

Agripnialgesia

F. J. Molina[¶] & Juan C. Molina[§]

Molina J M, Molina J C – Agrypnialgesia. Rev Bras Anest 1983; 33: 4: 279 - 285.

Due to still unrevealed phenomena, there is a close parallelism between pain and depression. To treat the former we have used "Agrypnialgesia" which means analgesia at the vigil state, based on the use of an antidepressant agent and a phenothiazine derivative. Our "modus operandi" and its results are described in this work as well as a brief outline of the current theories about the neurotransmitters' action.

Key - Words: ANALGESIC, NARCOTIC: dextro-propoxyphene; ANESTHETIC TECHNIQUES: agrypnialgesie; ANTIDEPRESSIVES: triciclyc drugs; PAIN: chronic, treatment.

Molina J M, Molina J C – Agripnialgesia. Rev Bras Anest 1983; 33: 4: 279 - 285.

Por mecanismos ainda não elucidados, existe um paralelismo entre depressão e dor. Como tratamento do segundo sintoma se tem utilizado uma técnica denominada "agripnialgesia" que significa analgesia em estado de vigília que se baseia na utilização de um agente antidepressivo e de um derivado das fenotiazinas. A mesma é descrita neste trabalho assim como os resultados obtidos. Mencionam-se as teorias sobre o mecanismo de ação dos neurotransmissores e o dos antidepressivos tricíclicos.

Unitermos: ANTIDEPRESSIVOS: tricíclicos; DOR: crônica, tratamento; HIPNOANALGÉSICOS: dextropropoxifeno; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: agripnialgesia

O TERMO "agripnialgesia" provém do Grego. "Agripnia" significa "vigília" e "analgesia" a ausência de dor. Assim se denomina uma técnica que trata a dor crônica mantendo o paciente em estado vigil. É o contrário de "hipnoanalgesia" (analgesia com sonolência ou sono) produzida pelos hipnoanalgésicos, nome usado na Argentina que em alguns países são chamados de narcóticos.

Tem sido repetidamente relatado a coexistência de depressão e dor crônica^{6,24,27,3}. A dor pode aparecer dentro do conjunto de sintomas que acompanham uma depressão endógena, ou pelo contrário, se manifesta

na doença crônica dolorosa com aparecimento posterior de um estudo depressivo. Os investigadores que têm tratado a depressão com agentes farmacológicos de ação antidepressiva não tardaram em observar que estes elevam o limiar doloroso³².

A técnica de "Agripnialgesia" se baseia na utilização de antidepressivos tricíclicos e seus análogos químicos, os neurolépticos fenotiazínicos. De acordo com a classificação de psicofármacos proposta por Delay⁷, os agentes especificamente empregados por nós são: um psicoanalético, antidepressivo tricíclico (desipramina) e um psicodisléptico (levomepromazina). (Fig. 1). Quimicamente

