

Bloqueadores β -Adrenérgicos e Anestesia

J. R. Nocite, TSA[¶]

Nocite J R — β -Adrenergic blockers and anesthesia. Rev Bras Anest, 1984; 34: 2: 137 - 141

The author reviews the anesthetic implications of clinical use of β -adrenergic blockers. These drugs improve the balance between myocardial oxygen demand (MVO_2) and myocardial oxygen supply, and have therapeutic applications in clinical management of hypertension, ischaemic heart disease, cardiac dysrhythmia, hyperthyroid disease, pheochromocytoma. Indications for the use of β -adrenergic blockers during anesthesia are the suppression of tachycardia, cardiac dysrhythmia and reflex adrenergic responses to surgical stimuli, as well as the reduction of myocardial work and myocardial oxygen demand, especially in patients with poor coronary perfusion. Interactions between anesthetic agents and β -adrenergic blockade are variable. Those agents like diethyl ether that depend on the release of endogenous catecholamines to counteract their depressant effects, can induce severe circulatory depression. The combination of β -blockers with other agents like halothane, isoflurane, enflurane and narcotics, not depending on catecholamine release for circulatory stability, seems to be safe. Finally are discussed the question concerning pre-operative withdrawal of these drugs and the therapy of β -blockers - associated circulatory depression during anesthesia.

Key - Words: ANESTHESIA; INTERACTIONS (DRUGS); PHARMACOLOGY: β -adrenergic blockers

OS BLOQUEADORES β -adrenérgicos apresentam quatro efeitos principais sobre o sistema cardiovascular^{1,2}.

- 1) - Antagonismo dos receptores β_1 .
- 2) - Antagonismo dos receptores β_2 .
- 3) - Estabilização de membrana semelhante à exibida pela lidocaína, ou atividade "quinidina-símile".
- 4) - Atividade agonista parcial, ou simpatomimética intrínseca.

Todos os tecidos ou órgãos possuem receptores adrenérgicos β_1 e β_2 porém a frequência relativa ou a concentração de cada tipo de receptor varia de um tecido para outro: assim, os β_1 predominam no coração e no tecido adiposo, ao passo que os β_2 predominam na musculatura lisa dos brônquios, do útero e dos vasos^{3,4}.

Os bloqueadores β -adrenérgicos podem apresentar diferenças quantitativas com relação ao bloqueio de um e outro tipo de receptores. O practolol bloqueia os receptores β no coração (β_1) mais intensamente do que aqueles na periferia (β_2), tendo surgido a partir daí o conceito de "cardioseletividade"⁴. O propranolol é aproximadamente duas vezes mais seletivo para os receptores β_2 do que para os β_1 ². A butoxamina é altamente seletiva para os receptores β_2 responsáveis pelos efeitos metabólicos das catecolaminas, como lipólise e glicogenólise⁵.

Não obstante, o termo "cardioseletividade" é relativo, uma vez que, quando os bloqueadores β -adrenérgicos são administrados em doses suficientemente elevadas, podem afetar tanto os receptores β_1 como os β_2 ¹.

Muitos bloqueadores β -adrenérgicos entre os quais o propranolol - podem atuar como anestésicos locais, estabilizando membranas de nervos e mucosas quando sobre elas aplicados^{6,7}. Este efeito pode associar-se a depressão direta do miocárdio, especialmente quando altas doses de propranolol são administradas⁸. O practolol não produz depressão direta do miocárdio mesmo em doses muito elevadas².

Diversos bloqueadores β -adrenérgicos, entre eles practolol, alprenolol, pindolol e oxiprenolol, exercem atividade simpatomimética intrínseca em animais de experimentação⁸. É discutível a importância desta propriedade quanto à interação do bloqueador com a depressão da contratilidade do miocárdio induzida por anestésicos⁹.

Estas drogas são benéficas para o paciente com isquemia do miocárdio, na medida em que previnem, corrigem ou diminuem o desequilíbrio entre consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVO_2) e o suprimento de oxigênio para o mesmo órgão.

O MVO_2 depende dos seguintes fatores^{10,11,12}:

- a) - Tensão na parede do miocárdio (que por sua vez é diretamente proporcional ao volume do ventrículo no final da diástole e à pressão ventricular sistólica).
- b) - Estado contrátil do miocárdio.
- c) - Frequência cardíaca.

