

INSTITUTO DE HIGIENE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE HIGIENE E SAUDE PÚBLICA DO ESTADO

DIRETOR: PROF. G. H. DE PAULA SOUZA

BOLETIM N. 74

AÇÃO DA ADRENALINA SOBRE O
QUOCIENTE RESPIRATORIO

POR

BENJAMIN ALVES RIBEIRO

1.º ASSISTENTE

1941

IMPrensa OFICIAL DO ESTADO
SÃO PAULO

ACÇÃO DA ADRENALINA SOBRE O QUOCIENTE RESPIRATORIO

DR. BENJAMIN ALVES RIBEIRO

1.º ASSISTENTE

Não há acordo entre os autores quanto à acção da adrenalina sobre o quociente respiratório (Q. R.). Em conclusão às investigações a que procederam, se uns assinalam a inalterabilidade do quociente, outros, a maioria, afirmam que a relação CO_2/O_2 cresce, sistemática ou predominantemente, após a administração de adrenalina. É o que demonstra uma revisão da literatura.

Fuchs & Roth (1) obtiveram aumento do Q. R. mediante injeção subcutânea de 1,0 mgm. de adrenalina em dois indivíduos normais e um doente de mal de Addison. Em trabalho posterior (2), entretanto, estes autores não conseguiram confirmar seus resultados. Hari (3), administrando adrenalina a cães curarizados, registou, por via de regra, quocientes mais elevados que os obtidos antes da injeção da droga. A quantidade de adrenalina empregada por Hari foi de 0,5-1,0 mgm. por quilo de peso corporal quando por via intraperitoneal, e de 0,1-0,2 mgm. quando por via endovenosa. Segundo Tompkins e colaboradores (4), Bernstein & Falta observaram aumento do Q. R. no homem, após injeção subcutânea de 1,0 mgm. de adrenalina. Quocientes mais elevados que os testemunhos foram observados por Bernstein (5) em seguida à injeção subcutânea de adrenalina em quatro indivíduos portadores de distúrbios patológicos; num cão, alteração alguma do Q. R. foi notada. Lusk & Riche (6) conseguiram elevação do Q. R. num cão mediante administração subcutânea de 1,0 mgm. de adrenalina por quilo de peso corporal. La Franca (7) não obteve alteração do Q. R. no cão, com doses de 0,5 mgm. por quilo. As investigações de Tompkins, Sturgis & Wear, (4) em trinta e quatro indivíduos,

dos quais seis normais, três com hipertiroidismo, e os restantes portadores de eretismo cardíaco, revelaram a tendência frequente do Q. R. a elevar-se, após injeção intramuscular de 0,5 mgm. de adrenalina. Marine & Lenhart (8) observaram aumento do Q. R. do coelho, empregando 0,5 mgm. de adrenalina por quilo subcutaneamente, quer em animais normais, quer em tireoidectomizados. Boothby & Sandiford (9) (10) registaram elevação do Q. R., em seguida à injeção subcutânea de 0,5 mgm. de adrenalina, em trinta e nove experiências, dentre as quarenta e seis realizadas em indivíduos portadores de distúrbios endócrinos diversos. Estes mesmos autores (11) obtiveram idêntico resultado em cães, empregando adrenalina por via endovenosa, em doses equivalentes a seus limites fisiológicos. Elevação do quociente em cães também foi conseguida por Soskin (12), com injeção subcutânea de 1,0 mgm. de adrenalina. Lyman e colaboradores (13), estudando as trocas respiratórias de indivíduos normais e diabéticos, notaram elevação do Q. R. nos primeiros, após injeção de 0,5 mgm. de adrenalina. Cori & Cori (14), administrando adrenalina a ratos, por via subcutânea, na proporção de 0,2 mgm. por quilo de peso, não observaram alteração do Q. R.

Revedo agora resultados de trabalho realizado em 1933, no laboratório de Fisiologia Aplicada, da Escola de Higiene da Universidade de Johns Hopkins, Estados Unidos, em que estudámos a ação de algumas substâncias sobre o metabolismo respiratório, tivemos nossa atenção chamada para as curiosas variações do Q. R., observadas após a administração de adrenalina. Dadas as divergências de resultados a que chegaram outros observadores, como vimos de apontar, julgámos de interesse publicar nossas próprias observações, sobretudo por sugerirem elas nova interpretação dos efeitos da adrenalina sobre o Q. R.