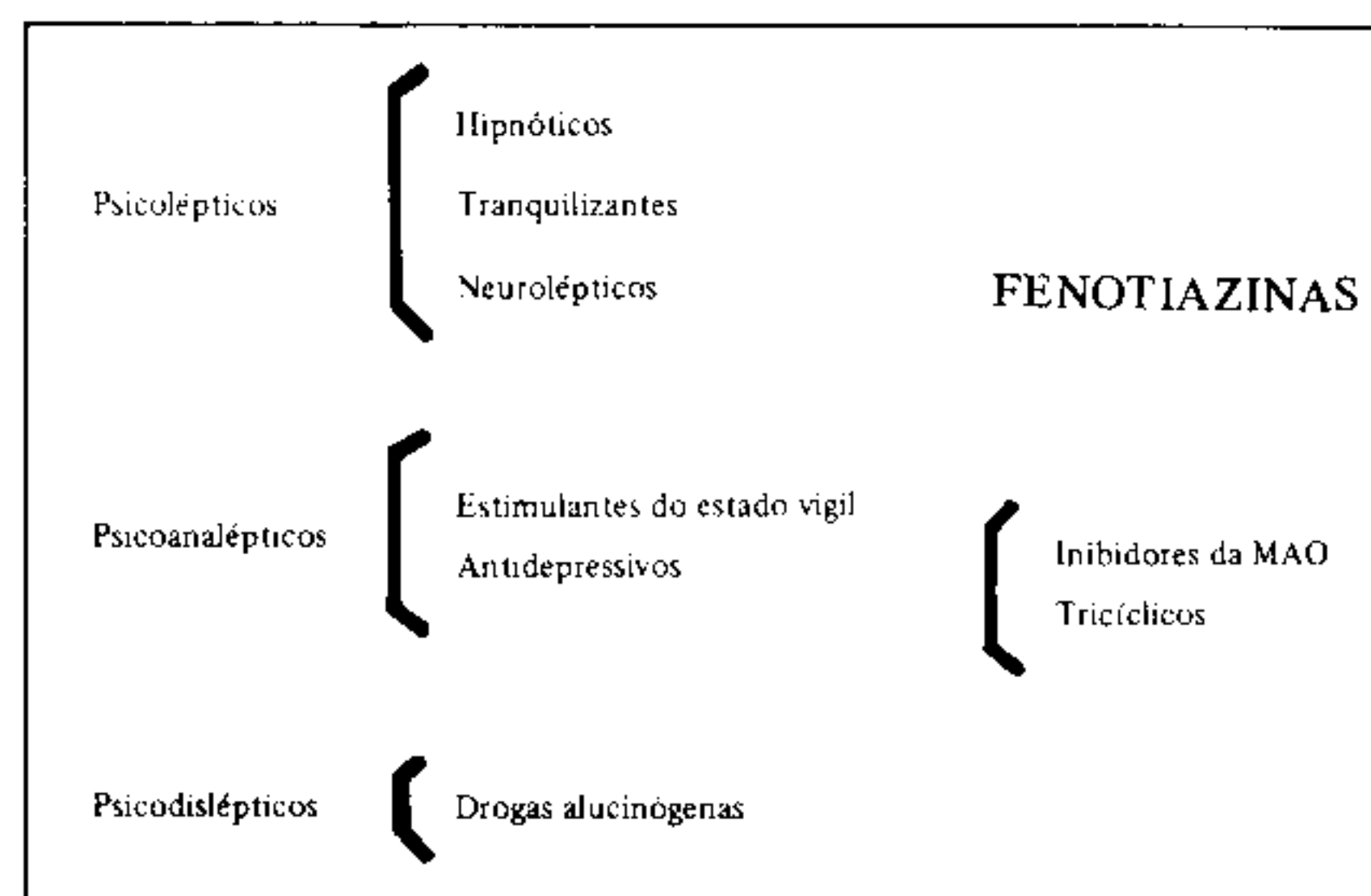


Fig 1 - Classificação de Delay de drogas psicotrópicas

têm uma estreita semelhança (que em menor grau se repete do ponto de vista farmacológico): três anéis e uma cadeia lateral propilamínica (Fig. 2). A diferença que existe é que no lugar dos três anéis hexagonais do derivado fenotiazínico, o antidepressivo tem um anel central de 7 carbonos (hepta), que com os anéis benzênicos condensados constitui a dibenzoazepina.

A imipramina é reconhecida como a droga padrão dos compostos tricíclicos. A desipramina, seu metabólito ativo, difere daquela na substituição de um grupo metil (CH³) por um hidrogênio em sua cadeia lateral (Fig. 3)^{7,22}. Graças a uma desmetilação parcial, transformando a cadeia dimetil-amino-propílica em mono-metil-amino-propílica a desipramina aumenta seu efeito antidepressivo.

¶ Chefe da Divisão de Anestesiologia do Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina

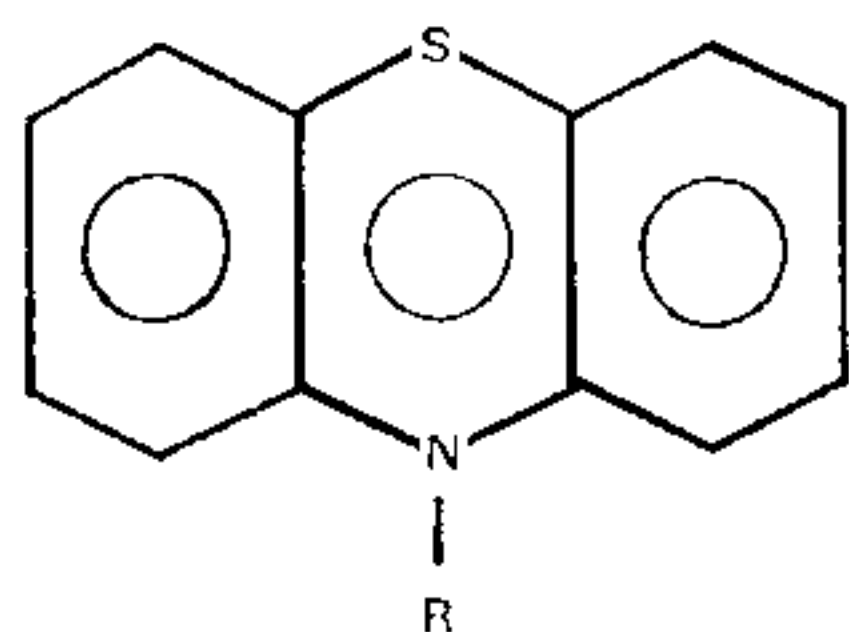
§ Anestesiologista da Divisão de Anestesiologia do Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina

Correspondência para Fausto J. Molina
Salguero 2124
1425 Buenos Aires, Argentina

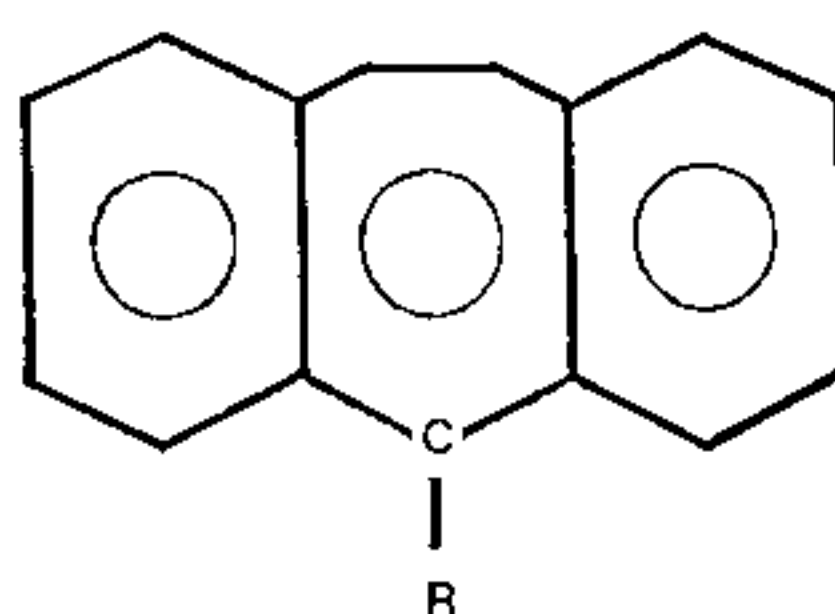
Recebido em 5 de maio de 1981
Aceito para publicação em 27 de setembro de 1982

