

LEONARDO CARVALHO BALTAR FERNANDES
PEDRO HENRIQUE MOREIRA TOLEDO
TARCISIO GUIMARÃES SILVA OLIVEIRA

**HIPERTERMIA MALIGNA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E DISCUSSÃO
TERAPÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.
Orientador: Afonso Marcos Vescovi

VITÓRIA
2013

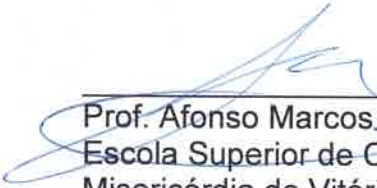
LEONARDO CARVALHO BALTAR FERNANDES
PEDRO HENRIQUE MOREIRA TOLEDO
TARCISIO GUIMARÃES SILVA OLIVEIRA

**HIPERTERMIA MALIGNA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E DISCUSSÃO
TERAPÊUTICA**

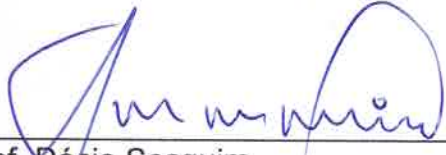
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 28 de NOVEMBRO de 20 13

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Afonso Marcos Vescovi
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador



Prof. Décio Sesquim
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Médico residente Heitor Spagnol dos Santos
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória - HSCMV

Agradecemos a Deus, por tudo que nos proporcionou na vida. Aos nossos pais, aos quais amamos muito, pelo exemplo de vida e por não medirem esforços para nos ajudar. Agradecemos também aos nossos professores e orientador, pela transmissão de conhecimentos, os quais foram fundamentais para realização deste trabalho.

"O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas incríveis."

José de Alencar

RESUMO

A hipertermia maligna consiste numa afecção autossômica dominante, caracterizada por uma resposta hipermetabólica dos músculos esqueléticos aos anestésicos voláteis e à succinilcolina. É uma síndrome grave e muito pouco conhecida pela classe médica, que leva o paciente a morte em 80% dos casos, quando não tratada prontamente. No compartimento intracelular, observa-se a liberação de cálcio através de canais do retículo sarcoplasmático juncional, desencadeando assim o processo de excitação-contração da musculatura esquelética. O exame padrão-ouro é o teste de contração cafeína-halotano em biópsia muscular, disponível apenas em poucos laboratórios brasileiros. O tratamento preconizado é a terapia com dantrolene intravenoso e medidas de suporte durante a crise, que promove uma grande diminuição da mortalidade. Com a finalidade de conhecer as bases fisiopatológicas, diagnóstico e tratamento desta síndrome, realizamos uma revisão da literatura disponível.

Palavras-chave: Hipertermia Maligna; Halotano; Músculo Esquelético; Succinilcolina.

ABSTRACT

Malignant Hyperthermia consists in an autosomal disorder, characterized by a hypermetabolic response of skeletal muscles to volatile anesthetics and succinylcholine. It is a severe syndrome and little known by the medical class that induces death in 80% of the cases, if untreated promptly. In the intracellular compartment, it is observed the release of calcium by the sarcoplasmic reticulum, triggering a skeletal muscle excitation-contraction process. The gold-standard diagnostic test is Caffeine Halothane Contracture Test, realized in a muscular biopsy, available in few Brazilian laboratories. The recommended treatment uses intravenous dantrolene and supportive measures during the crisis. With the objective to know the pathophysiological bases, diagnosis and treatment of this syndrome, we conducted a review of the available literature.

Keywords: Malignant Hyperthermia; halothane; skeletal muscle; succinylcholine.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Substâncias desencadeadoras da HM	18
Tabela 2 - Manifestações das crises de Hipertermia Maligna.....	20
Tabela 3 – Padrões de apresentações clínicas em 196 eventos de Hipertermia Maligna.	21
Tabela 4 – Ordem de aparecimento de sinais clínicos entre 255 eventos de Hipertermia Maligna.....	23
Tabela 5: Indicadores Clínicos Utilizados na Determinação da Graduação de Susceptibilidade à Hipertermia Maligna	26
Tabela 6: Escala de graduação clínica	27
Tabela 7: Comparação entre as características e manejo da síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica e hipertermia maligna.	31
Tabela 8: Anestésicos bem tolerados por pacientes susceptíveis à HM	35

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 GERAL.....	12
2.2 ESPECÍFICOS.....	12
3 JUSTIFICATIVA	13
4 MÉTODOS	14
5 EPIDEMIOLOGIA	15
6 FISIOPATOLOGIA	17
7 CLÍNICA	20
7.1 FORMA FULMINANTE	24
7.2 FORMA FRUSTRA OU ABORTIVA.....	24
7.3 ESPASMO DE MASSETER.....	24
7.4 FORMAS ATÍPICAS	25
8 DIAGNÓSTICO	26
8.1 ESCALA DE GRADUAÇÃO CLÍNICA.....	26
8.2 DOSAGEM DE CPK EM REPOUSO	28
8.3 TESTES DE CONTRATURA MUSCULAR IN VITRO.....	28
8.4 DIAGNÓSTICO GENÉTICO DA HM.....	29
8.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	30
8.5.1 Síndrome neuroléptica maligna.....	30
8.5.2 Síndrome serotoninérgica.....	30
9 TRATAMENTO	32
9.1 CONDUTA NA CRISE	32
9.2 ANESTESIA EM PACIENTES SUSCEPTÍVEIS	34
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1 INTRODUÇÃO

Em 1960, foi relatado por Denborough e Lovell o caso de um jovem anestesiado com halotano, o qual veio a apresentar taquicardia, sudorese, cianose e hipertermia, quadro que foi descrito como Hipertermia Maligna (HM) (DENBOROUGH, 1960). Essa síndrome caracteriza-se pelo desenvolvimento de resposta hipermetabólica após exposição à succinilcolina e/ou aos anestésicos voláteis, como halotano, isoflurano, desflurano e sevoflurano em pacientes geneticamente susceptíveis (DENBOROUGH, 1998).

