

O USO DE BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS EM ANESTESIOLOGIA

DR. ALVARO GUILHERME B. EUGÊNIO, E.A. (*)

É feita uma revisão sobre o uso dos bloqueadores adrenérgicos em anestesiologia. Salientando alguns dados históricos, divide em dois grupos os bloqueadores adrenérgicos: de receptor alfa e de receptor beta.

Após classificar as drogas com propriedades bloqueadoras de receptor alfa em compostos naturais e sintéticos, é feita uma apreciação das situações em que o anestesiologista pode usufruir dos efeitos das mesmas: avaliação da volemia (Teste CPZ), edema agudo de pulmão, estado de choque, feocromocitoma — tanto no diagnóstico, quanto no preparo do paciente para a anestesia e cirurgia e ou durante o ato anestésico-cirúrgico — e respostas exageradas a vasopressor.

A seguir sumariza o histórico dos bloqueadores de receptor beta, apontando algumas características destas drogas.

São analisadas as eventualidades em que os beta bloqueadores podem ser úteis ao anestesiologista; arritmias cardíacas, estado de choque, feocromocitoma, hipotensão controlada com trimetafan e tireotóxicose.

Por fim, chama-se a atenção para os cuidados que se deve ter com o uso destas drogas.

O estudo dos bloqueadores adrenérgicos apresenta aspectos muito interessantes, alguns de conhecimento bastante recente e continua sendo motivo de inúmeras investigações clínicas e laboratoriais.

Até 1955 os conhecimentos sobre bloqueadoras adrenérgicos eram assim descritos “dibenamina e dibenzilina, assim como outras drogas bloqueadoras adrenérgicas previnem efetivamente as respostas excitatórias dos músculos lisos e das células glandulares exócrinas e estímulos adrenérgicos;

(*) Professor da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e Professor Assistente do Departamento de Farmacologia. Chefe do Serviço de Anestesia e do Centro de Ensino e Treinamento da Maternidade de Campinas e Clínicas Pierro.

entretanto deixam de bloquear as respostas inibitórias dos músculos lisos e também previnem as respostas cronotrópicas e inotrópicas do músculo cardíaco de mamíferos. Embora algumas drogas bloqueadoras adrenérgicas bloqueiam a resposta hiperglicêmica à adrenalina, a inibição é pouco correlacionada com atividade bloqueadora adrenérgica" (10). Daí se infere que, naquela ocasião, resposta inibitória cardíaca a estímulos adrenérgicos ou não podia ser bloqueada ou poderia sê-lo inconstantemente.

Se já em 1906, Dale (11) fazia referência ao antagonismo que os alcalóides do ergot exercem sobre alguns efeitos da adrenalina, foi somente em 1958 que Powell e Slater (44) vieram a descrever um novo composto, dicloroisoproterenol, que é antagonista das respostas cardíacas e dos efeitos inibitórios a estímulos adrenérgicos.

Esta droga abriu novos horizontes, trouxe muitas promessas bem como perplexidades e consolidou a classificação dos receptores adrenérgicos em alfa e beta, proposta por Ahlquist (2) em 1948.

Os conhecimentos até aqui descritos permitem dividir em dois grupos os antiadrenérgicos que produzem seus efeitos por ocuparem o receptor: bloqueadores de receptor adrenérgico alfa e bloqueadores de receptor adrenérgico beta.

BLOQUEADORES DE RECEPTOR ADRENÉRGICO ALFA

As drogas bloqueadores de receptor adrenérgico alfa podem ser (Quadro I) compostos naturais ou sintéticos:

I — Naturais:

1 — Alcalóides de ergot.

- a) Ergotoxina;
- b) Ergotamina.

2 — Ioimbina:

II — Sintéticos:

1 — Beta alcoilaminas:

- a) Dibenamina;
- b) Fenoxibenzamina — (Dibenzilina).

2 — Derivados da imidazolina:

- a) Fentolamina — (Regitina);
- b) Tolazolina — (Priscol).

- 3 — Benzodioxanas.
- 4 — Azapetina.
- 5 — Derivados do ácido selenínico.
- 6 — Fenotiazínicos:
 - a) Clorpromazina (Amplictil);
 - b) Levomepromazina (Neozine).

