

HIPERTEMIA MALIGNA: UMA REVISÃO CLÍNICA DA LITERATURA

AUTORES

RÊGO, Vítor
RÊGO, Bruna
MAHKOUL, Georgia

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

ABIB, Victor

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

A hipertermia maligna (HM) é uma doença farmacogenética rara, de caráter autossômico dominante, de baixa incidência, porém potencialmente fatal, desencadeada por exposição a agentes anestésicos inalatórios halogenados e/ou succinilcolina. Caracteriza-se por um quadro de hipermetabolismo do músculo estriado esquelético, por hipercalcemia intracelular, com destruição completa deste, associado ao aumento do consumo de oxigênio, hipertermia, alterações cardiovasculares, rigidez muscular, acidose metabólica, falência renal e morte, caso não seja realizado o tratamento específico com o dantrolene. As manifestações clínicas clássicas são rigidez, lise muscular, acidose respiratória, aumento da temperatura e envolvimento cardíaco. Importantes fatores etiológicos são administração de succinilcolina e anestésicos inalatórios em pacientes suscetíveis, bem como calor e exercício físico. O teste de contratura muscular para exposição ao halotano-caféina, por sua vez, pode ser utilizado para diagnóstico da suscetibilidade à hipertermia maligna. Por fim, a medida preventiva mais importante é realizar boa história clínica, para antever miopatias e suscetibilidade à hipertermia maligna, de modo a pensar na utilização de outros medicamentos que não a succinilcolina e os anestésicos inalatórios.

PALAVRAS - CHAVE

Hipertermia Maligna; Revisão da literatura; Succinilcolina.

ABSTRACT

Malignant hyperthermia (MH) is a rare, but potentially fatal, autosomal dominant pharmacogenetic disease, triggered by exposure to halogenated inhalational anesthetics and / or succinylcholine. It is characterized by a skeletal striated muscle hypermetabolism, with intracellular hypercalcemia, with complete destruction of it, associated with increased oxygen consumption, hyperthermia, cardiovascular alterations, muscular rigidity, metabolic acidosis, renal failure and death, if not performed specific treatment with dantrolene. The classic clinical manifestations are stiffness, muscle lysis, respiratory acidosis, increased temperature and cardiac involvement. Important etiological factors are administration of succinylcholine and inhalational anesthetics in susceptible patients, as well as heat and exercise. The caffeine and halothane contracture test, in turn, can be used to diagnose susceptibility to malignant hyperthermia. Finally, the most important preventive measure is to have a good clinical history to learn about myopathies and susceptibility to malignant hyperthermia, so as to consider the use of drugs other than succinylcholine and inhalational anesthetics.

KEY WORDS

Malignant Hyperthermia; literature review: Succinylcholine.

1. INTRODUÇÃO

A hipertermia maligna (HM) é uma desordem farmacogenética potencialmente fatal. Durante uma crise de HM, os anestésicos inalatórios, os relaxantes musculares despolarizantes (succinilcolina) ou uma atividade física extrema em ambientes quentes são os gatilhos para desencadear um imenso acúmulo de cálcio (Ca^{2+}) no mioplasma, o que leva a uma aceleração do metabolismo e atividade contrátil do músculo esquelético. Sendo assim caracteriza-se por um estado hipermetabólico com hipercarbia, taquicardia, hipertermia, rigidez muscular, rabdomiólise, acidose mista, instabilidade hemodinâmica e insuficiência de múltiplos órgãos, que pode ser fatal se não reconhecida e tratada precocemente.

2. METODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos seguintes bancos de dados em ciências da saúde: Scielo, Medline/PubMed e Lilacs. Nessa base os termos utilizados para a estratégia de busca foram: “hipertermia maligna”, “revisão da literatura”, “succinilcolina” e “anestésicos inalatórios”. Foram incluídos nesta revisão artigos em inglês e português publicados entre 1960 a 2020, cujo método fosse ensaio clínico randomizado, revisão de literatura, metanálise ou revisão sistemática. Por fim, a pesquisa bibliográfica foi realizada entre 22 de junho e 10 de novembro de 2020.

