

ANÁLISE NEUROFARMACOLÓGICA DOS EFEITOS RESPIRATÓRIOS E CONVULSIVANTES DO CLORETO DE DOXAPRAM⁽¹⁾

DR. RUBENS L. NICOLETTI, A.A. (**)
DRA. IRENE R. PELA (***)
DR. ALEXANDRE P. CORRADO (***)

A análise neurofarmacológica dos efeitos respiratório e convulsivo causados pelo doxapram em coelhos, mostra que o seu efeito primordial se efetua ao nível do centro respiratório bulbar, provocando aumento da frequência e da amplitude respiratórias.

Com o emprêgo de doses elevadas, outras áreas do sistema nervoso central podem ser atingidas, ocasionando um quadro eletroencefalográfico de dessincronização que pode terminar em ataque convulsivo do tipo grande mal e cujas características são muito semelhantes às do cardiazol. Ao contrário deste, entretanto, comprovou-se uma margem de segurança mais ampla do doxapram em que as doses efetiva e tóxica se apresentam bem delimitadas.

O uso crescente em prática médica e em particular em anestesiologia, de agentes farmacológicos capazes de aumentar a amplitude e frequência dos movimentos respiratórios, proporcionou o incremento dos estudos experimentais no sentido de se obterem compostos de ação seletiva sobre o centro respiratório. A este grupo de substâncias foi cunhada a denominação de "analépticos cárdio-respiratórios" em virtude de serem capazes de restaurar à normalidade centros bulbares previamente deprimidos.

Entretanto, com o emprêgo de tais agentes é comum observar-se, além dos eventos respiratórios esperados, outros fenômenos que se constituem em efeitos colaterais indesejáveis. Estes efeitos, que resultam da ação generalizada dos analépticos sobre o sistema nervoso central, podem atingir,

(*) Apresentado para concorrer ao prêmio A. H. Robins, instituído pela S.B.A., 1969.

(**) Professor de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Univ. de S. Paulo.

(***) Assistente de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

às vêzes, proporções potencialmente tóxicas capazes de afastar definitivamente o medicamento do arsenal terapêutico.

Dentre essas manifestações tóxicas, destaca-se a ação convulsivante, característica de todos os analépticos, cuja análise eletrofisiológica reveste-se sempre de importância, quando se procede a um estudo farmacológico desses compostos. Esta análise tende a revelar não só o índice terapêutico mas, especialmente, o locus primordial de ação dos analépticos no sistema nervoso central.

Na série dos analépticos estudados mais recentemente, destacou-se inicialmente a Bemegrída em virtude de sua acentuada semelhança de estrutura química com os barbitúricos e com a Glutetimida, tendo sido preconizado como agente antagônico de escolha na intoxicação aguda por sedativo-hipnóticos. Posteriormente, havendo-se demonstrado que o antagonismo bemegrída x barbitúricos não é do tipo competitivo, novos compostos foram testados, sobressaindo-se entre eles o doxapram pela sua acentuada atividade analéptica aliada à alta especificidade de ação no centro respiratório (3,4).

Em virtude de não encontrarmos em literatura estudo particularizado da correlação temporal entre os dados eletroencefalográficos com as alterações comportamentais dos animais, bem como indicações mais particularizadas sobre a margem de segurança do composto, propuzemo-nos realizar a presente análise neurofarmacológica que consiste no registro simultâneo da pressão arterial, respiração e da atividade elétrica cerebral em vários níveis do eixo cérebro espinhal de animais não anestesiados, segundo método preconizado por Longo (5).

MATERIAL E MÉTODOS

Nossos resultados experimentais referem-se ao estudo realizado em 9 coelhos de ambos os sexos e de peso variando entre 2,2 a 3.0 kg.

Sob anestesia etérea, os animais foram preparados para o registro simultâneo, em Polígrafo Grass, modelo 5D, da pressão arterial, da respiração e da atividade elétrica em diferentes níveis do eixo cérebro-espinhal. Os níveis da pressão arterial foram registrados através de cânula de polietileno inserida na artéria carótida comum e conectada a transdutor de pressão, Statham, modelo P-23AC. Os movimentos respiratórios foram captados por meio de manguito de borracha colocado no tórax e transformados em pulsos através

de transdutor de volume, Grass, modelo PT-5A. As derivações eletroencefalográficas do tipo bipolar abrangeram áreas *corticais* (sentivo-motora anterior e posterior) *subcorticais* (substância reticular mesencefálica ou núcleo medial do tálamo) e medula *espinhal* (dilatação lombar). A implantação dos eletródios foi realizada consoante técnica estereotáxica preconizado por Gangloff e Monnier, modificada por Longo (5). Após a fixação dos eletródios, os coelhos eram colocados em aparelhos de contenção segundo modelo elaborado por Longo (6). Cortes histológicos foram realizados no sentido de verificarmos a localização precisa dos eletródios concêntricos nas estruturas subcorticais.

Os experimentos eram iniciados, pelo menos duas horas após a suspensão da anestesia pelo éter, ocasião em que os coelhos apresentavam-se totalmente despertos e com resposta normal aos estímulos externos.

