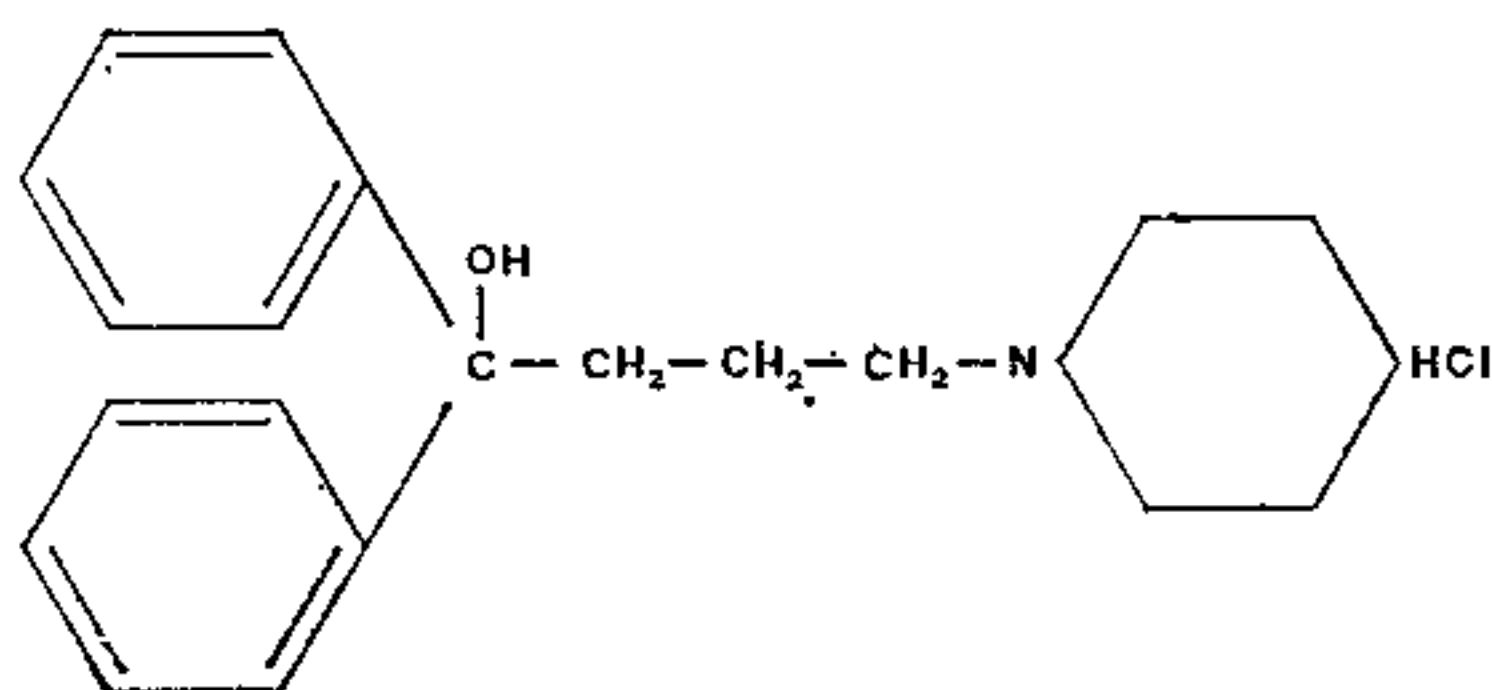


FIGURA 1

Fórmula estrutural do Difendol.

mg/kg, por via venosa. Em todos os animais se canulou uma veia femoral para administração de drogas.

A traquéia foi canulada em todos os cães, sendo a ventilação realizada com ar ambiente, através de máquina pneumática nos animais do grupo controle e com oxigênio a 100 por cento e halotano a 1 por cento, no grupo em que se induziram arritmias.

Todos os registros eletrocardiográficos foram obtidos através de um polígrafo 6 NEK-3 com monitorização da derivação D2, por meio de um osciloscópio monocanal acoplado ao polígrafo.

O material foi dividido em dois grupos, cujas características são as que se especificam a seguir.

Grupo I — Controle — No grupo testemunha, foram utilizados 10 cães de rua, sendo 9 machos e 1 fêmea, com pesos variando de 8,0 a 17,0 quilos. Em todos os animais o eletrocardiograma foi obtido previamente, durante e até uma hora após a administração de 4,0 mg/kg de difendol, por via venosa. O eletrocardiograma foi registrado 1 minuto após a administração e de minuto em minuto até os cinco minutos; a seguir, obtiveram-se registros com intervalos de cinco minutos até completar uma hora após a administração do difendol. O eletrocardiograma foi monitorizado, permanentemente, através do osciloscópio.

