

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA PÓS-ANESTÉSICA: O TESTE DOXAPRAM(*)

DR. ZAIRO E.G. VIEIRA, E.A. (**)

Noventa e cinco pacientes anestesiados pelos métodos de rotina que incluem relaxante muscular e ventilação controlada, receberam 2mg/Kg de doxapram ao fim da anestesia com a finalidade dupla de diagnosticar a origem da apnéia (ou depressão ventilatória) e corrigi-la nos casos de origem central.

Quanto o doxapram corrigiu a apnéia ou depressão, o teste foi considerado Negativo para curarização, caso contrário foi considerado Positivo para curarização e administrou-se prostigmina.

Os volumes correntes e as freqüências respiratórias obtidos após doxapram em três grupos de pacientes, grupo controle, teste negativo e teste positivo, foram analisados estatisticamente.

O doxapram foi capaz de restaurar a ventilação adequada em 51% dos casos, em 42,5% dos que receberam relaxante muscular e em 25% dos que estavam em apnéia no fim da anestesia.

As diferenças de volume corrente e freqüência entre o grupo controle e teste negativo não foram estatisticamente significativas ao contrário das diferenças entre o grupo controle e o grupo teste positivo que foram altamente significativas.

Conclui-se que o uso rotineiro de prostigmina ao fim da anestesia é desnecessário; que a administração de drogas respirogênicas é útil para o diagnóstico diferencial de uma apnéia pós-anestésica (ou depressão) e que o teste doxapram é facilmente realizável com um mínimo de equipamento, já utilizado na prática de rotina.

Um paciente que não respira espontaneamente ou que respira mal após o término de uma anestesia, continua sendo um problema prático que o anestesiológico enfrenta diariamente. As técnicas de anestesia ditas "balanceadas" utilizando concomitantemente agentes depressores em potencial do sistema nervoso central (anestésicos, barbituratos, hipno-

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

(**) Professor de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, D.F.

analgésicos etc.), relaxantes musculares e ventilação controlada ou assistida, contribuem para uma incidência cada vez maior do problema.

Quando o paciente está com uma ventilação inadequada ou apnéia ao fim de uma anestesia com variantes da técnica básica acima citada, é comum o uso rotineiro de doses empíricas de prostigmina. Tal prática baseia-se na hipótese de que a depressão ventilatória pós-anestésica resulta de um bloqueio residual ao nível da placa neuro-muscular provocada pelo relaxante não-despolarizante administrado durante a anestesia.

Nem sempre a hipótese é verdadeira; os agentes anestésicos e hipno-analgésicos bem como a própria ventilação artificial ⁽¹⁾ podem ser responsáveis por uma depressão de origem central que não é antagonizada pela prostigmina. Além disso, a administração de prostigmina não é isenta de perigos e complicações ⁽⁷⁾.

Há alguns anos, Churchill Davidson ⁽²⁾ descreveu um estimulador de nervo, portátil e de fácil emprêgo para o diagnóstico diferencial de apnéias de origem periférica; no entanto, por variadas razões seu emprêgo no Brasil está restrito a alguns poucos centros de ensino e treinamento. Em 1965, Winnie & Collins ⁽³⁾ e Siker ⁽⁴⁾ sugeriram o teste do doxapram com a mesma finalidade.

O doxapram é um estimulante do sistema nervoso central, porém com grande especificidade respirogênica apresentando uma relação de 70/1 entre as doses convulsivante e terapêutica (respirogênica). Empregado na base de 1 mg/kg é capaz de reverter a depressão respiratória induzida por 14 mg/kg de tiopental sódico provocando uma hiperventilação intensa durante 3 a 4 minutos, desde que não existam alterações ou bloqueio farmacológico da função muscular. Discreto aumento da pressão arterial e do pulso são descritos como efeitos secundários. A incidência de hiper-excitação central é mínima na dose sugerida ⁽⁵⁾.

Este estudo foi planejado para avaliar a aplicabilidade do teste do doxapram nas condições de prática anestesiológica vigentes no país.

MATERIAL E MÉTODOS

Noventa e cinco pacientes, estado físico I e II, escolhidos ao acaso, foram anestesiados pelos métodos habituais. Foram afastados os portadores de doenças musculares e do sistema nervoso central. Não houve preocupação de padronizar

o procedimento anestésico para imitar ao máximo as condições da prática anestesiológica no Brasil.

Os dados relativos aos pacientes e à anestesia, estão relacionados na Tabela I.

