

EFEITOS DO DOXAPRAM SÔBRE A RESPIRAÇÃO E A ATIVIDADE ELÉTRICA DO NERVO FRÊNICO (*)

DR. ALVARO GUILHERME EUGÊNIO, E.A. (**)

São estudados os efeitos do cloreto de doxapram sôbre a respiração e o centro respiratório com base nas descargas elétricas de potenciais de ação do nervo frênico e na análise do pH, PO₂ e PCO₂ do sangue arterial a intervalos de tempo variáveis. O estudo foi realizado em cães sob ventilação espontânea, submetidos a ventilação controlada mecânica e na ausência de movimentos respiratórios.

A droga mostrou-se sempre efetiva, aumentando a atividade elétrica frênica em tôdas as condições em que foi pesquisada.

O Cloreto de doxapram — 1-etil-4 (2-morfolino-etil) — 3,3-difenil-2-pirrolidinona — (Doxapram) é uma droga tida como estimulante seletiva do centro respiratório quando utilizada em dosagens consideravelmente menores do que aquelas necessárias para produzir estimulação da córtex cerebral. Suas propriedades foram relatadas em 1962 por Lunsford e col. (1).

O doxapram parece preencher algumas características de analéptico respiratório ideal, uma vez que o incremento ventilatório produzido não é acompanhado, segundo Li, (2) por uma maior demanda de oxigênio pelos tecidos. A razão entre a dose estimulante da respiração e a convulsivante é 1:70, bem maior que a dos outros analépticos presentemente conhecidos. A razão entre a dose que estimula a respiração e a despertante é de 1:5 (3).

(*) Trabalho agraciado com o prêmio A. H. Robins de 1969, outorgado pela S.B.A. Realizado no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas.

(**) Assistente do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Campinas. Chefe do Serviço de Anestesia da Maternidade de Campinas e Clínica Pierro.

AP 2395

Ja foi determinado em estudos anteriores (^{4,5}) que a frequência das descargas de potenciais bioelétricos do nervo frênico por minuto é igual à frequência respiratória, quando a ventilação é espontânea e que a atividade elétrica deste nervo é tradução das condições do centro respiratório.

Este trabalho propõe-se estudar os efeitos do cloreto de doxapram sobre a respiração e mais especificamente, sobre o centro respiratório, analisando-se para tal a atividade elétrica do nervo frênico e o pH, PCO₂ e PO₂ do sangue arterial a intervalos de tempo variáveis.

MATERIAL E METODOS

Para o estudo utilizaram-se dez cães de ambos os sexos, pesando entre 6 e 13,4 kg.

Todos os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico na dose de 30 mg/kg administrados por via venosa e foram submetidos a traqueotomia, sendo uma cânula traqueal de duas saídas inserida através do traqueostoma. Uma das saídas achava-se em comunicação com um tambor de Marey que registrava os movimentos respiratórios do cão no papel esfumado do quimógrafo. Registrava-se também a pressão arterial carotídea pelo processo usual com manômetro de Ludwig.

Dissecaram-se as artéria e veia femorais e canularam-nas a última delas para a administração de drogas.

Amostras de sangue arterial foram obtidas da forma mais anaeróbica possível, em seringas heparinizadas, e mantidas a 4°C para determinação do pH, PO₂ e PCO₂. Fizeram-se as análises em um aparelho "I.L." modelo 127, cerca de duas horas após a colheita.

A quinta raiz cervical, contribuinte na formação do nervo frênico, foi dissecada e seccionada. A sua porção proximal foi então colocada sobre um eletródio bipolar de platina situado em um "poço" previamente constituído e preenchido com óleo mineral (Nujol). Este eletródio foi conectado a um pré-amplificador e a atividade elétrica do nervo frênico detectada em um osciloscópio (Type 502 A, Tektronix). As descargas elétricas foram fotografadas com uma câmara acoplada ao osciloscópio. A velocidade do feixe luminoso no osciloscópio variou entre 2 e 5 seg/cm e a sensibilidade entre 50 e 100 microvolts/cm.

Assinale-se que, por vezes, num mesmo animal realizou-se mais de uma experiência em um mesmo dia. Quando

tal ocorreu, sempre se permitiu que um lapso adequado de tempo transcorresse entre um e outro experimento.

Três tipos de estudos foram realizados:

a) — Para o primeiro utilizaram-se 8 cães em regime de ventilação espontânea respirando ar atmosférico. Além do registro contínuo da pressão arterial e dos movimentos respiratórios, apreciaram-se a atividade elétrica do nervo frênico e os valores do pH, PaO₂ e PaCO₂ a intervalos de tempo respectivamente de 1, 5, 15 e 30 minutos após a administração venosa de 1 mg/kg de cloridrato de doxapram.

b) — Para o segundo tipo de experimento 2 cães foram utilizados, agora submetidos a ventilação controlada mecânica, abolindo-se assim os movimentos respiratórios espontâneos e procurando-se manter a ventilação pulmonar o mais constante possível, na tentativa de impedir eventuais influências dos esforços inspiratórios e de grandes variações da gasometria do sangue nos resultados a serem obtidos. Para tal, 2 mg/kg de triiodoetilato de galamina, foram injetados por via venosa e utilizou-se o ventilador automático de Takaoka acionado por um compressor de ar.

c) — No terceiro grupo de pesquisas, com a finalidade de se eliminar os prováveis reflexos da mecânica respiratória sobre os efeitos do doxapram nos elementos estudados, principalmente na atividade elétrica frênica, 5 cães foram levados à apnéia com injeção venosa de 0.5 mg/kg de galamina. Estes animais não foram submetidos à ventilação artificial. Em 3 deles estudaram-se as descargas de potenciais de ação do nervo frênico e o pH, PaO₂ e PaCO₂ na fase máxima da hipertensão, na hipotensão que se lhe seguiu e um minuto após a administração venosa de 2 mg/kg do analéptico, feita quando da queda da pressão arterial e do desaparecimento das descargas de potenciais de ação. Nos outros 2 foi mantida a respiração por difusão com oxigênio e registrados os mesmos parâmetros anteriores, antes da curarização, quando aparecia a apnéia e após o uso venoso, sempre durante a fase de apnéia, de 1 mg/kg de doxapram.

