

Síndrome de Hipertermia Maligna

L. Xavier, TSA[¶]

Xavier L — Malignant hyperthermia syndrome (M.H.S.). Rev Bras Anest, 1984; 34: 1: 61 - 69.

The author reviews literature on this subject, checking up on history, incidence and characteristics of the syndrome and runs through genetic and environmental causes.

He emphasizes, in the physiopathology, the genetic trait located in the sarcoplasmic reticulum of the skeletal muscular cell.

The importance on the case history and physical examination as well as different tests of detection are discussed and afterwards a certain conduct is established concerning MHS patients.

Great attention should be given to legal implications; hence it is demanded of the anesthesiologist precise knowledge and irreproachable behaviour.

Key - Words: HYPERTHERMIA: malignant

I - Histórico

A SÍNDROME de hipertermia maligna (SHM) ou hiperpirexia maligna (HM) foi descrita pela primeira vez por Denborough e Lovell em 1960^{19,20}. Em carta ao Lancet relataram o caso de um jovem, 21 anos, com fraturas de tibia e perônio, que submetido a anestesia geral (tiopental, óxido nítrico, oxigênio e halotano), apresentou, dez minutos após o início, hipotensão, taquicardia e elevação de temperatura. Com a anestesia suspensa, o ato cirúrgico concluído em dez minutos, sangue administrado e efetuado resfriamento em superfície com gelo, o paciente evoluiu satisfatoriamente da inconsciência inicial e certa dificuldade de movimentação à recuperação total.

O grande temor desse paciente era ser submetido a anestesia pelo éter, responsável pela morte de dez familiares (três primos em primeiro grau e sete tios e tias) onde súbita hipertermia durante ou logo após o ato anestésico foi a constante.

Aventaram então os autores a possibilidade de doença familiar por herança de gene autossômico dominante. Anteriormente, os casos de hipertermia per e pós operatória estabeleciam causas ambientais^{14,15,60,61}.

Alertados por estas observações, pesquisadores de diferentes países iniciaram estudos para uma perfeita compreensão e explicação desses incidentes^{12,41,60,69}.

Paralelamente, importantes subsídios foram oferecidos pela identificação de quadro semelhante em suínos. Já em 1914 descrevia-se, curiosamente que a carne de certos porcos era inadequada para fabricação de salsichas.

Duas síndromes em suínos foram posteriormente descritas: PSE (pale, soft, exudative) e PSS (porcine stress

syndrome)^{7,34,65,92}. A medida que os criadores aperfeiçoavam as cruzas para obtenção de porcos de crescimento rápido e maior massa muscular, aumentava a incidência dessas síndromes.

Fatores genéticos favoreciam - quando de estresses ocasionados pela separação, embarque, sacrifício iminente e outras agressões - um quadro de hipertermia, acidose metabólica intensa e degeneração muscular seguido de morte^{39,59}.

A correlação, agentes anestésicos e hipertermia maligna em porcos suscetíveis, foi estabelecida por acaso e quase que simultaneamente por pesquisadores diferentes³⁷.

A grande semelhança da síndrome porcina e humana permitiu estudos experimentais de grande importância para a compreensão da fisiopatologia, relações genéticas e quadro clínico, profilaxia e tratamento de SHM³⁴.

O conhecimento da síndrome, a explicação do mecanismo envolvido, a profilaxia e a cura dentro de uma geração é apontado como fato raro e memorável dentro da medicina⁸³.

II - Incidência

Britt e col, em revisão estatística, nos dão em pacientes anestesiados a incidência de 1:15.000 em crianças e 1:50.000 em adultos¹¹. Revisão estatística retrospectiva no Japão, 1961/1978, tabulando-se os casos em que a temperatura foi maior que 40°C durante a anestesia, revela 87 casos de HM com 55 mortes⁵¹. Na área de Hamburgo, 1070/1976, foram descritos 10 casos de HM para cerca de 960.000 anestésias, o que dá incidência aproximada de 1:100.000⁷².

A mortalidade elevada, 70% dos casos, começa a decrescer pelo maior conhecimento da síndrome e terapêutica específica. A HM incide nos dois sexos com predominância masculina e atinge ampla faixa etária, relatando a literatura, casos de crianças de meses e adultos com mais de 70 anos^{81,84}.

A HM não respeita raças tendo sido descrita na caucasiana, amarela e negra^{5,51,59,76}.

¶ Anestesiologista do Hospital 9 de Julho SA, São Paulo, SP
Correspondência para Luiz Xavier
Rua Bela Cintra, 1920 apto 142
01415 - São Paulo, SP

Recebido em 15 de dezembro de 1982
Aceito para publicação em 24 de março de 1983
© 1984, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

III - Síndrome da Hipertermia Maligna

Apresenta-se fundamentalmente como estado hipermetabólico onde se observa:

1) - taquicardia acentuada com frequência cardíaca em rápida e inexplicável ascensão, quase universalmente constante, acompanhada de grande instabilidade de pressão arterial e disritmias cardíacas - extrassístoles ventriculares, bigeminismo^{31,81,87}.

2) - rigidez de masseteres em 70% dos casos, precedida de fasciculações exageradas, principalmente após administração de succinilcolina, dificultando ou impedindo a intubação, sinal de alerta para diagnósticos da síndrome^{23,43,79}. Essa rigidez, contratura muscular, afetará os demais músculos esqueléticos e poderá aparecer mais tardiamente quando da introdução de anestésicos voláteis potentes, como o halotano. A rigidez não é observada em 25% dos casos e daí a classificação de formas rígidas e não rígidas da SHM (10,4366). A dificuldade de intubação pela rigidez de masseteres leva o anestesiológico, com frequência, a repetição de doses de succinilcolina, fator de agravamento do quadro.

3) - hipertermia - A elevação da temperatura pode ocorrer rapidamente, muitas vezes 1°C a cada cinco minutos, podendo alcançar 42/43°C, tendo sido assinaladas até temperaturas de 46°C³⁴. Na maioria das vezes é tardia, aparecendo 30 a 40 minutos após o início da cirurgia.

Nas formas fulminantes, intensa acidose e insuficiência cardiocirculatória ou quando a perda de calor é maior que a produção (crianças de pouca idade), o aumento da temperatura é inexistente ou pouco significativo³¹.

Na hipertermia marcante há intensa elevação de temperatura do recipiente de calor sodada, traquéia e conexões.

4) - taquipnéia - equivalente em importância diagnóstica à taquicardia é mais facilmente detectada e evidenciada em respiração espontânea⁸¹.

5) - dismetabolismo - hipermetabolismo aeróbico e anaeróbico com intensa produção de calor, CO₂, lactato e piruvato. O consumo de oxigênio é brutal com grande extração à nível tecidual e dessaturação venosa central, causa da cianose marcante e sangue escuro no campo operatório. A produção de CO₂ é enorme podendo chegar a níveis superiores a 10,3 kPa (100 mm Hg) e dificilmente a hipertermia é corrigida por hiperventilação. O pH pode cair rapidamente abaixo de 7, atestando a gravidade da acidose metabólica e respiratória^{31,81}.

6 - cianose - e pele de aspecto marmóreo (livedose) conseqüentes à vasoconstrição.

7 - sudore profusa - nem sempre presente, observando-se em muitos pacientes a pele extremamente seca.