© 1983, Revista Brasileira de Anestesiologia

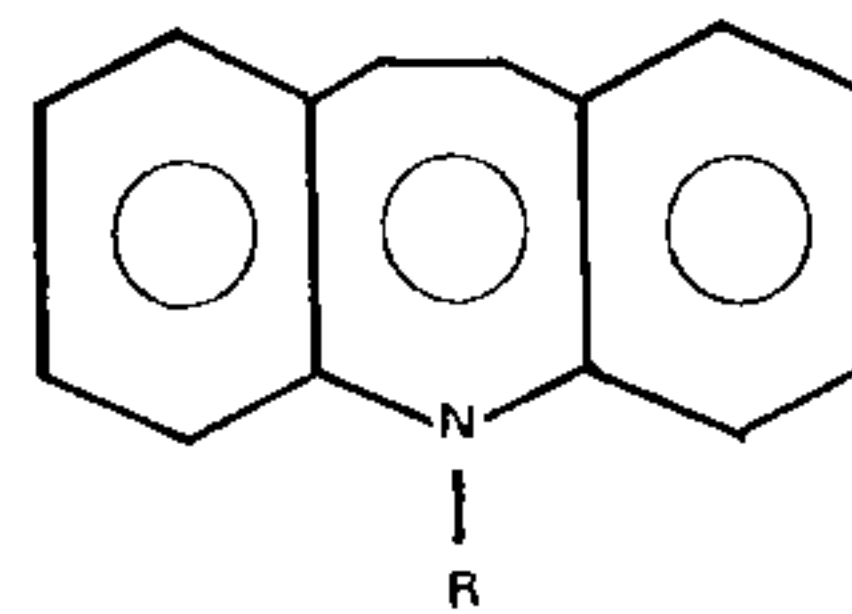
Fig 2



FENOTIAZINA



DI-BENZOEPINA



DI-BENZOAZEPINA

Os antidepressivos tricíclicos em geral possuem três ações farmacológicas fundamentais: a) *Sedação*: mais notória nas aminas terciárias (imipramina-amitriptilina) e menos evidente nas aminas secundárias (desipramina e nortriptilina); b) *anticolinérgica periférica e central* (amitriptilina é a que tem a ação mais notória e a desipramina a mais débil) e c) *bloqueadora sobre a "bomba aminógena"*. Dá-se esse nome ao mecanismo ativo de transporte localizado nas terminações nervosas pré-sinápticas, que se encarrega de efetuar a recaptura dos neurotransmissores amínicos²⁰.

A ação antidepressiva destes agentes foi exposta por Kuhm²³ quem, apesar de que as provas iniciais fossem realizadas em esquizofrênicos e outros pacientes psicóticos, observou que sua ação antipsicótica era fraca, mas que era notória a elevação do estado de ânimo dos doentes. As habilidades observadas deste autor detetaram as propriedades mais características dos antidepressivos. Um fenômeno digno de assinalar é o relativamente rápido desaparecimento dos tricíclicos do plasma, o que contrasta com seus prolongados efeitos químicos. Assim, avaliar seus efeitos relacionando-os com seu nível plasmático não é recomendável³³.

No que se refere ao agente fenotiazínico empregado,

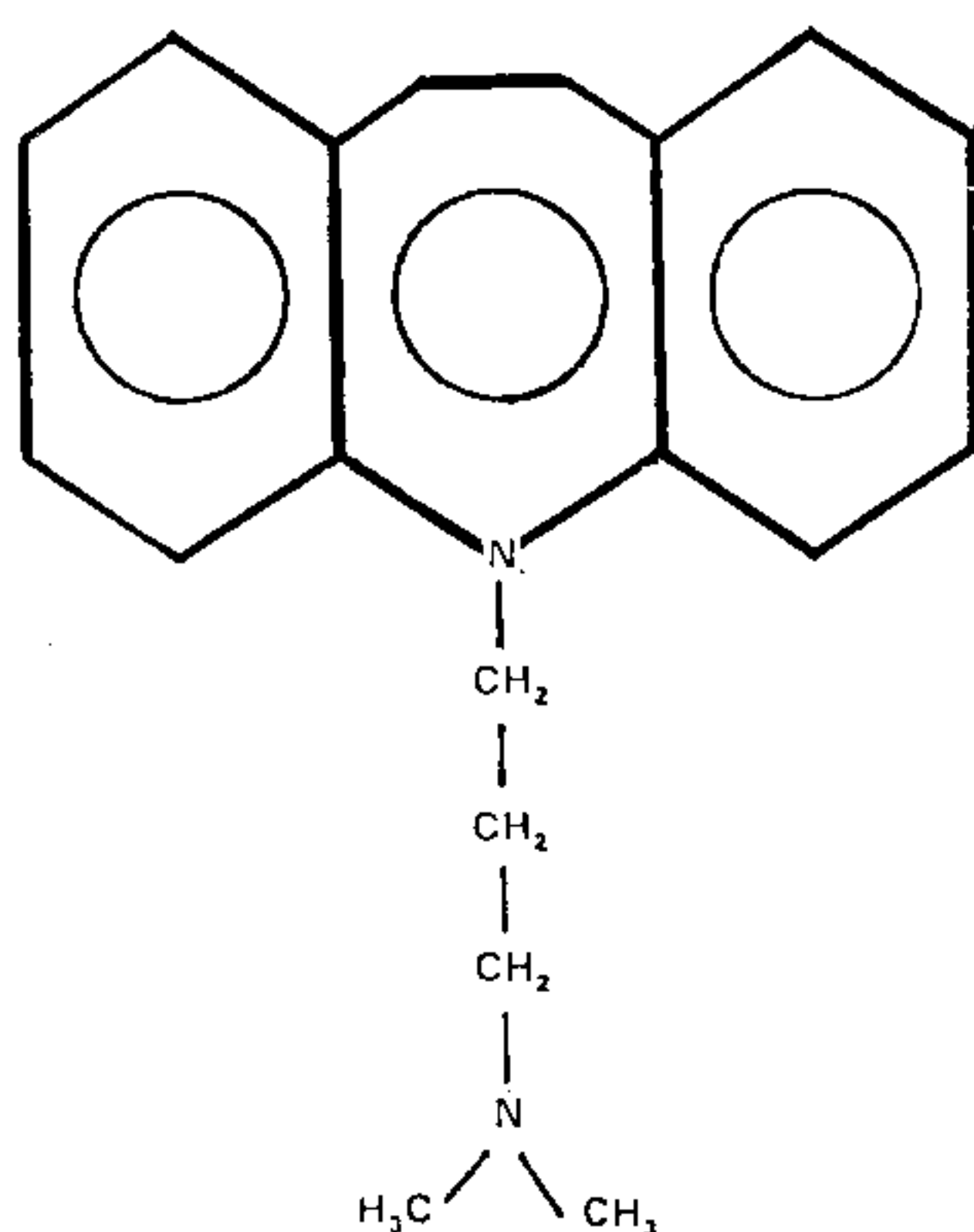
este é um neurolético de ação sedativa, propriedade que nos resulta útil para evitar possíveis sintomas de excitação e também coadjuvar a restauração do sono. Também é conhecida a sua ação antiálgica: 15 mg de levomepromazina podem ser tão efetivos como 10 mg de morfina para o alívio da dor pós-operatória⁷. Cabe alertar sobre seus efeitos sobre a pressão arterial. Isto se deve a sua ação depressora direta sobre o coração e sua atividade α -adrenérgica periférica. As conseqüências destes fenômenos são a hipotensão ortostática, que exige, especialmente nos pacientes de ambulatório, uma dosificação moderada e controle rigoroso. Com relação aos sinais extrapiramidais (acinesia, discinesia e hipertonia) que a levomepromazina pode originar, eles não são significativos com as pequenas doses que utilizamos.

