

## INTERAÇÃO DE AMINAS SIMPATOMIMÉTICAS E AGENTES ANESTÉSICOS HALOGENADOS(\*)

DR. ALBERTO AFFONSO FERREIRA (\*\*)

AP 2302

*Cabe ao anestesista prevenir e tratar as arritmias causadas pela interação de agentes anestésicos halogênicos e aminas simpaticomiméticas, endógenas e exógenas. As determinadas por aminas endógenas requerem a identificação da causa para a sua pronta eliminação. As arritmias causadas por catecolaminas exógenas podem ser evitadas mais facilmente limitando-se a dose total e concentração que o cirurgião pode infiltrar ou evitando o uso dos agentes mais arritmiantes como o ciclopropano, o tricloroetileno e o halotano, quando se deseja usar doses maiores na infiltração.*

*Entre as drogas antiarrítmicas a lidocaina por via venosa é a de uso mais freqüente, pelo menos entre os anesthesiologistas.*

Desde 1911 são citados acidentes fatais (9,10) sob anestesia geral com clorofórmio, no início da cirurgia. Esse quadro clínico, determinado pela liberação de catecolaminas, passou a ser conhecido como síndrome adrenalino-clorofórmica ou adrenalino-narcótica. Tais manifestações passaram a ser conhecidas de todos os farmacologistas, posteriormente pelos anesthesiologistas, tendo sido amplamente estudadas.

Na década de 1960, face o aparecimento de novas drogas halogenadas, o fenômeno despertou outra vez o interesse dos pesquisadores e contamos hoje com inúmeras monografias a respeito. (4,5,6,15,17,18)

É oportuno, por isso, a descrição dos efeitos da interação de algumas aminas simpaticomiméticas e agentes anestésicos halogenados. Assim, o objetivo desta comunicação é trazer conceitos atuais sobre os fatores desencadeantes das arritmias.

(\*) Palestra proferida durante a XIX Rodada de Anestesiologia do Interior do Estado de São Paulo — Ribeirão Preto, setembro de 1970.

(\*\*) Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia do Instituto Penido Burnier e Hospital Vera Cruz, Assistente — Doutor pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas — EA-SBA.

cardíacas resultantes desta interação, bem como preveni-las e tratá-las.

#### AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS

As aminas simpaticomiméticas capazes de facilitar o aparecimento de arritmias cardíacas são aquelas que possuem um grupamento catecol, ligado indiretamente a uma amina, primária ou secundária e que podem ser classificadas em endógenas e exógenas. (7)

Catecolaminas endógenas são aquelas já existentes em nosso organismo, em depósito nas terminações autônomas pós-ganglionares simpáticas e, em grande quantidade, nas glândulas adrenais. Compreendem a adrenalina, nor-adrenalina, e dopamina, podendo ser liberadas, em maior ou menor quantidade, sob condições de hipoxemia, hipercapnia, sob anestesia geral ou por estímulos de certas estruturas orgânicas, indo agir em todos os receptores adrenérgicos, alfa ou beta, produzindo os efeitos bem conhecidos.

As catecolaminas exógenas são aquelas introduzidas no organismo visando: (15)

- a — efeito vasopressor, seja ela administrada pelas vias venosa, muscular ou subcutânea.
- b — efeito vasoconstritor, nas infiltrações de anestésicos locais.
- c — efeito broncodilatador, por nebulização ou administração sistêmica.
- d — efeito inotrópico cardíaco, quando administrada diretamente no coração, em reanimações de paradas cardíacas.

Os agentes adrenérgicos que são capazes de produzir arritmias cardíacas, em presença de agentes halogenados, incluem: adrenalina, nor-adrenalina, metaraminol, epinina, quefrina, cobefrina e dopamina.

Os agentes simpaticomiméticos como a efedrina, propadrina, benzedrina, fenilefrina, metoxamina e mefentermina, não produzem arritmias, a não ser eventualmente.

As ações dos vasopressores podem ser melhor compreendidas quando consideramos suas ações e efeitos:

- 1 — Sobre órgãos estimulados: coração-ação central e nos vasos periféricos.
- 2 — Atividade intrínseca: ações direta ou indireta.
- 3 — Tipo de receptor estimulado: alfa ou beta.

Cumpra assinalar que nenhuma droga tem, exclusivamente, ação central ou só periférica, ou no coração ou nos vasos. Tôdas têm ações mistas; entretanto, do ponto de vista clínico, algumas (metoxamina e fenilefrina) podem ser consideradas vasoconstritoras puras.