Quatro dos nove animais em estudo, foram traqueotomizados, curarizados (Flaxedil 2 mg/kg intravenoso) e mantidos sob respiração artificial durante todo o transcorrer dos experimentos no intuito de eliminar a interferência nos traçados eletroencefalográficos devida aos movimentos dos animais, por ocasião do aparecimento dos eventos musculares característicos do estado de ativação do sistema nervoso central.

Drogas usadas: — Flaxedil (tri-iodeto de galamina — Laboratório Rhodia), Dopram (cloridrato de doxapram — Laboratórios A. H. Robins Company) e Cardiazol (Pentametileno-tetrazol, Laboratório Knoll S.A.). As drogas foram administradas pela via venosa e as dosagens, indicadas no texto e nas figuras, se referem ao sal.

RESULTADOS

A administração do doxapram procedeu-se por via venosa e em doses crescentes a começar de 1,125 mg/kg até atingir doses variáveis de 20 a 30 mg/kg. Com as doses menores, que variaram entre 1,125 e 5 mg/kg, observou-se de imediato um aumento da frequência e da amplitude respiratória, sem que se verificassem modificações significativas do quadro eletroencefalográfico (Figs. 2 e 3). Já com doses superiores a 5 mg/kg, é comum registrar-se um progressivo quadro de ativação eletroencefalográfica. Neste caso, associadamente a um estado de alerta do animal que levanta as orelhas e adota um comportamento de expectativa idêntico ao verificado quando submetido a um estímulo auditivo

