

PESQUISA DA ALBUMINA FIXADA A ÁCIDOS GRAXOS LIVRES, ANTES E DEPOIS DA ADMINISTRAÇÃO DE DOXAPRAM E SUA INTERRELAÇÃO COM AS VARIAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL COMO ÍNDICE DO DÉBITO DE CATECOLAMINAS(*)

DR. I. H. TALTON ()**

DR. J. SHEIKHOLISLAM (*)**

DR. S. J. DENT (**)**

DR. H. A. FERRARI (*)**

Este estudo foi realizado para pesquisar a possível interrelação entre a pressão arterial e a albumina fixada a ácidos graxos livres (AGL) após administração de doxapram no final de uma anestesia por halotano. Considerou-se previamente que o aumento da pressão arterial e dos AGL pode servir como índice do débito de catecolaminas.

Durante 30 minutos, 12 cães foram submetidos à uma anestesia com halotano, sete dos quais receberam 1 mg/kg de doxapram por via venosa, e cinco serviram como controle. A determinação da pressão arterial e dos AGL foram feitas durante a anestesia, imediatamente após a extubação e realizada aos 5, 10, 15, 22 e 30 minutos de intervalo.

Os cães que receberam doxapram após a extubação, mostraram um aumento imediato de pressão sistólica de pelo menos 40 mm Hg, e esta elevação da pressão arterial permaneceu estável durante o período de teste. Houve um aumento gradual nos AGL (aproximadamente 50%) alcançando um máximo (600 mEq/L) aos 10 minutos e permanecendo neste nível, durante a colheita de amostras aos 15 e 22 minutos. Uma ligeira diminuição foi verificada na amostra dos 30 minutos.

O grupo controle, mostrou um aumento mais gradual da pressão arterial e consideravelmente um menor débito de AGL. Durante as amostras dos 10, 15 e 22 minutos, os níveis de AGL

(*) Apresentado no II Congresso Luso-Brasileiro de Anestesiologia, Setembro de 1968, Lisboa, Portugal.

(**) Da Divisão de Anestesiologia do Centro Médico da Universidade de Duke, Durham, North Carolina.

(***) Professor Assistente de Anestesiologia.

(****) Pesquisador em Anestesiologia.

AP2399

foram aproximadamente de 50% mais baixos que os valores para os cães que receberam doxapram.

Os valores de PaO₂ e PaCO₂ foram aproximadamente os mesmos para os dois grupos durante este teste. Isto é possível, porque os cães usados para controle, acordaram e após a extubação ficaram inquietos.

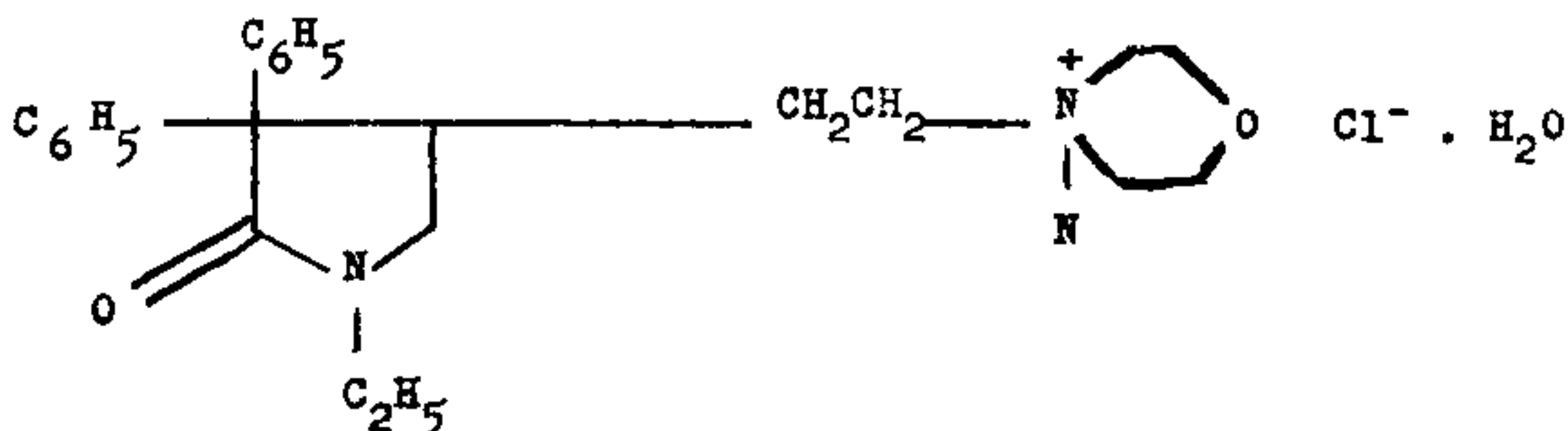
Num grupo de 7 pacientes que receberam doxapram após a anestesia por halotano houve um comportamento similar mas não tão dramático. A demora no aumento dos AGL após 10 a 22 minutos, foi pequeno, e pode ter sido o resultado de um aumento da pressão arterial (20 — 30 mm Hg. Outros 4 pacientes de controle, por outro lado, mostraram uma discreta, porém continua diminuição dos AGL quando de uma queda moderada da pressão arterial.