Quanto a divisão das drogas, levando-se em conta sua atividade intrínseca, de ações direta ou indireta, somente a adrenalina, a nor-adrenalina, metoxamina, fenilefrina e PLV-2 têm ação direta. Tôdas as demais podem ser consideradas de ação indireta ou mista, pois não agem na estrutura denervada.

#### HALOGENADOS

Inúmeros são os agentes halogenados existentes no arsenal farmacológico do anestesista. O primeiro a ser utilizado, ainda no século passado, foi o clorofórmio (<sup>7</sup>), um derivado clorado do metano, potente anestésico, utilizado largamente durante muitos anos.

A primeira descrição de arritmia, relacionada com concentrações elevadas de catecolaminas, foi com o clorofórmio, surgindo daí a denominação de síndrome adrenalino-clorofórmica. Apesar desta propriedade de produzir arritmias em interação com as aminas simpáticas, continuou em uso, até que seus efeitos tóxicos sobre o fígado, produzindo necrose centro-lobular, levasse a ser proscrita do armamentário do anestesista.

O segundo agente halogenado que apareceu foi o cloreto de etila, também derivado clorado de um hidrocarboneto. Potente anestésico geral, tem ainda a propriedade de produzir anestesia de superfície, por resfriamento. Seu uso foi abandonado, face a sua inflamabilidade e propriedade de produzir súbitas e graves arritmias.

O tricloroetileno, outro derivado clorado de hidrocarboneto, o etileno, foi largamente utilizado face a suas propriedades analgésicas, em baixas concentrações, principalmente para analgesia em Obstetrícia. Ainda é empregado em muitos centros, porém parece destinado a desaparecer, face a descoberta de outras substâncias, que o superam em qualidades. Cumpra assinalar, ainda, que de todos os agentes anestésicos conhecidos, é o que produz maior número de arritmias, quando em interação com aminas simpaticomiméticas.

Com o conhecimento cada vez melhor das propriedades dos halogênicos, puderam os pesquisadores formular uma série enorme de derivados halogenados, desta feita incluindo o bromo e o fluor na substituição de átomos de hidrogênio de

determinados hidrocarbonetos e alguns éteres. Após exaustiva busca, em 1953, sintetizou-se o halotano, um dos agentes inalatórios mais utilizados nos dias atuais. Seguiu-se a sintetização de um número muito grande de outros derivados tais como o halopropano, fluoroxeno, fluorotil (com propriedade convulsivante), e mais recentemente, o etrano. Apenas o halotano e metoxifluorano se encontram em nosso meio, pois porque nos desinteressamos dos demais. Estes dois agentes, frutos de pesquisa dirigida, apresentam propriedades arritmicas bem menores com concentrações baixas de catecolaminas circulantes, praticamente não alteram a atividade da fibra miocárdica.

#### ETIOLOGIA DAS ARRITMIAS CARDÍACAS

As perturbações do ritmo cardíaco podem resultar de inúmeras causas, entretanto, esta comunicação visa o estudo das arritmias na vigência de uma anestesia, quando se empregam os agentes Halogenados.

As alterações do ritmo cardíaco podem aparecer em decorrência dos efeitos intrínsecos do agente empregado, da liberação ou administração de catecolaminas ou, mais comumente, da interação de ambas.

*A — Agentes Halogenados* — Quase todos os anestésicos inalatórios tendem a reduzir o débito cardíaco, na razão direta de sua concentração alveolar, seja por ação direta da droga, deprimindo as fibras do miocárdio, seja por liberação vagal, levando a uma bradicardia, como habitualmente ocorrem com halotano e metoxifluorano. Com o tricloroetileno ocorre diminuição do débito, porém acompanhada de taquicardia sinusal. Recentes estudos de Eger e col. (6), vieram demonstrar que indivíduos normais submetidos a anestesia geral com halotano, na ausência de traumatismo cirúrgico, apresentam tendência à depressão do sistema cardiovascular nas primeiras horas. Entretanto, após a quinta hora, há como que um recondicionamento dos órgãos, que os autores interpretaram como conseqüente a efeito beta-estimulante adrenérgico da droga nos receptores do miocárdio. Entretanto, como os indivíduos foram apenas anestesiados, suas conclusões não podem ser transportadas com relação a um ato anestésico cirúrgico. (6)

*B — Catecolaminas* — As catecolaminas têm propriedades intrínsecas de alterar a força contrátil do miocárdio e o diâmetro dos vasos periféricos.

