

ESTIMULAÇÃO FARMACOLÓGICA DA VENTILAÇÃO

MARIA DA GRAÇA CUNHA



- Tese de Mestrado
- Curso de Pós-Graduação em Pneumologia do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.
- Orientador: Prof. Mario Rigatto

Porto Alegre

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

1978

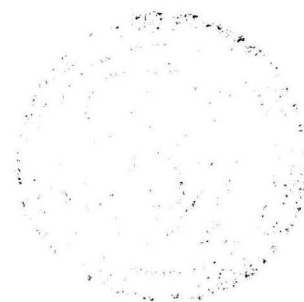
FACULDADE DE MEDICINA  
UFRGS HCPA  
BIBLIOTECA



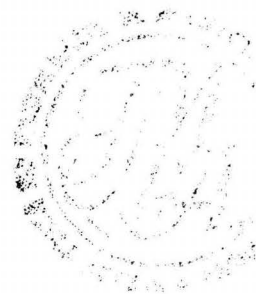
Bib.Fac.Med.UFRGS

T-0258

Estimulacao farmacologica da v



*Oferecida ao meu esposo e ao meu filho*



## Í N D I C E

AGRADECIMENTOS .....	6
RESUMO .....	8
ABSTRACT .....	11
INTRODUÇÃO .....	14
MATERIAL E MÉTODOS .....	20
RESULTADOS .....	25
DISCUSSÃO .....	37
CONCLUSÕES .....	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	48

## ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

### T A B E L A S

TABELA 1 .....	18
TABELA 2 .....	21
TABELAS 3, 4, 5 e 6 .....	26
TABELA 7 .....	36
TABELA 8 .....	41

### F I G U R A S

FIGURA 1 .....	16
FIGURA 2 .....	23
FIGURA 3 .....	27
FIGURA 4 .....	28
FIGURA 5 .....	29
FIGURAS 6 e 7 .....	30
FIGURAS 8 e 9 .....	31
FIGURA 10 .....	32
FIGURA 11 .....	33
FIGURA 12 .....	45

## A G R A D E C I M E N T O

Ao Professor Mario Rigatto

Ao grande educador, mestre e amigo, cuja orientação no decorrer deste trabalho, foi pontilhada de incentivo e carinho, além de uma incomparável capacidade de compreender e achar nos erros, uma abertura de novos caminhos.

## A G R A D E C I M E N T O S

- Ao Professor Paolo Contu, meu iniciador em pesquisa.
- Ao Dr. Flávio Dischinger, pelo impulso inicial na realização do Curso de Mestrado.
- À minha mãe, cujo exemplo de dedicação ao estudo, tento imitar.
- À minha outra mãe, Wanda, pelos cuidados com meu filho.
- À Dra. Geresa Alves da Silva pelas sugestões e amizade demonstradas no decorrer deste trabalho.
- À Dra. Neusa Eny da Silva Neves e ao Sr. Carlos Pillmann Filho pela feitura das figuras.
- Aos Drs. Francisco Pinheiro, José Carlos Felicetti e Maria Donata Malmann e aos técnicos Eni Conceição Castilhos e Eduardo May, pela valiosa colaboração na punção arterial e exame das amostras sanguíneas.
- Aos Drs. Edgar Mário Wagner e Denis Martinez pelas sugestões e críticas na análise estatística dos dados.

- À Dra. Loanda Lugon, iniciadora do meu interesse neste trabalho.
- Aos Médicos-Residentes do Serviço Central de Cardiopneumologia da Santa Casa de Misericórdia (enfermarias 29, 09 e 12).
- À acadêmica Maria Bauer Fernandes, secretária do Professor Mario Rigatto, pelo inestimável auxílio, tanto na grafia deste trabalho, como nas tarefas domésticas que uma dona de casa, mesmo se mestranda, deve realizar.
- Ao acadêmico Silvano Rocha Neto e à Dra. Helen Tortorella, minha mãe, pela compilação bibliográfica.
- À Srta. Rute Helena dos Santos, secretária do Curso de Mestrado pela colaboração sempre pronta no decorrer do mesmo.
- À Sra. Danuta Muzialowsky pelo carinho na preparação do material de laboratório utilizado nas técnicas propostas para este estudo.
- À Gráfica Keops, na pessoa do Sr. Antenor de Souza, pelo esmero no trabalho gráfico.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), entidade responsável pela manutenção desta pesquisa.
- Ao corpo de enfermagem e pacientes do Serviço pela colaboração e altruísmo na feitura deste trabalho.

## R E S U M O

O presente trabalho foi realizado com o objetivo de testar a validade da estimulação farmacológica da ventilação para prevenir a depressão ventilatória que pode ocorrer durante oxigenoterapia.

Foram estudados 20 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, hipercápnicos e hipoxêmicos, em face da inalação de oxigênio a 40%. A pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ), de oxigênio ( $\text{Pa O}_2$ ) e o pH do sangue arterial foram analisados ao longo de 150 minutos, a partir da instalação da oxigenoterapia, através de amostras colhidas a cada 30 minutos.

Foram testados dois analépticos respiratórios, a niqetamida e o doxapram, escolhidos a partir da preferência que sobre eles tem recaído pelos grupos dedicados ao estudo da matéria.

Foram utilizadas, em cada paciente, duas doses distintas de cada fármaco: a primeira, mínima, aquém dos níveis capazes de produzir evidência clínica de estimulação generalizada do sistema nervoso central; a segunda, várias vezes maior, capaz de por em evidência tal estimulação.



A administração dos fármacos foi feita, através de infusão contínua, por gotejamento intravenoso, em solução glicosa da isotônica. Como controle, foi observado o efeito, em período imediatamente anterior ou posterior, da administração da solução glicosada sem droga em solução. Em três pacientes, foi observado o efeito da simples permanência da agulha na artéria. Estes controles foram todos realizados nas mesmas dimensões temporais das observações com os fármacos e sempre imediatamente antes e durante a vigência de oxigenoterapia a 40%.

Os resultados obtidos mostraram que, em face de doses mínimas, a niquetamida e o doxapram não alteram os níveis da PaCO<sub>2</sub> mas reduzem significativamente a elevação da PaO<sub>2</sub>, induzida pela oxigenoterapia. Em outros termos, durante a administração dos analépticos, a PaO<sub>2</sub> não se eleva tanto quanto durante o simples gotejamento de solução glicosada.

Em face de doses altas, tanto a niquetamida como o doxapram determinaram significativa redução dos níveis da PaCO<sub>2</sub>, voltando a se observar uma relativa atenuação dos níveis alcançados pela PaO<sub>2</sub>. Nestas doses, efeitos colaterais, como agitação psicomotora, sudorese, tontura, sonolência, prurido, foram frequentes.

Nos estudos realizados como controle, duas observações merecem destaque. Em nenhum dos pacientes recebendo apenas solução glicosada houve elevação progressiva da PaCO<sub>2</sub>. Tal ele-

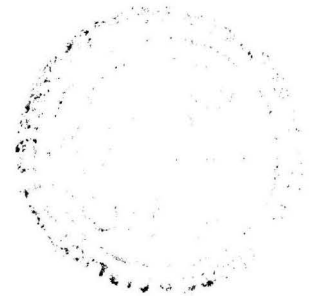
vação, no entanto, verificou-se nos três pacientes que tinham apenas a agulha na artéria.

Para um erro  $\alpha$  de 5%, os resultados obtidos sugerem que, em face da oxigenoterapia:

1) A niquetamida e o doxapram produzem efeitos sobre a  $PaO_2$  em doses insuficientes para evidenciar alterações da ventilação ( $PaCO_2$ ) ou produzir efeitos colaterais.

2) A niquetamida e o doxapram só aumentam inequivocamente a ventilação em face de doses que, como regra, acarretam e efeitos colaterais.

3) O simples gotejamento de solução glicosada na veia previne a elevação da  $PaCO_2$ .





## A B S T R A C T

This study was undertaken to test the validity of the pharmacological stimulation of the ventilation as a useful tool to prevent the ventilatory depression which oxygentherapy may induce.

Twenty patients with chronic obstructive lung disease, with hypoxemia and hypercapnia, were studied during 40% oxygen breathing. Arterial  $PCO_2$ ,  $PO_2$  and pH were monitored for 150 minutes, following the installation of oxygentherapy, through blood samples collected at 30 minutes intervals.

Two respiratory analeptics, nikethamide and doxapram, were selected for the study on the basis of the wide preference they have received in previous studies.

Two doses of each drug were used in each patient: one dose, small (6 mg/min for nikethamide, 0,28 mg/min for doxapram), below the level capable of generalized stimulation of the central nervous system; the other dose, larger (18 mg/min for nikethamide, 2,8 mg/min for doxapram), above that level.

The drugs were administered diluted in isotonic glucose solution by continous intravenous dripping. As a control study,

the administration of pure glucose solution had its effects recorded. In three patients the effects of this control study were matched against the results obtained in runs where no infusion at all was performed. All these control studies followed the same protocol of the studies with nikethamide and doxapram.

The results obtained showed that, in the low doses, nikethamide and doxapram did not alter  $\text{PaCO}_2$  levels but reduced the rising of  $\text{PaO}_2$  induced by the oxygentherapy. In the larger doses, both drugs reduced the levels of  $\text{PaCO}_2$  while keeping the same effect of the small doses on the  $\text{PaO}_2$ . With these higher doses side effects were common.

In the control study two findings deserve comment. None of the patients receiving pure glucose solution showed a progressive  $\text{PaCO}_2$  rise with oxygen. Such rise, nevertheless, was noticed in the those patients who received no infusion at all.

For an error alpha of 5%, the results obtained suggest that, in face of oxygentherapy:

- 1) Nikethamide and doxapram do influence  $\text{PaO}_2$  levels in doses incapable of altering  $\text{PaCO}_2$  levels.

- 2) Nikethamide and doxapram do increase ventilation, and so do reduce  $\text{PaCO}_2$  levels, in doses which, as a rule, are

accompanied by side effects indicative of generalized central nervous system stimulation.

3) The intravenous dripping of pure glucose solution prevents  $\text{PaCO}_2$  rising.

## I N T R O D U Ç Ã O

Os doentes que apresentam insuficiência pulmonar alvéolo-capilar (IPAC), onde há inadequada troca de gases entre alvéolos e o sangue que perfunde os capilares de suas paredes, apresentam um gradiente alvéolo-arterial de oxigênio ( $A-aO_2$ ) aumentado, com oxigênio baixo e  $CO_2$  normal ou, eventualmente, baixo, no sangue arterial. Quando essa insuficiência é severa, com  $PaO_2$  abaixo de 50 mmHg e saturação da hemoglobina em torno de 70%, valores nos quais a cianose costuma estar presente, há necessidade de instituir-se oxigenoterapia.

Mais comumente, administra-se o oxigênio por cateter nasal, num fluxo de 1 a 2 litros por minuto, que, corresponde, aproximadamente a concentrações de 27 a 33%, ou através de máscaras que permitem a oferta de concentrações mais exatas e constantes de  $O_2$  (Campbell, 1960; Canter, 1963; Hutchinson, 1964; Gottschall, 1968; Rigatto, 1973).

Aumentando-se a  $PaO_2$ , reduz-se a hipoxemia e o estímulo ventilatório que ela representa. Com isso, aumenta a  $PaCO_2$ . A magnitude do aumento da  $PaCO_2$  é da ordem de 30 a 50% do aumento obtido para a  $PaO_2$  (Taylor, 1969; Rigatto, 1978).

Os pacientes que, além de IPAC, possuem insuficiência pulmonar ventilatória (IPV), enfrentam, nestas circunstâncias, graves riscos, em face da  $\text{PaCO}_2$  elevada que os caracteriza.