O diluente não foi testado, uma vez que Mandel e col⁽¹⁵⁾ já haviam verificado ser ele inerte.

Grupo II — Arritmias desencadeadas pela administração de adrenalina, por via venosa, em cães respirando halotano a 1 por cento — Neste grupo foram utilizados 10 cães, sendo 8 machos e 2 fêmeas, oscilando seus pesos entre 5,5 e 13,0 quilos. Todos os animais receberam anestesia basal com pentobarbital sódico, na dose de 30 mg/kg, por via venosa, tendo sido mantidos em respiração controlada mecanicamente pelo respirador de Takaoka conectado ao vaporizador Fluotheo.

Inicialmente foi obtido traçado eletrocardiográfico de controle com oxigênio a 100 por cento. Em seguida, passou-se a vaporizar halotano a 1 por cento. Alguns minutos após vaporização com halotano, registrou-se novo traçado eletrocardiográfico e administrou-se adrenalina a 1 por mil, por via venosa, em doses que variaram de 40 a 200 microgramas.

Por este método, desencadearam-se arritmias em todos os animais. Uma vez estabilizada a arritmia, foi administrado o difenidol na dose de 4,0 mg/kg, por via venosa. O tempo de observação, após administração do difenidol, foi de cinco minutos, em todos os animais. O eletrocardiograma foi registrado durante a administração de difenidol e de minuto em minuto até cinco minutos após.

RESULTADOS

São analisados, a seguir, os resultados obtidos no grupo controle e no grupo em que se induziram arritmias.

Grupo I — Controle — A análise eletrocardiográfica dos resultados obtidos no grupo controle mostrou que a frequência cardíaca permaneceu inalterada em 5 cães, tendo apresentado redução não significativa nos demais ($t < 2,78$). O intervalo PR não sofreu qualquer modificação com a administração do difenidol. Em dois cães, ocorreu aumento de voltagem da onda S em D2 e D3, provavelmente por hemi-bloqueio anterior

