

## UM BLOQUEADOR ADRENÉRGICO-ALFA (DIBENZILINA) NO CHOQUE HEMORRÁGICO (\*)

### Estudo experimental

DR. M. XIMENES-NETO (\*\*)

DR. PAULO TAVARES (\*\*\*)

DR. JOÃO G. MARTINELLI (\*\*\*\*)

Foram realizadas séries de experimentos em animais utilizando a preparação clássica de Wiggers para a produção do choque hemorrágico. Os seguintes parâmetros foram medidos, pressão venosa central, pressão arterial média, pressão ventricular direita e resistência periférica total. A gasometria, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH e base excess também foram realizadas, bem como o débito cardíaco e hematócrito seriado.

Os animais foram divididos em quatro grupos de cinco. No grupo controle em que foi realizada tão somente a preparação do choque sem outra terapêutica, verificou-se uma mortalidade de 100 por cento em menos de 72 horas após o experimento. As alterações hemodinâmicas foram bem características e consistiam na diminuição progressiva da PVC, pressão ventricular direita e aumento da resistência periférica total, bem como uma acidose metabólica acentuada.

Nos restantes três grupos de cinco animais, foi feita a mesma preparação mas utilizando-se o bloqueador adrenérgico-alfa, dibenzilina (phenoxybenzamine, HCL) na dose de 1 mg/kg o qual era administrado no início do procedimento de choque. Como material de substituição nesses 3 grupos de animais foi utilizada a solução de Ringer isotônica, o expansor plasmático (Haemaccel, R) e sangue total. A mortalidade nesses animais foi a seguinte: bloqueador adrenérgico-alfa mais solução de Ringer, 2 mortes; sangue total, 1 morte e finalmente com o uso de expansor plasmático não houve mortalidade.

Conclui-se finalmente nesse grupo de experimentos que o uso de um bloqueador adrenérgico-alfa do tipo dibenzilina tem grande potencial de protetor no choque hemorrágico e o uso de substitutos de plasma determinam uma sobrevivência tão boa quanto o sangue total.

(\*) Trabalho do Laboratório Cardio-Pulmonar da Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília, Brasília — DF.

(\*\*) FACS, FICS, TCBC, Professor Associado de Cirurgia.

(\*\*\*) Professor Associado, Coordenador do Bloco Cardio-respiratório.

(\*\*\*\*) Professor Assistente de Cirurgia.

AP 2356

A vasoconstrição excessiva e prolongada, além de outros fatores tem sido apontada por muitos anos como sendo a responsável principal pela sucessão de eventos que caracterizam o choque hemorrágico chamado irreversível (6,7,18,26,27). O reconhecimento de que a vasoconstrição diminui progressivamente o fluxo capilar tem sido analisado por vários investigadores e já em 1940, Blalock condenava o uso de drogas adrenérgicas no choque hipovolêmico (1). O conceito referente ao uso de bloqueio à resposta adrenérgica no choque hemorrágico é um conhecimento relativamente recente e as primeiras publicações nesse sentido demonstraram a melhor tolerância dos animais após serem submetidos a uma simpactectomia (2,8). Os primeiros trabalhos referentes ao efeito protetor antiadrenérgico foram publicados por Wiggers, Remington e Zweifach (19,27,32), na década de 50 e mais recentemente os trabalhos de Nickerson, Lillehey e Thal comprovaram as vantagens do bloqueio dos receptores alfa nas preparações animais e em trabalhos clínicos (14,28,33). O bloqueio dos impulsos nervosos que vão produzir a constrição vascular pode ser levado a efeito ao nível ganglionar, pós-ganglionar e nos tecidos contendo os receptores alfa, utilizando diversas drogas adrenolíticas. Zweifach e col, (32) observaram a ação da dibenammina pela visualização direta do leito vascular terminal no omento do cão e concluíram que esta substância produzia um efeito protetor no choque hemorrágico, considerado refratário, quando os animais eram chocados a uma pressão arterial sistêmica média de 25 mmHg por algumas horas.

Em 1953 Laborit e Huguenard chamaram a atenção para o uso de clorpromazina combinada com hipotermia no tratamento do choque (15). Dentre as drogas modernas bloqueadoras dos receptores adrenérgicos alfa, a fentolamina e a fenoxibenzamina, tem sido objeto de inúmeros trabalhos experimentais e clínicos comprovando sua eficácia como elemento protetor no choque hemorrágico e séptico (14,19,28).