Dentre essas drogas, os alcalóides do ergot não são empregados como alfa bloqueadores devido sua ação musculotrópica positiva em músculo liso excetuando-se a hidergína, constituída pelos derivados diridrogenados da ergotoxina. Os mais usados são os da série das beta alcoilaminas, ainda de difícil obtenção em nosso meio, os derivados imidazolínicos e os fenotiazínicos. Os derivados do ácido selenínico têm sua aplicação restrita à experimentação laboratorial.

Em anestesiologia estas drogas podem ser úteis nas seguintes situações:

Avaliação da Volemia — Vieira, Winnie e Collins (⁵³) notaram que na dose de 0.2 mg/kg a clorpromazina teria a propriedade de bloquear totalmente os receptores alfa. Tal fato levou estes autores a proporem um teste para avaliação da volemia, denominado teste CPZ. Consiste na administração intravenosa de 0.2 mg/kg de peso corporal de clorpromazina e apreciação da posterior queda da pressão arterial. Uma queda igual ou superior a 20% do valor primitivo é tradução de uma insuficiência significativa do volume circulante efetivo.

Além de qualitativo o teste é também quantitativo, pois os autores demonstraram a existência de uma relação constante entre o valor da queda tensional após a administração do bloqueador e o “deficit do volume sanguíneo, o que permite que a reposição seja adequada.

Edema Agudo de Pulmão — O emprêgo de uma droga deste tipo poderá ser útil na vigência de edema agudo de pulmão por determinar uma diminuição mais acentuada da resistência vascular na circulação sistêmica que na pulmonar, com conseqüente tendência do sangue a permanecer na grande circulação e melhora do quadro (²⁰).

Estado de Choque — Os estudos de Laborit (³⁵) na França e de Lillehey (^{38,39}) nos Estados Unidos permitiram uma melhor compreensão da fisiopatogenia do estado de choque. Os trabalhos destas escolas culminaram por conceituar choque como sendo um “deficit” de perfusão tissular. A predominância simpática, inicialmente um mecanismo de defesa

que o organismo põe em funcionamento na vigência de choque, determina uma vasoconstrição com conseqüente aumento da resistência periférica, acarreta fechamento dos esfínteres pré e pós-capilares com sequestração de sangue na microcirculação, hipoxia estagnante que leva a acidose metabólica, diminuição do retorno venoso e repercussões negativas no débito cardíaco. O resultado final será um distúrbio em tôda a hemodinâmica, uma diminuição na perfusão tisular e dano celular subseqüente.

A administração de um bloqueador de receptor alfa irá impedir que esta seqüência de eventos se perpetue, restituindo a normalidade funcional no território da microcirculação, corrigindo assim o ciclo vicioso que se tende a formar.

É importante que se tenha em mente a necessidade de, sempre que se pretender administrar êste tipo de droga no paciente chocado, ter-se à mão fluído suficiente para reposição. Isto porque, face ao insuficiente volume circulante efetivo, agravamento da hipotensão arterial poderá ocorrer após administração da droga, conseqüente à alteração da relação continente-conteúdo, devido ao aumento do continente que se segue.

Feocromocitoma — O feocromocitoma é um tumor hiperfuncionante de células cromafins que acarreta níveis circulantes altos de catecolaminas e o cortejo semiológico decorrente dessa situação.

As drogas bloqueadoras de receptor alfa têm uma indicação quer no diagnóstico da doença, quer no preparo do paciente para a anestesia e cirurgia, quer no desenrolar do ato anestésico-cirúrgico.

No diagnóstico do feocromocitoma utiliza-se o teste da regitina, que consiste na administração intravenosa de 5 mg da droga e a apreciação das variações tensionais. Uma queda superior a 35 mm/Hg da diastólica traduz um teste positivo (43).

No preparo do paciente para anestesia e cirurgia preconiza-se a administração, por um período ao redor de cinco dias, de 30 a 60 mg de fenoxibenzamina por via oral ou na dose de 1 mg/kg pêso por via intravenosa (10,13,17,32,51). Busca-se com isto proteger os efetadores do sistema adrenérgico dotados de receptores alfa das ações nocivas de altas taxas de catecolaminas.