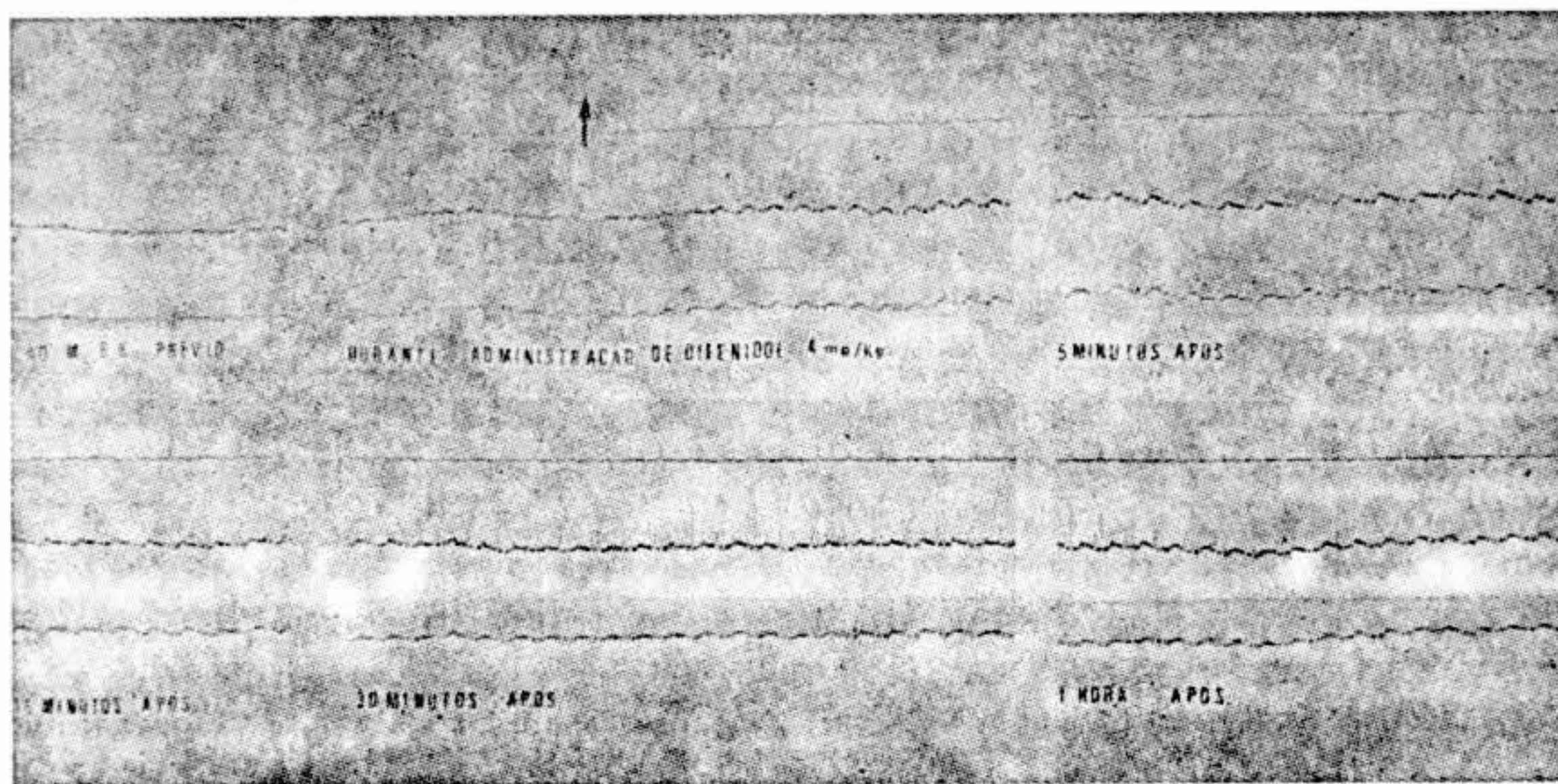


FIGURA 2

Ação do difenidol sobre o eletrocardiograma-grupo controle: Após a administração do difenidol (o final da administração é indicado pela seta), observa-se aumento de voltagem da onda T e aparecimento da onda U. Derivações eletrocardiográficas registradas: D1, D2 e D3, em traçado simultâneo.

esquerdo, de caráter transitório. Em todos os animais, ocorreu aumento da voltagem das ondas T e, em 9 cães, observou-se aparecimento de onde U, inexistente antes da utilização do difenidol.

A Tabela I relaciona todos os achados eletrocardiográficos. A figura 2 corresponde ao comportamento eletrocardiográfico observado na maioria dos animais.

TABELA I

GRUPO CONTROLE

Cão n.º	Sexo	Peso (kg)	FCC	Alteração ECG.	FCF
1	M	8.0	150	Aumento Volt. T Aparecimento U	150
2	M	8.0	150	Aumento Volt. T Aparecimento U	125
3	F	8.2	214	Aumento Volt. T	187
4	M	9.0	100	Aumento Volt. T Aparecimento U	83
5	M	10.0	150	Aumento Volt. T Aparecimento U	125
6	M	13.0	150	Aumento Volt. T Aparecimento U	150
7	M	14.0	187	H.B.A.E. Trans. Aumento Volt. T Aparecimento U H.B.A.E. Trans.	187
8	M	15.0	150	Aumento Volt. T Aparecimento U	150
9	M	15.0	150	Aumento Volt. T Aparecimento U	150
10	M	17.0	150	Aumento Volt. T Aparecimento U	150

Observações: em todos os animais, a dose de difenidol foi de 4,0 mg/kg e o tempo de controle, após a aplicação da droga, foi de 60 minutos.

LEGENDA: FCC — Frequência cardíaca controle
FCF — Frequência cardíaca final
Alt. ECG — Alterações eletrocardiográficas
H.B.A.E. — Hemi-bloqueio anterior esquerdo

Grupo II — A administração de adrenalina, a cães respirando halotano a 1 por cento, desencadeou, em todos os animais observados, a ocorrência de arritmias. Em um cão, registrou-se bradicardia sinusal com escapes juncionais A-V e, nos nove restantes, ocorreu extrassístolia ventricular, isolada ou associada com taquicardia sinusal. Em todos os cães,

o difenidol restabeleceu o ritmo sinusal. Constam da Tabela II os dados experimentais observados neste grupo e as figuras 3, 4 e 5 exemplificam a ação reversora ao difenidol em presença de arritmias desencadeadas por este método.

A análise estatística revelou que os resultados obtidos foram significativos ($t = 3,26 > 3,25$).

