

BLOQUEIO ADRENÉRGICO BETA COM PROPANOLOL NO CHOQUE HEMORRÁGICO (*)

Estudo Experimental

DR. M. XIMENES, III (**)

DR. PAULO TAVARES (***)

AP2261

Foram levadas a efeito uma série de experimentos em choque hemorrágico utilizando uma preparação que consistia numa hemorragia correspondente a 40% da volemia dos animais que foram divididos nos seguintes grupos: (1) Cinco animais receberam o bloqueio adrenérgico beta apenas, (2) dez cães foram sangrados sem receberem qualquer tipo de tratamento, (3) dez animais receberam o bloqueador (0,25 mg/kg) e um expansor de plasma (Haemaccel) e (4) um último grupo que recebeu além do bloqueio uma infusão de proteínas de plasma humano, ao fim da experiência.

No primeiro grupo houve apenas um sobrevivente e caracteristicamente apresentaram manutenção dos níveis tensionais de pressão arterial média e de ventrículo direito nas três primeiras horas de choque. Na fase terminal, observou-se um quadro de insuficiência cardíaca congestiva com aumento da pressão venosa central e estertores bolhosos nos pulmões.

Nos animais que não receberam qualquer forma de tratamento houve uma sobrevida de 70% e foram observadas as alterações usuais de um animal submetido a uma hipovolemia acentuada.

O terceiro grupo de cães apresentava ao fim de quatro horas de hipovolemia níveis satisfatórios de pressão arterial e PVC, além de manutenção em níveis razoáveis dos parâmetros de equilíbrio ácido-básico.

Finalmente no quarto grupo observaram-se os melhores resultados em que os níveis do pH, pO₂ e pCO₂ e excesso de base eram mantidos dentro de limites satisfatórios, além de uma boa resposta hemodinâmica aferida pelos parâmetros de pressão arterial, ventricular direita, venosa central e débito cardíaco. Todos os animais desse grupo sobreviveram.

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

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

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

A terapêutica habitual nos estados de choque hemorrágico ou séptico tem consistido essencialmente na reposição volêmica e correção do equilíbrio ácido-básico além das medidas gerais no sentido da manutenção da normalidade dos sinais vitais e conseqüente recuperação do animal de experimentação ou do paciente (24,25,26,27). A resposta simpato-adrenal no choque tem estimulado o aparecimento de diversos trabalhos experimentais e clínicos, demonstrando que a excitação adrenérgica, principalmente às custas das catecolaminas, contribui de maneira significativa para o aparecimento das manifestações características da refratariedade do choque (8,14,17,32). A utilização de substâncias bloqueadoras alfa tem merecido amplos estudos experimentais, mas a utilização clínica dessas drogas potentes, tem sido bastante limitada, não obstante os resultados satisfatórios obtidos em diversos laboratórios (13,14,16,18,22,25).

Em 1967, Berk propôs a teoria beta no choque hemorrágico, baseando-se no princípio de que a epinefrina em diversas doses causaria vasodilatação (estimulação beta) no pulmão e na área esplancnica, como resultante do aparecimento de shunts artério-venosos anatômicos ou funcionais. Em vários trabalhos, Berk sugeriu que na patogenese do choque tardio a estimulação beta tem grande significado, enquanto que a vasoconstricção não representa papel importante (1,2,3,4,20).

O presente trabalho visa avaliar os efeitos de um bloqueador adrenérgico beta, Propanol (Inderal[®]) numa preparação de choque hemorrágico em cães.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 31 cães cujo peso variou entre 14 e 19 quilogramas. Os animais eram mantidos em jejum na véspera da experiência e anestesiados com nembutal na dose de 30 mg/kg na veia. A preparação de choque consistia na sangria rápida em um reservatório de uma quantidade de sangue correspondente a 40% de volemia do animal (baseando-se esta como correspondente a 8% do peso corporal) durante o período de hipovolemia com cerca de 4 horas. Uma artéria femoral era dissecada e canulada com um tubo não oclusivo de polietileno, o qual era conectado ao manômetro de mercúrio e ao polígrafo (Grass 7) para aferição constante da pressão arterial. Outra artéria femoral era utilizada para sangria do animal. Uma veia femoral era dissecada e canulada com um cateter, o qual era posicionado no ventrículo direito e ligado ao polígrafo para medição da pressão ventricular direita. A