RESULTADOS

Os resultados serão analisados obedecendo-se a ordem dos experimentos:

a) *Ventilação espontânea* — O doxapram produziu sempre, na dose de 1 mg/kg, um aumento apreciável da frequência respiratória, que apareceu, sendo mesmo mais acentuado,

já no primeiro minuto após a injeção da droga. Este aumento de frequência persistiu até o 30.^o minuto, embora a partir do 5.^o já não fôsse de intensidade igual à notada no minuto subsequente à administração. A figura 1 evidencia estes resultados. Nela verifica-se que durante 50 segundos, o número de descargas elétricas no nervo frênico é seis (A); um minuto após a administração do estimulante passa a ser de vinte (B); cinco minutos após de onze (C); quinze minutos após de dez (D); e finalmente trinta minutos após é de doze (E).

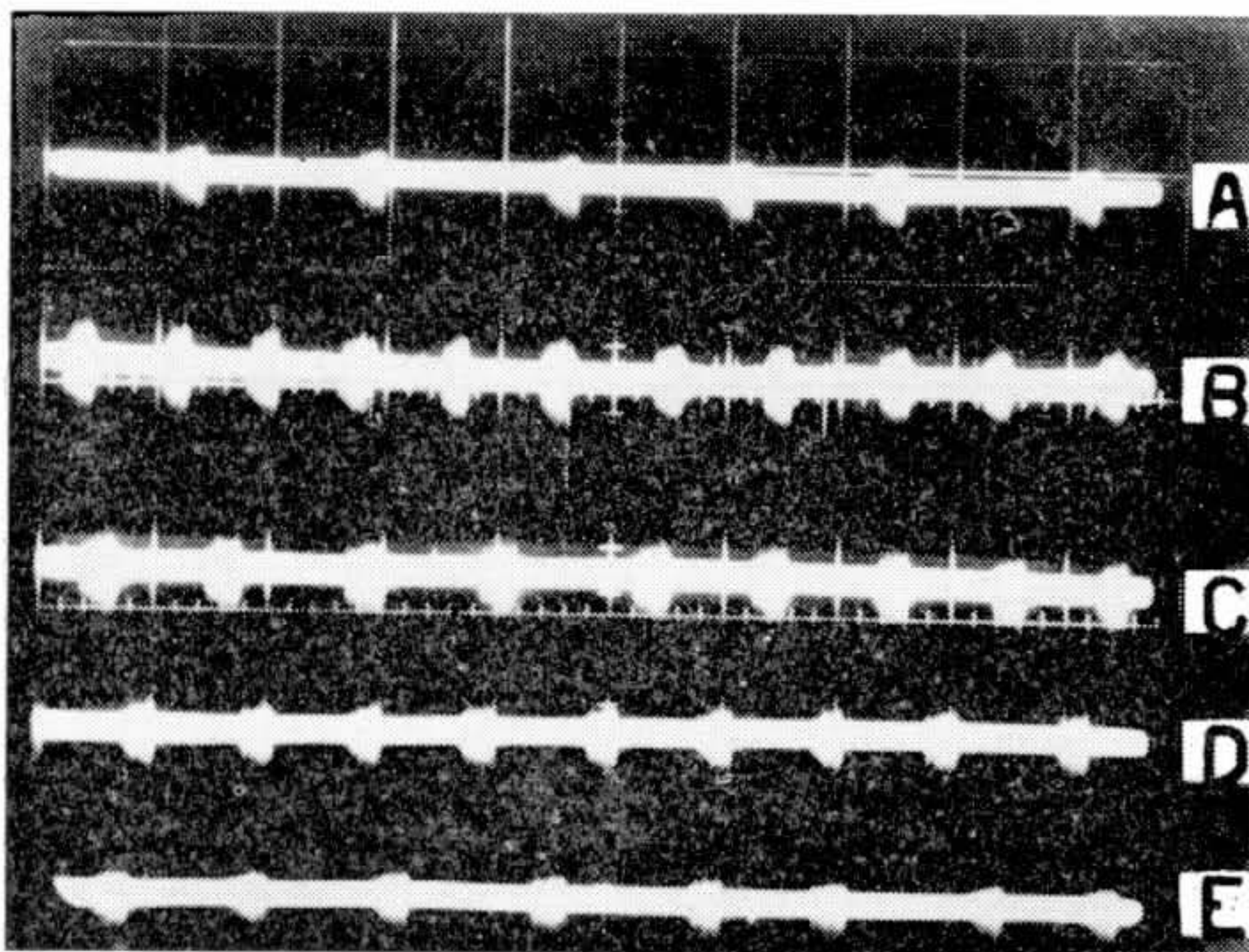


FIGURA 1

Efeitos da administração venosa de 1 mg/Kg de cloreto de doxapram sobre a atividade elétrica do nervo frênico em cão sob ventilação espontânea. Tempo = 5 seg/cm, dispendendo pois o feixe luminoso 50 segundos para percorrer toda a tela. Cada descarga elétrica é associada a um esforço inspiratório. Sensibilidade = 50μ volts/cm. A = antes, B = 1', C = 5', D = 15' e E = 30 minutos após injeção da droga.