TABELA II

AÇÃO DO DIFENIDOL EM ARRITIMIAS INDUZIDAS PELA ADMINISTRAÇÃO DE ADRENALINA, POR VIA VENOSA, EM CAES RESPIRANDO HALOTANO A 1%

Cão n.º	Sexo	Peso (kg)	FCC	Adrenalina (micrograma)	Arritmia	Resultado final
1	F	5,0	150	25,0	TS+EVP+TPV	RS FC: 120
2	M	5,5	115	100,0	EVP	RS FC: 150
3	M	6,0	150	100,0	TS+EVU	RS FC: 90
4	M	6,0	150	200,0	TS+EVP	RS FC: 150
5	M	6,5	136	200,0	TS+EVP	RS FC: 115
6	M	8,0	187	40,0	TS+EVP	RS FC: 150
7	M	8,0	187	50,0	EVP	RS FC: 130
8	M	9,0	166	100,0	EVP	RS FC: 125
9	F	11,0	125	200,0	TS+EVP+TPV	RS FC: 88
10	M	13,0	166	80,0	BS+EJ V-A	RS FC: 100

Observações: em todos os animais, a dose de difenidol foi de 4 mg/kg e o tempo de controle, após a aplicação da droga, foi de 5 minutos.

Legenda: FC: frequência cardíaca; FCC: frequência cardíaca controle; BS: bradicardia sinusal; TS: taquicardia sinusal; EJ A-V: escapes juncionais A-V; EVP: extrassistolia ventricular polifocal; EVU: extrassistolia ventricular unifocal; TPV: taquicardia paraxística ventricular; RS: ritmo sinusal.

DISCUSSÃO

Analisando os resultados obtidos nos dois grupos de cães constantes do presente trabalho, podem ser estabelecidas várias considerações com relação à ação do difenidol.

Nos animais do grupo controle, o difenidol não alterou, de modo significativo, a duração e a morfologia da onda P e do

complexo QRS, assim como não alterou os valores do intervalo PR. Em todos os animais, entretanto, ocorreu aumento de voltagem da onda T e, em nove dos dez cães constantes deste grupo, houve aparecimento de onda U, não registrada antes da aplicação do difenidol. Tais modificações podem ser explicadas por discreta interferência da droga no processo de recuperação ventricular, determinando acentuação dos pós-potenciais.