outra veia jugular interna era conectada a um manômetro d'água ou polígrafo para aferição da pressão venosa central. Através de um pneumotacógrafo as respirações também eram registradas no polígrafo. A heparinização era realizada no início da experiência. Além das variáveis já referidas os seguintes parâmetros foram medidos (1) gasometria seriada, (pH, pO₂, pCO₂, excesso de base) utilizando o aparelho radiometer, baseado nos princípios de Sigaard-Anderson (2), débito cardíaco, medido pelo princípio de Fick (3), hemoglobina, hematócrito e (4) eletrocardiograma. As determinações eram feitas em condições basais, duas horas após o início do choque e no fim da experiência, quatro horas depois. Os animais eram considerados sobreviventes, se permanecessem vivos 72 horas após a experiência. O bloqueio adrenérgico beta era realizado no início da experiência, com propranolol na dose de 0.5 mg/kg na veia e sem diluição.

Ao término das quatro horas de choque em um grupo de animais era feita uma infusão de 500 ml de um expansor plasmático (Haemaccel^R) e em outro 250 ml de solução de proteínas do plasma humano. Os animais foram divididos em quatro grupos:

Grupo 1 — Cinco animais receberam o bloqueio beta e em seguida foram submetidos a sangria sem receber nenhuma assistência de reposição de volume ou qualquer outra medicação.

Grupo 2 — Dez cães foram submetidos a sangria de 40% de sua volemia, apenas, sem receberem qualquer tipo de tratamento.

Grupo 3 — Essa série de 10 cães recebeu, além do bloqueio beta (0.25 mg/kg), um expansor de plasma (500 ml) o qual era administrado ao fim da experiência.

Grupo 4 — Constituído de 10 animais submetidos à mesma preparação e o uso de 250 ml de proteínas de plasma humano como material de reposição.

RESULTADOS

No primeiro grupo de cães submetidos a hemorragia correspondente a 40% da volemia e que receberam o bloqueio beta no início do procedimento, os resultados hemodinâmicos foram satisfatórios até as três primeiras horas de choque, quando surgiram modificações graves da condutibilidade cardíaca, queda da pressão arterial média e aumento da pressão venosa central (PVC), caracterizando um quadro de insuficiência cardíaca congestiva, inclusive com sinais estetacústi-

cos audíveis (Fig. 1). Observe-se no gráfico da figura 1 a manutenção do débito cardíaco nas primeiras duas horas de choque. Na figura 2 do registro do polígrafo nota-se que a pressão ventricular direita mantém-se em níveis satisfatórios até próximo do fim da experiência quando esta última e a pressão arterial sistêmica média caíam para níveis extremamente baixos, seguido da morte do animal. Os dados do equilíbrio ácido básico (gasometria) evidenciaram as alterações características da refratariedade do choque de evolução fatal. Nesse grupo de cães houve apenas um sobrevivente.

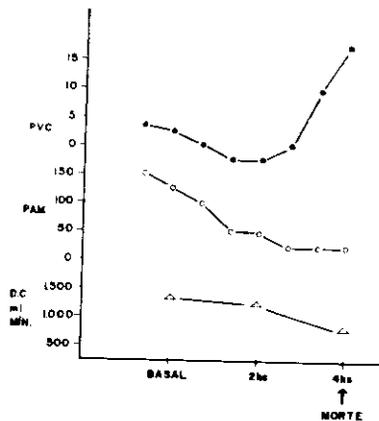


FIGURA 1

Parâmetros de pressão venosa central (PVC), pressão arterial média (PAM) e débito cardíaco (DC) num animal submetido a uma hemorragia de 40% da volemia e bloqueio adrenérgico beta, notando-se a manutenção de níveis satisfatórios nas primeiras três horas de hipovolemia.