Tendo realizado uma pequena revisão da farmacologia dos agentes que se administra, cabe assinalar que o objetivo deste trabalho é efetuar uma descrição da técnica de "Agripnialgesia" e referir os resultados obtidos.

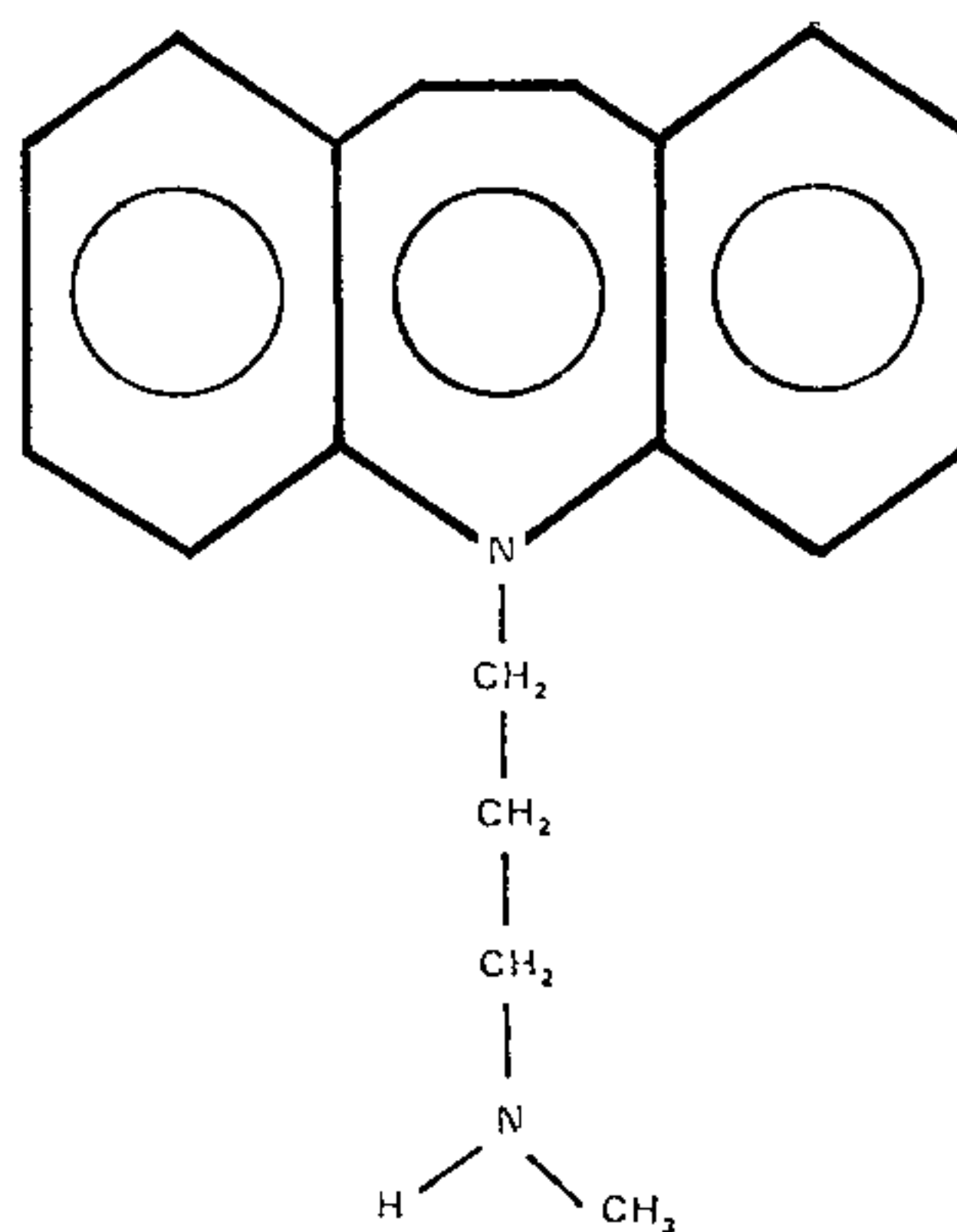
METODOLOGIA

Antes de empregar os agentes medicamentosos, cumprimos com os seguintes requisitos:

Fig 3



IMIPRAMINA



DESIPRAMINA

- a) Interrogatório minucioso do paciente sobre seus antecedentes e doença atual;
- b) Exame semiológico e complementares relacionados com a doença do paciente;
- c) Entrevista de avaliação psicológica do paciente e de seus familiares;
- d) Gravação de um diálogo com o paciente acerca de sua dor, para detetar as particularidades de seu discurso, que posteriormente foi analisado por um especialista em linguística;
- e) Reunião dos especialistas intervenientes para avaliar conjuntamente com o informe do médico, que nos tenha enviado o paciente, o resultado dos estudos prévios.

Utilizamos o seguinte esquema:

No primeiro dia se administra por via venosa, 500 ml de uma solução de glicose a 5% contendo 50 mg de desipramina. A infusão deve ser feita entre noventa e cento e vinte minutos. Nos dias seguintes aumenta-se a dose de desipramina em 25 mg diários até o quinto dia, quando a quantidade desta droga alcança os 150 mg.

