

## **EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO POLIVINILPIRROLIDONA-DIGITALIS SOBRE A MECÂNICA RESPIRATÓRIA E PRESSÃO ARTERIAL DO CÃO**

GABRIEL DE CARVALHO MAUGÉ \* e  
DOMINGOS VALENTE \*\*

### RESUMO

1. Em cães foram administrados "subtosan", polivinilpirrolidona (P.V.P.) e "poliso-sal".
2. Os efeitos provocados por esses medicamentos sobre a pressão arterial e sobre os movimentos respiratórios foram observados.
3. Foram também estudados os efeitos dessas substâncias quando associadas ao digaleno.
4. Essa associação medicamentosa causa em cães diminuição da frequência e da amplitude respiratória.
5. Há variabilidade individual, quanto à amplitude da queda da pressão arterial, provocada por essa associação.
6. Esta associação medicamentosa parece deprimir o centro respiratório.

### EFFECTS OF AN ASSOCIATION POLYVINYLPIRROLIDON-DIGALEN ON THE RESPIRATORY MECHANISM AND BLOOD PRESSURE OF THE DOG

### SUMMARY

1. "Subtosan", polyvinylpyrrolidon (P.V.P.) and "poliso-sal" were administered to male and female adults dogs.
2. The effects produced by these substances on the arterial pressure and the respiratory movements were observed.
3. The effects of the substances when associated to digalen were also observed.
4. The drug association causes in dogs a slowing down of both respiratory amplitude and frequency.
5. The observed fell in arterial pressure varies individually.
6. The medical association depresses the respiratory center.

---

\* Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

\*\* Departamento de Fisiologia Geral do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo.

## I — INTRODUÇÃO

A perda de pressão oncótica ou de líquido circulante quer por hemorragia ou transudato exige pronta ministração de plasma ou salinas substitutivas. Bayliss (1919) foi o primeiro a empregar tais substituintes do plasma sanguíneo, usando goma arábica a 6%, em soluto fisiológico, a qual confere pressão oncótica e é retida por mais tempo no sangue circulante. Logo em seguida os pesquisadores verificaram que a goma arábica não era inócua, podendo até ocasionar a morte (Mannix, 1947). Outras substâncias foram posteriormente usadas como dextran e polivinilpirrolidona (P V.P.), soro de cavalo e substâncias “anafilatónicas”

Tais substâncias, porém, como se sabe, podem provocar em grau mais ou menos variado, liberação de histamina na corrente circulante, como demonstraram Edlung *et al.* (1952) com dextrana em ratos, Halpern & Briot (1953) no cão, Feldeberg & Schachten (1952) com soro de cavalos injetados em gatos e Rocha e Silva (1956) com anafilatoxinas.

Atualmente as substâncias mais usadas para esse fim são sintéticas. Os alemães sintetizaram o P V.P na década de 30 transformando-o em uma grande arma terapêutica. O P V.P é um produto de condensação de acetileno com a N-Vinilpirrolidona cujo peso molecular varia entre 25.000 a 90.000 (Hecht e Wesse, 1943). Estes pesquisadores usaram em terapêutica o P V.P a 3,5% em solução salina com o nome de “plasmosan” e realçaram também o seu emprego efetivo na clínica. O “plasmosan” foi minuciosamente estudado por Thrower (1951) no que se refere à taxa de eliminação do P V.P pelo organismo, usando métodos colorimétricos, seus efeitos sobre o volume sanguíneo circulante e a melhor indicação terapêutica.

Muitos outros trabalhos foram feitos, relacionados com a intensidade de sua ação com outros medicamentos ou a interferência do mesmo no metabolismo (Moss *et al.*, 1952). Hanna (1959) verificou que P V.P em líquido de Locke, experimentado em corações isolados de coelhos, perfundidos pela técnica de Langendorf, causa um aumento inicial do fluxo coronário, podendo atuar em associação com drogas vaso-dilatadoras, as quais, normalmente, não agem sobre a coronária. Locatelli (1959) verificou que havia um retardo na eliminação do Azul de Evans em animais que foram injetados previamente com polivinilpirrolidona.