TABELA I

TOTAL DE CASOS	95
IDADE	34,1 (14 a 67 anos)
PÊSO	50,8 (38 a 68 quilos)
DURAÇÃO DA ANESTESIA	164,7 (40 a 330 minutos)
DOSE DE GALAMINA	3,4 (1 a 5 mg/kg)

Após indução com tiopental sódico e intubação traqueal com pequena dose de succinilcolina (20 a 50 mg) a anestesia foi mantida com metoxifluorano (54 casos), halotano (30 casos), éter (6 casos), ciclopropano (3 casos) e protóxido de azoto (2 casos). A ventilação foi controlada em 68 pacientes e assistida nos demais.

Após o término da intervenção cirúrgica, com o tubo traqueal "in situ" foram rigorosamente medidos o volume minuto (ventilômetro de Wright) e a frequência respiratória (cronômetro). O volume corrente foi calculado a partir destes dados. O pulso, (cronômetro), a pressão arterial (método de Riva-Rocci) e os gases sanguíneos foram medidos concomitantemente. A seguir todos os doentes receberam 2 mg/kg de doxapram (diluídos em 20 ml de água destilada) em injeção venosa lenta (um minuto). Os parâmetros citados foram novamente medidos aos 2, 4, 10 e 20 minutos após doxapram. A recuperação dos reflexos, consciência e outros possíveis efeitos colaterais foram observados.

RESULTADOS

Apresentamos apenas o estudo minucioso dos efeitos ventilatórios do doxapram nas condições planejadas.

Quinze pacientes não receberam relaxante muscular durante a anestesia e constituem o grupo controle para comparação com os demais. A Tabela II apresenta os resultados obtidos, ressaltando um aumento médio de 187,79% do volume minuto, principalmente a custa de um aumento de 113,9% do volume corrente. A frequência aumentou apenas 49,5%.

TABELA II
GRUPO CONTRÔLE (MÉDIAS)

TOTAL DE CASOS: 15	ANTES	DEPOIS
VOL. MINUTO (L/MIN.)	6,1 ± 1,45	17,5 ± 3,95
VOL. CORRENTE (ml)	300 ± 90	640 ± 200
FREQUÊNCIA/MIN.	19,6 ± 6,3	29,3 ± 8,9

Trinta e dois pacientes que receberam relaxante muscular durante a anestesia apresentaram ventilação inadequada de maior ou menor monta. Todos exibiram um aumento apreciável do volume minuto após doxapram, porém em 10 casos ficou claro que o volume corrente pouco variou, ocorrendo apenas o aumento da frequência. Na realidade, estes doentes tiveram sua ventilação alveolar diminuída e todos apresentaram sinais clínicos de curarização residual que se tornaram óbvios após doxapram. A inadequacidade da ventilação foi rapidamente corrigida com a administração de prostigmina. Os resultados deste grupo constam da Tabela III.

TABELA III
GRUPO COM VENTILAÇÃO DEPRIMIDA

	TESTE NEGATIVO PARA CURARIZAÇÃO		TESTE POSITIVO PARA CURARIZAÇÃO	
	Antes	Depois	Antes	Depois
VOL. MINUTO	5,3 ± 2,47	16,8 ± 4,30	4,1 ± 1,2	7,3 ± 2,9
VOL. CORRENTE	270 ± 100	640 ± 160	220 ± 55	250 ± 35
FREQUÊNCIA	18 ± 5,3	26 ± 5,7	20 ± 5,3	28 ± 3,6
TOTAL/CASOS	22 CASOS		10 CASOS	

Quarenta e oito pacientes estavam em apnéia ao término da anestesia. Após doxapram, 12 casos apresentaram uma ventilação bem acima da faixa normal para volume corrente e frequência, enquanto a ventilação dos demais (36 casos)

situava-se significativamente abaixo do normal (Tabela IV). Estes enfermos receberam prostigmina e foram novamente testados com doxapram apresentando então uma resposta ventilatória típica (Tabela V).

TABELA IV

GRUPO EM APNEIA

	ANTES	DEPOIS	
VOL. MINUTO	0	15,4 ± 5,70	2,82 ± 0,76
VOL. CORRENTE ..	0	620 ± 170	150 ± 60
FREQUÊNCIA	0	24,5 ± 3,8	11,5 ± 3,0
TOTAL	48 CASOS	12 CASOS	36 CASOS
		TESTE NEGATIVO P/CURARIZAÇÃO	TESTE POSITIVO P/CURARIZAÇÃO

TABELA V

EFEITO DA PROSTGMINA NO TESTE POSITIVO

	DOXAPRAM	PROSTGMINA	DOXAPRAM
VOL. MINUTO	2,82 ± 0,76	7,4 ± 4,0	18,0 ± 5,6
VOL. CORRENTE	150 ± 60	340 ± 150	600 ± 170
FREQUÊNCIA	11,5 ± 3,0	21,9 ± 6,1	32 ± 8,2

Todos os pacientes apresentaram discretas alterações de pulso, pressão arterial, pH arterial e PaCO₂, (Tabela VI).

