

ANOTAÇÕES SOBRE O EMPREGO EM ANESTESIA DO CLORIDRATO DE DOXAPRAM^(a)

Dra. MARIA IRENE M. SILVA (*)
DR. E. LOPES SOARES (**)

São apresentados os resultados do emprego do analéptico cloridrato de Doxapram usado em 52 doentes, com duas finalidades:

1) como teste de diagnóstico de apnéia no final das anestésias; 2) como meio terapêutico na depressão respiratória pós-anestésicas.

As principais características do Doxapram são:

1 — provoca uma superficialização da anestesia e acelera a recuperação da consciência; 2 — tem uma ação estimulante respiratória e um discreto efeito estimulante circulatório; 3 — tem larga margem terapêutica, efeitos colaterais mínimos e é bem tolerado localmente.

O uso de analépticos no tratamento da depressão respiratória tem sido objeto de grandes controvérsias, porquanto a sua ação se caracteriza por provocar simultaneamente uma resposta ventilatória e um aumento do consumo de oxigênio. Nunca foi possível dissociar estas ações farmacológicas. Um analéptico ideal deve, contudo, produzir uma resposta ventilatória sem que ocasione aumento de consumo de oxigênio.

As experiências tanto em animais ⁽⁵⁾ como no homem ^(6,7) com um novo analéptico respiratório, o cloridrato de Doxapram, ^(**) mostraram que este fármaco estimula a respiração deprimida pelos anestésicos e é capaz de manter o pH e a PCO₂ dentro de limites normais. Tanto pela sua ação estimulante respiratória, como pela possibilidade de servir

(*) Comunicação apresentada ao IV Congresso Luso-Espano de Anestesiologia. Porto — Junho, 1971.

(**) Preparado pelo Laboratório A. H. Robins-Richmond — U.S.A. Sob o nome Comercial de Dopram.

(***) Interna de Anestesia dos Hospitais Cívicos de Lisboa.

(****) Diretor de Serviço de Anestesia dos Hospitais Cívicos de Lisboa.

AP 2216

de teste em casos de apnéia pós-anestésica, (8) o cloridrato de doxapram deve despertar o interesse dos anesthesiologistas e levar a uma mais extensa experimentação clínica.

O doxapram é o etil-morfolinil,etil-difenil-pirrolidinona mono-hidratada, apresentado em solução aquosa, incolor, a 2%. O seu pH varia de 3,5 a 5,0. É compatível com soluções de glicose e de soro fisiológico.

Administrado no homem por via venosa produz dentro de 20 a 40 segundos um efeito estimulante respiratório com aumento do volume corrente e da frequência respiratória. Em indivíduos anestesiados o efeito estimulante do doxapram depende do anestésico usado e das doses, bem como da profundidade e da duração da anestesia. Nos casos de manifesta hipoventilação com acidose respiratória moderada, produz diminuição da PCO_2 e aumento da PO_2 .

Nos doentes anestesiados e em apnéia por hiperventilação (ventilação mecânica) o doxapram é particularmente eficaz fazendo com que os doentes retomem, em pouco tempo, a sua ventilação espontânea.

Uma das propriedades mais interessantes do doxapram é acelerar o despertar dos doentes anestesiados.

Outra aplicação importante do doxapram é como teste no diagnóstico das apnéias pós-anestésicas.

O doxapram pode ser utilizado em injeções venosas na dose de 0,5 a 1,5 mg/kg peso ou em perfusão na dose de 400 mg em 500 ml de glicose a 5%, administrada em gota/gota durante 4 horas.

O emprego de doxapram em doses superiores às que assinalamos pode levar ao aparecimento de um certo número de efeitos secundários, enumerados a seguir:

Sistema Nervoso Central: agitação, convulsões, vertigens, tremores musculares, etc.

Aparelho respiratório: tosse, soluções, broncoespasmo, etc.

Aparelho cardíaco-vascular: hipertensão, taquicardia sinusal, arritmias, etc.

Aparelho digestivo: salivação, náuseas e vômitos.

Aparelho urinário: retenção urinária.

CASUISTICA PESSOAL

Apresentamos os resultados do emprego do doxapram em 52 doentes com idades compreendidas entre os 15 e os 75 anos (quadro I) incluindo 14 recém-nascidos (R.N.).

Temos usado o doxapram essencialmente com duas finalidades:

QUADRO I

IDADES	N.º DE CASOS
15 a 25 anos	5
26 a 40 »	20
41 a 60 »	12
61 a 70 »	12
+ de 70 anos	3
Grávidas	14
Total	66

1.º — Como teste de diagnóstico de causa da apnéia ou grave depressão respiratória no final das anestésias.

