

Hipotensão Controlada com Trinitroglicerina ‡

Marlene Paulino dos Reis de Oliveira, EA ¶, Anita Leocádia de Mattos Ferraz, EA §, Rubens Lisandro Nicoletti, EA †
& Ani Cintra de Oliveira ‡

Reis de Oliveira M P, Ferraz A L M, Nicoletti R L, Oliveira A C – Hipotensão controlada com trinitroglicerina. Rev Bras Anest 32: 1: 33 - 38, 1982.

Em oito cães anestesiados com tiopental sódico e ventilados mecanicamente foi verificado o efeito hipotensor da trinitroglicerina e as variações ocorridas nos valores do débito cardíaco, pressão arterial sistêmica, pressão de artéria pulmonar, pressão capilar pulmonar e na frequência cardíaca. O débito cardíaco foi medido pelo método da diluição, usando-se como corante o "Cardiogreen". As pressões foram registradas em um polígrafo Device de oito canais e a análise dos gases sanguíneos foi feita em triplicata, usando-se o sistema Radiométer.

Observou-se queda nos parâmetros mencionados com a infusão de trinitroglicerina na concentração de 0,1%, com excessão da frequência cardíaca que não se alterou.

A trinitroglicerina atua nos capilares arterial e venoso com predominância de efeitos nos últimos.

Devido às suas ações benéficas sobre o coração, controle na indução da hipotensão arterial e ausência de efeitos tóxicos, concluiu-se que a droga pode ser útil para produzir hipotensão arterial controlada durante anestesia.

Unitermos: ANESTESIA: venosa; ANIMAL: cão; CORAÇÃO: trinitroglicerina; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: hipotensão arterial induzida, trinitroglicerina.

‡ A parte experimental do trabalho foi realizado no Laboratório de Pesquisa do Departamento de Anestesiologia do Hammer Smith Hospital sob orientação do Prof. M K Sykes em Londres, UK.

¶ Professor Livre Docente e Responsável pelo CET-SBA da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

§ Professor Assitente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

† Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

‡ Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Correspondência para Marlene Paulino dos Reis de Oliveira Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP
14.100 - Ribeirão Preto, SP.

Recebido em 17 de junho de 1981

Aceito para publicação em 11 - Dez - 1981.

© , 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

HIPOTENSÃO CONTROLADA usada com finalidade de diminuir o sangramento operatório é uma técnica considerada benéfica.

Produzindo-se hipotensão controlada em pacientes que se submeteram à artroplastia, verificou-se que o sangramento operatório naqueles submetidos à hipotensão reduziu-se à metade em relação ao sangramento dos pacientes sob anestesia geral sem hipotensão^{1,2}.

Porém muitos autores tem questionados tais benefícios^{1,1}.

O que parece ocorrer é que os conhecimentos relacionados aos aspectos fisiológicos das técnicas empregadas assim como ao conhecimento da farmacologia das drogas utilizadas são, às vezes, insuficientes.

A trinitroglicerina (TNG) foi sintetizada em 1846 por Sobrero que combinou ácido sulfúrico e ácido nítrico com glicerina. Em 1847 foram feitos os primeiros tablets de TNG para uso sublingual^{2,2}.

Apesar de seu descobrimento e uso clínico datarem de mais de um século⁵, a droga tem sido ultimamente tema de inúmeras investigações em virtude de seus importantes efeitos no coração e também com a intenção de se poder melhor compreender seu mecanismo de ação, que continua sendo muito discutido.

Seus efeitos na circulação coronária tem sido exaustivamente estudados. Ela melhora o fluxo coronariano e diminui o consumo de oxigênio^{4,2,17}.

Sua eficiência no infarto do miocárdio tem sido estudada por vários autores^{1,3,8,10}.

Tem sido salientado um importante efeito da droga que é o de aumentar o fluxo através dos vasos coronarianos colaterais^{6,8}.

