

1443

MISCELÂNEA

“Miscelânea” é uma seção da “Revista Brasileira de Anestesiologia”, para a qual todos os interessados na especialidade estão convidados a colaborar. Serão publicados em forma sucinta: descrição de casos interessantes e de aparelhos e pequenas idéias inventivas, sugestões técnicas, apresentação de experiência com agentes e métodos, matéria de interesse oriunda de qualquer fonte e correspondência em geral. Discreção editorial na escolha e preparo do material a ser publicado. Permissão de duas figuras no máximo. Nome e endereço do autor no final da publicação.

A PROPÓSITO DE UM CASO FRUSTO DE HIPERTEMIA MALIGNA

A hiperpirexia maligna é uma entidade clínica bem definida, mas de etiopatogenia duvidosa, descrita em 1951 por Guedel.

Traduz uma reação anormal a drogas usadas em anestesia geral (anestésicos inalatórios e relaxantes musculares). Admite-se que haja uma alteração do equilíbrio termogênese-termolise, que leva a uma subida rápida e progressiva da temperatura corporal, por vezes da ordem de 1º centígrado em cada 5 minutos. Acompanham este quadro, além da hipertermia já referida, rigidez da musculatura estriada, detectada em 75% dos casos (1) e alterações bioquímicas profundas, que indicam uma aceleração intensa dos processos metabólicos.

Uma vez estabelecido a síndrome e mesmo perante terapêutica ativa, a mortalidade é elevada — cerca de 60 a 70% (2).

Caso Clínico

V. M. C. L. de 7 anos de idade, do sexo masculino.
Estado físico — grau I (A.S.A.).
Diagnóstico — estrabismo.

AP 1808

Intervenção cirúrgica proposta — rectroinserção dos dois retos internos e encurtamento do reto externo do olho direito.

Não foi feita qualquer pré-medicação.

Indução sob máscara, com o sistema Magill.

Mistura anestésica de oxigênio (O_2) e protóxido de azoto (N_2O) a 50% e halotano administrado em vaporizador Loosco, com concentração progressivamente crescente até ao máximo possível dado por este vaporizador.

Canulizada uma veia administrou-se 0,25 mg de sulfato de atropina, seguida de 20 mg de succinilcolina. Após a administração desta, verificou-se fibrilação muscular exagerada e, quando da laringoscopia, acentuada contratura dos masseteres, o que não impediu, no entanto, a entubação oro-traqueal, com tubo portex número 5, sem cuff. A contratura massetéica foi interpretada como superficialização do plano anestésico. A manutenção da anestesia foi feita com O_2 e N_2O a 50% e halotano na posição de 2,5 (Loosco), com ventilação espontânea, usando sistema Magil e válvula de Ruben.

Algum tempo depois, verificou-se que o tubo traqueal não estava em posição correta, pelo que se repetiu a administração de 20 mg de succinilcolina, para reintubação. De novo se observou contratura dos masseteres.

Durante a intervenção cirúrgica o controle cárdio-respiratório revelou uma taquicardia da ordem dos 130/140 pm, registrando-se algumas extrassístoles, que foram relacionadas com o reflexo óculo-cardíaco. Registrou-se igualmente uma taquipnéia, que se tornava menos marcada, quando se aprofundava a anestesia com halotano.

No final da intervenção constatou-se um aquecimento exagerado da conexão metálica do tubo traqueal e do sistema Magill, bem como da pele do doente: temperatura axilar $41^\circ C$. A observação do doente revelou sudção profusa, taquipnéia, taquicardia e acentuada contratura bilateral dos músculos gêmeos. Não se verificou cianose ou qualquer outra alteração.

Interrompida a anestesia, manteve-se a ventilação com O_2 a 100%. O doente recuperou rapidamente os reflexos e a consciência pelo que foi extubado.

O tratamento instituído foi apenas sistomático: 500 mg de ácido acetilsalicílico por via retal; arrefecimento da superfície corporal com gelo e álcool; dextrose a 5% e água por via e algalização.

A temperatura axilar baixou para $38^\circ C$ no prazo de uma hora. Nesta altura o doente encontrava-se perfeitamente consciente, com frequência cardíaca e respiratória dentro

dos limites normais, pelo que foi transportado para o quarto e medicado com dextrose a 5% em água i.v. e ácido acetil-salicílico na dose de 500 mg de 6/6h por via retal. Procedeu-se igualmente ao controle da diurese e da temperatura.