3. EPIDEMIOLOGIA

A taxa de incidência da HM é variável: de 1:10.000 em crianças até 1:50.000-250.000 adultos submetidos à anestesia geral, sendo mais comum no sexo masculino e mais rara em idosos e lactentes (média de idade = 18,3 anos). Essa grande variação nas taxas de incidência pode estar relacionada à diversidade geográfica, aos diferentes métodos diagnósticos utilizados ou mesmo à subnotificação dos casos. Na América do Norte há relatos de que a incidência pode chegar a 1:3.000 procedimentos cirúrgicos e, no Brasil, é estimada em 1:50.000 casos. A prevalência real é difícil de se definir, pela existência de indivíduos com ausência de sintomas ou com apenas reações leves, dada a penetrância variável do traço herdado. Estima-se que as anormalidades genéticas associadas à suscetibilidade à HM giram entre 1:3.000 – 1:8.500 indivíduos, apesar de já se ter descrito na literatura que uma estimativa recente refira prevalência de 1:400 indivíduos.¹ Na década de 70, cerca de 80% dos pacientes com diagnóstico de HM evoluíam para óbito. Atualmente, nos Estados Unidos, as taxas de mortalidade por HM variam entre 1,4 e 22%, mesmo com todo o tratamento disponível. Contudo, há uma tendência à redução dessa taxa, tendo em vista a constante qualificação das equipes multiprofissionais nos centros cirúrgicos, o reconhecimento precoce dos sinais de crise e o início rápido do tratamento adequado. Além de saber a incidência e prevalência da HM, é preciso ter o conhecimento de que o evento de HM não ocorre necessariamente toda vez que um indivíduo suscetível é exposto a um agente anestésico desencadeante. Aproximadamente metade dos pacientes que desenvolvem a HM tiveram uma ou duas exposições anteriores a agentes desencadeantes sem intercorrências clínicas. Em um caso confirmado relatado à Associação de Hipertermia Maligna dos Estados Unidos (MHAUS), o paciente havia sido submetido a aproximadamente 30 anestésicos gerais antes do desenvolvimento do episódio de HM.

4. ETIOLOGIA

Tem sido claramente visto que os indivíduos susceptíveis à HM apresentam uma desordem do músculo esquelético relacionada com uma liberação descontrolada de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. Dois genes são conhecidos relacionados com a susceptibilidade à HM e pelo menos mais quatro estão em processo de identificação positiva. A HM é desencadeada em indivíduos geneticamente suscetíveis após exposição a um ou mais agentes desencadeantes. Dentre esses agentes, sabe-se que são mais comumente um bloqueador neuromuscular (succinilcolina) ou anestésico inalatório (sevoflurano, halotano, desflurano, enflurano, etc.). Além dos fármacos, mais raramente fatores como calor e exercício também podem desencadear a HM. Por fim, foi relatado também que a HM pode ocorrer durante cirurgia com a utilização de circulação extracorpórea.