Este estudo destinou-se a investigar a possível interrelação entre a pressão arterial e a albumina fixada a ácidos graxos livres (AGL) após administração do analéptico doxapram ao fim de uma anestesia por halotano. Considerou-se que o aumento da pressão arterial e dos ácidos graxos livres poderiam servir como índice para o débito de catecolaminas, uma vez que estas promovem a liberação de ácidos graxos dos tecidos adiposos e elevam o nível de ácidos graxos não esterificados no sangue. A fração de AGL, dos lipídeos do plasma é composta principalmente dos ácidos palmítico, esteárico e oleico. A concentração de AGL no plasma após um jejum noturno é cerca de 300 a 600 mEq/l.

Vários pesquisadores que trabalharam com o doxapram relataram um ligeiro aumento da pressão sistólica após sua administração. A mesma impressão foi verificada na experiência clínica com mais de 1.000 casos, por um dos autores deste trabalho (I.T.).

A resposta pressora após a administração de doxapram, segundo observações de Kato e Buckley em 1964 e dos relatórios dos arquivos do Departamento de Farmacologia da A.H. Robins Co, sugerem que esta resposta pressora pode ser devida primariamente à uma estimulação de áreas vasomotoras do tronco cerebral, que seria mediada através o sistema adrenérgico. A adrenalectomia ou o uso de drogas que inibam a transmissão gânglionar ou nos locais de ação, são capazes de reduzir a resposta pressora ao doxapram. A secção medular ao nível da segunda cervical, abole completamente este efeito.

Quimicamente o cloridrato de doxapram é cloridrato de 1 — etil — 4 — (2 morfolinoetil) — 3, 3 difenil — 2 pirrolidinone. A sua fórmula estrutural é a seguinte:



Foram estudados 12 cães com peso que variou entre 12 e 23 kg (peso médio — 15 kg), em jejum, tendo sido usado o halotano como agente único. Sete cães receberam doxapram e cinco serviram como controle.

A indução da anestesia, foi feita pelo método gôta a gôta, colocação de um tubo com balonete na traquéia, sendo o halotano administrado durante 30 minutos por um sistema sem reinalação, com respiração espontânea e assistida.

O vaporizador usado foi o Copper Kettle tendo sido empregado oxigênio na mistura anestésica.

Durante este tempo, foram dissecadas a veia e artéria femurais e colocados catéteres de polietileno, sendo mantida a permeabilidade da veia femoral com um gôta a gôta lento de solução de Ringer. O catéter arterial foi conectado à um transductor Statham, e a pressão arterial foi monitorizada continuamente num Polígrafo Grass. A anestesia foi mantida num plano superficial, durante trinta minutos, quando então foi suspensa, os cães foram extubados e administrou-se 2 mg/kg de doxapram por via venosa. Concluiu-se o estudo, trinta minutos após a extubação.

