

Ação inibidora do gás carbônico nas convulsões experimentais

- I — Experiencias em coelhos com convulsões estricninas
- II — Experiencias em cães com convulsões pela excitação química da cortex cerebral

por

H. Moussatché

(Da Divisão de Fisiologia do Instituto Oswaldo Cruz)

A inalação de gás carbonico em concentrações adequadas modifica o curso das convulsões. Tem sido descritas tanto ações reforçadoras como impeditas deste gás sobre as convulsões. Experimentalmente e clinicamente são numerosos os estudos descrevendo as ações acima assinaladas.

Brown-Sequard foi dos primeiros, já nos meados do século passado, a estudar a ação inibidora que o gás exercia sobre as convulsões produzidas em cobaias com medula seccionada (1). Fazendo passar um jacto de gás de suficiente intensidade, logo no inicio em que as convulsões eram provocadas, notou Brown-Sequard que elas se detinham e admitiu que a ação inibidora se fizesse pela irritação que o anidrido carbonico exercia sobre as terminações nervosas sensitivas do laringe, traquéia, etc., ocasionando um reflexo inibidor. Rosenthal, anteriormente, tinha assinalado também uma ação inibidora de uma corrente de oxigenio, nas convulsões estricnicas. Explicou esse efeito por uma superoxigenação do sangue. Para Brown-Sequard, porém, o oxigenio como o gás carbonico, agiam pela excitação das terminações sensitivas das vias aereas superiores.

As conclusões de Brown-Sequard baseiam-se nas seguintes experiencias: I) A ação inibidora desaparece pela secção dos vagos ou da medula acima da origem dos frenicos. II) Fazendo passar um jacto de gás carbonico da traquéia para as narinas, também havia inibição das convulsões. Seus resultados não lhe deixaram duvidas do mecanismo reflexo da inibição exercida pela corrente de gás. Era um caso particular de outras ações inibidoras reflexas tão bem estudadas por este autor (2). Aos trabalhos de Brown-Se-

quard seguiram-se outros confirmando a ação impediante do gás carbonico nas convulsões. Winterstein em rãs (3) e Ryan e Guthrie (4) em gatos com convulsões estriçnicas, suprimiram-as fazendo estes animais inalarem o referido gás. Na epilepsia humana, o gás carbonico só foi experimentado em época relativamente recente, depois da introdução da prova da hiperpnéa por Foerster (5) e Rosett (6) no diagnostico da epilepsia. As primeiras observações foram feitas por Lennox (7) em um epileptico que respirava o próprio ar expirado, isto é, inalava uma atmosfera com porcentagem crescente de gás carbonico e decrescente de oxigenio; observou neste paciente uma ação sedativa sôbre as crises convulsivas frequentes que o doente apresentava. Também observou que a prova da hiperpnéa era negativa quando se adicionava gás carbônico ao ar inspirado. Fog e Schmidt (8) confirmaram esses resultados, impedindo a aparição de convulsões em epilepticos que respiram ar contendo 5 a 15% por cento de gás carbonico.

Em periodo mais recente, a ação dos gás carbonico sôbre os centros nervosos tem sido abordado mais intensivamente e sob varios aspectos experimentais. M. Ozorio de Almeida (9) obteve inibição das convulsões por resfriamento brusco da medula espinhal da rã, fazendo estas respirarem previamente misturas de ar contendo 20 por cento de gás carbonico. Gellhorn e colaboradores (10, 11) também estudaram a ação inibidora do gás carbonico nas convulsões provocadas por diversas substancias quimicas (estricnina, coaramirtina, picrotoxina) e investigando o mecanismo desta inibição que eles supõem se fazer atravez reflexos inibidores que partem dos seios carotidianos e arco aortico.

Em campos correlatos, verificando a influencia que o gás carbônico exerce sôbre os potenciais eletricos da cortex cerebral, ou nas respostas motoras ás excitações de diversos segmentos do sistema nervoso central, os estudos feitos realatam para o CO² ora ações excitantes, ora inibidoras, dependendo da concentração do gás e do fenomeno estudado. King, Garrey e Bryan (12) mostraram que o gás carbonico inibe o reflexo patelar e isto foi confirmado por varios outros autores. Sobre os potencias corticais ha grande número de trabalhos. Recentemente, Gellhorn e Heymans (13) estudaram novamente a questão, discriminando a ação que o gás carbonico exerce sôbre os potencias normais da cortex cerebral e sôbre os potencias convulsivos, provocados pela estriçnina. (1) Não nos deteremos mais extensamente sôbre a abundante literatura existente no assunto. No decorrer do trabalho voltaremos ao dados bibliográficos que mais interessarem.

Este trabalho relata os resultados de nossas experiencias empregando o gás carbonico como inibidor das convulsões em coelhos intoxicados com a estriçnina e nas crises convulsivas epileptiformes provocadas em cães pela excitação química da cortex cerebral. Também estudamos a influencia dos reflexos partindo do seio carotidiano e vagos na inibição das convulsões pelo gás carbônico.

EXPERIENCIAS EM COELHOS — Nestas experiências nós nos propusemos reverificar a importância da excitação pelo gás carbonico das vias aereas superiores, na inibição das convulsões estriçnicinas. Realizamos essencialmente três tipos de experiências: 1) fazendo passar forte jacto de gás carbonico pelas vias aereas superiores, no sentido da traquéia para as narinas; 2) passando um forte jacto de gás carbônico pela traquéia na direção dos pulmões. 3) fazendo o animal respirar uma mistura dum gasometro contendo gás carbonico e ar atmosferico em porcentagens variaveis.