Desde o primeiro dia, depois de cada infusão, o paciente deve ingerir um comprimido de 2 mg de levomepromazina. Uma vez alcançadas essas doses, mantém-se esta medicação durante mais cinco dias. Concomitantemente se realiza o controle do pulso e pressão arterial do paciente imediatamente antes de iniciar a infusão e logo após, em forma contínua, simultaneamente com o traçado eletrocardiográfico. Ao finalizar coloca-se o paciente em pé, para verificar a existência ou não de hipotensão ortostática. Esta manobra é indispensável nos pacientes de ambulatório, os quais, uma vez concluída esta última fase do procedimento e em normotensão, devem guardar repouso durante meia hora antes de retirar-se ao seu do-

micílio. Nos pacientes internados este procedimento não é necessário.

A relação médico-paciente adquire uma importância fundamental com esta técnica³⁰ pelo que deve cultivar-se diariamente. O mesmo sucede com o acompanhante que denominamos "o outro", que está vinculado a um paciente canceroso, e requer uma atenção psicológica da mesma magnitude que a do paciente²⁶.

Assim mesmo é diária a avaliação das oscilações do processo doloroso durante os dez primeiros dias do tratamento. Para tal fim indicamos a administração de cloridrato de propoxifeno em doses musculares ou venosas, de acordo com cada caso. A dose usada é de 38 mg cada vez que o paciente requeira para aliviar a sua dor, prescindindo de qualquer outro agente analgésico ou tranqüilizante. O aumento ou diminuição dos requerimentos deste agente nos dará elementos objetivos para avaliar o êxito ou o fracasso de nossa terapêutica.

A evolução do tratamento varia individualmente. Tem ocorrido a morte do paciente antes de cumprir-se dez dias. Em outras ocasiões mantém-se doses iguais ou durante outro período de dez dias e posteriormente, se os resultados são favoráveis, prossegue-se com um tratamento de manutenção, baseado em administrar desipramina por via oral. Neste último caso preferimos empregar a droga com um intervalo de 12 horas, sendo 60 mg mais 2 mg de levomepromazina pela mesma via e 12 horas depois repetimos a medicação.

Com relação a dose diária de desipramina utilizada, nunca ultrapassamos os 150 mg. A literatura registra sobredose que tem levado à inconsciência, convulsões, depressão respiratória e até à morte⁵. Entretanto, têm sido administrado até 600 mg diários sem registrar-se inconvenientes²⁸. Alguns autores alertam sobre os perigos potenciais de ultrapassar 400 mg em 24 horas¹¹.

Tabela I - Número de pacientes, idade, sexo e diagnóstico

DIAGNÓSTICO	IDADE: < 30 31 40 41 50 51 60 61 70 71 80												TOTAL
	SEXO: M F		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Câncer	1	-	1	1	1	7	25	19	22	30	-	1	108
Neuralgia Pós-Herpética	-	-	2	6	7	12	4	-	1	1	-	-	33
Neuralgia Trigeminal	-	-	3	3	2	5	3	2	-	-	-	-	18
Neuralgia Pós-Traumática	-	-	4	-	1	1	1	1	-	-	-	-	7
Dores Difusas Sem Diagnóstico	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Artrites	-	-	-	-	-	-	3	2	2	2	-	-	9
TOTAL	1	-	10	11	11	25	36	23	25	33	-	1	176

Tabela II - Dor no câncer e sua localização

LOCAL	Nº DE PACIENTES
Pulmão	18
Laringe	2
Mama	42
Próstata	11
Útero	15
Amígdala	2
Intestino	8
Ossos (Ewing)	1
Perna (Melanoma)	1
Metástases Múltiplas	8
TOTAL 108	

RESULTADOS

Temos utilizado a técnica descrita desde 1975. Durante esse período trataram-se 176 pacientes. Sua distribuição de acordo com a patologia, sexo e idade estão na Tabela I. A dor no câncer foi a afecção mais frequente. Na Tabela II se registram os diversos processos cancerosos tratados. Conjuntamente com a dor foi possível encontrar um variável conjunto de sintomas relacionados com a depressão (Tabela III).

Quanto ao estado geral dos pacientes, este variou desde um grau I, salvo sua dor e depressão concomitante, até aqueles em estado próximo ao terminal e com expectativa de vida muito curta.

Como um modo um tanto rudimentar de quantificar os dados obtidos, nós classificamos em excelentes, bons, médios e maus.

Excelentes: Abolição da dor em 80-100% e por um período não menor que trinta dias. Ausência de efeitos colaterais indesejáveis. Desaparecimento dos sinais e sintomas da depressão.

Bons: abolição da dor em 60-80% por um período não menor de trinta dias, efeitos colaterais de média intensidade e diminuição dos sinais e sintomas da depressão.

Médios: abolição da dor em não mais de 50%, efeitos colaterais de intensidade variável e persistência de alguns sintomas e ou sinais de depressão.

Maus: persistência da dor, efeitos colaterais indesejáveis de intensidade variável e persistência de alguns sintomas e sinais de depressão.

As variações da casuística e sintomatologia tornaram difícil realizar um adequado tratamento estatístico, entretanto, a Tabela IV nos dá uma idéia favorável do tratamento.

Contudo, registramos um determinado número de efeitos indesejáveis (Tabela V).

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados que obtivemos com a técnica de "agripnialgesia", que confirmam outros autores, que com diversas variantes usam os antidepressivos

Tabela III - Listas de sinais e sintomas de depressão

SINAIS E SINTOMAS	Nº DE PACIENTES
Alteração do sono	
a) Despertar prematuro	15
b) Dificuldade para conciliar o sono	8
	23
Irritabilidade	34
Crises de Choro	58
Auto-culpabilidade	101
Perda do libido	8
Perda de peso	127
Fantasias de suicídio	11
Perda de apetite	90

Tabela IV - Resultado de Tratamento com "Agripnialgesia"

RESULTADO	Nº DE CASOS	%
Excelente	32	18
Bom	117	66
Médio	18	10
Mau	9	6
TOTAL	176	100

tricíclicos^{2,8,9,15,17,19,33} e a relação invariável entre dor e depressão, também referida em diversas publicações, cabe perguntar se só pelo fato de aliviar o segundo sintoma resulta possível elevar o limiar doloroso a tais limites, que faça desaparecer por completo, nos casos favoráveis, a sensação de dor. Alguns autores sugerem que uma alteração química subjacente pode ser causa de ambos transtornos¹⁰ ainda que outros rotulem os tricíclicos de "analgésicos não analgésicos", uma óbvia contradição em terminologia, mas que enfatiza sua enigmática ação no alívio da dor¹². Por seu lado Sternbach²⁹, destaca a necessidade de usar animais de experimentação para elucidar importantes dúvidas relacionadas com este problema.