Nos dez animais submetidos a sangria sem reposição volêmica ou bloqueio adrenérgico beta, houve recuperação de 70% dos animais que mantinham durante a experiência níveis de pressão venosa central abaixo de zero, pressão ventricular direita em torno de 15 mmHg, pressão arterial média um pouco abaixo do normal e pequeno grau de acidose metabólica. O débito cardíaco a princípio aumentava para ao fim da experiência demonstrar uma queda em torno de 30%.

Um terceiro grupo de 10 animais recebeu o bloqueio mais uma infusão de um expansor plasmático (Haemaccel[®]) (500 ml). Setenta por cento dos animais nesse grupo sobreviveram demonstrando níveis tensionais de pressão arterial média e ventricular direita satisfatórios até o fim do período de choque (fig. 3). Mesmo nos animais que não sobreviveram os níveis

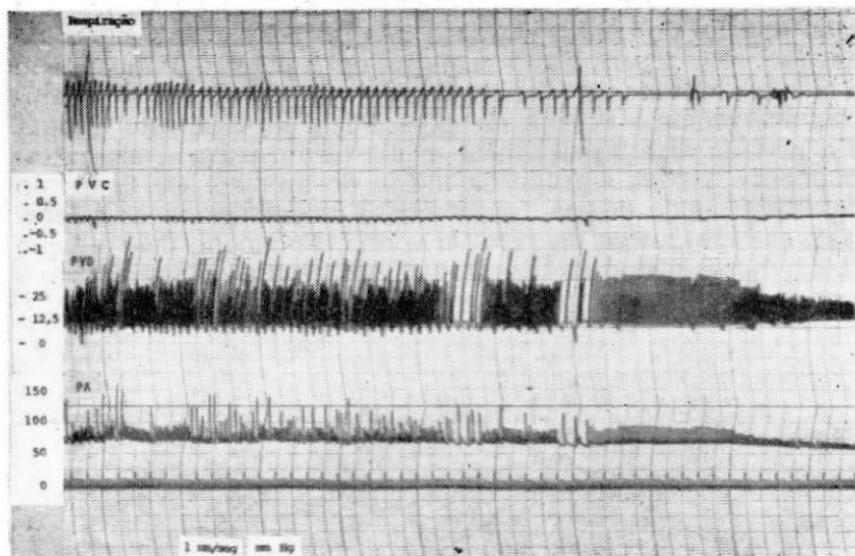


FIGURA 2

Registro de polígrafo de um animal submetido a uma preparação de choque (sangria de 40% do volume sanguíneo) e bloqueio adrenérgico beta. Observe-se a manutenção das respirações, pressão venosa central (PVC), pressão ventricular direita (PVD) e pressão arterial (PA) até próximo ao êxito letal.