Nosso trabalho experimental prende-se ao uso da dibenzilina (Phenoxybenzamine hydrochloride\*). substância ainda não encontrada no mercado comum.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Vinte cães pesando entre 15 e 25 kg foram utilizados nessa investigação. Os animais eram mantidos em jejum por

---

(\*) Produto cedido pelo laboratório Smith Kline & French, Divisão Internacional Montreal, Canadá.

12 horas e anestesiados com Nembutal na dose de 30 mg/kg/pêso. Uma artéria femoral era canulada e conectada a um reservatório calibrado para sangria do animal e a outra artéria ligada a um manômetro de mercúrio ou ao polígrafo tipo Grass 7 através do eletro manômetro para aferição da pressão arterial sistêmica média. Uma veia femoral era também conectada ao polígrafo para medir a pressão ventricular direita e a veia jugular interna a um catéter para controle da pressão venosa central. Os animais eram heparinizados na dose de 2 mg/kg/pêso no momento da cateterização. A preparação utilizada para produção do choque hemorrágico foi a de Wiggers, sem modificações. As seguintes variáveis foram medidas: pressão arterial média, pressão venosa central, pressão ventricular direita, hematócrito, pH,  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$ , base excess e num grupo representativo de animais foram feitas determinações do débito cardíaco e da resistência periférica total. A gasometria foi feita através do aparelho radiometer baseado nos princípios de Sigaard-Anderson e utilizando os nomogramas dos mesmos autores para cálculo do base excess. O débito cardíaco foi medido pelo método de Fick e em um animal foi utilizado o método de diluição de contraste (Cárdio-green), usando um injetor de fluxo constante (Gilford instrument, modelo 105-S), sistema de registro (Texas instrument), além de um densitômetro Gilford (modelo 103IR) e um sistema de computação modelo Gilford 104.

Os animais foram divididos em 4 grupos. O bloqueio adrenérgico alfa utilizando a dibenzilina na dose de 1 mg/kg/pêso foi feito no momento da anestesia do animal. Após estabilização do cão e feitas as determinações das variáveis, os animais eram chocados de acordo com a técnica de Wiggers, produzindo a sangria parcelada até obtenção da pressão arterial média sistêmica de 40 mmHg, a qual era mantida por um prazo variável médio de 3 horas e meia, reinfundindo ou removendo mais sangue de acordo com a resposta do cão à perda volêmica. Ao fim do período de choque era feita uma reinfusão de sangue, solução isotônica de Ringer e de um polimerizado de gelatina a 3,5% (Haemaccel\*), em cada grupo de 5 animais. No grupo controle não foi feita nenhuma reinfusão. Em 2 animais foi feita autópsia completa. Todos os animais foram observados por um período mínimo de 72 horas após a experiência. A determinação das variáveis foi realizada antes de chocar o animal, na vigência da hipotensão grave e antes do término da experiência.

No grupo de animais controle mantidos com uma pressão arterial média de 40 mmHg por cerca de 3 horas e meia, o

(\*) Produto cedido pelo laboratório Hoechst do Brasil S.A.

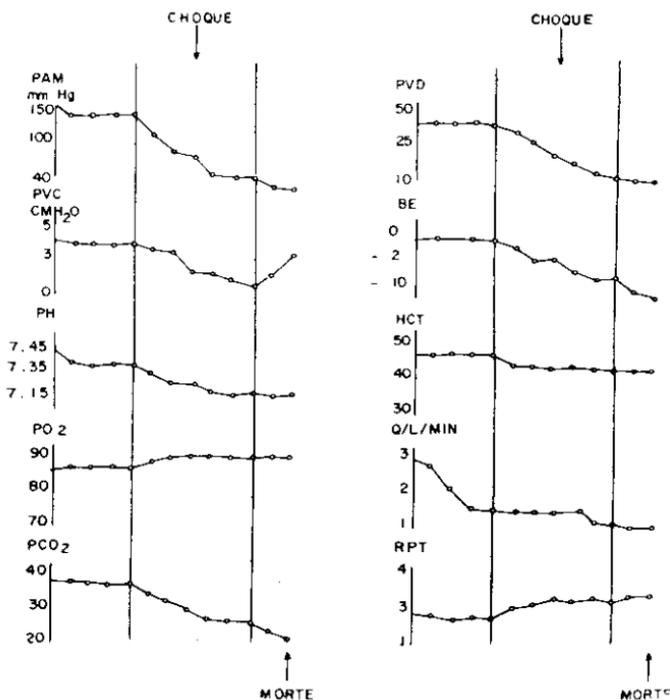


FIGURA 1

Alterações características observadas no choque hemorrágico refratário e irreversível, observando-se a extrema acidose metabólica e aumento da resistência periférica total. (\*)