Todos os fatores que aumentam a concentração de catecolaminas circulantes são responsáveis por várias arritmias cardíacas, como nos casos de "stress", hipoxemia, hipercarbia, superdosagem nas administrações exógenas de vasoconstritores, etc. . .

C — *Interação de Catecolaminas e Agentes Halogenados* — Se o aumento de catecolaminas circulantes pode trazer perturbações do ritmo cardíaco, a administração de agente halogenado, nestes períodos, facilita muito o aparecimento destas arritmias. (16)

Na maioria das vezes, essas alterações são inconseqüentes, não deixando sinais de sofrimento tissular, e passando despercebidas. Entretanto, eventualmente, pode levar a parada circulatória seja em fibrilação ventricular, seja em assístolia. Os agentes halogenados "per si", diminuem a dose de catecolamina necessária para produzir arritmias. Algumas alterações elevam o teor plasmático de catecolamina:

a) Price e col (12), demonstraram que a elevação da  $pCO_2$  arterial aumenta o nível de catecolaminas circulantes, sugerindo que a acidose respiratória estimula a área vasomotora da haste cerebral, resultando hiperatividade simpática, com conseqüente liberação de aminas adrenérgicas.

b) Katz e col (8), demonstraram que a hipóxia causa liberação destas aminas. Entretanto, apesar dos inúmeros estudos relatados, pouco se tem de concreto quanto ao papel desempenhado pela hiperatividade simpática e pelas glândulas adrenais.

c) A estimulação do faringe, tração de estruturas intra-abdominais e intra-torácicas, manobras sobre o seio carotídeo e manipulação de músculos extra-oculares podem alterar a frequência e ritmo cardíacos. A via eferente destes reflexos pode ser simpática, mediada pela adrenalina ou nor-adrenalina ou parassimpática mediada pela acetilcolina. Na verdade, há uma combinação de estimulação e inibição dos dois sistemas. Bradicardia e hipotensão arterial ocorrem na predominância parassimpática e taquicardia e hipertensão arterial no predomínio simpático.

Se o paciente se encontra ventilado adequadamente, os efeitos são mínimos, mas podem ser acentuados quando associados a hipóxia, hipercarbia, alterações dos equilíbrios ácido-base e hidreletrolítico (8).

d) A manobra de Valsalva e a entubação traqueal são fatores colinérgicos em sua essência, estimulando o sistema parassimpático, e a succinilcolina comporta-se como agente acetilcolinomimético, principalmente nicotínico e secundária-

mente muscarínico. (2) Age na placa motora, nos gânglios e ao nível dos receptores muscarínicos das terminações pós-ganglionares do parassimpático, incluindo coração, levando em última análise a bradicardia. Esta, que pode resultar da estimulação parassimpática pelos agentes halogenados, seria a causa fundamental da arritmia principalmente na vigência de taquicardia provocada pela liberação endógena ou administração sistêmica de catecolaminas. Haveria, assim, um antagonismo entre os efeitos decorrentes das catecolaminas e da acetilcolina, ao nível do miocárdio. Roberts e col. (14), citados por Rocha e Silva tentaram demonstrar este antagonismo através da aplicação de estímulos no nervo vago, na vigência da ação de catecolaminas. A bradicardia súbita que se instala, ao antagonizarem-se os efeitos da adrenalina ao nível do nódulo sinusal, tende a liberar os focos ectópicos de origem ventricular, desencadeados pelas catecolaminas, dando início à arritmia. Estes ritmos ectópicos ventriculares praticamente não sofrem influências dos efeitos moderadores do vago, na ausência de estímulos específicos (manobra de Valsalva, entubação traqueal, administração de agentes parasimpaticomiméticos e agentes halogenados), porque são mascarados pela acentuada taquicardia resultante das ações das catecolaminas sobre o nódulo sinusal. A probabilidade de se manifestar um foco ectópico ventricular é tanto menor quanto maior for a frequência cardíaca de origem sinusal, isto é, quanto menor o intervalo de repouso entre os batimentos cardíacos. Em outras palavras, os focos ectópicos ventriculares dificilmente são visualizados durante a ação das catecolaminas, porque a fibra muscular cardíaca está sempre em período refratário, decorrência natural das ações das catecolaminas ao nível do nódulo sinusal. (2)