No presente trabalho pretendemos demonstrar o efeito do “subtosan”, “poliso-sal” e P V.P puro, associando-os à digitalis. Relacionamos seus efeitos com a pressão arterial e sobre a mecânica respiratória em cães. Agradecemos a colaboração da Dra. Sati Umiji na parte experimental.

## II — MATERIAL E MÉTODOS

### A — *Teste biológico*

Cães de ambos os sexos, sem raça definida, de 4 a 16 quilos, foram anestesiados com “Nembutal” por via endovenosa. Registrou-se a pressão arterial pelo processo manométrico e ao mesmo tempo os movimentos respiratórios por meio de um tambor inscridor de Marey conectado à traquéia. A veia safena externa foi preferida para administrar as diversas drogas.

### B — *Substâncias usadas*

Anestésico:etil-1-metil-butil barbiturato de sódio (“Nembutal”), Abbot, em cápsulas de 0,1 g empregado em solução a 3% em água destilada e na dose de 1 ml por quilo de peso; “Poliso-sal” (Rhodia) que é uma solução eletrolítica balanceada idêntica ao “Subtosan” em relação à sua parte salina, não possuindo entretanto P V.P., ministrado na dose de 4 ml por quilo de peso corporal; P V.P (polivinilpirrolidona pura) gentilmente cedido pela Cia. Rhodia utilizado em solução a 3,5% em soluto fisiológico; Digalene “Roche” contendo a totalidade dos glicosídeos ativos da *Digitalis purpurea* e sol. de Digitoxina (1:1.000) da Merck.

## III — PARTE EXPERIMENTAL

Servimo-nos de 45 cães divididos em três grupos, injetando nos do primeiro grupo, o “subtosan”, nos do segundo o polivinilpirrolidona (P V.P ) e nos do último grupo o “poliso-sal” Considerou-se também o fator tempo, para verificar a ação residual do P V.P

