

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA TAQUIFILAXIA EM VASOPRESSORES

DR. DANILO FREIRE DUARTE, E.A. (*)

DR. ARY SELL (**)

DR. LUIZ RODOLFO RICHTER (**)

Os autores estudam, experimentalmente, em cães, o aparecimento de taquifilaxia com o emprêgo dos principais vasopressores disponíveis para uso clínico em nosso País.

Apresentam várias hipóteses sugeridas para explicar o fenômeno e, face aos resultados obtidos, fazem uma apreciação das mais prováveis.

A taquifilaxia é definida por Savini ⁽⁷⁾ como a atenuação, desaparecimento, ou mesmo inversão de um fenômeno biológico, observável no curso da administração repetida, a breves intervalos, de certas substâncias. Parece importante esclarecer que a inversão de efeitos, obtida pela associação de duas drogas, não deve ser incluída neste capítulo. A taquifilaxia, representa, em última análise, uma tolerância aguda. ⁽²⁾ Tanto pode ser observada "in vivo", como em fragmentos isolados de tecido. ⁽⁵⁾

Várias são as substâncias taquifilactógenas. ⁽²⁾: Adrenérgicos, como a Efedrina e outras aminas vasopressoras. Polipeptídios, como a Angiotensina, Ocitocina, Vasopressina. Aminas biogênicas, como a Histamina, Triptamina e Serotonina. Bloqueadores ganglionares. ⁽²⁾

Procuramos, neste trabalho, contribuir para o estudo da taquifilaxia em substâncias vasopressoras analisando, experimentalmente, o comportamento de 4 simpatomiméticos, disponíveis para uso corrente em nosso meio. Três deles já tiveram sua eficácia analisada, clinicamente, em trabalhos nacionais, na profilaxia e correção da hipopieze, conseqüente à raquianestesia. ^(3,1)

(*) Assistente de Farmacologia e Terapêutica experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de Sta. Catarina.

(**) Monitores da cadeira.

226

A estrutura química destas substâncias, representada na Figura I, permite identificá-las, à exceção da Efedrina, como Fenolaminas.

MÉTODOS

16 cães, pesando entre 5 e 16 kg, foram anestesiados pelo Pentobarbital Sódico. Em 14 deles o anestésico foi administrado por via venosa, na dose de 30 mg/Kg. Doses subsequentes de 30 mg foram administradas, quando necessárias, para manter a anestesia em plano satisfatório. Em 2 cães o Pentobarbital foi injetado por via intraperitoneal, na dose de 40 mg/Kg. Procedeu-se intubação orotraqueal, na maioria das vezes, permitindo-se que o animal respirasse espontaneamente ar atmosférico. Um cão, por apresentar depressão respiratória acentuada, foi mantido em respiração artificial, também com ar atmosférico, utilizando-se o respirador de Takaoka. A veia femoral foi dessecada e canalizada com tubo de polietileno, por meio do qual foram injetadas as diversas substâncias. O registro de pressão arterial foi feito através de uma cânula introduzida na artéria femoral e conectada a um manômetro de Ludwig, sendo a inscrição obtida em papel enfumaçado.

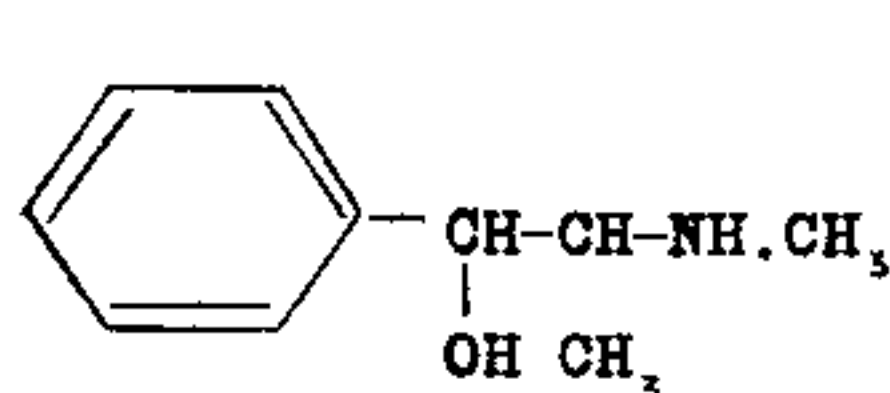
Em todos os cães foram injetadas Adrenalina (2mcg/Kg) e Noradrenalina (1mcg/kg) no início da experiência. A seguir, foram administradas, isoladamente, em cada grupo de 4 cães, Efedrina (0,5mg/kg), Paredrinol (120mcg/kg), Metaraminol (15mcg/kg) e Etiladrianol (100mcg/kg). Doses idênticas, de cada uma destas drogas, foram repetidas, cada vez que desaparecia o efeito da dose anterior, até que a resposta pressora não mais fôsse observada, ou ficasse sensivelmente reduzida. Caso não se verificasse tendência para redução da resposta pressora, suspendia-se a experiência ao cabo de um mínimo de 8 doses.