Os bloqueadores β -adrenérgicos podem produzir diminuição do MVO_2 através dos seguintes efeitos^{1,2}:

- 1) - Redução (ou impedimento à elevação) da frequência cardíaca.
- 2) - Redução (ou impedimento à elevação) da contratilidade do miocárdio.

¶ Chefe do Serviço de Anestesia e Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva, SP

Correspondência para José Roberto Nocite
Caixa Postal, 707

14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 11 de agosto de 1983

Aceito para publicação em 26 de setembro de 1983

© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

3) - Redução (ou impedimento à elevação) da pressão sistólica no ventrículo esquerdo.

Por outro lado, estas drogas podem promover redistribuição do fluxo sanguíneo (e portanto do suprimento de oxigênio) para áreas isquêmicas do miocárdio^{13,14}. Como resultado, melhoram o balanço entre $\dot{M}V\text{O}_2$ e suprimento de oxigênio para o órgão, aliviando a isquemia do miocárdio e a angina pectoris.

Uso Clínico: Indicações Não-Cirúrgicas

O conhecimento destas indicações pelo anestesologista é importante, uma vez que ele pode defrontar-se com pacientes em uso crônico de bloqueadores β -adrenérgicos na prática clínica diária.

1 - Hipertensão Arterial

Tanto o propranolol como outros bloqueadores β -adrenérgicos são utilizados com frequência no tratamento da hipertensão essencial e na de origem renal. Os mecanismos propostos para a ação anti-hipertensiva do propranolol incluem^{1,15,16,17}: bloqueio dos receptores β_1 cardíacos; bloqueio do componente efetor do barorreflexo de controle da pressão arterial; bloqueio de receptores β -adrenérgicos no SNC, responsáveis por aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial quando ativados; bloqueio da liberação de renina (mediada pelo sistema nervoso simpático) no rim.

Pacientes hipertensos com atividade de renina plasmática normal ou elevada respondem bem a doses relativamente baixas de propranolol em torno de 80 - 160 mg. dia⁻¹ por via oral. Já os hipertensos com baixa atividade de renina plasmática necessitam de doses mais elevadas, da ordem de 360 mg. dia⁻¹ ou mais.

2 - Coronariopatia

Aqui, os bloqueadores β -adrenérgicos são amplamente utilizados para alívio da angina pectoris, melhora do balanço entre $\dot{M}V\text{O}_2$ e suprimento de oxigênio para o miocárdio, limitação da área de infarto após oclusão coronariana, supressão de taquicardia e disritmia após infarto do miocárdio^{18,19,20,21}.

3 - Disritmia Cardíaca

Além do efeito estabilizador de membrana já referido^{6,7}, os bloqueadores β -adrenérgicos exercem um efeito antidisrímico independente, inibindo disritmias cardíacas causadas por excessiva atividade simpática induzida tanto por mecanismos humorais ou nervosos como por drogas exógenas²². Graças a esta propriedade, têm sido empregados no tratamento de taquicardia paroxística, toxicidade por digitálicos, disritmia relacionada com marcapasso^{20,23,24,25}.

4 - Hipertireoidismo

Fazem parte do tratamento no sentido de controlar taquicardia e disritmia cardíaca^{26,27}.

5 - Feocromocitoma

Permitem o controle da pressão arterial e de disritmias cardíacas, tanto no pré como no transoperatório^{28,29,30,31}.

Indicações para o uso de Bloqueadores β -Adrenérgicos durante Anestesia

São as mais diversas e enquadram-se geralmente em quatro grandes categorias²: a) supressão de disritmia cardíaca; b) supressão de taquicardia; c) supressão de respostas adrenérgicas a estímulos cirúrgicos ou de outra natureza; d) diminuição do trabalho do miocárdio e do $\dot{M}V\text{O}_2$, especialmente em coronariopatas.

Eis algumas situações:

1) - Taquicardia sinusal, secundária à administração de atropina, pancurônio, galamina¹.

2) - Prevenção de taquicardia, arritmias ventriculares e isquemia do miocárdio durante laringoscopia e intubação traqueal em pacientes com hipertensão arterial⁹.

3) - Disritmia e/ou taquicardia durante indução e manutenção de anestesia, excluída a possibilidade de dor por plano inadequado de anestesia^{32,33,34,35,36}.