Por outro lado, a ação da droga também condicionou um aumento na amplitude dos movimentos respiratórios o que representa maior volume corrente. Este efeito sobre a amplitude não foi tão representativo quanto o observado em relação à frequência respiratória e tem seu valor máximo no 1.^o minuto após a injeção, caindo progressivamente, sendo já no 15.^o e 30.^o minutos de difícil observação. Isto pode ser notado na figura 2, onde se vê maior atividade elétrica do

TABELA I

TEMPO EXPERIÊNCIA	INICIAL	1'	5'	15'	30'
I	7.340	7.415	7.385	7.370	7.370
II	7.400	7.485	7.435	7.435	7.420
III	N Ã O	F O I	D O S A D O		
IV	7.330	7.410	7.395	7.350	7.330
V	7.460	7.490	7.510	7.470	7.470
VI	7.335	7.400	7.385	7.390	7.390
VII	7.340	7.425	7.405	7.380	7.385
VIII	7.155	7.235	7.235	7.250	7.250
MÉDIA	7.337	7.408	7.392	7.380	7.380

Valores de pH antes e 1', 5', 15' e 30 minutos após a administração venosa de 1 mg/kg de doxapram em cães sob ventilação espontânea respirando ar atmosférico.

TABELA II

TEMPO EXPERIÊNCIA	INICIAL	1'	5'	15'	30'
I	N Ã O	F O I	D O S A D O		
II	N Ã O	F O I	D O S A D O		
III	71	82	88	80	79
IV	102	108	98	98	85
V	70	87	85	84	87
VI	55	63	60	53	52
VII	59	59	58	58	57
VIII	62	82	82	50	45
MÉDIA	69,8	80,1	78,5	70,5	67,5

Valores de PaO₂ antes e 1', 5', 15' e 30 minutos após a administração venosa de 1 mg/kg de doxapram em cães sob ventilação espontânea respirando ar atmosférico.

TABELA III

TEMPO EXPERIÊNCIA	INICIAL	1'	5'	15'	30'
I	37	33	33	33	35
II	30	25	25	25	26
III	49	39	40	36	40
IV	35	32	33	37	38
V	26	16	16	17	17
VI	40	29	28	28	28
VII	29	18	19	19	19
VIII	48	33	33	32	32
MÉDIA	36,7	28,1	28,3	28,3	29,3

Valores de PaCO₂ antes e 1', 5', 15' e 30 minutos após a administração venosa de 1 mg/kg de doxapram em cães sob ventilação espontânea respirando ar atmosférico.

nervo frênico, traduzida por um aumento nítido a amplitude e duração das descargas no 1.^o e 5.^o minutos após a administração da droga (B e C) e se observa, no registro dos movimentos respiratórios, uma exacerbação da amplitude dos mesmos também nos intervalos de tempo B e C.

Quanto aos valores de pH e da gasmetria do sangue arterial, observou-se sempre, após a administração do doxapram, uma elevação do pH que nunca atingiu 0.1 unidade, um aumento da PaO₂ que a partir do 15.^o minuto já não é constante, e uma diminuição da PaCO₂, que persistiu até o 30.^o minuto. As tabelas I, II, III e a figura 2 mostram a variação destes valores.