A predisposição ao desenvolvimento da HM está ligada a alteração genética autossômica dominante do cromossomo 19, em aproximadamente seis genes. Essas mutações estão associadas à uma disfunção do funcionamento dos receptores de rianodina presentes nas células musculares esqueléticas. Como consequência, há menor recaptção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático e aumento de cálcio no citosol, o que leva a manutenção da contração muscular (SILVA, 2000).

Observou-se ao longo dos anos, redução gradual da taxa de mortalidade após a ocorrência das crises de HM. Em 1965, a taxa era superior a 76%, passando a 28% em 1979 e próximo a 10% em 1996, nos Estados Unidos da América (EUA) e Dinamarca (CANÇADO; LEITÃO, 1996). Este declínio da mortalidade reflete o aumento dos diagnósticos precoces pela monitorização do paciente durante o ato cirúrgico e ao emprego do dantrolene sódico na terapia, um relaxante muscular que foi desenvolvido no ano de 1967 (CORREIA, 2012).

Atualmente, não existe nenhum teste de screening que possa ser utilizado na população geral. O teste diagnóstico padrão ouro disponível é o de contratura halotano-cafeína, seu emprego deve ser indicado em pacientes com história familiar de HM ou quando apresentara uma reação suspeita em um ato anestésico (LARACH, 1994).

O sinal mais precoce de HM é a elevação da $ETCO_2$, que pode ser acompanhada de taquipnéia, taquicardia, rigidez mandibular, acidose metabólica e destruição muscular (ESCOBAR, 2011). A hipertermia é um achado tardio em vários casos (LARACH, 2010).

Em caso de suspeita da ocorrência de uma crise, é fundamental que seja instituído o tratamento prontamente, que deve ser iniciado com a retirada do agente desencadeador. Medidas de suporte, tais como ventilação e controle de temperatura, da acidose metabólica, do débito urinário e das arritmias cardíacas são importantes. Como terapêutica específica, emprega-se o dantrolene sódico, medicamento com comprovada eficácia no tratamento da síndrome (CANÇADO; LEITÃO, 1996).

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Revisar os aspectos relacionados à Hipertermia Maligna Anestésica.

2.2 ESPECÍFICOS

Mencionar o histórico da patologia;

Comparar a incidência da síndrome em publicações médicas disponíveis;

Descrever a fisiopatologia da doença;

Descrever os achados clínicos encontrados na síndrome;

Descrever os métodos diagnósticos disponíveis;

Detalhar a conduta a ser tomada pelo médico frente a esta doença.

3 JUSTIFICATIVA

A HM é uma afecção hereditária latente, que ocorre por uma resposta hipermetabólica diante do uso de anestésicos voláteis. A literatura internacional estima que ocorra um caso a cada 50.000 anestésias em adultos e um caso a cada 15.000 anestésias em crianças.

Estudo realizado em todo o Brasil se propôs a avaliar o conhecimento dos membros da Sociedade Brasileira de Anestesiologia relativos ao diagnóstico e tratamento da HM, através de questionário enviado a 6.164 anestesilogistas. Somente 10,4% dos questionários enviados foram respondidos, este limitado sugere que ainda existe longo caminho a percorrer antes que se alcance plena consciência da importância deste grave problema (SIMÕES, 2003).

4 MÉTODOS

Foi realizada pesquisa eletrônica nas bases de dados LILACS, SCIELO e PUBMED, na busca de artigos completos com informações sobre epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da hipertermia maligna.

Foram testadas as seguintes palavras para pesquisa bibliográfica: hipertermia maligna, hipertermia maligna anestésica, síndrome de hipertermia maligna, malignant hyperthermia, malignant hyperthermia syndrome.

5 EPIDEMIOLOGIA

A real prevalência da HM é de difícil mensuração, tendo em vista que alguns indivíduos podem apresentar quadros leves, não sendo então identificados como portadores de síndrome (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012). Isso se deve em parte ao fato desta canaliculopatia ser uma doença de penetrância incompleta e expressão variável (ESCOBAR, 2011).

Estima-se que a prevalência de casos de HM varie de 1:10.000 a 1:220.000, sendo que cerca de 50% dos casos seja em pacientes infantis. Ainda é sabido que há uma maior probabilidade da ocorrência de casos em indivíduos do sexo masculino, e que há expressiva variação no número de casos de acordo com a região geográfica em questão (BANDSCHAPP; GIRARD, 2012).

Em certas populações homocigotas ou com mutações heterocigotas da Polônia e França a prevalência pode ser tão alta quanto 1:2000-3000, em contrapartida, no estado de Nova York a prevalência estimada foi de 1:100.000 exposições a anestésicos entre os anos de 2001-2005 (DIRKSEN, et al, 2011).

Em relação à mortalidade associada a HM, estima-se que seja responsável por aproximadamente 0.0082/100000 procedimentos cirúrgicos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), compreendendo cerca de 1% das todas as mortes relacionadas à anestesia (DIRKSEN, et al, 2011).

Embora a taxa de mortalidade seja baixa, a morbidade associada a um quadro de HM é considerável. Laralt et al. encontraram taxas de 34,8% em 181 casos registrados pelo Serviço Norte-Americano de HM, sendo os mais comuns alteração do nível de consciência, disfunção cardíaca, edema agudo de pulmão, disfunção renal, coagulação intravascular disseminada e disfunção hepática (DIRKSEN, et al, 2011).