Concluída a administração das substâncias que estavam sendo testadas, conseguida ou não a taquifilaxia, eram repetidas as injeções de Adrenalina e Noradrenalina, nas doses já citadas, com o objetivo de observarmos eventuais modificações nas respostas pressoras comparadas àquelas obtidas para padrão, no início da experiência.

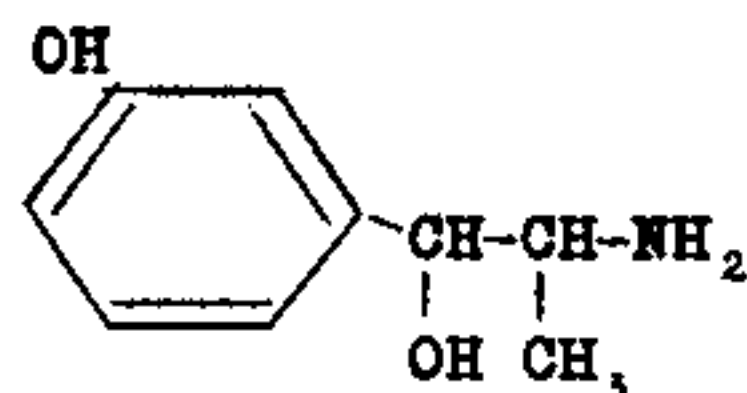
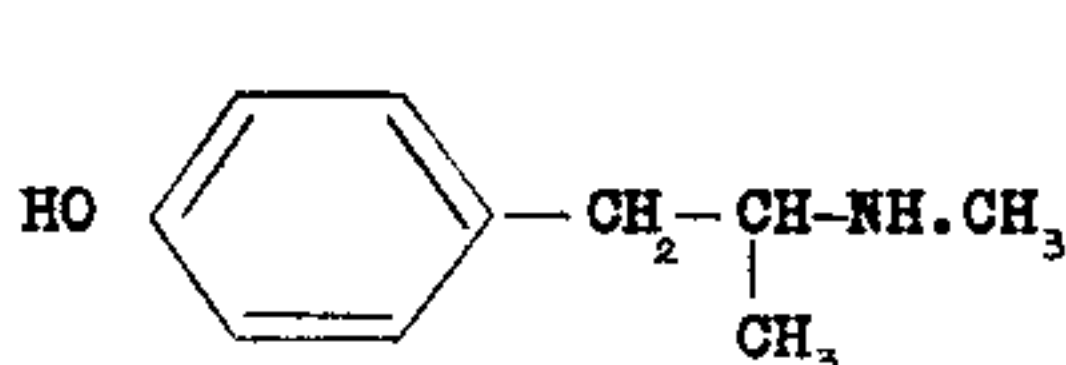
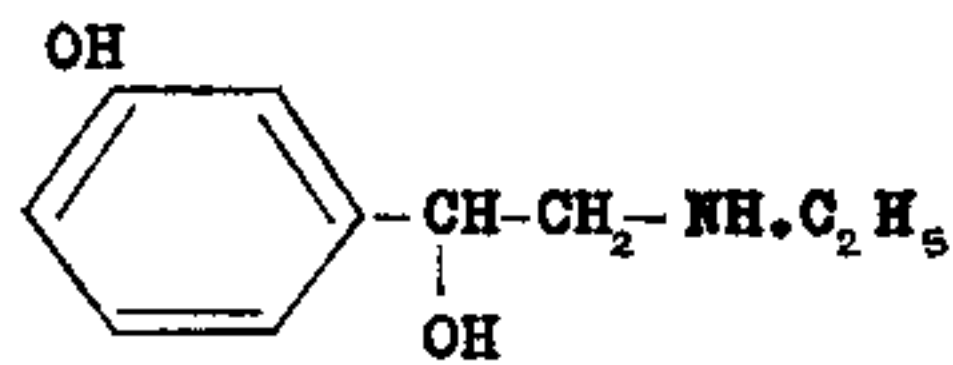
As seguintes drogas foram utilizadas: 1) Cloridrato de Adrenalina (Parke Davis), 2) Bitartrato de Noradrenalina (Winthrop), 3) Cloridrato de Efedrina (Merck), 4) Sulfato de Paredrinal (Knoll), 5) Cloridrato de Etiladrianol (Boehringer-Ingelheim) e 6) Bitartrato de Metaraminol (Sharp-Dohme).

