

## AMINAS VASOPRESSORAS EM PRESENÇA DE HALOGENADOS

DR. ED MOREIRA LIMA, E.A. (\*)

DR. VICENTE DE PAULO CAMPANHA (\*\*)

DR. JHOSON JOAQUIM GOUVEA (\*\*\*)

AP 2358

*Estudou em cães a ação de aminas vasopressoras durante a anestesia com halogenados. As drogas usadas foram o paredrinol, o melaraminol e o etiladrianol. Os animais foram divididos em quatro grupos: Anestesia com ar e halotano com hiperventilação ou com hipercarbia por aumento do espaço morto e anestesia com metoxifluorano e ar com hiperventilação ou hipercarbia. Em todos os grupos as aminas vasopressoras produziram arritmias, mais nítidas e persistentes em presença de hipercarbia. As arritmias mais graves foram observadas com o uso do etiladrianol.*

Levy e Lewis <sup>(9)</sup> foram os primeiros a descrever a ação arritmica da adrenalina exógena no miocárdio sensibilizado por clorofórmio (hidrocarboneto halogenado). Outros autores <sup>(1,8,11,12)</sup>, estudaram esta ação com halotano, metoxifluorano e demais halogenados.

Acredita-se que o fenômeno da sensibilização do miocárdio por halogenados, produzindo ritmo aberrante em presença de aminas simpaticomiméticas, esteja relacionado com um aumento da suscetibilidade do tecido ventricular de formação do marca-passo. Sabendo-se que os hidrocarbonetos deprimem o miocárdio, torna-se difícil compreender o aumento da sensibilidade na formação de focos de automaticidade, todavia Riker e col. <sup>(13)</sup>, sugerem que os múltiplos focos de automaticidade ventricular, nascem por inibição do marca-passo primário, localizado no nódulo AV. Por outro

(\*) Auxiliar de Ensino da Cadeira de Farmacologia e Terapêutica Experimental da F.M.U.F.E.S. e Anestesiologista do Hospital São José — Vitória — ES.

(\*\*) Professor Titular da Cadeira de Farmacologia e Terapêutica Experimental da F.M.U.F.E.S.

(\*\*\*) Monitor Oficial da Cadeira de Farmacologia e Terapêutica Experimental da F.M.U.F.E.S.

lado, DiPalma e Schultz (5) defendem a hipótese de que o coração sob a influência de hidrocarbonetos halogenados, sofre um bloqueio de condução, e a adrenalina atuando neste local, aumenta a excitabilidade cardíaca, diminuindo o bloqueio e podendo assim produzir fibrilação.

Neste estudo pesquisamos a ação de algumas aminas simpaticomiméticas tais como o paredrinol, e metaraminol e o etiladrianol, no miocárdio sensibilizado, por halotano e metoxifluorano, em cães hiperventilados e em cães hipercárbicos.

#### MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 20 cães de ambos os sexos, cujo peso variava entre 7 e 14 kg., divididos em quatro grupos de cinco animais. O grupo 1-A recebeu halotano como agente anestésico e foi mantido hiperventilado. O grupo 1-B recebeu igualmente halotano, porém foi obtido um nível hipercárbico. Os grupos 2-A e 2-B receberam metoxifluorano e foram condicionados a hiperventilação e hipercarbia, respectivamente.

A anestesia dos animais foi induzida com halotano e/ou metoxifluorano sob máscara, sem medicação pré-anestésica. Em seguida introduziu-se uma cânula endotraqueal com bolonete, sem uso de bloqueador neuromuscular (fig. 1). Empregou-se vaporizador de Takaoka modelo 1000, para o halotano e para o metoxifluorano, vaporizador modelo Narcopen<sup>R</sup>, ambos com um fluxo de ar de 4 litros/min., fornecido por uma bomba Palmer modelo 5106. A concentração de halotano variou entre 1,5 a 2% e a do metoxifluorano entre 1 e 1,5%, calculadas a partir do tempo, fluxo de ar e consumo do anestésicos.

A hiperventilação foi baseada no nomograma de Radford (4), faixa compreendida para crianças, usando-se o dôbro do valor encontrado na tabela. O espaço morto anatômico foi calculado em 2ml/kg/peso (10). Dêste modo, conseguiam-se valores de PaCO<sub>2</sub> em torno de 10 a 13 mmHg. Para ventilação pulmonar empregou-se bomba Palmer modelo 5203, com 24 incursões respiratórias por minuto, sem reinalação.