Durante o ato anestésico cirúrgico destes pacientes, principalmente quando da manipulação do tumor, uma descarga maior de neurohormônio poderá ser responsável por episódios hipertensivos graves. Mathews (45) recomenda que se permi-

ta um aumento da pressão sistólica de até um terço do valor inicial. Se o aumento fôr maior, deverá ser combatido pela administração intravenosa de 2,5 a 5 mg de fentolamina. Dá-se preferência a essa droga pela sua pronta ação, sem período de latência e por não ter efeito prolongado.

Respostas Exageradas a Vasopressor — Por vêzes o anestesiológico vê-se frente a respostas exageradas após administração de um vasopressor. Isto pode ocorrer quer por sensibilidade do paciente, por erro de dose e ou por um mecanismo de potenciação, como o que ocorre entre os ocitócicos alcalóides do ergot e alguns adrenérgicos.

A crise hipertensiva apreciada nestes casos será superada com o emprêgo de pequenas doses de um bloqueador de receptor alfa.

BLOQUEADORES DE RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA

O primeiro beta bloqueador sintetizado, dicloroisoproterenol, produto de substituição das duas hidroxilas catecóllicas da isoprenalina por dois átomos de cloro, não é empregado em terapêutica clínica porque, ao lado da atividade bloqueadora, tem uma pronunciada ação estimulante em receptor beta, não sendo assim um bloqueador puro.

O segundo produto, pronetalol, sintetizado em 1962 por Black e Stephenson⁽⁵⁾, também não apresenta possibilidade de uso clínico por ter se mostrado cancerígeno em animais de experimentação, produzindo tumores de timo.

Foi em 1964, que Black e col⁽⁶⁾ sintetizaram o propranolol, primeiro beta bloqueador de uso corrente. Dez vêzes mais potente que o pronetalol, sem efeito carcinogênico, o propranolol apresenta o inconveniente de deprimir a função miocárdica, produzindo um apreciável efeito negativo inotrópico, com conseqüente redução do débito cardíaco basal, da frequência cardíaca e da força contrátil, devido à inibição da influência simpática sobre o coração.

Ao lado disso a hipótese, sugerida pelos trabalhos de Levy^(36,37), de que haveria dois tipos de receptor beta serviu para estimular os pesquisadores a prosseguirem seus estudos na busca de novos compostos.

Em 1966, Brändström e col⁽⁷⁾ sintetizaram o alprenolol que, além de ser um potente beta bloqueador, apresenta um discreto efeito intrínseco, estimulante da função cardiovascular.

Em 1968, Dunlop e Shanks⁽¹⁶⁾ sintetizaram o practolol, superior ao propranolol em pacientes anestesiados por causa

de sua cardioseletividade e falta de ação analgésica, com conseqüente ausência de uma ação depressora direta ou quinidina-simile no miocárdio sadio (27).

Ainda em 1968, Brunner e col (8) estudaram o exprenolol, potente bloqueador de receptor adrenérgico. Ao contrário do propranolol, esta droga possui efeitos inotrópico e cronotrópico positivos, que não parecem estar relacionados com ativação do receptor (28).

Para o anestesiológista estas drogas podem ser úteis nas seguintes eventualidades:

Arritmias Cardíacas — Em anestesia, as arritmias cardíacas podem ser apreciadas nas seguintes situações:

Uso concomitante de determinados agentes anestésicos inalatórios e certos adrenérgicos com afinidade por receptor beta. É conhecido o conceito de que alguns agentes inalatórios, principalmente os halogenados, sensibilizam o miocárdio à ação dos adrenérgicos com afinidade por receptor beta, especialmente às catecolaminas (30). Por outro lado, nos dias atuais, é rotineiro o emprêgo dos halogenados em anestesia. Assim, arritmias podem aparecer com certa frequência por concomitância quer com catecolaminas exógenas, administradas pelo anestesista ou pelo próprio cirurgião, quer com catecolaminas endógenas, liberadas pela medula da suprarenal, seja em pacientes ansiosos e mal premedicados, seja quando de manipulação do paciente em planos superficiais de anestesia.