TABELA VI

	PRESSAO ARTERIAL	PULSO	pH	Pa CO ₂
ANTES	116/72	104	7,42	36,2
DEPOIS	130/83	114	7,40	36,4

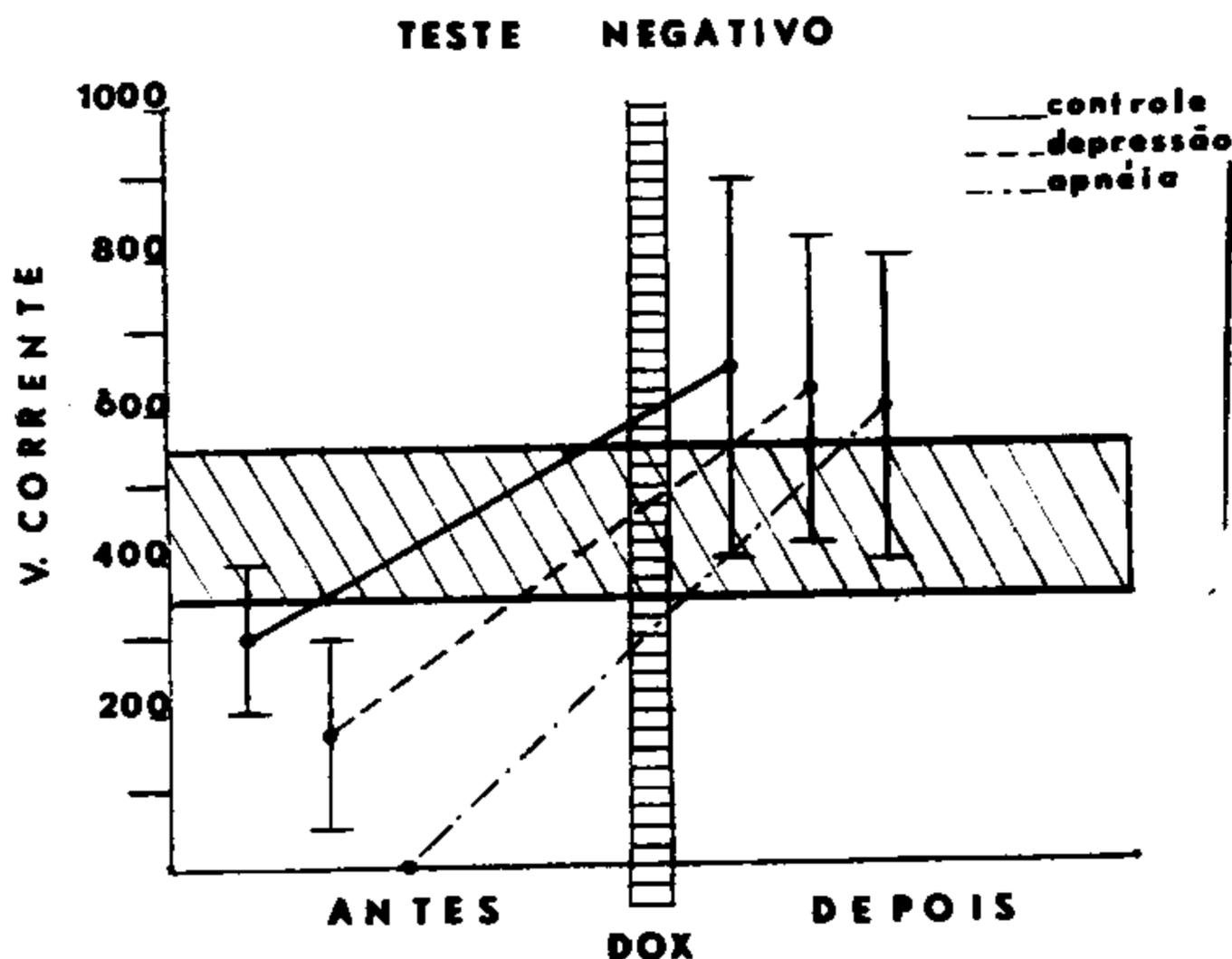
O efeito do doxapram sôbre a reatividade cortical determinada de acôrdo com os postulados de Gonçalves (6) pode ser analisado na Tabela VII. Como efeitos colaterais indesejáveis após a administração de doxapram anotamos agitação (6 casos), tosse violenta (8 casos) e mioclonia generalizada (2 casos).