Se oferecermos  $\text{O}_2$  em excesso, a estes pacientes, podemos ocasionar parada respiratória pela depressão ventilatória que se observa em face de altas concentrações de  $\text{CO}_2$ . É o "coma por oxigênio" (Figura 1). Trabalhos da Literatura (Silipo et al., 1961; Massaro, Katz & Luchsinger, 1962; Canter, 1963; Taylor, 1969; Moser et al., 1973) e a experiência clínica do Serviço Central de Cardiopneumologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, (Rigatto, 1963, 1964, 1978) onde este estudo foi realizado, têm favorecido o uso de analépticos respiratórios para prevenir tais situações (Azambuja, 1949).

Os analépticos respiratórios têm sido usados em situações muito variadas. Temos entre nós bons exemplos sobre estes estimulantes como drogas de utilidade para diagnóstico e recuperação da depressão pós-anestésica (Vieira, 1970; Wolfson, Siker & Ciccarelli, 1965), como droga de valor da profilaxia de atelectasias pós-operatórias (Plemont et al., 1970).

A utilidade dos analépticos respiratórios no tratamento dos quadros de IPV têm sido alvo de controvérsias (McNicol et al., 1963; Bader & Bader, 1965; Bickermann & Chusid, 1970; Nakatani et al., 1977). A crítica maior que se lhes faz é o de aumentarem o consumo de  $\text{O}_2$  do organismo, através do aumento do metabolismo que induzem, em proporção superior ao aumento da oferta de  $\text{O}_2$  a este mesmo organismo, através da melhora da

ventilação, que propiciam. Esta crítica não é válida em face da oxigenoterapia (1978).

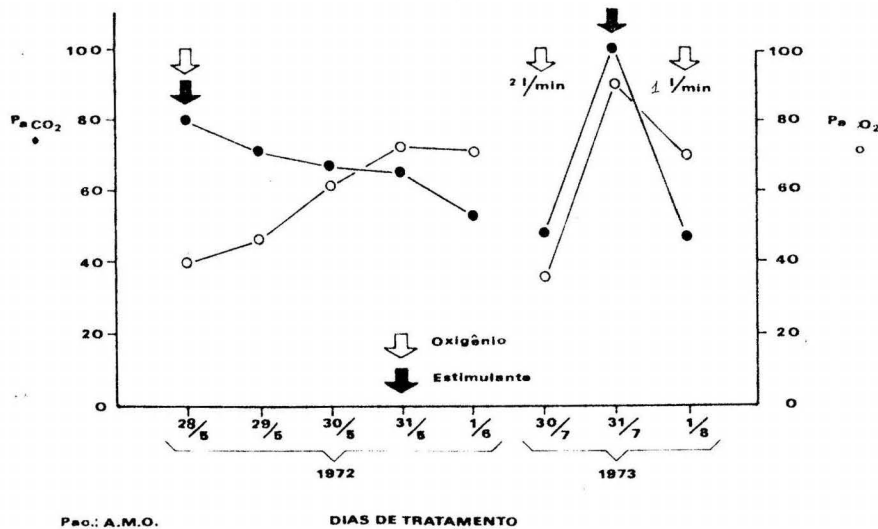


Fig. 1 - Comportamento da PaCO<sub>2</sub> em face da oxigenoterapia acompanhada ou não da administração de analéptico respiratório ("estimulante") em dois episódios de agudização de um quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica severa. No primeiro episódio (1972) o analéptico (niquetamida: 4,5 mg/min por via intravenosa) não só preveniu a elevação como ensejou progressiva redução da PaCO<sub>2</sub>. No segundo (1973), o fluxo de O<sub>2</sub> ofertado no 1º dia (30/7) foi maior que o recomendável (2 l/min em vez de 1 l/min) e o analéptico não foi utilizado. Houve em consequência uma perigosa elevação da PaCO<sub>2</sub>, corrigida, no 2º dia (31/7), pela redução do fluxo de O<sub>2</sub> e a administração de analéptico (segundo Rigatto, 1978).

Os analépticos respiratórios mais estudados na literatura têm sido a niquetamida, o etamivan, a prethcamida e o doxapram (Bickermann & Chusid, 1970; Franz, 1975). Destes os que têm merecido maior atenção são a niquetamida e o doxapram.

A ação farmacológica destas drogas é estimular todo o neurônio, produzindo, em doses mais altas, convulsões tônico-



clônicas, semelhantes às induzidas pelo pentilenotetrazol. As doses únicas intravenosas são fugazes, durando sua ação de um a dez minutos (Franz, 1975; Nakatani et al., 1977). A estimulação geral tem sido explicada pela redistribuição da droga. Quanto a complicações, embora alguns autores considerem mais seguro o doxapram (Wolfson, Siker & Ciccarelli, 1965; Edwards & Lesczynski, 1967) os efeitos colaterais são os mesmos: taquicardia, hipertensão, arritmias, tosse, espirros, vômitos, rigidez muscular, sudorese, rubor, hiperpirexia. Em pacientes comatosos eles são ineficazes em doses terapêuticas (Franz, 1975). Tem sido opinião bastante generalizada a de que efetivos resultados destas drogas sobre a ventilação, isto é, com redução da PaCO<sub>2</sub>, só são obtidas, como regra, em face de doses relativamente elevadas, acompanhadas de efeitos colaterais (McNicol et al., 1963; Gaensler & Graham, 1966). Não obstante, observações clínicas têm sugerido eficiência destas drogas na profilaxia do "coma por oxigênio" em doses não capazes de gerar efeitos colaterais (Rigatto, 1963, 1964, 1978).

As formas de administração destes fármacos têm sido das mais variadas: administração única (Wolfson, Siker & Ciccarelli, 1965; Nakatani et al., 1977), intermitente (Campbell, 1959; Woolf, 1970), ou contínua (Edwards & Lesczynski, 1967; Moser et al., 1973; Rigatto, 1973). E cada uma delas em doses muito díspares.

A Tabela 1 ilustra esta variedade de abordagens. Vê-se nela que as concentrações utilizadas diferem, em seus extre-

TABELA 1  
Niquetamida e doxapram. Métodos de administração e doses.

Autor	Ano	Droga	Método de Administração	Dose	
Westlake Campbell	1959	Niquetamida	IV	intermitente	250 mg/min
Wasserman Richardson	1962	Doxapram	IV	contínua	1 a 2 mg/min
McNicol Pride Reynolds et al.	1963	Niquetamida	IV	contínua	20 mg/min
Canter	1963	Doxapram	IV	contínua	1 a 3 mg/min
Frainow Diamond Cathcart	1965	Doxapram	IV	contínua	2,5 mg/min
Wolfson Siker Ciccarelli	1965	Doxapram	IV	única	0,7 mg/kg
Steele Rodman	1966	Doxapram	IV	contínua	2,5 a 6,7 mg/min
Edwards Leszczynski	1967	Doxapram Niquetamida	IV IV	contínua contínua	3 mg/min 15 mg/min
Huisan Sorhini Grassi	1969	Niquetamida	IV	contínua (20 min)	1,875 mg/min
Plemont Bibas Guedes	1970	Doxapram	IV	intermitente	0,5 mg/kg/3-4 horas
Woolf	1970	Niquetamida	IV	intermitente	20 mg/kg/2 horas
Lubrousse Farhad Lissac	1972	Doxapram	IA (pulmonar)	contínua (30 min)	3 mg/min
Moser Luschinger Adamson	1973	Doxapram	IV	contínua	2 a 3 mg/min
Iugon Rigatto	1973	Niquetamida	IV	contínua	4,5 mg/min
Riordan Sillett McNicol	1974	Doxapram	IV	contínua	2 a 3 mg/min
Conti Bertoli Mantero	1976	Doxapram	IA (pulmonar)	única (em 7 min)	50 mg/min
Robertson MacGregor Jones	1977	Doxapram	IV	única	40 mg
Nakatani Moreira Romaldini et al.	1977	Niquetamida	IV	única	1,25 mg
Scott Whitman Chakrabarti	1977	Doxapram	IV	única	20 mg
Moreira Bogossian Romaldini et al.	1977	Doxapram	IV	contínua	3 mg/min

IV = Intravenoso

IA = Intraarterial

FACULDADE DE MEDICINA  
UFRGS HCPA  
BIBLIOTECA

mos, de até 90 vezes, passando por muitos valores intermediários. O mesmo ocorre com o intervalo de administração em casos de doses intermitentes, o qual tem oscilado entre 1 minuto e 4 horas.

Os autores que têm preconizado o uso de analépticos respiratórios na profilaxia da depressão ventilatória por oxigenoterapia, têm recomendado a administração contínua (Rigatto, 1963, 1964, 1978) ou intermitente (Woolf, 1970) destas drogas ao longo das primeiras horas da oferta de O<sub>2</sub> uma vez que o "coma por oxigênio", quando ocorre, usualmente se instala entre meia a quatro horas após o início da terapêutica (Rigatto, 1978).

O presente estudo foi delineado com o objetivo de medir a eficiência da niquetamida e do doxapram na prevenção da hipercapnia induzida pela oxigenoterapia e que pode levar ao "coma por oxigênio".

## M A T E R I A L E M É T O D O S

*Pacientes* - Foram utilizados 20 pacientes baixados nas enfermarias 29, 09 e 12 da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Serviço Central de Cardiopneumologia). Todos eram portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Fletcher et al., 1959), diagnosticada através de exame clínico, radiológico, funcional pulmonar e laboratorial. Todos apresentavam, em maior ou menor grau, insuficiência pulmonar ventilatória (IPV) e insuficiência pulmonar alvéolo-capilar (IPAC) descompensadas, isto é, com hipercapnia e hipoxemia em repouso (Rigatto, 1976). Suas idades oscilavam entre 25 e 65 anos, com média de 51,7 anos. Quatorze pacientes eram homens (Tabela 2).

*Protocolo* - Os doentes foram analisados no estado de repouso, no seu próprio leito, em período pós-absortivo, recomendando-se que esvaziassem a bexiga antes do início do estudo. Nenhuma medicação era administrada nos trinta minutos que precediam o estudo.

O estudo propriamente dito iniciava-se com a obtenção de uma amostra de sangue arterial, seguida de venóclise e instalação do gotejamento da solução a ser testada. Logo após, a-

TABELA 2

Pacientes estudados antes e durante administração de oxigênio a 40% sem ou com estimulação farmacológica da ventilação

Nº de ordem	Nome	Idade (anos)	Sexo	Diagnóstico
Pacientes submetidos a infusão intravenosa de solução glicosada sem e com niquetamida (6 mg/min)				
1	FBM	52	M	DPOC + BCP
2	GBF	51	M	DPOC
3	IS	58	F	DPOC + CI
4	DR	42	M	DPOC + BX
5	OF	49	M	DPOC + CPC + BCP
6	MAS	52	F	DPOC + ICC
7	FM	50	M	DPOC + CPC
8	CF	57	M	DPOC + CPC
9	WR	43	M	DPOC + EP + BC
10	MS	48	M	DPOC + CPC
Pacientes submetidos a infusão intravenosa de solução glicosada sem e com doxapram (0,28 mg/min)				
1	AMO	55	M	DPOC + TBC
2	MS	48	M	DPOC + CPC
3	JV	40	F	CPC + CI
4	DR	59	F	DPOC + CC + EP
5	JN	54	M	DPOC + CPC
6	DR	42	M	DPOC + BC + EP
7	WR	43	M	DPOC + ICC
8	FM	52	M	DPOC + CPC
9	GF	57	M	CPC + DPOC
10	MAS	52	F	DPOC + IC
Pacientes submetidos a infusão intravenosa de solução glicosada sem e com niquetamida (18 mg/min) e com doxapram (2,3 mg/min)				
1	RS	60	F	DPOC
2	AS	60	M	DPOC
3	ASR	60	M	DPOC
4	FM	52	M	DPOC
5	ST	25	F	EP + TBC
6	AS	65	M	DPOC
Pacientes observados com agulha na artéria braquial sem e com solução glicosada				
1	AMO	55	M	DPOC + TBC
2	CF	57	M	DPOC + CPC
3	FM	50	M	DPOC + CPC

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

CPC = Cor Pulmonale Crônico

EP = Enfisema Pulmonar

BC = Bronquite Crônica

ICC = Insuficiência Cardíaca Compensada

CC = Cardiopatia Congênita

justava-se a máscara de oxigênio e iniciava-se a administração do mesmo. Novas amostras de sangue arterial eram colhidas a cada 30 minutos, após o início da observação. Um total de seis amostras eram, portanto, colhidas: uma no período controle e cinco durante administração de oxigênio e da solução em teste.