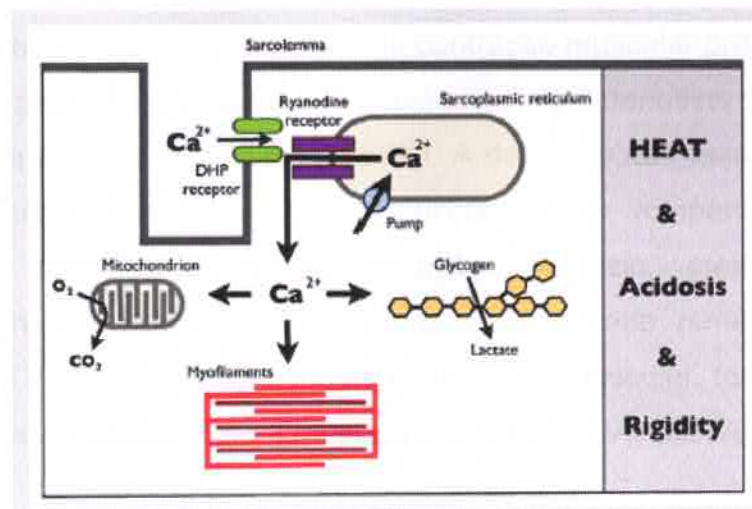
No Brasil, o primeiro caso que se tem registro ocorreu em 1975, durante procedimento cirúrgico em que se utilizou halotano, porém desde então não há dados sobre a real incidência da doença no país. (SILVA, et al, 2009)

6 FISIOPATOLOGIA

Nas células musculares esqueléticas, o controle da liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático para o mioplasma, com a finalidade de controlar a contração muscular, ocorre de maneira complexa, através da transformação de estímulo elétrico em estímulo químico, processo denominado acoplamento excitação-contração (EC). Sabe-se que nesse mecanismo está envolvido a interação de receptores diidropiridínicos (DHPRs) e dos receptores de rianodina (RyRs) (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

O DHPR é um canal de cálcio tipo L, encontrado nos túbulos T do sarcolema, cuja finalidade é reconhecer o estímulo elétrico de despolarização da membrana. Este reconhecimento é seguido de mudança na sua conformação espacial, que é então reconhecido pelo RyR, que agora ativado libera Ca^{2+} dos estoques intracelulares, em especial do retículo sarcoplasmático, para o citosol da célula muscular (figura 1) (DIRKSEN et al, 2011)

Figura 1- Representação esquemática do mecanismo de EC e elementos chave da fisiopatologia da HM.



Fonte: Bandschapp, O; Girard, T. (2012, p.3)

Em mamíferos, são encontradas três isoformas de RyRs, a saber: RyR1, presente na musculatura esquelética, RyR2, presente na musculatura cardíaca, e por fim, RyR3, presente em muitos outros tecidos, principalmente diafragma e cérebro.

Uma elevação no consumo de oxigênio também é observada, já que há aumento na demanda de oxigênio por meio da glicólise e do metabolismo aeróbico descontrolados, piorando a hipóxia celular, que traz consigo repercussões importantes, como acidose metabólica e aumento na produção de dióxido de carbono (CO_2). Este aumento na eliminação de CO_2 registrado pelo capnógrafo costuma ser o primeiro sinal da HM (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

Tabela 2 - Manifestações das crises de Hipertermia Maligna

Clínica	Laboratorial
Tardia	
Febre acima de 40°C Cianose Má perfusão cutânea Instabilidade pressórica Rigidez muscular generalizada	Mioglobulinemia Elevação da creatinoquinase plasmática Elevação da creatininemia Coagulação intravascular disseminada
Conclusão	

Fonte: CORREIA, ACC; SILVA, BA da; SILVA, PCB. (2012, p.834)

Larach et al observaram em seu trabalho que 89 dos 268 eventos de HM analisados entre os anos de 1987 e 2006, se iniciaram em um intervalo de tempo menor que 30 minutos após a indução anestésica. Destes, seis casos ocorreram imediatamente após indução, os quais foram chamados de “casos de intervalo zero”, cinco deles apresentaram espasmo de masseter após administração de succinilcolina (LARACH et al., 2010).

Taquicardia sinusal e elevação do CO₂ expirado final (EtCO₂) são os sinais mais frequentes e precoces observados na HM. A taquicardia sinusal pode ser erroneamente interpretada como superficialização do plano anestésico. Alterações na pressão arterial não são achados precoces frequentes (KIM, 2012). A análise clínica realizada por Larach et al encontrou combinação de apresentação muscular e respiratória em 58,2% de 196 casos, sendo esta a mais comum neste estudo. A tabela 2 demonstra as frequências dos padrões de apresentação clínica encontradas (LARACH et al., 2010).

Tabela 3 – Padrões de apresentações clínicas em 196 eventos de Hipertermia Maligna.

Padrão de apresentação	Frequência	%
+ Ac. Resp. + Ac. Met. + Acometimento muscular	40	20,4
+ Ac. Resp. + Ac. Met. - Acometimento muscular	10	5,1
+ Ac. Resp. - Ac. Met. + Acometimento muscular	114	58,2
- Ac. Resp. + Ac. Met. + Acometimento muscular	1	0,5
+ Ac. Resp. - Ac. Met. - Acometimento muscular	30	15,3
- Ac. Resp. - Ac. Met. + Acometimento muscular	1	0,5

Lista de distribuição dos 196 eventos de HM dos quais os dados permitiram que fosse avaliado a presença (+) ou ausência (-) de apresentação de acidose respiratória, acidose metabólica e/ou acometimento muscular.

Ac. Resp.= Acidose Respiratória

Ac. Met. = Acidose Metabólica

Acometimento muscular= espasmo de masseter, rigidez muscular generalizada, colúria, pico de creatinoquinase > 10000 U/L ou pico de potássio >6mEq/L.