RESULTADOS

A taquifilaxia, no que diz respeito aos efeitos pressores, fêz-se presente em todos os cães que constituíram o grupo da Efedrina e o grupo do Paredrinol. (Figura 1 e 2).



EFEDRINA

METARAMINOL
(Aramine)PAREDRIOL
(Veritol)ETILADRIANOL
(Efortil)

As curvas obtidas com êstes vasopressores foram semelhantes. Após elevação da Pressão Arterial observou-se retôrno gradual da mesma, que permanecia, no entanto, por longo tempo, estabilizada em nível discretamente mais elevado do que a Pressão inicial tomada como referência.

As respostas à Adrenalina e Noradrenalina não ficaram diminuídas após o estabelecimento da taquifilaxia. (Figura 1 e 2 ; Quadro 1).

Nos dois grupos em que empregamos Metaraminol e Etiladrianol, a taquifilaxia não foi conseguida, ainda que doses idênticas de cada uma destas substâncias fôssem repetidas, pelo menos, 8 vezes, num tempo mínimo de 59' e 1h12', respectivamente. (Figura 3 e 4).

Com o Metaraminol obtivemos sempre, após uma elevação abrupta, retôrno gradual da P. A. à linha de base.

Com o Etiladrianol a resposta pressora apresentou-se uniformemente bifásica: após elevação abrupta, semelhante à do Metaraminol, constatamos retôrno rápido a nível tensional próximo da linha de base, com uma segunda fase de hiperpirose moderada e, relativamente, prolongada. (Figura 4).

Depois da última injeção de cada um destes simpatomiméticos, Adrenalina e Noradrenalina foram injetadas em doses idênticas às do início da experiência, sem que se constataste qualquer modificação significativa na resposta. (Quadro 2).