TÉCNICA EXPERIMENTAL — O animal de experiência foi o coelho, escolhido por sua quietude. Servimo-nos de animais jovens, pesando geralmente menos de quilo. Eram eles manuseados com cuidado durante as experiências, de modo a evitar qualquer excitação. Alimentavam-se com "Purina Dog Chow" e, de vez em quando, cenouras e couve. Tinham livre acesso ao alimento exceto nos dias de experiência, em que a comida era removida às oito e meia da manhã. Não tentámos manter os animais em condição post-absortiva no decurso das provas. Louvámos-nos na opinião de Marine e Baumann (15) que, possuindo larga experiência de metabolimetria em coelhos, observam não ser o estado post-absortivo "facil de se conseguir no

coelho. O estômago desse animal requer de quatro a cinco dias para se esvasiar totalmente. Por via de regra, o estômago do coelho nunca se esvasia, nem se lhe interrompe a digestão; ao passo que no cão e no gato dá-se o esvasiamento estomacal dentro de doze horas após a alimentação. Tentar trabalhar com coelhos em estado post-absortivo implica na introdução de condições gravemente anormais”.

O aparelho empregado foi o de Haldane, de circuito aberto (16), com ligeiras modificações. A câmara em que fica o animal, construimo-la com uma campânula de vidro apoiada sobre placa também de vidro, e assegurámos a perfeita juxtaposição das superfícies untando-as com fina camada de vaselina. A abertura superior da campânula era fechada com rolha de borracha, munida de orifícios por onde passavam os tubos de entrada e saída de ar. A capacidade da câmara era de cerca de seis litros, o que não só permitia ao animal acomodar-se confortavelmente no seu interior como, pelo pequeno volume resultante, reduzia ao mínimo ligeiro erro decorrente das variações de temperatura, visto que o animal é pesado dentro da câmara, antes e depois de cada determinação. Planejámos a construção da câmara da maneira por que foi descrita com o duplo fim de torná-la facil de desmontagem e limpeza, e de cômoda adaptação aos pratos duma balança de precisão, onde se faziam as pesagens. Em lugar do ácido sulfúrico, empregado por Haldane como absorvente do vapor d'água, usámos pentóxido de fósforo, sem dúvida ainda mais eficiente. As conexões eram de borracha, cortada tão curta quanto possível. O ar circulava no aparelho por sucção e à razão de cento e trinta litros por hora.

O aparelho de Haldane tem sido empregado por outros investigadores (17) (18) (19) (20), com ótimo resultado. Krogh (21) considera-o de grande precisão, especialmente no estudo do metabolismo de pequenos mamíferos. Não obstante, submetemos nosso aparelho à prova alcoólica, fazendo queimar, no interior da câmara, alcool etílico contido em pequena lampada. Para satisfação nossa, a relação CO_2/O_2 obtida nessa prova igualou 0,665, sustentando pois excelente cotejo com o valor da relação teórica, 0,667.

A duração de cada determinação era de meia hora. Entre uma e outra determinação interpunha-se uma pausa de mais ou menos trinta minutos, aproveitada para pesagem, limpeza e remontagem da câmara.

Empregámos o cloreto de adrenalina, de Parke, Davis & Co., na proporção de 0,2 mgm. por quilo de animal. Partindo

da solução milesimal, juntávamos o necessário de solução fisiológica para perfazer o volume aproximado de 2 cc., que eram injetados subcutaneamente no flanco do animal. Cerca de doze minutos decorriam entre o momento da injeção de adrenalina e o início da determinação seguinte.

RESULTADOS — No Quadro I se encontram os pormenores das determinações e os resultados obtidos em nove experiências distintas.

No Quadro II procurámos contrastar os Q. R. observados antes e após a administração da adrenalina. Na experiência 4, em que se fizeram três determinações de controle antes da injeção de adrenalina, tomámos como quociente de contraste pre-adrenalínico a média dos quocientes observados nessas três determinações. Nas experiências 6, 7 e 9, em que mais de uma determinação foi feita após a administração de adrenalina, o quociente de contraste post-adrenalínico adotado é o observado na determinação imediatamente seguinte à injeção. Aliás a ação modificadora da adrenalina sobre o quociente é mais intensa justamente no período que se segue à administração da droga, como o patenteiam os resultados constantes do Quadro I. Exceção a esta regra é encontrada na experiência 8, em que o maior efeito sobre o quociente se verifica na segunda determinação após a injeção de adrenalina, isto é, um pouco mais tardiamente. Pareceu-nos legítimo tomar, como o fizemos, para quociente de contraste post-adrenalínico, na experiência 8, o valor obtido na segunda determinação.