5. FISIOPATOLOGIA

Em condições normais, os níveis de Ca^{2+} no mioplasma são controlados pelo RyR1, pelo DHPR e pelo sistema Ca^{2+} -adenosina trifosfatase (Ca^{2+} -ATPase). Na crise de HM há uma intensa alteração na homeostasia do Ca^{2+} , na qual a hiperativação do RyR1 provoca um aumento na concentração de Ca^{2+} citoplasmática, o que resulta na ativação sustentada da contração muscular. Às vezes, o primeiro sintoma pode ser a presença de um espasmo do músculo masseter. Esse sinal é considerado por muitos autores como um sinal de suspeita da síndrome. Os processos de contração muscular e de reabsorção desse excesso de Ca^{2+} consomem grandes quantidades de ATP e geram um excesso de calor (hipertermia), que é a marca da doença. O esgotamento dos estoques de ATP resulta no rompimento da membrana do músculo esquelético e há um extravasamento dos constituintes celulares, que incluem potássio, creatina, fosfatos e mioglobina. Afirma-se, entretanto que não foram devidamente definidos pela literatura os mecanismos específicos pelos quais os agentes anestésicos interagem com os receptores anormais de rianodina, desencadeando uma crise de HM. Porém, essa dinâmica parece envolver desregulação do transporte de cálcio através do receptor de rianodina induzida por magnésio. Além disso, já foi demonstrado que, em um modelo experimental de susceptibilidade ao MH, há uma abertura prolongada do canal de rianodina (RYR1). Um aumento potencial no consumo de oxigênio por meio da glicólise e do metabolismo aeróbico descontrolados leva a hipóxia celular, acidose láctica progressiva e excesso de geração de dióxido de carbono. Assim, o sinal inicial mais comum da hipertermia maligna aguda é um aumento inexplicável nos valores da capnografia (EtCO_2), método que avalia o gradiente de CO_2 presente na expiração, na qual o excesso de CO_2 expirado não diminui facilmente com a ventilação aumentada em minutos. Essa elevação do EtCO_2 está associada à presença de taquicardia (por causa da estimulação simpática pela acidose). Esse estado hipermetabólico gera calor e leva à hipoxemia, acidose metabólica, rabdomiólise (destruição e lise das células musculares) e a um rápido aumento na temperatura corporal, que pode ser fatal se não reconhecido e tratado precocemente.

6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da HM é baseado nas apresentações clínicas e laboratoriais. A HM pode manifestar-se imediatamente após a exposição aos agentes desencadeantes ou mesmo algumas horas após a interrupção da sua administração. Sem essa exposição prévia, normalmente é impossível identificar um paciente susceptível, o que torna o diagnóstico clínico bastante difícil. As crises são classificadas conforme sua apresentação clínica e os sintomas podem variar de acordo com a intensidade da crise, da forma fulminante a quadros abortivos (Tabela I). As manifestações iniciais mais frequentes estão listadas na Tabela II. Ainda que inespecíficas, tais manifestações iniciais associadas à exposição a agentes desencadeantes, na ausência de outra causa aparente, serão suficientes para estabelecer um diagnóstico preliminar de HM e conduzir imediatamente ao tratamento. A HM

poderá evoluir rapidamente, o que acarreta o aparecimento de mais manifestações clínicas e laboratoriais (Tabela II). Entre 12 e 24 horas do início da crise, observa-se o pico dos níveis plasmáticos da enzima creatinoquinase (CPK). A confirmação da suscetibilidade dependerá do resultado do teste de contratura ao halotano e à cafeína (TCHC), indicado apenas depois de três meses decorridos da crise.

Tabela I: Classificação das Crises de Hipertermia Maligna

Fulminante clássica: potencialmente fatal; múltiplas manifestações metabólicas e musculares.	Fulminante
Moderada: manifestações metabólicas e musculares sem a gravidade da forma fulminante.	Abortivas
Leve: discretas alterações metabólicas, sem manifestações musculares.	Espasmo de masseter
Rigidez de masseter com evidências de lesão muscular (p. ex., elevação da creatinoquinase sérica e mioglobínúria).	
Rigidez de masseter associada a alterações metabólicas (p. ex., elevação da temperatura, arritmias cardíacas).	
Rigidez de masseter isolada.	
Morte súbita ou parada cardíaca inexplicadas durante anestesia.	Atípicas
Outras: febre pós-operatória, rabdomiólise, insuficiência renal, antecedentes familiares suspeitos.	

Adaptado de Amaral e col. ³⁵.

Tabela II: Manifestações Clínicas das Crises de Hipertermia Maligna

Clínicas	Laboratoriais
Inicial	
Taquicardia	Hipercapnia (acidose respiratória)
Elevação progressiva do CO ₂ exalado	Acidose metabólica
Taquipnéia	Hiperlactidemia
Rigidez muscular localizada (incluindo rigidez de masseter)	Hipercalemia
Cianose	Dessaturação venosa central
Arritmias	
Hipertermia	
Sudorese profusa	
Tardia	
Febre acima de 40°C	Mioglobinemia
Cianose	Elevação da creatinoquinase plasmática
Má perfusão cutânea	Elevação da creatininemia
Instabilidade pressórica	Coagulação intravascular disseminada
Rigidez muscular generalizada	

Adaptado de Amaral e col. ³⁵.

