

EFEITO DO PROPRANOLOL SÔBRE O LIMIAR DE FIBRILAÇÃO VENTRICULAR PROVOCADA PELA ADRENALINA EM CÃES ANESTESIADOS PELO HALOTANO *

DR. ANTÔNIO ALBERTO FALCÃO DE FREITAS **

DR. ALBERTO VIANA ***

DRA. ALFREDINA RAMALHO ****

O propranolol foi usado como uma maneira de proteger cães anestesiados por Halotano, contra a ocorrência de arritmias perigosas durante a infusão de adrenalina.

O método mostrou-se eficaz e muito específico, conforme ficou demonstrado pelas pequenas doses empregadas de Propranolol. Tornou-se necessário aumentar as doses de adrenalina que produziram fibrilação ventricular nos animais de controle, de modo a se obter o mesmo efeito nos animais tratados com doses aumentadas de Propranolol.

As doses de adrenalina e propranolol mostraram ter uma relação acentuada e estreita.

Os resultados são discutidos e o mecanismo de proteção produzido pelo Propranolol é atribuído mais a sua ação β bloqueadora do que a um efeito inespecífico semelhante a quinidina.

Discute-se também a alteração da pressão arterial como resposta a adrenalina após administração prévia de Propranolol em animais submetidos a anestesia por Halotano, supondo-se ser a mesma modulada pela depressão cardíaca associada do Propranolol e Halotano.

As alterações graves e muitas vezes fatais do ritmo cardíaco induzidas pela adrenalina quando administrada durante a anestesia pelo halotano são bem conhecidas e implicam limitações ao uso terapêutico daquela amina. Com o

(*) Apresentado ao II Congresso Luso-Brasileiro de Anestesiologia, Lisboa, setembro de 1968.

(**) Assistente de Terapêutica Médica.

(***) Assistente de Patologia Médica, Bolseiro do Instituto de Alta Cultura.

(****) Anestesista do Serviço de Anestesiologia do Hospital Escolar de S. João, Pôrto.

aparecimento de fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos praticamente desprovidos de ação betamimética (1), surgiu a possibilidade da resolução prática deste problema.

Neste trabalho procuramos estudar a influência do propranolol na proteção das arritmias graves induzidas pela adrenalina em animais anestesiados pelo halotano e determinar o comportamento farmacológico desta amina em presença de doses crescentes daquele fármaco.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizaram-se 16 cães com pesos compreendidos entre 6 a 18 Kg. Como pré-medicação anestésica administrou-se 0,25 de atropina por via venosa. Sob anestesia pelo tiopental (30 a 50 mg/Kg) por via venosa, procedemos a intubação traqueal. A anestesia foi mantida pelo halotano a concentração constante (1%) administrado por vaporizador "Fluotec", com ventilação por oxigênio, assistida manualmente.

A pressão arterial obtida por conversor E & M (P-1000), adaptado diretamente à carótida esquerda foi registrada juntamente com a 2.^a derivação bipolar do electrocardiograma num polígrafo "Physicgraph Six". Os fármacos estudados foram administrados por via venosa (veia femoral esquerda).

RESULTADOS

Numa série testemunha de 3 animais verificamos o aparecimento de fibrilação ventricular com doses de adrenalina entre 2 a 4 μ g/Kg. Em dois destes animais as primeiras alterações do ritmo cardíaco precederam de muito perto o desencadeamento de fibrilação ventricular. Doses inferiores de adrenalina, portanto não fibrilatórias, não originaram arritmias, mas somente aceleração do ritmo cardíaco e hipertensão arterial (Fig. 1).

Nas séries seguintes, depois dos animais anestesiados, administramos propranolol nas doses de 0, 125, 0,250 e 0,500 μ g/Kg. Depois da administração deste fármaco aguardaram-se 15 minutos antes de se ensaiar a adrenalina. Para a mesma dose de propranolol estudaram-se 3 cães. Em cada uma destas séries verificamos que as doses fibrilatórias de adrenalina se encontravam agora notavelmente elevadas, e nas diferentes séries tanto elevadas quanto maior a dose prévia

de propranolol. A representação gráfica desta relação apresenta o aspecto de uma curva de dose-ação (Fig. 2).