2.º — Como meio terapêutico da depressão respiratória pós-operatória imediata.

A resposta ao doxapram (Quadro II) foi sempre negativa nos casos em que a depressão respiratória era consequência ou de uma curarização residual ou do emprego de morfíno-mimético. Pelo contrário a resposta foi sempre positiva quando a depressão respiratória foi condicionada pelo uso de narcóticos.

QUADRO II

DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA POR	R E S P O S T A	
	POSITIVA	NEGATIVA
MIORELAXANTES	0	9
MORFINOMIMÉTICOS	0	10
NARCÓTICOS	39	0

No primeiro grupo de respostas negativas, estão em causa curarizações residuais produzidas por relaxantes musculares do tipo não despolarizante, sendo óbvia a indicação para o uso de anticolinesterásicos.

No segundo grupo de resposta negativas, estão em causa os morfíno-miméticos, muitas vezes usados em largas doses em técnicas de neuroleptoanalgesia. Nestes casos devemos recorrer ao emprego de antagonistas dos morfíno-miméticos (concretamente usamos sempre a alil-nor-morfina).

Em qualquer destes grupos e depois da inversão do efeito depressor respiratório pelos anticolinesterásicos ou pelos antagonistas dos morfíno-miméticos, se acaso persiste um certo grau de depressão dos reflexos e da consciência, o emprego de doxapram, nesse momento, acompanha-se sempre de um despertar dos doentes e de um efeito ventilatório adicional.

Usamos o doxapram no final de intervenções cirúrgicas muito variadas. No Quadro III vê-se que o maior número de intervenções pertence ao grupo da cirurgia abdominal. É nestas intervenções que, por vezes, os doentes se apresentam no final, deprimidos com atrasos no recobro da consciência apesar das técnicas anestésicas serem adequadas e corretas.

Q

QUADRO III

TIPOS DE INTERVENÇÕES	N.º DE CASOS
Cirurgia Abdominal	26
Cirurgia Ginecológica	5
Miscelânea	7
Partos Normais	4
Forceps	2
Cesareanas	8

Quando a depressão é devida aos narcóticos empregados a resposta do doxapram é imediata e intensa, embora algumas vezes fugaz. Também nos casos em que a apnéia é devida a uma hiperventilação, o recobro da ventilação espontânea é imediata.

Parece-nos de muito interesse o emprego do doxapram nas grávidas, na altura do parto, seja parto normal ou distócico. A injeção venosa de doxapram na mãe antes da laqueação do cordão, tem um efeito estimulante sobre o feto (atravessa a barreira rapidamente). Assim, 8 recém-natos apresentavam índices de Apgar de 10 logo após a laqueação do cordão e 6 tinham índices de 10 antes de 5 minutos, 4 recém-natos em que se injetou doxapram na via umbilical tiveram resposta positiva, sendo esta persistente em 3 casos.

Os tipos de anestesia usados nestes doentes foram os seguintes: N.L.A. associada a N_2O , a halotano (12 casos) ou metoxifluorano (1 caso). — Tiopental seguido de inalação de N_2O (8 casos e halotano 5 casos). — Tiopental e metohexital em gota a gota e ketamina.

Os relaxantes musculares empregados foram principalmente o alcurônio (35 casos) e o pancurônio, (13 casos). Só em 2 casos usamos a galamina e a succinilcolina.

Trinta e um doentes foram ventilados mecanicamente, 10 manualmente e que 11 foram deixados em respiração espontânea.

Partindo da dose inicial de 1 mg/kg peso em 11 casos, ensaiamos depois doses compreendidas entre 0,5 mg/kg em 33 casos e 2 mg/kg em 8 casos. Com dose de 1,5 mg/kg obtivemos resultados mais constantes do que com 1 mg/kg

como empregamos no início. Com esta dose nunca observamos efeitos colaterais indesejáveis, particularmente efeitos convulsivantes. Com doses inferiores a 1 mg/kg os resultados são inconstantes. Nos recém-natos em que injetamos doxapram na veia umbilical, usamos doses aproximadas de 1 mg/kg.

Os efeitos respiratórios obtidos foram os seguintes:

1 — Efeitos nulos sempre que a depressão respiratória era devida a curarização residual ou a morfínomiméticos.

2 — Efeitos constantemente positivos sempre que a depressão respiratória era devida a narcóticos.

