

Mecanismos Alérgicos nas Hepatites Associadas ao Halotano

Alix Mathieu, MD[¶], Diana Mathieu, Ph. D[§] & Nishan Goudsouzian, MD[†]

MECANISMOS ALÉRGICOS NAS HEPATITES ASSOCIADAS AO HALOTANO

A causa exata da hepatite que raramente se segue ao uso de anestésicos halogenados ainda permanece indeterminada. Um ponto de vista muito aceito é tratar-se de uma reação alérgica. Esta teoria baseia-se nas alterações imunológicas que ocorrem durante as hepatites atribuídas àqueles anestésicos. Vamos rever as evidências que sugerem tratar-se de uma reação de hipersensibilidade e verificar se o halotano ou outros anestésicos halogenados estão ou não inequivocamente implicados nestes fenômenos imunológicos.

Uma reação tardia hépato específica por hipersensibilidade (Tabela I), devida ao halotano, pressupõe a formação de um complexo antigênico da droga com uma molécula maior. As substâncias de baixo peso molecular, como o halotano (PM menor do que 1.000) para tornarem-se antigênicas, devem-se combinar com proteínas ou outras macromoléculas e formarem um complexo hapteno transportador. Somente esta última entidade pode iniciar a seqüência de eventos resultantes na reação de hipersensibilidade.

Outras condições são necessárias; exposição prévia à própria droga ou a substâncias a ela intimamente relacionadas; sintomas característicos de reação alérgica; tais como, eosinofilia, febre, manifestações cutâneas, etc.

Em condições ideais, a alergia deveria ser confirmada por provas "in vivo" (prova cutânea) ou "in vitro" (prova de transformação linfocitária, LTT, ou prova do fator de inibição do macrófago, TMIF). A identificação de anticorpos específicos pode, além disso, corroborar um mecanismo alérgico.

No momento a questão mais importante é saber até que ponto o halotano e outros anestésicos halogenados preenchem estes requisitos.

TABELA I - Critérios de reação alérgica

1. Peso molecular maior que 1.000 ou Formação de complexo estável com macromolécula
2. Contato prévio
3. Teste diagnóstico positivo, por ex., teste de transformação linfocitária ou anafilaxia cutânea passiva

POTENCIAL DE ATIVIDADES DOS ANESTÉSICOS HALOGENADOS OU DE SEUS METABOLITOS

Aceita-se que moléculas simples como o halotano (PM 197), fluroxeno (PM 126), metoxifluorano (PM 164) assim como os seus metabolitos, ácido trifluoroacético (TFA), trifluoroetanol (TFA-ET) e trifluoroetanolamina (TFA-EA) devido aos seus baixos pesos moleculares, não agem isoladamente como antígenos completos. Todavia, apesar das moléculas originais serem consideradas não-reativas, seus metabolitos, sob certas condições, podem tornar-se altamente reativos. Além do mais, tem sido postulado 1-4 que alguns metabolitos presumivelmente reativos, existindo como radicais livres poderiam ser formados em condições de hipoxia ou de acúmulo de ácidos glaxos insaturados no fígado. Estas duas condições apresentam efeito antioxidante "in vivo", que pode resultar acúmulo de produtos de biotransformação potencialmente reativos.

Embora, como já dissemos, os metabolitos conhecidos e presumidos do halotano e de outros halogenados sejam de baixo peso molecular, é concebível que possam interagir com grupos específicos de proteínas, lipoproteínas ou outras macromoléculas. Duas equipes independentemente 5, 6 apresentaram evidências preliminares em camundongos e ratos de um produto de desdobramento do halotano firmemente ligado a grandes fragmentos de células intimamente associados com membranas. Comprovação adicional do alto peso molecular destes compostos que encerram um grupamento $^{14}\text{CF}_3$, é sugerida pelo seu comportamento em colunas de trocas iônicas. Uehleke e col⁷ empregando um sistema microssômico de fígado de coelhos "in vitro" observaram que quer o halotano, quer um de seus metabolitos forma ligações covalentes estáveis com proteínas hepáticas (citocromo P⁴⁵⁰ e outras proteínas microssômicas). Usando espectroscopia diferencial, precipitação pelo ácido tricloroacético a redução pelo ditionato de microssomas hepáticos, renais e pulmonares, demonstraram ligação estável quer do ^{14}C -halotano, quer do derivado $^{14}\text{CF}_3$ com um composto