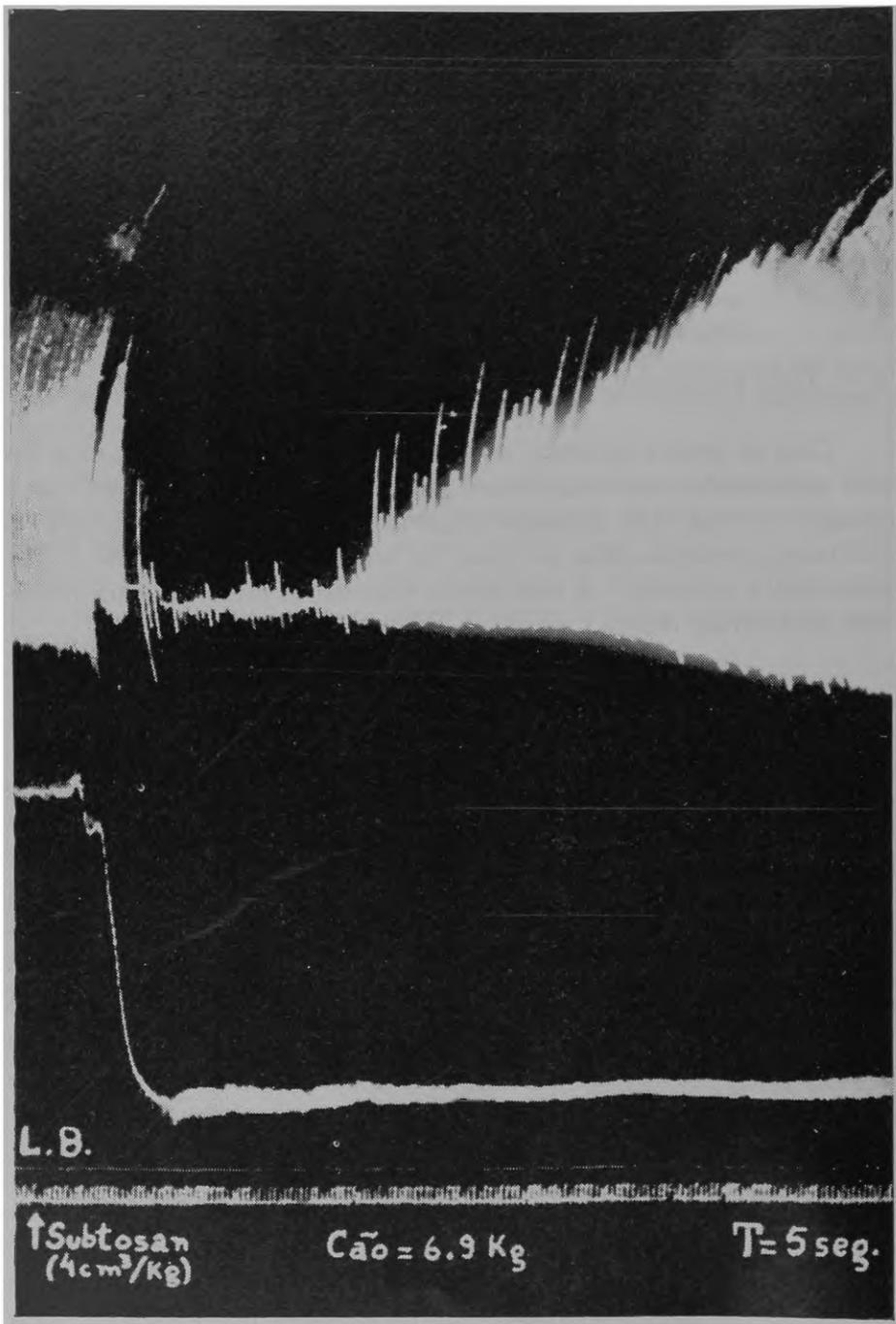


Gráfico n.º 1 — Ação do "subtosan", em cães anestesiados, sobre a pressão arterial e sobre os movimentos respiratórios.

### 1.º grupo — Efeitos do “subtosan”

Registrados os movimentos respiratórios e a pressão arterial em dado momento injetou-se o “subtosan” (4 ml/kg). Imediatamente houve queda da pressão arterial em níveis de choque e concomitante período de apnéia, a qual desaparece gradativamente sobrevindo aumento da amplitude e frequência respiratória. Não obstante, a pressão arterial continua muito baixa em nível de choque. No gráfico n.º 1 observam-se os resultados obtidos com um cão de 6,9 quilos.

A administração por via venosa do “subtosan” (4 ml/kg) em cães não anestesiados, provoca, 10 minutos após, violentos pruridos abdominais e nasais de 10 a 20 minutos de duração. Os animais apresentam, também, ao mesmo tempo, dispnéia, vômitos, pulso filante e, após 20 minutos defecaram, apresentando tenesmo retal e em seguida prostração. Somente 1 a 2 horas depois é que se iniciou o restabeleci-