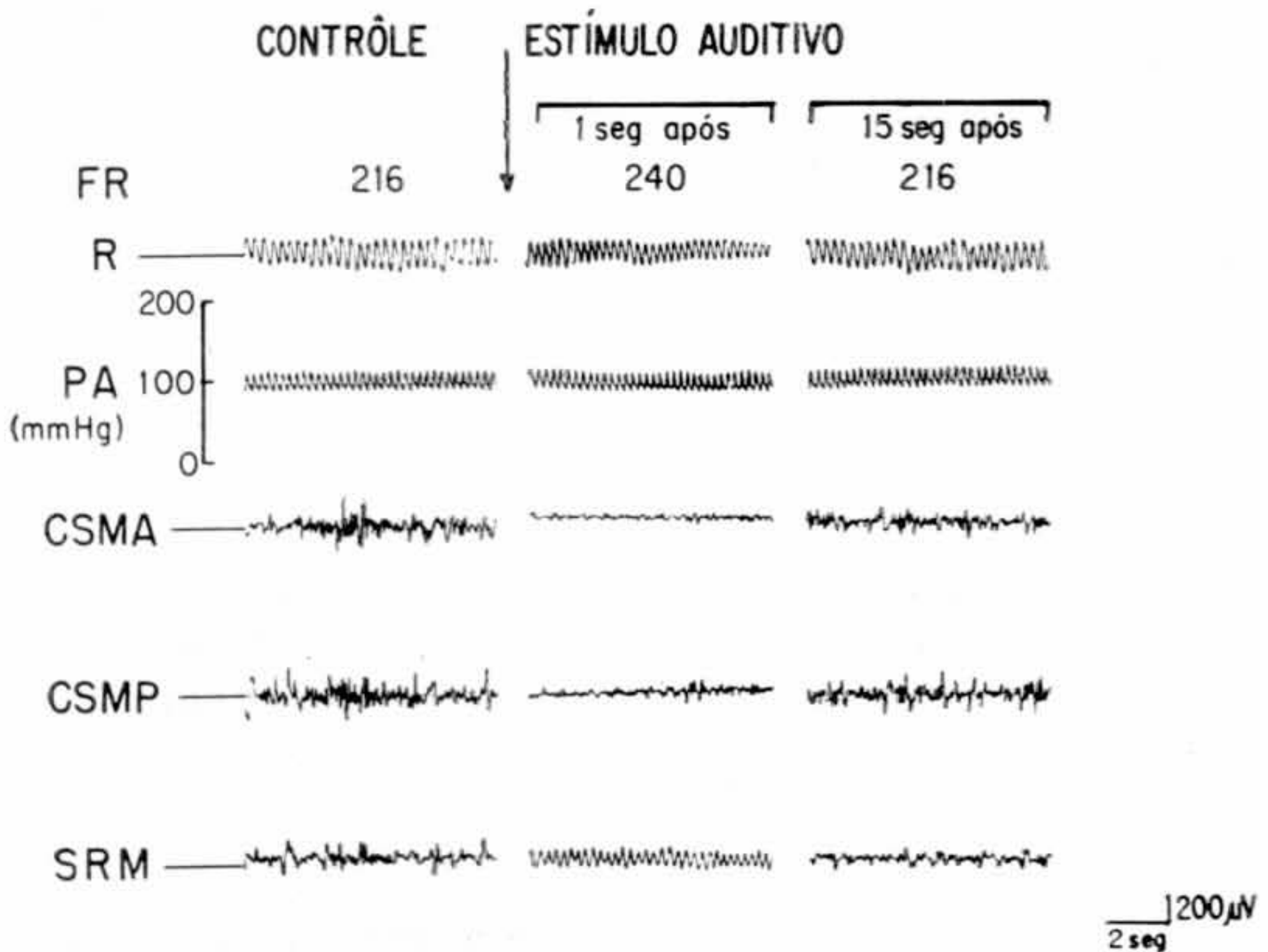


FIGURA 1

EFEITOS DA APLICAÇÃO DE ESTÍMULO AUDITIVO NO ELETROENCEFALOGRAMA (EEG) DE COELHO: — Notar que um segundo após a aplicação do estímulo, instala-se a característica reação de alarme em que se registra aumento da frequência respiratória e dessincronização do traçado EEG correspondente às derivações corticais (CSMA e CSMP) bem como o ritmo teta (6 ciclos/seg.) ao nível de derivação sub-cortical (SRM). Quinze segundos após o estímulo, a frequência respiratória e a atividade elétrica cerebral voltaram praticamente às condições controle. Coelho 2,7 kg, não anestesiado e não curarizado. — **Derivações EEG:** — **CSMA**-córtex sensitivo-motor anterior; **CSMP**-córtex sensitivo motor posterior; **SRM**-substância reticular mesencefálica. — **PA**-pressão arterial carotídea; **R**-respiração; **FR**-frequência respiratória (respirações por minuto).

(Fig. 1), observa-se o aparecimento de períodos curtos de dessincronização do traçado nas derivações corticais além das características ondas síncronas de frequência 5-6 ciclos/seg. nas derivações subcorticais (Figs. 2 e 3). A partir de 10 mg/kg, a dessincronização do traçado, de temporária e de aparecimento periódico com as menores doses, torna-se permanente, podendo-se observar o aparecimento periódico de trens de ondas síncronas em tôdas as derivações com excessão do eletroespinograma (Fig. 3). Doses iguais ou superiores a 20 mg/kg são suficientes para desencadear o ataque convulsivo (Fig. 4), o qual é mais freqüentemente observado com doses da ordem de 30 mg/kg. Este ataque caracteriza pelo aparecimento de atividade elétrica de alta fre-

qüência (12 a 20 ondas/seg.) e alta voltagem (400 a 1000 uV ou mais) que se iniciam ao nível das derivações corticais e que se espriam para as subcorticais, com silêncio elétrico na derivação espinhal (Fig. 4). A convulsão é do tipo preferencial clônica, com movimentos incoordenados do animal, lembrando aquela produzida pelo cardiazol. Crise tônica pode ser verificada nas fases finais que antecedem a morte do animal. Frize-se que os movimentos convulsivos não são facilitados pela aplicação de estímulos auditivos ou tácteis.