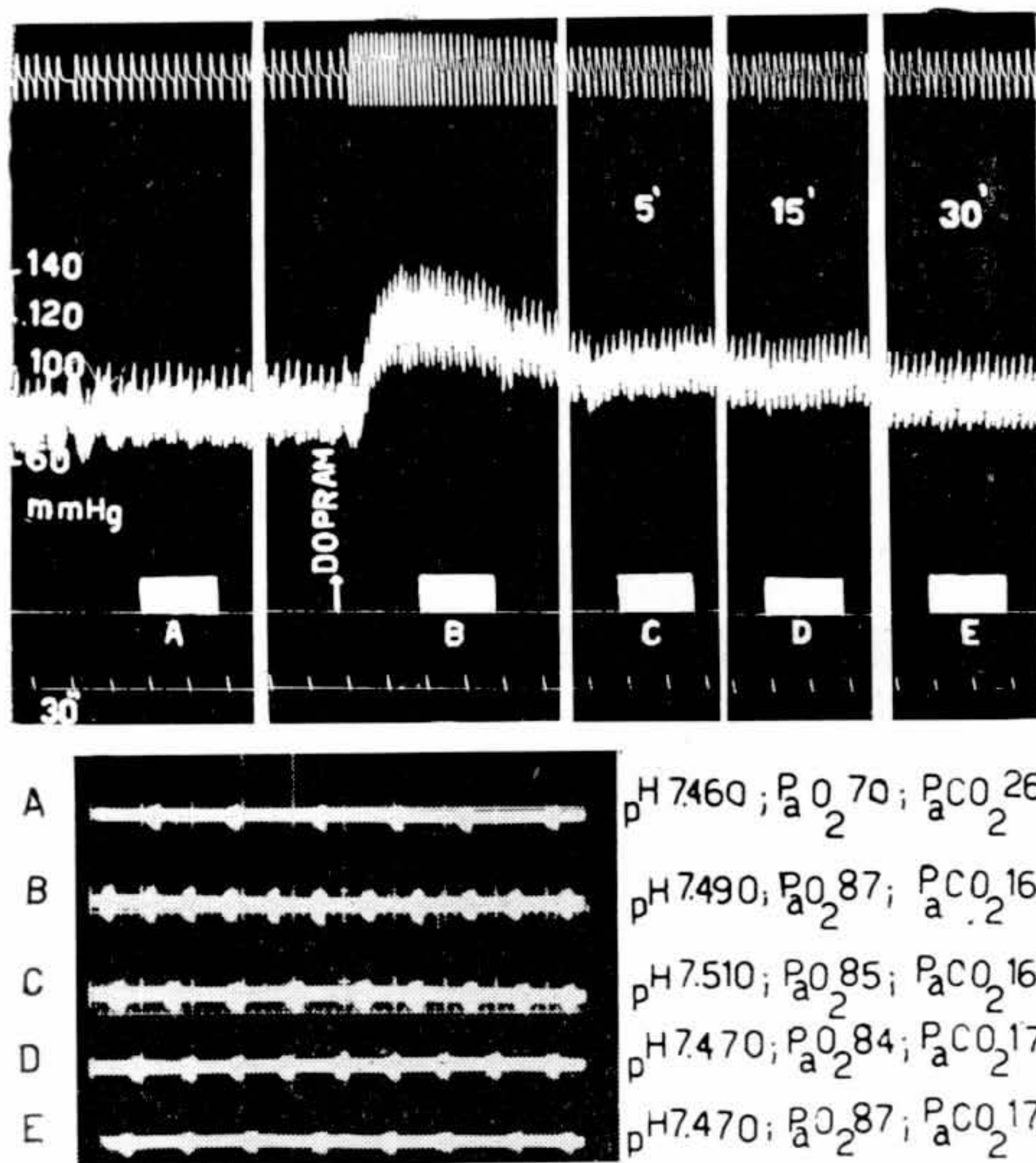


FIGURA 2

Efeitos da administração intravenosa de 1 mg/kg de doxapram em cão sob ventilação espontânea. Na parte superior, o registro dos movimentos respiratórios e da pressão arterial. Na parte inferior, a atividade elétrica do nervo frênico (sensibilidade = 100 μ volts/cm; tempo = 5 seg/cm) e os valores de pH, PaO₂ e PaCO₂. A=antes, B=1', C=5', D=15' e E=30 minutos após injeção da droga.

A droga também determinou uma constante elevação da pressão arterial que já é notada e atinge mesmo seu ápice no minuto seguinte à injeção.