4) - Taquicardia e irritabilidade ventricular subsequentes a liberação de catecolaminas por manipulação cirúrgica de feocromocitoma^{29,37,38}.

5) - Taquicardia e/ou disritmia induzida pela injeção ou infusão de catecolaminas durante a anestesia^{39,40}.

6) - Taquicardia associada com métodos de hipotensão arterial induzida, especialmente os que empregam nitroprussiato de sódio e ganglioplégicos^{41,42,43,44}.

7) - Disritmia e/ou taquicardia no curso de cirurgia cardíaca^{45,46}.

8) - Taquicardia durante cirurgia de tireóide^{26,47}.

O propranolol é particularmente efetivo no controle transoperatório de taquiarritmias atriais, extremamente perigosas em pacientes com baixa reserva cardíaca como os portadores de coronariopatia, estenose aórtica. O propranolol é administrado por via venosa em incrementos de 0,25 - 1,0 mg, com o cuidado de não ultrapassar a dose total de 0,075 - 0,15 mg. kg⁻¹ no adulto¹.

Interações entre Bloqueadores β -Adrenérgicos e Agentes Anestésicos

Tem sido amplamente estudada a combinação de efeitos depressores de anestésicos e bloqueadores β -adrenérgicos sobre a circulação. É importante salientar que os anestésicos podem ser divididos em duas grandes categorias: a) os que dependem da liberação de catecolaminas endógenas para contrabalançar seus efeitos depressores sobre a circulação, como éter etílico, ciclopropano, quetamina; b) aqueles que não dependem desta liberação para a manutenção da estabilidade cardiovascular, como halotano, metoxiflurano, tricloroetileno, enflurano, isoflurano, narcóticos.

Parece lógico evitar a combinação de bloqueadores β -adrenérgicos com a primeira categoria de anestésicos: com efeito, a injeção venosa de propranolol em indivíduos anestesiados com éter etílico induz bradicardia, queda do volume sistólico, queda do débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica¹.

Já a combinação destas drogas com halotano ou narcóticos parece segura^{48,49}. Dados experimentais mostram que as respostas circulatórias a doses crescentes de halotano em animais normo ou hipovolêmicos, são similares, tenham ou não os animais recebido bloqueadores β -adrenérgicos⁵⁰. Os efeitos depressores sobre o miocár-

dio de cada droga são aditivos e não parecem potencializar-se mutuamente⁵¹. Por outro lado, Kopriva e col⁴⁶ estudaram as respostas hemodinâmicas à anestesia geral em dois grupos de coronariopatas, um dos quais recebeu a dose média de 140 mg de propranolol por dia até algumas horas antes da cirurgia, e o outro não recebeu bloqueador β -adrenérgico: não se observaram diferenças quanto a variações de pressão arterial média, débito cardíaco, volume sistólico ou resistência vascular sistêmica nos dois grupos. A única diferença encontrada foi uma menor frequência cardíaca nos pacientes do grupo pré-tratado com propranolol.

Estudos experimentais mostraram que as respostas circulatórias ao isoflurano não são alteradas significativamente pelo propranolol⁵². Do ponto de vista de medidas clínicas da função cardiovascular (pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco), o isoflurano é compatível com bloqueio β -adrenérgico².

As respostas hemodinâmicas em animais submetidos a doses crescentes de enflurano são bastante alteradas pela administração de 0,3 mg. kg⁻¹ de propranolol por via venosa: o comprometimento da função cardiovascular é de tal ordem que a hipovolemia induzida é mal tolerada pela circulação, ao contrário do que ocorre com o halotano⁵³. Até que ponto estes dados experimentais podem ser extrapolados para a clínica, permanece obscuro. Com efeito, o enflurano é utilizado rotineiramente em muitos serviços para anestesiarem pacientes em uso crônico de propranolol submetidos a cirurgia cardíaca, sem evidências de depressão cardiovascular comprometedoras¹.

A combinação de bloqueio β -adrenérgico e anestesia com tricloroetileno⁵⁴ e, principalmente, com metoxiflurano^{55,56}, acompanha-se de intensa depressão miocárdica, com queda do débito cardíaco e eventualmente colapso circulatório.