índice de mortalidade foi de 100 por cento. Conforme pode ser observado na figura 1, toda a seqüência de eventos característicos do choque hemorrágico irreversível pode ser analisada; há uma queda progressiva da pressão arterial e ventricular direita, bem como da pressão venosa central. A acidose metabólica grave vai se processando de maneira gradual e refletida na queda do pH e pCO<sub>2</sub>, bem como na negatividade do base excess. A pO<sub>2</sub> no entanto não acompanha essas alterações e pelo contrário há um aumento razoável dos níveis da pressão parcial do oxigênio, apesar do agravamento do estado de choque. O hematócrito central não sofre alterações de grande monta, diminuindo muito pouco, devido a agudeza

(\*) Abreviaturas usadas em todas as figuras: PAM — pressão arterial média; PVC — pressão venosa central; PO<sub>2</sub> — pressão parcial do oxigênio arterial; PCO<sub>2</sub> — pressão parcial de gás carbônico arterial; PVD — pressão no ventrículo direito; HCT — hematócrito; DC/min — Débito cardíaco em mililitros por minuto; RPT — resistência periférica total.

do experimento não se observando a hemodiluição que decorreria após pelo menos 12 horas da perda sangüínea. O débito cardíaco era reduzido à metade de sua determinação inicial, permanecendo cada vez mais baixo até a morte do cão. A pressão arterial comporta-se de maneira muito variável; logo após o início da sangria nota-se uma queda sensível dos níveis tensionais que retornam rapidamente ao normal numa seqüência quase invariável. Verificou-se também o aumento razoável da resistência periférica total (RPT) na fase mais aguda do choque hipovolêmico (Figs. 1 e 2).

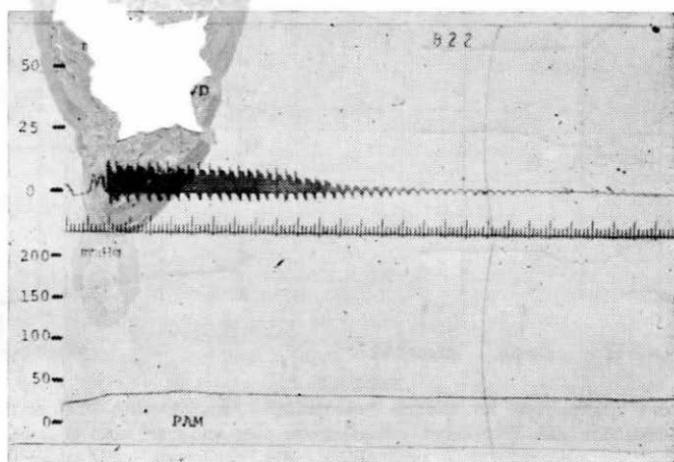


FIGURA 2

Registro do polígrafo onde se nota a extrema hipotensão e diminuição da pressão ventricular direita no choque hemorrágico grave.

Num segundo grupo de animais foi utilizada a mesma preparação, bloqueio adrenérgico alfa, com a dibenzilina na dose de 1 mg/kg/pêso, choque por cerca de 3 horas e meia e reinfusão do mesmo sangue após o período de hipovolemia. O comportamento dos parâmetros aferidos pode ser observado nas figuras 3 e 4, onde se nota uma tendência ao retôrno à normalidade das variáveis medidas. A pressão arterial média nesse grupo de animais apesar da reposição total do sangue retirado, não retorna aos níveis anteriores, o mesmo ocorrendo com a pressão venosa central e o pH que permaneciam abaixo dos níveis basais. A pressão ventricular direita retornava prontamente à normalidade. A RPT nesses animais diminui, refletindo o bloqueio adrenérgico pela dibenzilina. Houve uma morte nesse grupo de cães, ocorrendo 48 horas após a experiência.