Quando se faz coelhos respirarem misturas gasosas contendo altas porcentagens de gás carbonico é necessário considerar a ação convulsivante deste gás. A intervenção de convulsões causadas pelo próprio gás carbônico é uma causa de erro que precisa ser contornada. Em nossas experiências, alguns animais, antes de serem injetados com estriçnina, respiraram a mistura de gás carbonico a ser experimentada. Como já tinha sido assinalado por outros autores, os coelhos entram muitas vezes em convulsões no início da inspiração do gás, se a concentração deste for proxima de 25%; segue-se depois a fase depressiva. Esta ação convulsivante já tinha sido verificada por S. Fredericq em 1886, e mesmo Brown-Sequard admitia ser o gás carbonico um agente essencialmente excitante quando agia sobre os centros nervosos. As convulsões são de carater tonico e duram pouco tempo. As convulsões se iniciam no começo da inalação da mistura gasosa entrando depois os animais na fase de depressão. Também quando se suspende a respiração da mistura, voltando o animal a respirar ar atmosferico, podem ser observadas convulsões, fato que já tinha sido verificado por Paul Bert para o cão e que nós vimos em algumas das nossas experiências.

Para observar os efeitos inibidores reflexos do gás carbonico ao passar pelas vias aereas superiores dos coelhos intoxicados por estriçnina, ligamos a traquéia do animal a uma bombona contendo o referido gás, tendo como intermediário uma valvula de redução de pressão que permitia regular a intensidade do jacto.

A intoxicação dos animais com estriçnina foi de intensidade variavel, indo de uma nitida hiperreflexividade até as convulsões francas. Em nenhuma das

experiências, em que fizemos o gás passar sómente pelas vias aerea superiores, houve inibição das convulsões, se estas eram suficientemente intensas. Durante todo o período convulsivo, o gás carbônico passa pela traquéia, laringe e narinas do animal sem diminuir a intensidade das convulsões. Nas convulsões muito fracas os efeitos foram duvidosos. Não se poderia afirmar se a convulsão iria terminar no momento que se fazia passar o jacto, visto que a duração das convulsões era por si mesmo muito variavel.

Quando o jacto é lançado na direção dos pulmões os efeitos são nitidos. As convulsões param no fim de poucos segundos. Pode suceder que, surjam as convulsões proprias do CO_2 . Um jacto suficientemente intenso pode substituir a atmosfera existente no pulmão por uma de puro gás carbônico que leva rapidamente o animal a asfixia e morte.

Esta disparidade entre os efeitos do gás carbonico passando exclusivamente pelas vias aereas superiores do animal ou quando atinge a região dos alveolos, leva a admitir que a inibição das convulsões não seja uma consequencia das excitações das terminações sensitivas da arvore respiratoria ou, ao menos que esta ação não seja dominante. Se substituirmos o jacto brusco e irritante do gás, por uma respiração em atmosferas com porcentagens conhecidas de gás carbonico, os resultados são evidentes e mais seguros. Nestes casos não se pode inibir a crise convulsiva quando esta se inicia, ligando a traquéia do animal ao gasometro, em virtude da parada respiratoria que ha durante a crise, dificultando a chegada aos alveolos e ao sistema nervoso central da tensão de CO_2 desejada. Depois de alguns movimentos respiratorios consegue-se uma completa desapareição do estado convulsivo do animal.

As tensões necessárias para impedir as convulsões, são variaveis com o estado de estricnninização do animal, mas em geral são elevadas. Mesmo para uma estricninização pouco acentuada era necessário empregar uma porcentagem acima de 20%. Para as mais fortes intoxicações, somente porcentagens bem mais altas, entre 30 e 45%, eram eficazes (Tabela I). Como veremos, comparando esses resultados com os obtidos na inibição das convulsões corticais em cães, as convulsões medulares exigem uma tensão de gás carbonico maior do que as corticais para desaparecerem. O resumo seguinte, de uma observação em um cão que foi submetido á experiencia com ambas as variedades de ataque convulsivo, confirma observações anteriormente feitas por outros autores :

Experiencia de 6-9-43 — Cão Cadela com 5.700. Injeção no peritoneo de 0,14 grs. de morfina. Trepanação do parietal direito, Exposição da zona motora. Determinação do centro do orbicular. Estricnisação do centro determinado. Apareceram convulsões epileptiformes típicas se sucedendo com intervalos de 3 a 4 minutos. Passou a respirar uma mistura gasosa