7. TRATAMENTO

O protocolo de tratamento da hipertermia maligna, internacionalmente recomendado, é baseado na interrupção da exposição aos agentes desencadeantes, administração de medicamento específico (dantroleno) e medidas de apoio ou destinadas à prevenção de complicações associadas, como, substituição do circuito de anestesia por outro não contaminado por agente anestésico; Hiperventilação do paciente com O₂ 100%; Resfriamento externo e, se necessário, interno; Correção da acidose metabólica; Redução da hipercalemia; Correção das arritmias cardíacas; Manutenção da diurese. Em relação à farmacoterapia, o dantroleno sódico é o único medicamento específico. Esse medicamento tem sido usado desde 1975, porém hoje seu uso clínico é restrito a hipertermia maligna. O dantroleno bloqueia os RyRs, atua diretamente sobre as isoformas RyR1 e RyR3, reduz a ativação do canal pela calmodulina e diminui a sensibilidade do canal ao Ca²⁺. O RyR2 não é bloqueado pelo dantroleno, o

que explica o fato do medicamento não ter efeito ionotrópico negativo sobre o coração. É preciso utilizar uma dose inicial de 2,5 mg/kg IV, a ser repetida a cada 10 a 15 minutos até que a acidose, hiperpirexia e rigidez muscular sejam resolvidas. Depois disso, deve ser continuado na dose de 1 mg/kg a cada 4 a 8 horas por 24 a 48 horas. Importante ressaltar que a dose máxima recomendada é de 10 mg/kg⁴⁵. Se os sintomas não se resolverem com o dantrolene, outros possíveis diagnósticos diferenciais para HM como sepse, hemorragia intracraniana e síndrome neuroléptica maligna devem ser descartados. A terapia de apoio inclui resfriamento corporal, administração de bicarbonato de sódio para tratar a acidose, beta-bloqueadores ou lidocaína em caso de persistência das arritmias cardíacas e furosemida e infusão de glicose-insulina no caso de hipercalemia, hipercalcemia e mioglobinúria. Assim, o diagnóstico precoce gera um tratamento bem-sucedido na maioria dos pacientes.

8. COMPLICAÇÕES

Disfunção cardíaca, edema pulmonar, insuficiência renal, coma, coagulação intravascular disseminada, disfunção hepática, síndrome compartimental e intubação prolongada, incluem as complicações da hipotermia maligna.

9. PROGNOSTICO

Antes da aprovação do dantrolene pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA no final dos anos 70 para uso no tratamento da HM, a mortalidade de uma reação aguda à HM era superior a 70%. Atualmente, a mortalidade da HM é inferior a 5%.

10. CONCLUSÃO

Assim, dada a gravidade do quadro de HM, que acomete principalmente indivíduos jovens e previamente hígidos, faz-se imperiosa a avaliação pré- -anestésica do paciente, com o fito de investigar antecedentes pessoais e familiares que possam estar relacionados à suscetibilidade ao desenvolvimento de HM. Além disso, ao se realizar uma anestesia geral, deve-se ter em mente a importância da monitorização que permita a identificação precoce diante de uma crise de HM, ou seja, uso de halogenados e/ ou succinilcolina inevitavelmente obriga ao uso contínuo da capnografia e termometria ao longo de todo o procedimento. É importante reforçar que onde se realiza anestesia geral deve ter disponível o dantrolene, para que, durante uma eventual necessidade, a droga possa ser usada de maneira imediata. Assim, tomando-se as precauções devidas, as cirurgias podem ser realizadas de maneira segura, sem risco de complicações para os pacientes e com tranquilidade para os cirurgiões e anestesiológicos.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Corvetto MA, Heider RM, Cavallieri SB. **Hipertermia maligna: ¿cómo estar preparados?** Rev Chil Cir. 2013 Jun; 65(3):279-84.