Nos grupos hipercárbicos, após a entubação traqueal deixou-se a respiração espontânea num sistema constituído por um tubo em "T", onde um ramo era conectado à cânula traqueal, o outro recebia a mistura de ar e anestésico, e extensão de 30 cm, para permitir retenção de CO<sub>2</sub>. O fluxo de vaporização nesta fase, foi reduzido para 450 ml/min. Com êste sistema foram obtidos valores de PaCO<sub>2</sub> em torno de 60 a 75 mmHg.

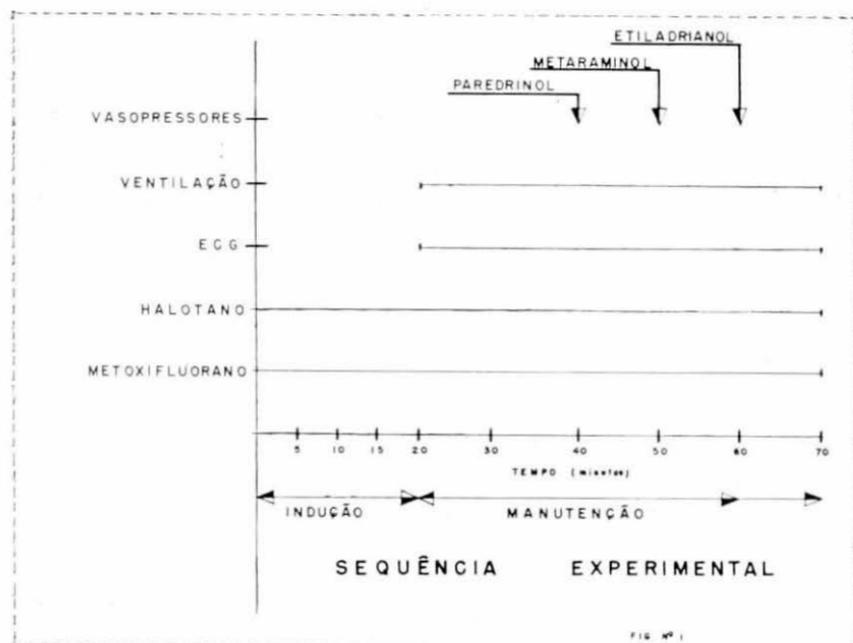


FIGURA 1

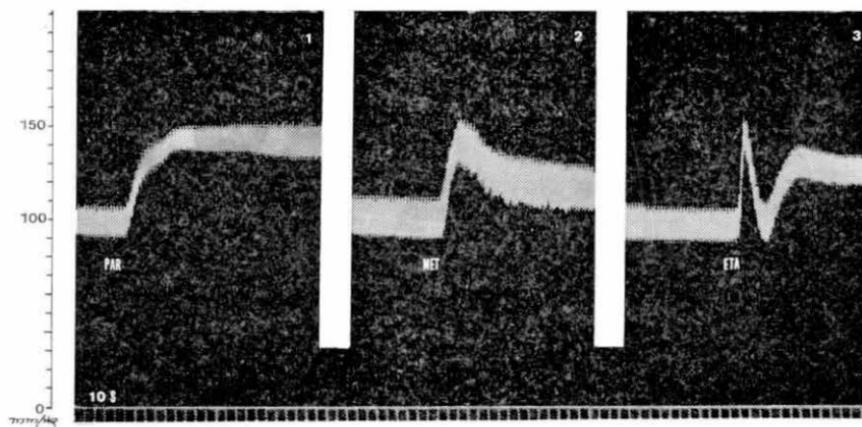


FIGURA 2

Cão 12 kg, anestesiado com metoxifluorano, hiperventilado. Em (1) par = paredrinol 120 µg/kg; Em (2) met = metaraminol 15 µg/kg; Em (3) eta = etiladrianol 100 µg/kg.

Após a indução, eram dissecadas a veia e artéria femurais. A primeira, canulada com tubo de polietileno por onde se injetavam os vasopressores. A artéria, conectava-se a um manômetro de Ludwig para o registro da pressão arterial em papel enfumaçado do quimógrafo Palmer modelo 1044.

O registro eletrocardiográfico foi realizado com aparelho Cardiopan 2, utilizando-se invariavelmente a derivação bipolar D II.