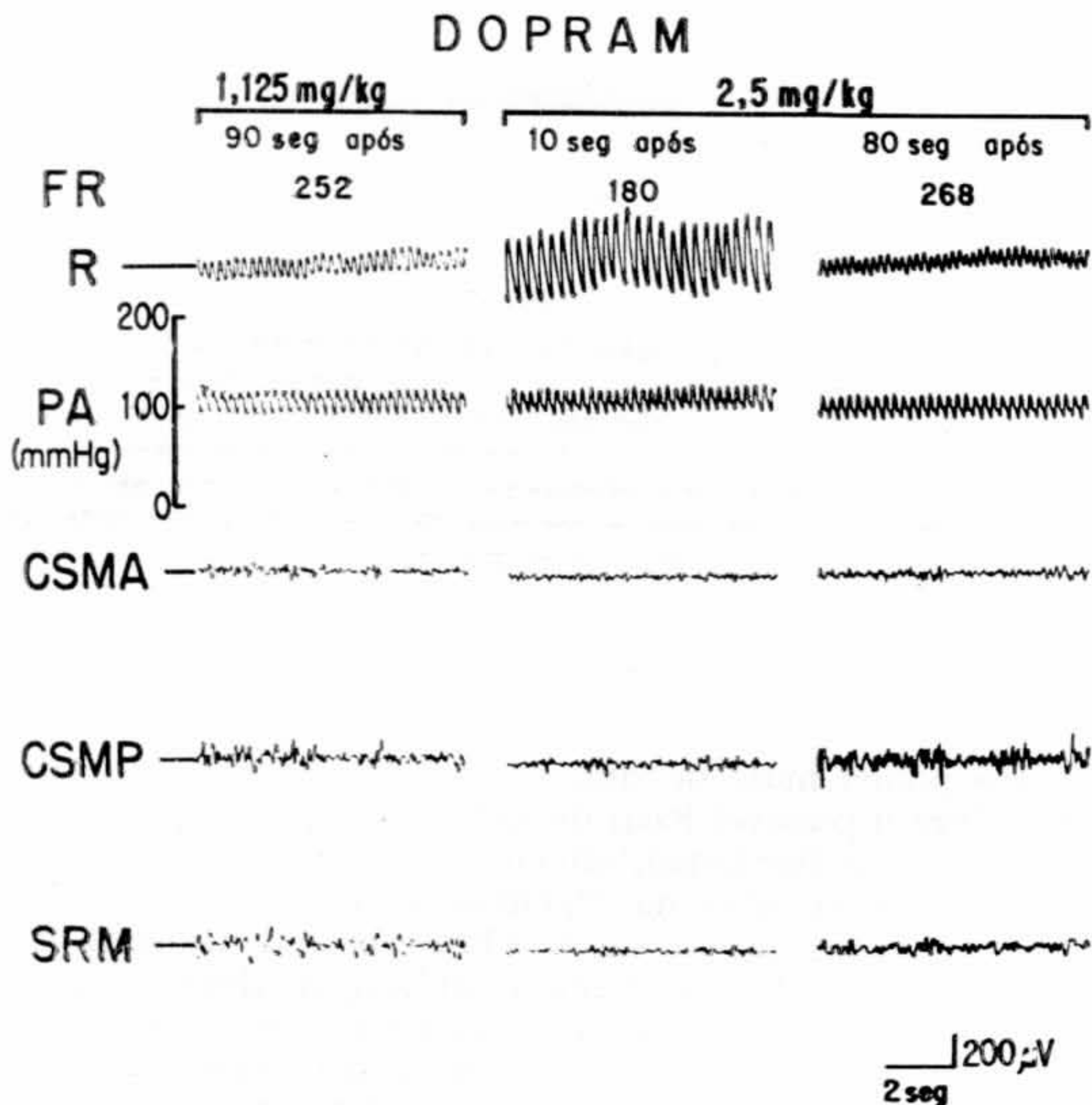


FIGURA 2

EFEITO INDUZIDO PELO DOPRAM NO EEG DE COELHO: — (seguimento da Fig. 1). Com a aplicação das doses menores (1,125 mg/kg) observa-se somente o aumento da frequência respiratória (216 para 252), ao passo que 2,5 mg/kg promovem, além das variações da frequência, também efeitos na amplitude respiratórias. Notar que, embora o traçado revele uma diminuição das ondas lentas e de alta voltagem, não há sinais evidentes de ativação EEG destacando-se a ausência das ondas síncronas de 5-6 ciclos/seg. ao nível da substância reticular mesencefálica, típicas do quadro de dessincronização EEG. Condições experimentais, peso do animal, derivações EEG e registros da respiração e circulação, como indicado na Fig. 1.