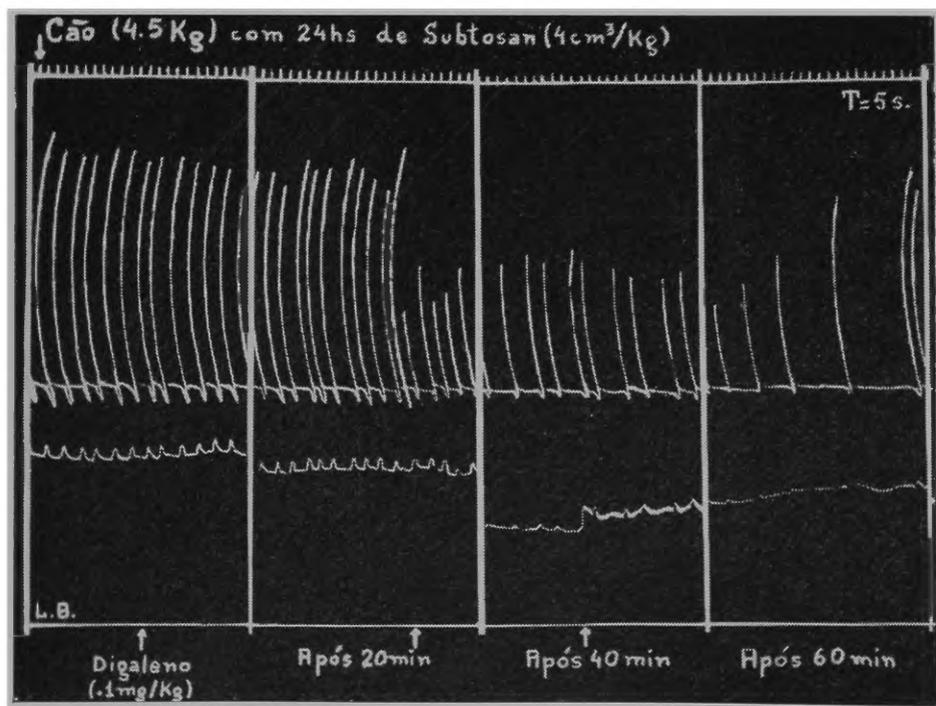


Gráfico n.º 2 — Ação do digaleno (0,1 mg/kg) em cães aos quais foram ministrados previamente (24 hs.) “subtosan” (4 ml/kg).

mento progressivo, observando-se a recuperação 24 horas após. Por vezes apareceram fezes sanguinolentas. Em tais condições, i.é, depois de recuperados foram os cães anestesiados e submetidos ao registro de pressão arterial e respiratória as quais nada apresentaram digno de nota. Ao receberem, porém, a digitalis (0,1 mg/kg) houve, após 20 minutos ligeira queda da pressão arterial e a respiração tornou-se bastante irregular. Após 40 minutos de administração da *digitalis* (gráfico n.º 2), os movimentos respiratórios ainda eram irregulares e de amplitude diminuída. Após 60 minutos, como se pode notar no mesmo gráfico, ainda há uma diminuição da frequência respiratória e oscilação da amplitude.

Outros experimentos foram realizados com “subtosan” a fim de comprovar a sua ação residual. Utilizamos cães em que o “subtosan”

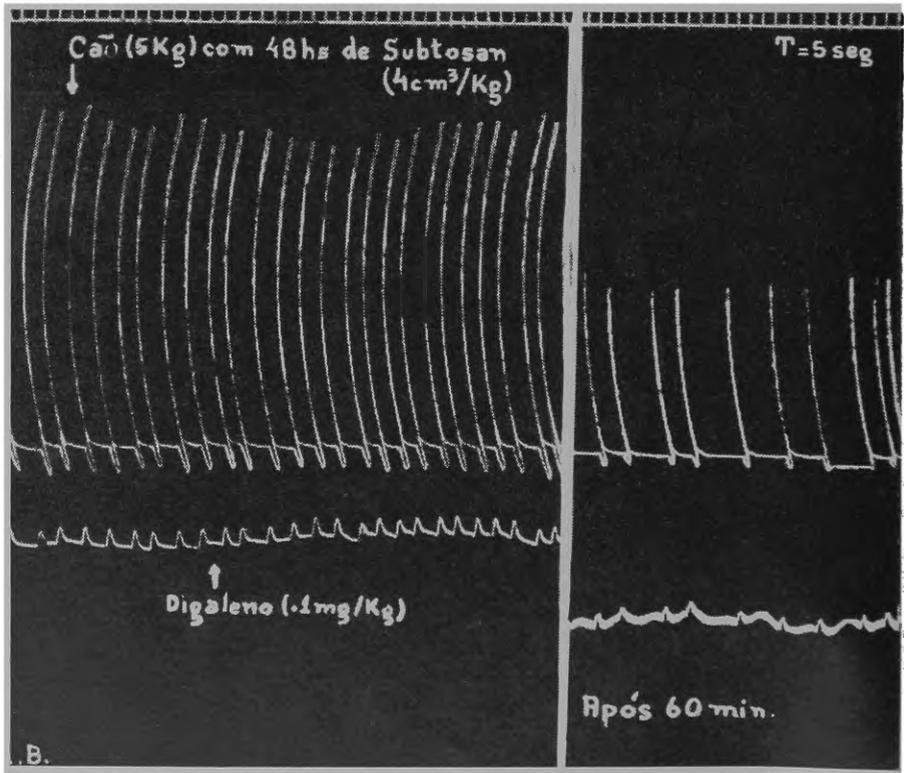


Gráfico n.º 3 — Ação do digaleno (0,1 mg/kg) em cão, previamente (48 hs.) ministrado “subtosan” (4 ml/kg).

foi injetado 48 horas (gráfico n.º 3) e 72 horas (gráfico n.º 4) antes da ministração da digitalis. No de 48 horas, a frequência dos movimentos respiratórios era irregular, ocorrendo bradipnéia e a amplitude respiratória diminuída, havendo, também, queda da pressão arterial com amplitude variando segundo o animal.