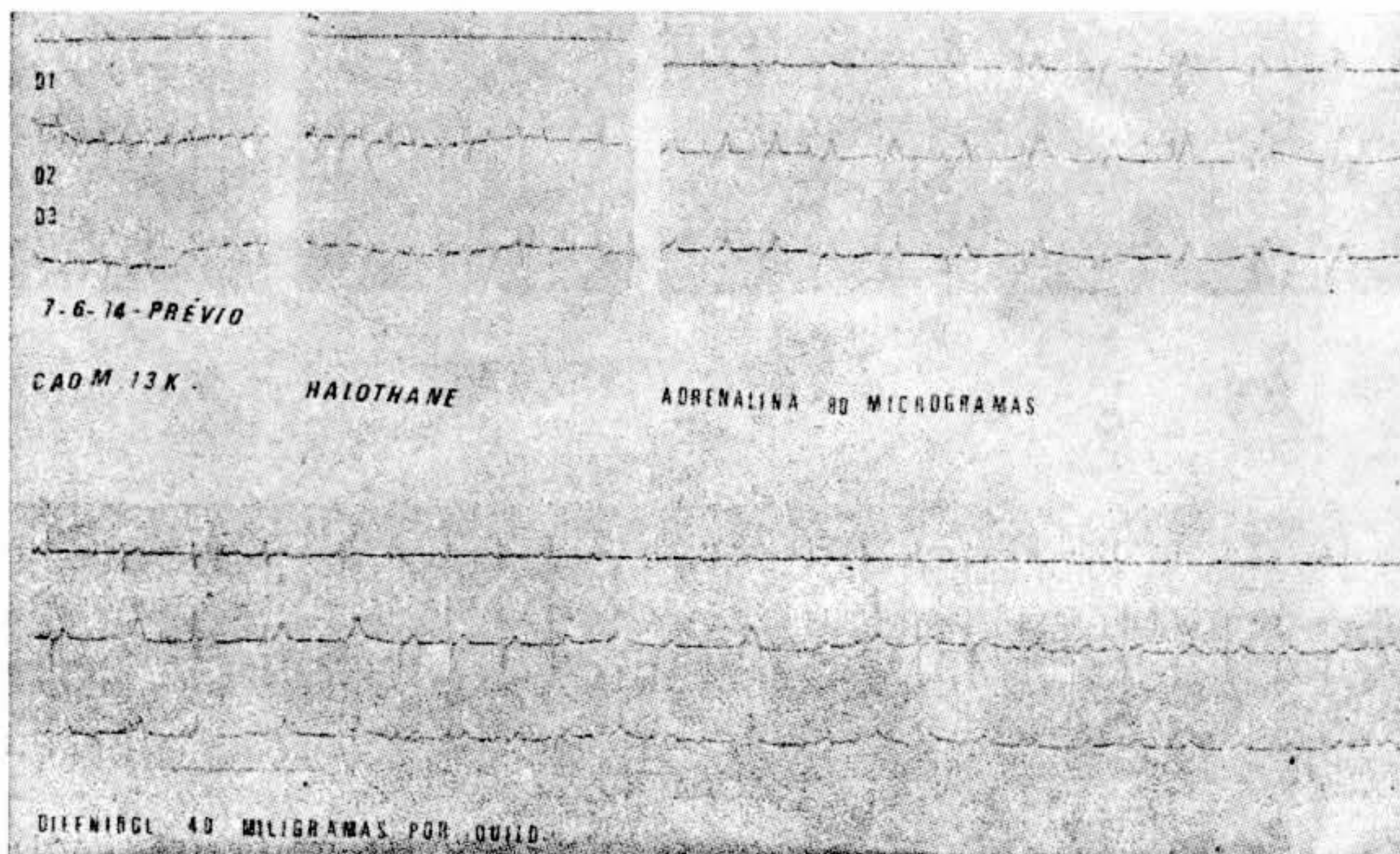


FIGURA 3

Ação do difenidol em arritmias desencadeadas pela adrenalina, em cães respirando halotano a 1%: A administração de 80 microgramas de adrenalina determinou bradiarritmia acentuada (bradicardia sinusal com escapes juncionais A-V). Esta arritmia é inusitada, através deste método, e foi revertida pela ação anti-colinérgica do difenidol.

Mandel e col (15) estudaram o comportamento do eletrograma do feixe de His em cães, após a administração do difenidol, tendo observado que a droga encurtou o intervalo A-H, quando empregado em doses que variaram de 0,5 a 8,0 mg/kg, sendo o referido encurtamento, proporcional à dose de difenidol administrada. Por outro lado, estas doses não determinaram alterações do intervalo H-V, que sofreu aumento apenas quando a dose de difenidol foi de 16 mg/kg. Pode-se, portanto, concluir que o difenidol acelera a condução átrio-ventricular (encurtamento do intervalo A-H), sem interferir na condução intraventricular do estímulo. Os mesmos autores (15), verificaram que o difenidol não modifica o automatismo do nódulo sinusal, em preparações de átrio direito de

gato, assim como não altera o índice cardíaco, o volume minuto, o fluxo coronário e a resistência vascular periférica, desde que empregado na dose de 4,0 mg/kg. Finalmente, em músculo papilar isolado de gato, não observaram efeito inotrópico negativo até a utilização de concentrações de difenidol iguais ou superiores a $1 \times 10^{-5} M$.