As reações apresentadas pelo paciente, ao longo do estudo, eram anotadas.

Cada paciente submetia-se a duas das sessões acima descritas. A diferença entre as duas residia apenas na solução administrada. Numa das sessões, recebia somente o veículo, ou seja, solução glicosada. Era a sessão "controle". Na seguinte, a solução continha a droga em observação. Era a sessão "teste". O intervalo entre as sessões era de 24 horas. A ordem das sessões era definida por sorteio.

Foram estudados dez pacientes com soluções de baixa concentração de niquetamida e de doxapram e seis pacientes com concentrações altas das mesmas drogas.

Três pacientes foram estudados sem receberem analéptico. Na sessão "controle" não recebiam qualquer solução na veia. Na sessão "teste" recebiam apenas solução glicosada. No restante, no entanto, incluindo administração de oxigênio e punção arterial, o protocolo era o mesmo.

*Amostragem de sangue arterial* - A punção arterial era feita na dobra do cotovelo ou na face ventral do carpo, em agulha descartável tipo BD 25 x 8 (Becton & Dickinson, Juiz de Fora, Minas Gerais). Após cada coleta, a agulha era avançada, transfixando a artéria. Cerca de 0,1 ml de solução de heparina era então injetada, mantendo a luz da agulha permeável. As amostras colhidas foram analisadas para  $PCO_2$ ,  $PO_2$  e pH utilizando-se, respectivamente, o eletródio de Stow-Severinghaus, o eletródio de Clark e o eletródio de vidro, utilizando-se de um aparelho "Radiometer" PHM-27 (Copenhagen NV, Denmark) ou "Corning" modelo 165 (Petrík, Lugon e Rigatto, 1973).

*Administração de oxigênio* - O oxigênio era administrado através de máscara "Ventimask" (Vickers Ltd., London) para oferta de 40% de  $O_2$  (Figura 2).

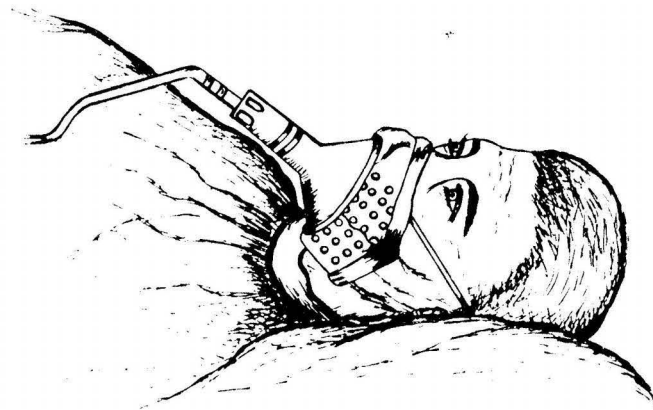
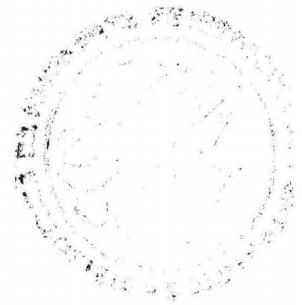


Fig. 2 - Administração de oxigênio através de máscara "Ventimask". O tubo de borracha traz  $O_2$  a 100%. Pelo efeito de Venturi, ar ambiente penetra na máscara, através das fendas alongadas desenhadas em sua base. Os orifícios circulares, junto ao rosto do paciente, dão saída a excessos da mistura oferecida em relação ao volume inalado assim como a mistura exalada pelo paciente.



*Analépticos* - A niquetamida ("Coramina", Ciba) e o doxapram ("Dopram", Robbins) foram administradas por via intravenosa, dissolvidos em solução glicosada a 5% e gotejada em ritmo de 20 gotas por minuto.

Tanto para a niquetamida como para o doxapram utilizaramse duas concentrações distintas. Para a niquetamida, uma concentração que no ritmo de gotejamento indicado, correspondia a 6 mg/min, e outra a uma dose três vezes maior, ou seja, 18 mg/min. Para o doxapram, uma concentração equivalente a 0,28 mg/min e outra dez vezes maior, ou seja, 2,8 mg/min.

*Análise estatística dos resultados* - A significância estatística dos resultados, foi avaliada para um erro  $\alpha$  de 5%. Utilizaram-se o teste "t", de Student, para amostras não-independentes ou independentes, conforme apropriado. Para as variações gasométricas na dimensão tempo, empregou-se a comparação múltipla das médias pela diferença mínima significativa baseada na análise da variância, por planejamento em blocos casualizados (Snedecor & Cochran, 1967).



## R E S U L T A D O S

Os estudos realizados levaram, para a  $\text{PaCO}_2$  e  $\text{PaO}_2$ , aos resultados contidos nas Tabelas 3, 4, 5 e 6 e ilustrados nas Figuras 3 a 11.

A análise das variações temporais da  $\text{PaCO}_2$  mostra que, nas pequenas concentrações de niquetamida e doxapram, os seus níveis pouco se alteraram. Em verdade, em ambas as instâncias, houve ligeira elevação da  $\text{PaCO}_2$  a qual só atingiu significância estatística para o doxapram (Tabela 3 e Figuras 3 e 4).

Nas concentrações maiores, tanto de niquetamida como de doxapram, a  $\text{PaCO}_2$  diminuiu mas a diferença só foi estatisticamente significante para o doxapram (Tabela 3 e Figura 5).

A análise das variações da  $\text{PaO}_2$  mostra que ambos os fármacos, em ambas as doses, minimizaram a elevação da  $\text{PaO}_2$  em relação aos níveis atingidos, com a oxigenoterapia, nos grupos controle. A diferença representada por esta minimização, quando analisada pelo teste "t" de Student, para amostras emparelhadas, ou seja, não-independentes, mostrou significância

TABELA 3

Niquetamida e doxapram em face da administração de oxigênio a 40%. Variações da PaCO<sub>2</sub> (média dos grupos estudados ± erro padrão das médias).

Tratamento	s	n	Tempo (minutos)					
			0	30	60	90	120	150
Niquetamida	c	10	57,5 ± 6,8	61,5 ± 6,9	*62,9 ± 7,6	61,0 ± 6,5	61,4 ± 7,0	*64,6 ± 6,8
6 mg/min	t	10	59,2 ± 6	61,0 ± 6,2	61,0 ± 5,4	*63,3 ± 6,0	61,9 ± 5,9	*63,9 ± 5,5
Niquetamida	c	6	56,8 ± 4,7	64,5 ± 5,6	62,5 ± 5,4	61,5 ± 4,9	60,3 ± 4,0	58,1 ± 5,1
18 mg/min	t	6	56,0 ± 4,8	57,0 ± 4,4	57,0 ± 5,3	54,0 ± 4,8	54,8 ± 4,9	54,0 ± 3,5
Doxapram	c	10	64,4 ± 6,2	*70,4 ± 7,2	*70,9 ± 6,1	68,2 ± 5,5	68,8 ± 5,9	*69,3 ± 6,3
0,28 mg/min	t	10	62,8 ± 4,4	*68,3 ± 4,8	*71,7 ± 5,1	*69,9 ± 5,3	*71,1 ± 5,5	*70,7 ± 5,4
Doxapram	c	6	56,8 ± 4,7	64,5 ± 5,6	62,5 ± 5,4	61,5 ± 4,9	60,3 ± 4,0	58,1 ± 5,1
2,8 mg/min	t	6	61,3 ± 5,2	57,3 ± 5,1	*54,6 ± 5,7	*55,6 ± 4,6	*55,1 ± 3,7	*51 ± 2,4

\* = Diferença estatisticamente significativa (P < 0,05) em relação ao valor inicial (t = 0 minuto)  
s = Série c = controle t = teste

TABELA 4

Niquetamida e doxapram em face da administração de oxigênio a 40%. Variações da PaO<sub>2</sub> (média dos grupos estudados ± erro padrão das médias).

Tratamento	s	n	Tempo (minutos)					
			0	30	60	90	120	150
Niquetamida	c	10	49,1 ± 4,2	*99,5 ± 10	*121,7 ± 16,1	*116,5 ± 12,8	123,5 ± 15,3	118,2 ± 13,6
6 mg/min	t	10	50,2 ± 5,1	*91,6 ± 7,6	100,7 ± 8,1	*96,6 ± 9,6	*94,2 ± 7,2	*93,5 ± 7,2
Niquetamida	c	6	44,8 ± 6,5	*123,8 ± 17,7	*109,1 ± 17	*116,6 ± 20,6	*111,5 ± 17,8	*107,5 ± 16,3
18 mg/min	t	6	44,8 ± 5,2	*85,1 ± 14,1	*82,6 ± 13,7	*85,1 ± 13,5	*94,6 ± 19,2	*85,8 ± 17,4
Doxapram	c	10	45,1 ± 3,8	*95,1 ± 11,6	*109,1 ± 17,5	*100,7 ± 10,7	*107,9 ± 14,6	*104,9 ± 12,8
0,28 mg/min	t	10	41,7 ± 3,6	*90,7 ± 7,1	*95 ± 6,3	*97 ± 6,7	*93,5 ± 6,9	*94,9 ± 7,1
Doxapram	c	6	44,8 ± 6,5	*123,8 ± 17,7	*109,1 ± 17	*116,6 ± 20,6	*111,5 ± 17,8	*107,5 ± 16,3
2,8 mg/min	t	6	46,5 ± 5,7	*102,8 ± 15,3	*102,1 ± 18,5	*101,8 ± 17,6	*101 ± 17,6	*100,6 ± 15,2

\* = Diferença estatisticamente significativa (P < 0,05) em relação ao valor inicial (t = 0 minuto)  
s = Série c = controle t = teste

TABELA 5

Solução glicosada em face da administração de oxigênio a 40%. Variações da PaCO<sub>2</sub> (média do grupo estudado ± erro padrão das médias).

Tratamento	s	n	Tempo (minutos)					
			0	30	60	90	120	150
Solução Glicosada	c	3	62,33 ± 18,71	67,33 ± 21,86	67,33 ± 19,32	68,66 ± 19,34	67,66 ± 17,94	63,33 ± 20,90
	t	3	62,33 ± 9,20	*70,66 ± 7,85	*72,66 ± 5,92	*74,00 ± 6,11	*71,66 ± 7,24	*73,33 ± 4,37

\* = Diferença estatisticamente significativa (p < 0,05) em relação ao valor inicial (t = 0 minuto)  
s = Série c = controle t = teste

TABELA 6

Solução glicosada em face da administração de oxigênio a 40%. Variações da PaCO<sub>2</sub> (média do grupo estudado ± erro padrão da média).