Mais recentemente a droga tem sido indicação nas cirurgias de revascularização das coronárias. Os primeiros anesthesiologistas a utilizarem a trinitroglicerina para esse fim foram Viljoen em 1968 e Viljoen & Ginghi, em 1971^{3,1,3,2}.

A droga tem sido utilizada com sucesso nas cirurgias cardíacas e após o ato cirúrgico com a finalidade mais importante de reduzir o consumo de oxigênio pelo coração^{15,19}.

Outras utilizações clínicas de trinitroglicerina podem ser mencionadas: produção de hipotensão controlada durante anestesia geral e para prevenção de espasmo das coronárias em cateterismo cardíaco^{15,16,18}. O objetivo deste trabalho foi produzir hipotensão arterial controlada e verificar os efeitos no débito cardíaco, na frequência cardíaca, nas pressões de artéria pulmonar e na pressão capilar pulmonar do cão.

METODOLOGIA

Os experimentos foram realizados em oito cães de ambos sexos, pesando de 16 a 24 Kg, que foram anestesiados com tiopental sódico venoso na dose de 20 a 30 mg.kg⁻¹ de peso e pentobarbital na dose de 10 a 20 mg.kg⁻¹ de peso. Os animais foram colocados numa canaleta em forma de V em posição supina e ventilados mecanicamente. Para que não houvesse atividade ventilatória espontânea foi utilizado brômato de pancutônio em dose de 2 a 4 mg injetados em intervalos regulares. A ventilação foi mantida com ventilador de CAPE. O volume de ar corrente para os pulmões foi acertado para manter uma concentração de CO₂ no final da expiração em torno de 4 - 5%. A concentração de CO₂ foi continuamente medida através de um analisador de raios infra-vermelhos (HARTMAN & BRAUN URAS⁴) e a frequência ventilatória mantida em 15 movimentos por minuto.

Foram canulados as veias jugulares direita e esquerda para medida de pressão capilar pulmonar (cateter de Swan Ganz) e da pressão da artéria pulmonar direita; os vasos femorais esquerdos para registro de pressão arterial sistêmica, e injeção de drogas.

Todas as pressões foram registradas continuamente em um polígrafo de oito canais DEVICE M19 através de transdutores de pressão (Consolidated Electrodynamics).

A temperatura corporal foi medida através de termômetro introduzido no esôfago e mantida em torno de 37°C por aquecedor acoplado à mesa operatória.

A análise dos gases sanguíneos e do pH foi feita em triplicata em dois sistemas de eletrodo (RADIOMETER ABL1 e STANDARD RADIOMETER) que foram calibrados com gases padronizados (SELMAN & TAIT, 1976).

O débito cardíaco foi determinado em triplicata pelo método de diluição de corante, usando-se como corante o "Cardiogreen[®]" e o sistema GILFORD calibrado; as curvas obtidas foram analisadas pelo método de SIMONS WHITE²⁵.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

O experimento foi realizado em oito cães utilizando-se TNG a 0,1%. O estudo foi feito em três fases: numa primeira fase, denominada de controle inicial, estando os cães ventilados com O₂ 100% e estáveis após a preparação, foram determinados as medidas dos seguintes parâmetros: débito cardíaco, pressão arterial sistêmica, pressão da artéria pulmonar, pressão capilar pulmonar, frequência cardíaca e gases sanguíneos.

A segunda fase caracterizava-se pela diminuição da pressão arterial sistêmica pela infusão de TNG.

Quando a pressão atingia níveis de queda em torno de 20 a 30% do controle inicial era mantida por uns 15 - 20 minutos. Em seguida determinaram-se a medida dos parâmetros em estudo.

A seguir era suspensa a infusão de TNG e aguardava-se a volta da pressão aos níveis controles e novamente todas as medidas eram efetuadas. Esta foi a terceira fase, denominada controle final.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi feita análise de variância, seguida da aplicação do teste T de Student.

RESULTADOS

A quantidade gasta de TNG na concentração de 0,1% para determinar queda significativa da pressão arterial sistêmica foi em média de 17,5 mg (variando de 10 a 40 mg).