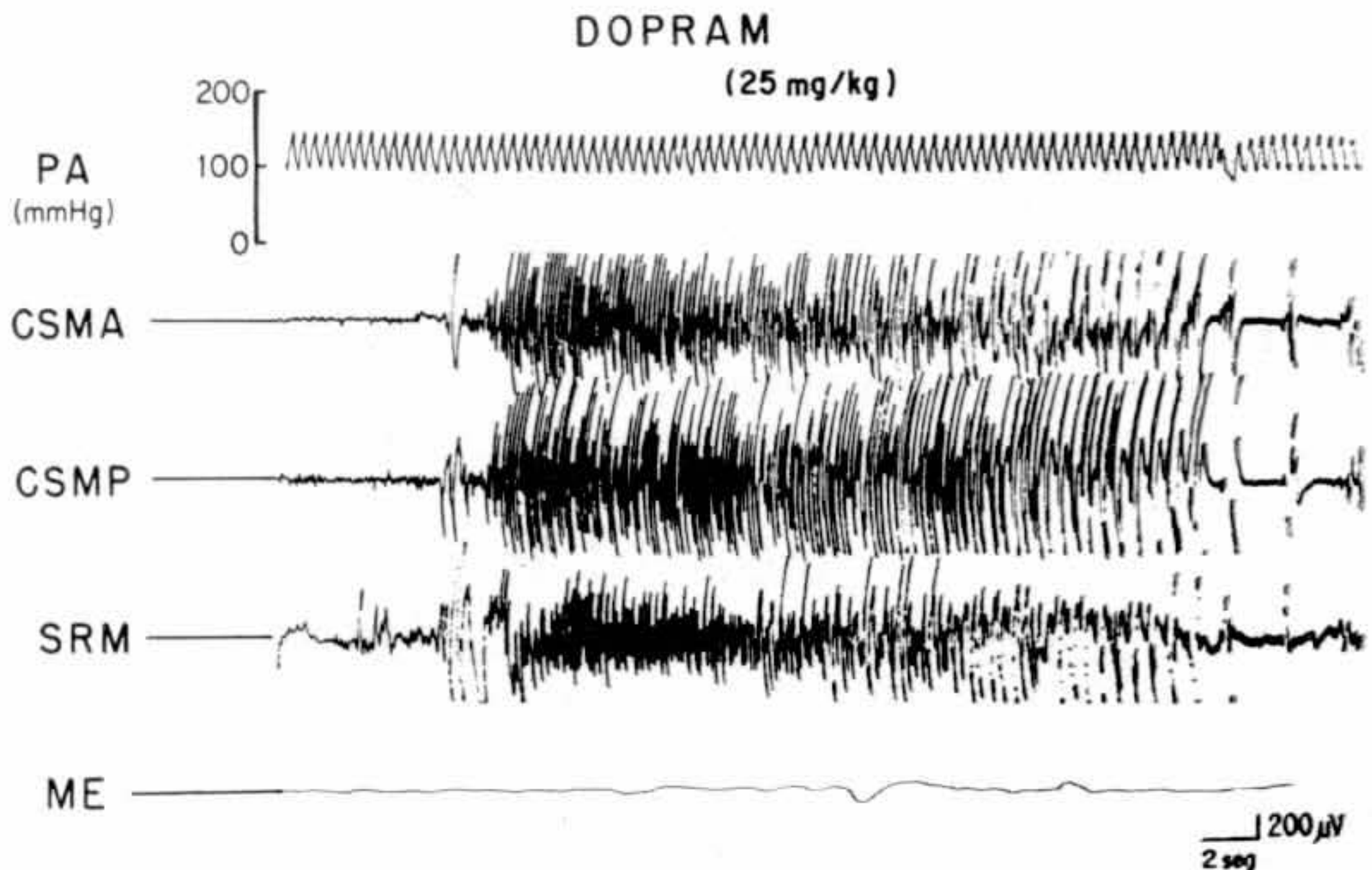


FIGURA 3

EFEITO INDUZIDO PELO DOPRAM NO EEG DE COELHO: — (seguimento da Fig. 2). Notar a progressiva ativação do traçado EEG bem como o aumento da amplitude e frequência respiratórias após doses de 5 e 10 mg/kg. Verificar que somente a partir desta última dose é que se desencadeia o aparecimento do ritmo teta ao nível da substância reticular mesencefálica. Condições experimentais, peso do animal, derivações EEG e registros da respiração e circulação, como indicado na Fig. 1.

DISCUSSÃO

Até pouco mais de duas décadas, as sugestões formuladas sobre o possível local de ação dos agentes convulsivantes, baseava-se fundamentalmente nas alterações do quadro convulsivo observadas na vigência da ablação de áreas cerebrais ou na secção do eixo cérebro espinhal nos seus vários níveis. Entretanto, a simples aplicação desses métodos cruentos não satisfaz os investigadores pois, tais métodos, tendem a eliminar fenômenos de natureza fisiológica responsáveis pela integração funcional do sistema nervoso central. Este problema foi convenientemente contornado pelo emprego, nestes últimos anos, do registro simultâneo da pressão arterial, respiração e da atividade elétrica cerebral em animais não anestesiados, conforme foi realizado no presente trabalho. A importância que consideramos primordial neste método, consiste na possibilidade de correlação entre o comportamento do animal desperto e com seus reflexos preservados, com a atividade elétrica cerebral, condição que favorece a obtenção de dados adicionais capazes de diferenciar

mais especificamente as substâncias e caracterizar melhor os efeitos estimulantes centrais do cardiazol, picrotoxina e estriçnina (4,8) diferenciando-os mais especificamente quando comparados em relação ao seu possível locus de ação. Posteriormente, estudos análogos foram realizados com coramina e bemegrída (1,4,6,7), havendo Longo (5) coroadado tais estudos através da apresentação de análise neurofarmacológica comparativa de todos êsses agentes (Fig. 5). Êste autor, mostrou as diferenças marcantes entre cardiazol, coramina, picrotoxina e estriçnina, no que diz respeito à sua atividade convulsivante, margem de segurança e locus principal de ação.