O estado atual dos conhecimentos relaciona a neurotransmissão adrenérgica com a hipótese aminérgica dos transtornos afetivos (ainda especulativa) e constitui um instrumento valioso para subseqüentes investigações sobre o tema¹⁰.

Podemos resumir as etapas que dão origem a noradrenalina da seguinte maneira.

Tabela V - Efeitos Desfavoráveis da "Agripnialgesia"

EFEITOS DESFAVORÁVEIS	Nº DE CASOS
Secura da boca	150
Sudorese	57
Constipação	120
Hipotensão ortostática	15
Taquicardia	26
Reação confusional	1
Tremores	1

Síntese dos neurotransmissores adrenérgicos³⁴ (Fig. IV). A tirosina mediante uma tirosina hidroxilase origina l-dihidroxi-fenilalanina (l-DOPA). A seguir uma enzima citoplasmática inespecífica descarboxila a l-DOPA e gera a dopamina. A dopamina é introduzida mediante um processo ativo de transporte dentro de uma vesícula adrenérgica onde pela ação da β -hidroxi-dopamina, se transforma em noradrenalina.

Armazenamento da noradrenalina. A noradrenalina e o ácido adenosintrifosfato em proporção molar de 4:1

junto com cromagraninas solúveis originam um complexo químico no interior das vesículas.

Liberção do Mediador Químico. A liberaçõ dos neurotransmissores se produzem por despolarizaçõ neuronal ou espontaneamente.

Como resultado da despolarizaçõ neuronal (onde o cálcio extracelular tem papel importante) há um aumento da permeabilidade da membrana celular aos ions cálcio. Isto favoreceria a uniõ da membrana vesicular com a da célula até o ponto de constituir uma verdadeira simbiose. Posteriormente se produz uma fenda transitória entre a vesícula e o espaço sinático e a extrusã do conteúdo vesicular, por exemplo; noradrenalina, adenosintrifosfato, β -hidroxi-dopamina e as cromagraninas^{13,14}.

A liberaçõ espontânea origina uma reduzida quantidade de neurotransmissores insuficiente para originar qualquer reaçõ.

Induçõ da Atividade do Receptor Adrenérgico. Este é um fenômeno rápido, transitório e reversível. A adrenalina se comporta como um agonista endógeno em relaçõ com os receptores específicos da célula efetuidora.

Fim da Atividade do Neurotransmissor. A noradrenalina liberada pelos terminais nervosos é inativada por vários mecanismos. Uma parte desaparece na corrente circulatória, outra é metilada pela catecol-o-metil-transferase (COMT) e uma fraçõ é reabsorvida pelas terminações nervosas. Não obstante o mecanismo mais eficiente para por fim à liberaçõ da adrenalina, é a recaptaçõ desde o espaço sinático até o axoplasma. Este é um processo ativo denominado "bomba aminógena".

O primeiro indício de que existem drogas, que induzem ou revertem estados depressivos, deu a reserpina cuja ação hipotensiva, estudada em 1950, era paralela com sua capacidade (em 20% dos casos) de produzir estados depressivos que poderiam alcançar considerável intensidade. Este fenômeno se relaciona com a capacidade da droga em originar a depleçõ dos depósitos neuronais de adrenalina e serotonina ao impedir a passagem e retençõ de aminas nas vesículas sináticas. Estas ficavam desprotegidas e eram metabolizadas por desaminaçõ oxidativa.

Posteriormente ao buscar novas drogas tuberculostáticas, pode observar-se que a iproniazida era capaz de melhorar o humor dos pacientes tratados, em proporçõ maior da que podia esperar-se pela melhora do quadro clínico. Pode demonstrar-se a capacidade desta droga para elevar os níveis centrais de aminas, por inibir a monoaminoxidase. As aminas intraneurais aumentadas se cre que são capazes de difundir ao espaço sinático e unir-se a receptores celulares¹⁸.

A intençõ dos investigadores para desenvolver drogas com ação antiesquizofrenizante parecidas com a da clorpromazina, logo aparecem com os estudos de Kuhn²³ sobre a ação de compostos tricíclicos como a imipramina, que fundamentalmente mostravam efeitos antidepressivos potentes. Logo se sintetizaram drogas com efeitos similares (como a amitriptiliva) seu derivado desmetilado (nortriptilina) e o derivado desmetilado da imipramina (desipramina), a dozepina e ultimamente se pesquisa a simelidina²¹.

Se bem que estes agentes não possuem uma ação inibidora sobre a monoaminoxidase importante, tem as