O estado de hipotensão mantido em média durante 15 minutos.

Das variáveis estudadas a pressão arterial sistêmica (PAS) Tabela I, o débito cardíaco (DC) Tabela III, a pressão arterial pulmonar (PAP) Tabela IV, tiveram quedas estatisticamente significantes. Tabela I.

A pressão capilar pulmonar diminuiu com a infusão da droga embora e análise estatística não tenha revelado significância.

TABELA I - Média e análise estatística dos valores do Débito Cardíaco (DC), Pressão Arterial Sistêmica (PAS), Pressão da Arteria Pulmonar (PAP), Pressão Capilar Pulmonar (PCP), Pressão Parcial de Oxigênio (PaO₂), Pressão Parcial de CO₂ (PCO₂), antes da infusão da droga (C₁), durante infusão (TNG) e após a infusão (C₂).

VARIÁVEIS	C ₁	TNG	C ₂	ANÁLISE ESTATÍSTICA
D.C. (L / min)	2,06	1,79	1,97	p = 0,05
PAS (kPa)	18,66	13,91	17,91	p < 0,001
PAP (kPa)	1,40	1,27	1,48	p < 0,01
PCP (kPa)	0,42	0,32	0,53	p < 0,1
FC (bat / min)	159	160	162	N.S.
PaO ₂ (kPa)	57,21	55,33	51,91	N.S.
PaCO ₂ (kPa)	4,79	4,70	4,89	N.S.

A frequência cardíaca se manteve praticamente constante.

A análise dos gases sanguíneos demonstrou que houve pequena diminuição de PaO₂ com a infusão de TNG embora não significativa estatisticamente. A PaCO₂ se manteve praticamente constante.

Os demais valores sanguíneos pH e HCO₃ - manti-

veram-se constantes durante todo o experimento para que a alteração do equilíbrio ácido-base não interferisse nos resultados.

A média dos valores dos parâmetros estudados, assim como a análise estatística estão apresentados nas Tabelas de I à V.

TABELA II – Valores da Pressão Arterial Sistêmica kPa (mm Hg) durante controle inicial (C₁), durante infusão de TNG e durante final (C₂).

CÃES	C ₁		TNG		C ₂	
	kPa	(mm Hg)	kPa	(mm Hg)	kPa	(mm Hg)
1	14.6	(110)	11.9	(90)	14.6	(110)
2	16,6	(125)	12.6	(95)	17.3	(130)
3	19.95	(150)	17.3	(130)	19.95	(150)
4	16.6	(125)	13.3	(100)	18.6	(140)
5	18.6	(140)	13.3	(100)	18.6	(140)
6	15.3	(115)	12.6	(95)	16.6	(125)
7	20.6	(155)	16.6	(125)	19.95	(150)
8	26.6	(200)	13.3	(100)	17.3	(130)

TABELA III – Valores do débito cardíaco l/min durante controle inicial (C₁), durante infusão de TNG e durante controle final (C₂).

CÃES	C ₁	TNG	C ₂
1	1.50	0.802	1.490
2	1.28	1.66	1.70
3	1.94	1.98	1.70
4	3.14	3.08	2.69
5	2.87	2.13	2.40
6	1.76	1.69	1.33
7	2.12	1.70	2.05
8	1.90	1.32	2.45

TABELA IV – Valores da Pressão Capilar Pulmonar (kPa) durante controle inicial (C₁), durante infusão de TNG e controle final (C₂).

CÃES	C ₁	TNG	C ₂
1	5.0	2.5	1.0
2	2.0	2.0	4.0
3	3.0	3.0	6.0
4	3.0	3.5	5.0
5	6.0	2.5	6.0
6	2.5	2.0	3.0
7	1.0	1.0	1.0
8	3.0	5.0	6.0

TABELA V – Valores da Pressão Média da Artéria Pulmonar (mm Hg), durante o controle inicial (C₁) a infusão da droga (TNG) e durante controle final (C₂).