Controvérsia: Interrupção Pré-Operatória do Uso de Bloqueadores β -Adrenérgicos

Esta questão admite dois pontos de vista. O favorável à interrupção baseia-se na excessiva depressão cardiovascular que poderia resultar da interação entre anestésico e bloqueador β -adrenérgico. O contrário à interrupção argumenta com o fato de que, se o paciente necessita destas drogas para o alívio da angina pectoris ou o controle da hipertensão, é irracional a retirada desta proteção ao sistema cardiovascular justamente num período de grande estresse como o perioperatório.

Existe hoje farta evidência de dados favoráveis à manutenção do bloqueio β -adrenérgico durante e após o ato anestésico-cirúrgico. Prys-Roberts e col⁹ observaram que a incidência de episódios isquêmicos durante a indução da anestesia em hipertensos é cerca de dez vezes menor em pacientes sob tratamento com bloqueadores β -adrenérgicos do que naqueles não-tratados. Kaplan e Dunbar⁵⁷ acompanharam setenta e três pacientes sob tratamento com propranolol, operados sob diversas técnicas de anestesia, que incluíam bloqueios raquidiano e peridural bem como o emprego de halotano, enflurano, óxido nítrico, narcóticos e bloqueadores neuromusculares. Detectaram apenas três episódios de hipertensão arterial, facilmente revertidos pela superficialização da anestesia e pela administração eventual de pequenas doses de vaso-

pressores. Por outro lado, há diversos relatos de hiperatividade simpática subsequente à retirada súbita do bloqueador β -adrenérgico, seguida de aumento da intensidade da angina, infarto do miocárdio e mesmo morte do paciente^{58,59,60}.

Assim, parece não haver maiores problemas na manutenção da terapêutica com bloqueadores β -adrenérgicos no perioperatório. Prys-Roberts² acompanhou pacientes em uso de altas doses de propranolol (1,0 - 2,4 g. dia⁻¹) para tratamento de hipertensão grave, os quais toleraram perfeitamente os efeitos do ato anestésico-cirúrgico. A única observação registrada é a menor resposta clínica à atropina, bem como o cuidado que deve cercar a administração de neostigmina para reversão do bloqueio neuromuscular nestes pacientes.

Terapêutica da Depressão Cardiovascular Associada aos Bloqueadores β -Adrenérgicos

Obviamente existe o risco de bradicardia e hipotensão intensas durante anestesia no paciente sob tratamento com estas drogas. A maioria dos pacientes anestesiados tolera valores de frequência cardíaca tão baixos quanto 50 bpm: a partir daí, o anestesiológico deve estar preparado para tratar estas complicações. As drogas comumente empregadas para isso são^{48,56}:

1) - **Atropina** - sendo um vagolítico, permite estimulação simpática residual. Administra-se em incrementos de 0,5 - 0,6 mg até a dose total de 2,0 - 3,0 mg, por via venosa.

2) - **Agonistas β -adrenérgicos** - O isoproterenol é o agente de escolha. Administra-se em infusão contínua, iniciando-se com a velocidade de 2,0 - 5,0 μ g. min⁻¹ e ajustando-se a mesma de acordo com o efeito desejado.

Estes pacientes podem requerer doses de isoproterenol 25 a 50 vezes maiores do que as doses médias utilizadas em pacientes não-bloqueados, para se obter o mesmo efeito circulatório. A dopamina também tem sido utilizada, embora possua efeito sobre a frequência cardíaca menos intenso do que o isoproterenol. Administra-se em infusão contínua, com velocidade inicial de 2,0 - 5,0 μ g. kg⁻¹. min⁻¹, a qual pode ser progressivamente aumentada até 50,0 μ g. kg⁻¹. min⁻¹ no sentido de obter o efeito procurado. Acima desta velocidade, a dopamina exibe intenso efeito α -adrenérgico na circulação periférica: se o miocárdio deprimido é incapaz de vencer o aumento da pós-carga, a função cardíaca deteriora rapidamente.

3) - **Digitálicos** - Inibem a bomba de sódio e potássio na membrana da célula miocárdica e promovem a entrada de íons cálcio para o interior desta, do que resultam melhor seqüência excitação-contração bem como aumento da contratilidade.