Schoenstadt e Whitcher citados por Katz (8) verificaram que a colina, produto de hidrólise da succinilcolina, sensibiliza o paciente a doses subseqüentes da mesma, e que após está sensibilização, a molécula inalterada da droga seria capaz de produzir arritmias. Observaram que o tiopental previne tais distúrbios de ritmo, o que explicaria a raridade de arritmias encontradas no adulto, quando se utiliza associação barbitúrico-succinilcolina na indução das anestésias. O mesmo não ocorre em crianças, quando se emprega agente halogenado e com a mesma finalidade, logo após, administra-se succinilcolina.

e) Englobamos neste item diversos outros fatores que facilitam o aparecimento de arritmias, conseqüentes a interação adrenalino-halogenados, caracterizados por: aumento da frequência cardíaca, liberação de potássio pelo fígado e au-

mento da pressão arterial. (8) O conhecimento destas alterações nos torna mais cautelosos nos casos de feocromocitomas, onde as complicações podem ser previstas. A função normal das células cardíacas depende dos movimentos cíclicos de ions para dentro e fora da mesma. Os mais importantes eletrólitos envolvidos no processo são : potássio, (11) sódio e cálcio. Dessa maneira, não constitui surpresa que variações de concentrações desses ions nos compartimentos intra e extra-celulares resultem em arritmias cardíacas.

#### PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Estudaremos aqui, somente a prevenção e o tratamento das arritmias cardíacas devidas a interação de catecolaminas e agentes halogenados, isto porque, arritmias de outras etiologias, fogem ao objetivo desta comunicação.

Inicialmente, verificamos que a maioria das arritmias não requer qualquer tratamento, desde que se controlem suas causas determinantes. (8)

a) Nas bradicardias decorrentes da ação do agente halogenado é suficiente diminuir a concentração da droga, na mistura inalada, ou então substituir os agentes anestésicos por outro.

b) Se a causa é excesso de catecolamina exógena, evite-se a repetição da mesma na medida do possível.

c) Tratando-se de interação entre (a) e (b) é imprescindível corrigir tôdas as causas determinantes de aumento de aminas simpáticas circulantes ou diminuir a concentração do anestésico na mistura inspirada. Na administração simultânea de catecolaminas e agentes halogenados, é preciso cuidado especial com a ventilação pulmonar, cujas alterações podem elevar bruscamente o nível de aminas endógenas.

As infiltrações locais com finalidade precípua de diminuir o sangramento operatório, com concentrações e volumes elevados de adrenalina, devem ser feitas segundo critérios rigorosos. Raventós, (13) trabalhando em cães anestesiados com halotano, verificou que os efeitos arritmiantes da adrenalina injetada na veia, exigiam doses 100 vezes menores que quando injetadas nos tecidos muscular ou sub-cutâneo. Igualmente, Morris, citado por Katz e Bigger, (8) em cães, estabeleceu que a dose de adrenalina capaz de sensibilizar o miocárdio, sob ação do halotano, é 159 vezes menor do que quando injetada no músculo. Como os trabalhos foram realizados em cães, a transposição dos dados para o homem está sujeita a erros. Como dado de orientação prática, utilizamos uma dose

total de adrenalina de 0,1 mg em solução a 1:200.000, veiculada por anestésico local, que segundo Collins (3) é concentração suficiente para ótima vasoconstrição, sem efeitos tóxicos. Verificou-se também que o tricloroetileno é o agente que mais sensibiliza o miocárdio e distúrbios de ritmo, em presença de catecolaminas, e que o óxido nitroso praticamente estaria destituído dessa ação.

Em ordem decrescente de "sensibilizar" o miocárdio às arritmias teríamos: Tricloroetileno, cloreto de etila, ciclopropano, halotano, clorofórmio, metoxifluorano, tiopental, etileno, éter dietílico e óxido nitroso (1). Este estudo pode servir de guia para o controle de anestesia em que o cirurgião infiltra localmente solução de adrenalina, não só na escolha do agente a ser empregado, mas também na substituição do mesmo quando ocorrem complicações.

d) Nas arritmias reflexas, determinadas por manipulação de estruturas orgânicas, solicitar ao cirurgião que suspenda a manobra. Entretanto, se isto for inviável, como ocorre frequentemente, podemos fazer uso de drogas anti-arrítmicas.

As drogas mais usadas nas restaurações dos ritmos cardíacos são: atropina, quinidina, procainamida, digitálicos, propranolol, difenil-hidantoína e lidocaína. O tipo de arritmia e condições do paciente decidem qual a droga a ser empregada. Na prática, utilizamos quase sempre doses intermitentes de lidocaína, 2 mg/kg na veia que poderá ser repetida 15 minutos após.