Fonte: ALLEN, GC; BRANDOM, BW; GRONERT, GA; LARACH, MG; LEHMAN, EB (2010, 502)

As alterações desencadeadas na crise de HM levam tanto à acidose metabólica quanto à acidose respiratória, devido à produção aumentada de dióxido de carbono e ácido láctico. Apesar da PaCO₂ elevada, a hipóxia pode não ser observada no início através da PaO₂ baixa. Precocemente, observa-se a elevação ETCO₂ quando se é empregada monitorização com capnógrafo. A combinação de hipercarbia, hipóxia e acidose com níveis cardiotoxicos de potássio sérico, pode precipitar sérias arritmias (CANÇADO; LEITÃO, 1996).

A hipertermia é encontrada como manifestação inicial ou proeminente da crise, porém, pode nem mesmo estar presente. Nos casos em que a hipertermia está presente, a taxa de elevação da temperatura corporal pode atingir o acréscimo de 1 a 2 °C a cada cinco minutos, chegando a picos acima de 44°C. Larach et al, observaram média de 105 minutos para que fosse atingida a temperatura máxima nas crises analisadas, porém, a margem de variação foi grande (0-880 minutos). Embora altos picos de temperatura corporal aumentem significativamente o risco de complicações relacionadas à HM, é a sua taxa de elevação que mais tem se relacionado ao prognóstico do paciente (KIM, 2012).

No âmbito do acometimento muscular, a rigidez de masseter é observada mais precocemente, podendo existir em 25% dos susceptíveis (ALLEN, 1990). Rigidez muscular generalizada é sinal tardio do início da crise. Os casos analisados por Larach et al. demonstraram um total de 79,6% de apresentação muscular nos casos de HM.

Classicamente, a rabdomiólise é um sinal tardio da HM, existem na literatura vários relatos da sua ocorrência aparentemente isolada, logo após ou 24 horas depois da anestesia (ROSENBERG et al., 2007). Resulta do rompimento da membrana celular dos miócitos, levando conteúdos intracelulares como mioglobina e creatinofosfoquinase (CPK) ao plasma. É detectada por níveis séricos de CPK ou

mioglobina elevados e mioglobinúria, tendo como consequência ao aparecimento de síndrome compartimental, insuficiência renal ou de CIVD (MCINTYRE; KOZACK, 2001).

A lesão muscular maciça pode ser evidente quando esta leva à mioglobinúria. Porém, a presença de mioglobina na urina isoladamente não é patognomônica de HM, visto que sua ocorrência já foi observada em pacientes saudáveis após a administração de succinilcolina, principalmente se associada ao halotano (CANÇADO; LEITÃO, 1996).

Tabela 4 – Ordem de aparecimento de sinais clínicos entre 255 eventos de Hipertermia Maligna

Sinal Clínico	Mediana, primeiro e terceiro quartis do número de aparecimento	Faixa do número de aparecimento	Percentual de pacientes que apresentaram o sinal	Número de pacientes que apresentaram o sinal
Espasmo de masseter	1,0 (1,0; 1,0)	1,0-4,0	26,7	68
Hipercapnia	2,0 (1,0; 2,0)	1,0- 8,0	92,2	235
Taquicardia Sinusal	2,0 (1,0;2,0)	1,0-7,0	72,9	186
Rigidez muscular generalizada	2,0 (1,0; 3,5)	1,0-6,0	40,8	104
Taquipneia	2,0 (1,0;3,0)	1,0-6,0	27,1	69
Outros	2,0 (1,0;4,0)	1,0-7,0	16,9	43
Cianose	2,0 (2,0; 4,0)	1,0-7,0	9,4	24
Manchas cutâneas	2,0 (1,0; 3,5)	1,0-7,0	6,3	16
Rápido aumento de temperatura	3,0 (3,0; 4,0)	1,0-7,0	64,7	163
Temperatura elevada	3,0 (2,0; 4,0)	1,0-8,0	52,2	133
Sudorese	4,0 (3,0; 5,0)	1,0-8,0	17,6	45
Taquicardia ventricular	4,0 (2,0; 5,0)	1,0-7,0	3,5	9
Colúria	5,0 (3,0; 5,0)	2,0-9,0	13,7	35
Fibrilação ventricular	5,5 (4,0; 8,0)	1,0-8,0	2,4	6
Hemorragia	6,0 (5,0; 6,0)	4,0-8,0	2,7	7

Listagem da ordem de aparecimento de sinais clínicos anormais durante uma crise de Hipertermia Maligna. Os sinais clínicos estão listados em ordem de ocorrência, os mais precoces estão primeiro e os tardios, por último.

Fonte: ALLEN, GC; BRANDOM, BW; GRONERT, GA; LARACH, MG; LEHMAN, EB (2010, 501)

Em 1990, Twetman propôs uma classificação clínica da HM, a qual foi dividida em quatro formas: fulminante, abortiva ou frustra, espasmo de masseter e apresentações atípicas.

7.1 FORMA FULMINANTE

Esta é a forma clássica de HM, e deve apresentar pelo menos três dos seguintes sinais: sinais cardíacos, acidose, hipercapnia, febre e rigidez (SPINDOLA, 2005).

Sua evolução para sinais clínicos tardios é extremamente rápida, havendo aparecimento precoce de contratura generalizada, acidose mista e arritmias cardíacas. A progressão da rigidez pode não só dificultar a intubação, como reduzir a complacência torácica (SPINDOLA, 2005).

As melhorias nos conhecimentos em relação à HM, o incremento da monitorização intraoperatória e a maior disponibilidade do dantrolene estão contribuindo para o desaparecimento desta forma de crise (SPINDOLA, 2005).

7.2 FORMA FRUSTRA OU ABORTIVA

Nesta apresentação, um ou mais sinais encontrados na forma fulminante estão ausentes ou atenuados. Quando o anestesista interrompe o agente inalatório no instante que se manifestam os primeiros sinais da crise, o estímulo metabólico para produção de CO₂ cessa e o quadro se reverte (SPINDOLA, 2005).

Trata-se de um quadro menos óbvio e grave, o que leva à dificuldade diagnóstica e definição de susceptibilidade para ocorrência de crises futuras (SPINDOLA, 2005).