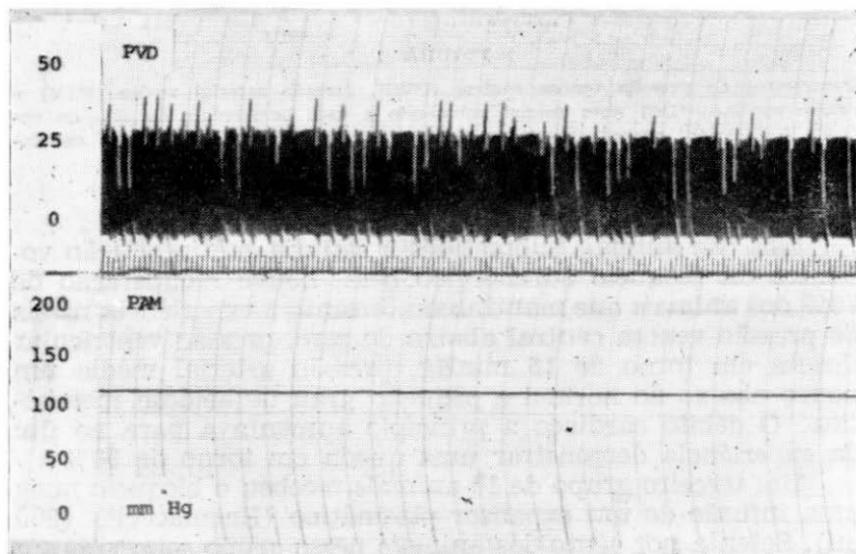


FIGURA 3

Registro de polígrafo de animal submetido a hemorragia grave e bloqueio adrenérgico beta, notando-se a manutenção da pressão ventricular direita (PVD) e pressão arterial média (PA) ao fim de quatro horas de choque.

de pressão arterial e de ventrículo direito mantinham-se dentro de limites satisfatórios nas três primeiras horas de hipovolemia e somente no fim da experiência apresentaram graves alterações cardíacas (bradicardia) estertores bolhosos nos pulmões e finalmente êxito letal (Figs. 4 e 5).

Os melhores resultados foram obtidos nos cães (grupo 4) que receberam, além do bloqueador, uma infusão de proteínas do plasma humano (250 ml) como reposição de volume ao fim de quatro horas de choque.

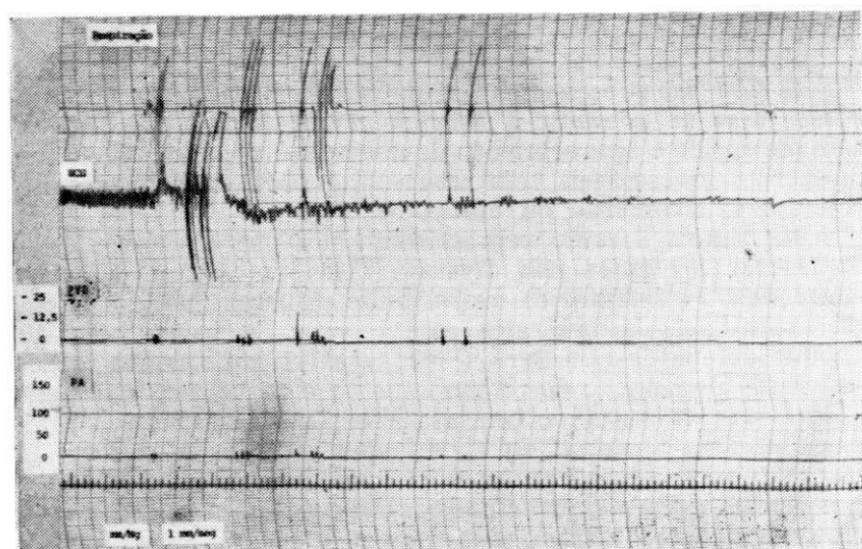
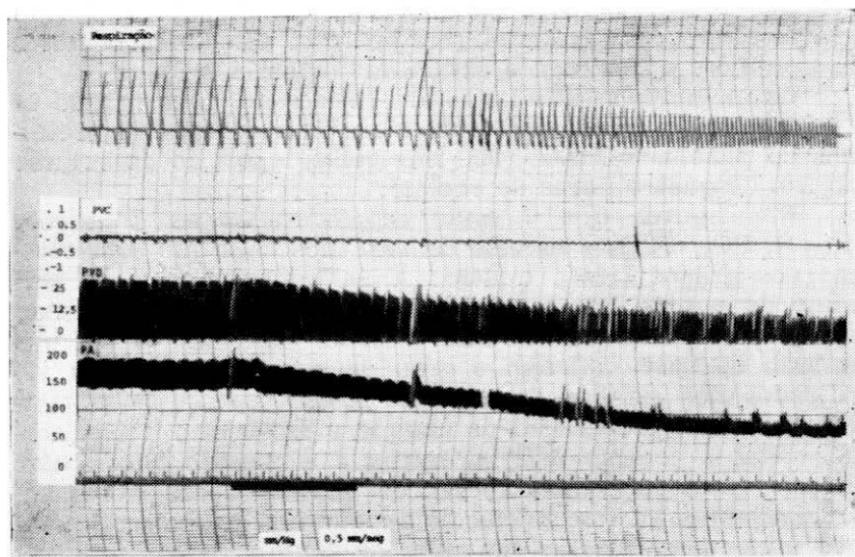
Nas figuras 6 e 7 estão representadas as alterações do pH, PO_2 , PCO_2 e excesso de base nos cães que sobreviveram dos grupos três e quatro. A PO_2 , mantinha-se ao término de quatro horas em níveis quase normais, sugerindo a boa perfusão e difusão nos pulmões. A PCO_2 , o pH e o excesso de base, refletem o grau de acidose metabólica verificados nos estados de choque. Nesses cães que sobreviveram a essa preparação de choque e receberam o bloqueador beta, a pressão arterial média e a pressão ventricular direita eram mantidas apesar da grande perda volêmica, observando-se na fase inicial do choque nos animais bloqueados uma maior pressão na saída do sangue para o reservatório de sangria.