TABELA I

COELHO N.º	GRM PÊSO	SOL. ESTRIC. 1%0 QUANT. cm ³	ESTADO DO ANIMAL	% CO ²	% O ²	EFEITO
1.....	1.800	0,8	Grande hiperxct.....	16,8	22	Continuam as convulsões
1.....	—	—	Convulsões provoc.....	22	22	Convulsões fracas
1.....	—	—	Convulsões provoc.....	30	22	Ausencia convulsões
2.....	1.900	0,4	Convulsões fracas.....	27,5	23	Ausencia de convulsões
3.....	2.350	0,5	Convulsões.....	37,7	21	Ausencia de convulsões
4.....	1.500	0,8	Convulsões fortes.....	45,6	28,4	Ausencia de convulsões
5.....	1.400	0,3	Hiperxct. forte.....	28,2	—	Diminui. Hiperxct.
6.....	1.900	0,8	Convulsões.....	27,5	23	Ausencia de convulsões
7.....	1.700	0,9	Convuls. tônicas (Anim. medul. seccion).....	32,8	19,6	Ausencia convulsões
8.....	2.200	1,4	Fortes conv. estric. (animal medul. seccionada)	41,3	20,3	Ausencia das convuls.

contendo 15,2% de CO₂ e 21,05% de O₂. As convulsões desapareceram durante 12 minutos quando pela suspensão da inalação da mistura gasosa, voltaram a reaparecer. Injeção no peritônio de 0,2cm³ de uma solução de estriçnina à 1%. Animal com convulsões estriçnicas, típicas. Inalação de uma mistura com 14,9% de CO₂ e 21% de O₂. As convulsões continuaram. Inalação de uma mistura com 27,3% CO₂ e 20% O₂; continuam as convulsões. Substituída dos fenômenos estriçnicos. Pelas excitações cutâneas ainda aparecem algumas contrações tônicas. A inalação de uma mistura com 50% do CO₂ fez desaparecer os fenômenos estriçnicos. Reflexos patelares fracos. Respiração lenta e profunda.

Em algumas das observações nos coelhos intoxicados pela estriçnica, seccionamos previamente a medula e pudemos observar intercurrentemente que nestes animais as convulsões que aparecem quando se faz o animal respirar uma alta porcentagem de gás carbônico ou quando esta é suspensa, só aparece nos membros anteriores; os membros posteriores que tinham sido desligados dos centros nervosos superiores, pela secção, não apresentavam convulsões, indicando que as convulsões produzidas pelas altas porcentagens de gás carbônico não são de origem medular.

A análise dos dados da Tab. I indica que para impedir as convulsões estriçnicas é necessário empregar concentrações elevadas de gás carbônico. Se a inalação dessa mistura não elimina a intervenção de uma inibição partindo das terminações sensitivas das vias aéreas, pela irritação que as concentrações elevadas do gás poderiam exercer sobre estas, a constatação que as convulsões desaparecem em animais espinhais mostra que o gás age diretamente sobre os centros. Por outro lado, as ações reflexas inibidoras são em geral transitórias e a inalação do gás carbônico não só impede o aparecimento das convulsões durante todo o período que o animal respira a mistura gasosa, como é freqüente observar que o efeito se mantém mesmo depois de suspensa a inalação, as convulsões não surgindo mais ou havendo uma diminuição da hiperexcitabilidade que o animal apresentava antes. Verifica-se também que as tensões necessárias para impedir as convulsões seja no animal espinhal ou no que tem a medula íntegra são próximas.

Estes fatos levam a supor que a ação impediênte do gás carbônico sobre as convulsões estriçnicas do coelho faz-se, fundamentalmente, por uma intervenção mais direta sobre os centros nervosos e as ações inibidoras reflexas, se agem sobre as convulsões espinhais, tem um papel de menor importância.

EXPERIÊNCIAS EM CÃES — Essas experiências foram realizadas em cães com convulsões provocadas pela aplicação de estriçnina ou acetilcolina sobre pontos sensitivo-motores da cortex cerebral. O animal era trepanado sob ligeira narcose pela morfina e o giro sigmoide posto a descoberto, no qual se determinava um centro motor. Sobre este era colocado um pequeno quadri-

TABELA II

CÃO N.º	SUBSTÂNCIA USADA	N.º DE ATAQUES ANTES DO COº (em 20 minut.)	CONCENTR. COº NO AR INSPIRADO	EFEITO SÔBRE AS CONVULSÕES	TEMPO DE INSP. DO COº (um minut.)
1.....	Estric. 1%	7	11,4	Convulsões mais fracas.....	13
1.....	Estric. 1%	—	18,0	Ausencia Convuls.....	—
2.....	Estric. 1%	7	11,4	1 conv. forte.....	20
3.....	4	4	12,0	3 conv. fortes.....	20
3.....	4	—	16,0	1 clonico fraco.....	11
4.....	4	3	14,0	Ausencia convuls.....	20
5.....	4	3	18,2	Ausencia de convuls.....	8
5.....	4	—	12,7	Conv. continuam ausent.....	7
6.....	4	4	11,5	1 ataque conv.....	8
6.....	4	—	13,0	1 ataque conv.....	5
6.....	4	—	16,0	1 ataque fraco.....	5
6.....	4	—	17,0	1 muito fraco.....	5
7.....	4	4	14,4	1 ataque convuls.....	8
7.....	4	—	15,2	1 ataque convuls.....	10
8.....	4	5	14,6- 15,2	Ausencia de convuls.....	20
9.....	4	3	19,0	Ausencia de convuls.....	20
10.....	4	3	17,	Ausencia de convuls.....	20
12.....	4	4	17,0	1 ataque fraco.....	20
12.....	4	—	18,0	Ausencia de convuls.....	20
13.....	4	3	18,8	Ausencia de convuls.....	17
14.....	4	3	19,0	Ausencia de convuls.....	20
15.....	Acetilcol. 10%	7	6,2	3 Ataques fortes.....	6
15.....	Acetilcol. 10%	—	11,5	Convulsões fracas.....	—
15.....	Acetilcol. 10%	—	18,0	Ausencia de convuls. (morte de animal alguns minutos depois.....	—