TABELA VII

APÓS DOXAPRAM		
Conscientes	—	60 pacientes
Semi-conscientes	—	14 pacientes
Inconscientes	—	21 pacientes

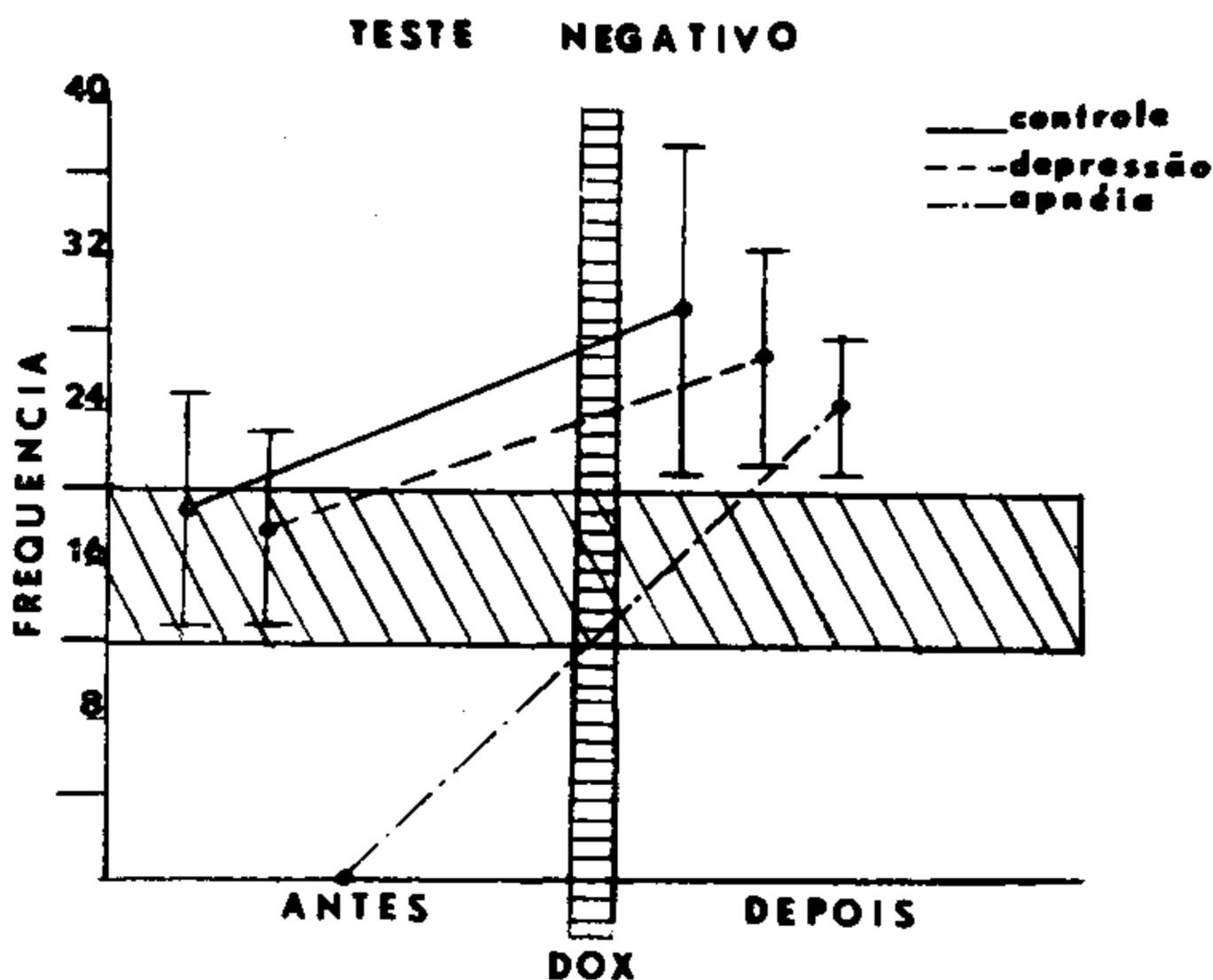
Todos os casos de tosse e 2 casos de agitação foram relacionados com a presença do tubo traqueal em enfermo consciente.

FIGURA 1



Volume corrente antes e após doxapram do grupo controle e do grupo TESTE NEGATIVO, que apresentavam ventilação deprimida ou apnéia. Após doxapram $P > 0.5$).

FIGURA 2



Freqüência antes e após doxapram do grupo controle e do grupo TESTE NEGATIVO que apresentavam ventilação deprimida ou apnéia (após doxapram $P > 0.5$).