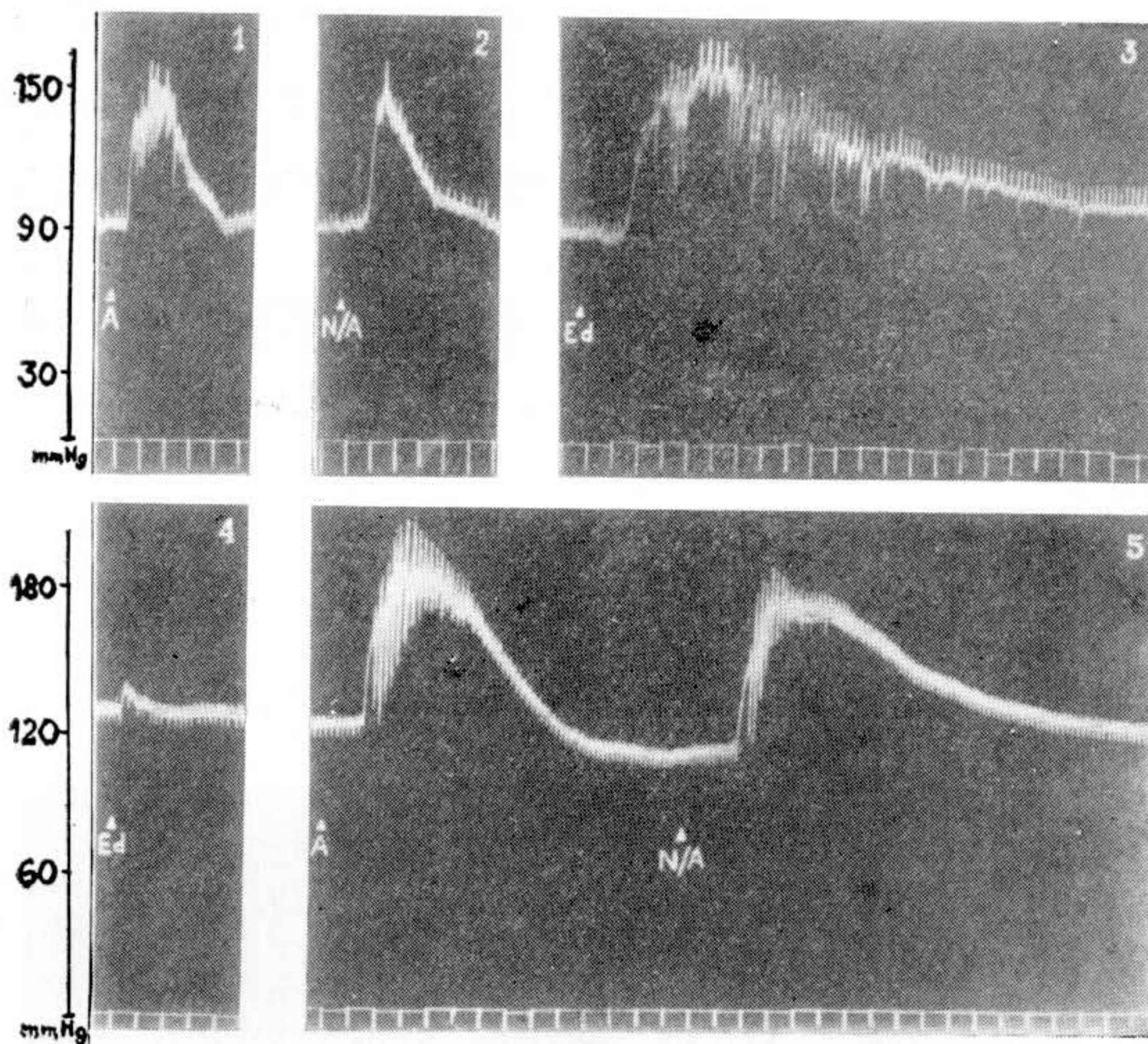


FIGURA 1

1) Adrenalina (2 mcg/Kg). 2) Noradrenalina (1 mcg/Kg). 3) Efedrina (0,5 mg/Kg). 4) Efedrina (obtenção de taquifilaxia). 5) Adrenalina e Noradrenalina (pós taquifilaxia)

DISCUSSÃO

Face aos resultados obtidos, podemos concluir que a taquifilaxia é um fenômeno que se faz presente com o uso repetido de Efedrina, fato já classicamente estabelecido, e também com o uso repetido de Paredrinol. O seu aparecimento foi mais precoce no curso das nossas experiências, quando utilizamos o Paredrinol. Não conseguimos induzir taquifilaxia com o uso do Metaraminol e Etiladrianol.

O mecanismo de ação deste fenômeno ainda não foi esclarecido, a despeito das várias hipóteses que têm sido formuladas. (7).

- 1) Mecanismo de contra-regulação fisiológica.
- 2) Mecanismo de adaptação enzimática dando, como resultado, uma biotransformação mais rápida do produto.
- 3) Formação de anticorpos inibidores, que neutralizaria a droga taquifilactógena.
- 4) Depleção ou proteção de substâncias autofarmacológicas.
- 5) Ocupação de receptores específicos pela droga taquifilactógena.