latero de papel de filtro embebido na solução excitante. O papel com o excitante era renovado com intervalos de acordo com a experiência. Para morfizar o animal injetávamos previamente no peritônio 1 a 2ctgr de morfina, por Klgr. de peso. Como foi demonstrado por Amantea (14) morfina predis põe a este tipo de convulsões facilitando obter um estado que se assemelha ao de mal epilético. Quando sobrevem o estado de mal epilético, as convulsões se sucedem umas após outras, com intervalos pequenos e mais ou menos fixos. O centro epileptogênico adquire um ritmo de descarga que se mantém por longo tempo e pode levar o animal a morte. Esta sucessão de ataques com intervalos mais ou menos regulares, presta-se especialmente para observar fatores que tenham uma ação impediante ou facilitante sobre as convulsões. Para estudar a ação impediante do gás carbônico sobre essa forma de convulsões, fazíamos o animal respirar a mistura desejada através uma canula ligada à traquéia e a válvulas inspiradora e expiradora de Tissot. A válvula inspiradora estava em comunicação com um gasometro compensado de Tissot com capacidade para 100 litros e contendo a mistura gasosa previamente preparada. A válvula expiradora comunicava-se com o exterior. A composição exata da mistura existente no gasometro era conhecida através a análise num aparelho de Orsat, de uma amostra tomada.

O animal permanecia respirando gás carbônico em média 20 a 30 minutos, tempo suficiente, em grande numero de casos para indicar uma ação. Só começávamos a experiências depois que o animal já tinha dado alguns ataques espontâneos com intervalos mais ou menos fixos.

Não encontramos uma concentração fixa de gás carbônico inibidora das convulsões. A concentração variava de animal para animal. Há uma larga margem de variação, ms, mesmo as concentrações maiores atingidas são mais baixas do que as que eram as necessárias atingir para os coelhos intoxicados com estricnina. As concentrações acima de 12% começam a mostrar certa ação inibidora, sendo que as que se mostraram mais eficazes encontraram-se próximo de 15%. Em um dos cães foi preciso para abolir o ataque, a concentração de 25%, que já possui ação anestésica. Na Tabela 2 reunimos as observações feitas.

Nas tensões baixas, entre 12 e 13%, pode haver um aumento no intervalo dos ataques, estes sendo de intensidade mais fraca e curta duração, reduzindo-se as vezes as contrações clônicas generalizadas. As tensões que são suficientes para inibir o ataque convulsivo, não o são para impedir as contrações clônicas dos músculos em conexão com o centro excitado. Para impedir o prosseguimento destas contrações é necessário atingir concentrações de gás carbônico muito maiores. O gás carbônico parece agir impedindo a

irradiação do ataque sem modificar, nessa concentração, as condições do centro epileptogenico.

Quando se suspende a inspiração de gás carbônico, os ataques podem reaparecer imediatamente ou permanecer inibidos longo tempo. Essa inibição que se prolonga mesmo depois de suspensa a inalação de gás carbonico, já tinha sido verificada por Swingle, Wenner e Stanley (15) para a tetania para-tireopriva. Este fato carece ainda de explicação satisfatoria. Damos, a seguir, o resumo de duas observações que ilustram os fatos acima assinalados.

Experiência de 26-12-42. — Cão com 10.200grs. Injeção no peritoneo de 10cm de uma solução de morfina a 2%. Trepanação do lado direito e exposição da zona sensitivo-motora. Determinação do centro do orbicular da palpebra.

13,15 horas — Início da aplicação de uma sol. stricnina a 1% sobre o centro do orbicular. Poucos segundo depois apareceu clonus forte e ataque espontaneo. Novo ataque às 13,30. Renovada a aplicação de estricnina. Ataque espontaneo que durou 2 minutos. Surgiram, espontaneamente mais dois ataques às 13,38 e 13,42, ambos de forte intensidade. 13,44 — Passou a respirar uma mistura contendo 17% de gás carbonico. Respirou até 14,00 sem que surgissem novos ataques. Passou a respirar ar atmosferico. 14,10 — renovada a estricnina. Voltaram os ataques que se sucederam, espontaneamente, às 14,15 — 14,20 — 14,28 e 14,30. Suspensa a observação.

Experiência de 29-12-42 — Cão, 5.300grs. Injeção no peritoneo de 5cm de uma solução de morfina á 2%. Trepanação do lado direito. Exposição da zona motora e determinação do centro do orbicular da palpebra.

14,00 horas — Início da estricninização do centro do orbicular. A estricninização foi renovada às 14,15, 14,20, 14,30, 14,45 e 14,55; quando foi obtido ataque pela excitação mecânica do orbicular. 15,05 — Renovada a estricnina. Ataque pela excitação do orbicular. 15,25 — Renovação a estricnina. Pequena excitação do orbicular deu forte ataque que durou 1 e 30 segundos. 15,30 — Novo ataque pela excitação ligeira do orbicular. Ataque forte. 15,45 — Renovada a estricnina — Excitação do orbicular — novo ataque. Obteve-se novas convulsões, pela excitação do orbicular às 15,55 e 16,10. 16,12 — Passou a respirar uma mistura com 17% de gás carbônico. 16,20 — Renovação a estricnina. Excitação mecânica do orbicular — não houve ataque. O animal respirou essa mistura até às 16,30. Não foi obtido ataque pela excitação prolongada do orbicular. Foi renovado o papel com estricnina e excitado o orbicular, depois do animal voltar a respirar ar atmosferico, até às 18,00 horas, sem ser obtido novo ataque convulsivo.