IV - Etiologia

Fatores predisponentes e desencadeantes concorrem para a SHM.

1) - Predisponentes - A transmissão hereditária de suscetibilidade é ponto comum entre os autores até o momento^{12,19,20,52}. Denborough que primeiro descreveu a SHM aventou a hipótese de transmissão por gene autossômico dominante simples. Não obstante maior incidência nos adultos masculinos, este gene não seria ligado ao sexo (cromossoma X), devendo pois afetar 50% dos des-

cedentes⁸¹. Tendo em conta esses padrões dominantes, menos descendentes do que o previsível dentro de uma linhagem apresentam a síndrome (penetrância incompleta ou reduzida). Há suscetibilidade diferente entre famílias, com pequena variação dentro de cada família (expressividade variável)³¹.

Baseados na intensidade da contratura de fragmentos de músculo esquelético, obtidos por biópsia, expostos "in vitro" a determinados agentes como cafeína, halotano, cafeína-halotano, Kalow e Britt verificaram diferentes gradações de suscetibilidade, correlacionando-se com as diferentes formas clínicas de SHM^{10,48,49,66}.

Ellis e col, a partir de dados histológicos indicativos de miopatias e laboratoriais, contratura "in vitro" induzida pelo halotano, também concluem por suscetibilidades variáveis a SHM²⁷. Diante dessas observações propuseram a hipótese de transmissão genética multifatorial via mais de um gene ou mais de um alelo com padrões variáveis de herança, desde recessiva a dominante com gradações intermediárias. Isto explicaria as variações de suscetibilidade dentro de uma família²⁷. Finalmente, para outros autores como Kelstrup a SHM não se ajusta a um sistema genético conhecido⁵².

2) - Desencadeantes - Ocorrendo o terreno, suscetibilidade a SHM nas variadas gradações, o quadro poderá ser desencadeado por diversos fatores isolados ou superpostos (concorrentes).

a) Estresse - a exemplo da síndrome de estresse porcino quando separação, luta, coito, sacrifício ou outras formas de estresse poderão desencadear aumento metabólico, acidose metabólica, rigidez muscular e morte, especula-se a possibilidade de síndrome do estresse humano e SHM fora do ato anestésico-cirúrgico^{35,56,91}.

b) excitabilidade simpática - sempre ocorre associada a SHM, sendo que acentuado aumento de epinefrina e norepinefrina circulantes já foi demonstrado. Essas catecolaminas, que podem subir até 30 vezes acima dos níveis de controle, determinariam vasoconstrição muscular e cutânea e interfeririam com a oferta do oxigênio e perda de calor - fatores favoráveis ao desencadeamento da SHM^{31,59}.

A sedação e conseqüente redução do estresse protegeria o indivíduo da SHM. Estudos em suínos suscetíveis, colocados dentro de calorímetros de corpo inteiro, não demonstram aumento de consumo de oxigênio basal quando previamente sedados. Não sedados, podem apresentar crise fulminante de HM³¹. O uso de antagonistas simpáticos, α e β bloqueadores, ao favorecerem a vasodilatação, melhor perfusão, maior perda de calor e ao atenuarem a resposta metabólica, parecem oferecer alguma proteção ou melhora da SHM⁵⁷.

Contudo, o bloqueio espinal total em porcos suscetíveis, com supressão completa da liberação de epinefrina e norepinefrina não impediu a SHM quando expostos ao halotano^{31,90}. Também o bloqueio em gestantes não impediu o aparecimento da SHM, embora a inexistência de contratura muscular na área bloqueada.

c) anestésicos gerais - inalatórios - dentre os agentes utilizados em anestesia geral os halogenados parecem ser, comandados pelo halotano, os mais potentes desencadeadores da SHM^{31,81}. Estudos experimentais com fragmentos de músculo sartório de sapo demonstram que

concentrações clínicas de anestésicos aumentaram a contração induzida pela cafeína na seguinte seqüência: cloroformio, halotano, metoxiflurano, ciclopropano, enflurano, insoflurano, éter dietílico e óxido nitroso^{10,55,74}.

O halotano está presente em 60% dos casos de SHM, mas a literatura refere também como fatores causais o éter dietílico, enflurano e metoxiflurano. Não obstante o óxido nitroso ter sofrido a mesma acusação²⁵, o extenso emprego desse gás como anestésico em pacientes suscetíveis, não corrobora tal afirmação³¹.

Venosos - os tiobarbitúricos parecem estar entre os mais seguros anestésicos³¹. Extensamente empregados, inexistem relatos de SHM a eles relacionados³⁸. Alfa-tetina também tem sido apontada como droga segura. Experimentalmente revelou-se altamente eficaz na prevenção de SHM em porcos suscetíveis^{36,44}. Na prática clínica demonstrou-se capaz de proteger pacientes suscetíveis quando administrada juntamente com halotano³⁶.

Quetamina - a liberação de catecolaminas, hipertemia, aumento do tonus muscular, contraindicam-na. A literatura relaciona-a com casos de H.M.^{17,59,77}.

d) Miorrelaxantes - os despolarizantes, succinilcolina, fundamentalmente, estariam presentes em 70% dos casos de HM⁸¹. Já foram citadas as fasciculações exacerbadas e forte contração masseterica como sinal de alarme.

Nas anestésias de curta duração o espasmo de masseteres, embora não seguido de HM deverá ser ponto de partida de detecção de suscetíveis²³.

Indivíduos normais têm em 20% dos casos, temperatura significativamente mais alta quando se empregam succinilcolina e halotano¹⁷.

Entre os não-despolarizantes a d-tubocurarina por elevar os níveis de lactato em suínos sensíveis foi considerada como desencadeante. Não há, porém, comprovação definitiva na espécie humana¹³.

A literatura não refere relação entre noralil-toxiferina e HM. Em caso fatal de nosso conhecimento foi empregada com succinilcolina e halotano que seriam os verdadeiros desencadeadores.

O emprego amplo de pancurônio em pacientes suscetíveis, não obstante a literatura implica-lo a um caso de HM, fala a favor da segurança dessa droga^{16,31,71,88}.

Em porcos suscetíveis tanto o pancurônio como a d-tubocurarina parecem bloquear os efeitos da succinilcolina como desencadeante da HM mas não os do halotano. Estudos "in vitro" com fragmentos de músculo humano, demonstram que o pancurônio deprime a contração induzida pelo halotano³¹.

A literatura é pouco clara em relação a galamina e HM¹⁸.

e) Anticolinérgicos - a atropina, por eventualmente determinar a elevação de temperatura mormente em crianças, é contra-indicada nos suscetíveis^{18,31,86}.

f) Hipnoanalgésicos - meperidina, morfina e fentanil freqüentemente empregados sem incidente, parecem não apresentar relação com HM^{18,31}.

g) Sedativos, hipnóticos e antidepressivos benzodiazepínicos e barbitúricos parecem proteger indivíduos suscetíveis a HM. Fenotiazínicos como prometazina e clorprometazina são citados como desencadeadores de HM, assim como os antidepressivos inibidores de monoaminoxidase e tricíclicos^{31,58,85}.

h) Diversos - infecções a virus, linfomas, hiperexcitabilidade e grande atividade motora contribuem para a HM³¹.