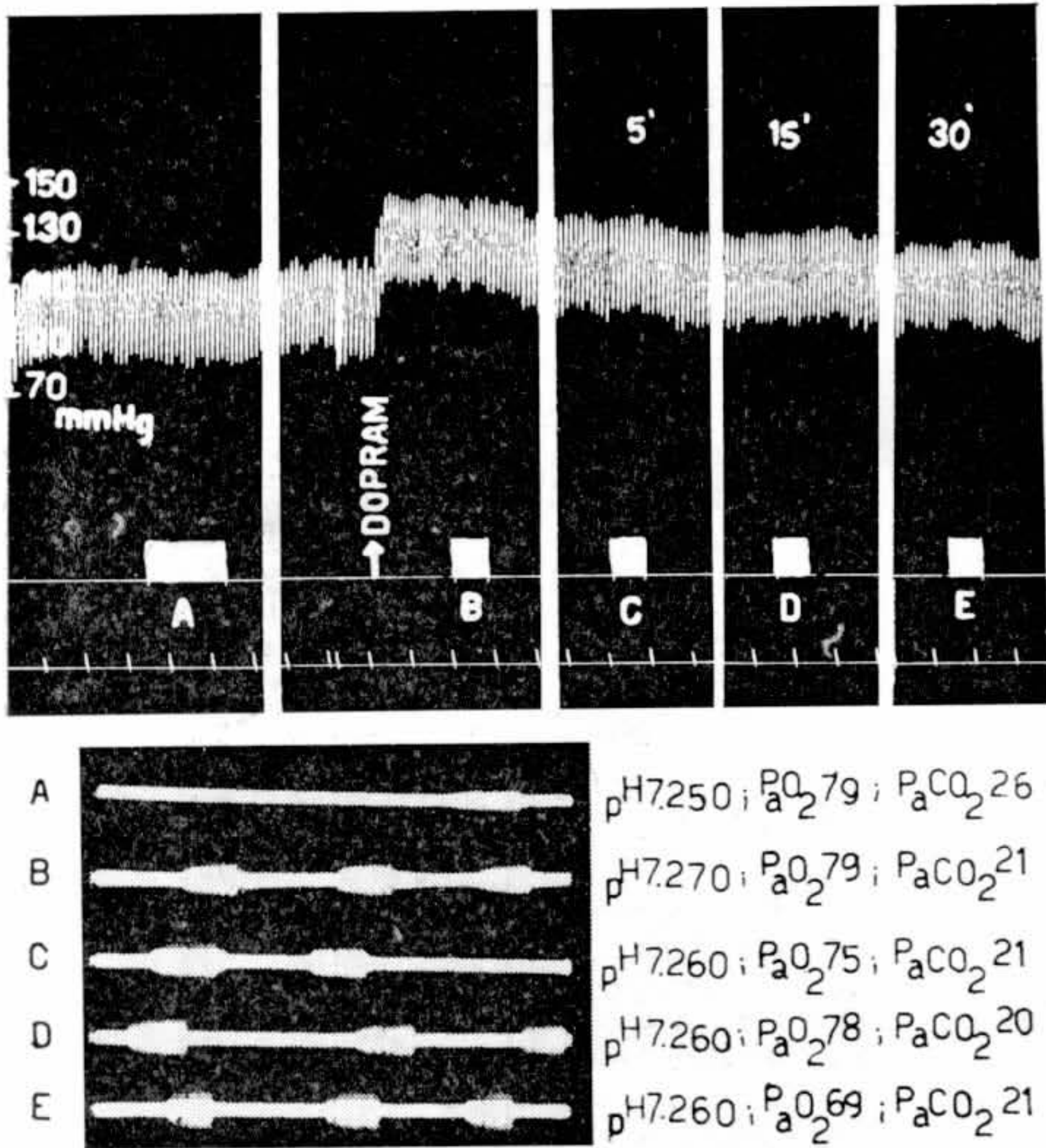


FIGURA 3

Efeitos da administração venosa de 1 mg/kg de doxapram em cão submetido a ventilação controlada mecânica com ar. Na parte superior, o registro da pressão arterial. Na parte inferior, a atividade elétrica do nervo frênico (sensibilidade = 50 μ volts/cm; tempo = 2 seg/cm) e os valores de pH, PaO₂ e PaCO₂. A=antes, B=1', C=5', D=15', e E=30 minutos após a injeção da droga.

b) *Ventilação controlada mecânica com ar* — Em animais, apnéicos submetidos à ventilação controlada mecânica com ar percebeu-se o mesmo aumento de frequência das descargas elétricas do nervo frênico após a administração venosa de 1 mg/kg de doxapram. Também a amplitude das descargas de potenciais bicelétricos foi nitidamente maior após o uso do estimulante.

Tanto o aumento da frequência como o da amplitude apareceram já no 1.^o minuto e persistiram durante os 30 minutos subseqüentes. Em ambos os cães observou-se a partir do 5.^o minuto uma queda dos valores de PaO₂ (Cão I: 79-79-75-78-69- mm/Hg) (Cão II: 75-75-57-51-51 mm/Hg). A figura 3 demonstra os resultados obtidos. Nela nota-se que, durante 20 segundos, o número de descargas é igual a 1; um minuto após a administração da droga êsse número triplica, bem como a amplitude das descargas é maior, persistindo êstes achados até o 30.^o minuto. Pode-se ver ainda o aparecimento imediato da hipertensão arterial após a injeção da droga e os valores de pH, PaO₂ e PaCO₂ durante o transcorrer do experimento.