Verificamos, simultaneamente, os efeitos circulatórios do doxapram, tomando como parâmetros os valores da tensão arterial e a frequência cardíaca. Em 36 casos controlados houve subida, tanto da tensão sistólica, como da diastólica em 20 doentes. Em 3, a tensão não sofreu alterações e em 13 houve uma discreta descida. Quiça a descida da tensão arterial verificada nestes últimos casos, corresponde à correção de uma possível hipercapnia. Constatamos também uma subida da frequência cardíaca em 28 casos e uma descida sem significado em 2. Em 5 casos não houve variações. Apreciável, quase sempre, foi a ação do doxapram sobre a profundidade da anestesia e, por conseqüência, sobre o grau de consciência.

O doxapram após um tempo de circulação braço-cérebro produz uma superficialização da anestesia (excluídos os casos em que há curarização ou depressão por morfínomiméticos) que se traduz por sinais de intolerância ao tubo traqueal ou a cânula oro-faríngea, por tosse e muitas vezes pelo abrir dos olhos, por movimentos dos membros e tentativas de falar.

Estes mesmos efeitos se observam quando o doxapram se administra após descurarização pelos anticolíneráxicos após neutralização dos morfínomiméticos pelos seus antagonistas.

Este efeito de superficialização da anestesia algumas vezes é fugaz, mas a maior parte das vezes é persistente se não com a administração de uma dose única de doxapram, quase com certeza com a sua repetição.

COMENTARIOS

Embora seja discutível a validade da aplicação de analépticos no final das anestésias a verdade é que, por vezes, nos encontramos com doentes deprimidos, num plano relativamente profundo da anestesia e sem reflexos. Nem sempre

há salas de recuperação pós-operatória para receber os doentes nessa situação e mesmo quando as há é preferível que os doentes quando lá chegam já tenham reflexos e estejam a acordar. Doutra modo a sobrecarga de trabalho imposta aqueles serviços é desnecessariamente grande.

Podemos dizer que os anestesistas sempre sentiram a necessidade de poder dispor de uma droga capaz de fazer cessar ou atenuar os efeitos dos anestésicos. Tal droga nunca foi posta à nossa disposição, mas justifica-se perfeitamente que se procure encontrá-la.

O cloridrato de doxapram não sendo evidentemente essa droga ideal tem contudo propriedades que nos parecem de real valor e que justificam a sua aplicação.

Em 1967 Li e col. (5) mostraram num trabalho experimental em cães que o doxapram é capaz de estimular o centro respiratório em doses que provocam um aumento mínimo no consumo de O_2 . Isto só não se verifica nos casos de grave acidemia respiratória em que a atitude terapêutica tem que ser outra.

Os ensaios clínicos de Noe e col. (6) de Winnie e Collins (8) e Noe (7) mostraram que com as doses usadas na clínica os efeitos estimulantes respiratórios e a ação anti-efeito narcótico não são acompanhadas por outras ações colaterais que tornem desaconselhável a sua utilização no homem.

Posteriormente um bem documentado trabalho de Constant (4) confirmou as observações dos autores citados atrás.

A análise dos casos em que empregamos o doxapram no fim das anestésias proporciona-nos os seguintes comentários:

1 — O doxapram pode empregar-se com duas finalidades distintas: a) Como teste de diagnóstico de uma apnéia pós-anestésica b) Como terapêutica da depressão anestésica pós-operatória.

Quando, no fim de uma anestesia em que se usam relaxantes musculares o doente está em apnéia ou com grande depressão respiratória é difícil, só com meios clínicos, fazer o diagnóstico da causa da apnéia. A técnica de Churchill-Davidson (1,2,3) de observações da contração muscular à estimulação de um nervo motor é fácil de executar, mas difícil de interpretar. O doxapram é um teste muito mais simples.

Se se injetar doxapram por via venosa a observação da resposta ventilatória pode dar-nos o diagnóstico da causa da apnéia. Se a resposta é negativa a apnéia é devida a uma curarização residual.

Neste caso deve fazer-se imediatamente um anticolinérgico (se o relaxante muscular empregado era do tipo dos

não despolarizantes). Só depois de se ter invertido o efeito bloqueador neuro-muscular é que poderá ter indicação e ser útil injetar doxapram, quando os doentes estejam adormecidos e com sinais de anestesia profunda.

A resposta ao doxapram é também negativa, nos casos de depressão respiratória pelos morfínomiméticos. Nos casos em que a depressão respiratória é devida ao emprego de fentanil (usado como um dos componentes da neurolepto-analgésia) a resposta é sempre negativa. Nestas situações impõe-se o uso de um antagonista do tipo da alil-nor-morfina.