COMENTÁRIOS

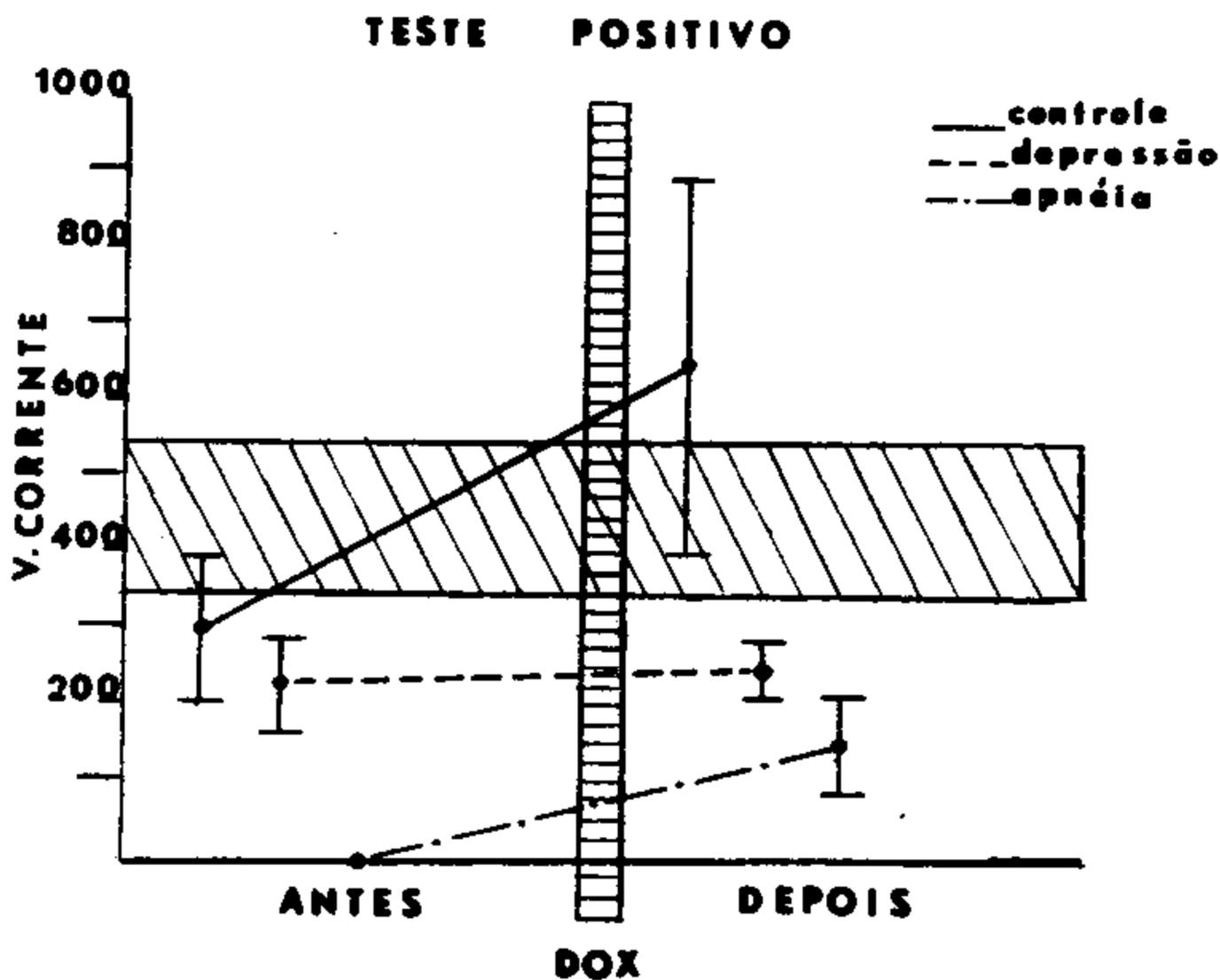
Os resultados obtidos mostram que 2 mg/kg de doxapram provocaram o retorno da ventilação adequada em 49 pacientes (51% da amostragem), dos quais, 34 haviam recebido relaxante muscular. Em outras palavras, 42,5% dos doentes que receberam relaxante muscular e 25% daqueles que exibiam apnéia no fim da anestesia voltaram a níveis ventilatórios adequados. Chamamos este tipo de resposta um *Teste Negativo* para curarização residual. A resposta é sempre caracterizada por um aumento apreciável do volume minuto a custa fundamentalmente do volume corrente.

As figuras 1 e 2 mostram o efeito do doxapram sobre o volume corrente e freqüência neste grupo de pacientes. A análise pelo teste de Student mostrou que não há diferença significativa entre os valores encontrados após doxapram no grupo controle e nos demais ($p > 0,5$) tanto para o volume corrente como para a freqüência.