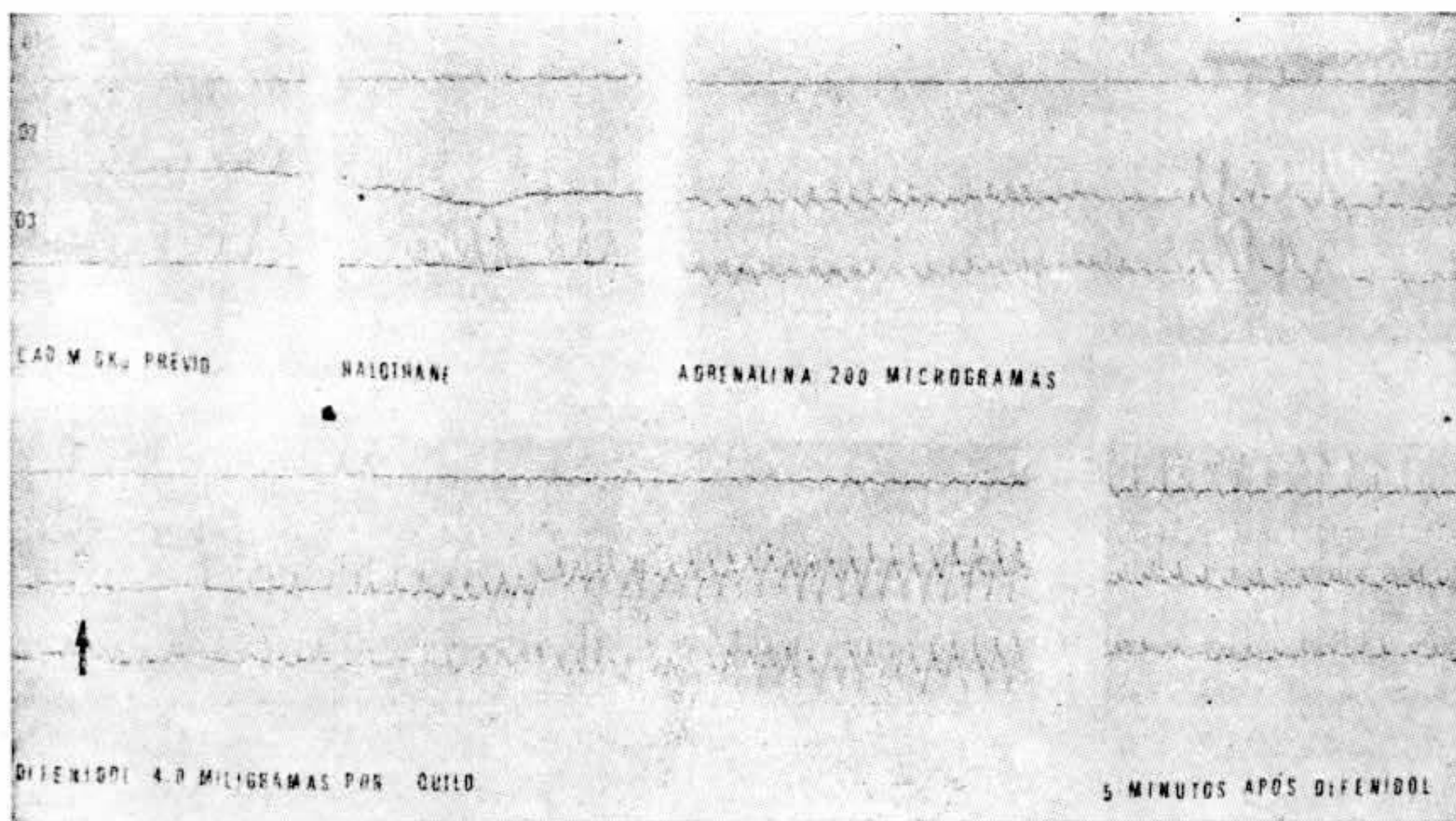


FIGURA 4

Ação do difenidol em arritmias desencadeadas pela adrenalina, em cães respirando halotano a 1%: A administração de 200 microgramas de adrenalina determinou acentuada taquicardia sinusal, seguida de extrassistolia ventricular em salvas, com reversão imediata pela administração de 4,0 mg/kg de difenidol (o final da administração é indicado pela seta). Este é um exemplo da ação antiarrítmica do difenidol, a nível de membrana celular, determinando a abolição de focos de hiperautomatismo ventricular.

Nos animais do Grupo II, a inalação de halotano a 1 por cento determinou sensibilização do miocárdio ventricular à ação arritmógena da adrenalina; assim, a associação de ambas as substâncias determina o desencadeamento de extrassistolia ventricular, taquicardia paroxística ventricular e fibrilação ventricular, na dependência da dose de adrenalina injetada e da sensibilidade individual do animal de experimentação (17,19). Com este método, 9 dos 10 cães utilizados, apresentaram arritmias ventriculares que reverteram, prontamente, a ritmo sinusal após administração de difenidol, persistindo o ritmo sinusal durante o período de observação. No animal restante, a adrenalina determinou o aparecimento de bradicardia sinusal, com escapes juncionais A-V. Este tipo

de resposta é pouco habitual e se explica por mecanismo reflexo, ou seja, a adrenalina, desencadeando hipertensão arterial e conseqüente distensão das paredes da aorta, com estímulo dos pressoreceptores localizados na crossa da aorta e no seio carotídeo, provoca excitação aferente do centro do vago, determinando bradicardia sinusal, com escapes juncionais A-V (1). No único cão em que ocorreu este tipo de res-