Tratamento	s	n	Tempo (minutos)					
			0	30	60	90	120	150
Solução	c	3	49,66 ± 7,90	*79,66 ± 24,36	*91,66 ± 15,90	*97,0 ± 19,42	101,33 ± 21,37	*96,33 ± 18,52
	t	3	41,33 ± 2,33	*65,66 ± 11,40	*94,66 ± 11,30	*89,00 ± 6,02	91,33 ± 14,72	*90,00 ± 6,02

\* = Diferença estatisticamente significativa (P < 0,05) em relação ao valor inicial (t = 0 minuto)  
s = Série c = controle t = teste

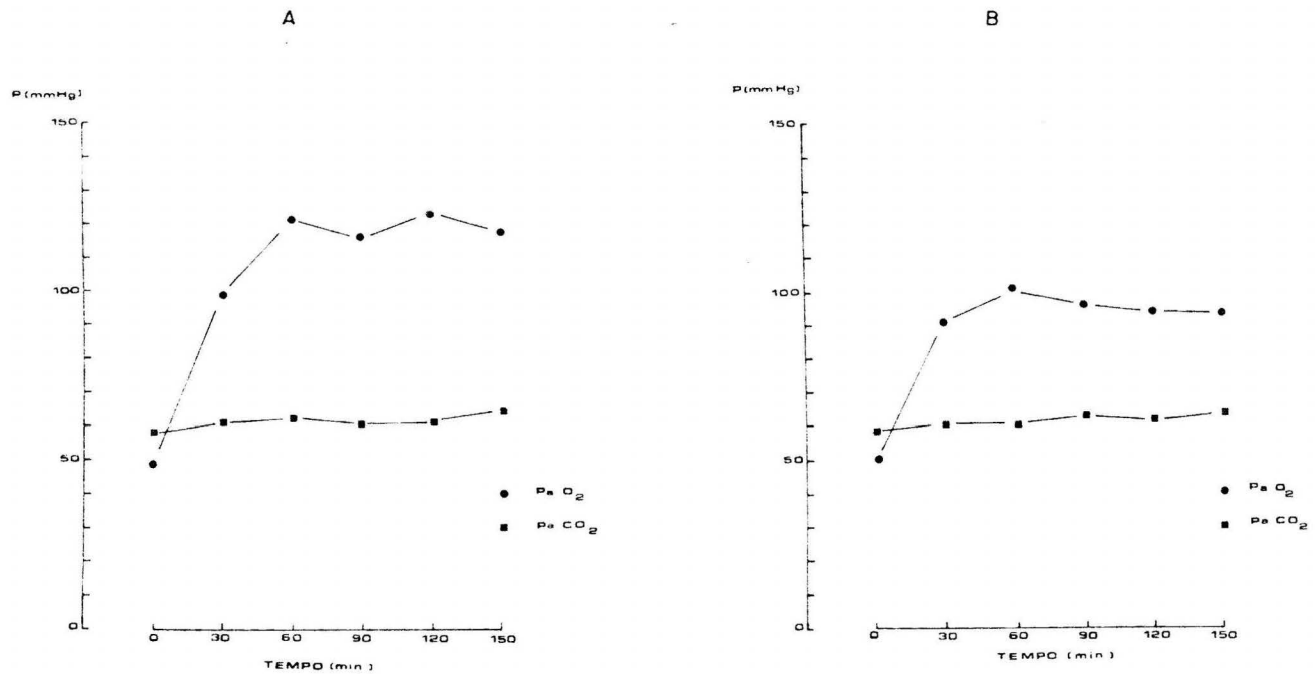


Fig. 3 - Variações temporais da PaCO<sub>2</sub> e da PaO<sub>2</sub> em face de oxigênio a 40% sem (A) e com (B) niquetamida na dose de 6 mg/min em solução glicosada (n = 10). Note-se a similaridade das curvas da PaCO<sub>2</sub> e o nível relativamente mais baixo da curva da PaO<sub>2</sub> durante infusão de niquetamida.

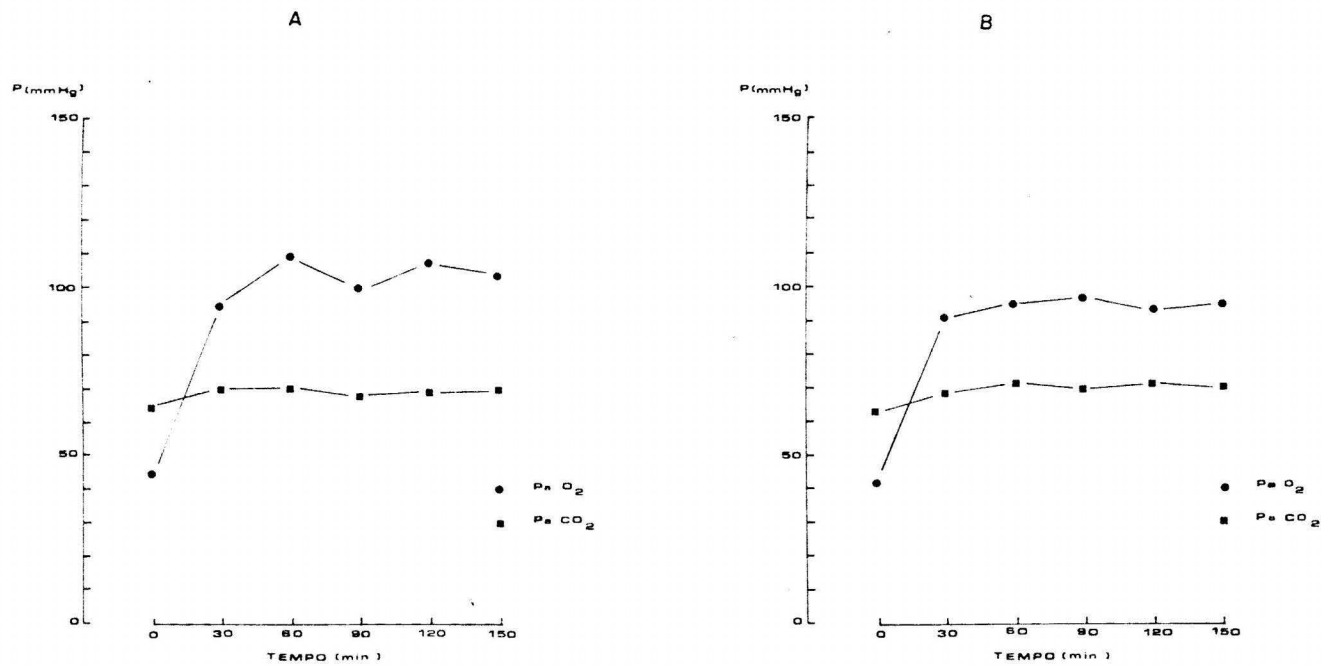
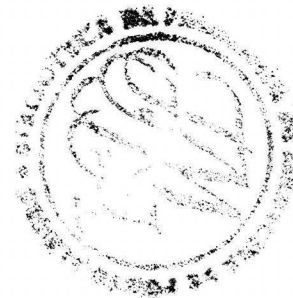


Fig. 4 - Variações temporais da PaCO<sub>2</sub> e da PaO<sub>2</sub> em face de oxigênio a 40% sem (A) e com (B) doxapram na dose de 0,28 mg/min em solução glicosada (n = 10).



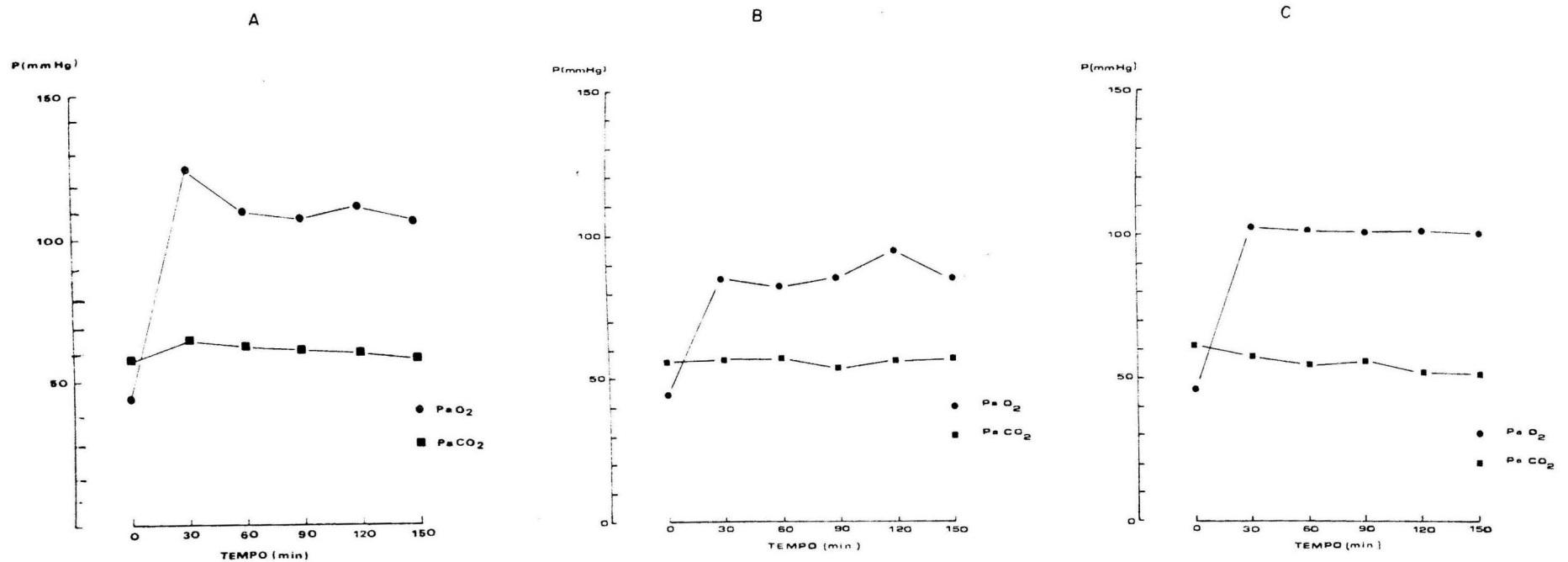


Fig. 5 - Variações temporais da PaCO<sub>2</sub> e da PaO<sub>2</sub> em face de oxigênio a 40% sem analéptico (A), com niqetamida na dose de 18 mg/min (B) e com doxapram na dose de 2,8 mg/min (C) (n = 6). Note-se a progressiva redução da PaCO<sub>2</sub> com doxapram (C) os níveis relativamente mais baixos da PaO<sub>2</sub> com analépticos (B e C) do que sem eles (A). Esta redução foi mais acentuada com niqetamida (B).

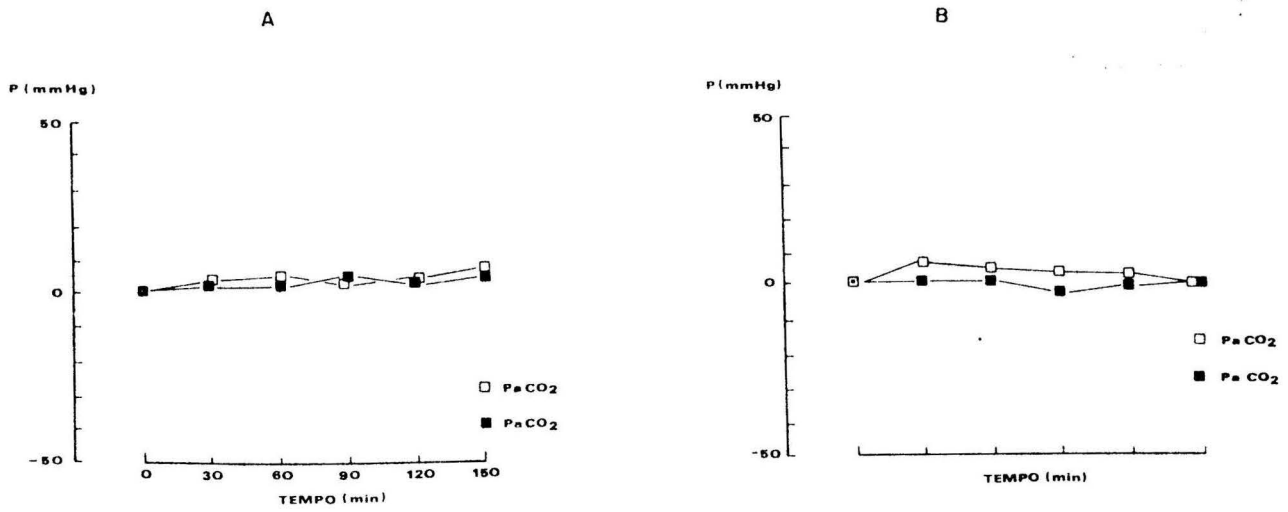


Fig. 6 - Variações temporais relativas da  $PaCO_2$ , em face de oxigênio a 40%, em relação a valores controle, durante administração de nitroglicerina nas doses de 6 mg/min (A) e de 18 mg/min (B). Valores no tempo 0 reduzidos a zero.