Os glicosídeos digitálicos merecem atenção especial, pois podem ser causa ou tratamento de arritmias, durante anestesia geral. Deutsch e Dalen (citados por Katz) preconizam seu uso profilático, mas nós preferimos empregá-los no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e nas arritmias supraventriculares agudas. Está contra-indicada nas taquicardias ventriculares. (8)

e) Devem ser dedicados cuidados especiais nas manobras de Valsalva, na intubação traqueal e quando administramos drogas parassimpaticomiméticas, que podem provocar distúrbios cardiovasculares severos. Devemos procurar evitar o aparecimento de focos ectópicos ventriculares desencadeantes, protegendo os pacientes dos reflexos vagais com agentes anticolinérgicos, como a atropina.

f) As variações do equilíbrio hidroeletrólítico, como hipotassemia, bem como o uso de marca-passo ou cardioversão nos casos de fibrilação atrial, fogem ao objetivo desta palestra.



## SUMMARY

## INTERACTION OF SYMPATHOMIMETIC AMINES AND HALOGENATED ANESTHETIC AGENTS

The anesthesiologist must be prepared to prevent and treat arrhythmias caused by endogenous or exogenous sympathomimetic amines and halogenated anesthetics. The arrhythmias caused by endogenous amines will have to be investigated as to their cause, which has to be treated. Those caused by exogenous amines are easily prevented by limiting the total dose and concentration that may be used for infiltration, or if infiltration is unavoidable the halogenated agent will have to be substituted. The most commonly antiarrhythmic drug used by the anesthesiologist is intravenous lidocaine, although it should most times not be necessary at all.

## BIBLIOGRAFIA

1. Artusio, Jr., J. F. — Halogenated Anesthetics. *Clin. Anesth.* 99, 1963.
2. Corrado, A. P. — Comunicação pessoal.
3. Collins, J. V. — Principles of Anesthesiology. Lea & Febiger, 700, 1966.
4. Dodd, R. B., Sims, W. A. & Bone, D. J. — Cardiac arrhythmias observed during anesthesia-Surgery 51:442, 1962.
5. Dresel, P. E., Mac Cannell, K. L. & Nickerson, M. — Cardiac arrhythmias induced by minimal doses of epinephrine in cyclopropane anesthetized dogs. *Circ. Res.* 8:948, 1960.
6. Eger II, E. I.; Smith N. Ty, Stoelting, R. K. Cullen, D. J., Kadis L. B. & Whitcher, C. E. — Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology* 32:396, 1970.
7. Goodman, L. S. & Gilman, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics 4.º ed. Mc Millan, 83-92, 1970.
8. Katz, R. L. & Bigger Jr., J. — Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. *Anesthesiology* 33:193, 1970.
9. Levy, A. G. — Sudden death under light chloroform anesthesia. *J. Physiol.* 42:3, 1911.
10. Levy, A. G. — Cardiac fibrillation and chloroform syncope. *American year Book of Anesth. & Analg.* 116-135, 1915.
11. O'Brien, G. S., Murphy, Q. R. & Meek, W. J. — The effect of sympathomimetic amines on arterial plasma potassium and cardiac rhythm anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 109:453, 1953.
12. Price, H. L. Skousted, P., Pauca, A. L. & Cooperman, L. H. — Evidence for beta-receptor activation produced by halothane in normal man. *Anesthesiology*, 32:289, 1970.
13. Raventós, J. — The action of fluothane: a new volatile anesthetic. *Brit. J. Pharmacol.* 11:394, 1956.
14. Rocha e Silva, M. — Fundamentos de farmacologia e suas aplicações à terapêutica — Vol. II, 2.º ed. Edart S.P. 257-291, 1969.
15. Smith N. T., Eger II, E. I., Stoelting, R. K., Whayne, T. F., Cullen D. & Kadis, L. B. — The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to Halothane in man. *Anesthesiology* 32:410, 1970.
16. Smith, N. T. & Corbasio, A. N. — The use and misuse of pressor agents, *Anesthesiology*: 33:58, 1970.
17. Warner, W. A., Anton, A. H., Andersen, T. W. & Swofford, L. J. — Ventricular fibrillation and catecholamine responses during profound hypothermia in dogs. *Anesthesiology*, 33-43, 1970.
18. Weis, K. H. & Brackebush — On the cardiovascular effects of propranolol during halothane anesthesia in normovolaemic and hypovolaemic dogs. *Brit. J. Anesth.* 42:272, 1970.