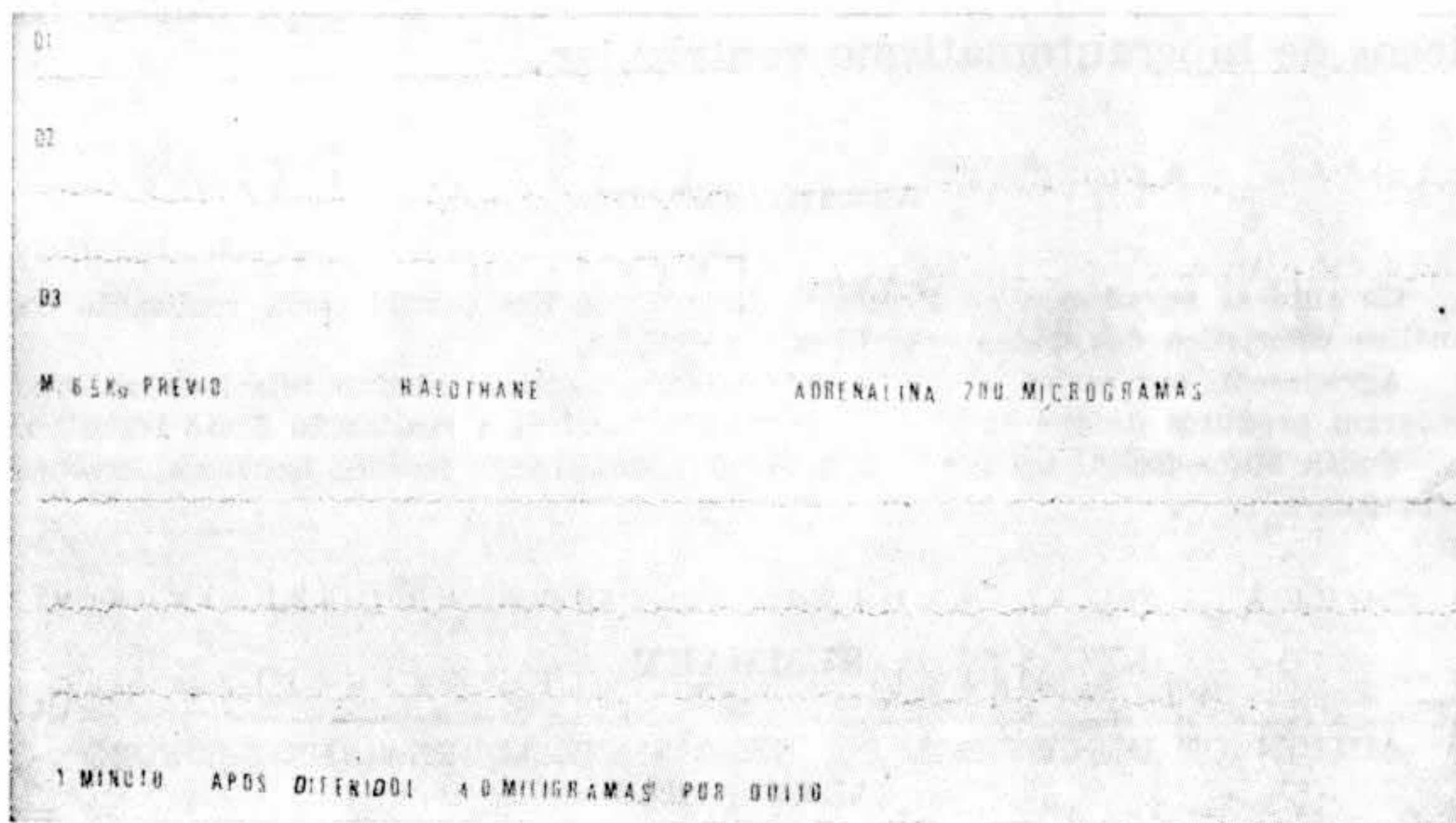


FIGURA 5

Ação do difenidol em arritmias desencadeadas pela adrenalina, em cães respirando halotano a 1%: A utilização de 200 microgramas de adrenalina determinou o aparecimento de extrassístolia ventricular polifocal, sendo esta arritmia abolida pelo difenidol.

posta à adrenalina, a aplicação de difenidol restabeleceu a frequência cardíaca, sendo provável que a normalização se deva à ação anticolinérgica mencionada em trabalhos anteriores (5).

A reversão das taquiarritmias ventriculares induzidas pela associação de halotano e adrenalina, se deve à ação antiarrítmica do difenidol a nível celular.

CONCLUSÕES

1 — Nos animais do grupo controle, o difenidol determinou aumento da voltagem da onda T e induziu o aparecimento da onda U, nos registros eletrocardiográficos. Inference-se, portanto, que o difenidol interfere no mecanismo íntimo de recuperação ventricular.

2 — O difenidol reverteu, a ritmo sinusal, a bradicardia sinusal com escapes juncionais A-V, ocasionada por mecanismo reflexo, quando a adrenalina foi administrada a animal respirando halotano e 1 por cento, o que indica uma ação anticolinérgica da droga.

3 — Nos casos em que a adrenalina, administrada a cães respirando halotano a 1 por cento, desencadeou taquiarritmias ventriculares, o difenidol restabeleceu o ritmo sinusal, por ação da droga ao nível da membrana celular, deprimindo os focos de hiperautomatismo ventricular.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Professor Luiz Bove Kesikowski, pela realização da análise estatística dos dados experimentais obtidos.