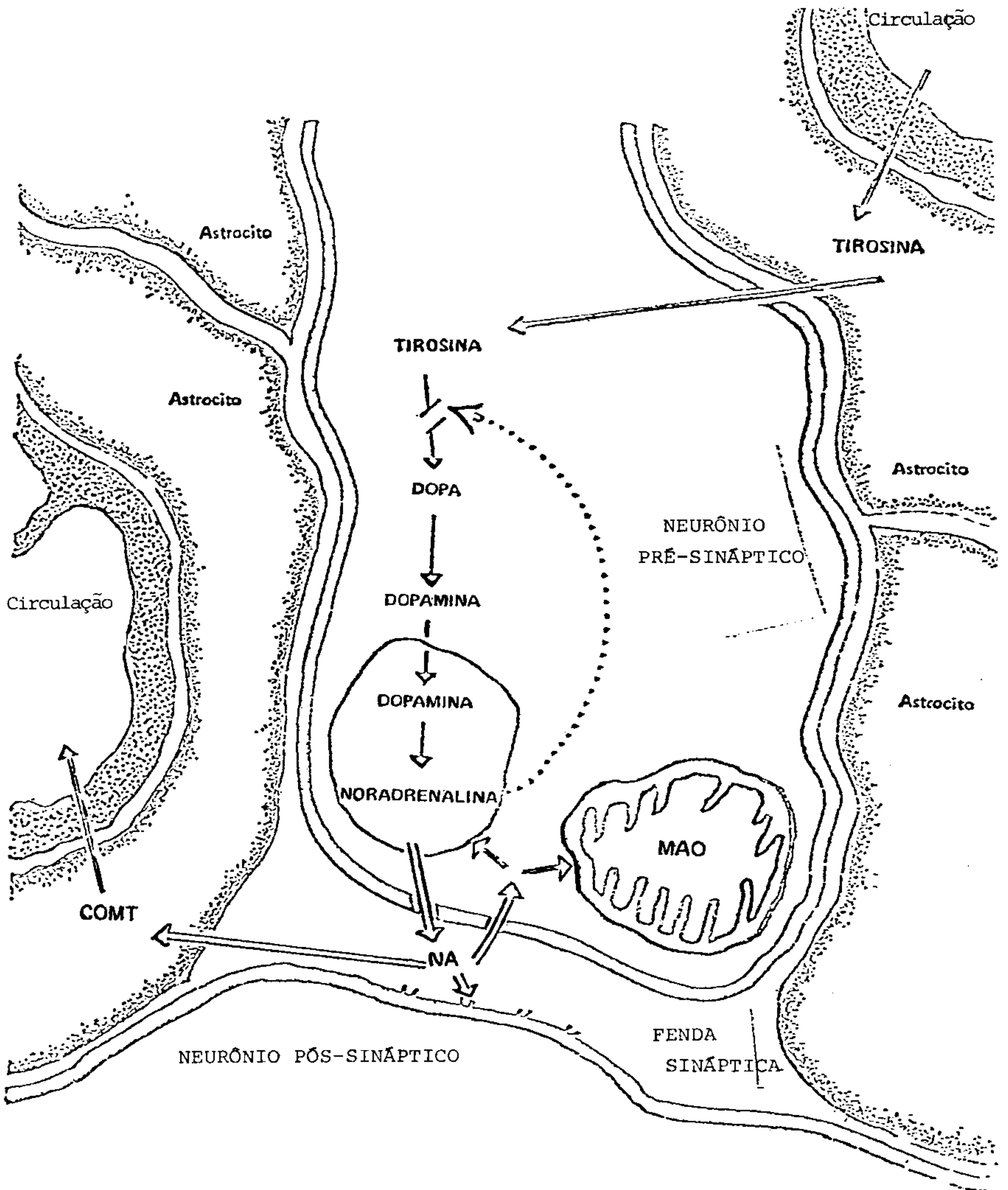


Fig 4 - Diagrama de uma Sinapse Noradrenérgica Central

características de alterar a distribuição de aminas, aumentando a concentração de neurotransmissores no espaço sináptico mediante o bloqueio da recaptção neuronal de aminas, em particular a noradrenalina e a serotonina. Do ponto de vista bioquímico, se afirma que os derivados tricíclicos com estrutura de amina secundária (imipramina e desipramina) são poderosos inibidores da recaptção da noradrenalina, ainda que os derivados com estrutura de amina terciária, como a amitriptilina e clorimipramina, são efetivos em bloquear a captação da serotonina.

Têm-se realizado estudos clínicos que demonstram que existem pacientes deprimidos, que respondem bem a imipramina ou a desipramina, porém, não a doses adequadas de amitriptilina ou clorimipramina. Outros pacientes, pelo contrário, responderam bem aos segundos, mas não aos primeiros agentes. Isto tem levado a espe-

cular que poderiam existir dois subtipos de depressões; uma, quando o indivíduo é deficitário em noradrenalina, que responderia bem a medicação que aumenta esta amina no espaço sináptico (a desipramina). Outro, quando o paciente é deficitário em serotonina, que responderia com êxito a medicação com amitriptilina^{1,25,30,34}.

Finalmente, se bem que certas experiências de laboratório têm demonstrado que a ação dos antidepressivos poderia dever-se a um efeito placebo³², a aplicação clínica prova que resulta difícil manter este conceito em presença de pacientes cancerosos com dor severa por compressão mecânica de estruturas nervosas e nas que outras terapêuticas antálgicas tenham fracassado³³.