A literatura abordando o uso dos beta bloqueadores na prevenção ou no tratamento dessas arritmias tanto produzidos em animais de experimentação (20,40,48,49) quanto apreciados na anestesia clínica, (23,24,25,26,27,28,31,34,54), é vasta. É mister ressaltar que não é nosso intuito nesse trabalho de revisão preconizar este tipo de terapêutica como sendo superior a outro. Entretanto, cabe realçar que, provávelmente, considerável parte dos insucessos até então obtidos com ela pode ser superada com o emprêgo dos beta bloqueadores de síntese mais recente que, por apresentarem um efeito intrínseco no miocárdio, são desprovidos de ação depressora direta (27,28,50).

Arritmias produzidas por estimulação direta do miocárdio: — Quando de cirurgia a céu aberto a manipulação do coração pode desencadear arritmias que eventualmente podem ser tratadas com o uso de um beta bloqueador.

Arritmias reflexas — Mecanismos reflexos, como os desencadeados por tração visceral, podem dar lugar ao aparecimento de arritmias.

Jenkins (22) relata uma alta incidência de taquicardia e disritmia durante broncoscopias. Imputa o aparecimento destas arritmias a um mecanismo reflexo ou à liberação de catecolaminas que se segue à hipercapnia. Com o uso de um beta bloqueador, practolol, êste autor conseguiu tratar excessiva taquicardia ou disritmia cardíaca que se desenvolveram em 33 pacientes submetidos à broncoscopia.

Estado de Choque — Berk (3,4) justifica as alterações da hemodinâmica encontradas no estado de choque pela instalação de numerosos curto-circuitos arteriovenosos. Êste autor descreve como principal alteração na microcirculação, durante o choque, o trânsito preferencial do sangue através das anastomoses arteriovenosas, com conseqüente prejuízo da circulação capilar. Sugere a correção dêsse distúrbio com o emprêgo de beta bloqueadores que, diminuindo o diâmetro do canal preferencial, forçariam o sangue a percorrer o território capilar.

Entre nós, Maurity dos Santos (46,47) obteve bons resultados seguindo a orientação de Berk.

Feocromocitoma — Após a descoberta dos beta bloqueadores adrenérgicos passou-se a preconizar o seu uso, associado aos alfa bloqueadores, no preparo e no ato anestésico cirúrgico de pacientes portadores de feocromocitoma (14,15,45). Busca-se com isso proteger o coração dos efeitos produzidos pelo aumento das taxas de catecolaminas endógenas.

O tratamento de pacientes portadores de feocromocitoma com alfa bloqueadores não influencia o estímulo inotrópico e cronotrópico do coração. De fato, o bloqueio dos alfa receptores na presença de altos níveis de catecolaminas circulantes torna os efeitos da ativação de receptores beta mais evidentes.

De Blasi (12,13) sugere que a associação de bloqueadores adrenérgicos alfa e beta pode ser um meio mais lógico de controlar a hiperatividade adrenérgica em casos de feocromocitoma, o trabalho cardíaco é diminuído e a atividade metabólica é reduzida.

Devido a sua propriedade depressora simpato-adrenal o halotano é a droga de escolha de alguns para anestesia em portadores de feocromocitoma, buscando-se impedir aumentos da pressão arterial variando a concentração inspirada do anestésico. O uso de beta bloqueadores propicia a indicação dêsse agente nas anestésias daqueles pacientes (9,18).

Hipotensão Controlada com Trimetafan — A administração de trimetafan, para prover hipotensão controlada durante anestesia geral, freqüentemente resulta no desenvolvi-

mento de taquicardia que tende a dificultar a queda da pressão arterial. O uso de halotano não impede o desenvolvimento da taquicardia.

Os aumentos na frequência cardíaca iniciados no nódulo sino-atrial são mediados através de um contróle simpático aumentado ou de efeito vagal atenuado. Assim, a prevenção da taquicardia pode ser tentada por meio de um colinérgico ou de um bloqueador beta adrenérgico.

Hellewell ⁽²¹⁾ demonstrou os bons resultados obtidos ao se usar propranolol quando se busca obter hipotensão controlada com a associação halotano-trimetafan.

Com a administração do beta bloqueador conseguiu não só obter a hipotensão desejada, combatendo a taquicardia, como também reduziu apreciavelmente a necessidade de doses subsequentes de trimetafan.