A maioria das experiências acima foi realizada utilizando como excitante uma solução de estricnina á 1%. Das experiencias que figuram na tabela, somente uma foi realizada usando a acetilcolina como excitante. A maior facilidade em obter estados de mal epileptico usando a estricnina, levou-nos a preferir esta substancia.

Influencia do pneumogastrico e seios carotidianos na inibição pelo CO²:

Experiencias anteriores de diversos autores tinham mostrado a importancia dos seios carotidianos e das terminações sensiveis do pneumogastrico

nos fenomenos motores corticais. Gelhorn e Yesenick dão a estes órgãos um papel primordial como fatores na inibição das convulsões.

Em nossas experiencias procuramos verificar a importancia dos reflexos partindo destas zonas na inibição pelo gás carbonico das convulsões pela excitação quimica da cortex cerebral de cães. Para isto, em cães em estado de mal epileptico e cujas convulsões tinham sido suprimidas pela inalação de CO_2 , eliminavamos a interferencia das excitações partidas do seio carotidiano e arco aortico. Essa supressão era feita pela secção dos pneumogasticos e envolvimento do seio carotidiano e corpusculo carotidiano em um algodão embebido em solução de novocaina a 10%. Experiencias de controle mostram, pelo aumento da pressão endosinusal, que os reflexos que daí partiam, estavam abolidos.

Realisamos um total de 10 experiencias, das quais em 7 secção do vago e excitação da extremidade central deste nervo; nas três restantes além da secção, eliminavamos a inervação sino-carotidiana de ambos os lados. Em nenhuma dessas experiencias evidenciou-se uma influencia dominante dos vagos e seios carotidianos na inibição do ataque. Secção dos pneumogasticos, quando o animal respirava uma tensão inibidora do ataque, não facilitou o aparecimento dos ataques. Pode surgir um ataque logo a seguir á secção dos pneumogasticos, mas este pode correr por conta da excitação provocada pela secção, uma vez que a excitação eletrica da extremidade central do pneumogastico, num animal em que as convulsões foram inibidas pelo gás carbônico, pode fazer aparecer um ataque convulsivo. A seguir o resumo de um dos protocolos.

Experiencia de 9-6-43 — Cão, 6.700grs. Injeção no peritoneo de 6,7cc. de uma solução de morfina á 2%. Trepanação e exposição da zona motora. Determinação do centro do orbicular.

15,20 horas — Inicio da estriecinização do orbicular. 15,24 — Excitação mecanica do orbicular — Ataque que durou 1'30". 15,28 — Renovada a estriecinina. 15,31 — Ataque espontaneo que durou 2'55". 15,35 — Renovada a estriecinina. 15,37 — Ataque espontaneo que durou 1'40". 15,44 — Ataque espontaneo forte que durou 2'15". 15,55 — Renovada a estriecinina. 15,56 — Ataque espontaneo que durou 2'30". Passou a respirar às 16,00 uma mistura contendo 11,8% CO_2 passando depois para uma outra mistura contendo uma porcentagem de 12,1% e em seguida para outra com 11,7% de CO_2 ., até 16,12 horas quando deu novo ataque que durou 2'24". O clonus continuo fortissimo e propagou-se até o labio, às 16,04, mas não houve ataque. Estriecinina renovada às 16,03 e 16,15. Voltou a respirar gás carbonico na concentração de 11,6%. 16,17 — Secção dos pneumogasticos. 16,26 — Ataque espontaneo que durou 1'50". 16,29 — Renovada a estriecinina. Clonus fraco. O animal respirou a tensão de CO_2 acima assinalada até às 16,40 quando passou a respirar ar atmosferico. 16,43 — Renovada a estriecinina. O animal deu varios ataques espontaneos.

Vê-se por esta experiencia, em que a tensão do gás carbônico mostrava-se proxima do limite inibidor, que a secção dos vagos não influenciou sensivelmente a inibição causada. Por outro lado, a excitação da extremidade central do pneumogastico, enquanto o animal respirava gás carbonico, em concentrações proximas das inibidoras, não produziu inibição das convulsões que se iniciavam, em nenhum dos casos observados.

As experiências em que se eliminava além dos pneumogastros, também os seios carotidianos, mostraram resultados identicos; os efeitos inibidores do gás carbonico permaneceram nítidos. A seguinte experiencia é ilustrativa.:

Experiencia de 20-8-43 — Cão, 3.700grs. Injeção no peritoneo de 7cc solução de morfina a 2%. Trepanação do lado direito. Exposição de hemisferio cerebral. Determinação do centro do orbicular, da palpebra. Seios carotidianos postos em evidencia. Canula traqueal. Pneumogasticos isolados.