4) - **Sais de Cálcio** - A ação destes sobre o miocárdio assemelha-se à dos digitálicos. Ambas as classes de drogas promovem aumento da concentração sarcoplásmica de íons cálcio, resultando em melhor contratilidade do miocárdio. Administram-se cloreto ou gluconato de cálcio em doses de 0,5 a 1,0 g lentamente por via venosa, sob controle eletrocardiográfico.

5) - **Adrenalina** - Apesar da contra-indicação teórica, a

adrenalina é empregada ocasionalmente em pequenas doses (inferiores a $2,0 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$) para reverter hipotensão arterial. O efeito sobre o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica, nestas condições, é inconstante.

Nocite J R – Bloqueadores β -adrenérgicos e anestesia. *Rev Bras Anest*, 1984; 34: 2: 137 - 141

É apresentada uma revisão das implicações do uso clínico de bloqueadores β -adrenérgicos em anestesia. Estas drogas melhoram o balanço entre consumo de oxigênio pelo miocárdio ($M\dot{V}O_2$) e suprimento de oxigênio para o órgão, sendo utilizadas no tratamento clínico de hipertensão arterial, coronariopatia, disritmia cardíaca, hipertireoidismo, feocromocitoma. Durante anestesia, são usadas com as finalidades básicas de suprimir taquicardia, disritmia cardíaca e respostas adrenérgicas a estímulos cirúrgicos, bem como de diminuir o trabalho do miocárdio e o $M\dot{V}O_2$, especialmente em coronariopatas. As interações com os agentes anestésicos são variáveis: agentes que dependem da liberação de catecolaminas endógenas para contrabalançar seus efeitos depressores circulatórios (entre eles o éter etílico) podem induzir depressão cardiovascular importante em pacientes bloqueados; agentes que não dependem desta liberação para a manutenção da estabilidade cardiovascular (entre eles halotano, isoflurano, enflurano, narcóticos) parecem ser seguros na presença do bloqueio β -adrenérgico. São abordadas ainda a controvérsia sobre a interrupção pré-operatória do uso destas drogas e a terapêutica da depressão cardiovascular associada aos bloqueadores β -adrenérgicos durante anestesia.

Unitermos: ANESTESIA; FARMACOLOGIA: bloqueadores β -adrenérgicos; INTERAÇÃO (DROGAS)

Finalmente, não se deve esquecer de que, quando disponível, como no caso de cirurgia cardíaca, a instalação de marcapasso (de preferência atrial) é conduta eficaz na reversão rápida da bradicardia.

Nocite J R – Bloqueadores β -adrenérgicos y anestésia. *Rev Bras Anest*, 1984; 34: 2: 137 - 141