O Quadro II mostra que, após a administração de adrenalina, houve elevação do quociente em quatro casos e abaixamento em cinco. Mostra ainda que nos casos de elevação os quocientes pre-adrenalínicos eram relativamente baixos, sendo o mais elevado igual a 0,94; e que nos casos de abaixamento, os quocientes pre-adrenalínicos eram relativamente altos, sendo o mais baixo igual a 0,98. A título de curiosidade incluímos no Quadro II o valor médio dos quocientes pre e post-adrenalínicos, nos casos de elevação e abaixamento, e que foram de 0,87 - 0,94 e 1,01 - 0,94.

Se nos fosse permitido apreciar os resultados obtidos nessas experiências em termos de quocientes altos e baixos, diríamos que a adrenalina tende a elevar os quocientes inicialmente baixos e a baixar os inicialmente elevados. Sem dúvida, a validade desta conclusão dependeria de tratamento estatístico mais rigoroso dos dados experimentais. Infelizmente os dados que

QUADRO I

EXPER. N.	DATA	COELHO		DURAÇÃO	CO ₂ , gm.	O ₂ , gm.	Q. R.
		N.	PESO, GM.				
1	27/2	1	1.005	13.48 - 14.18	0,976 Adrenalina	0,804	0,88
				14.52 - 15.22	0,996	0,768	0,94
2	17/3	2	526	10.57 - 11.27	0,712 Adrenalina	0,518	1,00
				12.15 - 12.45	0,565	0,448	0,92
3	17/3	3	442	14.33 - 15.03	0,391 Adrenalina	0,380	0,75
				15.36 - 16.06	0,414	0,373	0,81
4	29/3	4	610	11.18 - 11.48	0,656	0,458	1,04
				14.51 - 15.21	0,669	0,485	1,00
				15.53 - 16.23	0,673 Adrenalina	0,472	1,04
				17.16 - 17.46	0,551	0,441	0,91
5	31/3	4	677	11.13 - 11.43	0,751 Adrenalina	0,540	1,01
				12.26 - 12.56	0,778	0,618	0,92
6	4/4	4	708	11.20 - 11.50	0,724 Adrenalina	0,540	0,98
				12.45 - 13.15	0,688	0,605	0,83
				13.47 - 14.17	0,684	0,542	0,92
				14.52 - 15.22	0,690	0,545	0,92
7	27/3	5	568	12.15 - 12.45	0,480 Adrenalina	0,379	0,92
				14.45 - 15.15	0,553	0,402	1,00
				15.40 - 16.10	0,491	0,385	0,93
8	21/4	6	635	11.42 - 12.12	0,633 Adrenalina	0,443	1,04
				12.51 - 13.21	0,700	0,484	1,05
				13.44 - 14.14	0,621	0,481	0,94
				14.38 - 15.08	0,600	0,447	0,98
				15.29 - 15.59	0,578	0,417	1,01
9	25/4	6	689	12.43 - 13.13	0,606 Adrenalina	0,469	0,94
				13.57 - 14.27	0,605	0,439	1,00
				14.51 - 15.21	0,670	0,518	0,94
				15.43 - 16.13	0,600	0,465	0,94
				16.36 - 17.06	0,631	0,489	0,94

QUADRO II

EXPER. N.	Q. R.			EXPER. N.	Q. R.		
	Pre-adrenal.	Post-adrenal.	Difer.		Pre-adrenal.	Post-adrenal.	Difer.
1	0,88	0,94	+ 0,06	2	1,00	0,92	— 0,08
3	0,75	0,81	+ 0,06	4	1,03	0,91	— 0,12
7	0,92	1,00	+ 0,08	5	1,01	0,92	— 0,09
9	0,94	1,00	+ 0,06	6	0,98	0,83	— 0,15
				8	1,04	0,94	— 0,10
Média	0,87	0,94	+ 0,07	Média	1,01	0,90	— 0,11

possuimos são algo escassos e não justificam, a nosso ver, tal tratamento. Todavia, quem tem alguma familiaridade com determinações de metabolismo energético, não pode deixar de acusar o sentido e a magnitude das alterações observadas, nem furtar-se à impressão de que essas alterações sejam estatisticamente significativas.