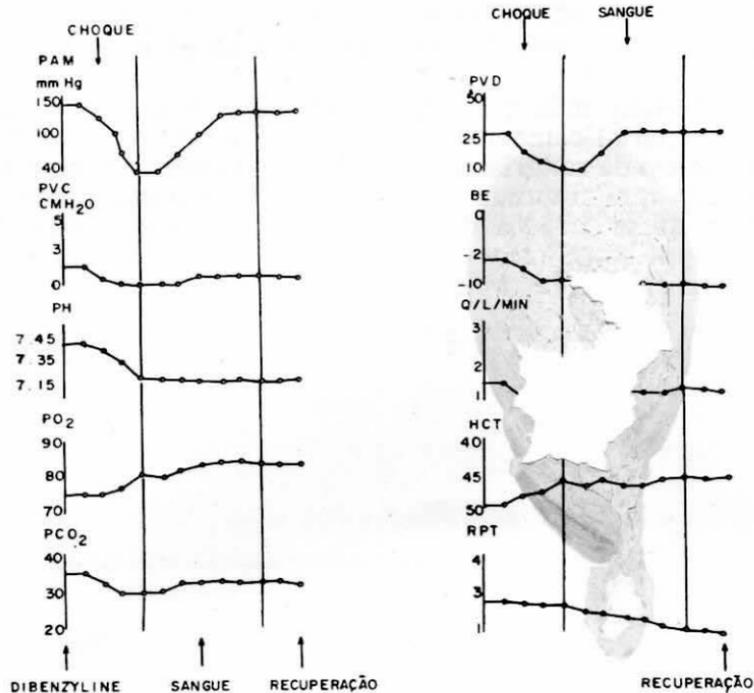


FIGURA 3

Registro dos parâmetros no choque hemorrágico experimental com a utilização de um bloqueador dos receptores adrenérgicos-alfa onde se nota a tendência ao retorno à normalidade das variáveis.

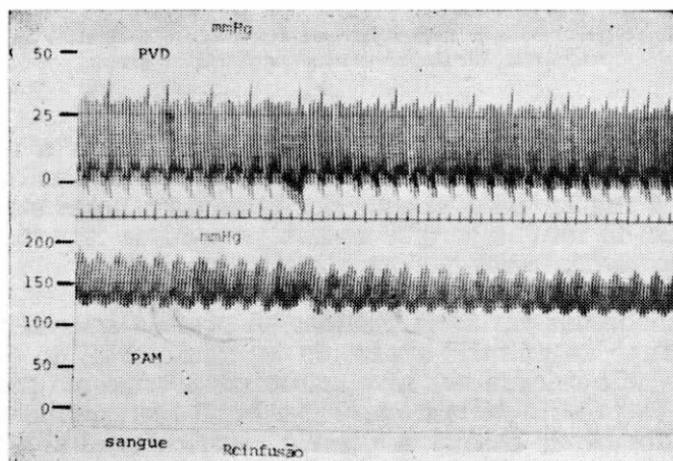


FIGURA 4

Após reinfusão de sangue e uso de um bloqueador adrenérgico-alfa nota-se no registro do polígrafo o retorno à normalidade da pressão ventricular direita e pressão arterial sistêmica.

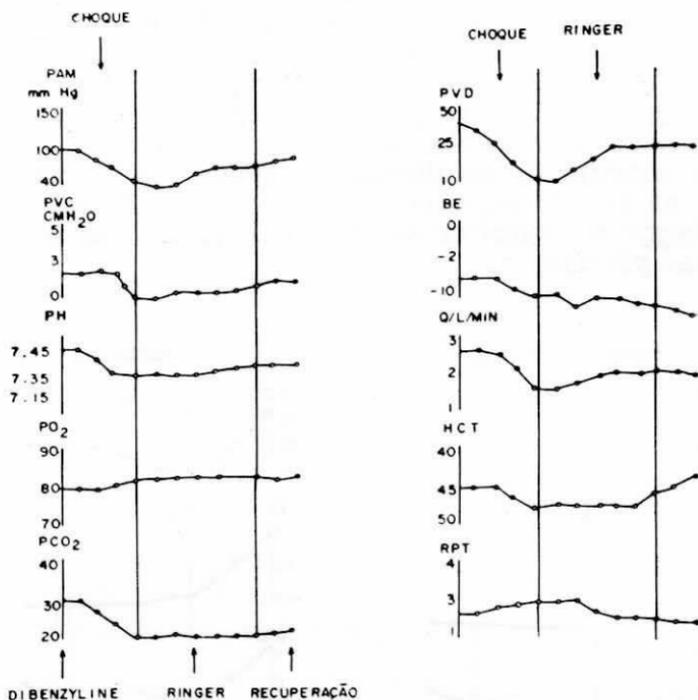


FIGURA 5

Alterações no choque hemorrágico experimental tratado pelo bloqueio alfa e reposição volêmica com uma solução eletrolítica.