Agradecem, outrossim, aos laboratórios farmacêuticos abaixo relacionados, que cederam produtos de sua fabricação, tornando possível a realização deste trabalho.

Smith Kline-Enila: difenidol; ICI Farma: Fluothane; Roche: heparina; Evans: heparina.

SUMMARY

ACTION OF DIPHENIDOL ON HALOTHANE-ADRENALINE INDUCED ARRHYTHMIAS

Arrhythmias were induced in dogs by the intravenous administration of adrenaline during 1% halothane anesthesia. The administration of diphenidol on these preparations reversed these arrhythmias. A control group of dogs were studied after receiving similar doses of diphenidol; there was always a small increase in the T Wave.

REFERENCIAS

1. Corbett C E — Farmacodinâmica. 4 ed Artes Médicas. São Paulo, 1973, pg 53.
2. Correia, J M S, Medrado, V C; Salles, H C — Etrano e adrenalina. Rev Bras Anest 24(3):404, 1974.
3. Duvoisin R Q — Diphenidol for levopoda induced nausea and vomiting. JAMA. 221(12):1408, 1972.
4. Ferreira A A — Interação de aminas simpaticomiméticas e agentes anestésicos halogenados. Rev Bras Anest 21(2):158, 1971.
5. Germiniani H — Estudo experimental da ação antiarrítmica do difenidol. Tese de Docência-Livre em Cardio-Angiologia, apresentada ao Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1974.
6. Germiniani, H, Branco C L, Fortes V A, Abreu R M, Buch L M — Ação do difenidol em arritmias ventriculares determinadas pelo cloreto de bário. Arq Bras Cardiol 27 (sup. 1): 57, 1974.
7. Germiniani H, Lopes S A, Fortes V A, Branco C L, Cersósimo F, Scheffer J G S — Estudo experimental da atividade antiarrítmica do difenidol. Arq Bras Cardiol 26 (sup. 1): 46, 1973.

8. Germaniani H, Lopes S A, Fortes V A, Branco C L, Cersósimo F, Scheffer J G S — Estudio experimental de la actividad antiarrítmica del difenidol. VI Congreso Sudamericano de Cardiología e II Congreso Ecuatoriano de Cardiología, Quito, Ecuador, 15-20 julho, 1973, p 36.
9. Gizzi J C Campos Filho C M Leone E C H Feher J — Ação do difenidol sobre a condução do estímulo e nas arritmias induzidas pela digital. *Arq Bras Cardiol* 26 (sup. 1): 47, 1973.
10. Hauswirth O — Effects of halothane on single arterial, ventricular and Purkinje fibers. *Circulation Res* 24:745, 1969.
11. Hauswirth O & Schaer H — Effects of halothane on the sino-atrial node. *J Pharmacol Exp Therap* 158(1): 36, 1967.
12. Hayakawa H & Mandel W J — Electrophysiologic effects of diphenidol in isolated cardiac tissue. *J Pharmacol Exp Therap* 185(3): 447, 1973.
13. Leonard C A, Fujita T, Tedeschi D H, Zirkle C L, Fellows E J — Observations on the pharmacology of diphenidol, a potent antiemetic. *J Pharmacol Exp Therap* 154(2):339, 1966.
14. Lima E M, Campanha V P, Gouvêa J J — Aminas vasopressores em presença de halogenados. *Rev Bras Anest* 21(4):602, 1971.
15. Mandel W J Hayakawa H Vyden J K Carvalho M Parmley W W Corday E — Diphenidol: a new agent for the treatment of digitalis induced arrhythmias. *Amer J Cardiol* 30:67, 1972.
16. Nocite J R, Barbosa B I, Cagnolati C A, Villa M O, Jorge Filho I — Emprego do difenidol na prevenção de vômitos pós-anestésicos. *Rev Bras Anest* 24(3): 419, 1974.
17. Scherf D & Schott A — *Extrasystoles and Allied Arrhythmias*. 2 ed Heine-
mann Medical Books Publication, Chicago, 1973, 1041 p.
18. Small M D — Diphenidol, a new antiemetic: a doubleblind, placebo-con-
trolled study. *Amer J Dig Dis* 11(8):648, 1966.
19. Szekeres L & Papp Gy P — *Experimental Cardiac Arrhythmias and Antiarrhythmic drugs*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1971, pg 9-92.



II CONGRESSO MUNDIAL DE REANIMAÇÃO

Paris: 19 - 23 de setembro, 1977

Secretaria: Dr. R. Nedey — Hospital Foch — F 92151 —
Suresnes — France