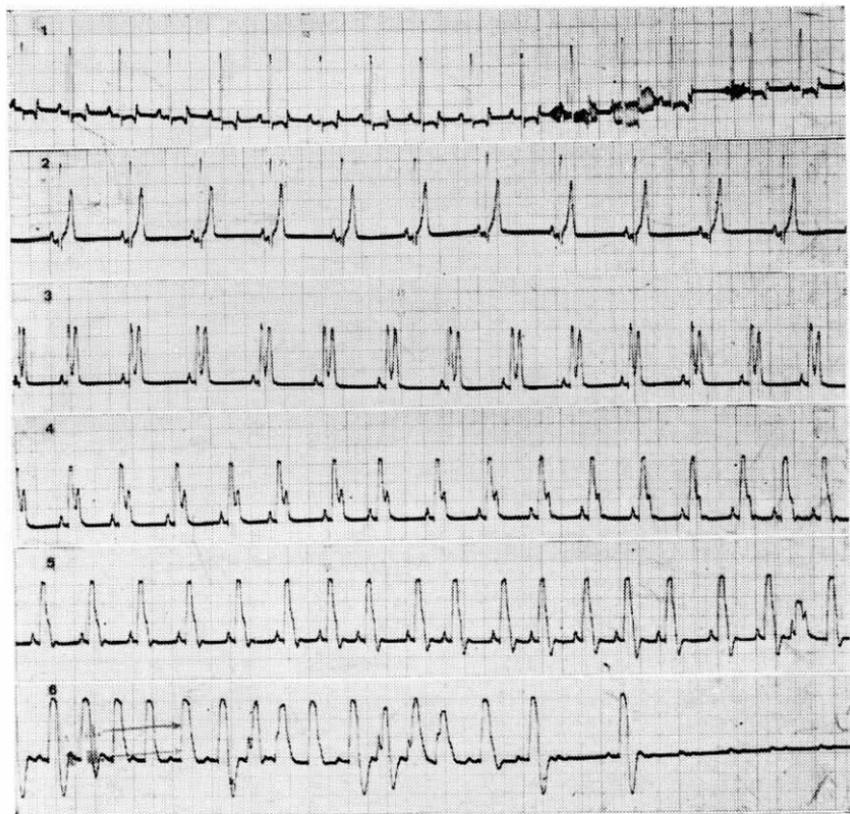


FIGURA 3

Seqüência de formação de complexo monofásico c/fibrilação e morte. (1) padrão inicial; (2) onda T pontiaguda e profunda; (3) união da onda T com complexo qrs; (4) início de formação do complexo monofásico; (5) complexo monofásico; (6) fibrilação ventricular e morte.

As aminas simpaticomiméticas foram administradas nas seguintes doses: paredrinol 120 mcg/kg/pêso, metaraminol 15 mcg/kg/pêso e etiladrianol 100 mcg/kg/pêso, tão logo a pressão arterial recuperasse seus níveis iniciais.

## RESULTADOS

No grupo 1-A; verificou-se mais freqüentemente arritmias do tipo ritmo nodal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal, ritmo nodal, fibrilação ventricular e morte (Fig, 3). No grupo 2-A; bradicardia sinusal, parada sinusal, foco mutável e extrassístoles auriculares e ventriculares. No grupo 2-B registrou-se bradicardia e arritmia sinusal, bloqueio AV, extrassístole e fibrilação ventricular, conforme demonstram a tabela 1 e as figs. 3 e 4.