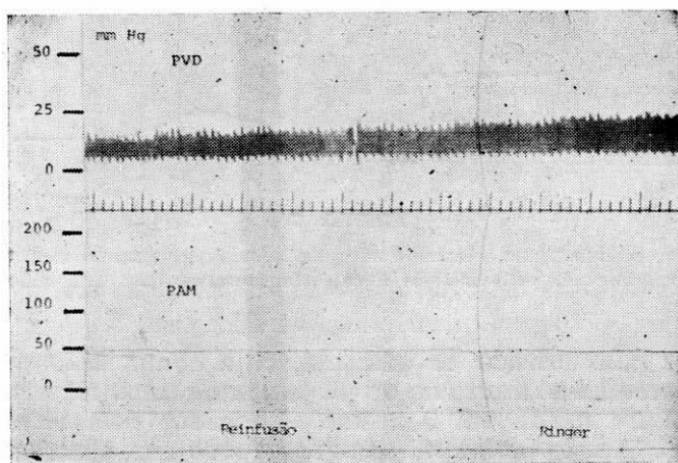


FIGURA 6

Após o início da infusão de Ringer, nota-se no registro do polígrafo a tendência ao retorno ao normal da pressão arterial sistêmica média e pressão ventricular direita.

A solução isotônica de Ringer também foi utilizada em 5 cães submetidos à mesma preparação. Nas figuras 5 e 6, podem ser observados os parâmetros que foram analisados. Não houve tendência para correção completa da acidose, a  $pO_2$  permaneceu com a tendência para aumentar e o hematócrito começou a manifestar os efeitos da hemodiluição aguda no fim do experimento. O débito cardíaco também não chegou a normalizar-se. Houve 2 mortes nas primeiras 72 horas pós-choque.

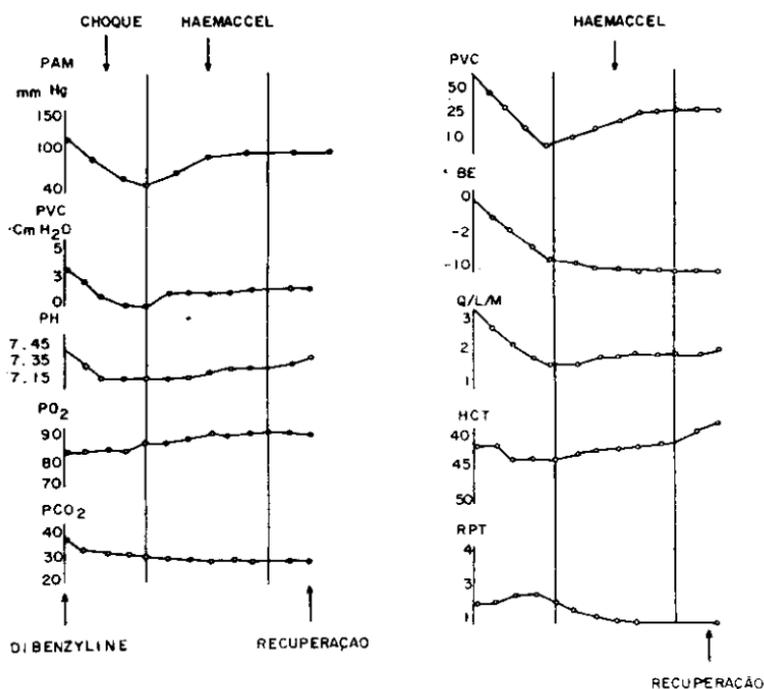


FIGURA 7

Uso de um substituto do plasma e bloqueio adrenérgico-alfa no choque hemorrágico experimental, verificando-se a resposta favorável das variáveis aferidas.

Um polimerizado de gelatina, cuja composição eletrolítica assemelha-se muito ao do plasma sanguíneo (Haemacel) também foi usada em 5 animais chocados pela técnica já descrita. Nesses animais, conforme pode ser observado na figura 7 embora os parâmetros medidos não chegassem a atingir os limites da normalidade no fim da experiência, observa-se um quase retôrno às medidas basais e houve recuperação total dos cães. Após a administração do polime-

rizado de gelatina a 3,5% observou-se uma estabilização dos sinais vitais e parâmetros medidos, embora não tenham sido feitas determinações a longo prazo, e após recuperação total dos cães. A resistência periférica total medida pela fórmula

$$RPT = PA - \frac{PVC \times 80}{D.C}$$

mostra um aumento inicial que

cai progressivamente com a evolução do choque hipovolêmico, e com o uso das duas medidas importantes, reposição volêmica e bloqueio adrenérgico alfa.