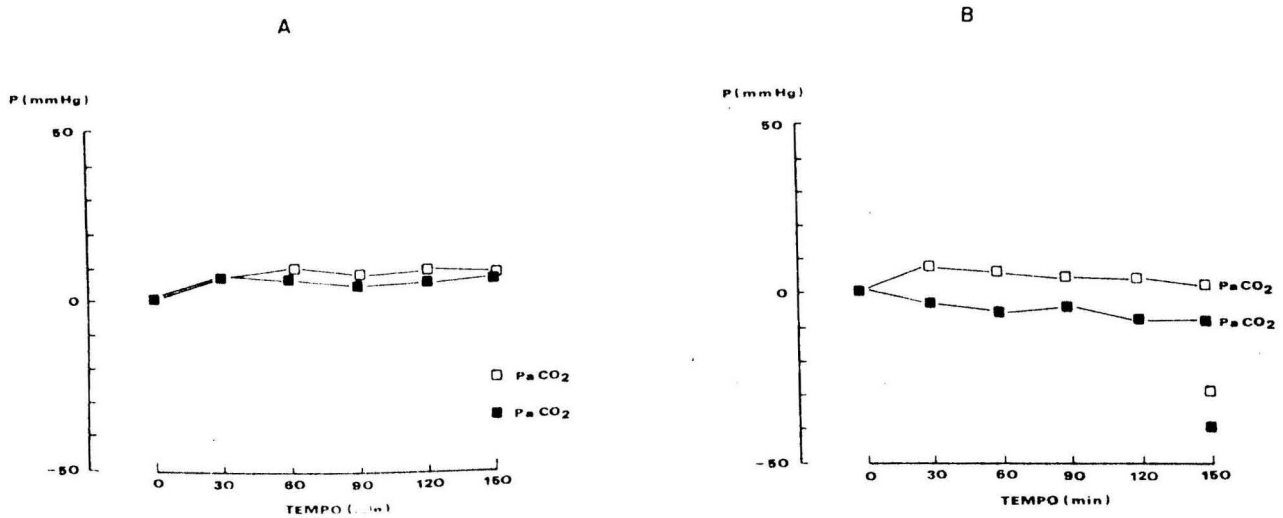


Fig. 7 - Variações temporais relativas da  $PaCO_2$ , em face de oxigênio a 40%, em relação a valores controle, durante administração de doxapram nas doses de 0,28 mg/min (A) e 2,8 mg/min (B). Valores no tempo 0 reduzidos a zero.

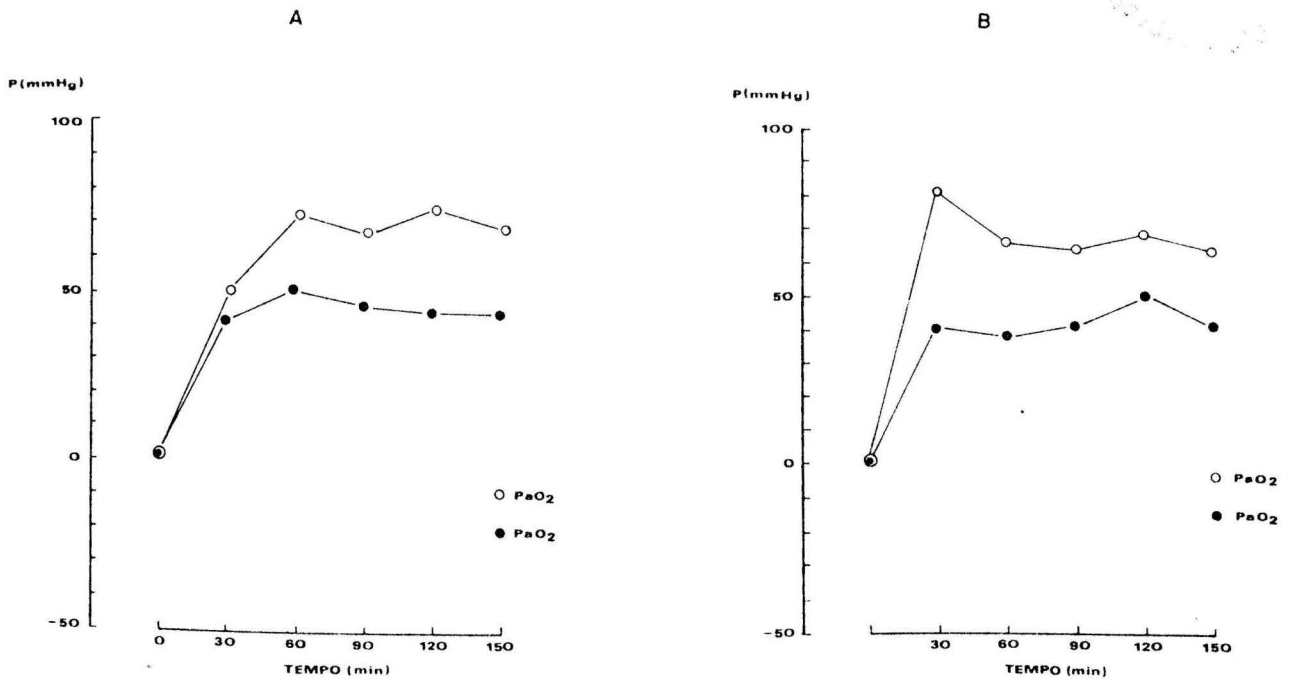


Fig. 8 - Variações temporais relativas da  $P_{aO_2}$ , em face de oxigênio a 40%, em relação a valores controle, durante administração de niquetamida nas doses de 6 mg/min (A) e de 18 mg/min (B). Valores no tempo 0 reduzidos a zero.

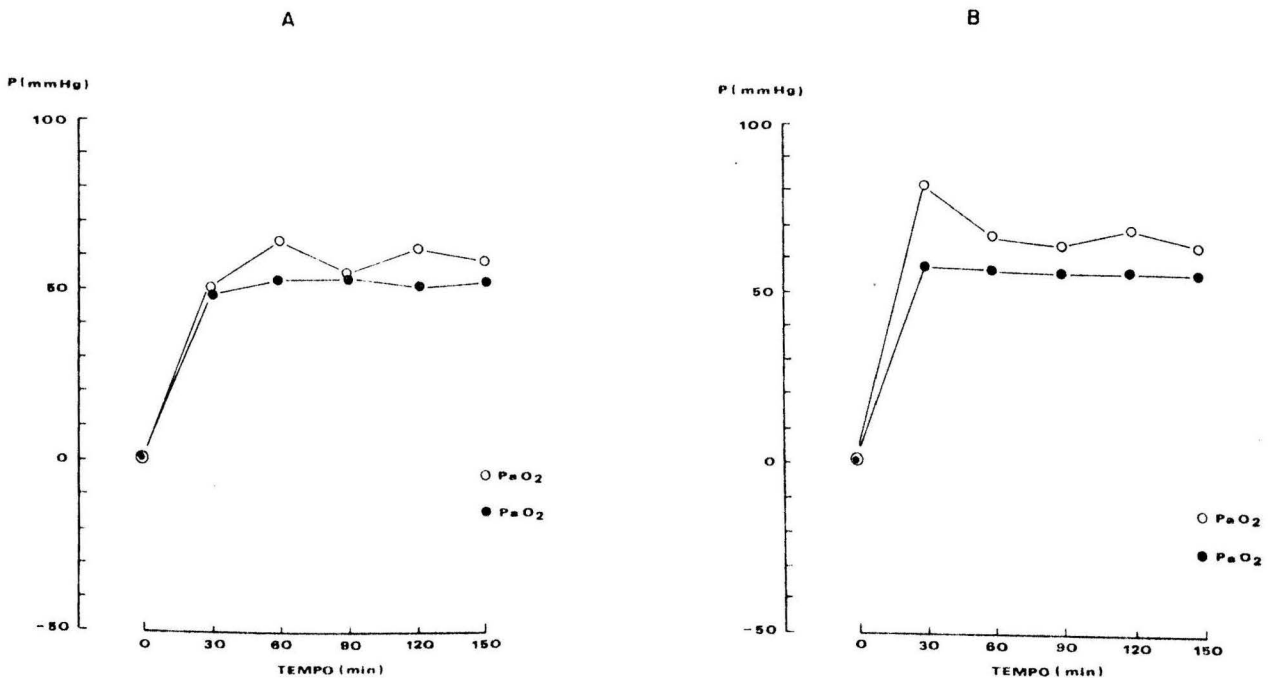


Fig. 9 - Variações temporais relativas da  $P_{aO_2}$ , em face de oxigênio a 40%, em relação a valores controle, durante administração de doxapram nas doses de 0,28 mg/min (A) e de 2,8 mg/min (B). Valores no tempo 0 reduzidos a zero.

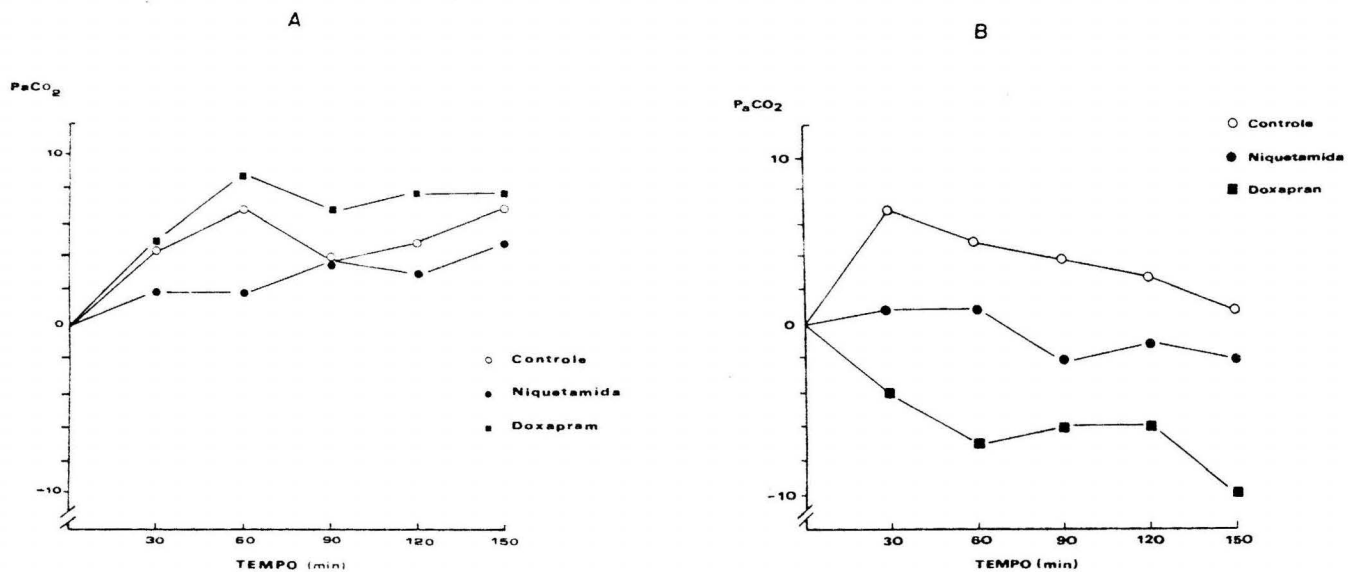


Fig. 10 - Variações temporais relativas da PaCO<sub>2</sub>, em face de oxigênio a 40%, em relação a valores controles, durante administração de niquetamida, na dose de 6 mg/min e de doxapram, na dose de 0,28 mg/min (A) e durante a administração de niquetamida na dose de 18 mg/min e de doxapram, na dose de 2,8 mg/min (B). Valores no tempo 0 reduzidos a zero. Note-se a maior elevação relativa da PaCO<sub>2</sub> durante doxapram, em A, e a maior queda relativa da PaCO<sub>2</sub>, também com doxapram, em B.