As amostras de sangue arterial foram colhidas em intervalos regulares para determinação dos níveis de AGL, pH, PaCO₂ e PO₂ (Tab. I) As amostras foram coletadas em seringas heparinizadas; as amostras de AGL, foram congeladas e centrifugadas no frio, e analisadas pela modificação da técnica de Dale (Trout, Estes e Friedberg em 1960). As amostras de pH, PaCO₂ e PO₂ foram analisados dentro de 5 minutos, em aparelhagem própria.

RESULTADOS

O pH, PCO₂ e PO₂ arteriais analisados não mostraram diferenças entre os dois grupos.

O Teste T de Student foi feito entre o grupo experimental e controle, para cada intervalo de tempo, para avaliação estatística.

A Tabela II compara as variações em AGL e as pressões sistólicas e diastólicas nos dois grupos.

TABELA I

PROTOCOLO SEGUIDO NA EXPERIMENTAÇÃO

TEMPO	GRUPO	
	(A) Doxapram	(B) Controle
0	—	—
15	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂
30	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂ 2 mg./Kg. i.v. Doxapram	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂
35	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂
40	AGL	AGL
45	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂
52	AGL	AGL
60	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂	AGL, pH, PCO ₂ , PO ₂

AGL = Ácidos Graxos Livres.

Os cães que receberam doxapram após a extubação mostraram um aumento imediato da pressão sistólica de pelo menos 42 mm Hg ($p < 0.001$), mantendo-se esta elevação da pressão arterial estável durante o período do teste. Há um aumento tardio do débito de AGL, aproximadamente de 90%, o qual alcança seu máximo (600 mEq/l) dez minutos após a administração de doxapram ($p < 0.1$) permanecendo neste nível durante a colheita das amostras aos 45 e 52 minutos ($p < 0.01$ e $p = 0.05$). Uma ligeira diminuição foi observada na amostra dos 60 minutos.

Os controles, mostraram um aumento mais gradual da pressão arterial e consideravelmente um menor débito de AGL. Os níveis de AGL, mostraram um aumento gradual para 46% entre as amostras dos 15 e dos 60 minutos.

TABELA II

ACIDOS GRAXOS LIVRES E PRESSÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA:
VALORES MÉDIOS E DESVIO PADRAO:
GRUPO A (Doxapram):

	+ 15 Minutos	+ 30 Minutos	+ 35 Minutos	+ 40 Minutos	+ 45 Minutos	+ 52 Minutos	+ 60 Minutos
A.G.L. mEq/l.	321 ± 51	418 ± 58	499 ± 127	*	****	**	539 ± 79
Pressão Sistólica (mmHg)	105 ± 17	113 ± 13	***** 191 ± 15	* 193 ± 17	189 ± 19	187 ± 15	189 ± 17
Pressão Diastólica (mmHg)	65 ± 9	71 ± 15	*** 114 ± 14	111 ± 12	106 ± 11	104 ± 12	102 ± 15

GRUPO B (Contrôle):

	+ 15 Minutos	+ 30 Minutos	+ 35 Minutos	+ 40 Minutos	+ 45 Minutos	+ 52 Minutos	+ 60 Minutos
A.G.L. mEq/l.	323 ± 197	355 ± 202	344 ± 177	384 ± 201	372 ± 114	453 ± 151	472 ± 187
Pressão Sistólica (mmHg)	118 ± 30	108 ± 22	134 ± 16	157 ± 40	164 ± 39	169 ± 37	181 ± 40
Pressão Diastólica (mmHg)	76 ± 21	66 ± 17	82 ± 21	97 ± 23	97 ± 14	98 ± 8	103 ± 9

* < .1

** < .05

*** < .02

**** < .01

***** < .001

DISCUSSAO

Esta experiência em 12 cães, confirmou a observação empírica de que há uma relação dose-resposta significativa para os AGL, quando o débito de catecolaminas está aumentado.