Somente 72 horas após a injeção do "subtosan" a digitalis induz uma frequência respiratória ligeiramente diminuída com amplitude respiratória bastante reduzida. As oscilações da pressão arterial são menores (gráfico n.º 4).

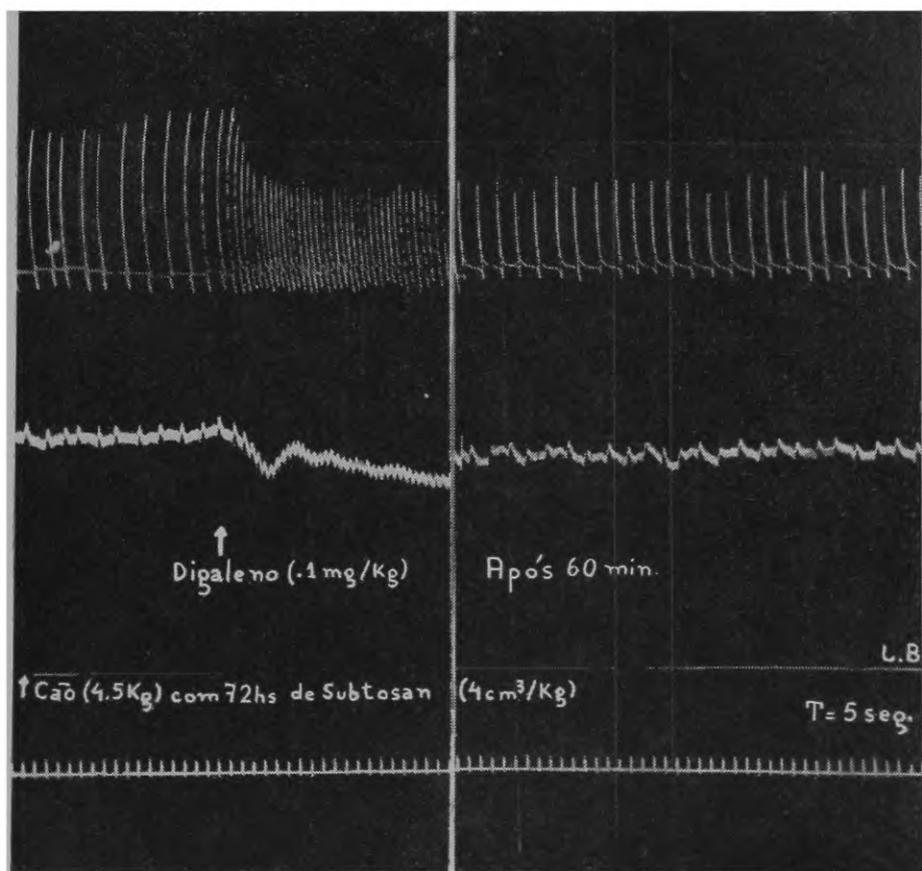


Gráfico n.º 4 — Digaleno ministrado 72 horas após o "subtosan".

## 2.º grupo — Efeitos dos P.V.P.

Empregou-se o P V.P a 3,5% em soluto fisiológico a fim de se eliminar a interferência da solução salina que se achava junto ao P V.P no “subtosan” O P V.P ministrado na proporção de 4 ml/kg em animais anestesiados produziu os efeitos já descritos por Halpern & Briot (1953), i.é, queda profunda e contínua da pressão arterial. Nos nossos animais, por ex., essa queda chegou a níveis de choque, com diminuição gradativa da amplitude respiratória em curto espaço de tempo.

Nos mesmos cães, a digitalis foi ministrada 24 horas após a injeção do P V.P em soluto fisiológico (gráfico n.º 5). 60 minutos após, houve marcada diminuição da frequência e amplitude respiratória.