Tireotoxicose — Acompanhando a crise tireotóxica pode-se apreciar alterações significativas do ritmo cardíaco.

O uso do beta bloqueador pode ser útil nestas ocasiões. Entretanto, Turner e Hill ⁽⁵²⁾ observaram que os beta bloqueadores que são intrinsecamente simpatomiméticos, como o oxprenolol, practolol e em menor grau o alprenolol, podem ser inefetivos no contróle dos distúrbios cardíacos da tireotoxicose, provavelmente pela atividade aumentada da adenilcicase associada com a doença.

CUIDADOS

Os bloqueadores beta adrenérgicos devem ser evitados em condições nas quais o coração dependa da predominância do seu tônus simpático: insuficiência cardíaca, acidose metabólica, anestesia com éter ou clorofórmio. Barcada hipotensão e descompensação cardíaca podem ocorrer em tais situações. Nestes pacientes dever-se-á dar preferência aos bloqueadores que apresentem efeito intrínseco, estimulante da função cardíaca, como é o caso do xprenolol, do practolol e, em menor grau, do alprenolol.

Em pacientes com bloqueio atrioventricular e ritmo idioventricular estas drogas são contraindicadas pois a atividade elétrica cardíaca pode ser abolida.

Tem sido reconhecido que doença pulmonar obstrutiva é uma condição em que há contraindicação por tal terapêutica, uma vez que os receptores broncodilatadores são do tipo beta ⁽⁴¹⁾. Entretanto, Macdonald ⁽⁴²⁾ chama a atenção para o fato de que o practolol, por não causar alteração na con-

dição respiratória, pode ser administrado com segurança a pacientes asmáticos.

Por fim, como já foi relatado o aparecimento de hipoglicemia com o uso do propranolol^(1,13), devemos atentar para os riscos que tal terapêutica pode acarretar em pacientes diabéticos.

SUMMARY

THE USE OF ADRENERGIC BLOCKING AGENTS IN ANESTHESIOLOGY

In a review the author considers the use of the adrenergic blocking agents in anesthesiology. Pointing out some historical data, he divides these drugs into two groups: alfa receptor and beta receptor blockers.

After classifying the alfa adrenergic blocking drugs as either natural or synthetic compounds, he appraises the situations in which the anesthetist can take advantage of the effects of said drugs: evaluation of volemia (CPZ test), acute pulmonary edema, shock states, pheochromocytoma — in diagnosis as well as in the preparation of the patient for the anesthesia and surgery, and or during the surgical act itself — and in excessive response to vasopressor.

He then summarizes the history of the beta adrenergic, blocking agents pointing out some characteristics of these drugs.

The cases in which the beta blocking agents may be helpful to the anesthetist are then considered: cardiac arrhythmias, shock states pheochromocytoma, controlled hypotension by trimetaphan, and thyrotoxicosis.

At the end, the author calls attention to the precautions one must have in prescribing and using these drugs.

REFERÊNCIAS

1. Abramson, E. A., Arky, R. A. and Woeber, K. A. — Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin induced hypoglycaemia. *Lancet*. 2:1386, 1966.
2. Ahlquist, R. P. — A study of the adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.*
3. Berk, J. L., Hagen, J. F., Beyer, W. H. and Niazmand, R. — The effect of epinephrine on arteriovenous shunts in the pathogenesis of shock. *Surg. Gynec. & Obst.* 124:347, 1967.
4. Berk, J. L., Hagen, J. F., Beyer, W. H., Dochat, G. R. and Lapointe, R. — Treatment of hemorrhagic shock with beta adrenergic blockers. *Surg. Gynec. & Obst.* 125:311, 1967.
5. Black, J. W. and Stephenson, J. S. — Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound, Nethalide. *Lancet*. 2. 311, 1962.
6. Black, J. W., Crowther, A. F., Shanks, R. G., Shmith, L. H., and Dornhorst, A. C. — A new beta adrenergic receptor antagonist. *Lancet*. 1:1080, 1964.
7. Brändström, A., Corrodi, H., Junggren, U. and Jönsson, T. E. — Synthesis of some beta adrenergic blocking agents. *Acta Pharm. Suec.* 3:303, 1966.
8. Brunner, H., Hedwall, P. R. and Meier, M. — Pharmacological studies with CIBA 39.089 -Ba a beta adrenergic receptor blocker. *Arzneimittel-Forsch.*, 18:164, 1968. In Johnstone, M. *Brit. J. Anaesth.* 43:167, 1971.
9. Cooperman, L. H., Engelman, K. and Mann, P. E. G. — Anesthetic management of pheochromocytoma employing halothane and beta adrenergic blockade. *Anesthesiology*. 28:575, 1967.