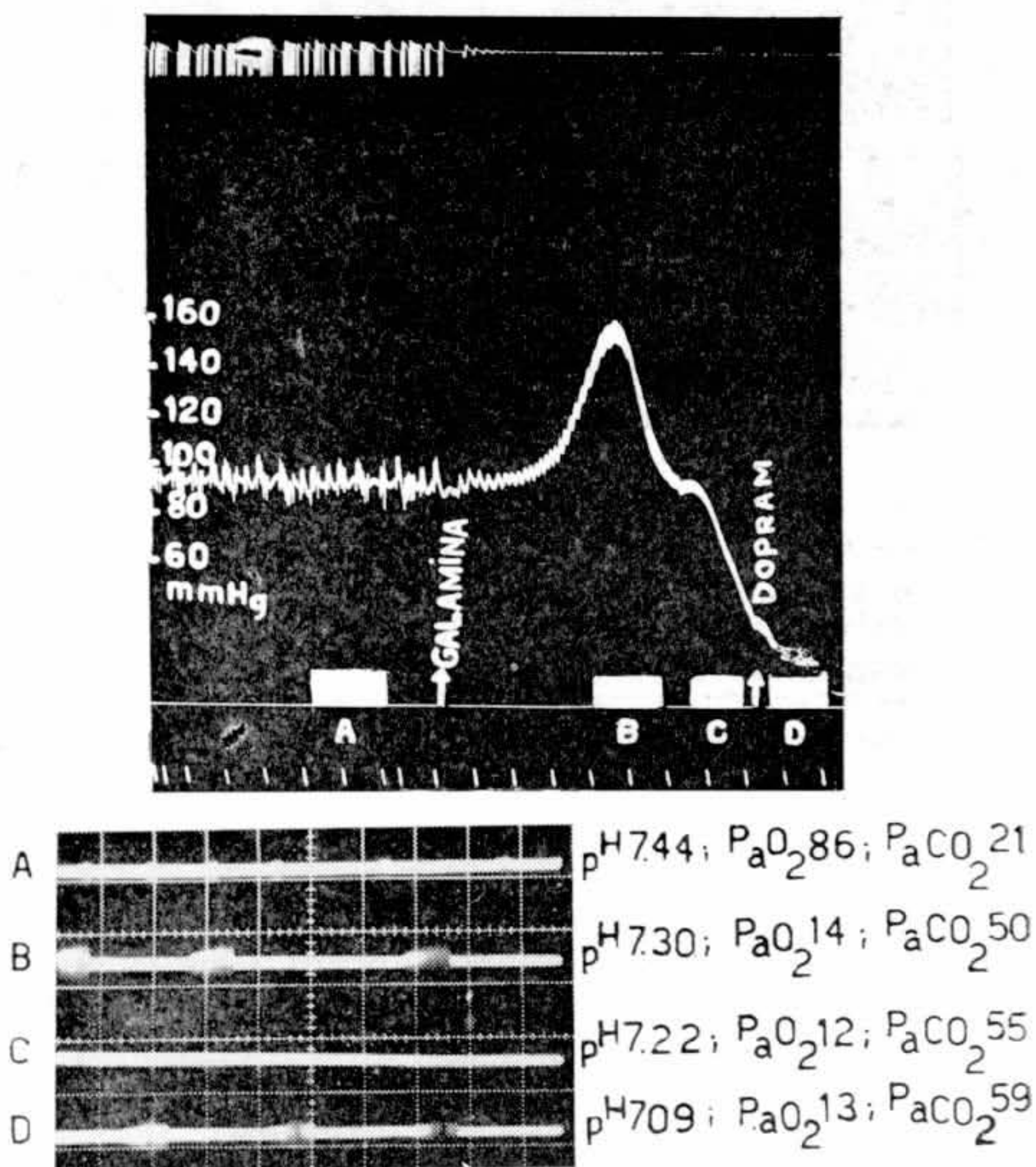


FIGURA 4

Efeitos da administração venosa de 2 mg/kg de doxapram em cão levado à apnéia por injeção de 0.5 mg/kg de galamina. Na parte superior, o registro dos movimentos respiratórios e da pressão arterial. Na parte inferior a atividade elétrica do nervo frênico (sensibilidade = 50 μ v/cm; tempo = 2 seg/cm) e os valores de pH, PaO₂ e PaCO₂ nas várias fases da experimentação.

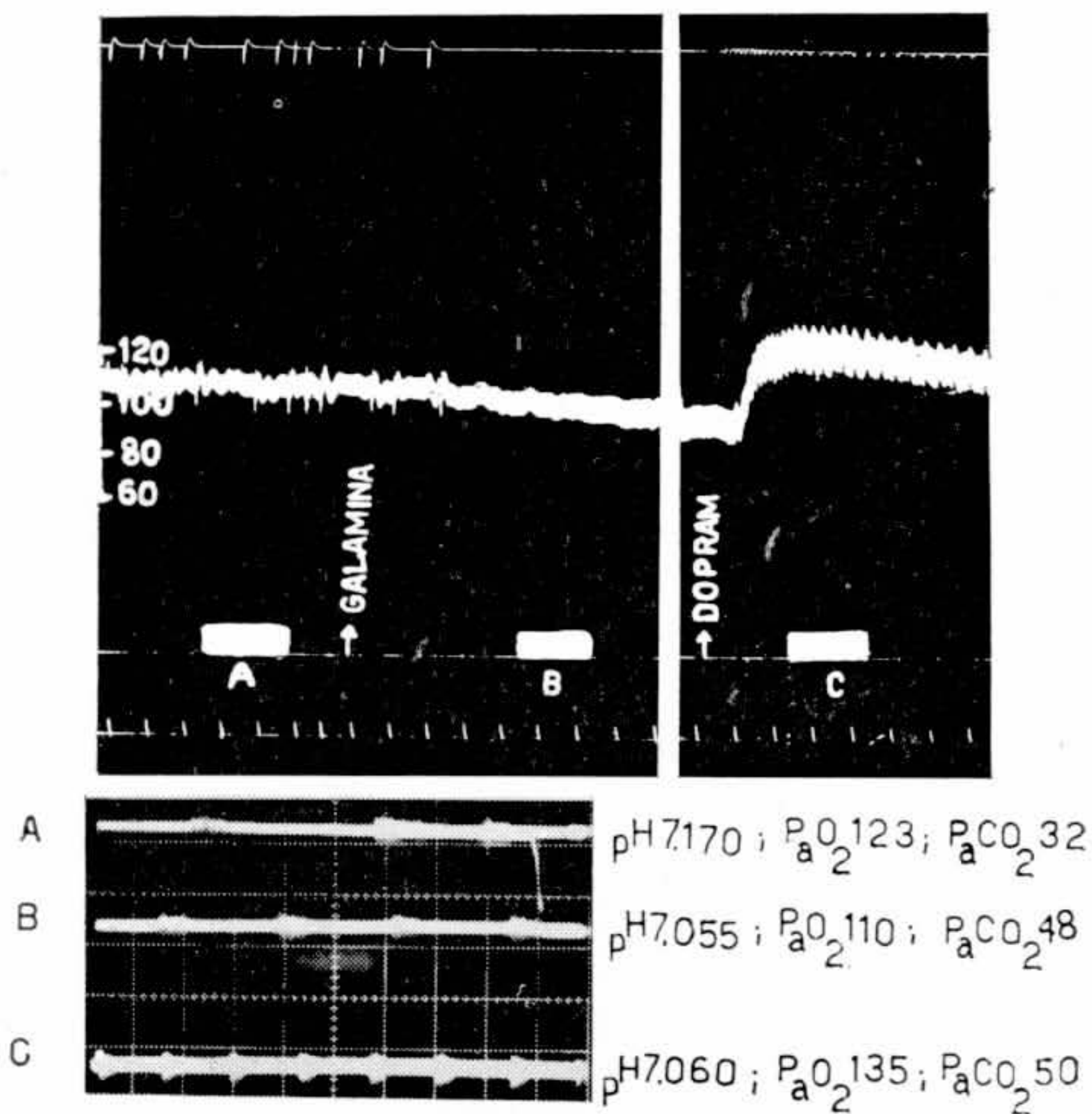


FIGURA 5

Efeitos da administração venosa de 1 mg/kg de doxapram em cão apnéico por injeção de 0,5 mg/kg de galamina e mantido sob respiração por difusão com oxigênio. Na parte superior, o registro dos movimentos respiratórios e da pressão arterial. Na parte inferior, a atividade elétrica do nervo frênico (sensibilidade = 50 μ v/cm; tempo = 2 seg/cm) e os valores de pH, P_{aO_2} e P_{aCO_2} . A= antes da curarização; B= durante a apnéia; C= um minuto após doxapram.