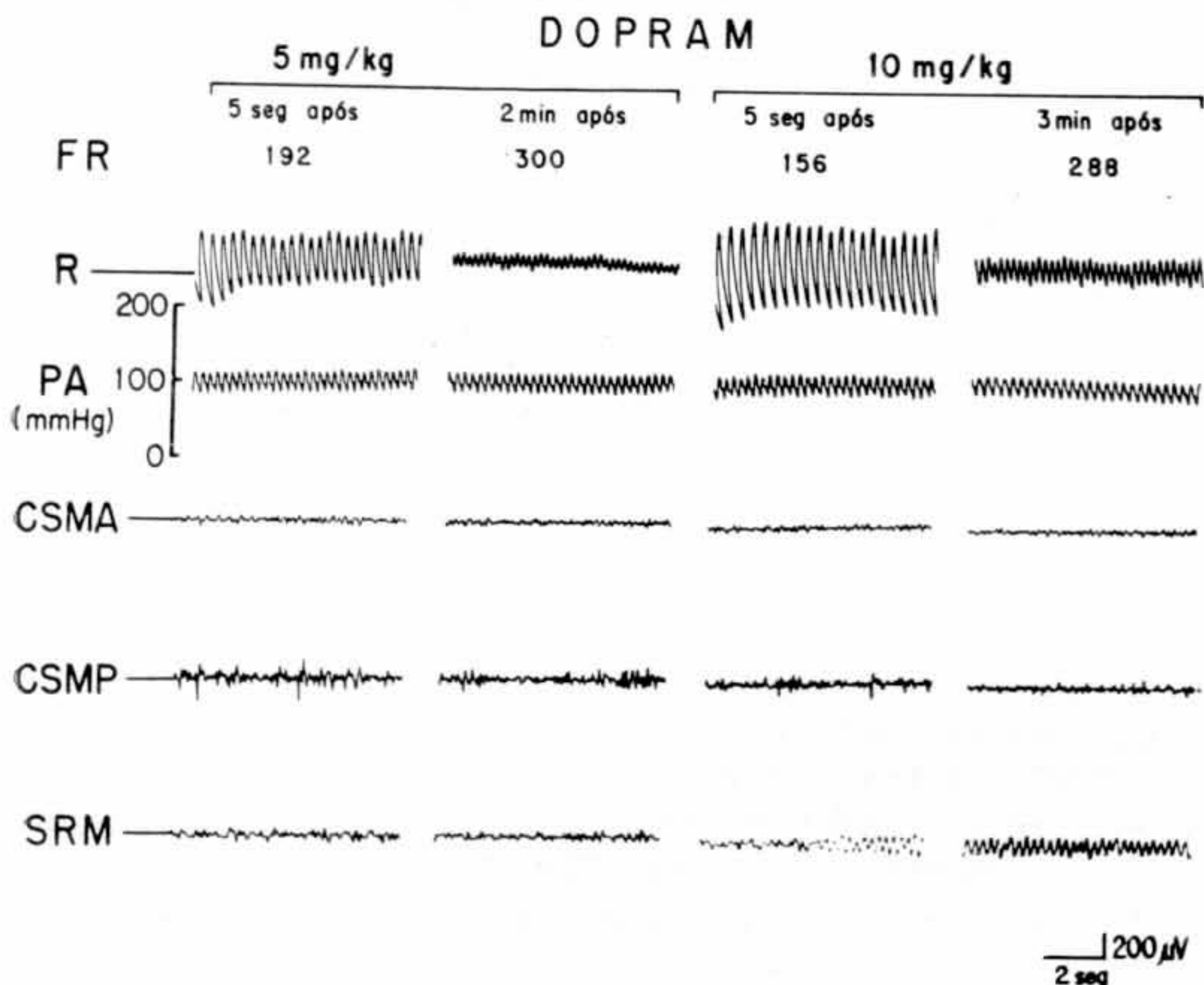


FIGURA 4

EFEITOS DE DOSES CONVULSIVANTES DE DOPRAM NO EEG DE COELHO:

— A administração de 25 mg/kg produz o aparecimento imediato de espículas de alta voltagem e alta freqüência nas derivações corticais e sub-corticais. Notar a ausência de atividade elétrica na derivação espinhal bem como o progressivo aumento da pressão arterial no decorrer do ataque convulsivo. Coelho 3,2 kg, não anestesiado e curarizado (Flaxedil 2 mg/kg e.v.). ME — dilatação lombar da medula espinhal. — Demais símbolos como indicado na Fig. 1.

Os nossos resultados confirmam as conclusões de Kato e Buckley (3) em ser o centro respiratório bulbar a estrutura nervosa central primordialmente ativada pelo doxapram.