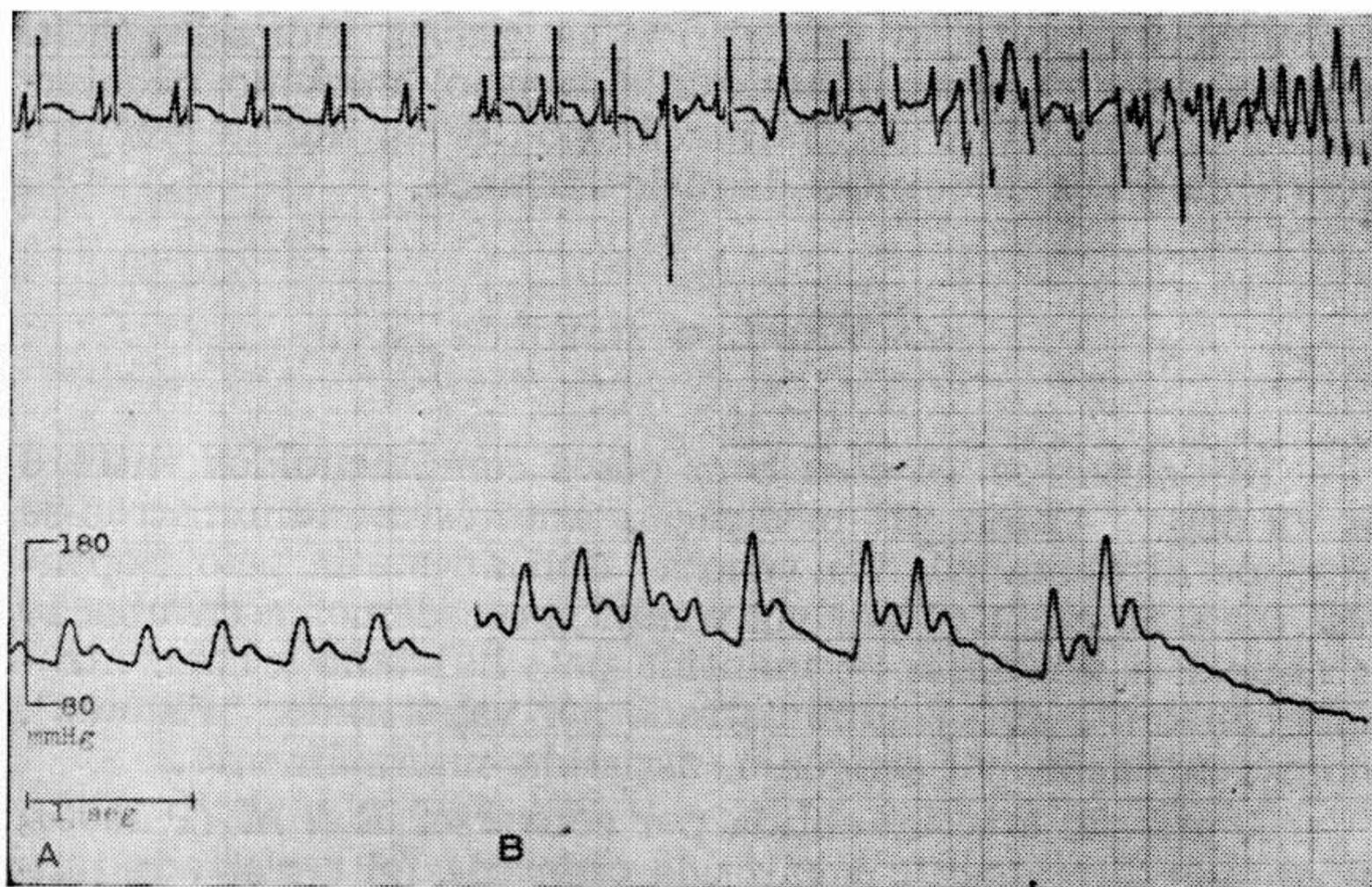


FIGURA 1

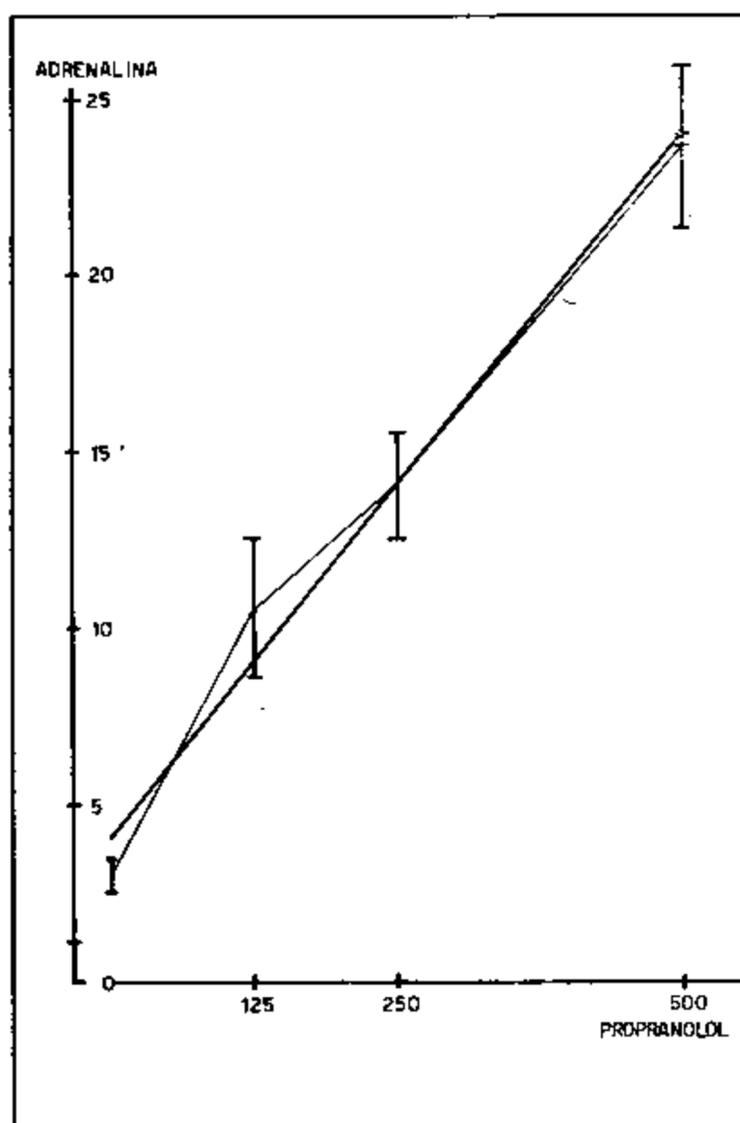
Cão n.º 2, macho, 12 Kg: Eletrocardiograma e Pressão arterial. A — antes e B — depois da administração de 3mg/kg de adrenalina por via i. v.

Em contraste com a série testemunha, doses de adrenalina sem dúvida muito mais elevadas, mas insuficientes para desencadear fibrilação ventricular, condicionavam alterações do ritmo cardíaco. Notavelmente freqüente foi o aparecimento de bigeminismo (Fig. 3).

Em tôdas as experiências obtivemos aumento da pressão arterial depois da administração de adrenalina. Doses equivalentes deste fármaco mostraram maior efeito hipertensor nos animais testemunhas do que nos protegidos pelo propranolol, particularmente em relação à pressão sistólica. Nas séries tratadas com as doses mais elevadas de propranolol verificamos aumento proporcionalmente maior da pressão diastólica em relação à sistólica (Fig. 4). O efeito taquicardizante de 2 a 4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de adrenalina, que nos animais testemunhas foi em média de + 50 batimentos/min., não ultrapassou + 25 para a série de animais tratados com 0,125 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de propranolol. Doses maiores de adrenalina (12 a

16 $\mu\text{g}/\text{Kg}$), nas séries de 0,250 e 0,500 mg/Kg de propranolol, aumentaram a frequência cardíaca em média de + 40 batimentos por minuto.

FIGURA 2



Relação entre as doses profiláticas de Propranolol e as doses fabrilatórias de Adrenalina, ambas expressas em $\mu\text{g}/\text{Kg}$. A linha reta, linha de regressão, foi obtida por cálculo estatístico e corresponde à função $y = 4,1 + 0,039x$. O significado estatístico desta relação é-nos dado pela seguinte análise de variância:

		GL	SQ	QM	F	P
Dose	Regressão	1	648,77	648,77	112,24	0,01
	Resto	2	11,56	5,78		
	Total	3	660,33	220,11	11,48	0,01
Resto	8	153,33	19,17			
Total		11	813,67	73,97		