Duas horas depois encontrava-se normotérmico, não voltando a ter qualquer alteração térmica.

Cinco horas mais tarde, observou-se uma diurese de 250 cc de urina escura.

Nas 24 horas imediatas, nada de anormal se registrou, exceto a tonalidade escura da urina.

Procedeu-se aos seguintes exames às 24 horas:

- 1 — Exame neurológico: normal
- 2 — Sangue: hemoglobina 81%; tempo de protrombina: 94%; glicemia: 100 mg; uréia: 44mg%; ionograma (Cl-109; Na-149; K-4,8).
- 3 — Urina: Densidade-1.029; Sedimento (raros eritrocitos; raros cilindros granulados); elementos anormais (pigmentos biliares; hemoglobina).

E.C.G. — taquicardia sinusal.

A criança teve alta, voltando à consulta 4 dias depois, sem que nada de anormal se tenha registrado.

Treze dias depois, necessitou ser novamente submetido à anestesia geral para extração de material de sutura (aproveitando-se a oportunidade para biópsia muscular).

Para esta segunda anestesia geral, procedeu-se à indução sob máscara com oxigênio e protóxido de azoto a 70% mantendo-se a anestesia com alfatesin. Na monitorização cárdio-respiratória e térmica, nada de anormal se registrou quer no intra-operatório quer no pós-operatório.

O controle da CPK dois meses depois revelou um valor normalmente 47 mU/ml.

Quanto ao exame da biópsia muscular procedeu-se à fixação do músculo (gemeo) em glutaraldeído a 2,5% em tampão de cacodilato de sódio a 0,1 M de pH 7,3, e posterior fixação em tetróxido de ósmio a 1% em tampão veronal-acetato de pH 7,3. Após inclusão em epen e coloração com citrato de chumbo e acetato de uramilo, fez-se observação em microscopia eletrônica que não revelou qualquer alteração morfológica.

O mesmo doente foi outra vez submetido à anestesia geral, 8 meses após a primeira intervenção, para nova correção de estrabismo. A técnica anestésica foi a mesma que se seguiu para a segunda operação, não se registrando qualquer anormalidade nem no intra nem no pós-operatório.

Os valores da CPK situam-se dentro do normal.

Estudo Familiar — procedeu-se ao estudo de alguns dos familiares mais próximos: pai, mãe (são primos em 1.º grau), dois tios maternos, dois tios paternos e três primos (Fig. 1) com idades compreendidas entre 3 e os 35 anos.