Todos os animais desse grupo sobreviveram.

DISCUSSÃO

O uso de substâncias farmacológicas de ação potente como meio de prevenir a falência da circulação no choque tem permitido o aparecimento de diversas drogas, cujos efeitos colaterais indesejáveis tem acarretado problemas graves no seu uso experimental ou clínico (7,18).

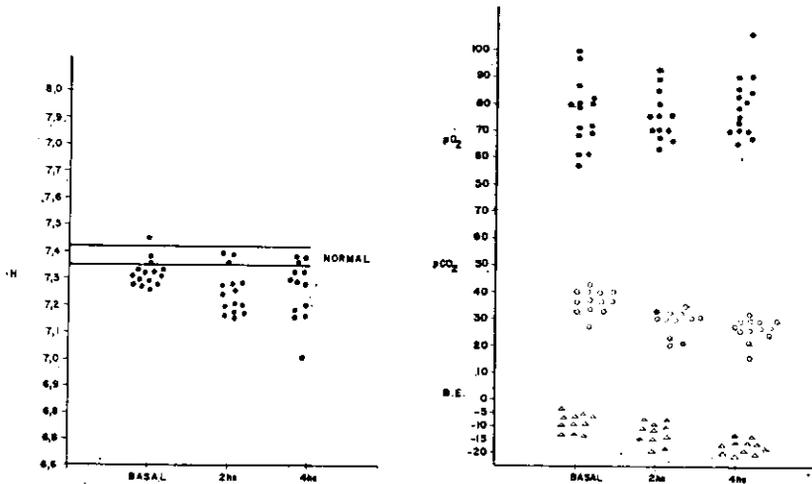
Na figura 8 estão representados de forma esquemática os fatores presentes nas diversas fases de choque (inicial, compensado e refratário), ressaltando principalmente o papel da estimulação adrenérgica alfa e beta. A teoria beta do choque defendida por Berk (1,2,3), resalta exatamente ressamamento, diminuição do retorno venoso e do volume circulante eficiente, culminando com as alterações já bastante conhecidas da fase terminal do choque hemorrágico e séptico. O bloqueio beta, agiria exatamente nessa fase de ressamamento nos órgãos viscerais, principalmente os pulmões permitindo e efetivando o fechamento das fistulas arteriovenosas, melhorando consequentemente o retorno venoso e débito cardíaco (4,5,18,19). Os efeitos secundários das drogas bloqueadoras beta em uso atualmente, acarretam no entanto problemas de difícil controle principalmente aqueles devidos a sua ação



FIGURAS 4 e 5

No registro do polígrafo notam-se as alterações respiratórias, PVC, PVD e PA na fase inicial (Fig. 4) e tardia (Fig. 5) em animal submetido a hemorragia grave e que recebeu um bloqueador adrenérgico beta e um expansor plasmático.