Todavia pode acontecer que embora se corrija assim a depressão respiratória o doente fique deprimido, aparentando um grau profundo de anestesia. Quando nestes casos usamos subsequentemente o doxapram obtemos sempre respostas positivas com rápida recuperação dos reflexos e superficialização da anestesia.

Quando no fim das anestésias os doentes estão num plano profundo de anestesia e deprimidos, pela ação dos narcóticos ou em consequência de hiperventilação por ventilação mecânica, a injeção venosa de doxapram tem um efeito positivo imediato não só sobre o despertar dos doentes, mas também sobre a ventilação. Este efeito é por vezes persistente: os doentes superficializam-se, recobram os reflexos, acordam e passam a ventilar normalmente. Outras vezes após um período de 1 a 2 minutos de hiperventilação e de aparente despertar, os doentes voltam à depressão inicial, embora melhorem o valor da ventilação. Uma segunda dose de doxapram é, quase sempre suficiente para normalizar a situação. Já dissemos que o efeito ventilatório se traduz por um aumento do volume corrente e da frequência respiratória. (*) Vimos várias vezes estes parâmetros pasarem de 300-350 cc e 16-18 movimento por minuto para 450-500 cc e 30 m/m. Outras vezes valores de 200/250 cc e 18-25 passarem para 600 cc e 30-36 m/m. Por vezes o volume corrente desce novamente após uns 2 minutos. Se o volume corrente se fixa a volta de 400 cc não faremos mais nada, mas se tem tendência a descer para valores inferiores injetamos uma segunda dose de doxapram, o que faz com que o volume corrente se estabilize dentro de valores normais.

Podemos em consequência afirmar que as duas ações mais notáveis do doxapram são:

a — Efeito de superficialização da anestesia, provocando o despertar dos doentes, efeito que se pode designar como anti-narcótico.

(*) Os volumes correntes e os volumes minuto foram medidas com o ventilômetro de Wright.

b — Efeito estimulante respiratório.

2 — Ao analisarmos os efeitos obtidos em relação às doses empregadas, verificamos que a dose 1 mg/kg de peso que empregamos em 11 doentes foi relativamente inconstante quanto aos resultados. Doses entre 1 e 1,5 mg/kg dão resultados mais uniformes. A dose usada nos recém-nascidos (veia umbilical) foi de 1 mg/kg.

3 — Com as doses empregadas obtivemos a par de um efeito ventilatório, um efeito circulatório que, embora nem sempre presente, se traduz por uma subida da tensão arterial e da frequência cardíaca. Em 55% dos casos controlados houve subida da tensão arterial igual ou superior a 20 mmHg (em 7 casos a subida da tensão arterial foi da ordem dos 40 mmHg).

A frequência cardíaca também sobe na maior parte das vezes. De um modo geral verificamos que estes efeitos foram sobretudo marcados em doentes que no final das anestésias apresentavam hipotensões. As maiores variações circulatórias pertencem a este grupo, contribuindo o doxapram para fazer aproximar os valores da tensão arterial e pulso dos seus valores pré-operatórios.

Complicações: Podemos dizer que não tivemos nenhuma complicação com o uso do doxapram. Houve uma grávida que vomitou nas primeiras horas após a anestesia com metohexital gota-gota que provavelmente terá sido o agente causador.

Um outro doente teve contrações musculares nos membros, de pouca intensidade e cuja duração não foi além de 2 minutos. Não tivemos qualquer outra complicação nem de ordem geral nem local. Queremos referir ainda dois casos que nos parecem muito curiosos.

Uma doente com 66 anos foi operada de uma ressecção da sigmoideia que se complicou de peritonite ao 8.º dia. Ao 10.º dia o estado da doente agravou-se consideravelmente e a doente, além do mais, teve violentas dores abdominais. Como analgésico foi-lhe administrado 100 mg de petidina, dose excessiva, dado o seu estado. Agravamento rápido com perda da consciência, grande depressão respiratória e hipotensão. Quando vimos a doente uns 30 minutos depois, tinha 6 movimentos respiratórios por minuto e estava cianosada apesar do O₂ nasal. Administramos imediatamente 80 mg de doxapram por via venosa. Normalização da ventilação e rápida subida da tensão arterial. Trinta minutos depois foi possível levar a doente à sala de operações, anestesia-la e fazer-lhe uma laparotomia exploradora e drenagem. Pós-operatório demorado, mas sem acidentes.