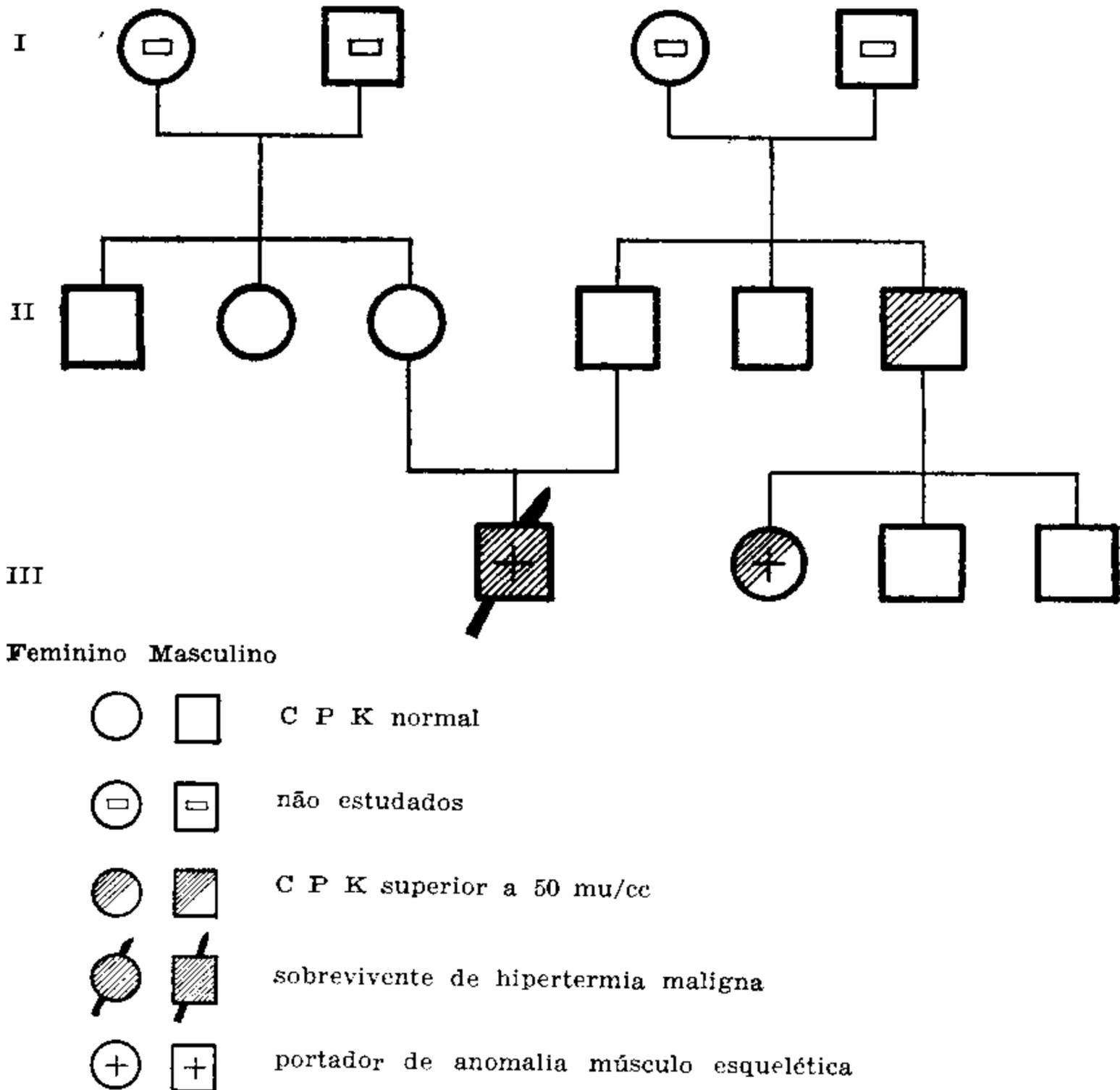


FIGURA 1

Estudo familiar de duas gerações

O estudo incidiu no exame clínico e no doseamento da CPK.

Clinicamente nada de anormal se encontrou em qualquer dos familiares, exceto uma prima que mostrava hipertrofia discreta do membro superior esquerdo.

O doseamento da CPK normal em todos, salvo em um dos tios paternos e uma sua filha em que se encontrou uma CPK um pouco elevada — 79 mU/ml, respectivamente.

Alguns familiares foram previamente submetidos a anestésias gerais por agentes anestésicos que não nos foi possí-

vel identificar: o pai e a mãe, apendicectomia e uma tia materna para amigdaléctomia e apendicéctomia.

Em nenhuma destas intervenções se registrou complicação.

Comentários — Tem-se observado uma maior incidência de hipertemia maligna em indivíduos de sexo masculino, assim como em crianças, em jovens e em portadores de alterações músculo-esqueléticas: estrabismos, ptoses, cifoescioses, hérnias, dores musculares espontâneas ou com esforço, luxações congênitas do ombro e da rótula (1,3).

A sua etiopatogenia é altamente discutida parecendo tratar-se de uma alteração genética condicionada por gene autosômico dominante, com penetrância reduzida e expressividade variável (4) que se manifesta pelo contato com certas drogas, como succinilcolina, halotano (3,6), clorofórmio, tricloroetileno (7), protóxido de azoto (5). A sua gênese parece relacionada com a deficiência de armazenamento do íon Ca^{++} por certas membranas celulares, particularmente pelo retículo sarcoplasmático, túbulo transverso e sarcolema da célula muscular estriada. Este defeito tem como consequência que, as referidas células, quando em contato com os agentes já mencionados, percam a sua capacidade de armazenamento do íon Ca^{++} , difundido este para o mioplasma e espaço extracelular. A consequente subida de concentração do Ca^{++} no mioplasma seria responsável pela ativação da enzima A T Pase que levaria a uma hidrólise rápida do A T P em A D P, fosfato e calor. Por outro lado impediria o efeito inibitório da troponina na interação miosina-actina, conduzindo à formação de uma actomiosina muito curta e rígida (8).

A hipercalcemia seria ainda responsável pela produção exagerada de calor, através de reações metabólicas ao nível de fígado — a fosforilase b activada e transformada em fosforilase, iria ativar a metabolização do glicogênio em piruvato através do ciclo de Embden-Meyerhof. O piruvato, por sua vez, transformando em lactato, será metabolizado em anidrido carbônico ou glicose. Todos estes fenômenos são associados à grande produção de energia, que funcionaria como fonte de calor (8).