cronotrópica e inotrópica negativa que não respondem as drogas parasimpaticolíticas na vigência de hemorragia de vulto e acidose metabólica (15,21). Além desses efeitos cardíacos, o bloqueio beta também acarreta alterações no metabolismo da glicose, produzindo hipoglicemia provavelmente pelo bloqueio da glicogenólise hepática (3). Na evolução do choque ocorre uma fase inicial de intensa hiperglicemia relacionada a atividade adrenérgica (catecolaminas) e uma fase tardia onde se verifica uma queda acentuada dos níveis glicêmicos, correlacionando com os níveis de lactacidemia e refratariedade (12). Torna-se indispensável a infusão periódica de glicose na vigência de hipovolemia severa, principalmente quando da utilização de bloqueador beta que acentua essa tendência hipoglicemiante.



FIGURAS 6 e 7

Resultados das dosagens do pH (Fig. 6), gasometria e excesso de base (Fig. 7) num grupo de cães submetidos a uma hemorragia correspondente a 40% da volemia e que receberam um bloqueador adrenérgico beta e reposição de volume. Observa-se um grau de acidose metabólica razoável e manutenção da pO₂ dentro de limites normais.

Em virtude dos efeitos benéficos observados com a utilização de bloqueio dos receptores adrenérgicos alfa na fase inicial de choque, diminuindo os efeitos desastrosos das catecolaminas nas diversas áreas, é possível que na fase mais tardia, quando os fenômenos de represamento na microcirculação tornam-se manifestos, o uso de bloqueador adrenérgico beta tenha seu lugar no manejo do choque grave. O uso

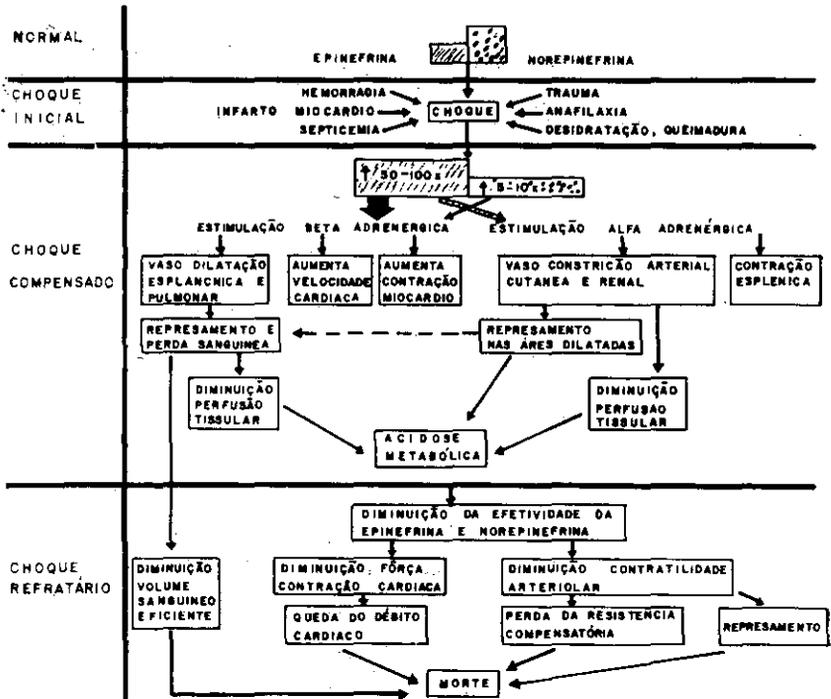


FIGURA 8

Esquema representativo da estimulação adrenérgica alfa e beta no choque hemorrágico, onde se ressalta a importância da teoria beta na irreversibilidade da síndrome (copiado de Berk).

simultâneo de substâncias adrenolíticas alfa e beta tem sido promulgada em diversas publicações na literatura. Halmagyi (9,10,11) numa série de trabalhos tem procurado demonstrar também (teoria beta do choque, Berk, (1,2,3) que a estimulação excessiva dos receptores adrenérgicos alfa promove através das catecolaminas, dilatação de alguns vasos, formação de ácido láctico e aumento do metabolismo. Além dessas ações, a produção das catecolaminas levaria também a uma estimulação exagerada dos receptores adrenérgicos beta, principalmente nas vísceras. Em seus trabalhos Halmagyi observou com a utilização do duplo bloqueio, uma diminuição do ion hidrogênio disponível, normalização da PCO₂ arterial e venosa, níveis de lactado plasmático quase normais bem como das catecolaminas.