7.3 ESPASMO DE MASSETER

Pode ser definida como relaxamento incompleto da musculatura da mandíbula, interferindo na intubação, após a administração de succinilcolina em dose adequada (SPINDOLA, 2005).

O'Flynn et al encaminharam em seu trabalho 70 pacientes com evidência de espasmo de masseter para biópsias, destes, 41 apresentaram teste de contratura halotano e cafeína positivos. A partir dos dados encontrados, justifica-se neste tipo de apresentação, a interrupção dos agentes desencadeantes, vigilância peroperatória e encaminhamento para biópsia (SPINDOLA, 2005).

7.4 FORMAS ATÍPICAS

Estas formas geram desafio diagnóstico ainda maior e podem ou não estar relacionadas ao ato anestésico (SPINDOLA, 2005).

Nas formas que se correlacionam com a anestesia, são relatados rabdomiólise peroperatória, início tardio do quadro com uso de halogenado e succinilcolina, hipotensão como primeiro sinal de HM e ausência de reação detectável após exposição ao isoflurano e succinilcolina em paciente com biópsia positiva prévia (SPINDOLA, 2005).

8 DIAGNÓSTICO

8.1 ESCALA DE GRADUAÇÃO CLÍNICA

Ao se definir a ocorrência de um episódio verdadeiro de HM, pode se estabelecer um tratamento agudo e, futuramente, se evitar o uso de agentes desencadeadores nos pacientes suscetíveis. No entanto, a HM em algumas situações torna-se uma entidade clínica enigmática, e pode haver pouca concordância no que constitui uma verdadeira crise (LARACH et al, 1994).

A fim de melhorar a previsão da susceptibilidade à HM, Larach e col. propuseram uma escala de graduação clínica da HM (GOMES; SILVA; PELUSO, 2003). A escala está representada nas tabelas 4 e 5.

Tabela 5: Indicadores Clínicos Utilizados na Determinação da Graduação de Susceptibilidade à Hipertermia Maligna

Eventos	Indicadores	Pontos
Rigidez	Rigidez muscular generalizada (na ausência de tremores devido à hipotermia, ou durante ou, imediatamente após a emergência da anestesia geral inalatória)	15
	Espasmo do masseter imediatamente após a administração de succinilcolina	15
Lise muscular	Elevação da creatina quinase > 20.000 UI após o uso de succinilcolina	15
	Elevação da creatina quinase > 10.000 UI em anestesia sem o uso de succinilcolina	15
	Coloração escura da urina no per-operatório	10
	Mioglobina na urina > 60 µg/L	5
	Mioglobina sérica > 170 µg/L	5
	Potássio sérico > 6 mEq/L (na ausência de insuficiência renal)	3

Continua na próxima página

Tabela 5: Indicadores Clínicos Utilizados na Determinação da Graduação de Susceptibilidade à Hipertermia Maligna

Eventos	Indicadores	Pontos
Acidose respiratória	PETCO ₂ > 55 mmHg com ventilação controlada adequada	15
	PaCO ₂ > 60 mmHg com ventilação controlada adequada	15
	PETCO ₂ > 60 mmHg com ventilação espontânea	15
	PaCO ₂ > 65 mmHg com ventilação espontânea	15
	Hipercapnia inapropriada (julgamento clínico)	15
	Taquipnéia inapropriada	10
Aumento da temperatura	Aumento inapropriadamente rápido da temperatura (julgamento clínico)	15
	Aumento inapropriado da temperatura > 38,8 °C no período per-operatório (julgamento clínico)	10
Envolvimento cardíaco	Taquicardia sinusal inapropriada	3
	Taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular	3
História familiar	História familiar positiva de HM em parentes de primeiro grau	15
	História familiar positiva de HM em parentes de outro grau (estes parâmetros são utilizados apenas na determinação de susceptibilidade à HM)	5
Outros indicadores	Excesso de base negativo > 8 mEq/L	10
	pH arterial < 7,25	10
	Reversão rápida da acidose metabólica e/ou respiratória com o uso venoso de dantrolene	5

Fonte: LARACH, MG et al, (1994, 775)

Tabela 6: Escala de graduação clínica

Escore de pontos	Graduação	Probabilidade
0	1	Praticamente nula
3-9	2	Improvável
10-19	3	Baixa
20-34	4	Média
35-49	5	Muito provável
>50	6	Quase certa

REGRA DA DUPLA CONTAGEM: CASO MAIS DE UM INDICADOR DE UM MESMO GRUPO ESTIVER PRESENTE, SOMENTE AQUELE QUE TIVER MAIOR PONTUAÇÃO DEVE SER CONTABILIZADO. ISSO PREVINE QUE SEJAM LEVADOS EM CONSIDERAÇÃO MAIS DE UM ACHADO CORRESPONDENTE A UM ÚNICO PROCESSO. OBSERVAÇÃO: OS INDICADORES PERTENCENTES AO GRUPO "OUTROS INDICADORES" DA TABELA 4 NÃO SEGUEM A ESTA REGRA.