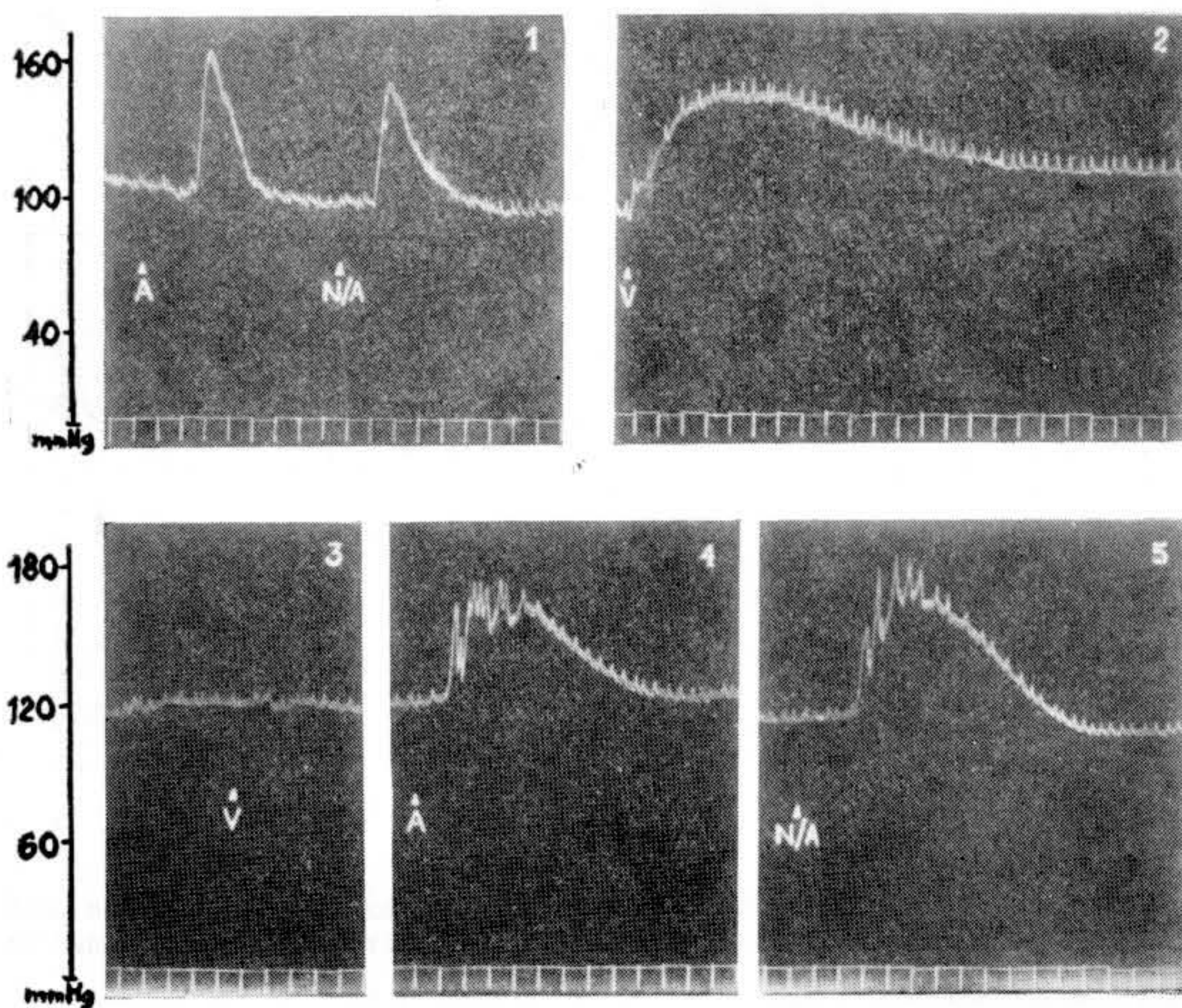


FIGURA 2

- 1) Adrenalina (2 mcg/Kg) Noradrenalina (1 mcg/Kg). 2) Veritol (120 mcg/Kg).
- 3) Veritol (obtenção de tachyphylaxis). 4) Adrenalina (pós tachyphylaxis). 5) Noradrenalina (pós tachyphylaxis).

No que diz respeito aos adrenérgicos, as duas última explicações apresentam-se como as mais prováveis.

Sabe-se que várias aminas simpatomiméticas atuam indiretamente, ou seja, liberando Adrenalina e Noradrenalina de

seus depósitos. No dizer de Schmidt e Fleming⁽⁸⁾ tôdas as substâncias dêste grupo, em maior ou menor grau, depletam neurohormônio adrenérgico. Marshall e Dabby⁽⁶⁾ admitem que os simpatomiméticos que atuam indiretamente, liberando neuromediadores, agem por tempo relativamente mais prolongado e, mais facilmente, apresentam taquifilaxia.