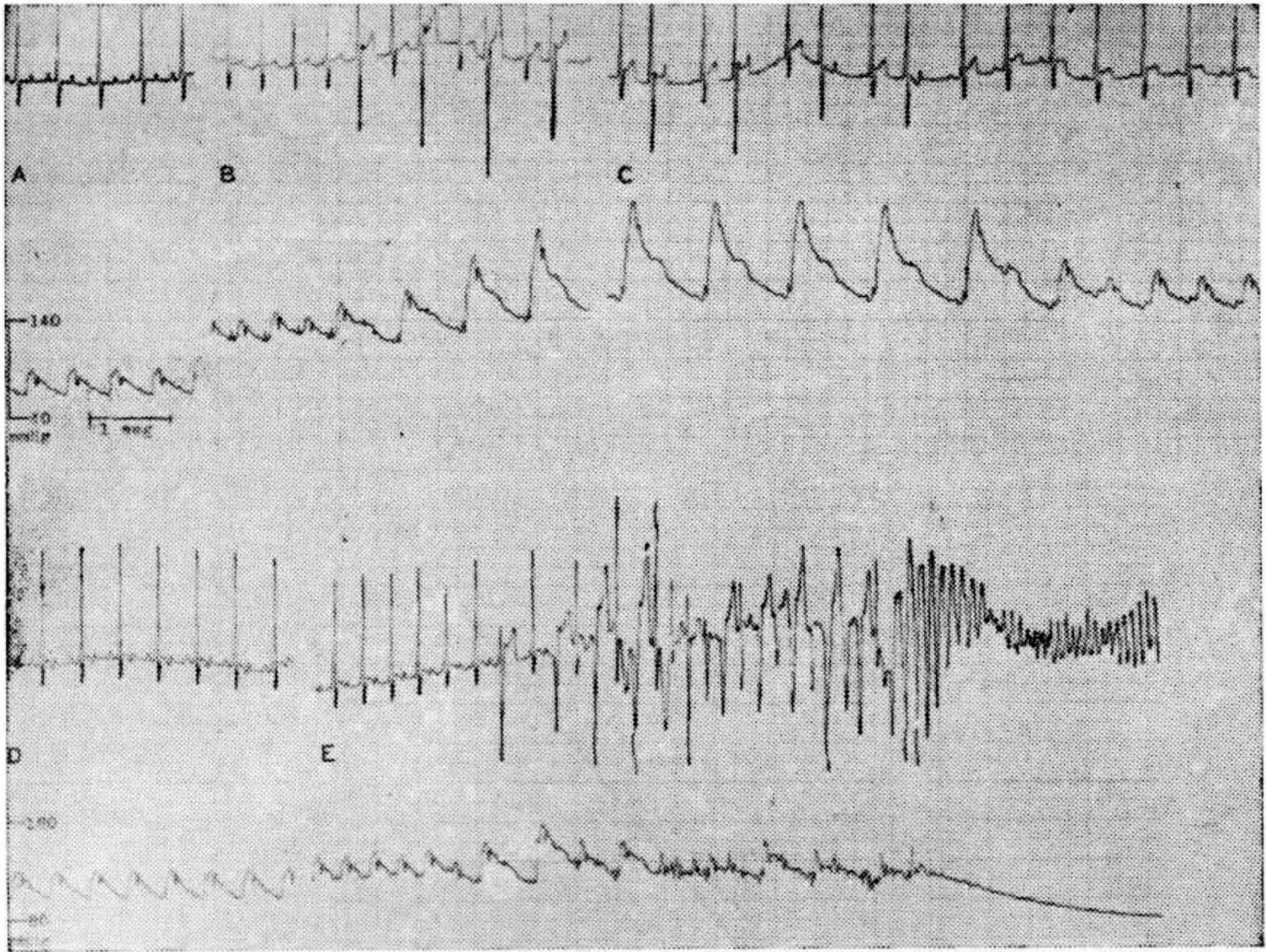


FIGURA 3

Cão n.º 11, macho, 10 Kg; Ecg e Pressão arterial; A — 15 minutos depois da administração de $0,25 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de propranolol; B — após a administração i. v. de $14 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de adrenalina; C — e D — recuperação até aos valores iniciais; E — após $20 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de adrenalina.