É importante salientar que na presença de terreno genético favorável à HM, os fatores ambientais adquirem expressão conforme a intensidade da agressão: concentração, tempo de exposição, natureza, associação de agentes desencadeadores etc. Isto explicaria porque indivíduos podem nada apresentar em uma ou duas exposições a atos anestésico-cirúrgicos e essa catástrofe acontecer em anestésias subseqüentes^{24,35}.

A literatura relata o aparecimento de HM após doze anestésias bem sucedidas⁷³. Fala-se em formas frustradas de HM, que não devem ser admitidas⁶. Todo indivíduo manifesta ou potencialmente suscetível deve ser encarado como paciente de grande risco anestésico-cirúrgico.

Como fator de complexidade a HM pode manifestar-se em grande parte dos casos sem evidência pessoal ou familiar.

V - Fisiopatologia

Não está totalmente esclarecida a fisiopatologia da HM. A maior incidência em pacientes portadores de doenças musculares manifestas ou subclínicas faz com que muitos considerem a HM uma miopatia subclínica^{8,53,84}. Defeitos geneticamente herdados estariam localizados na fibra muscular esquelética, mais precisamente no retículo sarcoplásmico (RS)¹⁸. O RS apresenta-se como estrutura longitudinal com dilatações saculares nas extremidades as cisternas. Perpendicularmente ao RS e partindo do sarcolema encontramos os túbulos transversos que habitualmente terminam junto a duas cisternas. Em linha e abaixo dos túbulos localizam-se as linhas Z às quais a actina, proteína contrátil e de fino calibre, está presa. Paralelamente e entre os filamentos de actina estão os de miosina, mais espessos e com duas cabeças globulares.

Duas outras proteínas, a troponina e tropomiosina fazem parte do sistema contrátil. Colocadas ao longo da actina com ela constituem finos filamentos. O estímulo nervoso passando pelo sarcolema chega pelos túbulos transversos às cisternas do RS. Pequenas quantidades de íons cálcio parecem atuar como gatilho ("trigger") no processo. Esses íons promovem maciça liberação do cálcio do RS que inundam o mioplasma. Os íons cálcio ligando-se com a troponina modificam a posição da tropomiosina determinando o contato das moléculas de actina e miosina e o encurtamento da fibra muscular^{2,3,18}.

A captação do cálcio pelo RS diminuindo a concentração reverteria o processo cessando a contração. Nos indivíduos suscetíveis, conforme demonstração "in vitro", haveria diminuída capacidade de captação de íons cálcio pelo RS e conseqüente contração. Mecanismos enzimáticos normalmente participantes como a fosforilasecinase e miosina ATPase seriam hiperativados com estímulo da glicose, depleção de ATP, produção de fosfato e ácido láctico com grande liberação de calor⁸².

Estudos "in vitro" com músculos de porcos e humanos obtidos por biópsia evidenciaram depleção de ATP, duas vezes maior que nos músculos não suscetíveis, seguida por rápida produção de lactato e acidose láctida^{18,86}.

Elevação de temperatura do sangue venoso (2°C) em

relação ao sangue arterial de um mesmo músculo esquelético foi experimentalmente demonstrada^{18,37}.

Os mitocôndrios que, de regra, participam secundariamente captando o cálcio excessivamente elevado teriam suas funções respiratórias perturbadas e sob ação de drogas como o halotano propiciariam a saída de íons cálcio para o mioplasma agravando o problema^{31,37}.

O sarcolema apresentaria aumentada permeabilidade favorecendo a saída de potássio, cálcio, magnésio e fósforo para o extracelular e entrada de água para o intracelular, base de alterações de eletrólitos séricos verificados. O sódio e as proteínas séricas se elevariam pela contração do extracelular³⁷.

VI - Diagnóstico

1 - Clínico - A HM manifesta-se através de diversos sinais que podem aparecer antes, durante ou depois do ato anestésico-cirúrgico, embora mais freqüentemente durante a anestesia^{46,80,82}. Conforme o anestésico empregado, associação ou não com relaxantes musculares, determinados sinais serão mais ou menos evidenciados. Assim, tendo sempre em mente a possibilidade dessa síndrome, sua detecção o mais cedo possível é fundamental:

Entre os sinais mais importantes destacamos:

a) fasciculação exagerada e contratura da musculatura com acentuado espasmo de masseteres após o uso da succinilcolina. A dificuldade ou impossibilidade de intubação é marcante^{23,78,87}.

b) taquicardia - precoce, presente na quase totalidade dos casos, de rápida ascensão, não deve ser confundida com anestesia superficial⁸¹. Raramente poderá ocorrer bradicardia⁴⁷.

c) disritmias cardíacas - bigeminismo, extrasístoles ventriculares, fibrilação ventricular⁸⁷.

d) hipertensão arterial - inicial, seguida de hipotensão.

e) taquipnéia - acentuada e evidente quando em respiração espontânea. Seria decorrente de hipercarbia.

f) livedose - pele de aspecto marmóreo.

g) cianose periférica no campo operatório.

h) sudorese profusa ou pelo intensamente seca.

i) hipertermia - elevação da temperatura central (retal, esofágica, timpânica), que uma vez iniciada é de rápida ascensão. A irreversibilidade do quadro caracteriza a malignidade^{17,23,54}.

2 - Laboratorial - intensas alterações biológicas decorrentes de exaltado metabolismo traduzem-se por:

a) acidose metabólica e respiratória - com rápida queda do pH abaixo de 7 e BE abaixo de menos 6^{31,54}.

b) hipercarbia - os níveis de PaCO₂ podem ultrapassar 13,3 kPa (100 mm Hg).

c) hipoxemia - acentuada diferença arteriovenosa de oxigênio.

d) hiperlactacidemia.

e) hipercalcemia - há elevação do cálcio plasmático total seguida por queda posterior precipitada^{31,70,81}.

f) hiperpotassemia.

g) hiperglicemia²¹.

h) hipercatecolaminemia - acentuada elevação de epinefrina e norepinefrina (até 30 vezes)³¹.

i) enzimas - a creatinofosfocinase dos níveis normais de 0 a 70 UI podem alcançar até 100.000 UI^{1,45,86,94,95}.

Aldolases, dehidrogenase láctica e pirofosfatase elevam-se.

j) mioglobínúria - clinicamente traduzida por urina avermelhada^{6,93}.

k) biópsia muscular - geralmente do vasto externo ou da musculatura do campo operatório. A microscopia óptica revela fibras musculares atroficas, esparsamente degeneradas, às vezes com aspecto de "puído de traça" e núcleos grandes e centralizados. A microscopia eletrônica demonstra membranas anormais com aumento de grânulos de glicogênio, agregação mitocondrial sob o sarcolema, arranjo irregular dos sarcômeros, perdas de bandas Z e RS dilatados. Essas alterações histológicas embora nem sempre presentes e quando existentes não patognômicas teriam valor, a posteriori, quando associadas ao quadro clínico^{3,53,75,89}.

VII - Diagnóstico diferencial

Desde que se conheça e se pense em HM o marcante quadro clínico não oferece dificuldades para diagnóstico. Em determinadas situações a elevação da temperatura ou taquicardia por anestesia superficial, ambiente excessivamente aquecido, quadros infecciosos febris, atropina como medicação pré-anestésica, crise tireotóxica, miopatias como distrofia miotônica podem levantar suspeitas. A associação succinilcolina e mioglobínúria tem sido descrita sem HM^{6,93}. Erros de monitoragem da temperatura já foram relatados como falsa HM⁶⁴. A anamnese, os antecedentes e o quadro clínico fornecem os dados diferenciais com HM.