Klein, Estes e Bogdanoff (1961), observaram em indivíduos hígidos, após 5 minutos de uma infusão de noradrenalina (4-5 $\mu\text{g}/\text{min}$), que o tempo do valor máximo médio para os AGL foi 15.4 minutos após o início da infusão, e depois de 15 minutos de infusão foi de 20.4 minutos, em relação ao início do gotejamento da noradrenalina. Os valores máximos obtidos foram seguidos por uma diminuição do débito de AGL, sendo que em alguns indivíduos a queda foi abaixo dos valores da linha de base por um período de 90 minutos.

Em um de nossos estudos, investigou-se os AGL e a pressão arterial em 11 pacientes após anestesia com halotano e ciclopropano como agentes principais. Sete pacientes receberam 1,5 mg/kg de doxapram ao final da cirurgia, e quatro serviram como controle.

No grupo do doxapram, observou-se três minutos após sua administração um ligeiro aumento nas pressões sistólica e arterial média, concomitante com uma diminuição discreta dos AGL do plasma, enquanto o grupo controle não apresentou modificações. Entretanto dez minutos mais tarde, os pacientes que receberam doxapram apresentaram um aumento, aproximado, em AGL de 40%, quando comparado com os níveis da linha de base. Esta elevação dos níveis de AGL foram mantidos nos 20 minutos subsequentes. O grupo controle mostrou um ligeiro e pronto declínio dos AGL, nos 30 minutos subsequentes.

A diminuição discreta de AGL, imediatamente após a administração do doxapram não é surpreendente, pois de acordo com Friedberg em 1960 e Eisdorfer em 1965, o trabalho muscular (movimentos do corpo, tosse e respiração profunda após um período de repouso), pode diminuir ligeiramente os níveis de AGL do plasma no início, enquanto as suas frações tornam a aumentar. Os níveis de AGL se elevam, e continuam a aumentar após a cessação do trabalho até que a glicose seja mobilizada. Neste ponto começa o declínio dos ácidos livres.

Newlin, Eisdorfer, Bogdanoff e Nichols em 1968, pesquisaram a concentração de AGL e a frequência cardíaca após a exposição ao stress, em participantes ativos e passivos. Esta situação provocou um aumento dos AGL no plasma, igual e paralelo a frequência cardíaca em ambos os grupos, sugerindo uma similaridade de resposta do sistema nervoso autônomo.

O aumento rápido de catecolaminas, em resposta a certas drogas e estímulos fisiológicos, tais como tensão e exercício, tem sido mostrado indiretamente, uma vez que os níveis de

catecolaminas circulantes, são muito pequenas, para uma medida precisa. Os níveis em repouso de catecolaminas é cêrca de 0.3 nanogm/ml no homem e, é sempre menor do que os níveis do sangue venoso (0.4 nanogm/ml).

O problema de controlar o débito de catecôlaminas continua a ser difícil para os pesquisadores. O método usado aqui de usar-se a correlação entre AGL e a pressão sistólica como índice de débito de catecolaminas parece ser plausível, particularmente em vista do fato bastante conhecido de que as catecolaminas promovem a liberação de ácidos graxos dos tecidos adiposos e elevam os níveis de ácidos graxos não esterificados, no sangue. Maior confirmação para êste modo de proceder pode ser encontrado num estudo não publicado por Eisdofer e col. no qual a concentração de AGL era bloqueada por isoproterenol — um agente bloqueador beta adrenérgico — em pessoas durante situação de tensão emocional.

Entretanto, maior número de pesquisas deve ser feita neste sentido, antes que se possa confiar completamente neste tipo de medidas. Outras medidas, tais como a pressão arterial média e a glicemia talvez possam auxiliar neste correlacionamento.

Uma forma alternativa para a medida das catecolaminas pode permitir avaliar o possível papel de seus precursores em circulação ou dos enzimas relacionados com a biosíntese da noradrenalina. No entanto os esforços de outros pesquisadores neste sentido ainda não deram resultados satisfatórios.