Quarenta e seis pacientes que receberam relaxante muscular continuaram com ventilação inadequada após doxa-

pram. Chamamos êste tipo de resposta de *Teste Positivo* para curarização residual. Algumas vêzes o volume minuto aumenta mais ou menos acentuadamente, porém, nestes casos sempre a custa de um aumento quase exclusivo da freqüência. É óbvio que os músculos respiratórios semi-bloqueados pelo relaxante, não podem cumprir o comando central aumentando a sua fôrça de contração. A eventualidade que resta é aumentar a freqüência das contrações. As figuras 3 e 4 mostram o efeito do doxapram nêste grupo de pacientes. A análise pelo teste de Student mostrou que é altamente significativa a diferença entre os valôres encontrados após doxapram no grupo contrôle e nos demais ($P < 0.01$), tanto para volume corrente como para a freqüência.

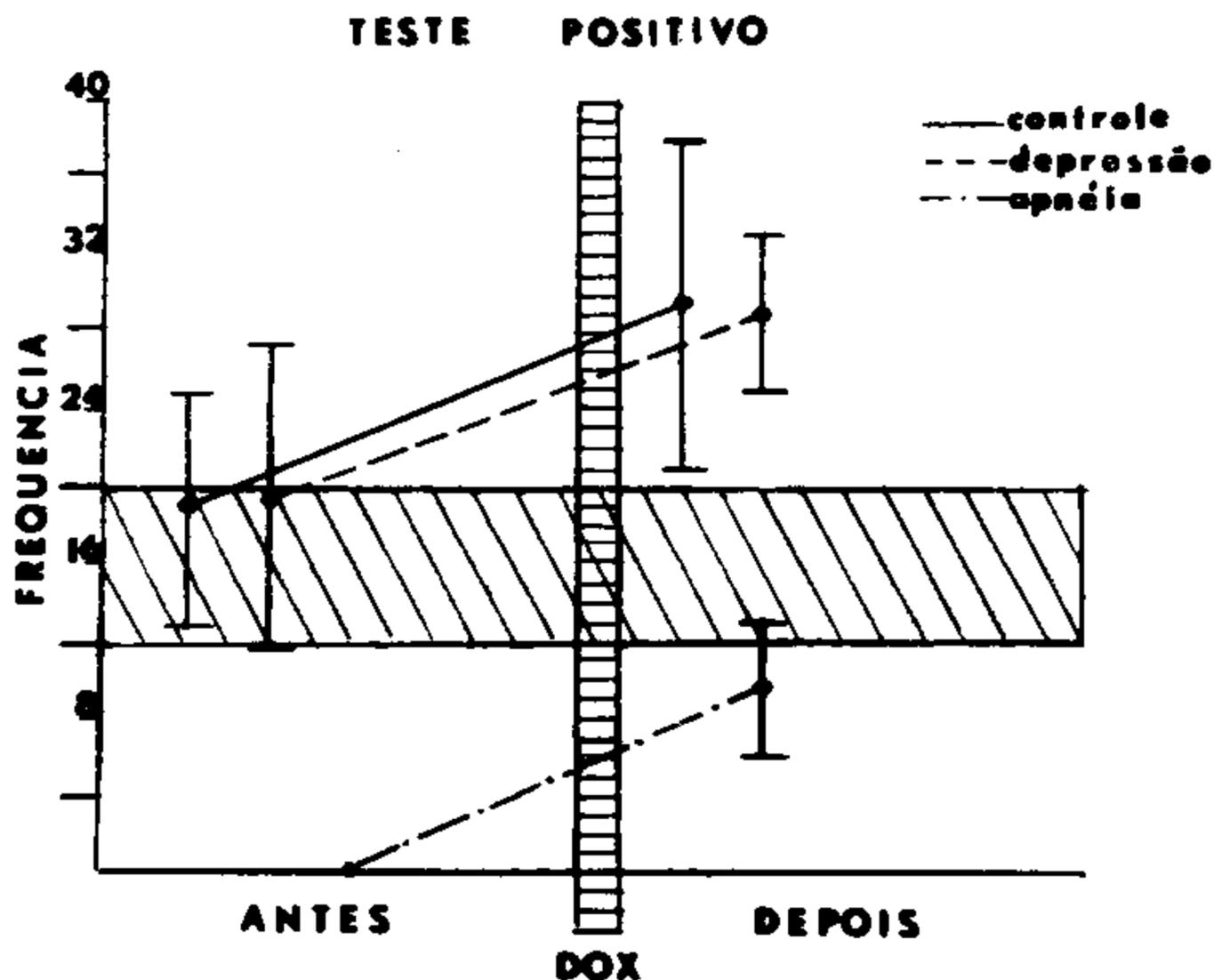
FIGURA 3



Volume corrente antes e após doxapram do grupo contrôle e do grupo **TESTE POSITIVO** que apresentavam ventilação deprimida ou apnéia (após doxapram $P < 0.01$).