VIII - Prevenção

A detecção dos possíveis suscetíveis é fundamental para adequado planejamento anestésico-cirúrgico. Baseia-se principalmente na anamnese e exame físico⁴⁰.

1 - antecedentes pessoais - a experiência anestésica-cirúrgica anterior, anestesia e anestésico empregados, eventuais intercorrências, surtos febris sem explicação aparente por vezes ligados a situações de estresses, referências de fraqueza muscular ou cainbras recorrentes são importantes. Freqüente associação com hipertermia simples ou maligna fazem dos portadores de miopatias, potenciais candidatos a HM²⁶.

2 - antecedentes familiares - intercorrências anestésicas em familiares consangüíneos, referências a miopatias e mioglobínúria paroxística.

3 - exame físico - indivíduos de massa muscular volumosa com história de fraqueza e cainbras, ptose palpebral, estrabismo, cifoscoliose, pectus carinatus, hérnias e hipermotilidade articular dos joelhos apresentam maior incidência de HM^{8,46,52}.

Na evidência de dados sugestivos pessoais familiares ou físicos, pesquisa mais profunda se impõe. Assim:

4 - creatinofosfocinases (CPK) - estudos diversos demonstram valor limitado destes enzimas na detecção de predisposição a HM. A dosagem de CPK e suas isoenzi-

mas MM (músculo), BB (cérebro) e MB (híbrida-coração) é empregada como método inicial, não obstante ser normal em 30 a 50% dos pacientes comprovadamente suscetíveis a HM^{45,86}.

Fatores não ligados a HM tais como exercício físico intenso, estresse emocional, infecções e traumas musculares, certas miopatias podem determinar elevados valores séricos^{1,45,94,95}.

Os autores estão de acordo que não há correlação estreita entre níveis séricos elevados de CPK e predisposição a HM. Por outro lado, valores normais não excluem a predisposição⁸⁶.

5 - teste de depleção de ATP - fragmento de músculos obtidos por biópsia e submetidos ao halotano em banhos adequados, apresentam rápida depleção de ATP duas vezes maior que o músculo normal⁸⁶. Não há prova de que se trata de particularidade de indivíduos predispostos ou sinal não específico de miopatia.

6 - testes de contratura - fragmentos de músculos de pacientes suscetíveis obtidos por biópsia e submetidos "in vitro" à exposição a determinados agentes apresentam baixo limiar de contratura, que se faz de maneira enérgica e bem distinta do músculo normal^{9,10,48,49,74}.

Normas internacionais definem condições de biópsia, preservação, comprimento, largura e peso da amostra muscular, qualidade do banho, temperatura de exposição e concentração dos agentes, visando uniformidade de resultados⁹.

A possibilidade de falsos negativos e falsos positivos está presente. Desde que rigorosos, estes testes constituem até o momento o melhor método diagnóstico dos suscetíveis a HM⁸⁶. Os testes mais freqüentes empregados são os seguintes:

a) teste de contratura a cafeína. A 37°C o músculo suscetível a HM desenvolve contratura com 4 mmol de cafeína, enquanto que o normal não é afetado^{9,10,49,62,63}.

b) teste de contratura ao halotano. A 37°C acentuada contratura do músculo suscetível ao halotano é também verificada com éter dietílico, clorofórmio, metoxifluorano, enflurano e tricloroetileno⁸⁶.

Músculo normal não se contrai, embora Denborough em 1973 tenha alertado que ele poderá contrair-se discretamente posando como falso positivo¹⁸.

c) teste de contratura halotano-cafeína correlaciona-se e apresenta discreta vantagem ao teste de halotano⁸⁶.

d) teste de contratura ao cloreto de potássio, succinilcolina e succinilcolina-cafeína: empregados em complementação de caráter experimental⁸⁶.

IX - Tratamento

O tratamento deverá ser:

1 - **específico** - dantrolene sódico, derivado hidantoinico sintetizado em 1967, há muito vem sendo empregado e utilizado no tratamento da espasticidade muscular. Em 1975 Harrison empregou-o com sucesso no tratamento da HM porcina. Desde então as pesquisas se avolumaram e atualmente está definitivamente comprovada sua eficácia na profilaxia e tratamento da síndrome^{28,30,33,67}. Sua ação far-se-ia sobre as conexões entre os túbulos transversos e as cisternas terminais do RS ou sobre ambos, diminuindo a liberação de íons cálcio sem compro-

meter a captação. Atua portanto dentro da célula muscular.

Como profilático deverá ser empregado por via oral em paciente de preferência internado, na dose de 2 a 3 mg. kg⁻¹ três vezes ao dia, pelo menos um dia. Na crise manifesta, 1 a 2 mg. kg⁻¹ por via venosa, repetido a cada 5 a 10 minutos, se necessário, na dose total de 10 mg. kg⁻¹³³.

A reversão do quadro com dantrolene não significa controle definitivo, uma vez que, após redistribuição e metabolização caem os níveis intracelulares e recidivas tardias podem ocorrer⁸².

A procaína, inicialmente empregada com relativo êxito, exige doses muito altas, acarretando inotropismo negativo, estando hoje totalmente abandonada^{31,39}.

2 - **sintomático** - concomitante ao tratamento específico é obrigatório o tratamento sintomático, visando corrigir as alterações metabólicas e suas conseqüências. À imediata suspensão da anestesia e o término o mais rápido possível da cirurgia, segue-se:

a) hiperventilação com oxigênio a 100%.

b) acidose metabólica corrigida com bicarbonato de sódio, 2 a 4 mg. kg⁻¹ em administração venosa rápida, repetido, se necessário, sob controle laboratorial.

c) controle da temperatura - resfriamento agressivo, principalmente se a temperatura estiver acima de 40°C, utilizando-se hipotermia de superfície (gelo, colchão térmico) e líquidos gelados em lavagem vesical, gástrica, retal ou peritonal ou em infusões venosas^{22,31}.

A circulação extracorpórea já foi empregada para resfriamento e é sugerida para casos extremos⁸¹.

Há que controlar-se rigorosamente a temperatura central, retal ou esofágica e o resfriamento deve cessar quando baixar a 38°C sob pena de hipotermia.

d) controle do débito urinário - Sonda de Foley e medida rigorosa da diurese que deve ser mantida sob estímulo a níveis de 2 ml. kg⁻¹. h⁻¹ através de sobrecarga líquida e diuréticos como furosemida e manitol. Mioglobulinúria e subseqüente insuficiência renal aguda são ameaças constantes⁹³.

e) controle das disritmias cardíacas - associadas a acidose respiratória e metabólica, níveis elevados de catecolaminas e hipercalemia serão controlados pela correção dessas alterações. Insulina e glicose são adjuvantes valiosos para correção da hipercalemia.

f) corticosteróides - em altas doses parecem ser eficazes²⁵.

A monitoragem da temperatura, pressão arterial, pressão capilar pulmonar (se possível), a eletrocardiografia, gasometria arterial e débito urinário são indispensáveis no controle da HM.