Fonte: LARACH, MG et al (1994, 774)

8.2 DOSAGEM DE CPK EM REPOUSO

Na dosagem de CPK em repouso, observa-se sua elevação em 50% dos parentes de pacientes com HM anestésica. Excluindo-se exercício extenuante ou trauma muscular, esta dosagem tem valor relativo apenas em parentes de casos susceptíveis. Estas alterações são comuns e não justificam a dosagem de CPK plasmática na população em geral (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

8.3 TESTES DE CONTRATURA MUSCULAR IN VITRO

O teste de contratura muscular in vitro após exposição ao Halotano- Cafeína é o método padrão para confirmação do diagnóstico de HM. Mesmo nos quadros clássicos a confirmação se faz necessária, pois os familiares serão investigados a partir deste caso índice (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

Neste teste, um fragmento de biópsia muscular é analisado por meio de eletrodos, quanto ao grau de contração muscular. O músculo é então exposto a uma dose única ou crescente de cafeína e halotano. O diagnóstico é considerado positivo quando há uma contração $\geq 0,5$ g para o halotano a 3% e $\geq 0,3$ g para 2 mMol de cafeína (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

De acordo com os resultados encontrados no teste, é possível discriminar como pacientes susceptíveis (MHS) quando a resposta é anormal tanto para o halotano como para a cafeína; normais (MHN) quando a resposta é normal tanto ao halotano como à cafeína; e equívocos (MHE) quando a resposta é anormal para o halotano ou para a cafeína. Pacientes diagnosticados como e MHE ou MHS, recebem o mesmo tratamento (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

Os dois protocolos mais utilizados neste teste realizam exposição do músculo esquelético ao halotano e à cafeína de forma separada, são. O protocolo do Grupo Norte Americano de HM também permite um teste combinado de halotano-cafeína, no entanto, ele vem sendo abandonado devido à alta incidência de resultados falso-positivos (HOPKINS, 2000). O protocolo do Grupo Europeu de HM apresenta de

99% de sensibilidade, enquanto o norte americano possui 92 a 95%. Em relação à especificidade, o protocolo americano apresenta valores entre 53 a 78%, já o europeu, 93,6% (GOMES; SILVA; PELUSO, 2003).

No Brasil, tanto o Centro de Biópsia Muscular da Universidade Federal do Rio de Janeiro como o Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) usam o protocolo americano para o diagnóstico de HM (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

A carência de especificidade que ambos os protocolos utilizados neste teste oferecem, demonstra a importância de estudos genéticos acurados em HM. Outra estratégia seguida para aumento da acurácia dos testes de contração muscular *in vitro*, é a utilização de outras substâncias que possuem capacidade de distinguir uma contração muscular normal, daquela demonstrada nas células de pacientes susceptíveis à HM. A rianodina e o 4-cloro-m-cresol são substâncias que têm demonstrado real potencial neste objetivo (HOPKINS, 2000).

8.4 DIAGNÓSTICO GENÉTICO DA HM

A complexidade dos mecanismos genéticos que determinam a HM, impede que exista na atualidade um teste diagnóstico baseado na análise do DNA do paciente (HOPKINS, 2000). Existem muitas mutações genéticas que podem ser responsáveis pelas diferentes formas da síndrome (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

Ao se desenvolver um teste genético preciso, uma vez identificada a mutação genética em um caso de HM, será possível procurá-la nos membros de sua família, a partir de uma amostra de sangue (CORREIA; SILVA; SILVA, 2012).

8.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

8.5.1 Síndrome neuroléptica maligna

Consiste em uma reação abrupta ao tratamento com drogas antidopaminérgicas. Geralmente, os agentes causadores envolvidos são os neurolépticos clássicos, porém os agentes atípicos também têm sido implicados na ocorrência da síndrome (MUNHOZ, 2012).

Tipicamente, os sintomas começam nas primeiras duas semanas de tratamento ou aumento de dose. O risco de ocorrência da Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) aumenta com o uso repentino de doses altas das medicações envolvidas, uso de formulações de depósito, associação com Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e história prévia da doença (MUNHOZ, 2012).

Os critérios diagnósticos incluem a tétrede: hipertermia, rigidez, alteração do status mental e disautonomia. Sintomas associados como tremor, distonia, Coréia, mioclonia, convulsões e hiporreflexia podem ser encontrados. A SNM também está envolvida no aparecimento de aumento de CK sérica ($>1000\text{UI/L}$), rabdomiólise com mioglobinúria e disfunção renal, hepática e de coagulação (MUNHOZ, 2012).

8.5.2 Síndrome serotoninérgica

A síndrome serotoninérgica (SS) é uma desordem potencialmente fatal, frequentemente causada pela combinação de dois ou mais agentes que aumentam a concentração sérica ou atividade de serotonina. Os agentes implicados são (ISRS), antidepressivos tricíclicos, anfetamina, cocaína, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), risperidona, lítio e sumatriptano (MUNHOZ, 2012).

Vários achados comumente relacionados à SS são descritos, entre eles estão estado mental alterado, tremor, mioclonia, rigidez muscular, hipertermia, convulsões, acidose metabólica, rabdomiólise, coagulopatia e alteração nas funções renal e hepática (MUNHOZ, 2012).

Tabela 7: Comparação entre as características e manejo da síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica e hipertermia maligna.

	SNM	SS	HM
Idade/sexo	Homens jovens	Sem grupo de maior risco	Crianças e adultos jovens
Febre	++	++	+++
Confusão	+++	+++	+
Disautonomia	+++	+++	+++
Alterações motoras	Tremor, rigidez	Mioclonia, hiperreflexia	Rigidez
Diaforese	++	++	+++
Aumento de CK	+++	++	+++
Acidose metabólica	+	+	++
Agentes desencadeadores	Antipsicóticos clássicos e atípicos, antieméticos, levodopa	ISRS, IMAO, inibidores da serotonina-norepinefrina, antidepressivos tricíclicos	Anestésicos voláteis e succinilcolina
Tratamento farmacológico	Bromocriptina, amantadina, dantrolene, eletroconvulsoterapia	Metilsergida, ciproptadina	Dantrolene, azumolene
Crítérios diagnósticos	Levenson JL, 1985	Dunkley EJ, 2003	Larach MG, 1994

Fonte: MUNHOZ, RP et al (2012, 458)

9 TRATAMENTO

9.1 CONDUTA NA CRISE

Crises de HM são raras e o aumento na utilização de anestesia venosa total sem uso de agentes desencadeadores as tornaria um episódio ainda mais raro. No entanto, relatos recentes demonstram que a frequência da HM vem aumentando, e apesar disso, o dantrolene, pedra angular do tratamento, ainda é muito caro e indisponível em muitos lugares. A sobrevivência de uma crise de HM é altamente dependente do reconhecimento precoce e ação imediata, o tratamento deve ser iniciado assim que houver suspeita clínica (GLAHN, 2010).