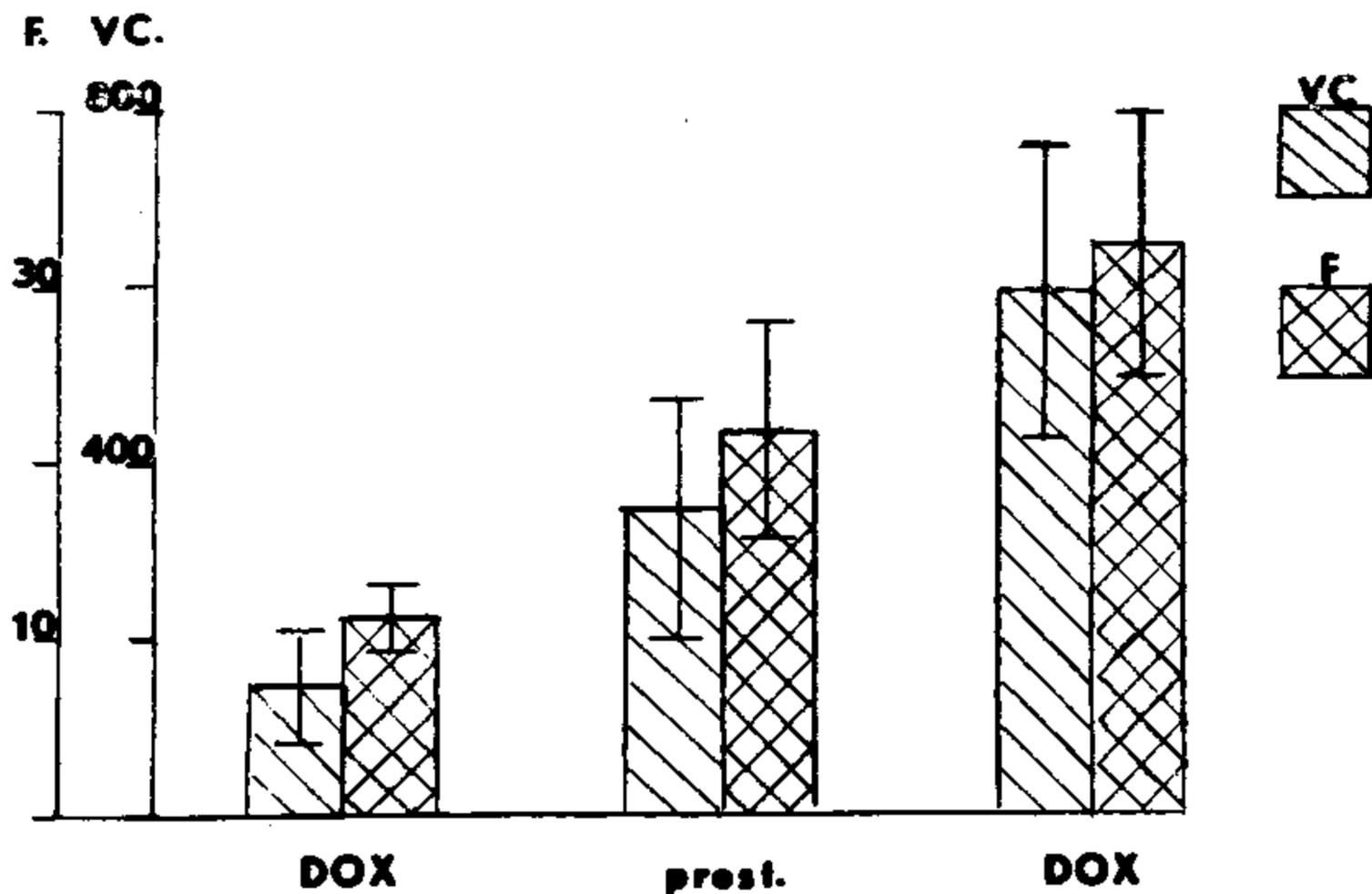
A administração de prostigmina nêstes 46 enfermos resultou no retôrno da ventilação adequada. Subseqüente administração do doxapram elevou os valôres do volume corrente e da freqüência a níveis que não diferem estatisticamente da resposta do grupo contrôle ($P > 0.1$).