Es presentada una revisión de las implicaciones del uso clínico de bloqueadores β -adrenérgicos en anestesia. Estas drogas mejoran el balanço entre consumo de oxígeno por el miocardio ($M\dot{V}O_2$) y suplimento de oxígeno para el órgano, siendo utilizadas en el tratamiento clínico de hipertensión arterial, coronariopatía, disritmia cardíaca, hipertireoidismo, feocromocitoma. Durante la anestesia son usados con las finalidades básicas de suprimir taquicardia, disritmia cardíaca y respuestas adrenérgicas a estímulos, cirúrgicos, bien como de bajar el trabajo del miocardio y el $M\dot{V}O_2$, especialmente en coronariopatas. Las interacciones con los agentes anestésicos son variables: agentes que dependem de la liberación de catecolaminas endógenas para contrabalanzar sus efectos depresores circulatórios, (entre ellos, el éter etílico) pueden inducir depresión cardiovascular importante en pacientes bloqueados; agentes que no dependem de esta liberación para la mantención de la estabilidad cardiovascular (entre ellos halotano, isoflurano, enflurano, narcóticos) parecen ser seguros en la presencia del bloqueo β -adrenérgico. Son aún abordadas la controversia sobre la interrupción pre-operatoria del uso de estas drogas y la terapeutica de depresión cardiovascular asociada a los bloqueadores β -adrenérgicos durante la anestesia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lowenstein E – β -adrenergic blockers. In drug interactions in anesthesia (Eds. N T Smit, R D Miller, A N Corbascio), Philadelphia, Lea e Febiger, 1981; 83 - 101.
2. Prys-Roberts C – Adrenergic mechanisms, agonist and antagonist drugs. In The circulation in anaesthesia (Ed C Prys-Roberts), Oxford, Blackwell Scient Publ, 1980; 375 - 428.
3. Charbon G A, Reneman R S – The effects of β -receptor agonists and antagonists on regional blood flow. *Eur J Pharmacol*, 1970; 9: 21 - 28.
4. Wolfe B B, Harden T K, Molinoff P B – In vitro study of β -adrenergic receptors. *A Rev Pharmacol*, 1977; 17: 575 - 579.
5. Levy B, Wilkenfield B E – An analysis of selective β -receptor blockade. *Eur J Pharmacol*, 1969; 5: 227 - 231.
6. Gill E W, William E M V – Local anaesthetic activity of the β -receptor antagonist, pronethalol. *Nature*, 1964; 201: 199 - 202.
7. Morales-Aguilera A, Williams E M V – The effects on cardiac muscle of β -receptor antagonists in relation to their activity as local anaesthetics. *Br J Pharmacol*, 1965; 24: 332 - 336.
8. Fitzgerald J D, Wale J L, Austin M – The haemodynamic effects of propranolol, dexpropranolol, oxprenolol, practolol and sotalol in anaesthetized dogs. *Eur J Pharmacol*, 1972; 17: 123 - 128.
9. Prys-Roberts C, Foex P, Biro G P, Roberts J G – Studies of anaesthesia in relation to hypertension. V: Adrenergic β -receptor blockade. *Br J Anaesth*, 1973; 45: 671 - 680.
10. Lappas D G, Powell Jr W M J, Daggett W M – Cardiac dysfunction in the perioperative period: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Anesthesiology*, 1977; 47: 117 - 137.
11. Nocite J R – Anestesia e consumo de oxigênio pelo miocárdio. *Rev Bras Anest*, 1981; 31: 377 - 381.
12. Merin R G – The coronary circulation. In The circulation in anaesthesia (Ed C Prys-Roberts), Oxford, Blackwell - Scient Publ, 1980; 147 - 165.
13. Perratt J R, Wadsworth R M – The effect of "selective" β -receptor blocking drugs on the myocardial circulation. *Br J Pharmacol*, 1969; 37: 524 P.
14. Ross G, Jorensen C R – Effects of cardio-selective β -adrenergic blocking agents on the heart and coronary circulation. *Cardiovasc Res* 1970; 4: 148 - 151.
15. Haeusler G – Cardiovascular regulation by central adrenergic mechanisms and its alteration by hypotensive drugs. *Circulation Res* 1975; 36: Suppl 1: 223.