CÃES	C ₁		TNG		C ₂	
	kPa	(mm Hg)	kPa	(mm Hg)	kPa	(mm Hg)
1	1,2	(9)	1.06	(8)	1.06	(8)
2	1.06	(8)	0.93	(7.0)	1.06	(8)
3	1.2	(9.0)	1.3	(10)	1.2	(9.0)
4	1.46	(11)	1.2	(9.0)	1.6	(12)
5	1.6	(12)	1.2	(9.0)	1.6	(12)
6	1.46	(11)	1.3	(10)	1.6	(12)
7	1.6	(12)	1.6	(12)	1.8	(14)
8	1.6	(12)	1.46	(11)	1.8	(14)

DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que a infusão de TNG diminuiu a pressão arterial sistêmica média em torno de 26% em relação aos níveis controles.

A queda da pressão arterial se fez de maneira lenta e gradual, diferente do que ocorre com o nitropussiato de sódio quando a queda é rápida, causando hipotensão grave em alguns casos como verificamos em trabalhos anteriores^{24,25}. Em alguns cães houve certa dificuldade em se conseguir os níveis desejados de hipotensão com a TNG enquanto que em dois cães não foi possível conseguir hipotensão. Tal fato não foi observado por FAHMY, 1978¹⁵, em pacientes quando utilizou a TNG. Também não observamos esta dificuldade em iniciar hipotensão arterial^{24,25}, tanto em cães como em pacientes com uso do N. P. S.

O mecanismo de ação da TNG para produzir hipotensão tem sido descrito como sendo através de efeito direto na musculatura lisa dos vasos. Tanto os vasos de capacitância como os de resistência são ambos dilatados porém o efeito predomina nos primeiros^{4,21}.

A TNG reage com os grupos sulfidrílicos da musculatura lisa dos vasos levando ao relaxamento através da formação de ligações sulfídricas e liberação de nitritos inorgânicos. Tem sido descrita tolerância à TNG em vigência de exposição crônica à droga devido à diminuição da concentração dos grupos sulfidrílicos da musculatura lisa dos vasos²³. No entanto pessoas tolerantes à TNG no que diz respeito à hipotensão são sensíveis a outros vasodilatadores como por exemplo papaverina e nitropussiato de sódio. Isto sugere que a TNG reage em locais específicos e diferentes de outros relaxantes de musculatura lisa dos vasos^{13,23}.

O débito cardíaco diminuiu em torno de x14% dos valores controles. Porém para que a finalidade da hipotensão controlada seja conseguida, isto é, diminuição do sangramento no campo operatório é necessário que haja queda no débito pelo menos em torno de 20%⁹.

O importante é poder controlar a queda do débito cardíaco para manter a oxigenação tecidual para que a técnica seja segura. Embora a queda do débito não tenha sido de grande magnitude, a diminuição do tono venoso, é a maior responsável pelo sangramento já acentuado.

A TNG para o lado do coração algumas vantagens que outros hipotensores não possuem. Primeira: a pressão arterial diastólica não sofre queda maior que a sistólica, favorecendo a irrigação das coronárias¹⁵. Segundo: seus efeitos na circulação coronária são extremamente importantes porque produz melhora na relação de irrigação endocárdio/epicárdio. Em pacientes previamente infartados já se verificou que ela aumenta o fluxo sanguíneo através dos vasos colaterais^{7,8}.

A pressão da artéria pulmonar e a pressão capilar pulmonar diminuíram enquanto que a frequência cardíaca se manteve. Estes dados sugerem diminuição da pré e da pós carga, levando à diminuição do consumo de oxigênio. A droga parece portanto diminuir a discrepância entre necessidade e disponibilidade de oxigênio pelo miocárdio. Estes achados estão de acordo com os encontrados por ARMSTRONG e col¹.

No que diz respeito à frequência cardíaca nossos resultados diferem de FAHMY e col. que encontraram aumento significativo¹⁴.