X - Complicações

Não ocorrendo reversão do quadro, as complicações sucedem-se em cascata: aumentada liberação de trombo-plastina tecidual, hemólise, coagulopatia de consumo, sangramento pela incisão, insuficiência renal aguda, edema muscular, cerebral e pulmonar, parada cardíaca e morte³¹. O comprometimento de setores diversos e importantes do organismo faz-se assim secundariamente às

complicações iniciadas na fibra muscular esquelética.

1 - **coração** - lise de fibras, ruptura do sarcolema, faixas de contração adjacentes a outras de superdistensão embora possam ocorrer em pacientes que sofreram HM - seriam conseqüências de intensa hipertermia, hipercalemia, acidose metabólica e respiratória e grande estímulo da ação simpática.

A tradução clínica dessas alterações manifestar-se-ia pela taquicardia exarcebada, disritmias, hipotensão, queda de débito cardíaco e parada cardíaca.

2 - **sistema nervoso central** - instalada a HM grande comprometimento do SNC se caracteriza por edema cerebral, arreflexia, coma, pupilas no mais das vezes midriáticas e com reflexo fotomór ausente. O EEG plano nas formas graves não impede possível recuperação⁴.

3 - **sistema nervoso periférico** - o bloqueio do SNP não implica em proteção à HM. Anestesia espinal total em animais e parcial em humanos, embora prevenindo a rigidez de musculatura da área bloqueada, não evita as alterações metabólicas graves e a rigidez nas áreas não anestesiadas⁹⁰. Membros garroteados podem também não apresentar rigidez, ao contrário dos demais músculos, talvez por impedimento mecânico do afluxo sanguíneo que transporta os desencadeantes³¹.

4 - **sistema nervoso autônomo** - a hiperativação simpática perpetua a HM. Estresse e elevadas taxas séricas de catecolaminas são reconhecidos fatores de desencadeamento de HM em animais e humanos^{59,65}. Teríamos aqui um mecanismo reverberante: intensa acidose, liberação de catecolaminas acompanhadas de hiperglicemia, hipercalemia, vasoconstrição cutânea e muscular, hipoperfusão, hipoxia e acidose metabólica³¹.

Animais submetidos à raqui total, quando praticamente não há liberação de catecolaminas, podem ter a síndrome desencadeada pelo halotano, mostrando que embora importantes não são fundamentais³¹.

5 - **fígado** - alguns fatores baseados na elevação da temperatura hepática em porcos suscetíveis sugerem importante papel desse órgão na termogênese³⁴. A vasoconstrição esplâncica na realidade determina diminuição do metabolismo hepático a medida que progride a HM.

6 - **pulmões** - a taquipnéia, alteração de ventilação-perfusão, hipercarbica e hipoxemia, são seguidas de edema pulmonar. A eliminação de CO₂ faz-se entretanto, satisfatoriamente o que é evidenciado por PaCO₂ relativamente baixo em relação a PvCO₂⁸¹.

7 - **rins** - as alterações circulatórias - isquemia, choque, insuficiência cardíaca e lesão muscular com liberação de hemoglobina, com frequência, levam a mioglobínúria, oligúria e insuficiência renal aguda.

8 - **sistema endócrino** -

a) **pâncreas** - os níveis plasmáticos de insulina mantêm-se baixos ou ligeiramente elevados, não obstante ocorrer hiperglicemia secundária a ação das catecolaminas^{18,21}.

b) **córtex adrenal** - como resposta ao estresse há elevação dos níveis séricos de cortisol³¹.

c) **tireóide** - comportamento variável com maior ou menor atividade. A administração de triiodo tironina parece aumentar a sobrevivência em resposta ao estresse³¹.

9 - **sangue** - nos suscetíveis há depleção de ATP nas plaquetas. Como isto não ocorre nos pacientes normais, a dosagem de ATP plaquetária foi sugerida como teste de detecção dos suscetíveis. É sabido conterem as plaquetas actina e filamentos de miosina à semelhança da fibra muscular esquelética. Alguns autores sugerem o estudo de agregação plaquetária que apresentaria comportamento diferente nos suscetíveis⁷⁸.

A coagulação na vigência da crise torna-se anormal e coagulação intravascular disseminada ocorre como evento final com sangramento pelas feridas operatórias⁸¹.

XI - Conduta diante dos pacientes suscetíveis

Diante de dados anamnésticos sugestivos, a determinação de CPK e isoenzimas, biópsia de músculos com testes de contração a cafeína, halotano e cafeína-halotano, exame histológico à microscopia óptica e eletrônica deveriam ser realizados.

Dificuldades de execução destes testes em centros adiantados (conseqüentemente, mais difíceis ainda em nosso meio) sugerem a proscrição de agentes anestésicos definitivamente envolvidos na síndrome da HM como halotano, succinilcolina, lidocaína. A escolha recairá sobre outros que a prática clínica demonstra serem, até agora, inócuos³¹.

Tiobarbitúricos, altesina, opiáceos, droperidol e pancurônio parecem ser as drogas opcionais³⁰.

Bloqueios anestésicos, raqui e peridural, poderão ser executados evitando-se os derivados das amidas (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína) utilizando-se os do ácido paraminobenzóico (clorprocaina, procaína, tetracaína^{31,90}).

Dantrolene sódico deverá sempre ser administrado no pré-operatório e repetido se necessário no período per e pós-anestésico, uma vez que a HM poderá ocorrer em qualquer dessas fases^{29,67,90}. A inexistência da droga entre nós sugere a utilização de drogas compatíveis, monitorização rigorosa e disponibilidade de meios para tratamento sintomáticos como gelo, líquidos gelados, laboratório continuamente a disposição etc.

XII - Implicações médico-legais

A literatura brasileira é pobre sobre o tema^{32,68,94,95}. O conhecimento da síndrome é obrigatório para o especialista. A morte inesperada do paciente, geralmente jovem e hígido, muitas vezes já submetido com sucesso a anestésias anteriores, é catastrófica e aceita com reservas por familiares e mesmo por médicos de outras especialidades desconhecedores da síndrome. Problemas médico-legais poderão ocorrer.

O diagnóstico e tratamento corretos dentro das possibilidades de nosso meio são obrigatórios.

Em caso de êxito letal, todos os dados rigorosamente anotados na ficha de anestesia e prontuário do paciente são importantes na defesa do anesthesiologista.

A necrópsia deverá ser solicitada embora não evidencie dados definitivo que coloborem o diagnóstico de HM^{5,94}.

Os pacientes controlados com sucesso devem ser alertados e usarem braceletes ou cartões indicativos do problema. A família deve ser informada da gravidade de síndrome e a detecção de suscetibilidade pesquisada nos demais membros.

Xavier L – Síndrome de hipertermia maligna. Rev Bras Anest, 1984; 34: 1: 61 - 69.

O autor faz revisão da literatura sobre a síndrome de hipertermia maligna.

Passando pelo histórico, incidência e características da síndrome, discorre sobre causas predisponentes e desencadeantes.

Na fisiopatologia enfatiza o defeito genético localizado no retículo sarcoplásmico da célula muscular esquelética. A importância da anamnese, exame físico e testes diversos na detecção são discutidos e estabelecida conduta diante dos pacientes suscetíveis.

Alerta para implicações médico-legais que exigem do anestesiológista conhecimento, meios de tratamento e conduta irrepreensíveis.