16. Lewis P J, Haesler G – Reduction in sympathetic nervous - activity as a mechanism for hypotensive effect of propranolol. *Nature*, 1975; 256: 440 - 445.
17. Buhler F R, Laragh J H, Baer L – Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *Amer J Cardiol*, 1972; 32: 511 - 515.
18. Miller R D, Olson H G, Pratt C M – Efficacy of β -adrenergic blockade in coronary heart disease: propranolol in angina pectoris. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 598 - 603.
19. Epstein S E, Braunwald E – β -adrenergic receptor blocking drugs: mechanisms of action and clinical applications. *New Engl J Med*, 1966; 275: 1106 - 1175.
20. Schamroth L – Immediate effects of intravenous propranolol on various cardiac arrhythmias. *Amer J Cardiol* 1966; 18: 438 - 441.
21. Jewitt D E, Mercer C J, Shillingford J D – Practolol in the treatment of cardiac dysrhythmias due to myocardial infarction. *Lancet*, 1969; 2: 227 - 231.
22. Papp J G, Williams E M V – A comparison of the anti-arrhythmic actions of ICI 50, 172 (–) propranolol and their effects on intracellular cardiac action potentials and other features of cardiac function. *Br J Pharmacol* 1969; 37: 391 - 397.
23. Sprague D H – Severe bradycardia after neostigmine in a patient taking propranolol to control paroxysmal atrial tachycardia. *Anesthesiology*, 1975; 42: 208 - 209.
24. Turner J R B – Propranolol in the treatment of digitalis-induced and digitalis-resistant tachycardias. *Amer J Cardiol*, 1966; 18: 450 - 453.
25. Donoso E, Cohn L J, Newman B J – Effects of propranolol on patients with complete heart block and implanted pacemakers. *Circulation*, 1967; 36: 534 - 537.
26. Turner P, Hill R C – A comparison of three β -adrenergic blocking drugs in thyrotoxic tachycardia. *J Clin Pharmacol*, 1968; 8: 268 - 271.
27. Das G, Krieger M – Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol. *Ann Inter Med*, 1969; 70: 985 - 988.
28. Bingham W, Elliott J, Lyons S M – Management of anaesthesia for phaeochromocytoma. *Anaesthesia*, 1972; 27: 49 - 54.
29. Cooperman L H, Engelman K, Mann P E G – Anesthetic management of phaeochromocytoma employing halothane and β -adrenergic blockade: a report of fourteen cases. *Anesthesiology*, 1967; 28: 575 - 582.
30. Peri H, Fossemale E, Torterolo A E – Feocromocitoma: conduta anestesiológica. *Rev Bras Anest*, 1979; 29: 689 - 702.
31. Pratilas V, Pratilas M G – Anaesthetic management of phaeochromocytoma. *Canad Anaesth Soc J*, 1979; 26: 253 - 259.
32. Johnstone M – β -adrenergic blockade with pronethalol during anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1964; 36: 224 - 228.
33. Johnstone M – Propranolol (Inderal) during halothane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1966; 38: 516 - 521.
34. Johnstone M – Reflections on β -adrenergic blockade in anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1970; 42: 262 - 266.
35. Coleman A J, Jordan C – Cardiovascular responses to anaesthesia. Influence of β -adrenoreceptor blockade with metoprolol. *Anaesthesia*, 1980; 35: 972 - 978.
36. Moffitt E A – Anaesthetic management for coronary arterial bypass surgery. *Canad Anaesth Soc J*, 1978; 25: 462 - 467.
37. Warden J C – β -adrenergic blocking drugs in anaesthesia. *Anaesth Intens Care*, 1973; 1: 289 - 294.
38. Oyama T – Anesthetic management of endocrine disease, Berlin. Springer-Verlag, 1973; 72 - 91.
39. Katz R L – Effects of alpha and β -adrenergic blocking agents on cyclopropane - catecholamine cardiac arrhythmias. *Anesthesiology*, 1965; 26: 289 - 294.
40. Pontinen P J – Cardiovascular effect of local adrenaline infiltration during neuroleptanalgesia and adrenergic β -receptor blockade in man. *Acta Anaesth Scand*, 1978; 22: 145 - 152.
41. Adams A P – Techniques of vascular control for deliberate hypotension during anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1975; 47: 777 - 787.
42. Enderby G E H – Pharmacological blockade. *Postgrad Med J*, 1974; 50: 572 - 577.
43. Nocite J R – Hipotensão controlada durante cirurgia. Técnicas e Drogas Utilizadas. *Rev Bras Anest*, 1977; 27: 20 - 26.
44. Vieira J L, Vanetti L F A – Hipotensão arterial induzida durante cirurgia: fisiologia, técnicas, riscos. *Rev Bras Anest*, 1982; 32: 185 - 206.
45. Kaplan J A, Dunbar R W, Bland J W – Propranolol and cardiac surgery: a problem for the anesthesiologist? *Anesth Analg*, 1975; 54: 571 - 577.
46. Kopriva C J, Brown A C D, Pappas G – Hemodynamics during general anesthesia in patients receiving propranolol. *Anesthesiology*, 1978; 48: 28 - 33.
47. Bird C G, Hayward I, Howells T H, Jones G D – Cardiac arrhythmias during thyroid surgery. *Anaesthesia*, 1969; 24: 180 - 185.
48. Chung D C – Anaesthetic problems associated with the treatment of cardiovascular disease: II. β -adrenergic antagonist. *Canad Anaesth Soc J*, 1981; 28: 105 - 113.
49. Slogoff S, Keats A S, Hibbs C W, Edmonds C H, Braga D A – Failure of general anesthesia to potentiate propranolol activity. *Anesthesiology*, 1977; 47: 504 - 508.
50. Roberts J G, Foex P, Clarke T N S – Haemodynamic interactions of high-dose propranolol pretreatment and anaesthesia in the dog. II. The effects of acute arterial hypoxaemia at increasing depths of halothane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1976; 48: 403 - 410.
51. Weis K H, Brackebusch H D – On the cardiovascular effect of propranolol during halothane anaesthesia in normovolaemic and hypovolaemic dogs. *Br J Anaesth*, 1970; 42: 272 - 277.
52. Philbin D M, Lowenstein E – Lack of β -adrenergic activity of isoflurane in the dog: A comparison of circulatory effects of halothane and isoflurane after propranolol administration. *Br J Anaesth*, 1976; 48: 1165 - 1170.
53. Horan B F, Prys-Roberts C, Hamilton W K, Roberts J G – Haemodynamic responses to enflurane and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol. *Br J Anaesth*, 1977; 49: 1189 - 1197.
54. Roberts J G, Foex P, Clarke T N S – Haemodynamic interactions of high-dose propranolol and anaesthesia in the dog. III. The effects of haemorrhage during halothane and trichloroethylene anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1976; 48: 411 - 418.
55. Saner C A, Foex P, Roberts J G, Bennett M J – Methoxyflurane and practolol: a dangerous combination? *Br J Anaesth*, 1975; 47: 1025.
56. Viljoen J F, Estafanous F G, Kellner G A – Propranolol and cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1972; 64: 826 - 831.
57. Kaplan J A, Dunbar R W – Propranolol and surgical anesthesia. *Anesth Analg*, 1976; 55: 1 - 5.
58. O'Brien E T – β -blockade withdrawal. *Lancet* 1975; 11: 819.
59. Diaz R G, Somberg J C, Freeman E, Lewitt B – Withdrawal of propranolol and myocardial infarction. *Lancet*, 1973; 1: 1068.
60. Miller R R, Olson H G, Amsterdam E A, Mason D T – Propranolol withdrawal rebound phenomenon. *N Engl J Med*, 1975; 293: 416 - 419.