A diminuição da PaCO₂ com infusão do TNG já foi descrita por Kopnam¹⁹. A diminuição poderia ocorrer por determinar diminuição de débito cardíaco e da pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto ou por causar vasodilatação da artéria pulmonar com diminuição da pressão de perfusão pulmonar ou por inibir o mecanismo pulmonar de vasodilatação à hipoxia. Este último efeito foi por nós já demonstrado²⁴.

De maneira geral concluímos que TNG possa ser útil na hipotensão controlada porque: 1.º é capaz de produzir um campo cirúrgico exsanguine devido à queda na pressão arterial e no débito cardíaco. Contribuindo para este efeito o fato de a droga produzir um seqüestro venoso dilatando os vasos de capacitância. Como a maioria do sangramento operatório é de origem venosa daí verificar-se este efeito desejável.

2.º Possui vida média curta (2-4 min.) devido ao seu rápido metabolismo e redistribuição no plasma. É metabolizado no fígado reduzindo-se à nitrato de glicerol e nitratos inorgânicos^{13,23}. Não possui metabolitos tóxicos em doses farmacológicas como acontece com o nitropussiato de sódio produzindo cianeto.

3.º Apresenta efeitos benéficos ao coração como já foi mencionado anteriormente^{1,2,3,4,6,8,10,15,17,19}.

Reis de Oliveira M P, Ferraz A L M, Nicoletti R L, Oliveira A C – Induced and controlled hypotension with tromitroglycerine. *Rev Bras Anest* 32: 1: 33 - 38, 1982.

The deliberated induction of a hypotensive state was achieved with trinitroglycerine in eight mongrell dogs anesthetized with sodium thiopental (20 mg.Kg). The dogs were mechanically ventilated with 100% oxygen.

The cardiac output was measured by dilution method in triplicate manner. The mean arterial pressure, the wedge pulmonary pressure and pulmonary artery pressure were registered in a eight channel Device Polugraph. The blood gases analyses were done during all phases of experiment.

Infusion of trinitroglycerine 0,1% produced decrease in those parameters except on heart rate.

Trinitroglycerine induced hypotension is related to a direct effect on vascular smooth muscle. Both resistance and capacitance vessels are dilated but the effect on the latter is predominant.

Beyond its desirable action on heart, good control to induce hypotension and no production of toxic metabolites we can state that trinitroglycerine could be useful with the purpose to produce induced arterial hypotension in general anesthesia.

Key-words: ANESTHESIA: intravenous; ANESTHETIC TECHNIQS: induced arterial hypotension; ANIMAL: dog; HEART: trinitroglycerine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong, P W , Walker, D C , Burton, J R , Parker , J O – Vasodilator therapy in acute myocardial infarctation. A comparizon of sodium nitroprusside and nitroglicerine. *Circulation* 52: 1118, 1975.
2. Bernstein, L , Griessinger, G C , Lichtlen, P R – The effect of nitroglicerine on the sistemic and coronary circulation in mean and dogs. *Circulation* 33: 107, 1966.
3. Borer, J S , Redwood, D R , Levitt, B – Reduction in myocardial ischemia with nitroglicerine or nitroglicerine plus pheniliphrine administered during acute myocardial infarctation. *N. Engl. J. Med.* 293: 1008, 1975.
4. Boyer, N H , Green, H D – The effects of nitrites and xantines on coronay inflow and blood pressure in anesthetized dogs. *Am. Heart. J.* 21: 199, 1941.
5. Brunton, T L – On the use of nitrite of Amyl in Angina Pectoris, *Lancet* 2: 97, 1867.
6. Capurro, N , Kent, K M , Smith, H J , Acmodt, R , Epstein, S E – Acute coronary acclusion: prolonged increase in colateral flow following brief administration of nitroglicerine and methoxamine. *Am. J. Cardiol.* 39: 679, 1977.
7. Chiarello, M , Gold, H K , Leinbrach, A C – Comparison between the effects of nitroglicerine and nitroprusside for induction of hypotension during anesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.* 22: 547, 1976.