¶ Professor de Anestesiologia, Centro de Ciências de Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Texas, Houston, Texas

§ Professora Assistente de Anestesiologia e Cirurgia, Centro de Ciências de Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Texas, Houston, Texas

† Professor Assistente de Anestesia, Faculdade de Medicina de Harvard, Hospital Geral de Massachusetts, Boston, Massachusetts

Recebido em 25 de janeiro de 1980

Aceito para publicação em 10 de abril de 1980

Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

TABELA II - Tipos de reação cutânea tardia em cobaias imunizadas com trifluoroacetil - albumina de cobaias (TFA - GPA) em adjuvante completo de Freund

| Antígeno Provocante | Animais Responsivos [£] | Eritema (média diâmetro em mm) | Induração | Necrose |
|----------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------|---------|
| TFA - GPA | 17/17 | 11 | 2 | Sim |
| HA (Albumina Humana) | 0/5 [☆] | 0 | 0 | Não |
| TFA - HA | 4/5 [☆] | 4 | 1 | Não |
| GPA | 0/17 | 0 | 0 | Não |
| Tuberculina | 17/17 | 12 | 2 | Sim |

[£] Número de animais responsivos/número de cobaias testadas

[☆] Resultados de duas experiências. Somente cinco animais na primeira experiência foram testados para reatividade a HA e ao TFA - HA. A induração está expressa em escala de 1 a 4.

ainda não determinado. Evidência da estabilidade destes compostos foi estabelecida adicionalmente pela inibição específica com vários compostos (monóxido de carbono e tetracloreto de carbono), todos reconhecidos competidores no local de reação de proteínas microssômicas. A ligação também era intensificada por baixa pressão de oxigênio e concentração elevada de P⁴⁵⁰ durante a incubação. De acordo com aqueles autores^{7, 11} "a ligação irreversível do halotano ou de um de seus metabólitos fornece a base para possíveis mecanismos alérgicos de necrose pelo halotano".

Porisso, parece razoável acreditar que a presença destes compostos fornece provas de que um metabólito do halotano (talvez o ácido trifluoroacético) é altamente rea-

tivo, pelo menos, no fígado de alguns animais, possivelmente mediante formação de ligações covalentes ou de outras ligações estáveis, necessárias para desencadear ação no sistema imunológico. Outros investigadores⁸ são de opinião contrária.

Após relato de Hughes e Lang⁹ de um possível modelo para "hepatite por halotano" em cobaias de raça Dunkin Hartley, passamos a testar a imunogenicidade de um metabólito comum aos anestésicos halogenados, o ácido trifluoroacético, combinado à proteína homóloga (albumina de cobaia) TFA - GPA. A imunização com tal antígeno resultou em hipersensibilidade de tipo tardio (DTH) (Tabela II) e formação de anticorpos humorais específicos (Tabela III) naqueles animais^{10, 11}. Estes achados

TABELA III - Hemólise de células tanadas causada por antisoro de cobaias[§]

| | Diluições do antisoro | | | | |
|----------------------------------|-----------------------|--------|--------|---------|---------|
| | 1/1280 | 1/2560 | 1/5120 | 1/10240 | 1/20480 |
| Células revestidas com TFA - GPA | + | + | + | + | + |
| Células revestidas com TFA - HA | + | + | + | + | - |
| Células revestidas com GPA | - | - | - | - | - |
| Células revestidas com HA | - | - | - | - | - |
| Células não revestidas | - | - | - | - | - |

[§] O soro testado com células revestidas com TFA - HA e com GPA apresentava títulos de 1/64. O soro de cobaia retirado antes da imunização não apresentou atividade hemolítica. Todos os soros foram aquecidos a 56.°C durante 30 minutos e absorvidos com eritrócitos de carneiros. Os resultados foram obtidos em três de seis cobaias imunizadas com TFA - GPA.

suplementam os previamente relatados^{5, 7} e mantém a hipótese de que o ácido trifluoroacético pode servir de hapteno e provocar respostas celulares e humorais específicas.