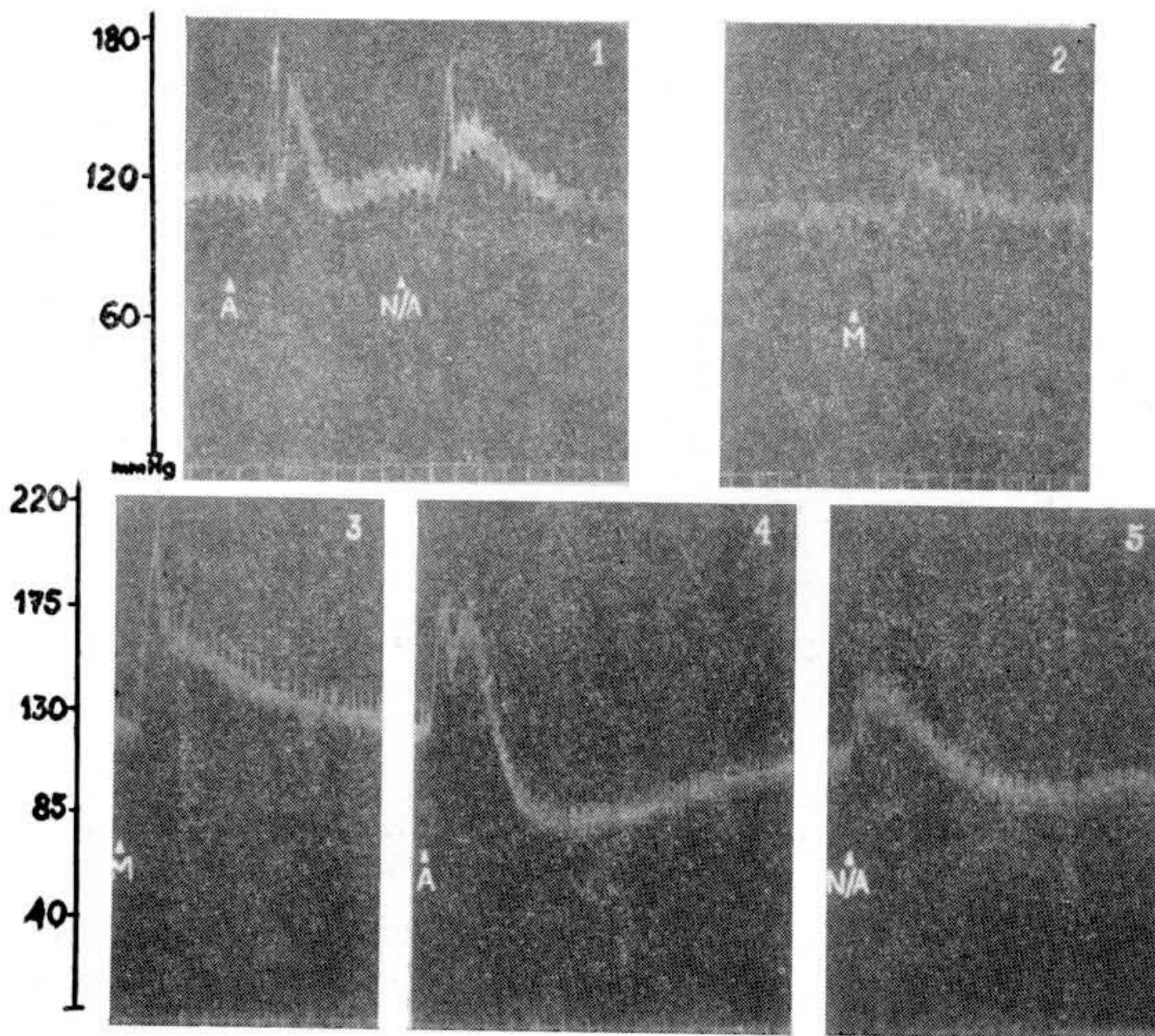


FIGURA 3

- 1) Adrenalina (2 mcg/Kg) Noradrenalina (1 mcg/K). 2) Metaraminol (15 mcg/Kg).
3) Metaraminol (9ª dose). 4) Adrenalina (pós taquifilaxia). 5) Noradrenalina (pós taquifilaxia).

Nossa experiências, uma vez que as respostas pressoras à Adrenalina e Noradrenalina não se modificaram uniformemente, após o estabelecimento da taquifilaxia, são condizentes com esta hipótese. Se êste fenômeno fosse causado por uma ocupação gradual dos receptores adrenérgicos, as respostas pressoras pós taquifilaxia estariam abolidas ou, pelo menos, sensivelmente reduzidas. Todavia, teríamos dificuldade em explicar a ausência de taquifilaxia com o uso do Metarami-

QUADRO 1

DROGA	PESO DO CAO Kg	RESPOSTA PRESSORA CONTROLE		TAQUIFILAXIA		RESPOSTA PRESSORA APÓS A ÚLTIMA DOSE	
		Adrenalina	Noradrenalina	Número de doses	Intervalo entre a I e a última dose	Adrenalina	Noradrenalina
EFEDRINA	13	+ 66mmHg 2'	+ 40mmHg 1' 42"	14	1h 49'	+ 40mmHg 4'	+ 42mmHg 2' 36"
	9	+ 72mmHg 1' 36"	—	24	1h 36'	+ 40mmHg 4'	—
	6	+ 66mmHg 2' 06"	+ 64mmHg 2' 48"	14	1h 25'	+ 84mmHg 4' 30"	+ 74mmHg 6'
	10	+ 82mmHg 4' 36"	+ 94mmHg 5' 36"	12	2h 55'	+ 64mmHg 4' 30"	+ 40mmHg ?
PAREDRINOL	9	+ 40mmHg 1' 36"	+ 50mmHg 2' 12"	6	1h	+ 10mmHg 1' 12"	+ 20mmHg 2' 48"
	7	+ 96mmHg 1' 18"	+ 66mmHg 2'	10	1h 04'	+ 110mmHg 2' 48"	+ 68mmHg 2'
	5.5	+ 70mmHg 1' 18"	+ 70mmHg 2'	12	1h 26'	+ 100mmHg 6'	+ 80mmHg 3'
	5	+ 52mmHg 1' 18"	+ 52mmHg 2'	10	52'	+ 50mmHg 2' 52"	+ 60mmHg 24' 30"