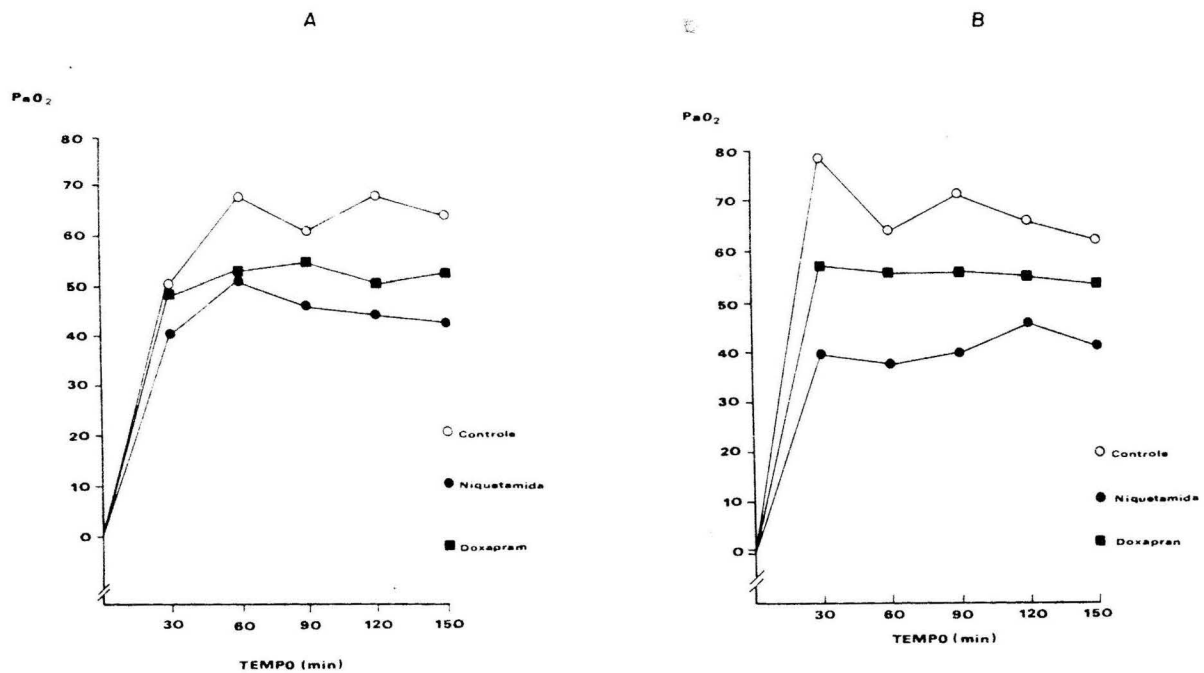


Fig. 11 - Variações temporais relativas da PaO<sub>2</sub>, em face de oxigênio a 40%, em relação a valores controles, durante administração de niquetamida, na dose de 6 mg/min e de doxapram, na dose de 0,28 mg/min (A) e durante a administração de niquetamida na dose de 18 mg/min e de doxapram na dose de 2,8 mg/min (B). Valores no tempo 0 reduzidos a zero. Note-se a minimização da elevação da PaO<sub>2</sub> em face da niquetamida.

estatística para os grupos estudados com niquetamida ( $P < 0,05$ ) mas não para os estudados com doxapram ( $0,20 > P > 0,10$ ).

As Figuras 6, 7, 8 e 9 mostram o efeito da superposição das curvas das Figuras 3, 4 e 5, tomando como denominadores co muns as variações da  $PaCO_2$  e da  $PaO_2$ , face às duas doses de niquetamida e doxapram empregadas, e reduzindo os valores do tempo 0 a zero.

As Figuras 10 e 11 mostram também superposição das curvas das Figuras 3, 4 e 5 tomando, porém, como denominadores co muns as variações da  $PaCO_2$  e da  $PaO_2$  sob a ação dos dois analépticos em cada uma das duas doses de cada um deles empregadas. As curvas controle nos quadros A destas duas figuras representam a média aritmética das curvas controles dos quadros A das Figuras 3 e 4.

Os valores do pH não se alteraram significativamente face a qualquer das abordagens a que os pacientes foram submetidos. As médias, e os seus respectivos erros padrões, observados nas séries controles e nas séries testes foram: com niquetamida na dose de 6 mg/min,  $7,29 \pm 0,01$  e  $7,30 \pm 0,01$ , com doxapram, na dose de 0,28 mg/min,  $7,30 \pm 0,01$  e  $7,29 \pm 0,06$ , com niquetamida na dose de 18 mg/min,  $7,30 \pm 0,01$  e  $7,31 \pm 0,01$  e com doxapram, na dose de 2,8 mg/min  $7,30 \pm 0,01$  e  $7,32 \pm 0,01$ .

As Tabelas 5 e 6 dizem dos resultados obtidos na observação de eventuais efeitos sobre a respiração, do gotejamento da solução glicosada na veia. A análise estatística das dife-

renças observadas entre os tempos 0 e 150 minutos, de cada estudo, mostrou ser a mesma significativa quanto à elevação da PaCO<sub>2</sub>, no estudo sem administração de solução glicosada. No estudo com administração de solução glicosada, a elevação da PaCO<sub>2</sub> não foi significativa. Quanto à PaO<sub>2</sub>, sua elevação foi significativa nos dois estudos. De outro lado, comparando-se o comportamento da PaCO<sub>2</sub> e da PaO<sub>2</sub>, nos dois estudos, verificou-se que o mesmo diferiu, de forma estatisticamente significativa, para a PaCO<sub>2</sub> mas não para a PaO<sub>2</sub>.

A tabela 7 mostra os efeitos colaterais observados com cada droga, em suas duas dosagens. Como se observa, as doses baixas de niquetamida e doxapram não geraram qualquer efeito colateral. As doses maiores, no entanto, registraram tais efeitos. Com a niquetamida o mais comum foi prurido ("coceira por dentro em todo o corpo", segundo os pacientes). Com o doxapram, agitação psicomotora.

TABELA 7  
Efeitos Colaterais

Efeitos Colaterais	Droga e Doses		DOXAPRAM	
	6 mg/min n = 10	18 mg/min n = 6	0,28 mg/min n = 10	28 mg/min n = 6
Tonturas	0	+	0	+++
Agitação psicomotora	0	0	0	+++++
Prurido	0	+++	0	0
Diarreia	0	0	0	+
Sonolência	0	0	0	++
Tremor de extremidades	0	0	0	+++
Sudorese intensa	0	0	0	+++
Rubor	0	0	0	+++
Flebite	0	0	0	+
Espirros	0	++	0	0

+ = Pacientes que apresentaram efeitos colaterais

0 = Ausência de efeitos colaterais



## D I S C U S S Ã O

*Discussão do método* - Três aspectos, pelo menos, da metodologia empregada justificam mais detalhada consideração: a posologia das drogas testadas, a forma de administração da medicação e a restrição dos parâmetros analisados à gasometria arterial.

De cada droga foram empregadas duas doses: uma relativamente baixa, face à experiência relatada na literatura médica; outra, relativamente alta (Tabela 1). A idéia central em torno destas duas doses foi comparar a ação respiratória das duas drogas em níveis, de um lado, inferiores aos capazes de gerar manifestações sistêmicas de excitação nervosa, de outro, capazes de tanto. Por um erro sistemático no cálculo da diluição da droga, só constatado quando a série já estava concluída, o estudo com doxapram em dose baixa foi feito com dose bem inferior à mínima até hoje empregada por outros autores. Este erro levou a observações interessantes, conforme abordado em "resultados" e "discussão dos resultados".

A escolha da infusão intravenosa contínua, como forma de administração das drogas, teve como justificativas: o fato

de ser esta a forma com a qual se alicerçou a experiência clínica, com o seu uso, no Serviço no qual o estudo foi realizado (Rigatto, 1963, 1964, 1973, 1978); o fato de ser talvez esta, a forma menos sujeita a falhas de enfermagem, fator importante para a preconização do método, caso ele o mereça, em países com padrão assistencial modesto como o nosso; e, não menos importante, por ter sido considerada esta a forma mais consentânea com o efeito buscado com estas drogas, isto é, estimulação ventilatória, um processo que a Natureza costuma induzir de forma harmoniosa no tempo e não a "chicotadas" como a administração única ou intermitente, de doses altas, pressupõe. Por outro lado, quando em pacientes hipoxêmicos, estas últimas abordagens, mimetizam os riscos da administração intermitente de oxigênio (Bickerman & Chusid, 1970).

A concentração de 40% de O<sub>2</sub> na mistura gasosa utilizada no presente estudo, é maior que a normalmente recomendada para pacientes com hipoxemia e hipercapnia e que oscila entre 24% e 35% (Campbell, 1960; Rigatto, 1963, 1964, 1973, 1978; Gottschall, 1968). Esta concentração mais alta foi escolhida por ser capaz de maximizar os efeitos da oxigenoterapia que o estudo se propôs investigar. Por outro lado, a atenta observação dos pacientes, ao longo dos testes, neutralizava qualquer risco que desta mais alta concentração pudesse advir.

A restrição dos parâmetros analisados à gasometria arterial deveu-se: ao fato dos pacientes serem, em sua maioria

enfermos graves nos quais a manipulação exigida pelas mensurações de outros parâmetros seria pobremente tolerada; ao fato, do tempo de observação do paciente, por sessão, ser relativamente longo, durando cerca de três horas; ao fato dos valores da gasometria, parte nobre do estudo, serem facilmente alteráveis por manipulações intercorrentes, exigidas pela mensuração de outros parâmetros; ao fato dos parâmetros cujo comportamento se têm apresentado controverso na literatura serem, essencialmente, os gasométricos arteriais.

*Discussão dos resultados* - Os seguintes pontos, pelo menos, merecem apreciação especial: o fato da niquetamida e do doxapram, na vigência de oxigenoterapia, alterarem os níveis da  $PaO_2$  bem antes de influírem sobre os níveis da  $PaCO_2$ ; o fato da  $PaCO_2$  apresentar redução quando doses mais altas dos dois fármacos são empregadas, coincidindo estas doses, como regra, com o aparecimento de efeitos colaterais; o fato do simples gotejamento intravenoso de solução glicosada impedir ou, pelo menos, minimizar a elevação da  $PaCO_2$ , em face da oxigenoterapia.

A minimização da elevação da  $PaO_2$ , em face da oxigenoterapia, pela niquetamida e pelo doxapram (Tabelas 3 e 4; Figuras 3, 4 e 5), é um achado novo no estudo destas drogas. O fato deste fenômeno ocorrer mesmo em face de doses mínimas, incapazes de alterar os níveis da  $PaCO_2$ , sugere que estas dro-

gas possuem efeito farmacológico sobre a respiração, lato sensu, antes de afetarem a ventilação propriamente dita.

A explicação deste fato não é óbvia. Tem sido observação praticamente unânime (Wassermann & Richardson, 1962; McNicol et al., 1963; Canter & Luchsinger, 1964a; Steele & Rodman, 1966; Muisan et al., 1969; Bickermann & Chusid, 1970) que a niquetamida e o doxapram aumentam o volume de oxigênio consumido por minuto ( $\dot{V}O_2$ ) o que tem sido atribuído a um aumento do metabolismo induzido por estas drogas. Tal aumento, no entanto, dificilmente reduziria a pressão parcial de oxigênio na artéria. A estabilidade do pH no presente estudo, também não apoia o metabolismo como explicação para o fenômeno.