O tratamento imediato consiste na suspensão de todos os agentes de gatilho que estiverem sendo usados, seguido de hiperventilação utilizando volume minuto de duas a três vezes o valor habitual com 100% de O₂ em alto fluxo. Deve-se ainda declarar emergência e pedir ajuda, alterar a anestesia para venosa total, descartando o uso de agentes deflagradores de HM. Há necessidade que o cirurgião seja informado e seja solicitado interrupção do ato cirúrgico (GLAHN, 2010).

O tratamento específico com dantrolene é feito na dose de 2 mg/kg intravenoso, diluindo cada ampola de 20 mg em 60 ml de água estéril. As infusões de dantrolene devem ser feitas *in bolus*, em acessos venosos calibrosos e repetidas até a estabilização cardiorespiratória, a dose necessária pode ultrapassar 10 mg/kg (GLAHN, 2010). Larach (2010), observou o uso de 3,0 a 10,0 mg/kg de dantrolene por paciente em um estudo de 229 casos.

O monitoramento do paciente é fundamental para avaliar a evolução do quadro, Wappler (2010) e Glahn (2010) preconizam a monitorização anestésica de rotina com eletrocardiograma, capnografia, pressão arterial e oximetria de pulso, além da medição da temperatura central e colocação de acessos venosos calibrosos. Deve-se ainda dosar potássio sérico, CPK, gasometria arterial, mioglobina e glicose.

A inserção de cateter venoso e arterial central e sondagem vesical deve ser considerada. Glahn (2010) indica ainda obter função renal, hepática e coagulograma, verificar se há sinais de síndrome compartimental e monitorização mínima de 24 horas em unidade de terapia intensiva (UTI) ou similar.

A apresentação clínica da HM é variável e o tratamento sintomático deve ser feito em conformidade.

Sugere-se manejar a hipertermia com infusão intravenosa de 2000-3000 ml de solução fisiológica 0,9% (SF 0,9%) refrigerada a 4°C, resfriamento mecânico da superfície corporal com toalhas molhadas, ventiladores e compressas de gelo colocadas nas axilas e na virilha. O resfriamento deve ser interrompido quando a temperatura alcançar 38,5°C (GLAHN, 2010). Lavagem gástrica, vesical, retal e de cavidades peritoneal ou torácica eventualmente abertas na cirurgia, também é indicado, utilizando-se SF 0,9% gelado (SBA, 2009).

O controle da acidose metabólica pode ser feito com bicarbonato de sódio intravenoso, de acordo com a gasometria arterial (SBA, 2009). Segundo Glahn (2010), a hiperventilação também pode ser usada para compensação da acidose.

Assim como a acidose, a hiperpotassemia pode ser tratada com hiperventilação e/ou infusão de bicarbonato de sódio, além de 1 ml/kg de solução contendo insulina 0,1 U/kg e glicose 50%, não sendo recomendada administração de cloreto de cálcio, pois pode piorar a crise (SBA, 2009). Nos casos mais graves, pode ser necessária realização de diálise (GLAHN, 2010).

As arritmias geralmente são controladas com o tratamento da hiperpotassemia e acidemia. Segundo a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (2009) as drogas utilizadas devem ser as mesmas preconizadas pelo suporte avançado de vida em cardiologia (ACLS), incluindo lidocaína, amiodarona e procainamida. Glahn (2010) sugere uso de amiodarona 3mg/kg, além de beta-bloqueadores se taquicardia persistente.

No intuito de evitar lesão renal secundária à rhabdomiólise é importante manter o débito urinário maior que 2ml/kg/hora, para isso pode-se usar hidratação venosa com cristalóides, furosemida 0,5-1mg/kg e manitol 1g/kg se necessário (GLAHN, 2010).

As principais medidas adjuvantes utilizadas na HM em ordem de frequência são: hiperventilação (87%), infusão intravenosa de fluidos (76,8%), resfriamento ativo (70,4%), uso de bicarbonato (53,9%), mudança do circuito de anestesia (48,2%), furosemida (32,4%), manitol (34,2%) e uso de glicose e insulina (13,7%) (LARACH, 2010).

Na fase tardia do tratamento, além da monitorização clínica e laboratorial em UTI, a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (2009) preconiza a utilização de Dantrolene intravenoso 1 mg/kg a cada 6 horas, durante 48 horas.

9.2 ANESTESIA EM PACIENTES SUSCEPTÍVEIS

Publicações prévias sugeriam a administração profilática do dantrolene a fim de ser evitada a ocorrência da HM em pacientes que seriam expostos a agentes desencadeadores. No entanto, é consenso atual que tal prática não seja realizada. O uso de dantrolene oral não garante nível plasmático eficaz da droga, além disso pode haver reação adversa, a ocorrência de intensa, por exemplo, de fraqueza muscular associada a depressão pulmonar já foi relatada (WAPPLER, 2010).

Estresse talvez exerça papel na indução da HM em alguns pacientes, por isso, a visita preoperatória e recuperação anestésica devem ocorrer em atmosfera tranquila. O uso de medicação pré-anestésica é desejável, pela sua propriedade ansiolítica, benzodiazepínicos podem alcançar bons resultados. Não foi estudado por quanto tempo os pacientes devam permanecer monitorizados no período pós-operatório (WAPPLER, 2010).

O plano anestésico adequado pode ser alcançado com técnicas regionais e gerais livres de agentes desencadeadores de HM. Anestesia geral pode ser induzida e

mantida com o uso de opióides, barbitúricos, etomidato, propofol, benzodiazepínicos e/ou óxido nítrico. Estudos realizados in vivo em cobaias suínas e in vitro com amostra muscular de pacientes susceptíveis demonstraram ausência de potencial desencadeante na maioria das substâncias citadas. Relaxantes musculares não despolarizantes são bem tolerados em pacientes susceptíveis (WAPPLER, 2010).