QUADRO 2

DROGA	PESO DO CÃO Kg	RESPOSTA PRESSORA CONTROLE		TENTATIVAS DE TAQUIFILAXIA		RESPOSTA PRESSORA APÓS A ÚLTIMA DOSE	
		Adrenalina	Noradrenalina	Número de doses	Intervalo entre a I e a última dose	Adrenalina	Noradrenalina
METARAMINOL	12	+ 56mmHg 2' 36"	+ 54mmHg 3' 12"	9	1h 08'	+ 52mmHg 3' 06"	+ 56mmHg ?
	12	+ 62mmHg 1' 30"	+ 50mmHg 1' 24"	8	1h 06'	+ 50mmHg 1' 18"	+ 32mmHg 2' 26"
	9	+ 48mmHg 1' 48"	+ 52mmHg 2' 48"	9	1h 30'	+ 50mmHg 2' 48"	+ 52mmHg 2' 48"
	6	+ 50mmHg 2' 24"	+ 50mmHg 2' 12"	9	59'	+ 30mmHg 1' 48"	+ 42mmHg 2' 12"
ETILADRIANOL	8	+ 74mmHg 1' 33"	+ 90mmHg 3' 05"	11	2h 05'	+ 44mmHg 2' 54"	+ 44mmHg 5' 52"
	13	+ 50mmHg 2' 03"	+ 52mmHg 2' 11"	13	1h 53'	+ 68mmHg 5' 38"	+ 46mmHg 4' 11"
	12	+ 84mmHg 2' 18"	+ 44mmHg 2' 03"	8	1h 12'	+ 46mmHg 2' 48"	+ 24mmHg 3' 24"
	16	+ 64mmHg 4' 12"	+ 44mmHg 2' 42"	9	1h 27'	+ 48mmHg 6'	+ 46mmHg ?

no qual que, segundo estudos recentes, tem, como principal mecanismo de ação, a liberação de neurohormônios. (4). Não temos dados para eliminar a hipótese de proteção enzimática.