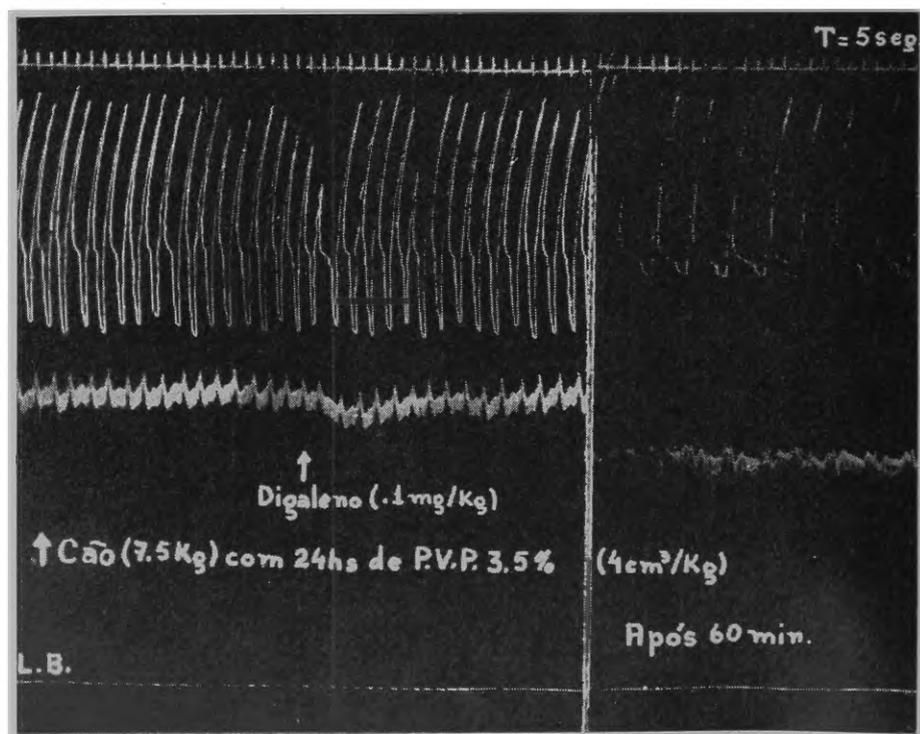


Gráfico n.º 5 — Ação do Digaleno em cão tratado 24 hs. antes com P.V.P a 3,5%.

No gráfico n.º 6 em que o P V.P é injetado 72 horas antes da Digitalis notamos após 60 minutos uma diminuição da amplitude respiratória com aumento da frequência e ligeira queda da pressão arterial.

3.º grupo — Efeitos do “Poliso-sal”

Em animais anestesiados, ministramos o “poliso-sal” na dose de 4 ml por quilo de peso. Os cães apresentaram um aumento na amplitude e diminuição de frequência respiratória que normalizou-se em aproximadamente 15 minutos; ministramos então o “Digaleno” 0,1 ml