10. Crout, J. R. and Brown Jr., R. R. — Anesthetic management of pheochromocytoma. The value of phenoxybenzamine and methoxyflurane. *Anesthesiology*. 30:29, 1969.
11. Dale, H. H. — On some physiological actions of ergot. *J. Physiol.* 34:163, 1906.
12. De Blasi, S. — Association of alpha and beta receptor adrenergic blocking drugs in the anaesthetic management of patients with phaeochromocytoma. *Proc. Congr. Mund. Anaesthesiol.* 1:128, 1964.
13. De Blasi, S. — The management of the patient with a phaeochromocytoma. *Brit. J. Anaesth.* 38:740, 1966.
14. Dornhorst, A. C. and Laurence, D. R. — Use of pronethalol in phaeochrome tumours. *Brit. Med. J.* 2:1250, 1963.
15. Dornhorst, A. C. — Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *Pharmacol. Rev.* 18:701, 1966.
16. Dunlop, D. and Shanks, R. F. — Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. *Brit. J. Pharmacol.* 32, 201, 1968.
17. Engelbrecht, E. R., Hugill, J. T. and Graves H. B. — Anaesthetic management of pheochromocytoma. *Can. Anaes. Soc. J.* 13:598, 1966.
18. Gebbie, D. M. and Finlayson, D. C. — Use of alpha and beta adrenergic blocking drugs and halothane in the anaesthetic management of phaeochromocytoma. *Can. Anaes. Soc. J.* 14:39, 1967.
19. Goodman, L. S. and Gilman, A. — The pharmacological basis of therapeutics. 2nd ed., New York: Macmillan, 1955.
20. Halmágyi, D., Felkai, B., Iványi, J., Zsóster, T., Tényi, M., and Szűcs, Z. — The role of the nervous system in the maintenance of pulmonary arterial hypertension in heart failure. *Br. Meart. J.* 15:15, 1953. In Goodman, L. S. and Gilman, A. — The pharmacological basis of therapeutics, 3rd ed., New York: Macmillan, 1965, pág. 563.
21. Hellewell, J. and Potts, M. W. — Propranolol during controlled hypotension. *Brit. J. Anaesth.* 38:794, 1966.
22. Jenkins, A. V. — Adrenergic beta blockade with ICI 50 172 (Practolol, «Braldin») during bronchoscopy. *Brit. J. Anaesth.* 42:59, 1970.
23. Johnstone, M. — Beta adrenergic blockade with pronethalol during anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 36:224, 1964.
24. Johnstone, M. — Beta receptor blockade during anaesthesia. *Congr. Mund. Anaesthesiol.* 111:38, 1964.
25. Johnstone, M. — Propranolol (Inderal) during halothane anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 38:516, 1966.
26. Johnstone, M. — Alprenolol during halothane anaesthesia in surgical patients. *Acta Anaesth. Scandinav.* 12:183, 1968.
27. Johnstone, M. — I.C.I. 50 172 (Practolol) during halothane anaesthesia in surgical patients. *Brit. J. Anaesth.* 41:130, 1969.
28. Johnstone, M. — Oxprenolol (Trasicor) during halothane anaesthesia in surgical patients. *Brit. J. Anaesth.* 43:167, 1971.
29. Katz, R. L., Lord, C. . and Eakins, K. E. — Anesthetic-dopamine cardiac arrhythmias and their prevention by beta adrenergic blockade. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158:40, 1967.
30. Katz, R. L. and Epstein, R. A. — The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 29:763, 1968.
31. Katz, R. L. — Effect of H56/28 (Aptine) on catecholamine induced arrhythmias and neuromuscular transmission in man. *Acta Anaesth. Scand.* 13:77, 1969.
32. Kilduff, C. J. — Anaesthetic management of a case o phaeochromocytoma. *Can. Anaest. Soc. J.* 9:74, 1962.