A acidose metabólica, consequência natural do metabolismo anaeróbico do choque foi de intensidade bem menor na-

queles animais que sobreviveram a nossa preparação de choque que receberam o bloqueio adrenérgico beta e um expansor de plasma. Numa série pequena de animais nós utilizamos a substância bloqueadora mais glicose em infusões periódicas, digitalização dos animais e atropina para aumentar a velocidade cardíaca, e não observamos nenhuma diferença significativa na sobrevida dos animais. Isso contradiz a observação de Berk^(2,3). Tudo leva a crer que uma vez instalado o quadro hipovolêmico refratário, os efeitos deletérios das drogas bloqueadoras (principalmente beta) não respondem às medidas usuais para a restauração do equilíbrio cárdiodinâmico. O problema da assistência farmacológica à circulação insuficiente nos estados de choque, está ainda aguardando um maior avanço da farmacologia no sentido de se obter uma droga cujo potencial de ação se faça sentir onde ela é mais necessária — microcirculação, — e sem os efeitos secundários colaterais comumente observados nos produtos utilizados atualmente. Por outro lado o bloqueio seletivo e no momento oportuno de acordo o quadro hemodinâmico, representaria um grande avanço em nossas tentativas de reverter os parâmetros fisiológicos a normalidade.

AGRADECIMENTO

Agradecemos a ajuda técnica de João Ronaldo de Andrade Rocha e Luiz Morato Filho.

SUMMARY

BETA ADRENERGIC BLOCKAGE WITH PROPRANOLOL IN EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC SHOCK

A series of experiments in hemorrhagic shock were carried out utilizing a preparation in which the animals were bled to 40% of their blood volume and were divided in four groups, as follows: (1) Five animals were subjected to shock and received the beta blocker Propranolol (InderalR) 0.25 mg/kg (2) ten dogs were bled without receiving any form of treatment, (3) another set of 10 animals received the beta blocker (0.25 mg/kg) and a plasma expander (Haemacel) and (4) a last group that received the blocking agent, and an infusion of human plasma protein at the end of the experiment.

In the first group there was one survivor and these animals maintained levels of mean arterial pressure and right ventricle pressure in the first three hours of shock. In the terminal phase, it was observed congestive heart failure with rising central venous pressure and wet rales in the lungs.

In the animals that did not receive any form of treatment, there was a survival rate of 70%, and the usual manifestations of an animal bled severely were observed.

The third group of dogs showed levels of arterial pressure and central venous pressure compatible with good cardiac output and almost normal levels of gasimetry and pH.

The best results were obtained in the fourth group in which the pH, pO₂ and base excess were within reasonable range, besides a good filling pressure as seen by the measurement of the arterial pressure, right ventricular pressure, central venous pressure and cardiac output. All animals survived.