15,20 horas, inicio da estricninação do centro. Clonus. 15,25. Renovada a estricnina. 15,30 Clonus forte. Excitação mecanica do orbicular: ataque que durou 2',15,36 — Renovada a estricnina. 15,40. Ataque provocado por ligeira excitação do orbicular; durou 2'10". 15,45 — Ataque espontaneo que durou 2'20". 15,48 — Renovação a estricnina. 15,51 — Ataque espontaneo que durou 3'10. 15,55 — Inalação de gás carbônico na concentração de 18,8%. 15,58 — Renovada a estricnina. Passou a respirar a mistura de outro gasometro com 17% de CO₂. Durante o período houve uma irradiação do clonus até o labio mas não houve ataque. 16,10 — Suspensa a inalação do gás carbônico e renovada a estricnina 16,12 — Ataque espontaneo que durou 2'. 16,15 — Destruição da rede nervosa que enos seios carotidianos. Aplicação de novocaiva á 10%. Secção dos pneumogasticos. 16,17 — Ataque espontaneo que durou 2'. 16,20 — Secção do outro pneumogastico. Passou a respirar outra vez CO₂ á 17%. 16,22 — Renovada a estricnina. 16,30 — Suspensa a respiração de gás carbonico. Durante o tempo que respirou a mistura do gasometro, houve uma vez uma irradiação do clonus até o focinho, mas não houve ataque. Pouco depois e voltar a respirar ar atmosferico deu um ataque espontaneo, seguido de outros que se seguiram com intervalos de mais ou menos 3 minutos.

Esta experiencia mostra que o gás carbonico inibie as convulsões por excitação quimica da cortex cerebral em animais em que as terminações sensitivas do arco aortico e seio carotidiano foram eliminadas. As tensões de gás carbonico efetivas, foram as mesmas que se mostram eficazes quando aquelas formações sensoriais ainda podiam influenciar os centros nervosos excitados.

DISCUSSÃO

As experiências acima referidas, confirmam os resultados obtidos por outros autores sobre a ação inibidora do gás carbonico nas convulsões experimentais. Mostramos que também os ataques epileptiformes provocados pela excitação quimica da cortex cerebral de cães, podem ser inibidos pelo gás carbonico em concentrações adequadas.

As concentrações de gás carbonico necessárias para impedir as convulsões estriknicas, em coelhos ou em cães, por intoxicação com este alcaloide, difere da que se mostrou suficiente para impedir as convulsões por excitação química da cortex cerebral. Nas convulsões por intoxicação com a estriknina, que são de orgime espinal, era necessário atingir tensões de gás carbonico bem mais elevadas, dependendo do grau de estrikninisação do animal. Habitualmente deviamos empregar tensões mais elevadas do que 20%, enquanto que nas convulsões corticais, tensões entre 15 e 18 por cento são suficientes para impedir o ataque convulsivo. Parece possuir a medula espinal menos sensibilidade do que a cortex cerebral às tensões elevadas de gás carbonico. Esses resultados são apoiados por experiencias de outros autores que também mostraram que outros fenomenos motores medulares resistem mais às tensões elevadas de gás carbonico do que as corticais.

Nossos resultados, porém, diferem das conclusões de alguns autores que interpretam a ação inibidora do gás carbonico como originada predominantemente em reflexos que partem das terminações sensitivas das vias aereas superiores ou das terminações quimio-sensíveis dos seis carodianos e arco aortico. Decorre de nossas experiencias que o gás carbonico impede as convulsões por uma ação direta sobre os centros nervosos. As influencias reflexas ainda que possam agir, não são os fatores determinantes exclusivos ou os mais importantes na ação inibitoria.

Na tabela I, onde se encontram os resultados do emprego dos gás carbonico nas convulsões pela intoxicação com a estriknina, vemos, nas experiencias em animais sem medula sencionada que a concentração de CO_2 que se mostrou eficaz, encontrava-se entre 22 e 30 por cento, proxima das que também foram eficazes nos animais com medula secionada. Uma influencia inibidora partindo dos centros superiores excitados pelo CO_2 , como foi observado por King e colaboradores (12) para o reflexo rotuliano, ou excitação de terminações sensitivas, póde ser afastada. King e colaboradores mostraram que a inibição do reflexo rotuliano exige tensões maiores de gás carbonico no animal espinal.

Dos resultados de alguns autores citados no início deste trabalho, ha evidencias de uma influencia reflexa das excitações, na atividade convulsiva dos centros nervosos. Outros pesquisadores já tinham encontrado efeitos nítidos das excitações do seio carotidiano e pneumogastricos sobre os fenomenos motores corticais. François-Franck (16) já tinha demonstrado que a excitação da extremidade central do pneumogastrico pode facilitar as convulsões. Vianna Dias trabalhando em cães (26), estudou o efeito da excitação elétrica da extremidade central do vago nas convulsões pela estrikninisação local da cortex

cerebral. Ele nunca observou inibição das convulsões generalizadas. Algumas vezes a excitação da extremidade central do vago inibiu contrações musculares locais provocadas pela estricninação do ponto motor cortical. Em nossas experiências, nos animais em plena inibição pelo gás carbonico, a seção do pneumogástrico ou excitação da extremidade central pôde fazer surgir um ataque ou irradiar a contrações clônicas musculares ainda existentes. A existência de um centro cortical do pneumogástrico, na superfície orbital do lobo frontal, como foi demonstrado por Bremer e Bailey (17) apoia estas experiências. Estes autores demonstraram que a excitação da extremidade central do vago aumento os potenciais de ação da superfície orbital do lobo frontal.