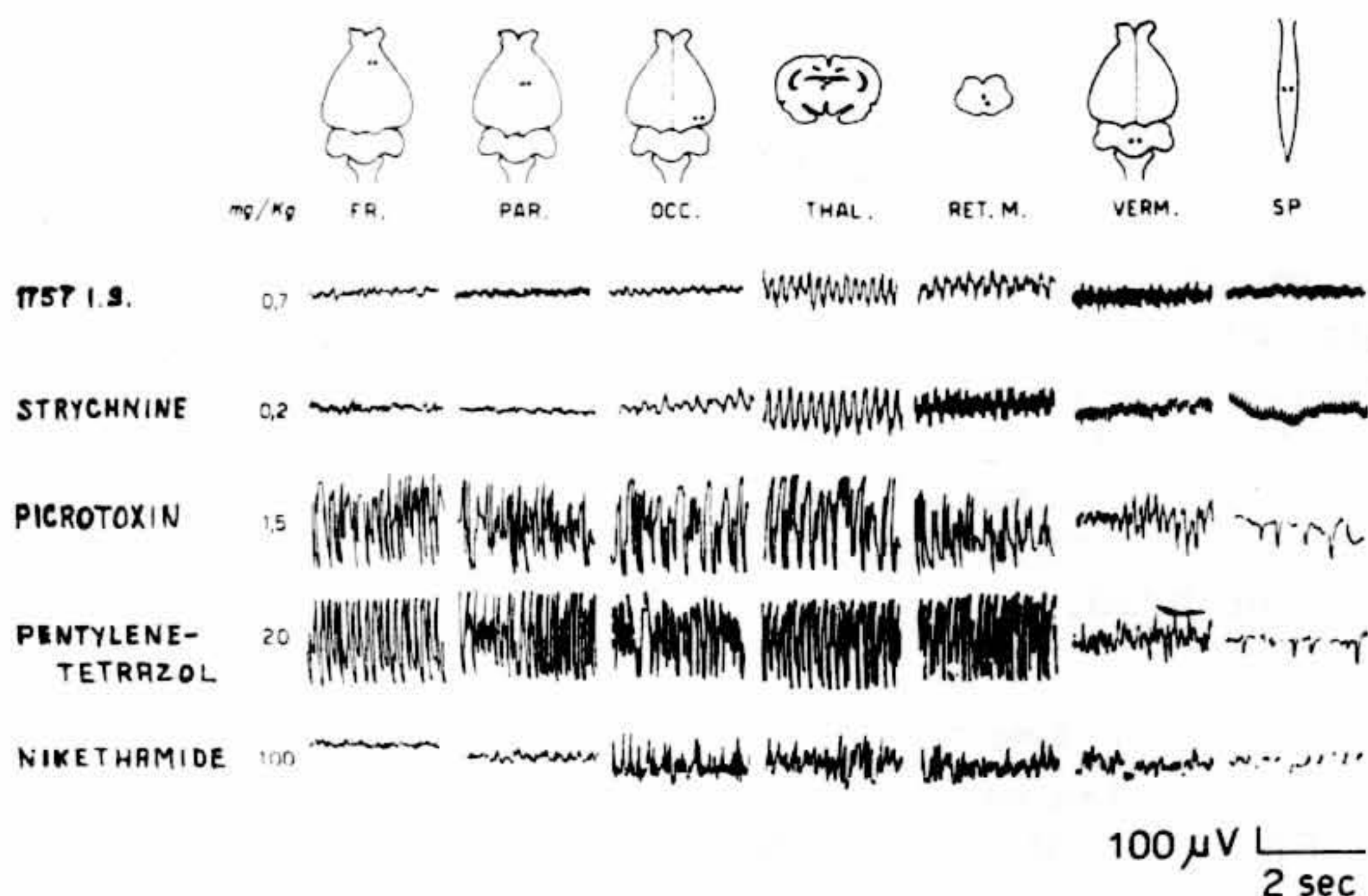


FIGURA 5

ALTERAÇÕES DA ATIVIDADE ELÉTRICA EM VÁRIOS NÍVEIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE CINCO AGENTES CONVULSANTES: — Todos os dados se referem a animais curarizados e sob respiração artificial. (Segundo LONGO, 1962).

Verificamos também, que só secundariamente e com o emprego de doses maiores, é que a ação desse composto pode se disseminar para outras áreas do sistema nervoso central. Neste caso são atingidas preferencialmente estruturas córtico-tálamo-mesencefálicas reproduzindo-se um quadro eletroencefalográfico muito semelhante ao descrito por Longo (5) com cardiazol, na mesma espécie animal e em condições experimentais análogas (Fig. 5).

Entretanto, ao contrário do metrazol, o doxapram é convulsógeno a partir de doses bem superiores às necessárias para induzir os primeiros sinais representativos do aumento da atividade do centro respiratório. Embora de características análogas quanto ao locus principal de ação no sistema nervoso central, nossos resultados tendem a mostrar que a margem de segurança do doxapram é relativamente maior que a do cardiazol. Em coelhos, Longo (5) verificou que este último é convulsógeno a partir de doses variáveis de 15 a 20 mg/kg e que já com doses pouco superiores às empregadas com finalidade estimulante respiratória (3 a 7 mg/kg), notam-se evidentes alterações do traçado eletroencefalográfico. Nestas condições há o aparecimento de trens de ondas lentas 3 a 5 ondas/seg.), entremeadas por um traçado pre-

ferencialmente dessincronizado, quadro êste por nós confirmado com o cardiazol (Fig. 6), e não verificado em relação ao doxapram (Fig. 4). Não observamos também, com o emprego deste último, o aparecimento de complexos espícula-onda característicos da intoxicação pelo cardiazol já a partir de doses da ordem de 10 mg/kg e que, segundo Toman e Goodman (1946), consistiriam nas manifestações do estado pré-convulsivo. A êste propósito frize-se que a picrotoxina é convulsógena já com doses de 1,5 mg/kg (Fig. 4), tendo sido o perigo dêste seu efeito colateral o fator primordial da sua progressiva retirada do arsenal terapêutico como agente analéptico.