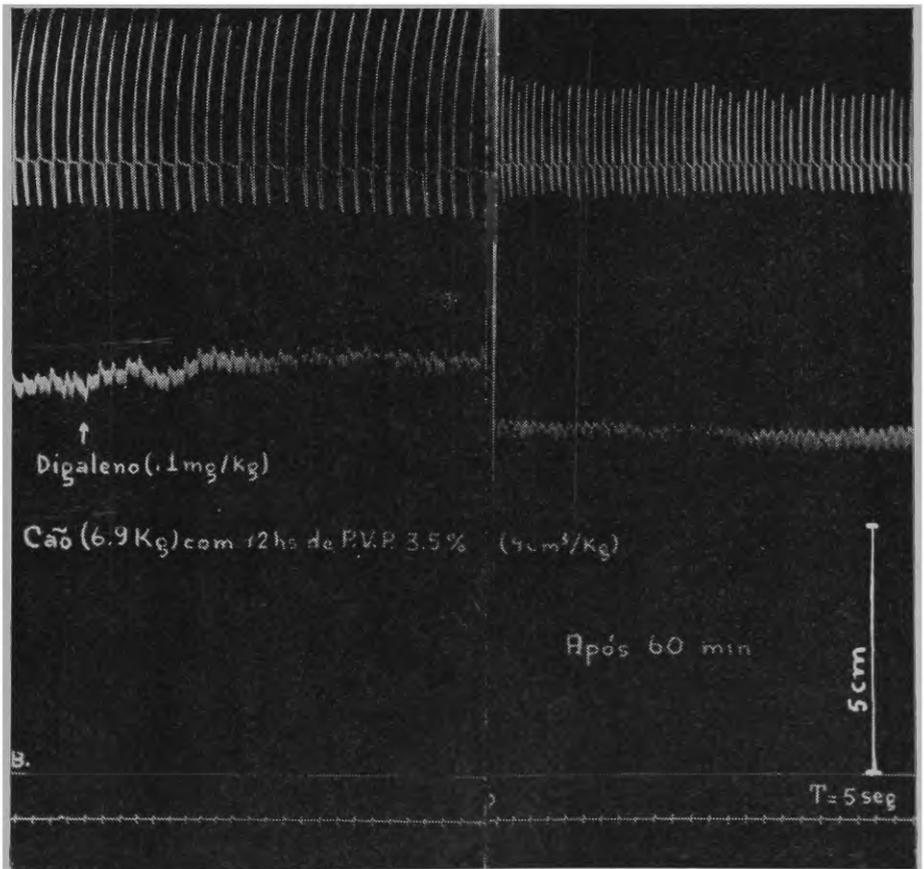


Gráfico n.º 6 — Cão no qual foi ministrado P V.P a 3,5% em soluto fisiológico e 72 horas após ministrado digaleno.

por quilo de peso. Decorridos 60 minutos, observamos um ligeiro aumento da pressão arterial e uma queda de amplitude respiratória com pequeno aumento da frequência. Esta diminuição da amplitude respiratória foi menor que as observadas nos grupos 1 e 2 (gráfico n.º 7).

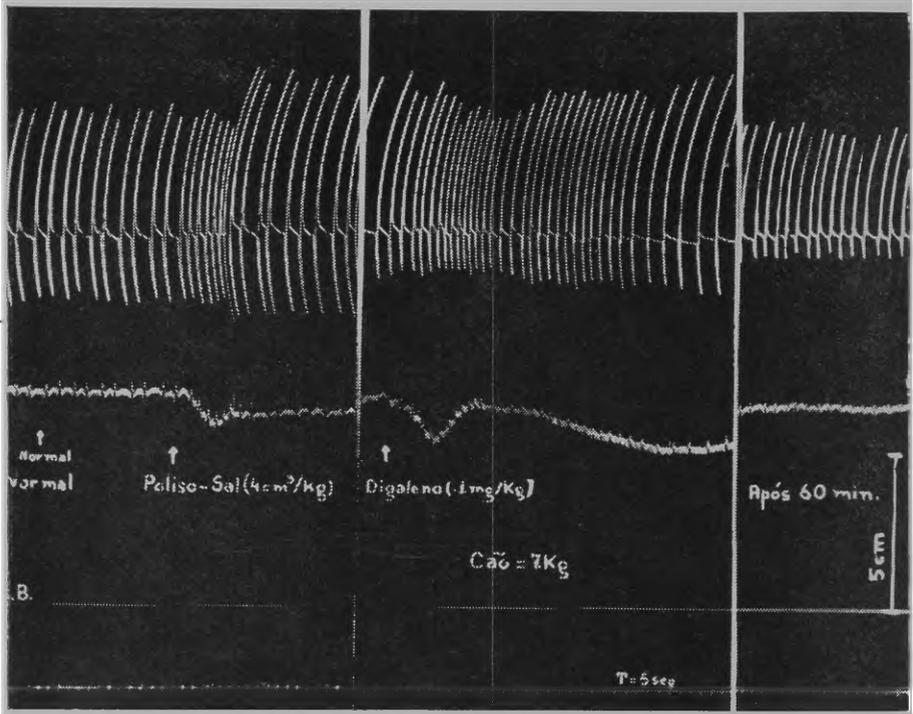


Gráfico n.º 7 — Ação medicamentosa “poliso-sal” x digaleno em cães anestesiados. Registros da pressão arterial e dos movimentos respiratórios.