c) *Apnéia, com ou sem respiração por difusão com oxigênio* — Nos animais que apenas foram levados à apnéia, sem serem mantidos em respiração por difusão, percebeu-se, quando do ápice da hipertensão, uma diminuição do aparecimento das descargas de potenciais de ação do nervo frênico (de 6 para 3 descargas em 20 segundos), com aumento de intensidade das mesmas representado por maior amplitude e duração. Quando da hipotensão arterial que se seguiu à fase anterior, a atividade elétrica tendeu a desaparecer. Quando desapareceu por completo, a administração venosa de 2 mg/kg da droga fez com que a mesma reaparecesse. Estes resultados podem ser observados na figura 4, onde em

A tem-se os valores iniciais; em B na fase de hipertensão máxima após a curarização; em C, quando da queda da pressão arterial e em D após a administração do estimulante.

Nos animais que foram levados à apnéia e mantidos em respiração por difusão com oxigênio, observou-se, seguindo-se à apnéia, um aumento discreto da frequência das descargas sem que houvesse concomitante elevação da pressão arterial. Um minuto após a utilização de 1 mg/kg de doxapram o aumento se tornou apreciável e foi acompanhado de elevação da pressão arterial. Estes achados podem ser observados na figura 5, onde também se apreciam os valores de pH, PaCO₂ e PaO₂.

DISCUSSÃO

Os efeitos de uma droga estimulante sobre a respiração, essencialmente sobre o centro respiratório, dependem do estado em que os mesmos se encontram. Como todos os cães utilizados em nossas pesquisas submeteram-se à anestesia com um agente depressor do sistema nervoso central e os graus de depressão nas várias experiências eram variáveis, as respostas obtidas não foram de igual intensidade. Entretanto, numa análise qualitativa, pudemos apreciar a constância dos efeitos do doxapram sobre os parâmetros estudados. Seus efeitos sobre os potenciais bioelétricos do nervo frênico apareceram sempre segundos após a injeção, atingindo o seu valor máximo no 1.º minuto.

Nos cães em respiração espontânea houve maior incremento da frequência do que da amplitude das descargas e os resultados obtidos no 15.º e 30.º minutos mostraram diminuição do efeito da droga. Esta duração evanescente foi notada também no homem por Stephen e col. (6) Já nos animais submetidos a ventilação controlada mecânica, o doxapram determinou aumento igual na frequência e intensidade das descargas elétricas no nervo frênico, perdurando contudo o efeito até o 30.º minuto.

Trabalhos anteriores (7,8) sugerem que um grande incremento inicial da ventilação pode induzir alterações nas propriedades mecânicas dos pulmões e da parede torácica, determinando, como consequência, mudanças no volume corrente e na frequência respiratória, com finalidade de adaptação aos novos níveis ventilatórios. Talvez a explicação para o efeito fugaz do estimulante quando se utilizou o 1.º método de pesquisa, em contraste com o prolongado no 2.º grupo, possa estar ligado a este mecanismo reflexo, associado a

apreciável queda do PaCO₂ e elevação do pH, e não à curta duração de ação da droga.

A baixa frequência das descargas observada durante a ventilação controlada mecânica deveu-se ao fato de que os impulsos ritmicos criados pela insuflação dos pulmões podem perturbar a auto-ritmicidade do centro respiratório, inibindo a gênese de estímulos inspiratórios (^{9,10}). Mesmo nestas condições o doxapram foi capaz de aumentar a frequência das descargas bioelétricas no nervo frênico.

Raymond e col. (¹¹), estudando as descargas elétricas de potenciais de ação do nervo frênico em gatos submetidos a concentrações crescentes de CO₂, verificaram que, até à concentração de 60%, detecta-se uma atividade elétrica frênica aumentada, embora a ventilação esteja prejudicada. Vital Brazil e col. (¹²), em cães levados a paralisia respiratória pelo uso da crotcxina, toxina com ação bloqueadora na junção neuromuscular, observaram o desaparecimento da atividade elétrica frênica quando da fase de hipotensão que se seguia ao aumento da pressão arterial conseqüente à hiper-capnia e hipoxia. No terceiro grupo de pesquisas obtivemos a reprodução do mesmo fenômeno com o emprêgo da galamina e verificamos, com surpresa, que a administração de doxapram condicionou o reaparecimento da atividade elétrica do nervo frênico. Tal fato demonstra que a droga atua sobre o centro respiratório mesmo quando êste se encontra em fase de exaustão.