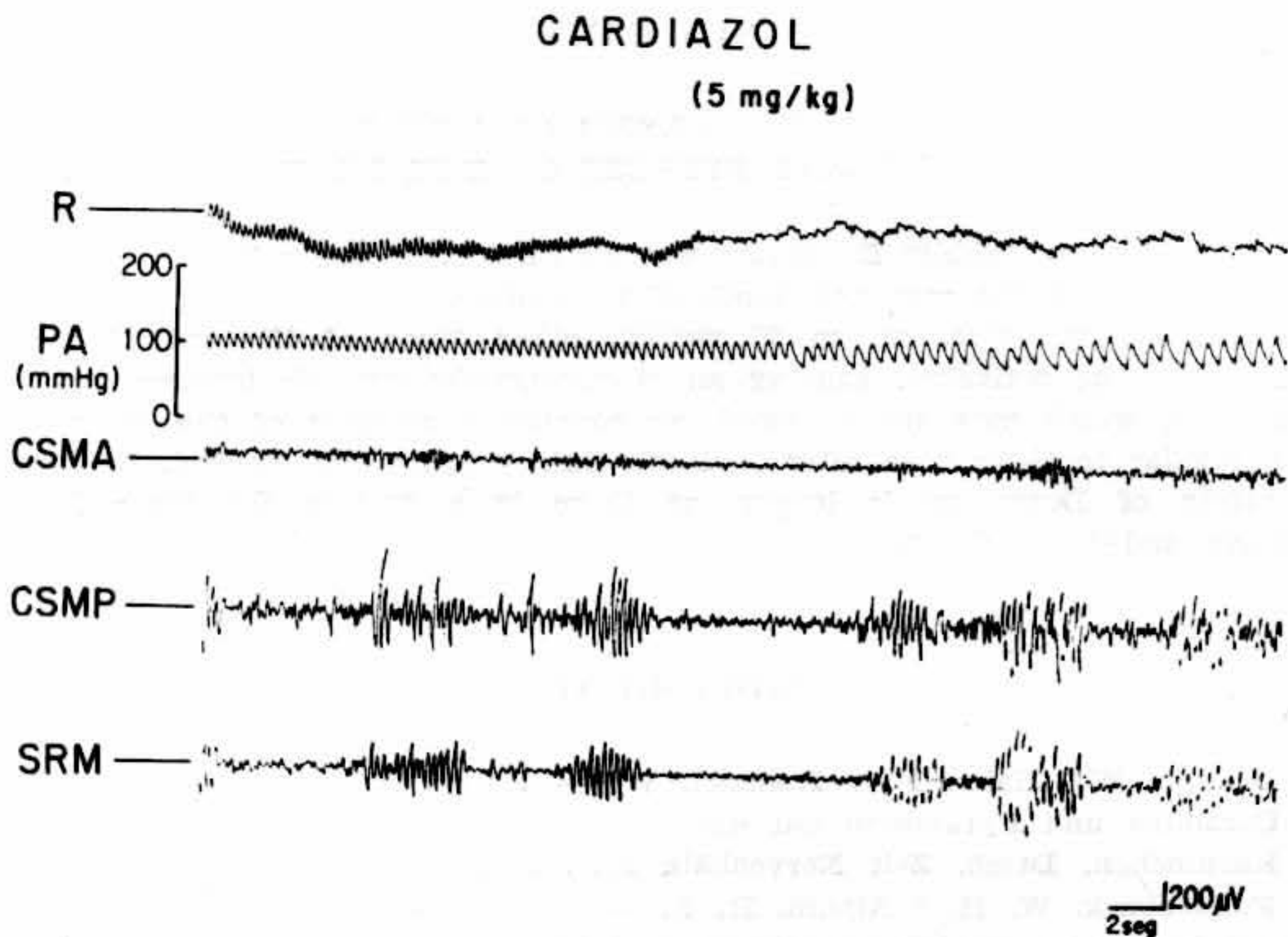


FIGURA 6

EFEITO DE DOSES SUB-CONVULSIVAS DE CARDIAZOL NO EEG DE COELHO:

Notar o aparecimento de trens de ondas lentas (3-4 ciclos/seg.) no córtex posterior (CSMP) e na região sub-cortical (SRM), 90 segundos após a aplicação de 5 mg/kg de cardiazol. Notar a falta dessas ondas lentas na porção anterior do córtex sensitivo motor, bem como o traçado preferencialmente ativado nas três derivações. Coelho 2,9 kg, não anestesiado e não curarizado. Derivações EEG e registros da respiração e circulação como indicado na Fig. 1.

O fato de Funderburk e Alphin ⁽²⁾ conseguirem injetar em cães, doses crescentes do doxapram até atingir um total de aproximadamente 40 mg/kg sem desencadear o característico quadro convulsivo descrito no presente trabalho com doses menores (20-30 mg/kg) é explicado em virtude de realizarem os experimentos em animais sob anestesia pelo

pentobarbital sódico. Já em gatos não anestesiados e curarizados êsses mesmos autores descreveram marcada dessincronização eletroencefalográfica com a aplicação de 10 mg/kg de doxapram pela venosa, o que vem de encontro aos nossos resultados obtidos em coelhos.

De acôrdo com o acima expôsto, o doxapram parece reunir as condições requeridas para o seu eventual emprêgo em anestesiologia como agente analéptico, quer pela sua eletividade de ação no sistema respiratório como pela sua margem de segurança mais ampla quando comparada a agentes analépticos convencionais, como o cardiazol.

SUMMARY

NEUROPHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF THE RESPIRATORY AND CONVULSANT EFFECTS OF DOXAPRAM

In a study on rabbits Doxapram was shown to act on the bulbar respiratory center, increasing the rate and depth of respiration.

With higher doses, up to 30 mg/kg, other areas of the central nervous system may be activated, causing an electroencephalographic tracing of desynchronization which may be followed by convulsive seizures of the «grand-mal» type, similar to those seen after leptazol. But, compared to leptazol, the margin of safety of Doxapram is larger, as there is a greater difference between effective and toxic doses.

BIBLIOGRAFIA

1. Driesen, W., Hahn, F. e Rummel, W. — Über der Einfluss von Cardiazol, Coramina und Pyramidon auf das EEG und das Myclogram von Katzen und Karninchen. Dtsch. Zeit Nervenheilk 164:395, 1950.
2. Funderburk, W. H. e Alphin, R. S. — Electrical changes in the CNS produced by a new respiratory stimulant. AHR, 619 Fed. Proc. 21:324, 1962.
3. Kato, H. e Buckley, J. P. — Possible sites of action of the respiratory stimulant effect of Doxapran Hydrochloride. J. Pharmacol. Exp. Ther. 144: 260, 1964.
4. Longo, V. G. — An investigation of convulsant properties of the 5-7 diphenyl 1-3 diazamantan 6 J. Pharmacol. 126:41, 1959.
5. Longo, V. G. — Electroencefalographic atlas for pharmacological research. Amsterdam, Elsevier, 1962.
6. Mayer, S. E. e Bain, J. A. — The distribution of new central convulsant. 10 (2-dimethylaminopropyl) 9-acridone. J. Pharmacol. 111:210, 1954.
7. Rodin, E. A., Ruthledge, L. T. e Calhoun, H. D. — Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 10:719, 1958.
8. Toman, J. E. P. e Davis, J. P. — The effects of drugs upos the electrical activity of the brain. Pharmacol. Revs. 1:425, 1949.
9. Ward, J. W. e Franko, B. V. — A new centrally acting agent (A.H.R. 619) marked respiratory stimulating pressor and «awakening» effects. Fed. Proc. 21:325, 1962.