Nossas observações foram confirmadas em cobaias por Reves¹² e em galinhas por Rosenberg e col¹³. Ambos demonstraram que o ácido trifluoroacético e outros metabólitos intermediários do halotano, como o trifluoroetanol e o trifluoroacetaldeído provocam respostas humorais específicas. Tentativas de vincular a molécula imunogênica, ácido trifluoroacético - albumina de cobaia às lesões produzidas, ainda não foram bem sucedidas^{12, 14}. O único achado significativo nestas espécies foi um efeito protetor contra necrose hepática em animais com imunidade humoral¹⁴. Embora estes resultados possam indicar que o TFA não é metabólito responsável pela necrose hepática em cobaias, não descartam inequivocamente um mecanismo imunológico da lesão hepática, pois outros haptenos¹⁵ ou transportadores podem ser os responsáveis.

SINAIS CLÍNICOS DE HIPERSENSIBILIDADE

Sinais clínicos consistentes com a existência de uma reação imunológica tem sido descritos em alguns pacientes com hepatite associada ao halotano, mas não estão presentes em todos os casos relatados. Os sintomas incluem calafrios, febre, artralgia, eosinofilia circulatória e hepática, granuloma em microscopia óptica, autoanticorpos, evidência de complexos antígeno-anticorpo com diminuição de complemento, manifestações histológicas de sensibilização, tais como a presença de linfócitos, monócitos ou plasmócitos na reação inflamatória ao redor das áreas de necrose hepática. A ocorrência de febre pós-operatória e pós-anestésica, após um período de latência variável, é interpretada freqüentemente como um sinal de hipersensibilidade¹⁶, e considerada¹⁷ por alguns, como contra-indicação para o uso ulterior de halotano ou de qualquer outro halogenado. Entretanto, o significado deste sintoma isoladamente no período pós-operatório é preñado de dificuldades em vista do fato de que 60 a 70% dos pacientes desenvolvem febre pós-operatória¹⁸, independentemente da técnica anestésica e em mais da metade, a causa não é determinada. Os outros sintomas também são observados na hepatite por vírus^{19, 20} não sendo portanto específicos.

COMPLEXO ANTÍGENO - ANTICORPO

O significado destes complexos na hepatite associada ao halotano baseia-se em que os complexos imunológicos podem desempenhar papel nas manifestações clínicas da hepatite. Quando entram na circulação, estes complexos podem ativar o complemento e o sistema formador de cininas²¹. Por exemplo, na hepatite por vírus, as erupções cutâneas, vasculites e artrites são atribuídas à deposição de complexos imunes com ou sem ativação do sistema de complemento naqueles locais¹⁹. Recentemente, o estudo¹⁵ de um caso de hepatite associada ao halotano, com artralgia, refere o achado de complexos antígeno - anticorpo. Os autores descrevem uma substância identificada por cromatografia a gás, provavelmente um

produto de biotransformação do halotano que não o ácido trifluoroacético, capaz de estimular os linfócitos do paciente "in vitro". Entretanto, a necessidade de soro do paciente na preparação do antígeno estimulante para obter resultados positivos levanta sérias questões quanto ao significado do "metabólito" desconhecido.

AUTOANTICORPOS

Existem relatos do aparecimento de anticorpos anti-mitocondriais, AMA^{22, 23} e antinucleares, ANA²⁴, em alguns casos de hepatites associadas ao halotano. A presença e o título destes anticorpos têm sido sugeridos como um meio para diferenciar a hepatite associada ao halotano da causada por vírus. Uma freqüência de autoanticorpos de até 60% tem sido relatada nas icterícias associadas ao halotano, a doenças autoimunes do fígado e a outras alergias a drogas, em comparação com a freqüência de 0,8% em indivíduos sadios. A incidência relatada varia de 4% na hepatite por vírus até 24% na hepatite crônica ativa. Os anticorpos anti-mitocondriais também têm sido encontrados em animais²⁵ repetidamente expostos ao halotano após tratamento com drogas indutoras enzimáticas. Não foi determinado se estes anticorpos eram ou não similares aos previamente encontrados no homem^{22, 24}. O papel destes autoanticorpos na patogênese da lesão hepática não foi confirmado. A liberação de organelas intracelulares das células hepáticas pode explicar a presença destes autoanticorpos, mas seu papel nas lesões hepáticas não está elucidado. Provavelmente são manifestações de reação inespecífica à lesão tecidual, pois eles também têm sido descritos em outras hepatopatas relacionadas com vírus ou drogas. Até o momento, sua presença não comprova a hipótese de um fenômeno autoimune como explicação plausível.