Os seios carotidianos como ponto de partida de reflexos que facilitam ou inibem os fenomenos motores partidos de diversos níveis do sistema nervoso central, foi também investigado intensivamente. Koch (18) inibiu contrações musculares espontaneas ou reflexas aumentando bruscamente a pressão endosinusal. Influência idêntica foi observada por Spsychala (19) em cães, usando um reflexo com contração do quadriceps. Danielopolu (20) e colaboradores encontraram uma facilitação dos ataques convulsivos quando se fazia uma excitação elétrica do vago ou dos seios carotidianos, e tiraram destas observações conclusões que estenderam à patogenia dos ataques convulsivos. Esses resultados foram negados por Martino (21) e Baldacci (22). Também Heymans e Bouckaert (23) criticaram o trabalho de Danielopolu em seu aspecto de interesse medico e acentuaram que em condições fisiologicas as excitações das zonas vaso-sensíveis tem uma influência inibidora sobre os fenomenos motores corticais.

Em nossas experiências uma influencia inibidora partindo das zonas vasculares baro sensíveis, por aumento da pressão arterial provocado pelo gás carbonico, pôde ser afastado, em virtude da pequena variação ou mesmo nula que o referido gás produz na pressão arterial. Uma influencia inibidora se exercendo através as terminações quimio-sensíveis do arco aortico e seio carotidiano poderia ser admitida. Gellhorn e colaboradores foram dos que mais estudaram este possível mecanismo de ação do gás carbonico e mostraram que a inalação deste gás na concentração de 15 por cento, inibia as convulsões provocadas pela estricnina, absinto e coramirtina enquanto que a anoxia tinha uma pequena ação inibitoria ou não agia. Nos animais com os vagos cortados e seios carotidianos denervados, a ação do gás carbonico não se evidenciava mais ou era muito pequena enquanto que a anoxia passava a ter uma forte ação inibidora. Nos animais desprovidos dos quimio-receptores, assinam Gellhorn e Yesinick, tensões de gás carbonico que chegavam a 50 por cento ainda se mostravam ineficazes.

Uma explicação, ainda que transitoria, fornecida por Gellhorn e colaboradores (24), baseia-se nos estudos que realizaram sobre a influência da anoxia e do gás carbonico sobre os reflexos partindo do seio carotidiano e arco aortico. Estes autores verificaram que a anoxia diminue e o gás carbonico intensifica os reflexos depressores que partem daqueles órgãos. Por outro lado variações da pressão arterial podem produzir efeitos inibidores sobre as convulsões e estes autores estendem estes resultados para a estimulação dos quimio-receptores. Na anoxia havendo diminuição da eficácia dos reflexos inibidores, estes ou não se fazem sentir ou agem fracamente, contrabalançando a ação depressiva direta que a anoxia exerceria sobre os centros nervosos. A intensificação causada pela hipercapnia, sobre os reflexos partindo dos quimio-receptores, vai intensificar os efeitos depressores do CO² sobre o sistema nervoso central. A destruição destas zonas reflexogenas, iria liberar o sistema nervoso somatico das influencias inibidoras reflexas, e permitir que as convulsões se succedessem mesmo com as altas tensões de gás carbonico. Esta é, em essencia, a explicação dada por Gellhorn para a ação inibidora do gás carbonico nas convulsões.

Nossas experiencias realizadas em cães com convulsões provocadas pela excitação química da cortex cerebral, não se enquadram nesta explicação. Em todas as experiencias que fizemos, a enervação do seio carotidiano e secção dos pneumogastricos, não fez reaparecer as convulsões anteriormente inibidas pelo CO². As tensões de gás carbonico necessarias para impedir as convulsões tanto nos animais enervados como nos integros, foi aproximadamente a mesma. Jamais foi necessário atingir concentrações tão elevadas como as assinaladas por Gellhorn. Cumpre notar, que na forma de convulsões que realizamos nossas experiencias, pela sua origem cortical, era de esperar um nítido efeito inibidor reflexo. Nossos resultados estão de acordo com os obtidos por McKail, Obrador e Wilson (25) em gatos, nos quais a cortex cerebral era excitada e registrados os abalos musculares. Nestas experiencias os autores observaram uma notável depressão da resposta motora cortical nos animais que respiravam gás carbonico numa concentração acima de 5 por cento. A denervação dos seios carotidianos e secção dos vagos não influenciou os resultados, que vem de encontro às nossas conclusões que a ação inibidora do gás carbonico se faz predominantemente por uma ação direta sobre os centros nervosos.

CONCLUSÕES

1 — O gás carbonico, em concentrações adequadas, inibe as convulsões por intoxicação com a estriçnina e as provocadas pela excitação química da cortex cerebral de cães com estriçnina e acetilcolina.

2 — A inibição das convulsões espinhais por intoxicação estriânica exige maior concentração de gás carbonico do que as convulsões de origem cortical.

3 — Nos animais espinhais e com convulsões por intoxicação estriânica, às tensões de gás carbonico impiedentes das convulsões, são proximas das necessárias para impedir as convulsões em animais sem medula espinhal seccionada.