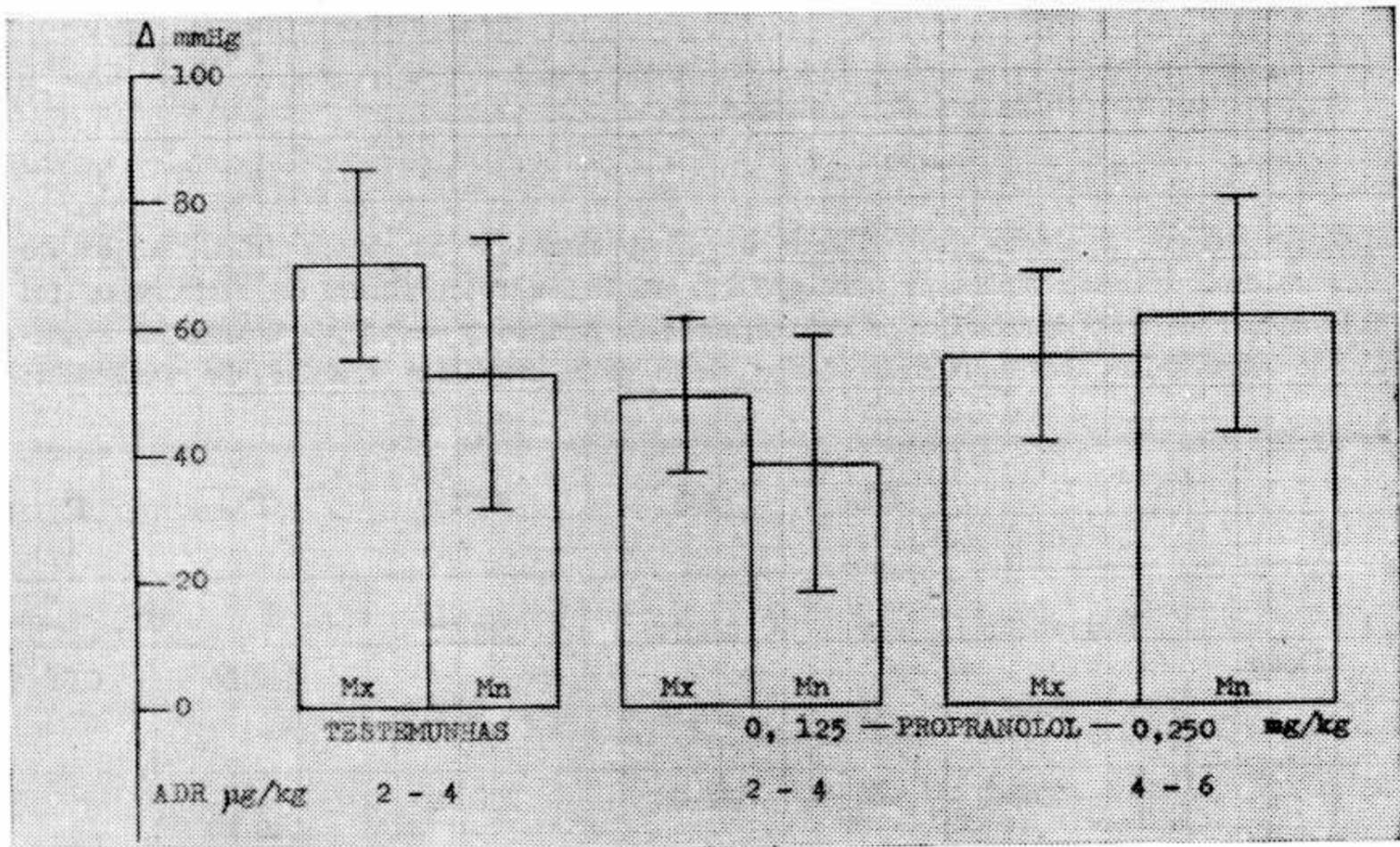


FIGURA 4

Variação da pressão arterial provocada pela adrenalina em cães anestesiados pelo halotano.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados apresentados documentam bem o grau de proteção obtido pela administração prévia de propranolol relativamente ao desencadeamento de arritmias graves devidas ao uso de adrenalina em animais anestesiados pelo halotano. Sharmam (^{2,3}) e Iwatsuki & Col (⁴) já anteriormente tinham descrito resultados semelhantes, seguindo no entanto metódica diferente. Estes autores preocuparam-se em obter reversão das ações arritmicas da adrenalina e não em preveni-las. A vizinhança estreita das doses arritmicas e fibrilatórias deste fármaco não nos permitiu seguir protocolo semelhante.