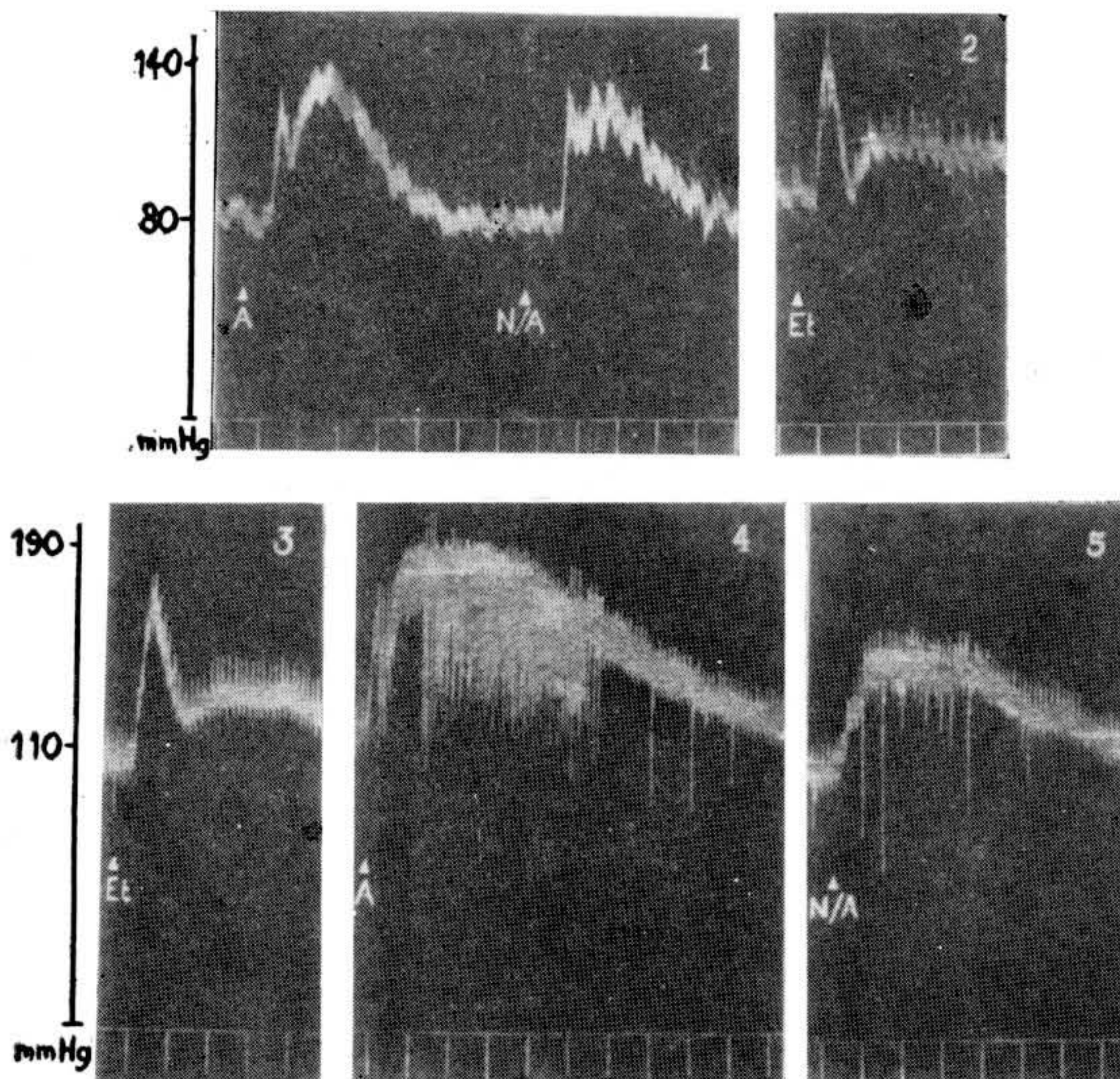


FIGURA 4

- 1) Adrenalina (2 mcg/Kg) Noradrenalina (1 mcg/Kg). 2) Etiladrianol (100 mcg/Kg).
3) Etiladrianol (11ª dose). 4) Adrenalina (pós taquifilaxia). 5) Noradrenalina (pós taquifilaxia).

SUMMARY

The authors study, in dogs, the development of Tachyphylaxis with the main vasopressor drugs available for clinical use in Brazil.

Several suggested hypothesis to explain this Pharmacological phenomenon are discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. Agôsto F. M. — O uso do Cloridrato de D.L1 (3 Hidroxifenil)-1-Hidroxi-2-Etilaminoetano, como profilático das hipotensões em anestesia; Rev. Bras. Anest., 14:37-44, 1964.
2. Corbett, C. E. — Elementos de Farmacodinâmica; S. Paulo; Prociencx, 1964.
3. Gonçalves, B., Forte, A. P. — O uso de vasopressores em raquianestesia; Rev. Bras. Anest., 11:123-129, 1961.
4. Harrison, D. C., Chidsey, C. A., Braunwald, E. — Studies on the mechanism of action of Metaraminol; An. Int. Med., 59:297-305, 1963.
5. Lewis, J. J. — An introduction to Pharmacology; 3.ª ed.; Edinburgh-London; Livingstone, 1964.
6. Marshall, R. J., Dabby, T. D. — Newer agents in the treatment of shock; Med. Clin. of North America, 48:311-328, 1964.
7. Savini, E. C. — De la tachiphylaxie actualités pharmacologiques; Paris, Masson, 1964.
8. Schmidt, J. L., Fleming, W. W. — The structure of sympathomimetics as related to Reserpine induced sensivity changes in the rabbit ileum; The Jr. of Pharm. & exper. therap., 139:230-237, 1963.

DR. DANILO FREIRE DUARTE
Rua Luís Delfino
Florianópolis — Sta. Catarina.

**II CONGRESSO BRASILEIRO-PORTUGUÊS
DE ANESTESIOLOGIA**

A "SOCIEDADE PORTUGUÊSA DE ANESTESIOLOGIA" tem o prazer de comunicar que o II CONGRESSO PORTUGUÊS-BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA", será realizado em setembro, de 2 a 4, de 1968, em Lisboa.

Faça seus planos de permanecer em Lisboa em seu caminho para o IV CONGRESSO MUNDIAL DE LONDRES, que será em setembro de 9 a 13, de 1968.

Informações com o:

Dr. E. Lopes Soares — (Delegado Português)
Dr. L. Rodrigues Alves — (Delegado Brasileiro)