Os resultados do pH e da gasometria do sangue arterial observados nos cães sob ventilação espontânea também coincidem com os de Stephen (⁶), que chama a atenção para as melhoras menos acentuadas que a droga produz sobre a PaO₂ em relação às da PaCO₂ e pH. Constatamos mesmo, embora sem apurada análise estatística, que a partir do 15.^o e 30.^o minuto, a PaO₂ já tendia aos valores iniciais, sendo, por vêzes, inferior a êstes. Nos cães com respiração artificial, embora procurássemos manter a ventilação pulmonar o mais constante possível, observamos também uma diminuição das cifras de PaO₂ após o 5.^o minuto de injeção de doxapram. A apreciação dêstes resultados sugere que a droga acarreta um maior consumo de oxigênio pelos tecidos. Para confirmação dos achados de Li (²), que verificou um melhora acentuada na ventilação acompanhada de mínimo aumento na demanda tissular de oxigênio, seria necessário o estudo da razão entre consumo de oxigênio e a ventilação equivalente.

CONCLUSÕES

Com base no estudo das descargas elétricas de potenciais de ação do nervo frênico podemos concluir que o cloridrato de doxapram é droga de efeito apreciável sobre a respiração, estimulando o centro respiratório segundos após a injeção e atingindo seu máximo no primeiro minuto.

Em cães com ventilação espontânea os efeitos são mais constatados sobre a frequência do que sobre a amplitude das descargas. Já no minuto subsequente à administração o pH e o PaO₂ se elevam enquanto que a PaCO₂ se reduz.

Do ponto de vista qualitativo, os efeitos da droga sobre a atividade elétrica frênica não são alterados pela ventilação controlada mecânica ou pela ausência completa de movimentos respiratórios, havendo sempre fenômeno de estimulação.

AGRADECIMENTO

Nossos agradecimentos ao Prof. Osvaldo Vital Brazil pelo estímulo e orientação e ao Sr. Nadim Heluany e Srtas. Dalva Maria Bertoni e Maria Aparecida de Moraes pela inestimável colaboração na preparação deste trabalho.

SUMMARY

RESPIRATORY EFFECT OF DOXAPRAM HYDROCHLORIDE IN DOGS AND ELECTRICAL PHRENIC ACTIVITY

The effects of doxapram on respiration were investigated by registering the phrenic nerve electrical discharges and determining the pH, PO₂ and PCO₂ from arterial blood. The study was carried out in dogs with spontaneous ventilation, mechanical controlled ventilation and during apnea. The drug was always effective in increasing the phrenic nerve electrical discharges or even in making them to reappear when they were absent.

BIBLIOGRAFIA

1. Lunsford, C. D., Cale, A. D., Jr. and Jenkins, H. — 4(B-substituted ethyl)-3,3 diphenyl — 2 pyrrolidinones — A new series of CNS stimulants. Abstracts of papers, 141 st — Meeting of the American Chemical Society, March 1962, p.2 N.
2. Li, W. K., Revero, J., Holder, B. S. — Respiratory stimulating effect of doxapram hydrochloride in drug induced respiratory depression, *Anesth. & Analg.* 46:614, 1967.
3. Ward, J. W. and Franks, B. V. — A new centrally acting agent (AHR — 619) with marked respiratory stimulating pressor and «awakening» effects, *Fed. Proc.* 21:325, 1962.

4. Lourenço, R. V., Cherniack, N. S., Malm, J. R., and Fishman, A. P. — Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing, *J. Appl. Physiol.* 21:527, 1966.
5. Garcia, A. and Cherniack, N. S. — Integrated phrenic activity in hypercapnia and hypoxia, *Anesthesiology* 28:1029, 1967.
6. Stephen, C. R., Talton, I. — Investigation of doxapram as a postanesthetic respiratory stimulant, *Anesth. & Analg.* 43:628, 1964.
7. Otis, A. B., Fenn, W. O., and Rahn, H. — Mechanics of breathing in man, *J. Appl. Physiol.* 2:592, 1950.
8. Mead, J. — Control of respiratory frequency, *J. Appl. Physiol.* 15:325, 1960.
9. Dripps, R. D., and Severinghaus, J. W. — General anesthesia and respiration, *Physiol. Rev.* 35:741, 1955.
10. Foldes, F. F., Duncalf, D., Robins, R. S., D'Sousa, P. D. and Conte, A. A. — Production of controllable apnea in anesthesia, *JAMA* 166:325, 1958.
11. Raymond, L. W. and Standaert, F. C. — The respiratory effects of carbon dioxide in the cat, *Anesthesiology* 28:974, 1967.
12. Vital Brazil, O., Laszio, G. M. e Eugênio, A. G. — Origem da Paralisia respiratória causada pela crotoxina. Resumo das Comunicações. IX Congresso da Associação Latino Americana de Ciências Fisiológicas, 1969.



LIVROS NOVOS

VENENDRUCKMESSUNG (Determinação da pressão venosa) — Volume 34 da série *Anaesthesiology and Resuscitation* — organizado pelos Drs. M. Allgöwer, R. Frey e M. Halmágyi — Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York — 1969 — 83 páginas, 39 figuras, encadernado US\$ 6,00.

Terceiro e último volume de uma série reunindo os trabalhos apresentados no Simpósio sobre Perigos Elementares e Reanimação, realizado em Mainz, em outubro de 1967, este livro é o mais fraco dos três, seja porque novos conhecimentos já surgiram neste campo desde 1967, ou ainda porque os dados nele contidos já foram exaustivamente tratados em publicações de língua inglesa. O livro reúne 11 trabalhos. Um dos artigos praticamente nada apresenta referente à pressão venosa, sendo apenas sobre clearance de dextran. Dois artigos demonstram as dificuldades da aplicação clínica da medida da pressão venosa periférica. O volume 7 da série *Anaesthesiology and Resuscitation*, também sobre pressão venosa, é de interesse prático bem maior do que o presente volume.

Dr. Peter Spiegel