COMENTÁRIO — Na introdução ao presente trabalho assinalamos que, estudando a ação da adrenalina sobre Q. R., alguns autores verificaram a inalterabilidade do quociente, enquanto que outros, a maioria, observaram o aumento sistemático ou predominante da relação CO_2/O_2 . Doutro lado, os resultados por nós obtidos parecem demonstrar a possibilidade de dupla ação da adrenalina sobre o Q. R. — elevação ou abaixamento, segundo o nível prévio em que se encontre o quociente. Seria pois de grande interesse analisar os dados experimentais registados pelos investigadores que nos precederam a-fim-de observar com que quocientes teriam eles trabalhado. Foi o que fizemos em relação às publicações que consignavam os protocolos de experiência, e da análise procedida apresentamos a seguir breve relato.

Nos três casos de elevação do Q. R. observados por Fuchs & Roth (1), os quocientes pre-adrenálicos foram de 0,76 e 0,85 em indivíduos normais, e de 0,87 num doente de mal de

Addison. A alteração do quociente, num dos indivíduos normais, parece entretanto duvidosa.

Hari (3), empregando a via intraperitoneal, obteve 5 casos de elevação e 1 duvidoso. O quociente médio pre-adrenalínico daqueles foi de 0,82, e a amplitude de variação de 0,78-0,88. Dos 7 casos em que a via empregada foi a endovenosa, 6 foram de elevação e 1 de abaixamento. Os casos de elevação apresentaram um quociente médio pre-adrenalínico de 0,84, com uma amplitude de variação de 0,80-0,87. No único caso de abaixamento o quociente pre-adrenalínico foi de 1,00.

Das 5 experiências realizadas por Bernstein (5), o quociente se elevou em 4, e não se alterou em 1. Nos casos de elevação o quociente médio pre-adrenalínico foi de 0,76, e a amplitude de variação de 0,72-0,80. O quociente inalterado foi de 0,78. Quanto à experiência no cão, o quociente pre-adrenalínico foi de 0,74 e não variou.

Lusk & Riche (6) obtiveram, num cão, elevação de quociente pre-adrenalínico de 0,77.

Tompkins e colaboradores (4), em 34 casos, registaram 26 de elevação, 6 de abaixamento, 1 de inalterabilidade e 1 caso duvidoso. Os quocientes pre-adrenalínicos, nos 26 casos de elevação, variaram entre 0,75 e 0,87, tendo por média 0,81. Em 5 dos casos de abaixamento, os quocientes pre-adrenalínicos variaram entre 0,81 e 0,87, tendo por média 0,83; no outro caso de abaixamento o quociente pre-adrenalínico foi de 1,08. O quociente que não se alterou foi de 0,71.

Nos 46 casos estudados por Boothby & Sandiford (9) (10) o Q. R. se elevou em 39, caiu em 6, e manteve-se em 1. Em 38 dos casos de elevação a média dos quocientes pre-adrenalínicos foi de 0,78, e a amplitude de variação foi de 0,65-0,93; e no outro caso de elevação o quociente pre-adrenalínico foi de 1,06. Nos 6 casos de abaixamento, o quociente médio pre-adrenalínico foi de 0,85, e a amplitude de variação de 0,82-0,90. O quociente inalterado foi de 0,84.

Marine & Lenhart (8), trabalhando com coelhos normais, obtiveram elevação em 7 casos, com quociente pre-adrenalínico médio de 0,80 e amplitude de variação de 0,76-0,84. Com coelhos tiroidectomizados, observaram, em 11 casos, 8 de elevação e 3 duvidosos. Em 7 dos 8 casos de elevação, o quociente médio pre-adrenalínico foi de 0,84, e a amplitude de variação 0,72-0,94; no outro caso de elevação a série

de quocientes registados foi 1,00, 1,03, 1,06 e 1,04, sendo os dois primeiros pre-adrenalínicos, e post-adrenalínicos os seguintes.

Soskin (12), trabalhando com cães normais, obteve 4 casos de elevação em que o quociente médio pre-adrenalínico foi de 0,78, e a amplitude de variação de 0,70 - 0,92.