De acordo com estudos experimentais em porcos, esta hipertermia seria agravada por uma hipersecreção de catecolaminas, consequente à acidose, que aceleraria os processos metabólicos, conduzindo ao aumento da produção de calor.

O binômio acidose-catecolaminas seria responsável pelo caráter de malignidade da síndrome, na medida em que, quanto maior a secreção de catecolaminas, maior a produção de ca-

lor e a acidose e quanto maior esta, maior a secreção de catecolaminas, mantendo-se o ciclo vicioso (9).

A suspeita desta entidade clínica tem lugar perante o aparecimento de uma hipertonia dos músculos massetéricos ou, na presença de uma fibrilação exagerada após a administração de succinilcolina ou ainda se, após administração de halotano ou qualquer dos anestésicos supra referidos, se verificar o aparecimento de alterações do ritmo cardíaco, nomeadamente taquicardia para as quais se não encontre uma explicação lógica, bem como o aparecimento da hipertensão arterial, cianose, taquipnéia, sudação ou ainda hipertermia. Posteriormente poderemos ir encontrar uma situação de mioglobulinúria, insuficiência renal aguda, insuficiência cardíaca, coagulopatia de consumo ou sinais de descerebração (1,8) nos casos fatais. Perante a suspeita clínica deve proceder-se ao cancelamento do ato cirúrgico, se ainda possível, ou se já em curso, acelerar-se a sua execução e supressão imediata do anestésico.

Deve iniciar-se imediatamente a monitoração da temperatura corporal, diurese, pulso e TA, bem como a colheita de sangue para estudo de creatinofosfoquinase (CPK) que poderá vir elevada (10) dos gases do sangue (que revelarão acidose metabólica mais ou menos marcada, hipoxemia e hiper-capnia) (10), contagem de eritrocitos e plaquetas. Simultaneamente proceder-se-á à reanimação imediata, de acordo com o quadro clínico.

Com medidas sintomáticas tem sido proposto: a) hiperventilação, com oxigênio puro, a fim de corrigir o deficit de O_2 e o excesso de CO_2 conseqüente ao hipermetabolismo. b) abaixamento de temperatura corporal por arrefecimento de superfície, podendo ser coadjuvada por lavagem gástrica com lactato de Ringer gelado. c) correção de ácidos com bicarbonato de sódio, de acordo com os exames laboratoriais. d) correção do equilíbrio hidro-eletrolítico. e) profilaxia de insuficiência renal, com um diurético osmótico. f) tratamento das cardioarritmias, de acordo com o tipo.

Com medidas específicas, tem sido apontado o uso de procaína i.v. na dose de 30-40 mg/kg, tendo no entanto em conta a possível depressão do miocárdio na presença de acidose e hipercalemia (9). Esta especificidade residiria no fato da procaína quando ionizada, possuir a propriedade de, por um lado, aumentar a captação ativa do Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático, diminuindo assim a sua concentração no mioplasma (8) e, por outro lado, inibir a liberação de catecolaminas pela medula supra-renal (9). A administração de procaína deve fazer-se antes da correção da acidose, por maior facilidade de ionização.

Além da procaína, tem sido experimentada na hipertermia, o sulfato de magnésio. Não se pode esquecer o risco desta terapêutica, visto que, concentrações plasmáticas de Mg^{++} superiores a 15 mEq%, na presença de uma acidose e hipercalemia, que normalmente fazem parte do quadro, poderá levar a paragem cardíaca, por assistolia (reversível pela administração de Ca^{++}) (9).

Outra medida terapêutica, também no campo experimental, em porcos, é a administração de Dantrolene (derivado hidantoínico com propriedades relaxantes musculares) que se tem mostrado eficaz, reduzindo a mortalidade a zero (11).

A profilaxia da hiperpirexia maligna reside fundamentalmente no despiste prévio desta anomalia, não usando em qualquer ato anestésico, nos indivíduos suspeitosos, as drogas já mencionadas como fatores desencadeantes.

Uma medida atualmente em estudo, na profilaxia do surto hipertérmico pelo uso do suxametônio, consiste no prévio bloqueio adrenérgico alfa quer por depleção de catecolaminas, quer por mecanismo competitivo, o que se tem conseguido, experimentalmente em porcos, pela administração de grandes doses de reserpina ou fentolamina (9).