Unitermos: HIPERTERMIA: maligna

Xavier L – Síndrome de hipertermia maligna. Rev Bras Anest, 1984; 34: 1: 61 - 69.

El autor hace una revisión de la literatura sobre la síndrome de hipertermia maligna.

Pasando por el histórico, incidencia y características de la síndrome, discurre sobre las causas predisponentes y desencadenantes.

En la fisiopatología enfatiza el defecto genético localizado en el retículo sarcoplásmico de la célula muscular esquelética. La importancia de la anamnesis, examen físico y tests diversos en la detección son discutidos y establecida una conducta delante de los pacientes, que son susceptibles.

Alerta para implicaciones médico-legales que exigen del anestesiológista conocimiento, medios de tratamiento y conducta irrepreensibles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldrete J A, Padfield A, Solomon C C, Rubright M W – Possible predictive tests for malignant hyperthermia during anesthesia. JAMA, 1971; 215: 1465 - 1469.
2. Allen P D, Ryan J F, Sreter F A, Mabuchi K – Rigid vs non-rigid MH studies of Ca₂ uptake an actomyosin atpase. Anesthesiology, 1980; 53: 251.
3. Allen P D, Ryan J F, Sreter F A, Mabuchi K – Histochemical changes in malignant hiperthermia susceptible patients. Anesthesiology, 1980; 53: 252.
4. Artro A A, Gronert G A – Cerebral metabolism during porcine malignant hyperthermia. Anesthesiology, 1980; 53: 121 - 126.
5. Barlow M B, Isaacs H – Malignant hyperpyrexial deaths in a family - Report of three cases. Br J Anaesth, 1970; 42: 1072 - 1076.
6. Bernhardt D, Hoerder M H – Anesthesia induced myoglobinuria whithout hyperpyrexia - An abortive form of malignant hyperthermia? Second International Symposium on Malignant hyperthermia - Ed. J A Aldrete, B A Britt, New York, Grune and Stratton, 1978: 419 - 425.
7. Briskey E J – Etiological status and associated studies of pale, soft, exudative porcine musculare - Adv Food Res, 1964; 13: 89 - 178.
8. Britt B A – Malignant hyperthermia - An investigation of three patients. Ann Roy Coll Surg Engl, 1971; 48: 73 - 75.
9. Britt B A, Endrenyl L, Scott E, Frodis W – Effects of temperature, time and fascicle size on the caffeine contracture test. Can Anaesth Soc J, 1980; 27: 1 - 11.
10. Britt B A, Endrenyl L, Frodis W – Comparison of effects of several inhalation anaesthetics on caffeine Induce contractures of normal and malignant hyperthermic skeletal muscle. Can Anaesth Soc J, 1980; 27: 12 - 16.
11. Britt B A, Kalow W – Malignant hyperthermia - a statistical review. Can Anaesth Soc J, 1979; 26: 117 - 124.
12. Britt B A, Locher W G, Kalow W – Hereditary aspects of malignant hyperthermia. Can Anaesth Soc J, 1969; 16: 89 - 98.
13. Britt B A, Webb G E, LeDuc C – Malignant hyperthermia induced by curare. Can Anaesth Soc J, 1978; 25: 373 - 379.
14. Brow R C – Hyperpyrexia and Anaesthesia. Br Med J, 1956; 2: 1526.
15. Burford G E – Hyperthermia following anesthesia - consideration of control of body temperature during anesthesia. Anesthesiology, 1940; 1: 208 - 216.
16. Chalstrey L J, Edwards G B – The use of pancuronium bromide in the pig. Br J Anaesth, 1972; 44: 91 - 92.
17. Crocker B D, Okumura F, McGuaig D I, Denborough M A – Temperature monitoring during general anaesthesia. Br J Anaesth, 1980; 52: 1223 - 1229.
18. Denborough M A – Etiology and pathophysiology of malignant hyperthermia - Malignant hyperthermia. Ed 3.^a Britt International Anesth Clin, 1978; vol 17 n.º 4, 11 - 23.
19. Demborough M A, Lovell R R H – Anaesthetics deaths in a family. Lancet, 1960; 2: 45.
20. Denborough M A, Forster J F A, Lovell R R H – Anaesthetic deaths in a family. Br J Anaesth, 1962; 34: 395 - 396.
21. Denborough M A, Warne G L, Woulds R F W, TSE P, Martin F I R – Insulin secretion in malignant hyperpirexia. Br Med J, 1974; 3: 493.
22. Digby Leigh M, Lewis Jr G B, Scott E B, Herbert W – Successful treatmente of malignant hyperthermia. Anesth Analg, 1971; 50: 39 - 44.
23. Doulon J V, Newfild P, Sreter F, Ryan J F – Implications of masseter spasm after succinilcholine. Anesthesiology, 1978; 49: 298 - 301.
24. Drury P M, Gilbertson A A – Malignant hyperpyrexia and anaesthesia - Two case reports. Br J Anaesth, 1970; 42: 1021 - 1023.
25. Ellis F R, Clarce J, Appelyard J N – Malignant hyperpyrexia induced by nitrous oxide and treated with dexamethasone. Br Med J, 1974; 4: 270.
26. Ellis F R – Inherited muscle disease. Br J Anaesth, 1980; 52: 153 - 163.
27. Ellis F R, Cain P A, Harriman D G P – Multifactorial inheritance of malignant hyperthermia susceptibility. Second International Symposium of Malignant Hyperthermia, Ed J A Aldrete, B A Britt New York, Grune and Stratton, 1978: 329 - 338.
28. Ellis K O, White Jr R L, Writh G C, Wessels F L – Synthesis and sleketal muscle relaxant activity of quaternary ammonium salts of Dantrolene and Clodanolene. J Pharmacol Sci, 1980; 69: 323 - 331.
29. Fitzgibbons D C – Malignant hyperthermia following preoperative oral administration of dantrolene. Anesthesiology, 1981; 54: 73.