DEPRESSÃO DA RESPOSTA DA FITO - HEMAGLUTININA (PHA)

A estimulação pela fito - hemaglutinina no teste de transformação linfocitária é usada como controle positivo, mas é também considerada como índice grosseiro de resposta imunocelular. Observamos uma significativa diminuição da síntese do DNA em linfócitos PHA - estimulados de pacientes com hepatite associada ao halotano em comparação com os controles²⁶. A inibição da síntese do DNA foi ainda maior quando os linfócitos sofriram estimulação adicional em soro autólogo. Resultados similares na resposta à fito - hemaglutinina foram descritos na hepatite por vírus²⁷. Um fator sérico pode ser responsável por esta inibição além de um possível defeito nos linfócitos circulantes.

NÍVEIS DE COMPLEMENTO

Nossa investigação dos níveis de complemento (C_{1q}, C₃, C₄, C₅ e Beta globulina rica em glicina, (GBC) em casos não complicados de anestesia pelo halotano e em 13 pacientes durante a fase aguda de hepatite associada ao halotano, não demonstraram mudanças significativas

nos níveis de complemento, quer durante, quer uma ou duas semanas após^{28, 29}. Entretanto, em recente relato¹⁵ de suposta hepatite por halotano, as concentrações séricas dos componentes de complemento, C_{1q}, C₄ e C₃, encontraram-se substancialmente reduzidas, o que foi atribuído à presença de complexos imunes ativando o sistema complemento pela via clássica. Em relato prévio, o paciente desenvolveu uma síndrome aguda de doença do soro com poliartralgia, e embora os resultados ainda devam ser confirmados, são notavelmente semelhantes à síndrome clínica descrita na hepatite por vírus B¹⁹.

PROVAS "IN VITRO"

As provas de transformação linfocitária (LTT) e de inibição da migração de macrófagos (MMIT) foram positivas em alguns casos de hepatites associadas ao halotano.

A LTT e a MMIT são tradicionalmente aceitas como correlatos "in vitro" da hipersensibilidade tardia. A primeira indicação de que a hepatite ligada ao halotano pode envolver uma reação mediada por célula foi fornecida por Paronetto e col³⁰. Mais tarde Williams e col³¹ relataram uma MMIT positiva em dois pacientes presumivelmente afetados com "hepatite por halotano". Mais recentemente, Girard e col³² descreveram resultados positivos em pacientes similares, 8 a 17 meses após recuperação da síndrome. Embora alguns outros casos isolados tenham sido descritos^{33, 34}, a maior crítica destes trabalhos é sua falta de reproducibilidade^{35, 37}. Controles inadequados e critérios inespecíficos e não padronizados para o diagnóstico são duas das muitas objeções frequentemente levantadas, como previamente discutido^{38, 39}.

PROVAS "IN VIVO"

Não existe nenhuma prova "in vivo" para pacientes com hepatite associada ao halotano. Entretanto, a prova de provocação positiva^{40, 41} com doses subanestésicas de halotano em dois anestesiológistas com história de hepatite recorrente tem sido proposta por alguns autores como argumento particularmente persuasivo da participação de mecanismos imunológicos na lesão hepática. Entretanto, as seguintes críticas válidas foram dirigidas a estes relatos^{38, 39}: (1) Estes casos não foram tão bem documentados imunologicamente como sempre se pensou (LTT e outros parâmetros imunológicos não foram investigados). (2) Houve recorrência da síndrome em pelo menos um anestesista na ausência de qualquer contato com halotano sem que houvesse recorrência mesmo após um período de dois anos com "exposições ocasionais ao halotano". Devido a sua natureza caprichosa, a síndrome atualmente é referida frequentemente como hipersensibilidade iatrogênica.

ARGUMENTOS SECUNDÁRIOS FAVORÁVEIS A UM PROCESSO IMUNOLÓGICO

Alguns autores acham que a hepatite associada ao halotano é mais freqüente em pacientes com história prévia de alergia medicamentosa⁴², em mulheres e em pacientes obesos^{43, 44}. Klatskin⁴² sugeriu que a preponderância da síndrome em mulheres corrobora "a evidência disponível de que a sensibilidade a drogas é mais freqüente em mulheres". A hepatite crônica ativa (CAH)²⁴ também é tida como mais freqüente em mulheres, o que é interpretado como evidência de hiperreatividade generalizada. Mais, ainda, em muitos casos de hepatite supostamente devida ao halotano^{34, 38, 41} a microscopia óptica é consistente com o diagnóstico de CAH. De um modo geral, estes dois argumentos não foram comprovados pela análise dos dois estudos retrospectivos mais extensos^{45, 46}.