Amaral JLG. **Hipertermia Maligna Anestésica**. Rev Neurociênc. 2005 Jul/Set; 13(3):39-46.

Uchoa RB, Fernandes CR. **Rabdomiólise induzida por exercício e risco de hipertermia maligna: relato de caso**. Rev Bras Anestesiol. 2003 Jan/Fev; 53(1):63-8.

Sousa CS, Diniz TRZ, Cunha ALSM. **Malignant hyperthermia: proposing a care protocol for surgical centers.** Rev Enferm UFPE. 2013; 7(11):6714-8. [citado em 22 dez. 2016]. Disponível em: http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/4878/pdf_4061.

Correia ACC, Silva PCB, Silva BA. **Hipertermia Maligna: aspectos moleculares e clínicos.** Rev Bras Anesthesiol. 2012 Nov/Dez; 62(6):820-37.

Denborough MA, Forster JFA, Lovell RRH, Maplestone PA, Villiers JD. **Anaesthetic deaths in a family.** Br J Anaesth. 1962 Jun; 34:395-6.

Elias GM, Venegas AR. **Hipertermia maligna.** Acta Pediatr Méx. 1996 Ene/Feb; 17(1):45-8.

Lugo VW, Corral RC, León JC, Flores JCC. **Spinal ropivacaine in safe in malignant hyperthermia: a case report.** Anest Méx. 2004 Oct/Dic; 16(4):227-30.

Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, WeiBhorn R, Wappler F. Dantrolene – **A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments.** Anaesthesia. 2004 Apr; 59(4):364-73.

Cardona LP, Caus PC, Fuenmayor EB, Talaverón JML. **Dantroleno intravenoso en hipertermia maligna y síndrome neuroleptico maligno: protocolo de utilizacion. Póster** presentado en el XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 1994 Oct; Palma de Mallorca, Espanha. Farm Hosp. 1995 Dic; 19(2):95-8. 26. Kobayashi S, Bannister ML, Gangopadhyay JP, Hamada T, Parness J, Ikemoto N. Dantrolene stabilizes domain interactions within the ryanodine receptor. J Biol Chem. 2005 Feb; 280(8):6580-7.

Larard DG, Rice CP, Robinson R, Spencer RW, Westhead RA. **Malignant hyperthermia: a study of an affected family.** Br J Anaesth. 1972 Jan; 44:93-6

Mathur PR, Rundia M, Jain N, Mathur V. **Malignant hyperthermia in a 6-month-old infant.** Saudi J Anaesth. 2016 Jul/Sep; 10(3):353-5.

Silva HCA, Almeida CS, Brandão JCM, Silva CAN, Lorenzo MEP, Ferreira CBND, et al. **Hipertermia maligna no Brasil: análise da atividade do hotline** em 2009. Rev Bras Anesthesiol. 2013 Jan/Fev; 63(1):13-26

Simões CM, Koishi GN, Rozatti M, Amaral JLG. **Estamos preparados para diagnosticar e conduzir um episódio de hipertermia maligna?** Rev Bras Anesthesiol. 2003 Mar/Abr; 53(2):248-57

Vasconcelos JVRM, Suguia FH, Cardoso AR, Bozola AR. **Hipertermia maligna em paciente submetida à correção de gigantomastia: relato de caso.** Rev Bras Cir Plást. 2007 Mai; 22(2):126-30

Larach MG, Brandom BW, Allen GC, et al. **Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States.** Anesth Analg. 2014;119:1359.

Larach MG, Simon LJ, Allen GC. **Safety and efficacy of dantrolene sodium for the treatment of malignant hyperthermia events.** In Anesthesiology. 2001;79:1079

Joshi GP, Desai MS, Gayer S, et al. **Succinylcholine for Emergency Airway Rescue in Class B Ambulatory Facilities.** Anesth Analg. 2017;124:1447–1449.

Nelson TE. **Porcine malignant hyperthermia: critical temperatures for in vivo and in vitro responses.** **Anesthesiology.** 1990;73:449–54.