Quanto aos dois trabalhos em que não foi observada qualquer alteração do Q. R. após a administração de adrenalina, certificámos que num deles, o de La Franca (7), em que se empregaram cães, o quociente pre-adrenalínico médio foi de 0,72; e no outro, o de Cori & Cori (14), em ratos, o foi de 0,71.

Da análise que aí fica, pondo de parte os poucos casos de invariabilidade e duvidosos, apura-se que, num total de 102 casos de elevação do Q. R. após a administração de adrenalina, os quocientes pre-adrenalínicos são relativamente baixos em 100 deles. Quanto aos casos de abaixamento, num total de 13, os quocientes pre-adrenalínicos são relativamente elevados em apenas 2.

Talvez seja ainda mais correto resumir essa análise nos seguintes termos: num total de 111 casos de quocientes pre-adrenalínicos baixos, houve elevação do Q. R. em 100; e num total de 4 casos de quocientes pre-adrenalínicos elevados, houve abaixamento em 2.

De qualquer maneira, os resultados dessa apuração apoiam um dos aspectos da interpretação sugerida por nossos próprios dados, ou seja, que a adrenalina eleva quocientes baixos. Quanto ao outro aspecto, o do abaixamento de quocientes elevados, a confirmação é parcial.

A elevação do Q. R., até aqui predominantemente obtida pela maioria dos investigadores, tem sido atribuída, salvo algumas opiniões discrepantes, à mobilização de açúcar e consequente aumento da combustão de hidratos de carbono. De fato, um dos mais conhecidos efeitos da adrenalina é a hiperglicemia. Se a hipótese de dupla ação sobre o Q. R., sugerida por nossos resultados, fôr correta, não seria o caso de se atribuir à adrenalina ação reguladora do metabolismo dos hidratos de carbono, ao invés de simplesmente excitadora?

RESUMO

A administração subcutânea a coelhos de 0,2 mgm. de cloreto de adrenalina por quilo, teve duplo efeito sobre o quociente respiratório: elevação de quocientes de 0,94 e menos, em

cinco casos; e abaixamento de quocientes de 0,98 e mais, em quatro casos.

SUMMARY

Subcutaneous administration of 0.2 mgm. of adrenalin chlorid per kilo to rabbits had double effect on the respiratory quotient: rise of quotients of 0.94 and less, in five cases; and drop of quotients of 0.98 and more, in four cases.

BIBLIOGRAFIA

1. Fuchs & Roth: *Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap.*, 10, 187, 1912.
 2. Fuchs & Roth: *Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap.*, 14, 54, 1913.
 3. Hari: *Biochem. Zeitschr.*, 38, 23, 1912.
 4. Tompàins, Sturgis & Wearn: *Arch. Int. Med.*, 24, 269, 1919.
 5. Bernstein: *Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap.*, 15, 86, 1914.
 6. Lusk & Riche: *Arch. Int. Med.*, 13, 673, 1914.
 7. La Franca: *Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap.*, 6, 1, 1908.
 8. Marine & Lenhart: *Am. Jour. Physiol.*, 54, 248, 1920.
 9. Boothby & Sandiford: *Am. Jour. Physiol.*, 51, 200, 1920.
 10. Sandiford: *Am. Jour. Physiol.*, 51, 407, 1920.
 11. Boothby & Sandiford: *Am. Jour. Physiol.*, 66, 93, 1923.
 12. Soskin: *Am. Jour. Physiol.*, 83, 162, 1927.
 13. Lyman, Nicholls & McCann: *Jour. Pharm. and Exper. Ther.*, 21, 343, 1923.
 14. Cori & Cori: *Jour. Biol. Chem.*, 79, 309, 1928.
 15. Marine & Baumann: *Jour. Metabol. Res.*, 2, 1, 1922.
 16. Haldane: *Jour. Physiol.*, 13, 419, 1892.
 17. Hauri & Ascher: *Biochem. Zeitschr.*, 98, 1, 1919.
 18. Fridericia: *Biochem. Zeitschr.*, 54, 92, 1913.
 19. Marine: *Jour. Metabol. Res.*, 2, 29, 1922.
 20. Marine et al.: *Jour. Metabol. Res.*, 2, 329, 1922.
 21. Krogh: "The Respiratory Exchange of Animals and Man", Longmans Green, Londres, 1916, p. 33.
-