30. Friesen C M, Brodsky J B, Dillingham M F – Successful use of dantrolene sodium in human malignant hyperthermia syndrome. Successful use of dantrolene sodium in human malignant hyperthermia syndrome. Case report. *N Z Med J*, 1973; 88: 493 - 494.
31. Gronert G A – Malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 1980; 53: 395 - 423.
32. Gouveia C, Massa L – A propósito de um caso frusto de hipertermia maligna. *Rev Bras Anest*, 1977; 27: 261.
33. Hall G M – Dantrolene and the treatment of malignant hyperthermia. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 847 - 848.
34. Hall G M, Lucke J N, Lister D – Malignant hyperthermia. Pearls of swine? *Br J Anaesth*, 1980; 52: 165 - 171.
35. Halsall P G, Cain P A, Ellis F R – Retrospective analysis of anesthetics received patients, before susceptibility to malignant hyperthermia was recognized. *Br J Anaesth*, 1979; 51: 949 - 954.
36. Harrison G G – Althesin and malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth*, 1973; 45: 1019 - 1021.
37. Harrison G G – Porcine malignant hyperthermia. Malignant hyperthermia. Ed B A Britt International. *Anesthesiol Clin*, 1979; 17: 25 - 61.
38. Harrison G G – Malignant hyperthermia. *Br J Anaesth*, 1976; 40: 50 - 51.
39. Harrison G G, Morrel D F – Response of MHS swine to I. V. infusion of lidocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 385 - 387.
40. Harrison G G, Sounders S J, Biebuyck J F – Anaesthetic induced malignant hyperthermia and a method for its prediction *Br J Anaesth* 1969; 41: 844 - 955.
41. Henschel E O, Locher W G – The Wausau story - Malignant hyperthermia in Wisconsin. Malignant hyperthermia: current concepts. Ed E O Henschel, New York, Appleton - Century Grays, 1977: 3 - 7.
42. Herter M, Willsdorf G – Die bedeutung des schweines für die fleischversorgung - Berlin, Arbeiten der Deutscher Landwirtschaft - Gesellschaft Heft, 1914: 270.
43. Hoech Jr G P, Jones G O – State of contracture in malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 1971; 35: 231 - 233.
44. Honda V, Konno K, Itohda – Malignant hyperthermia and Althesin. *Can Anaesth Soc J*, 1977; 24: 514 - 521.
45. Isaacs H, Barlow M B – The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by creatine phosphokinase estimations estimations in asymptomatic relatives. *Br J Anaesth*, 1970; 42: 1077 - 1083.
46. Isaacs H, Barlow M B – Malignant hyperpyrexia occurring in a second Johannesburg family. *Br J Anesth*, 1973; 45: 901 - 906.
47. Jean A Gazazian G, Valon P, Rabanit A, Dumont J C – Hyperthermie maligne. *Cahiers d'Anesthesiol*, 1981; 29: 107.
48. Kalow W, Britt B A, Peters P – Rapid simplified techniques for measuring caffeine contracture for patients with malignant hyperthermia. Second International Symposium on Malignant Hyperthermia. Ed J A Aldrete, B A Britt, New York, Grune and Stratton, 1978: 339 - 350.
49. Kalow W, Britt B A, Richter A – The caffeine test of isolated human muscle in relation to malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 678 - 694.
50. Kalow W, Britt B A, Chan F Y – Epidemiology and inheritance of malignant hyperthermia. Malignant hyperthermia. Ed B A Britt. *Int Anesthesiol Clin*, 1979; 17: 119 - 139.
51. Kawave M, Morio M, Ohtani M – Statistical review of malignant hyperthermia in Japan. *Hiroshima J Anaesth*, 1979; 15/suppl: 49 - 54.
52. Kelstrup J, Reske-Nielsen E, Haase J, Jorri J – Malignant hyperthermia in a family: clinical and serologic investigation of 139 members. *Acta Anaesth Scand*, 1974; 18: 58 - 64.
53. Kiskida T, Kito S, Itoha E – Morphological studies of biopsed muscles of malignant hyperthermia. *Hiroshima J Anaesth*, 1979; 15/suppl: 131 - 137.
54. Laborit G, Roujas F, Girardy A – La surveillance continue des temperatures en anesthésia-réanimation. *Ann Anesthesiol*, 1980; 21: 467 - 473.
55. Lips F J, Newland M, Dutton G – Malignant hyperthermia triggered by cyclopropane during cesarean section. *Anesthesiology*, 1982; 56: 144 - 146.
56. Lister D, Hall G M, Lucke J N – Malignant hyperthermia: a human and porcine stress syndrome? *Lancet*, 1975; 1: 519.
57. McGrath C J, Rempel W E, Jessen C R – Protection from halothane - induced porcine malignant hyperthermia syndrome by Droperidol. *Lab Anim Sci*, 1980; 30: 991 - 992.
58. Meltzer H Y – Rigidity, hyperpyrexia and coma following Fluphenazine Enantate. *Psychopharmacology*, 1973; 29: 337 - 346.
59. Mongensen J V, Milfeldt B B, Hanel H K – Preoperative excitement and malignant hyperthermia. *Lancet*, 1974; 1: 461.
60. Moschowitz A V – Heat stroke as a postoperative complication. *JAMA*, 1900; 35: 1685.
61. Moschowitz A V – Post-operative heat stroke. *Surg Gynecol Obstet* 1916; 23: 443 - 451.
62. Moulds R F W, Denborough M A – Identification of susceptibility to malignant hyperpyrexia, *Br Med J*, 1974; 2: 245 - 247.
63. Moulds R F W, Denborough M A – Biochemical basics of malignant hyperpyrexia. *Br Med J*, 1974; 2: 241 - 244.
64. Nair S K G, Pildith F D – Benigne hyperpyrexia. *Anaesthesia*, 1980; 35: 11 - 17.
65. Nelson T E, Jones E W, Hendrickson R L – Porcine malignant hyperthermia: observations on the occurrence of pale, soft, exudative musculature among susceptible pigs. *Am J Vet Res*, 1974; 35: 347 - 350.
66. Nelson T E, Flewellen E H – Malignant hyperthermia: diagnostic testes and inheritance. *Anesthesiology*, 1980; 53: 250.
67. Pandt S K, Kothary S P, Cohen P J – Orally administered dantrolene for prophylaxis of malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 1979; 50: 156 - 158.
68. Pereira J B, Castro D L, Lucchesi N O – Hipertermia maligna durante anestesia para estapedectomia. *Rev Bras Anest*, 1975; 25: 3 - 12.
69. Plotz J – Maligne hyperthermie II. Betragung untersuchung familien mitglieder einer erkannten. *Anaesthesist*, 1980; 29: 94 - 89.
70. Pollock R A, Watson R L – Malignant hyperthermia associated with hypocalcemia. *Anesthesiology* 1971; 34: 188 - 194.
71. Popta T A, Hanisch E C J, Nasser J G – Masseter spasm after pancuronium. *Anesth Analg*, 1980; 59: 509 - 511.
72. Poeschel K, Brinkmann B, Jansen W – Zur epidemiologie des narkose zwischenfalls maligne hyperthermia. *Prakt Anaesth*, 1978; 13: 219 - 223.
73. Poeschel K, Schubert-Thiele I, Hieth L – Maligne hyperthermie in der 13. Vollnarcose *Anaesthesist*, 1978; 27: 488 - 491.
74. Reco S B, Strobel G E J – An in vitro model of malignant hyperthermia differential effects of inhalation anesthetics on caffeine induced muscle contractures. *Anesthesiology*, 1978; 48: 254 - 259.
75. Rettig B, Weitz H – Maligne Hyperthermie – Ein falbericht - *Anaesthesist*, 1980; 29: 103 - 106.
76. Rizk S F – Malignant hyperpyrexia in a negro. *Br J Anaesth*, 1973; 45: 233.
77. Roervik S, Stovner J – Ketamine induced acidosis, fever and creatinekinase rise, *Lancet*, 1974; 3: 1384.
78. Rosenberg H, Fischer C A, Addonizio V P – Platelet agregation in malignant hyperpyrexia patients. *Anesthesiology*, 1980; 53: 3 - 249.
79. Rosenberg H, Reed B S, Heimann T – Masseter spasm, rhabdomyolysis and malignant hyperpyrexia (HM). *Anesthesiology (ASA abstracts)*. 1980; 53: 3 - 248.
80. Ryan J F, Popper E M – Malignant fever during and following anesthesia. *Anesthesiology*, 1970; 32: 196.
81. Ryan J F – Malignant hyperthermia. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, 1976: Vol 4.
82. Scheitzer O, Howland W S, Ryan G M, Goldiner P L – Hyperpyrexia in the operative and immediate post-operative period. *Anesth Analg* 1971; 50: 906 - 914.
83. Sikel E S – Anesthesiology - Malignant hyperthermia. *JAMA*, 1982; 243: 2179 - 2180.
84. Silva Jr C A, Conceição M J – Hipertermia maligna - revisão. *Rev Bras Anest*, 1978; 28: 426.