O diagnóstico far-se-á pelo doseamento da CPK e biópsia do músculo estriado, para estudo histológico e exposição "in vitro" ao halotano, nos portadores de alterações músculo-esqueléticas e nos familiares dos doentes nos quais se manifestou a doença.

Há que ter no entanto, em atenção, que a contratura muscular "in vitro" pelo halotano é considerada o teste mais fiel (12) visto que tem sido encontrados indivíduos com CPK elevadas (normal, 50 mU/ml no homem e 30 mU/ml na mulher) e que, submetidos a anestésias com halotano, não desenvolveram a doença.

No que concerne à necessidade de anestésias gerais, nos sobreviventes de hipertermia maligna, tem sido apontado como anestésico de eleição, o alfatesin que, de acordo com experiência porcina, parece proteger os animais susceptíveis do aparecimento da síndrome (13). Outros agentes têm sido indicados, como inócuos: diazepam, neurolépticos, ketamina. Não sendo mandatória a anestesia geral, recorrer-se-á à anestesia loco-regional, usando de preferência, a procaína, dada à sua interferência "benéfica" no metabolismo de cálcio, cuja alteração parece estar na gênese da síndrome.

No caso que apresentamos, a segunda e terceira anestesia foram efetuadas com alfatesin, nada de anormal se verificando (temperatura, E.C.G., diurese e exames laboratoriais). *Resumo* — Os autores descrevem um caso fruste de hipertermia maligna diagnosticado clínica e laboratorialmente

numa criança de 7 anos de idade, submetida à anestesia geral, para correção cirúrgica de estrabismo e apontam o estudo clínico e laboratorial feito em alguns dos familiares do doente.

Alguns aspectos da etiopatogenia, diagnóstico e tratamento da doença são também discutidos.

AGRADECIMENTO

Agradecemos aos doutores Ermelinda dos Santos Silva, Morthé Dessai e José Moura Nunes que executaram os exames neurológicos, os testes laboratoriais e as observações do músculo em microscopia eletrônica, respectivamente. Agradecemos igualmente aos Doutores Jorge Godinho e Coutinho Miranda que conosco colaboraram no tratamento do doente.

REFERÊNCIAS

1. Relton Y E S, Britt B A, Steward D Y — Malignant hyperpyrexia. *Brit J Anaesth* 45:269, 1973.
2. Ellis F R, Clarke I M C, Modgill M, Currie S, Harriman D E F — Evaluation of creatinine phosphokinase in screening patients for malignant hyperpyrexia. *Brit Med J* 3:511, 1975.
3. Peltz B, Caestens J — An unusual case of malignant hyperpyrexia. *Anaesthesia*, 30:346, 1975.
4. Mensah K K, Tyrrell J H, Summer D W — Clinical and genetic aspects of malignant hyperpyrexia. *Proc Royal Soc Med* 66:63, 1972.
5. Ellis F R, Clarke I C M, Appleyard T N, Dinsdale R C W — Malignant hyperpyrexia induced by nitrous oxide and treated with dexametasone. *Brit Med J* 4:270, 1974.
6. Pereira J B, Castro D L, Luchesi N O — Hipertermia maligna durante anestesia para estapedectomia. *Rev Bras Anest* 25:3, 1975.
7. Furniss P — Malignant hyperpyrexia. *Lancet*, 1289, 1970.
8. Tavares J C — Hiperpirexia maligna. *Medicina Universal*, 17:335, 1974.
9. Hall G M, Lucke Y N, Lister D — Treatment of porcine malignant hyperpyrexia. *Anaesthesia*, 30:308, 1975.
10. Pennington R J T, Worsfold M — Biochemical studies on malignant hyperpyrexia. *Proc Royal Soc Med* 66:69, 1973.
11. Harrison G G — Control of the malignant hyperpyrexia syndrome by dantrolene sodium. *Brit J Anaesth* 47:62, 1975.
12. Ellis F R, Keaney N P, Harriman G E — Histopathological and neuropharmacological aspects of malignant hyperpyrexio. *Proc Royal Soc Med* 66:66, 1973.
13. Isaacs H, Barlow M B — Malignant hyperpyrexia occurring in a second Johannesburg family. *Brit J Anaesth* 45:901, 1973.

DRA. CARMELITA GOUVEIA
 DRA. LAURA MASSA, E.A.
 Do Serviço de Anestesia do Hospital
 de Sto. Antonio dos Capuchos, Lisboa