SUMMARY

INVESTIGATION OF ALBUMIN BOUND FREE FATTY ACIDS BEFORE AND AFTER DOXAPRAM ADMINISTRATION AND THEIR INTERRELATIONSHIP WITH VARIATIONS IN ARTERIAL PRESSURE AS AN INDEX OF CATECHOLAMINE OUTPUT

This study was designed to investigate the possible interrelationship between arterial pressure and Albumin Bound Free Fatty Acids (FFA formerly NEFA) after the administration of the analeptic drug Doxapram at the end of Halothane anesthesia. It was anticipated that the rise in arterial pressure and in FFA would indicate an index for catecholamine output.

Twelve dogs were exposed to thirty minutes of Halothane anesthesia. Seven dogs received Doxapram i.v.; 1 mg./kg. immediately after extubation and 5 dogs served as controls. Determination of arterial pressure and FFA were made during anesthesia, immediately after extubation, and thereafter at 5, 10, 15, 22 and 30 minute intervals.

The dogs which received Doxapram after extubation showed an immediate rise in systolic pressure of at least 40 mmHg, and their elevated arterial pressure stayed stable during the test period. There was a gradual increase in FFA (appr. 50%) which reached its peak (600 mEq./l.) at 10 minutes and remained at this level during the samples taken at 15 and 22 minutes. A slight decrease was observed at the 30 minute sample.

The controls showed a more gradual increase in arterial pressure and considerably less output of FFA. During the 10, 15 and 22 minute samples, the FFA levels were appr. 50% lower than the values for the Doxapram dogs.

PaO₂ and PaCO₂ values were appr. the same for the two groups during this test. This is plausible because the dogs used as controls became also awake and restless shortly after extubation.

Patients receiving Doxapram after Halothane anesthesia show a similar trend but not as dramatic. The delayed rise in FFA after appr. 10 to 20 minutes is only slight, and may be a result of an appreciable increase in arterial pressure (20-30 mm.Hg). Control patients on the other hand disclose a slight but continuous decrease in FFA, in the face of a mild drop in arterial pressure.



LIVROS NOVOS

KOHLLENHYDRATE — IN DER DRINGLICHEN INFUSIONSTHERAPIE — (Hidratos de carbono — na terapia de infusão de urgência) — Vol. 31 da série Anesthesiology and Resuscitation, organizado pelos Drs. K. Lang, R. Frey e M. Balmagyi — Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, 1969 — 58 páginas, 30 figuras. Encadernado: US\$ 4,50.

Este é o segundo volume reunindo trabalhos apresentados no Simpósio sobre Perigos Elementares e Reanimação, realizado em Mainz em outubro de 1967. O artigo básico de K. H. Bäasler nos aponta um território até agora praticamente desconhecido entre nós, qual seja a possibilidade de pelo uso de diferentes glicídios ou ainda alcoois prover as necessidades calóricas, reduzir a cetose, reduzir o catabolismo protéico e diminuir a utilização do glicogênio hepático, favorecendo a sua acumulação. Entre nós ainda não temos a escolha entre soluções de glicose, frutose, sorbitol ou xilita, que são os compostos analisados e observados na seqüência dos artigos. A penta-álcool xilita parece ser especialmente interessante, pois precinde da insulina para entrar no metabolismo glicídico, sendo capaz de reduzir a cetose tanto no diabente como no estado de choque.

A maioria dos artigos tem bibliografia, também neste volume, variando a maneira de apresentá-la. A impressão e apresentação gráficas são bem cuidadas, agradando plenamente.

Este livro deve ser lido por todos que se interessam por problemas de metabolismo glicídico, apresentando-se a de importância para o anestesista no que diz respeito a anestesia pelo éter e metabolismo glicídico, efeito antiarritmico dos glicídios em presença da succinilcolina, além dos aspectos gerais do metabolismo glicídico já citados anteriormente.

Dr. Peter Spiegel