REFERENCIAS

1. Berk J L, Hagen J F, Beyer W H — Treatment of hemorrhagic shock by beta adrenergic receptor blockade. *Surg Gyn Obst* 125:311, 1967.
2. Berk J L, Hagen J F, Dunn J M — The role of adrenergic blockade in the treatment of septic shock. *Surg Gyn Obst* 130:1025, 1970.
3. Berk J L, Hagen J F, Maly G — The treatment of shock with beta adrenergic blockade. *Arch Surg* 194:46, 1972.
4. Border J R, Gallo E, Whenk W G — Systemic arteriovenous shunts in patients under severe stress: A common cause of high output cardiac failure? *Surgery* 60:225, 1966.
5. Border J R, Tibbetts J C, Shenk W G — Hypoxic hyperventilation and acute respiratory failure in the severely stressed patient: Massive pulmonary arteriovenous shunts? 64:710, 1968.
6. Clauss R H, Ray J F III — Pharmacologic assistance for the failing circulation. *Surg Gyn Obst* 126:611, 1966.
7. Gurd F N — Fifty years progress in Shock. *Bull Amer Coll Surg* 57:27, 1972.
8. Hardaway R M, Neimes P E, Burns J W, Mock H P — Role of epinephrine in irreversible hemorrhagic shock. *Ann Surg* 156:57, 1962.
9. Halmagyi D F J — Combined adrenergic blockade in experimental posthemorrhagic shock. *Med J Aust* 2:720, 1971.
10. Halmagyi D F J, Kennedy M, Goodman A H — Response to dextran in post hemorrhagic shock after combined adrenergic receptor blockade. *J Appl Physiol* 30:168, 1971.
11. Halmagyi D F J, Gillett D J, Irving N H — Partial and complete adrenergic blockade in posthemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 27:508, 1967.
12. Hift H, Strwitz J F — Irreversible hemorrhagic shock in dogs. Problems of onset of irreversibility. *Amer J Physiol* 100:269, 1961.
13. Irving M H — The sympathoadrenal factor in haemorrhagic shock. *Ann Roy Coll Surg* 42:367, 1968.
14. Lillehei R C, Longbeam J K, Bloch J H, Mannax W G — The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations. *Ann Surg* 160: 682, 1964.
15. Moran N C — Evaluation of the pharmacological basis for the therapy of circulatory shock. *Am J Cardiol* 26:570, 1970.
16. McLean L D, Duff M H, Scott A 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. Santos G M, Mendel S D, Abdo O, Lima O A — Bloqueador beta adrenérgico no choque. *Folha Med* 57:1, 1968.
19. Santos G M, Abdo O, Mandel S D, Lima O A S, Kiam D — Tratamento do choque hipovolemico descompensado. *Folha Med* 56:930, 1968;
20. Tavares P, Viana A R, Ximenes M, Martinelli J G — Efeitos do ICI 50, 172 sobre parâmetros cardio-respiratórios no cão. *Rev Bras Anest* 21:596, 1971.
21. Thal A P, Wilson R F — Current Problems in Surgery. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1965.
22. Watts D T, Westfall V — Studies in peripheral blood catecholamine levels during hemorrhagic shock in dogs. *Soc Exp Biol Med* 115:601, 1964.

23. Ximenes M, Saraiva R A, Babaglia C A R, Barbosa J — Reposição volêmica com um expansor plasmático. Rev Bras Cir 62:7, 1972.
24. Ximenes M, Tavares P, Martinelli J G — Um Bloqueador adrenérgico-alfa (dibenzilina) no choque hemorrágico. Rev Bras Anest 21:583, 1971.
25. Ximenes M, Tavares P, Martinelli J G, Barbosa H — Alterações das proteínas e glicemia na vigência de hemorragia grave. Forum Pesq 1:58, 1972.
26. Ximenes M, Barbosa H, Resende M S, Ginani F F — Estados sépticos fatais, estudo clínico de 25 pacientes. Rev Assoc Méd Minas Gerais (no prelo).
27. Ximenes M, Tavares P, Martinelli J G — Alterações metabólicas no choque hemorrágico. Rev Goiana Med (no prelo).



XII CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE ANESTESIOLOGIA

XI CONGRESSO COLOMBIANO DE ANESTESIOLOGIA

22-26 de agosto de 1973

BOGOTÁ — COLÔMBIA

Temas Oficiais:

- Fisiologia Respiratória e Anestesia
- Drogas Novas em Anestesia
- Problemas Clínicos em Anestesia
- Ensino na Anestesiologia

Todos os trabalhos a serem apresentados no Congresso devem estar relacionados aos temas oficiais e o texto completo ser enviado até o dia 22 de maio de 1973.

Secretaria: Dr. Jorge O. Reyes
Apartado Aéreo 11206
Bogotá — Colômbia