CONCEITO DE UM INTERVALO SEGURO

Um intervalo seguro para o uso consecutivo de halotano tem sido proposto^{47, 49}. A duração sugerida varia conforme os autores, de um a três meses^{48, 49}. O período mais longo⁴⁸ foi baseado no fato de que dois pacientes re-examinados por Paronetto e col³⁰ dois meses mais tarde apresentaram negatividade. A sugestão de que um período de três meses entre exposições consecutivas ao halotano seria seguro, decorrem de uma extrapolação destas observações. A hipersensibilidade a droga mediada por células geralmente é persistente, porque os linfócitos de longa vida, especificamente sensibilizados, conservam a memória do antígeno sensibilizante, reagindo mais tarde ao serem reexpostos. Em outras palavras, a imunidade celular persiste após o surto agudo, embora possa determinar proteção ulterior pelos anticorpos bloqueadores (i. é., dessensibilização). Por isso, a interpretação e extrapolação destes resultados negativos não são válidas.

CONCLUSÃO

Apresentamos evidências da exigência de alterações imunológicas na síndrome da hepatite associada ao halotano. A insensibilidade relativa dos testes diagnósticos para os tipos de hepatites por vírus A e B e ainda mais a impossibilidade de diferenciar as hepatites não-A e não-B da hepatite associada ao halotano, torna o problema ainda mais complexo. Um dos argumentos mais persuasivos em favor da existência da síndrome é sua recorrência em indivíduos reexpostos à droga acidental ou deliberadamente. Este comportamento não é o esperado na hepatite por vírus a menos que postulamos uma sensibilidade especial a droga em pacientes com hepatite crônica ativa. Descrevemos aspectos associados à síndrome e sugestivos de uma reação por hipersensibilidade; entretanto, até agora, não existem provas definitivas de que este é o mecanismo responsável pela doença.

Mathieu A, Mathieu D and Goudsouzian N – Allergic mechanisms for halothane - associated hepatitis. *Rev Bras Anest* 30: 3: 211 - 216, 1980

We have presented evidence that immunological disturbances do occur with the syndrome of halothane - associated hepatitis. The relative insensitivity of diagnostic tests for type A and B viral hepatitis or even more the impossibility to differentiate non A and non B hepatitis from halothane - related hepatitis compounds the problem. One of the most persuasive arguments in favor of the existence of the syndrome is its recurrence in individuals reexposed to the drug accidentally or deliberately. We do not expect viral hepatitis to behave in this manner unless we postulate a special sensitivity to the drug in patients affected with chronic active hepatitis. We have described herein features associated with the syndrome and suggestive of a hypersensitivity reaction; however, as yet, there is no definite evidence that this mechanism accounts for the disease.