*Achados de necropsia* — Em dois animais foi utilizada a mesma técnica, porém usando em um deles a dibenzilina e em outro sem nenhuma proteção farmacológica ou de reposição. Como resultado de autópsia no animal não tratado observou-se grosseiramente no intestino delgado intensa palidez externa e na abertura notava-se a mucosa muito edematosa, de preguçamento pouco nítido, congestão intensa e micro-hemorragias. No restante do sistema alimentar foram verificadas as mesmas alterações, às vêzes com áreas de ulceração.

Ao exame microscópico dos órgãos mais intensamente afetados no animal não tratado, notou-se no intestino delgado autolização parcial da mucosa com vasodilatação e congestão moderadas, além de edema. No pulmão era evidente a existência de áreas de atelectasia, bem como distensão alveolar e em algumas áreas, rompimento dos alvéolos.

No animal que recebeu a dibenzilina, mas que foi sacrificado ao fim de 3 horas e meia de hipotensão grave, notava-se, ao exame macroscópico do trato digestivo, congestão, edema e infiltrado hemorrágico, porém em menor intensidade. As alterações microscópicas foram menos intensas, notando-se inclusive a preservação das vilosidades intestinais e um menor grau de micro-hemorragias e edema discreto. No estômago e ao longo de todo o intestino delgado as alterações foram mais discretas. O pulmão apresentava extensas áreas de atelectasias em vasos congestionados e aparente aumento de espessura dos septos fibrosos.

#### DISCUSSÃO

O uso de substâncias vasodilatadoras no choque hemorrágico experimental ou clínico tem obtido suporte em inúmeras experiências relatadas na literatura (10,15,16,28). Os trabalhos pioneiros de Nickerson (17) e Lillehey (14) nas décadas de 50 e 60 modificaram alguns conceitos antigos ensejando que diversas drogas fossem utilizadas na assistência farmacológica da circulação periférica em falência (12,13). Os efeitos

deletéricos da vasoconstricção intensa e prolongada no choque tem sido comprovados extensivamente (9,3,25,29), admitindo-se seja a constricção (arterial e venosa) o fator mais importante na refratariedade do choque hemorrágico. Os efeitos benéficos verificados com a utilização da dibenzilina no choque hemorrágico experimental ou clínico tem sido estudados e relacionam-se principalmente com a melhoria da perfusão tissular e débito cardíaco (22). Com a utilização desse bloqueador adrenérgico alfa ocorre um aumento do volume plasmático e do espaço intravascular, de maneira que o sangue é redistribuído do pulmão pletórico (shunts A-V?) para outras áreas mais prioritárias, inclusive o coração. A redução do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio, juntamente com o pequeno aumento do débito cardíaco, podem explicar a melhora cardiovascular obtida com o uso da dibenzilina. Nessas circunstâncias, e em virtude dos efeitos vasodilatadores, é imprescindível a administração de uma quantidade de expansor plasmático suficiente para manter o bom funcionamento da bomba cardíaca, que passa a receber menos sangue em virtude do uso da dibenzilina. O bloqueio adrenérgico alfa não tem produzido no choque séptico os mesmos resultados verificados no choque hemorrágico, em virtude da vasodilatação já verificada nos estados sépticos (14,28). A utilização de substâncias vasoativas, dilatadoras ou constrictoras deve basear-se à luz de dados hemodinâmicos, os quais variam de acordo com as diferentes formas e fases do choque (4). A reposição de volume nesse grupo de cães por nós estudado, demonstrou que a utilização de expansores plasmáticos ou substâncias eletrolíticas balanceadas tem um valor extraordinário, superando em certas circunstâncias o próprio sangue, e sem os inconvenientes deste último (20,21). As vantagens do uso de expansor plasmático em estado de choque deriva dos estudos que demonstraram o efeito preventivo à agregação celular na microcirculação estagnante nos estágios de baixo fluxo. A agregação das hemácias (coagulação intravascular disseminada) seria prevenida pela alteração da carga elétrica hemática, provocando a sua repulsão (23). Por outro lado os estudos de Shires (23,24) demonstraram que no choque hipovolêmico a perda de líquido é compensada pelo conteúdo do espaço intersticial, de composição eletrolítica semelhante ao do plasma. A utilização de uma solução eletrolítica balanceada seria então suficiente para repor a volemia desde que o hematócrito seja mantido acima de 25-30 por cento (31).