A utilização de "agripnialgesia" em um maior número de casos, conjuntamente entre depressão e dor, poderão dar resposta aos numerosos interrogatórios que suscitam seu mecanismo íntimo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asberg M, Thoren P, Traskman L - "Serotonin Depression". *Science* 1976: 191 - 478.
2. Auad Juri A - "Psicofármacos y Dolor". *Rev. Español. Anes. Rean.* 1978: 25 - 371.
3. Axelrod J - "Nor-adrenaline: Fate and Control of its Biosynthesis". *Science* 1971: 173 - 598.
4. Bazerque P, Zieher L, Rothlin R - "Farmacología". 1977. Buenos Aires: Ediciones Toray Argentina. 53
5. Biggs J, Spiker D, Petit J, Ziegler V - "Tricyclic Antidepressant Overdose". *J. A. M. A.* 1977: 238 - 135.
6. Bradley J - "Severe Localized Pain Associated with the Depressive Syndrome". *Br. J. Psychiat.* 1963: 109 - 741.
7. Ceraso O, Fernández Pardal J, López C, Fernández Pardal M, Mateos M - "Agripnialgesia con Imipramina y/o Desipramina". *Rev. Arg. Anest.* 1974: 32 - 1.
8. Chapman C, Butler S - "Effects of Doxepin on Perception of Laboratory-Induced Pain in Man". *Pain* 1978: 5 - 253.
9. Cole J - "Therapeutic Efficacy of Antidepressant Drugs". *J. A. M. A.* 1964: 190 - 448.
10. Coppen A - "The Biochemistry of affective Disorders". *Br. J. Psychiat.* 1967: 113 - 1237.
11. Correspondence - "Ads for Tricyclic Depressants: How Much is Enough?". *New Eng. J. Med.* 1979: 301 - 502.
12. Dalessio D - "Chronic Pain Syndromes and Disordered Cortical Inhibition Effects of Tricyclic Compounds". *Dis. Nerv. Sytem* 1967: 28 - 325.
13. De Roberts E, Bennett H - "Submicroscopic Vesicular Component in the Synapse". *Fed. Proc.* 1954: 13 - 35.
14. De Roberts E - "Aspectos Histofisiológicos de la Transmisión de Estímulos en el Sistema Nervioso". *Triángulo* 1961: 5 - 76.
15. Duthie A - "The Use of Phenothiazines and Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Intractable Pain". *South African Med. J.* 1977: 51 - 246.
16. Fischer E, Poch G, Ucha Udade R - "Psicofarmacología". Buenos Aires: López Libreros Editores. 1964: 19.
17. Fischer E - "Farmacología y Psicología General de la Desipramina". *Anales de Psiquiatria Biológica* 1973: 2 - 11.
18. Goldberg L - "Monoamine Oxidase Inhibitors". *J. A. M. A.* 1964: 1 - 455.
19. Hatangdi V, Boas R, Richards E - "Post Herpetic Neuralgia: Management with Antiepileptic and Tricyclic Drugs". In: "Advances in Pain Research and Therapy". Vol. 1 Bonica J, Albe-Fessard D. New York: Raven Press 1976: 583.
20. Holister L - "Tricyclic Antidepressants". *New Eng. J. Med.* 1978: 299: 1106 - 1168.
21. Johansson F, von Knorring L - "A Double Blind Controlled Study of a Serotonin Uptake Inhibitor". *Pain* 1979: 7 - 69.
22. Klerman G, Cole J - "Clinical Pharmacology of Imipramine and Antidepressant Compounds". *Pharmacological Review* 1965: 17 - 101.
23. Kuhn R - "The Treatment of Depressive States with C22355 (Imipramina Hydrochloride)". *Amer. J. Psychiat.* 1958: 115 - 459.
24. Lascelles R - "Atypical Facial Pain and Depression". *Brit. J. Psychiat.* 1966: 112 - 651.
25. Messing R, Lytle L - "Serotonin Containing Neurons: Their Possible Role in Pain and Analgesia". *Pain* 1977: 4 - 1.
26. Mohammed S, Weisz G, Waring E - "The Relationship of Chronic Pain to Depression, Marital Adjustment and Family Dynamics". *Pain* 1978: 5 - 285.
27. Saeger L, Khatami M - "Coping with Pain". University of Oklahoma. 1978: 31.
28. Schuckit M, Feighner J - "Safety of High-Dose Tricyclic Antidepressants Therapy". *Amer. J. Psychiat.* 1972: 128 - 1456.
29. Sternbach R - "The Need for an Animal Model of Chronic Pain". *Pain* 1976: 2 - 2.
30. Sternbach R, Janowsky Huey L, Sehgal D - "Effects of Altering Brain Serotonin Activity on Human Chronic Pain". In: "Advances in Pain Research and Therapy" Vol. 1. Bonica J, Albe-Fessard D. New York: Raven Press 1976: 601.
31. Sternbach R - "Clinical Aspects of Pain". in: "The Psychology of Pain". Sternbach R. New York Press 1978: 243.
32. Ward N, Bloom V, Friedel R - "The Effectiveness of Tricyclic Antidepressives in the Treatment of Coexisting Pain and Depression". 1979: 7 - 331.
33. Woodforde J, Dwyer B, McEwen D, de Wilde F, Bleasel K, Connelley T, Ho C - "Treatment of Post Herpetic Neuralgia". *Med. J. Australia* 1965: 2 - 869.
34. Zieher L - "Neurotransmisión". Buenos Aires. Fundación Argentina. Línea Editorial. 1980: 45.

LESÃO HEPÁTICA FULMINANTE ASSOCIADA AO HALOTANO. CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS DE IMPORTÂNCIA DIAGNÓSTICA

Foi investigada a etiologia da necrose hepática maciça pós-anestesia com halotano em dezesseis pacientes, dos quais quatorze faleceram. Através de técnicas de imunofluorescência e microtoxicidade, foi encontrado no soro de oito pacientes um anti-corpo especificamente relacionado ao halotano, indicando que estes pacientes foram sensibilizados por componentes da membrana celular dos hepatócitos alterados pelo halotano. Em quatro pacientes, hepatite a vírus A foi a responsável pela necrose hepática maciça. Dos quatro restantes, um estava recebendo drogas anti-tuberculose e um havia recebido transfusão sanguínea, levantando-se assim a possibilidade de uma infecção a vírus outro que não os da hepatite a vírus A e B. Nos dois restantes, nenhum fator além da anestesia com halotano foi detectado. Dos dezesseis pacientes, doze receberam administrações repetidas de halotano. Os dois sobreviventes receberam apenas uma administração do anestésico. Não houve diferenças bioquímicas ou histológicas entre os três grupos de pacientes, isto é, os que portavam anticorpo relacionado ao halotano, os que tiveram hepatite a vírus A e os que apresentaram outros fatores.

(Neuberger J, Gimson A E S, Davis M, Williams R – Specific serological markers in the diagnosis of fulminant hepatic failure associated with halothane anaesthesia. Br J Anaesth 1983; 55: 15 - 19).

COMENTÁRIO: Os 16 casos aqui relatados de hepatite pós-halotano fulminante constituíram 14% do total de pacientes (111) admitidos durante os anos de 1978 e 1979 na Unidade de Insuficiência Hepática do King's College Hospital, em Londres. Estes números comprovam, a meu ver, que a hepatite pós-halotano constitui um problema clínico que os anestesiológicos não podem ignorar. Os resultados das investigações aqui realizadas apontam para a ocorrência, em 50% dos casos, de um anticorpo elaborado contra componentes da membrana celular do hepatócito alterados pelo halotano ou por um (ou mais) de seus metabolitos. É sabido que a via metabólica reductiva para o halotano pode originar produtos capazes de se combinarem com componentes da membrana do hepatócito. (Nocite J R).