## DISCUSSÃO

Quando se administrou “subtosan” ou “polivinilpirrolidona” (P V.P ) em solução fisiológica a 3,5%, os cães apresentam todos, na sua plenitude, os sistemas descritos por Halpern (1956), na chamada “canine reaction” Vinte e quatro horas após a ministração do “subtosan” ou P V.P., os cães aparentemente se restabeleceram. Em se considerando os trabalhos de vários autores como o de Fioretti

(1959), que observou em ratos a diminuição da fosfatase alcalina “in vivo” e muito pouco “in vitro”, ao passo que a fosfatase ácida era pouco aumentada “in vivo”, porém muito “in vitro”, e o trabalho de Bergamaschi (1959) que demonstrou a elevação da histaminemia durante vários dias, coincidindo com a permanência de P V.P no meio circulante, podemos concluir que essa substância provoca outras reações além das que induzem à chamada “canine reaction”

O fato de mesmo após 72 horas a administração de P V.P em soluto fisiológico ou do “subtosan”, o “Digaleno” ainda induzir depressão respiratória é explicado pelos resultados obtidos por Bergamaschi (1959) que demonstrou que o P.V.P permanece no meio circulante de 100 a 144 horas. Fine (1952) trabalhando com P V.P marcado com carbono radioativo demonstrou que essa substância é retida até 110 dias, no espaço intercelular.

Observamos que uma solução de P V.P a 3,5% em soluto fisiológico também acarreta os mesmos efeitos obtidos pelo “subtosan” com a única diferença que este último apresenta ações mais acentuadas com referência aos movimentos respiratórios.

Isto se explica, entretanto, pelos resultados obtidos com “poliso-sal” o qual não é inteiramente inativo, uma vez que induz a uma redução na amplitude respiratória quando associado do “Digaleno”, compensada pelo aumento da frequência.

A ação excitante do sistema nervoso central induzida pelos glicosídeos digitálicos foi acuradamente revista por Barison & Wang (1953), Gold & col. (1947) e Modell & col. (1948) trabalhando com gatos, camundongos, esquilos vermelhos e com homem.

No presente trabalho fica demonstrada a ação depressiva do “Digaleno” quando em associação com o P V.P., “subtosan” e mesmo do “poliso-sal”, principalmente sobre a amplitude e frequência respiratória e menor sobre a pressão arterial.

A ação do Digaleno foi confirmada quando do uso de Digitoxina (1:1.000) que é o glicosídeo mais ativo da Digitalis.

Concluimos que essas substâncias quando associadas parecem inverter a ação excitante no sistema nervoso que o “Digaleno” possui.

## B I B L I O G R A F I A

1. BARISON, H. L. & WANG, S. C. (1953) — *Pharmacol. Rev.*, **5**:193.
2. BAYLISS, M. (1919) — *Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun.* 25, Londres.
3. BERGAMASCHI, M. (1959) — *Sperimentale*, **109**(3):347-358.
4. EDLUNG, T.; LOFGREEN, B. & VALI, L. (1952) — *Nature*, **170**:125.
5. FELDBERG, W. & SCHACHTER, M. (1952) — *J. Physiol.* **118**:124.
6. FINE, J. (1952) — *Nat. Rev. Counc. Intern. Report.* 4.
7. FIORETTI, C. (1959) — *Sperimentale*, **109**(3):359-365.
8. GOLD, H.; MODELL, W.; ATKELL, M.; BENTON, J. G. & COTLOVE, E. W. (1947) — *J. Phar. Exp. Therap.* **91**:15.
9. HALPERN, B. N. (1956) — *Histamine. Ciba Found.* 92-123.
10. HALPERN, B. N. & BRIOT, N. (1953) — *C. R. Soc. Biol. Paris*, **147**:643.
11. HANNA, C. (1959) — *Arch. Instr. Pharmacodyn.*, **110**(3-4):305-310.
12. HECHT, V. G. & WEESE, H. (1943) — *Münch. Med. Wischr.* **90**:11.
13. LOCATELLI, L. (1959) — *Sperimentale*, **109**(3):833-841.
14. MANNIX, A. (1947) — *Brooklyn Hosp. J.*, **5**:200-223.
15. MODELL, W.; KWIT, N. T.; DAYRIT, C.; SHANE, S. J. & GOLD, H. (1948) — *Fed. Proc.*, **7**.
16. MOSS, J. N.; BRENDEL, R. & BELLER, J. M. (1952) — *Amer. J. Pharm.*, **124**(4):94-97.
17. ROCHA E SILVA, M. (1956) — *Histamine. Ciba Found. Symp.* 124-138.
18. THROWER, W. R. & CAMPBELL, H. (1951) — *The Lancet*, May, pp. 1056.