33. Kotler, M. N., Berman, L. and Rubenstein, A. H. — Hypoglycaemia precipitated by propranolol. *Lancet*. 2:1389, 1966.
34. Krasnow, N. and Barbarosh, M. — Clinical experiences with beta adrenergic blocking agents. *Anesthesiology*. 29:814, 1968.
35. Laborit, H. — Réaction organique a l'agression et choc. Paris, Masson. 2ème ed., 1955.
36. Levy, B. — Dimethyl isopropylmethoxamine: a selective beta receptor blocking agent. *Brit. J. Pharmac. Chemother.* 27:277, 1966.
37. Levy, B. — The adrenergic blocking activity of N-tert. butylmethoxamine (butoxamine). *J. Pharmac. Exp. Ther.* 151:413, 1966.
38. Lillehey, R. C. and Mac Lean, L. D. — Physiological approach to successful treatment of endotoxin shock in the experimental animal. *Arch. Surg.* 78: 464, 1959.
39. Lillehey, R. C., Longerbean, J. K., Bloch, J. H. and Manax, W. G. — The modern treatment of shock based on physiologic principles. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5:63, 1964.
40. Lord, C. O., Katz, R. L. and Eakins, K. E. — Antiarrhythmic properties of stereoisomers of a beta adrenergic blocking agent (H.56/28). *Anesthesiology*. 29:288, 1968.
41. Macdonald, A. G., Ingram, C. G. and McNeill, R. S. — The effect of propranolol on airway resistance. *Brit. J. Anaesth.* 39:919, 1967.
42. Macdonald, A. G. and McNeill, R. S. — A comparison of the effect on airway resistance of a new beta blocking drug., I.C.I. 50 172 and propranolol. *Brit. J. J. Anaesth.* 40:508, 1968.
43. Mathews, W. A. — Pheochromocytoma. Comments on anesthetic management. In Jenkins, M. T.: *Anesthesia for patients with endocrine disease*. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1963.
44. Powell, C. E. and Slater, I. H. — Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analogue of isoproterenol. *J. Pharmac. & Exper. Therap.* 122:480, 1958.
45. Prichard, B. N. C. and Ross, E. J. — Use of propranolol in conjunction with alpha receptor blocking drugs in pheochromocytoma. *Am. J. Cardiol.* 18:394, 1966.
46. Santos, G. M., Mandel, S. D., Abdo, O. R. e Lima, O. A. S. — Bloqueador beta adrenérgico no choque. *Fôlha Médica*. 55:19, 1967.
47. Santos, G. M., Abdo, O., Mandel, S. D., Lima, O. A. S. e Kiam, D. — Tratamento do choque hipovolémico descompensado. Estudo de um nôvo bloqueador beta adrenérgico: o CIBA 39.089-BA. *Fôlha Médica*. 56:11, 1968.
48. Shanks, R. J. — The effect of propranolol on the cardiovascular responses to isoprenaline, adrenaline and noradrenaline in the anaesthetized dog. *Brit. J. Pharmacol.* 26:322, 1966.
49. Sharma, P. L. — Effect of propranolol on catecholamine induced arrhythmias during nitrous oxide-halothane anaesthesia in dog. *Brit. J. Anaesth.* 38:871, 1966.
50. Strong, A. J., Macnicol, M. F., Davie, I. T. and Scott, D. B. — Haemodynamic effects of oxprenolol and practolol in dogs under halothane anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 43:25, 1971.
51. Terry, R. B., Tobin, J. R. and O'Connor, R. B. — Intravenous phentolamine for pheochromocytoma and adrenaline shock. *Brit. Med. J.* 2:771, 1968.
52. Turner, P. and Hill, R. C. — A comparison of three beta adrenergic receptor blocking drugs in thyrotoxic tachycardia. *J. Clin. Pharmac.* 8:268, 1968.
53. Vieira, Z. E. G., Winnie, A. P. e Collins, V. J. — O teste da clorpromazina ol teste CPZ. *Rev. Bras. Anest.* 15:187, 1965.
54. Warner, W. A. — Beta adrenergic blocking agents and anaesthesia: a review. *Can. Anaesth. Soc. J.* 15:42, 1968.