Estudos recentes de diversos autores (5,30), tem demonstrado a importância de um bloqueador beta (Inderal<sup>®</sup>) em choque hemorrágico e séptico baseando-se na teoria da irreversibilidade do choque na existência de shunts artério-veno-

sos, principalmente no leito vascular pulmonar que seriam responsáveis pelo aparecimento da insuficiência cardíaca na fase tardia do choque. Estudos iniciais em nosso laboratório tem demonstrado uma boa sobrevida com a utilização do bloqueador beta (Inderal,<sup>R</sup>) na dose de 0,25 mg/kg e da reposição volêmica com um soluto de proteínas plasmáticas após 4 horas de choque hipovolêmico (<sup>30</sup>). Apesar de nossos estudos terem demonstrado uma boa sobrevida em animais chocados utilizando um bloqueador adrenérgico alfa mais reposição volêmica, torna-se imperativo em outros tipos de choque (séptico, e.g.) ou na fase mais tardia do choque hemorrágico o uso de bloqueadores de receptores beta, a fim de efetivar o fechamento dos shunts A-V principalmente nos pulmões, assim diminuindo a congestão pulmonar, permitindo um melhor débito cardíaco e manutenção da pressão arterial sistêmica. A utilização simultânea de bloqueador alfa e vasoconstrictores tem sido utilizada por diversos autores, na fase inicial e tardia do choque com resultados satisfatórios (<sup>17,14,21</sup>).

#### AGRADECIMENTOS

Ao dr. Aventino Alfredo Agostini, chefe da Divisão de Patologia Humana da Universidade de Brasília e Mayra C. Rochael, interna, pelo estudo anatomopatológico e João Ronaldo A. Rocha pela ajuda técnica.

#### SUMMARY

##### THE USE OF DIBENZYLINE IN EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC SHOCK

The authors carried out several animal experiments utilizing the Wiggers model for the production of the hemorrhagic shock. The following variables were measured: central venous pressure, average systemic blood pressure, right ventricular pressure and total peripheral resistance. The blood gases, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH and base excess, were also measured, as well as the cardiac output and serial hematocrit.

The animals were divided in four groups of five. In the control groups in which the animals were shocked for an average of three and one half hours, without volume replacement or alfa-blocking agent, there was a mortality of a 100% in 72 hours. The hemodynamic alterations were characteristic consisting of diminishing CVP, right ventricular pressure and rising total peripheral resistance and severe metabolic acidosis.

In the remaining three groups of animals, it was utilized the same preparation plus the alfa blocking agent dibenzylamine (Phenoxybenzamine HCL) in each group 1 mg/kg administered, at the beginning of the procedure. As a replaceent solution it was utilized, isotonic Ringer's solution, a plasma expander (Haemaccel, R) and whole blood. The mortality rate in these animals was as follows: alfa adrenergic blockade plus Ringer's solution, two deaths; whole blood one death and finally with the use of a plasma expander there was no mortality.

Its point out that in these group of experiments the usage of a alfa blocking drug such as dibenzylamine has a great potential as a protecting agent in the hemorrhagic shock and that plasma expanders may yeld a survival rate as good as when whole blood was used.