Outro aspecto patente nos resultados, e dependente do anterior, diz respeito à elevação do limiar de fibrilação ventricular para a adrenalina, marcadamente diminuído nos animais anestesiados pelo halotano, e que se encontra diretamente relacionado com a dose de propranolol administrada. Estas doses de propranolol, muito inferiores às habitualmente descritas como anti-arritmicas, desenhando uma curva dose ação, sugerem que o resultado obtido é sobretudo consequência do seu efeito específico bloqueador adrenérgico beta. A ação anti-arritmica inespecífica, semelhante à da quinidina, que Vaughan Williams (⁵) e Lucchesi (⁶) descreveram para o propranolol, não pode, no entanto, ser excluída como mecanismo contribuinte.

A tradução farmacológica do bloqueio beta-adrenérgico, acima assinalado, ficou evidenciada na modificação da pressão arterial e da frequência cardíaca. Nos animais tratados pelo propranolol verificou-se, como habitualmente, elevação da pressão arterial. Este aumento, no entanto, foi inferior ao observado nos animais não tratados, nomeadamente no que diz respeito à pressão sistólica. Nos animais em que se utilizaram as doses mais elevadas de propranolol, esta resposta acentuou-se de tal modo que o acréscimo na pressão sistólica foi inferior ao da pressão diastólica com consequente diminuição da pressão diferencial. Atribuimos tal fato, que se não verifica durante outros tipos de anestesia, à depressão cardíaca mediada pelo bloqueio beta-adrenérgico agravada pelo próprio halotano. Este efeito geral sobre a pressão arterial traduz, portanto, a repercussão sobre o componente central, com conservação, ou mesmo estimulação, do componente periférico, onde predominam, como se sabe, estruturas alfa-adrenérgicas.

SUMMARY**EFFECT OF PROPRANOLOL ON THE THRESHOLD OF VENTRICULAR FIBRILATION OF EPINEPHRINE PROVOKED IN DOGS ANESTHETIZED WITH HALOTHANE**

The use of propranolol as a mean to protect halothane anesthetized dogs against the occurrence of dangerous arrhythmias during epinephrine infusion was investigated. The method proved quite efficacious and very specific as was shown by the small doses of propranolol employed.

It was found necessary to rise stepwise the very small doses of epinephrine that provoked ventricular fibrillation in controls in order to obtain the same effect in the animals treated with rising doses of propranolol. The doses of adrenaline and propranolol we found to bear a close and remarkable relationship.

The findings are discussed and mechanism of antiarrhythmic protection afforded by propranolol attributed more to B-blocking action than to inespecific quinidine-like effect. The modification of blood pressure response to epinephrine by previous propranolol administration in animals during halothane anesthesia, are also discussed and supposed to be modulated by cardiac depression brought about by both propranolol and halothane.

REFERÊNCIAS

1. Black, J. W., Crowthers, A. F., Shanks, R. C., Smith, L. H. and Dornhorst, A. C. — A new adrenergic beta-receptor antagonist. *Lancet*, 1:1080, 1964.
2. Sharma, P. L. — Effect of propranolol on catecholamine-induced arrhythmias during nitrous oxide-halothane anaesthesia in the dog. *Brit. J. Anaesth.*, 38:871, 1966.
3. Sharma, P. L. — Specific adrenergic beta-receptor blockade in the prevention of adrenaline-induced ventricular arrhythmias in dogs anaesthetized with halothane in nitrous oxide-oxygen. *Brit. J. Anaesth.* 39:766, 1967.
4. Iwatsuki, K, Yusa, T., Yasuda, I., Hashimoto, Y., Takahashi, K., & Iwatsuki, N. — Effect of propranolol on cardiac arrhythmias induced by adrenalin under anesthesia. *T. J. exp. MED.* 88:263, 1966.
5. Vaughan-Williams, E. M. & Sekiya, A. — Prevention of arrhythmias due to cardiac glycosides by block of sympathetic beta-receptors. *Lancet*, 1:420, 1963.
6. Lucchesi, B. R. — The effects of pronethalol and its dextroisomer upon experimental cardiac arrhythmias. *J. Pharmacol & Exper. Therap.* 148:94, 1965.