4 — A eliminação das ações reflexas partidas das terminações quimiosensíveis do arco aortico e seios carotidianos, não influencia sensivelmente a inibição pelo gás carbonico das convulsões por excitação química da cortex cerebral dos cães.

5 — Estes resultados indicam que o gás carbonico inibe as convulsões por intoxicação pela estriânica e por excitação química da cortex cerebral agindo diretamente sobre os centros nervosos, as ações reflexas inibidoras sendo de importância secundaria.

BIBLIOGRAFIA

1. BROWN-SEQUARD

1868. *Note sur l'avortement d'attaques d'épilepsie par l'irritation des nerfs à action centripète.* Arch. Physiol., 1; 317-318.

2. BROWN-SEQUARD

1871-72. *Note sur un moyen de produire l'arrêt d'attaques d'épilepsie e des convulsions causées par la strychnine et les pertes de sang.* Arch. Physiol. 4, 204-206.

3. WINTERSTEIN, H.

1900. *Ueber die Wirkung der Kohlensäure auf das Centralnervensystem.* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. p. 177. (Citado em Winterstein, H. -- Zur Kenntnis der Narkose. Zeit. Allg. Physiol. vol. 1, 29, 1902.

4. RYAN, A. H. AND GUTHRIE, C.

1908. Control of spasm by asphyxiation Amer. Jour. Physiol. 22, 440-444.

5. FOERSTER, O.,

1924. Hyperventilationsepilepsie. Deut. Zeits. f. Nervenheilh. 83, 347.

6. ROSETT, J.,

1924. The experimental production of rigidity of abnormal involuntary movements and of abnormal states of consciousness in man. Brain, 47, 293.

7. LENNOX, W. G.

1928. The effect on epileptic seizures of varying the composition of the respired air. Jour. of Clin. Investig. 4, 23.

8. FOG, J. AND SCHMIDT, M.
1931. Hyperventilation experiments during O₂ and CO₂ inhalation in patients with convulsions. *Jour. of Neurolog. and Psychopathol.* 12, 14 (Resumo no Zentr. f. Neurolog. vol. 59 1931).
9. OZORIO DE ALMEIDA, M.
1937. Action de l'anhydride carbonique sur l'attaque épileptiforme produite par le refroidissement brusque de la moelle chez la grenouille. *C.R.Soc. Biol.* 125, 167-169.
10. GELLHORN, E. AND YESINICK, L.,
1942. The significance of carotid sinus reflexes for the effects of anoxia and carbon dioxide on convulsions. *Americ. Jour. Physiol.* 137, 404-408.
11. GELLHORN, E., YESINICK, L., KESSLER, M. AND HEILMAN, H.,
1942. Carotid sinus reflexes and convulsions. *Amer. Jour. Physiol.* 137, 396-403.
12. KING, C. E., GARREY, W. E. and BRYAN, W. R.
1932. The effect of carbon dioxide, hyperventilation and anoxia on the koebe jerk. *Amer. Jour. of Physiol.* 102, 305-318.
13. GELLHORN, E. and HEYMANS, C.,
1948. Differential action of anoxia, asphyxia and carbon dioxide on normal and convulsive potentials. *Jour. of Neurophysiol.* 9, 260.
14. AMANTEA, G.
1923-24. L'epilessia sperimentale da eccitamenti afferenti nei cani profondamenti morfizzati. *Bull. e Att. Reale Acad. Roma* 50.
15. SWINGLE, W. W., WENNER, W. F., and STANLEY, P.
1927. The effect of CO₂ administration upon parathyroid tetany. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 25, 165-167.
16. FRANÇOIS-FRANCK,
1887. *Leçons sur les fonctions motrices du cerveau et sur l'épilepsie cérébrale.*
17. BREMER, F. and BAILEY, P.,
1938. A sensory cortical representation of the vagus nerve. *Jour. of Neurophysiol.* 1, 405.
18. KOCH, E.,
1932. Die Irradiation des pressoreceptorischen Kreislaufreflexe. *Klinisch. Wochenschr.* 11, 225.
19. SPYCHALA, V.,
1932. Untersuchungen über vegetative Beeinflussung der Muskeleigenreflexe. *Zeit. Exper. Mediz.* 83, 203.

20. DANIELOPOLU
1933. Sur la pathogenie de l'épilepsie et son traitement chirurgical. *Presse Medical*, I. 170-174.
21. MARTINO, G.
1934. Sulla partecipazione delle zone riflesse dell'aorta e dei seni carotidei al fenomeno dell'epilessia sperimentale riflessa. *Arch. Fisiol.* 35, 598.
22. BALDACCI, G.,
1937. Epilessia sperimentale riflessa e vagotomia. *Arch. Fisiol.* 37, 566.
23. HEYMANS, C. et BOUCKAERT, J. J.,
1933. Au sujet de l'influence des zones vasosensibles reflexogènes de l'aorte e du sinus carotidiens sur l'excitabilité cortical motrice. *Presse Medical* 36, 729.
24. GELLHORN, E.,
1943. *Autonomic Regulations. Their significance for Physiology, Psychology and Neuropsychiatry*, pp. 373.
25. MCKAIL, R. A., OBRADOR, S., and WILSON, W. C.,
1941. The action of acetylcholine, eserine and other substances on some motor responses of the central nervous system. *Jour. Physiol.* 99, 312-328.
26. VIANNA DIAS, M.
Comunicação pessoal.