85. Stanley B, Pal N R – Fatal hyperpyrexia with phenelzine and imipramine. Br Med J, 1964; 2: 1011.
86. Steinbereithner K, Sporn Gilly H – La detection de la predisposition à l'hyperthermie maligne. Cahiers d'Anesthesiol, 1978; 26: 573 - 582.
87. Estward D J – Malignant Hyperthermia. The Acute crisis. Ed B A Britt. Int Anesth Clin, 1978; 17: 1 - 9.
88. Waterman P M, Albin M S, Smith R P – Malignant hyperthermia: a case report. Anesth Analg, 1980; 59: 220 - 221.
89. Weitz H, Huebner G – Rhabdomyolysen bei einem schweren fall von maligner hyperthermie - Licht un elektronenmikroskopische be-funde. Path Res Pract, 1980; 169: 276 - 286.
90. Willatts S M – Malignant hyperthermia susceptibility: Management during pregnancy and labor. Anaesthesia, 1979; 34: 41 - 46.
91. Wingard D W – Malignant hyperthermia. A human stress syndrome. Lancet, 1974; 2: 1451.
92. Winstalney M – A cure of stress. New SC, 1979; 84: 593 - 596.
93. Yama J, Kitamura E, Nishimura K – Fourteen cases of myoglobinuria during past sixteen months. Hiroshima J Anaesth, 1979; 15/suppl: 57 - 62.
94. Zsigmond E K, Starkweather W H, Duboff G S, Flynn K – Anormalidade genética de creatino-fosfoquinase muscular em uma família com hiperpirexia maligna. Rev Bras Anest, 1971; 21: 265 - 266.
95. Zsigmond E K, Starkweather W H – Padrão normal de isoenzima creatinofosfoquinase (CPK) muscular e sérica numa família com hiperpirexia maligna. Rev Bras Anest, 1973; 23: 34 - 51.

Resumo de Literatura

EFEITOS DA INTERAÇÃO FENTANIL-DIAZEPAM SOBRE A HEMODINÂMICA E AS CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS DURANTE CIRURGIA CORONARIANA

Há relatos de queda do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica após a administração de diazepam e fentanil em altas doses para cirurgia de revascularização do miocárdio. No presente trabalho, foram estudados os efeitos hemodinâmicos desta interação, administrando-se 50 ug. kg⁻¹ de fentanil em três grupos de pacientes que receberam diferentes doses de diazepam (0,125 - 0,25 - 0,5 mg. kg⁻¹). A administração de fentanil foi efetuada sempre após a injeção de diazepam. No grupo controle, os pacientes não receberam diazepam. Não se observaram alterações significativas dos seguintes parâmetros hemodinâmicos em qualquer dos grupos: índice cardíaco, índice de volume sistólica, PVC, pressão capilar pulmonar, resistência vascular pulmonar. Os pacientes que receberam diazepam em qualquer das doses apresentaram queda significativa da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica durante a infusão de fentanil. Estas alterações foram acompanhadas por quedas nas concentrações plasmáticas de adrenalina e noradrenalina. Tanto as modificações hemodinâmicas como as hormonais, não ocorreram nos pacientes que receberam apenas fentanil. Não se registraram alterações dos níveis plasmáticos de histamina em nenhum dos grupos. Os autores recomendam cuidado com a administração de diazepam (mesmo em doses de 0,125 mg. kg⁻¹) combinada a doses elevadas de fentanil.

(Tomichack R C, Rosow C E, Philbin D M, Moss J, Teplick R S, Schneider R C – Diazepam - fentanyl interaction: hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. Anesth Analg 1983; 62: 881 - 884).

COMENTÁRIO: *Os resultados deste trabalho confirmam observações anteriores segundo as quais a administração prévia de diazepam pode prevenir a elevação dos níveis de catecolaminas plasmáticas com o emprego de altas doses de narcóticos em pacientes encaminhados a cirurgia de revascularização do miocárdio. Como consequência, passam a ocorrer quedas da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial média, as quais não têm relação com possível liberação histamínica. Os cuidados sugeridos pelos autores são justificáveis, principalmente naqueles pacientes com má função ventricular e baixo débito, que podem ter sua situação hemodinâmica comprometida pela interação em questão. (Nocite J R).*

EFEITOS DA MORFINA PELAS VIAS VENOSA OU SUBARACNÓIDEA SOBRE A HEMODINÂMICA CÉREBRO-ESPINHAL

Existe a possibilidade de os narcóticos administrados por via espinhal afetarem o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e o medular (FSM), seja por ação direta sobre receptores do SNC seja por alteração do mecanismo de autorregulação destes fluxos em função de variações da PCO_2 ou da pressão arterial. No presente trabalho, realizado em cães, procurou-se elucidar o mecanismo pelo qual os narcóticos, administrados por via espinhal ou sistêmica, podem afetar a circulação cerebral e medular bem como o metabolismo cerebral. Assim, o FSC e o FSM foram determinados simultaneamente após a administração de morfina 1,0 mg venosa ou morfina 0,2 mg intratecal, em cães anestesiados superficialmente, com halotano. A morfina venosa reduziu tanto FSC como FSM a cerca de 73% dos valores controle, variação estatisticamente significativa. Esta redução acompanhou-se de quedas no consumo cerebral de oxigênio ($CMRO_2$) e no consumo cerebral de glicose (CMR glicose). Os efeitos circulatórios e, em parte, os metabólicos, foram revertidos pela naloxona 40 $\mu g \cdot kg^{-1}$ por via venosa. A administração prévia de naloxona bloqueou os efeitos da morfina sobre FSC, FSM, $CMRO_2$ e CMR glicose. A morfina intratecal não produziu alterações destas variáveis. Da mesma maneira, a naloxona isoladamente ou após a morfina intratecal, não produziu modificações circulatórias e metabólicas no cérebro e na medula. Os autores concluem que a morfina venosa afeta FSC e FSM através dos receptores opióceos em níveis supra-espinhais.

(Matsumiya N, Dohi S – Effects of intravenous or subarachnoid morphine on cerebral and spinal cord hemodynamics and antagonism with naloxone in dogs. Anesthesiology 1983; 59: 175 - 181).

COMENTÁRIO: *Trata-se de assunto até agora pouco estudado, relativo ao emprego de narcóticos por via espinhal: podem estas drogas assim administradas alterar os fluxos sanguíneos cerebral e medular? A resposta é negativa, nas condições experimentais adotadas. Já a administração venosa de morfina reduz ambos os fluxos, fato que só pode ser devido à interação da mesma com receptores supra-espinhais, uma vez que ele não ocorre com a deposição da droga em sítios infra-espinhais. A naloxona previne e reverte este efeito da morfina por via sistêmica; não tem efeito sobre os fluxos sanguíneos cerebral e medular quando administrada isoladamente, o que está de acordo com sua condição de narcótico antagonista puro. Todas estas observações têm importância para o uso clínico de narcóticos, guardadas as devidas limitações da extrapolação de resultados experimentais para a prática clínica. (Nocite J R).*