FIGURA 4



Frequência antes e após doxapram do grupo controle e do grupo TESTE POSITIVO que apresentavam ventilação deprimida ou apnéia (após doxapram $P < 0.02$).

FIGURA 5



Efeito da psostigmina transformando um teste doxapram POSITIVO em NEGATIVO.

O acordar mais rápido dos enfermos após doxapram, consequência do seu efeito estimulante central, contribuiu para melhor apreciação dos sinais clínicos de curarização residual, servindo para decidir a validade do emprêgo de prostigmina nos casos duvidosos.

O discreto aumento da pressão arterial e do pulso observado em todos os casos, parece indicar que o doxapram libera catecolaminas (5).

Os dados sanguíneos de pH e PaCO₂ foram medidos apenas em 30 casos. A hiperventilação durante a anestesia, bem como os períodos de espera na vigência de apnéia ou depressão necessários para observar e medir os parâmetros respiratórios, invalidaram os dados controle e os dados pós-doxapram. Os resultados obtidos mostram pequenas alterações, porém não achamos que refletem um efeito da droga.

CONCLUSÕES

Um estimulante central com alta especificidade respiratória, como doxapram é capaz de restaurar a ventilação adequada num certo número de pacientes apneicos ou deprimidos, mesmo quando grandes doses de relaxante muscular e ventilação controlada foram empregadas durante a anestesia.

Este fato indica que o uso rotineiro de anticolinesterásicos para antagonizar o relaxante administrado é desnecessário. A prostigmina não é inócua, pois distúrbios de ritmo e alguns casos de parada cardíaca foram relatados após o seu uso (7).

Os resultados obtidos indicam que a administração de respiratórios é bastante útil para o diagnóstico diferencial de uma depressão central ou periférica, bem como para avaliar de certa forma o grau de curarização residual.

O teste doxapram é de técnica fácil, utiliza uma droga amplamente disponível e exige apenas equipamento de rotina em qualquer prática anestésica: um cronômetro e um ventilômetro.

SUMMARY

THE DOXAPRAM TEST — DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POST-ANESTHETIC RESPIRATORY DEPRESSION

Ninety five patients underwent routine anesthesia including muscle relaxants and controlled respiration; at the end of operation 2 mg/kg of Doxapram was injected slowly by vein in order to diagnose the cause of apnea and to correct it if of central origin.

When Doxapram corrected apnea or respiratory depression the test was considered **NEGATIVE** for curarization, otherwise **POSITIVE**, and neostigmine was given.

The tidal volumes and respiratory rates observed after the administration of Doxapram in three groups of patients — a control group, a negative test and a positive test groups, were analysed statistically.

Doxapram restored adequate ventilation in 51% of these patients, in 42,5% of those who received a muscle relaxant, and in 25% of those who were apneic at the end of the procedure.

The differences in tidal volume and respiratory rate were not statistically different between the control group and the negative test group. On the contrary, there was a statistically significant difference between the control and the positive test groups.

The routine use of neostigmine at the end of anesthesia is unnecessary. The administration of respiratory stimulants is very useful in the differential diagnosis of a post-anesthetic apnea or respiratory depression. For this, the Doxapram test is a safe and useful method of diagnosis, which can be done routinely with minimal equipment in clinical practice.

REFERÊNCIAS

1. Dripps, R. D. e Severinghaus, J. W. — General Anesthesia and Respiration, *Physiol. Rev.* 35:741, 1955.
2. Churchill-Davidson, H. C. — Peripheral Nerve Stimulator *Canad. Anaesth. Soc. J.* 8:91, 1961.
3. Winnie, A. P. Collins, V. J. — The Doxapram Test for the Differential Diagnosis of Apnea. *Anesthesiology* 26, 1965.
4. Siker, E. S. — Post Anesthetic Respiratory Depression. *Anesth. e Analg.* 44:253, 1965.
5. Winnie, A. P. e Collins, V. J. — The Search for a Pharmacologic Ventilator: *Acta Anaes h. Scandinav. Suppl XXIII*: 63, 1966.
6. Gonçalves, B. M. V. — A Recuperação da Anestesia Geral. *Rev. Bras. Anest.* 9:53, 1959.
7. Gray, T. C. e Wilson, F. — Development and Use of Muscle Relaxants in the United Kingdom. *Anesthesiology* 20:219, 1959.



XI CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE ANESTESIOLOGIA — S.B.A.

RIO DE JANEIRO — BRASIL

3 a 8 de outubro de 1971

Comissão Executiva:

Dr. RENATO CORRÊA RIBEIRO, E.A.

Dr. BENTO GONÇALVES, E.A.

Dr. CARLOS P. PARSLOE, E.A.