A queda da  $PaO_2$ , para uma mesma concentração inspiratória de  $O_2$  em face de uma mesma  $PaCO_2$ , configura um aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. De fato, calculando-se a pressão alveolar de  $O_2$  a partir da equação do ar alveolar e fazendo-se nela R igual a 0,9 (Rigatto, 1970, 1978; Petrík, Rigatto e Lugon, 1973), verifica-se que a administração de niquetamida ou doxapram, em qualquer das doses utilizadas, aumenta o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. Este aumento só não foi estatisticamente significativo na série com doxapram na dose de 0,28 mg/min (Tabela 8).

Aumentos do gradiente A-a $O_2$  têm sido relatados em face da administração de outras drogas farmacologicamente ativas sobre a circulação: isoproterenol (Field, 1966; Chick, Nicholson e Johnson, 1973), reserpina (Rigatto & Gottschall, 1966; Rigatto, 1973).



TABELA 8

Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio face à inalação de O<sub>2</sub> a 40%  
com e sem infusão concomitante de niquetamida e doxapram

Droga	Dose	Série	n	Gradiente A-aO <sub>2</sub> (mmHg)		"t" de Student
				Média	Variação	
Niquetamida	6 mg/min	c	10	108,9	+ 23,4	3,318
		t	10	122,3		
	18 mg/min	c	6	104,4	+ 35,0	6,216
		t	6	139,4		
Doxapram	0,28 mg/min	c	10	116,3	+ 1,5	0,320
		t	10	117,8		
	2,8 mg/min	c	6	104,4	+ 19,7	2,215
		t	6	123,1		

c ≡ controle (sem droga)

t ≡ teste (com droga)

Como estas observações têm sido feitas em pacientes pneumopatas, com perturbação da relação ventilação/perfusão pulmonar, foi sugerida a possibilidade de uma competição da droga com o reflexo de Euler-Liljestrand, fazendo com que áreas hipóxicas do pulmão passassem a ser mais perfundidas (Rigatto e Gottschall, 1966; Rigatto, 1973). O presente estudo, no entanto, foi feito em vigência de  $O_2$  a 40%. Nestas circunstâncias, é difícil fazer-se apoiar a explicação na variação deste reflexo uma vez que a hipoxemia alveolar remanescente, se houver, deve ser pequena. Mais tentadora parece a possibilidade de que um aumento do débito cardíaco, produzido por estas drogas (Aviado, 1965; Labrousse, Farhad & Lissac, 1972; Conti et al., 1976), neste caso, desacompanhado de proporcional aumento na ventilação, determine alterações da relação ventilação/perfusão com o prejuízo das trocas alvéolo-capilares (Rigatto, 1978a).

Os resultados do presente estudo, no que tange à ação da niquetamida e do doxapram sobre a ventilação pulmonar, são também dignos de reparo, uma vez que este tópico é bastante controverso na literatura (Westlake & Campbell, 1959; McNicol et al., 1963; Canter & Luchsinger, 1964a; Bader & Bader, 1965; Muisan et al., 1969; Woolf, 1970; Moser et al., 1973; Nakatani et al., 1977). A grande variedade das doses empregadas e dos métodos de administração das drogas testadas (Tabela 1) certamente tem a ver com as discrepâncias existentes. Importante também é a grande variabilidade do tempo, após a ingestão das drogas, no qual os resultados têm sido avaliados (Nakatani et al., 1977). No presente estudo,

a infusão contínua, o relativamente longo tempo de observação dos efeitos, as múltiplas amostragens de sangue arterial e o uso de duas doses distintas de cada droga, permitiram demonstrar que tanto a niquetamida como o doxapram são capazes de baixar os níveis da  $\text{PaCO}_2$ , desde que empregados em doses adequadas (Tabelas 3 e 4 e Figuras 6, 7 e 10). Estas doses, como regra, são as que determinam excitação nervosa generalizada a acompanhando-se, portanto, de manifestações colaterais (Tabela 7).

As variações da  $\text{PaCO}_2$  induzidas pela niquetamida na dose de 18 mg/min, embora chamativas, não alcançaram significância estatística quando comparados os valores dos tempos correspondentes a 0 e a 150 minutos da administração da droga. No entanto, a diferença entre a média de todos os valores da  $\text{PaCO}_2$ , na série controle, isto é, sem niquetamida, e a média de todos os valores na série com niquetamida (Tabela 3), quando analisada pelo teste "t" de Student, alcança significância estatística. É digno de reparo o fato de que a droga que maior efeitos produziu sobre a  $\text{PaCO}_2$ , o doxapram, na dose de 2,8 mg/min, foi também a acompanhada por maior número de efeitos colaterais (Tabelas 3 e 7; Figura 10).

Uma observação, até certo ponto surpreendente, neste estudo, foi a não elevação da  $\text{PaCO}_2$  em face da inalação de oxigênio a 40%, quando apenas solução glicosada estava sendo administrada aos pacientes (Tabelas 3 e 4; Figuras 3, 4 e 5).

Mesmo em pacientes severamente hipercápnicos, mais suscetíveis a esta elevação, porque mais dependentes do estímulo hipoxêmico que a oxigenoterapia retira, tal não ocorreu (Figura 12).

A referência de que a simples administração de soro influi nos níveis da PaCO<sub>2</sub> (Romaldini, 1978) encontrou apoio nos três casos neste sentido aqui investigados (Tabelas 5 e 6). Nos três pacientes, e particularmente em dois deles, houve significativa elevação da PaCO<sub>2</sub> face à simples administração de oxigênio. Tal elevação não ocorreu, no entanto, quando soro glicosado foi, concomitantemente, gotejado na veia. Dado o pequeno volume injetado na unidade de tempo (20 gotas/min) parece pouco provável que o fenômeno decorresse de qualquer efeito sobre a volemia. A explicação considerada mais provável é a de que o conjunto do frasco do soro, pendente do suporte, sobre o leito, e o gotejamento dele proveniente, criassem no doente um estado misto de atenção, alerta, receio que o mantivesse, até certo ponto, "excitado", repercutindo este estado sobre sua ventilação. Esta, obviamente, é apenas uma hipótese. O assunto, por seu interesse prático, justifica maiores investigações. A observação do fenômeno, com o paciente dormindo, talvez fosse contributória.

Em face dos resultados obtidos no estudo e, em seus aspectos mais salientes, acima discutidos, cabe considerar, de uma forma global, a real utilidade da niquetamida e do doxa-

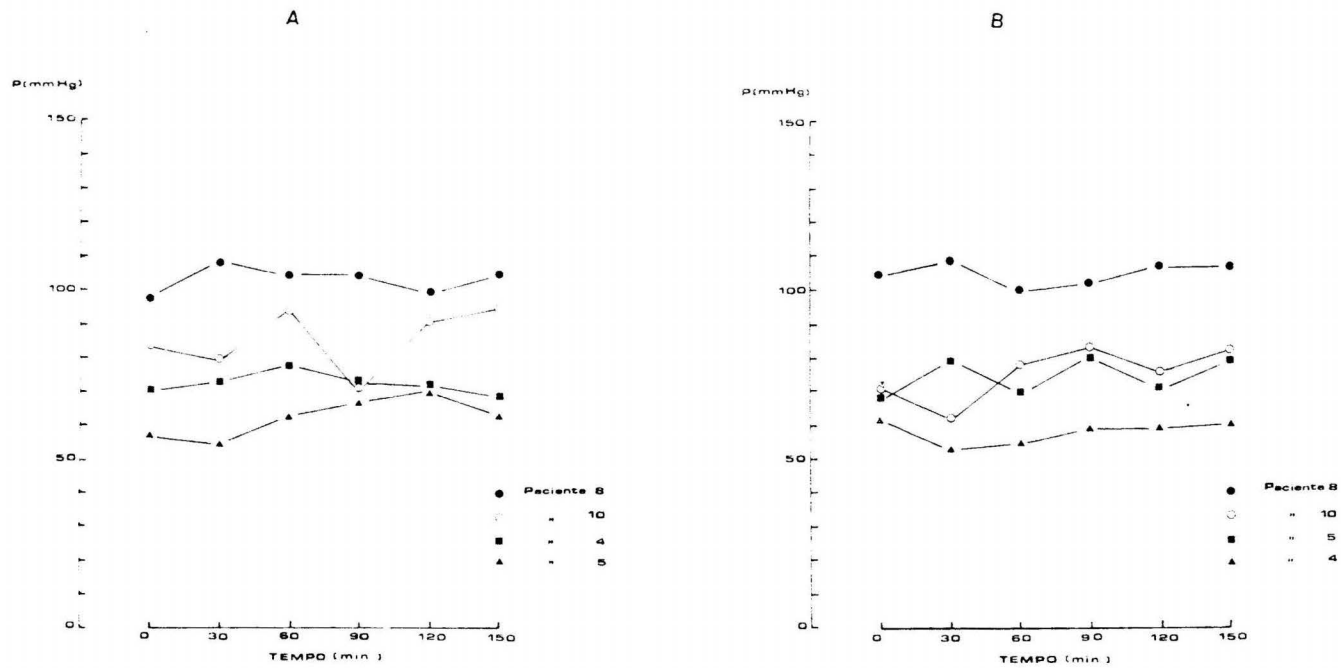
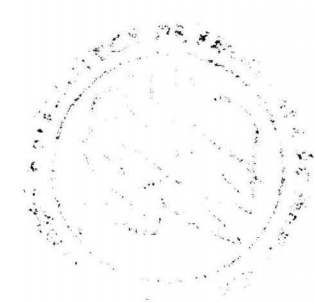


Fig. 12 - Variações temporais da PaCO<sub>2</sub> em pacientes com hipercapnia severa, face à inalação de O<sub>2</sub> a 40%, sem (A) e com (B) administração concomitante de niqetamida na dose de 6 mg/min. Note-se a similaridade das duas famílias de curvas.

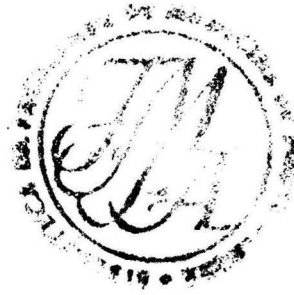


pram, na prevenção da hipercapnia induzida pela instituição de oxigenoterapia e que pode eventualmente levar ao "coma por oxigênio".

A resposta parece ser positiva. As duas drogas mostraram-se efetivas e potencialmente úteis nas duas doses em que foram empregadas. Quando em doses baixas, incapazes de afetar a  $\text{PaCO}_2$ , poderiam reduzir o risco de coma por minimizarem a elevação da  $\text{PaO}_2$ , assim prevenindo os efeitos deletérios da oferta excessiva de oxigênio, um dos erros mais comuns da prática médica, ainda em nossos dias. Quando em doses mais elevadas, de maneira mais efetiva, por manterem o benefício anteriormente descrito e objetivamente reduzirem os níveis da  $\text{PaCO}_2$ .

## C O N C L U S Ã O

Os estudos realizados neste trabalho com o objetivo de testar a utilidade de analépticos respiratórios, no caso a niquetamida e o doxapram, na prevenção da hipercapnia e, eventualmente, do coma, que podem ocorrer em face da oxigenoterapia, em pacientes hipoxêmicos e hipercápnicos, levam ã uma conclusão positiva.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVIADO, D.M., 1965. *The Lung Circulation*, 2. Oxford, Pergamon Press.
- AZAMBUJA, A., 1949. Significação clínica das dispnéias. *Revista de Medicina do Rio Grande do Sul*, 5(29):1-7.
- BADER, M.E., BADER, R.A., 1965. Respiratory stimulants in obstructive lung disease. *American Journal of Medicine*, 38: 167-70.
- BICKERMANN, A., CHUSID, L., 1970. The case against the use of respiratory stimulants. *Chest*, 58(1):53-6, July.
- BRUCE, R.B., PITTS, J.E., PINCHBECK, F. & NEWMAN, J., 1965. Excretion, distribution, and metabolism of doxapram hydrochloride. *J. Med. Chem.* 8:57-164.
- CAMPBELL, E.J.M., 1960. A method of controlled oxygen administration which reduces the risk of carbon dioxide retention. *The Lancet*, 2:12-4.
- CANTER, H.G., 1963. Comparative study of three respiratory stimulants in chronic obstructive emphysema. *The American Review of Respiratory Diseases*, 37(6):830-35.
- CANTER, H.G. & LUCHSINGER, P.C., 1964. Effect of a respiratory stimulant on the ventilatory response to carbon dioxide inhalation. *The American Journal of Medicine*, 37(3): 386-91.
- CANTER, H.G. & LUCHSINGER, P.C., 1964a. The treatment of respiratory failure without mechanical assistance. *The American Journal of Medical Sciences*, 248(2):206-10.
- CHICK, T., NICHOLSON, D., JOHNSON, R., 1973. Effects of isoproterenol on distribution of ventilation and perfusion in asthma. *American Review of Respiratory Disease*, 107: 869-73.