Key - Words: ANESTHETIC; volatile, inhalation, halothane, TOXICITY; hypersensitivity reaction, hepatitis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stier A – The biotransformation of halothane. *Anesthesiology* 29: 388, 1968.
2. Van Dyke R A, Wineman C G – Enzymatic dechlorination: dechlorination of chloroethanes and propanes in vitro. *Biochem Pharmacol* 20: 463, 1971.
3. Hine J, Wiesboeck R, Ramsay O B – The carbanion mechanism for the dehydrohalogenation of 2,2 - dihalo - 1,1,1 - trifluoroethanes. *J Am Chem Soc* 83: 1222, 1961.
4. Van Dyke R A, Rikans L – Interaction of anesthetics with cellular constituents, in Fink B R (ed): *Cellular Biology and Toxicity of Anesthetics*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1972.
5. Cohen E N, Trudell J R – Nonvolatile metabolites of halothane, in Fink B R (ed): *Cellular Biology and Toxicity of Anesthetics*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1972.
6. Howard L C, Brown D R, Blake D A – Binding of halothane - $1 - ^{14}C$ to a macromolecular component of rat and guinea pig liver. *Fed Proc (abstr)* 32: 702, 1973.
7. Uehleke H, Hellmer K H, Tabarelli - Poplawski S – Metabolic activation of halothane and its covalent binding to liver endoplasmic proteins in vitro. *Arch Pharmacol* 279: 39, 1973.
8. Davis G E – Halothane hepatotoxicity. *Proc Roy Soc Med* 66: 55, 1972.
9. Hughes H C, Lang M – Hepatic necrosis produced by repeated administration of halothane in guinea pigs. *Anesthesiology* 36: 466, 1972.
10. Mathieu A, Di Padua D, Mills J, et al – Experimental immunity to halothane and fluroxene metabolite. Cutaneous delayed hypersensitivity. *Anesthesiology* 40: 385, 1974.
11. Mathieu A, Di Padua D, Kahan B D – Humoral immunity to a metabolite of halothane and fluroxene. *Anesthesiology* 42: 612, 1975.
12. Reves J G, Mck Cracken L E – Hepatic pathology and skin test reactions to trifluoroacetylated guinea pig albumin after repeated halothane anesthesia in the guinea pig. *Abstracts of Scientific Papers, ASA Annual Meeting*, 1974.
13. Rosenberg P H, Wahlstrom T – Trifluoroacetic acid and some possible intermediate metabolites of halothane as haptens. *Anesthesiology* 38: 224, 1972.
14. Mathieu A, Di Padua, Kahan B D, et al – Correlation between specific immunity to a metabolite of halothane and hepatic lesions after multiple exposures. *Anesth Analg* 54: 332, 1975.
15. Williams B D, White N, Amlot P L, et al – Circulating immune complexes after repeated halothane anaesthesia. *Brit Med J* 2: 159, 1977.
16. Salvin S B – Specificity of allergic reactions. V. observations on the systemic delayed reaction in guinea pigs sensitized to purified protein conjugates. *J Immunol* 89: 910, 1962.
17. Hughes M, Powell L W – Recurrent hepatitis in patients receiving multiple halothane anesthetics for radium treatment of carcinoma of the cervix uteri. *Gastroenterol* 58: 790, 1970.
18. Carney F M T, Van Dyke R A – Halothane hepatitis. A critical review, *Anesth Analg* 51: 135, 1972.
19. Alpert E, Isselbacher K J, Schur P H – Pathogenesis of arthritis - associated with viral hepatitis. *N Engl J Med* 285: 185, 1971.
20. Sherlock S – *Diseases of the Liver and Biliary System*, Oxford, Blackwell, 1968.
21. Ruddy S, Gigli I, Austen R F – The complement system of man. *N Engl J Med* 287: 489, 1972.
22. Rodrigues M, Paronetto F, Schaffner F, et al – Antimitochondrial antibodies in jaundice following drug administration. *JAMA* 208: 148, 1969.
23. Paronetto F, Popper H – Lymphocyte stimulation induced in patients with hepatitis following exposure to halothane. *N Engl J Med* 283: 277, 1970.
24. Doniach D, Roitt I M, Walker J G, et al – Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. *Clin Exp Immunol* 1: 237, 1966.
25. Cohen A B, Rosenthal W S, Stenger R J – Autoimmune response in experimental halothane - induced liver injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 142: 817, 1973.
26. Mathieu A, Perrotto J, Di Padua D, et al – Depression of Phytohemagglutinin and Concanavalin A in alleged halothane hepatitis. Analogy with viral hepatitis. *Abstr Am Soc of Anesthesiol, Annual Meeting*, 1974.
27. Havemann K – Discussion in Smith M, Williams R (eds) – *Immunology of the Liver*, Philadelphia, FA Davis Co, 1971.
28. Mathieu A, Di Padua D – Actions de l'anesthésie générale sur le complément. *Annales de l'Anesthesiologie Francaise*, 17 (3): 255, 1976.
29. Mathieu A, Mathieu D, Alpert E – Serum autoantibodies, immunoglobulins, and complement levels in halothane - associated hepatitis. *Abstr Am Soc of Anesthesiol, Annual Meeting*, 1977.
30. Paronetto F, Popper H – Test for halothane sensitivity. *N Engl J Med* 286: 1218, 1972.
31. Williams W J, Pioli E, Horton J N, et al – M.I.F. Test in halothane jaundice. *Br Med J* 4: 47, 1972.
32. Girard J P, Cuevas M – Diagnostic des allergies médicamenteuses liées à l'anesthésie et à la chirurgie. *Annales de l'Anesthesiologie Francaise*: 17 (3): 259, 1976.
33. Lecky J H, Cohen P J – Hepatic dysfunction without jaundice following administration of halothane. *Anesthesiology* 33: 371, 1970.