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO ÓXIDO NITROSO SOBRE A ATIVIDADE DE METIONINA-SINTASE

Esta investigação foi motivada pela observação de que a exposição crônica a baixas concentrações de óxido nitroso pode resultar em inativação da vitamina B₁₂ (cobalamina) e, mais especificamente, da metilcobalamina, um co-fator da enzima metionina-sintase. Os resultados desta inativação sobre o metabolismo são múltiplos e interferem com a síntese de pelo menos uma das bases do ácido desoxirribonucleico, o que poderia estar implicado em teratogenicidade e aumento da reabsorção fetal, observados em animais de experimentação. Neste estudo, a atividade de metionina-sintase hepática foi determinada em ratos expostos continuamente a concentrações de óxido nitroso entre 500 e 50.000 ppm por períodos variáveis entre 24 horas e 28 dias. A inativação da enzima foi dependente do tempo de exposição e da concentração de óxido nitroso mas não houve evidência estatística de que a exposição prolongada por mais de 48 horas aumenta a intensidade do efeito. Observou-se inibição significativa a partir da concentração de 100 ppm. A curva dose-resposta obtida para exposições com duração 2 - 28 dias, não indicou efeito significativo até 450 ppm. Os autores consideram que o limite de exposição ao óxido nitroso fixado pelo NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), americana, em 25 ppm, é indevidamente restritivo e apoiam esta afirmação no achado de níveis séricos normais de metionina em um grupo de indivíduos que trabalham em Centro Cirúrgico sem dispositivos antipoluentes, expostos continuamente a 200 - 400 ppm de óxido nitroso.

(Sharer N M, Nunn J F, Royston J P, Chanarin I – Effects of chronic exposure to nitrous oxide on methionine synthase activity. Br J Anaesth, 1983; 55: 693 - 701).

COMENTÁRIO: Os trabalhos do grupo de John Nunn (Reino Unido) relativos ao efeito da exposição crônica ao óxido nitroso sobre a síntese de metionina, tanto em animais de experimentação como no homem, têm sido extremamente bem conduzidos e levado à revisão de algumas normas práticas. Uma delas parece ser a elevação do nível mínimo permitido para inalação em salas cirúrgicas por pessoal exposto continuamente a baixas concentrações de óxido nitroso, apoiada em resultados de trabalhos experimentais (como o presente) e em medidas da atividade de metionina-sintase bem como da própria concentração sanguínea de metionina, em indivíduos expostos. (Nocite J R).