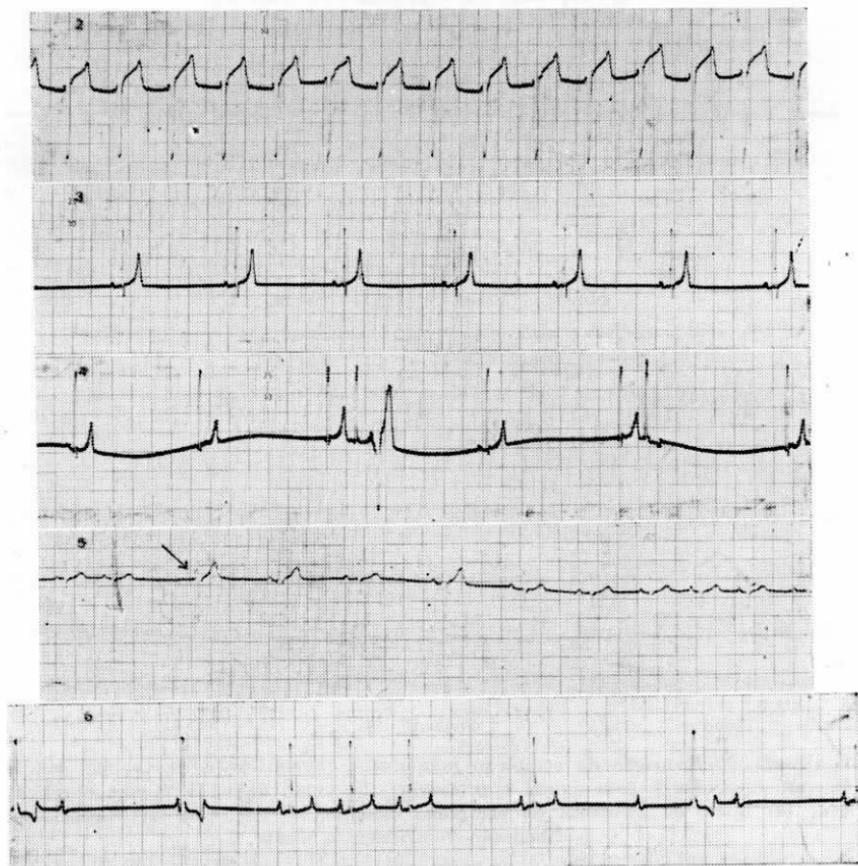


FIGURA 4

Padrões de arritmias encontradas: (2) ritmo nodal; (3) bradicardia sinusal; (4) extrassístoles auricular e ventricular; (5) parada sinusal com escapes nodais; (6) bloqueio AV completo.

TABELA I  
OCORRÊNCIA DE ARRITMIAS

	2 - B			2 - A			1 - B			1 - A			
	M E T O X I F L U O R A N O						H A L O T A N O						
	HIPERCARB.			HIPERV.			HIPERCARB.			HIPERV.			
	PAR	MET	ETA	PAR	MET	ETA	PAR	MET	ETA	PAR	MET	ETA	
Arritmia Sinusal	1	—	1	1	1	—	2	1	1	1	1	—	10
Foco Mutável	—	—	—	1	1	—	1	—	—	—	—	—	3
Ritmo Nodal	—	—	—	—	—	—	1	2	2	2	1	4	12
Parada Sinusal	1	1	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	4
Eloqueio AV	1	1	1	2	—	—	1	—	—	4	2	3	15
Extrassístoles Auriculares	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1
Extrassístoles Ventriculares	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	3
Fibrilação Ventricular	—	—	1	—	—	—	1	—	2	—	—	—	4
Bradicardia Sinusal	3	2	—	2	2	1	3	—	—	5	3	1	22
TOTAIS	7	5	3	7	5	3	9	3	5	12	7	8	

HIPERCARB. = HIPERCARBIA  
 HIPERV. = HIPERVENTILAÇÃO  
 PAR = PAREDROLINOL  
 MET = METARAMINOL  
 ETA = ETILADRIANOL

A pressão arterial foi analisada através a média das variações relacionando-se os grupos hiperventilados com os hipercárbicos, não havendo significância para o teste de Student (t) com  $P > 0.05$  (fig. 5).

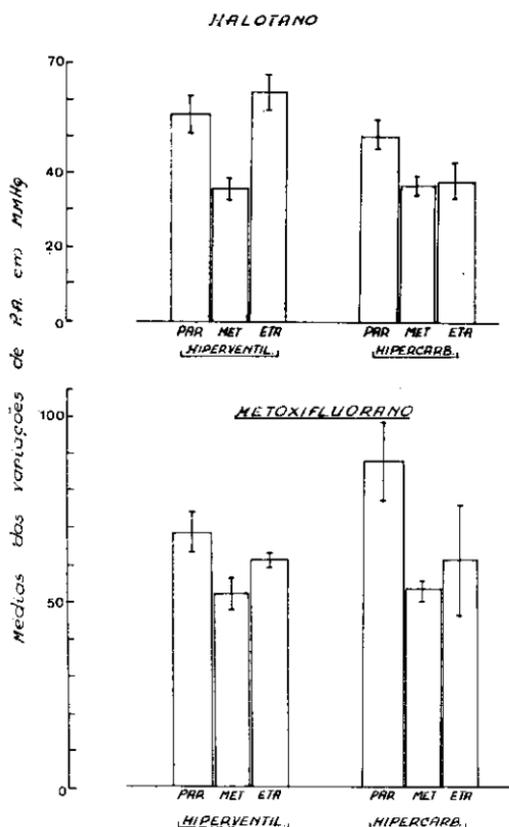


FIGURA 5

Variações médias da Pressão Arterial entre os grupos hiperventilados e hipercárbicos com halotano e metoxifluorano. (erro padrão da média em barras verticais) — (P) Paredrinol, (M) Metaraminol e (E) Etiladrianol. — Não houve significância para  $p > 0.05$ .