34. Thomas F B – Chronic aggressive hepatitis induced by halothane. *Ann Int Med* 81: 487, 1974.
35. Moulton P J, Adjukiewicz A B, Gaylarde P M, et al – Lymphocyte transformation in halothane - related hepatitis. *Br Med J* 2: 69, 1975.
36. Mathieu A, Di Padua D – Tests diagnostiques d'hypersensibilite aux agents halogenes. *Annales de l'Anesthesiologie Francaise*: 17 (3): 295, 1976.
37. Walton B, Dumond D C, Williams G – Lymphocyte transformation. Absence of increased responses in alleged halothane jaundice. *JAMA* 225: 494, 1973.
38. Mathieu A, Di Padua D – Volatile halogenated anesthetics and their metabolites, in Mathieu A, Kahan B D (eds) *Immunologic Aspects of Anesthetic and Surgical Practice*, 227, New York; Grune and Stratton, 1975.
39. Simpson B R, Strunin L, Walton B – Evidence for halothane hepatotoxicity is equivocal, in *Controversy in Internal Medicine*. Ingelfinger et al (eds), vol 2, chapter 22, WB Saunders Co, 1974.
40. Belfrage S, Ahlgren I, Axelson I – Halothane hepatitis in an anesthetist. *Lancet* 2: 1466, 1966.
41. Klatskin G, Kimberg D V – Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. *N Engl J Med* 280: 515, 1969.
42. Klatskin G – Mechanisms of toxic and drug induced hepatic injury, in Fink RB (ED): *Toxicology of Anesthetic Agents*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1968.
43. Young S R, Stoehling R K, Peterson C, et al – Anesthetic biotransformation and renal function in obese patients during and after methoxyfluorane or halothane anesthesia. *Anesthesiology* 42: 451, 1975.
44. Marshall K E, Mathieu A, Vandam L D – Recurrent hepatitis B negative hepatitis after halothane anesthesia. *Anesthesiology* 44: 336, 1976.
45. Bunker J P, Forrest W H Jr, Mosteller F, et al – *The National Halothane Study*, Washington DC, Government Printing Office, 1969.
46. Henderson J C, Gordon R A – The incidence of post - operative jaundice with especial reference to halothane. *Can Anaesth Soc J* 11: 453, 1964.
47. Sharpstone P, Medley D R, Williams R – Halothane hepatitis. A preventable disease? *Br Med J* 1: 448, 1971.
48. Lomanto C, Howland S W – Problems in diagnosing halothane hepatitis. *JAMA* 214: 1257, 1970.
49. Mushin W W, Rosen M, Jones E V – Post - halothane jaundice in relation to previous administration of halothane. *Br Med J* 3: 18, 1971.

Resumo de Literatura

HIPOXEMIA ARTERIAL SUBSEQÜENTE A MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA EM PACIENTES COM CORONARIOPATIAS

A medicação pré-anestésica pode causar alterações na oxigenação do sangue arterial, especialmente em indivíduos com patologia cardíaca.

No presente trabalho, foi estudado o efeito da medicação pré-anestésica sobre a tensão de oxigênio no sangue arterial de trinta pacientes com doença coronariana comprovada, encaminhados a cirurgia com circulação extracorpórea.

As medicações estudadas foram: morfina isolada, escopolamina isolada e morfina-escopolamina associadas. Foram colhidas amostras de sangue arterial em duas oportunidades: no dia anterior ao da cirurgia com o paciente respirando ar atmosférico em posição supina; na sala de indução, uma hora após a pré-medicação, com o paciente respirando ar atmosférico em posição supina.

Nos pacientes que receberam escopolamina ou morfina isoladamente, não se registraram alterações de pHa, PaCO₂ e PaO₂ em relação aos valores-controle. Nos pacientes que receberam a associação morfina-escopolamina, houve queda de PaO₂ e pHa, bem como elevação de PaCO₂.

Os autores sugerem que, quando se emprega a associação morfina-escopolamina em medicação pré-anestésica de pacientes com coronariopatias, deve-se administrar oxigênio adicional para evitar possível isquemia do miocárdio pré-operatória.

*(Kopman E A , Ramirez-Inawat R C - Arterial hypoxaemia following premedication in patients with coronary artery disease. *Canad Anaesth Soc J* 27: 132 - 134, 1980).*

COMENTÁRIO: *Como a associação morfina-escopolamina é bastante utilizada em medicação pré-anestésica de cardiopatas, os resultados destas observações são importantes no sentido de estabelecer a conveniência da administração de oxigênio sob catéter ou máscara a estes pacientes, após a aplicação das drogas. (Nocite J R)*