8. Cohn, P F , Maddox, D E , Holman, B L – Effect of sublingually administered nitroglycerin on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 39: 672, 1977.
9. Collins, V J – Principles of Anesthesiology - 2.ª Edição, Philadelphia Lea G. Fehiser, 1976, 727.
10. Come, P C , Pitt, B – Nitroglycerin induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 624, 1976.
11. Davidson, M H A – The disadvantages of controlled hypotension in surgery *Br. Med Bull* 14: 52, 1955.
12. Davies, N J , Jennings, J J , Harris, W H – Induced hypotensive anaesthesia for total hip replacement. *Colin. Orthop.* 101: 93, 1974.
13. Di Carlo, F J – Nitroglycerin revisited: chemistry biochemistry, interactions, 8 mg metab. *Rev.* 4: 1, 1975.
14. Fahmy, N R – Presented at a meeting of the Chicago Society of Anesthesiologists September 15, 1977.
15. Fahmy, N R – Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesiology* 17: 49, 1978.
16. Feldman, R , Pepine, Conti, R – A case against the routine use of nitroglycerin prior to coronary angiography. *Circulation* 53/54, Suppl. II, 1976.
17. Greenberg, H , Dwyer, E M , Jamerson, A G , Pinkernell, B H – Effects of nitroglycerin on the major determinants of myocardial oxygen consumption. *Am. J. Cardiol.* 36: 426, 1975.
18. Helfant, R H , Pine, R , Meister, S G – Nitroglycerin to unmask reversible asynergy. Correlation with post coronary bypass ventriculography. *Circulation* 50: 108, 1974.
19. Kaplan, J A , Dunbar, R W , Jones, E L – Nitroglycerine infusion during coronary artery surgery. *Anesthesiology* 45: 14, 1976.
20. Kopman, E A , Weygandt, G R , Baver, S , Ferguson, T B – Arterial hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin. *Am. Heart J.* 96: 444, 1978.
21. Mason, D T , Braunwald, E – The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation* 32: 755, 1965.
22. Munch, J C , Peter, M M – The story of glyceryl trinitrate. *J Am. Pharm. Assoc.* 5: 494, 1965.
23. Needleman, P , Jakschik, B , Johnson Jr, E M – Sulphydril requirement for relaxation of vascular smooth muscle.
24. Nicoletti, R L , Marin, J L B , Mattos Ferraz, A L , Reis de Oliveira, M P – Nitropussiato de sódio durante cirurgia. *Rev Bras Anest* 25: 337, 1975.
25. Nicoletti, R L , Felício, A A , Reis de Oliveira, M P , Mattos Ferraz, A L – Nitropussiato de sódio como agente hipotensor em anestesia. *Rev Bras Anest* 26: 085, 1976.
26. Oliveira, M Reis, Sykes, M K , Chakrabarti, M K , Keslin, J – Depression of hypoxic pulmonary vaso constriction by sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Br. J. Suaesth* 53: 11, 1981.
27. Selman, B J , Tait, A R – Towards blood-gas auto analyses an evaluation of the Radiometer ABL I. *Br. J. Anaesth* 48: 487, 1976.
28. Simons, R S , White, Y S – Computer facilitated measurements from cardiac output indicator dilution curves, *Br. J. Anaesth.* 48: 275, 1976.
29. Strauler, B E – Ventricular function and coronary hemodynamics after intravenous nitroglycerin in coronary artery disease. *Am. Heart J.* 95: 210, 1978.
30. Viljoes, J F – Anesthesia for internal mammary implant surgery *Anaesthesia*, 23: 321, 1968.
31. Viljoen, J F , Ginchi, M Y – Anaesthesia for coronary artery surgery. *Surg. Clin. N. Amer.* 51: 1081, 1971.
32. Vyden, J K , Carvalho, M , Boszormenyi, E , Lang, T W , Bernstein, H , Corday, E – Effect of glyceryl trinitrate on the systemic and coronary circulation of the dog. *Amer. J. Cardiol.* 25: 53, 1970.