#### COMENTARIOS

Todos os vasopressores em estudo, na maioria das vezes, positivaram a onda "T", que no cão, é normalmente negativa para a derivação D II. Este fenômeno é observado frequentemente com a adrenalina e noradrenalina provavelmente por um aumento dos vectores de recuperação septal da esquerda.

para direita e inversão da recuperação na parede livre do ventrículo esquerdo (2).

Nos animais hiperventilados de ambos os grupos as arritmias apareciam no primeiro minuto após injeção do vasopressor, e desapareciam espontaneamente durante os 5 ou 10 minutos seguintes. O mesmo não ocorria com a série hipercárbica, onde as arritmias perduravam às vezes por quase todo o período da experiência.

Em estudos recentes, Goldman e Harrison (7), evidenciaram que a hipercarbia acentuada provoca um aumento da liberação de catecolaminas de seus locais de armazenamento no miocárdio, não somente através de mecanismo reflexo, mas também por uma ação direta. No presente trabalho além desta condição hipercárbica nos grupos 1-B e 2-B, associou-se a administração de aminas simpaticomiméticas, em animais previamente tratados com halotano e/ou metoxiflurano, o que resultou em maior incidência de arritmias graves neste grupo.

As aminas simpaticomiméticas que acabamos de estudar, são utilizadas com o mesmo objetivo, isto é, aumento da pressão arterial, no entanto, o paredrinol atuando indiretamente, libera neuro-hormônio adrenérgico, produzindo arritmias. O metaraminol age de forma direta e indireta, predominateemnte sobre os receptores adrenérgicos alfa, todavia, assinalamos que todos os animais utilizados tinham suas glândulas suprarenais íntegras, e como ficou demonstrado pode provocar arritmias. Porém, dos vasopresores empregados, o etiladrianol foi o que mais graves arritmias determinou, provavelmente pela sua ação adrenérgica direta beta (6) sobre o órgão efector.

### SUMMARY

#### SYMPATHOMIMETIC AMINES AND HALOGENATED ANESTHETICS

Three sympathomimetic amines: paredrinol, metaraminol and ethyladrianol were injected either during halothane or methoxyflurane anesthesia in dogs. These were anesthetised with halothane — air or methoxyflurane — air mixtures and either hyperventilated or made hypercarbic by additional dead space. In all groups these amines produced arrhythmias, but more readily with hypercarbia. The most dangerous arrhythmias were seen after the injection of ethyladrianol.

### BIBLIOGRAFIA

1. Black G W and Rea J L — Effects of Methoxyflurane (Penthrane) Anesthesia in Children. Brit J Anaesth 36:26-30, 1964.
2. Campos Filho C M e Cols — Análise da onda «T» nas sobrecargas do ventrículo esquerdo — estudo clínico e experimental. Arq Bras Card 20:109-140, 1967.

3. Catton D V — The injection of epinephrine during methoxyflurane anaesthesia. *Anesth & Analg Curr Res* 48:900, 1969.
4. Conroe J H J — *Fisiologia de la Respiracion* — Editorial Interamericana, S.A., 17, 1967.
5. Dipalma J R and Schultz J E — Antifibrillatory Drugs, *Medicine* 29:123-168, 1950.
6. Duarte D F e Cavallazzi M — Considerações sobre o mecanismo de ação do Etíladrianol. *Rev Bras Anest* 3:279, 1968.
7. Goldman R H and Harrison D C — The effects os hypoxia and hypercarbia on miocardio catecholamines. *J Pharmac Exp Ther* 174:307-314, 1970.
8. Jacques A and Hudon F — Effect of Epinephrine on the Human Heart During Methoxyflurane Anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 10:53-54, 1963.
9. Levy A G and Lewis T — Heart Irregularities, Resulting from the Inhalation of Low Percentages of Chloroform Vapour, and Their Relationship to Ventricular Fibrillation. *Heart* 3:99-112, 1911.
10. Mayrhofer O — Anestesia em Pediatria. *Rev Bras Anest* 2:175, 1968.
11. Price H L, Lurie A A, Jones R E, Price M L and Linde T W — Cyclopropane Anesthesia II. Epinephrine and Norepinephrine in Initiation of Ventricular Arrhythmias by Carbon Dioxide Inhalation. *Anesthesiology* 19:619-630, 1958.
12. Raventós J — The action of Fluothane - New Volatile Anaesthetic. *Brit J Pharmacol* 11:394-410, 1956.
13. Riker W F, Depierre F, Roberts J, Roy B B and Reilly J — The Epinephrine and Hydrocarbon. Epinephrine Disturbance in the Cat *J Pharmacol Exp Ther* 114:1-9, 1955.