- CONTI, F., BERTOLI, L., BERTOLI, M., MANTERO, O., 1976. Ventilatory and pulmonary hemodynamic response to the respiratory stimulant doxapram in chronic bronchitis. *Pharmacological Research Communications*, 8(3):243-51.
- EDWARDS, G. & LESZCZYNSKI, S.O., 1967. A double-blind trial of five respiratory stimulants in patients in acute ventilatory failure. *The Lancet*, 2:226-29.
- EUGÊNIO, A.G., 1970. Efeitos do doxapram sobre a respiração e a atividade elétrica do nervo frênico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 20(1):4-16.
- FIELD, G.B., 1966. The effects of posture, oxygen, isoproterenol and atropine on ventilation perfusion relationships in the lung in asthma. *Clinical Science*, 32:279-88.
- FLETCHER, C.M., GILSON, J.C., HUGH-JONES, O., SCADDING, J.G., 1959. Terminology definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. A report of the conclusions of a Ciba Guest symposium. *Thorax*, 14:286-99.
- FRAIMOW., DIAMOND, P., CATHCART, R.T., 1965. Ventilatory response of patients with pulmonary emphysema to doxapram hydrochloride. *The American Journal of the Medical Sciences*, 249(1):150-62.
- FRANZ, D., 1975. Excitantes do sistema nervoso central. In: GOODMAN, L.S. GILMAN, A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, cap. 18, p. 328-30.
- FRITTS, H.W., ROCHESTER, D.F., 1973. Respiratory stimulants and obstructed airways. *The New England Journal of Medicine*, 288(9):464-65.
- GAENSLER, E.A., GRAHAM, W.G.B., 1966. Treatment of emphysema: fact or fancy. In: *Controversy in Internal Medicine*. Philadelphia, Ingelfinger, Rellman and Finland, W.B. Saunders Company, p. 399.
- GILBERT, R., REIGHLEY, J., CHIR, B., AUCHINCLOSS, J.H. 1965. Mechanisms of chronic carbon dioxide retention in patients with obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Medicine*, 38(2):217-25.
- GOTTSCHALL, C.A.M., 1968. Oxigenoterapia. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, 12(1):27-55.
- GREGORETTI, S.M., PLEUVRY, B.J., 1977. Interactions between morphine and doxapram in the rabbit and mouse. *British Journal of Anaesthesiology*, 49:323-29.

- HIRSH, K., WANG, S.C., 1972. Mechanism of specific respiratory stimulant action of doxapram. *Physiology*, 31(1):372.
- HUTCHISON, D.C.S., FLENLEY, D. C., DONALD, K. W., 1964. Controlled oxygen therapy in respiratory failure. *British Medical Journal*, 2:1159-66.
- LABROUSSE, J., FARHAD, B., LISSAC, J., 1972. Effects du doxapram dans l'insuffisance respiratoire chronique. *Le Poumon et Le Coeur*, 28(6):297-99.
- LINTON, R.A.F., MILLER, R., CAMERON, I.R., 1977. Role of PCO<sub>2</sub> oscillations and chemoreceptors in ventilatory response to inhaled and infused CO<sub>2</sub>. *Respiration Physiology*, 29:201-10.
- LUGON, L., RIGATTO, M., 1973. Observações não publicadas. Citada in: RIGATTO, M., 1978. *Conceitos Atuais em Respiração*. São Paulo. Fundo Editorial Byk-Prociencx. cap. 10, p. 106.
- MASSARO, D.J., KATZ, S., LUCHSINGER, P.C., 1962. Effect of various modes of oxygen administration on the arterial gas values in patients with respiratory acidosis. *British Medical Journal*, 2:627-29.
- MATHEWSON, H.S. Analeptics-good or bad?, 1967. *Journal of the American Association of Nurse Anesthetists*, 45-8, (Reprint).
- McNICOL, M.W., PRIDE, N.B., REYNOLDS, E.O.R., SEMPLE, S.J.G., 1963. Nikethamide for severe CO<sub>2</sub> retention in exacerbations of chronic bronchitis. *British Medical Journal*, 1:646-48.
- MITCHELL, R.A., HERBERT, D.A., 1975. Potencies of doxapram and hypoxia in stimulating carotid body chemoreceptors and ventilation in anesthetized cats. *Anesthesiology*, 42(5): 559-66.
- MOREIRA, C., BOGOSSIAN, M., ROMALDINI, H., SANTOS, M.L., 1977. Ação do doxapram em pacientes com acidose respiratória crônica. *Anais do XVIII Congresso Nacional de Tuberculose e Doenças Respiratórias*. Camboriú-SC.
- MOSER, K.M., LUCHSINGER, P.C., ADAMSON, J.S., McMAHON, S.M., SCHLUETER, D.P., SPIWACK, M., WEG, J.G., 1973. Respiratory stimulation with intravenous doxapram in respiratory failure. *The New England Journal of Medicine*, 288(9): 427-31.
- MUISAN, G., SORBINI, C.A., GRASSI, V., SOLINAS, E., CASUCCI, G., PETZ, E., MOTOLESE, M.A., 1969. A controlled study of three respiratory stimulants in chronic respiratory failure. *Diseases of the Chest*, 55(1):18-24.



- MURRAY, J.F., 1976. *The Normal Lung*. Philadelphia. W.B. Saunders Company. p.318.
- MURRAY, M.J., MARIN, H., CRELLIN, J.A., 1960 Pharmacologic effects of intravenous vanilic acid diethylamide in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2(5):689-91.
- NAKATANI, J., MOREIRA, M.A.C., UEHARA, C., ROMALDINI, H., SANTOS, M.L., 1977. Uso da niquetamida em pacientes com ácido se respiratória crônica. *Anais do XVIII Congresso Nacional de Tuberculose e Doenças Respiratórias*. Camboriú-SC.
- NICOLETTI, R.L., PELÁ, J.R., CORRADO, A.P., 1970. Análise neurofarmacológica dos efeitos respiratórios e convulsivantes do cloreto de doxapram. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 20(1):17-37.
- PETŘÍK, R.R., LUGON, L. e RIGATTO, M., 1973. Gasometria arterial: técnica, interpretação e aplicações. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 19(4):149-56.
- PLEMONT, C.B., BIBAS, R.A., CAMPOS, R. de L., GUEDES, A.H.L., 1970. Profilaxia das atelectasias pulmonares pós-operatórias com o uso de doxapram. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 20(1):38-52.
- RIGATTO, M., 1963. Enfisema pulmonar. *CAM*, 25:5-57.
- RIGATTO, M., 1964. Enfizema pulmonar. *Gazeta Médica Portuguesa*, 17:135-64.
- RIGATTO, M. e GOTTSCHALL, C.A.M., 1966. Ação da reserpina sobre a circulação pulmonar em pacientes com cor pulmonale por doença pulmonar obstrutiva crônica. *Prêmio Sociedade de Medicina de Porto Alegre (AMRIGS) e Prêmio José Mariano da Rocha* (Santa Maria).
- RIGATTO, M., GRESSLER, J., LUGON, L., MACIEL, R., 1970. Uso do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio na quantificação da descompensação ventricular esquerda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 23(Supl. nº 1):30.
- RIGATTO, M., 1973. *Fisiopatologia da circulação pulmonar*. São Paulo. Byk-Prociencx.
- RIGATTO, M., 1976. Insuficiência pulmonar. In: TARANTINO, A.B. *Doenças Pulmonares*. Rio de Janeiro.
- RIGATTO, M., 1978. Oxigênio e analépticos na insuficiência respiratória. In: BENDIXEN, H.H., RIGATTO, M., SEVERINGHAUS, J.S., SMITH, F.C. *Conceitos Atuais em Respiração*. São Paulo. Fundo Editorial Byk-Prociencx. p. 101-8.

- RIGATTO, M., 1978a. The contribution of the ventilatory pump to venous return. *Annals of the I International Conference on Sports Cardiology*. Aulo Gagi, Milão (no prelo).
- RIGG, J.R.A., INMAN, E.M., SAUNDERS, N.A., LEEDER, S.R., JONES, N.L., 1977. Interaction of mental factors with hypercapnic ventilatory drive in man. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 52(3):269-75.
- RIORDAN, J.F., SILLET, R.W., McNICOL, M.W., 1974. Response to a respiratory stimulant (doxapram) in severe respiratory failure. *British Journal of Diseases of the Chest*, 68:39-45.
- RIORDAN, J.F., SILLET, R.W., McNICOL, M.W., 1975. A controlled trial of doxapram in acute respiratory failure. *British Journal of Diseases of the Chest*, 69:57-62.
- ROBERTSON, G.S., MAC GREGOR, D.M., JONES, C.J., 1977. Evaluation of doxapram for arousal from general anaesthesia in outpatients. *British Journal of Anaesthesia*, 49(2):133-40.
- ROMALDINI, H., 1978. Insuficiência respiratória crônica agudizada. In: Doenças Pulmonares Obstrutivas Crônicas (Mesa Redonda). Campos do Jordão. 6º Simpósio Internacional de Quimioterapia da Tuberculose e 1º Simpósio Internacional de Diagnóstico, Imunologia e de Quimioterapia das Doenças Pulmonares.
- SCOTT, R.M., WHITWAN, J.G., CHAKRABARTI, M.K., 1977. Evidence of a role for the peripheral chemoreceptors in the ventilatory response to doxapram in man. *British Journal of Anaesthesiology*, 49:227-31.
- SILIPO, S., HAGEDORN, C., ROSENSTEIN, E.N., BAUM, G.L., GABLES, C., 1961. Experience with ethamivam, a new respiratory stimulant and analeptic drug: a preliminary report. *JAMA*, 177(6):122-24.
- SNEDECOR, G.W., COCHRAN, W., 1967. *Statistical methods*. Iowa The Iowa State University Press.
- STEELE, A.D., RODMAN, T., 1966. The effect of a new analeptic agent on arterial blood gases and minute ventilation in adults males. *American Review of Respiratory Diseases*, 94(4):600-7.
- SYKES, M.K., McNICOL, M.W., CAMPBELL, E.J.M., 1969. *Respiratory Failure*. Oxford, Blackwell Scientific Publications.
- TAYLOR, W.J.R., 1969. *Chemostimulation to Respiration*. Thesis. University of Toronto.

- WASSERMANN, A., RICHARDSON, D.W., 1962. Human cardio-pulmonary effects of doxapram a respiratory stimulant. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 4(3):321-25.
- WESTLAKE, W.K., CAMPBELL, E.J.M., 1959. Effects of aminophylline, nikethamide and sodium salicylate in respiratory failure. *British Medical Journal*, 1:274-8.
- WOLFSON, B., SIKER, E., CICCARELLI, H.E., 1965. A double blind comparison of doxapram, ethamivan and methylphenidate. *The American Journal of Medical Sciences*, 249(4):391-7.
- WOOLF, C.R., 1970. The use of respiratory stimulant drugs. *Chest*, 58(1):49-53.
- ZIPF, K.V., 1936. Pharmakologische grundlagentherapie mit kreislaufanaleptika. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 62:803-5.