O outro caso refere-se a um doente do sexo masculino, de 44 anos que foi submetido a uma laparotomia exploradora com duração de 30 minutos. Anestesia com tiopental, alcurônio (10 mg), N₂O. No fim apnéia que se pensou ser devida a curarização. Neostigmina 1 mg + atropina 0,5 mg que se repete por 3 vezes dada a ineficácia da dose inicial. Observamos o doente nesse momento e, perante a falta de resposta à neostigmina, resolvemos administrar por via venosa 100 mg de doxapram. Há uma resposta positiva imediata, mas fugaz. O doente abre os olhos, tem movimentos das extremidades e inicia movimentos respiratórios, embora de fraca amplitude. Tendo voltado à situação anterior passados 2 a 3 minutos, repete-se a injeção de 100 mg de doxapram, que tem o mesmo efeito fugaz da primeira dose.

No decurso de um exame neurológico com o qual se procurava esclarecer a causa provável da apnéia persistente fêz-se uma punção de cisterna magna para exame do liquor, resolvendo-se então injetar 100 mg de doxapram na própria cisterna. O resultado imediato foi espetacular: o doente despertou, abriu os olhos e retomou os movimentos respiratórios espontâneos, embora com um volume-corrente que nunca foi superior a 150 cc. Este resultado foi contudo fugaz e poucos minutos depois o doente tinha voltado à situação anterior, embora se mantivesse acordado.

Estávamos, portanto, perante um caso de apnéia prolongada que atribuímos à ação do relaxante muscular num doente com terreno anômalo. Tratava-se provavelmente de um caso de "miastenia gravis" que exames posteriores não chegaram a esclarecer.

Em relação ao doxapram este caso teve a particularidade de nos ter permitido fazer a injeção direta na cisterna magna fato que não encontramos descrito na literatura consultada.

É uma via excepcional, mas será uma via possível, sobretudo para os seguidores do método de Lena Stern.

CONCLUSÃO

Em síntese podemos apontar como principais as seguintes características do doxapram:

1.^o — Tem uma ação que se poderá dizer de "despertar" porque provoca uma rápida superficialização da anestesia com recuperação da consciência, chegando os doentes a abrir os olhos, ter movimentos e falar. Por outras palavras: os doentes acordam. Esta reação, em regra, é duradoura.

2.^o — Tem uma ação estimulante respiratória. Esta ação é, muitas vezes, fugaz, mas, passada a fase de hiperventilação

os doentes ficam, em regra, a ventilar dentro de parâmetros normais.

3.^o — Tem um efeito estimulante circulatório discreto.

4.^o — Tem larga margem terapêutica, é bem tolerado localmente e tem efeitos colaterais mínimos.

SUMMARY

ON THE USE OF DOXAPRAM IN ANESTHESIA

Doxapram was used at the end of anesthesia in 52 patients, with the following indications:

1 — as a diagnostic test of apnoea at the end of anesthesia.

2 — as a therapy of post-anesthetic respiratory depression.

The main properties of Doxapram are: anesthesia is lightened and the recovery of conscience is speeded up, stimulates the respiration and to a lesser degree also the circulation. It has a large therapeutic margin with minimal side effects and is locally well tolerated.

REFERÊNCIAS

1. Christie T H e Churchill Davidson H C — The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet* 1:776, 1958.
2. Churchill Davidson H C e Wise R P — Prevention, diagnosis and treatment of prolonged apnoea. *Brit J Anaesth* 32:334, 1960.
3. Churchill Davidson H C — A portable peripheral nerve — Stimulator. *Anesthesiology* 26:224, 1965.
4. Constant J — Le Chlorhydrate de Doxapram dans ses indications en anesthésiologie. Thèse Méd — Dijon, 1969.
5. Li W K, Revero J, Holder B S — Respiratory — stimulating effect of doxapram hydrochloride in drug induced respiratory depression. *Anesth and Analg*, 46:614, 1967.
6. Noe F E, Borrillo N, Greifenstein F E — Use of a new analeptic, doxapram hydrochloride, during general anesthesia and recovery. *Anesth and Analg*, 44:206, 1965.
7. Noe F E — Respiratory stimulation with doxapram hydrochloride during the anesthesia recovery period. *Anesth and Analg*, 45:479, 1966.
8. Winnie A P e Collins V J — The doxapram test: A new technique for differential diagnosis of apnéia. *Anesthesiology*. 26:265, 1965.