## REFERÊNCIAS

1. Blalock A — Further studies with particular reference to the effects of hemorrhage. *Arch Surg* 29:837, 1934.
2. Boba A, Converse J G — Ganglionic blockade and its protective action on hemorrhage. A Review. *Anesthesiology* 18:559, 1957.
3. Balkrishna R P, Upadhyaya P, Nayak N C, Kalhan J N — Effect of prolonged administration of noradrenaline with and without heparinization in irreversible hemorrhagic shock in dogs. *Ind J Med Res* 56:163, 1968.
4. Berk J L, Hagen J F, Beyer W H, Dochat G R, Lapoint R — The treatment of hemorrhagic shock by beta adrenergic receptor blockade. *Surg Gyn Obst* 125:311, 1967.
5. Berk J L, Hagen J F, Dunn J M — The role of beta adrenergic blockade in the treatment of septic shock. *Surg Gyn Obst* 130:1025, 1970.
6. Cannon W B — *Traumatic shock*, New York. Appleton Company, 1923.
7. Close A S, Wagner J A, Kloehn R A, Kory R O — The effect of norepinephrine on survival in experimental acute hemorrhagic hypotension. *Surg. Forum* 8:22, 1957.
8. Eversole W J, Klenberg W, Overmon R R, Remington J W, Swingle W W — The nervous factor in shock induced by muscle trauma in normal dogs. *Amer J Physiol* 140:490, 1944.
9. Hardaway R M, Neimes P E, Burns J W, Mock H P, Trenchak R T — Role of norepinephrine in irreversible haemorrhagic shock. *Ann Surg* 156:57, 1962.
10. Irving M H — The sympatho-adrenal factor in hemorrhagic shock. *Ann Roy Coll Surg Eng* 42:367, 1968.
11. Jacobson E D — A physiologic approach to shock. *New Eng J Med* 278:834, 1968.
12. Klauss R H, Ray F F, III — Pharmacological assistance with the failing circulation. *Surg Gyn Obst* 126:611, 1968.
13. Kadstian R W, Hampson L G, Gurd F N — Pharmacological agents in experimental hemorrhagic shock. *Surgery* 83:23, 1961.
14. Lillchey R C, Longerbeam J K, Block J C, Mannix W G — The nature of irreversible shock: Experimental and clinical ob
15. Laborit H, Huguenard P — L'hibernation artificielle chez le grand choqué. *Presse Med.* 61:1029, 1953.
16. Maclean L D, Duff J H, Scott H M, Peretz D I — Treatment of shock in man based on hemodynamic diagnosis. *Surg Gyn Obst* 120:1, 1965.
17. Nickerson M — Factors of vasoconstriction and vasodilatation in shock. *J Michigan Med Soc* 54:45, 1955.
18. Remington J W, Hamilton W F, Caddell H N, Boyd G H, Wheeler, N C, Pickering R W — Vasoconstriction as precipitating factor in traumatic shock in the dog. *Amer J Physiol* 161:125, 1950.
19. Remington J W, Wheeler W C, Boyd G H, Caddell H N — Protective action of dibenamine after hemorrhage and after muscle trauma. *Proc Soc Exp Biol Med* 69:150, 1950.
20. Rush B, Stewart R A — More liberal use of a plasma expander. *New Eng J Med* 280:1202, 1969.
21. Replogle R L, Kundler H, Gross R E — Studies on the hemodynamic importance of blood viscosity. *J Thor Cardiovasc Surg* 50:658, 1965.
22. Shummer W — Evolution of the modern therapy of shock: Science vs empirism. *Surg Clin North Amer* 51:3, 1971.
23. Shires T, Colin D, Carrico J, Lightfoot S — Fluid Therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 88:688, 1964.
24. Shires T, Carrico J — *Current Problems in Surgery*. Chicago. Year Book: Medical Publishers, Inc March, 1966.

25. Thal A P, Wilson R F — Current Problems in Surgery. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc 1965, pp 3-62.
26. Wiggers H C, Boemhild F, Goldberg H, Ingraham, R C — The influence of prolonged vaso-constriction on the transition from impending to irreversible hemorrhagic shock. Fed Proc 6:226, 1947.
27. Wiggers H C, Ingraham R C, Roemhild R, Goldberg F — Vasoconstriction and development of irreversible shock. Amer J Physiol 152:511, 1948.
28. Wilson R F, Jablonsky D V, Thal A P — The usage of dibenzylamine in clinical shock. Surgery 56:172, 1964.
29. Watts D T — Arterial blood epinephrine levels during hemorrhagic hypotension in dogs. Amer J Physiol 184:271, 1958.
30. Ximenes-Neto M, Tavares P, Martinelli J G — Bloqueio beta-adrenérgico no choque hemorrágico experimental. A ser publicado.
31. Ximenes-Neto M, Saraiva R A, Cabaglia C A — Reposição volêmica com um expansor plasmático. A ser publicado.
32. Zweifach B W, Baez S, Shork E — Effect of dybenamine on humoral and vascular changes in dogs submitted to hemorrhagic shock. Fed Proc 11:177, 1952.
33. Zingg W, Nickerson H, Carter S A — Effect of hydralazine on survival of dogs subjected to hemorrhagic shock. Surg Forum 9:22, 1958.

*ERRATA:* — No Trabalho “Ketamina em Período Expulsivo do Trabalho de Parto” do Dr. Natan Treiger e col., Rev. Bras. Anest. 464-467, 1971, na Tabela III, pág. 464, onde se vê IV leia-se, IM (intramuscular).