No âmbito da anestesia regional, estudos demonstram a segurança do uso da lidocaína, ropivacaína e bupivacaína. Estudo feito por Hopkins (2000) não relatou nenhum evento em 1000 anestésias realizada com prilocaína (WAPPLER, 2010).

Tabela 8: Anestésicos bem tolerados por pacientes susceptíveis à HM

Anestésicos intravenosos	Barbitúricos (tiopental, hexobarbital, etc.)
	Propofol
	Etomidato
	Quetamina
	Benzodiazepínicos (midazolam, diazepam, etc.)
Analgésicos	Opióides (sulfentanil, fentanil, remifentanil, alfentanil, morfina, oxycodona, meperidina, etc.)
	Antagonista opióide (naloxone)
Anestésicos não voláteis	Óxido nítrico
	Xenônio
Relaxantes musculares não-despolarizantes	Rocurônio
	Mivacúrio
	Pancurônio
	Vecurônio
	Atracúrio
	Doxacúrio
Anestésicos locais	Ésteres (procaína, tetracaína, cocaína, etc.)
	Amidas (lidocaína, prilocaína, mepivacaína, ropivacaína, levobupivacaína, etc.)

Fonte: WAPPLER, F (2010, 420)

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HM oferece dificuldade à mensuração da sua prevalência, já que muitos casos com quadros leves ou com clínica atípica, podem não ser diagnosticados. Observa-se também que a prevalência varia muito de acordo com a população analisada. Em relação à mortalidade, estima-se que a HM esteja relacionada a 1% das mortes decorrentes do ato anestésico nos EUA.

No âmbito da herança genética, a HM segue padrão autossômico dominante. Dentre os pacientes susceptíveis à HM, a maioria apresenta alteração no gene codificador do RyR1.

O mecanismo da ocorrência do processo patológico é iniciado após exposição de pacientes susceptíveis à agentes desencadeadores. Consequentemente há quebra da homeostasia do sistema regulador do Ca^{2+} intracelular, com liberação exagerada do retículo sarcoplasmático ao citosol da célula muscular esquelética.

Do aumento de Ca^{2+} intracitoplasmático decorrem as alterações presentes na HM. Pode-se citar inicialmente a contração muscular sustentada, da qual se desenvolve o estado hipermetabólico encontrado nas crises de HM.

Taquicardia sinusal e elevação da ETCO_2 são os achados mais frequentes e precoces da crise de HM. A hipertermia também é sinal proeminente durante a crise, porém ela pode estar ausente. Conclui-se que a rapidez de aumento da temperatura corporal está mais relacionada com o prognóstico que o seu nível máximo atingido. Rigidez de masseter é o acometimento muscular precoce da HM.

O diagnóstico padrão ouro para a doença é o teste de contração halotano cafeína, sendo que o protocolo europeu apresenta melhores resultados. Para auxílio diagnóstico também existe a escala de graduação clínica, com a qual pode se prever a ocorrência de uma crise. Os mecanismos genéticos envolvidos na HM necessitam serem melhor elucidados para que seja desenvolvido teste diagnóstico genético preciso para a doença.

Durante a crise, medidas de suporte clínico auxiliam na manutenção da vida do paciente. Contudo, o dantrolene é pedra angular no tratamento da HM, embora este ainda seja caro e indisponível na maioria dos hospitais. Nos pacientes susceptíveis, o fato de se evitar o uso de agentes desencadeadores permite ato anestésico sem a ocorrência de uma crise.

A HM é uma doença potencialmente fatal e ainda oferece desafios ao total entendimento de sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. A realização de trabalhos relacionados ao assunto contribui para a evolução do manejo da doença e do conhecimento sobre ela, portanto estes devem ser incentivados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, G. C.; ROSENBERG H. Malignant hyperthermia susceptibility in adult patients with masseter muscle rigidity. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.37, n.1, p 31-35, Jan. 1990.

BANDSCHAPP, O.; GIRARD, T. Malignant hyperthermia. **Swiss Med Wkly**, v. 142, n. 13652, p 1-10, Jul. 2012.

CORREIA, A.C.C.; SILVA, P.C.B.; SILVA, B.A. Hipertermia maligna: aspectos moleculares e clínicos. **Rev. Bras. Anesthesiol**, Campinas, v. 62, n. 6, Dec. 2012.

DENBOROUGH, M. Malignant hyperthermia. **The Lancet**, v. 352, p. 1131-1136, Oct. 1998.

DENBOROUGH, M. A. et al. Anesthetic deaths in a family. **Br. J. Anaesth**, v. 34, p.395-396, 1962.

DIRKSEN, S. J. H. Future Directions in Malignant Hyperthermia Research and Patient Care. **International Anesthesia Research Society**, v. 113, n.5, p 1108-1119.

ESCOBAR, J. Hipertermia maligna. **Rev Med Clin Condes**, v. 22, n.3, p 310-315, Abr. 2011.

GLAHN K. P. et al. European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: Guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. **British Journal of Anaesthesia**. V.105, n.4, p. 417-420, Jul. 2010.

GOMEZ, R. S.; SILVA, Y. P.; PELUSO, C.P. Anestesia para Cirurgia Ortopédica em Criança com Susceptibilidade à Hipertermia Maligna. Relato de Caso. **Rev Bras Anesthesiol**, v.53, n.1, p.52-57, Fev. 2003.

HOPKINS, P. M. Malignant Hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. **British Journal of Anaesthesia**, v.85, n.1, p.118-128, 2000.

IM, D. C. Malignant hyperthermia. **Korean J Anesthesiol**, v. 63, n. 5, p391-401, Nov. 2012.

MOZACK, J. K.; MACINTYRE, D. L. Malignant hyperthermia. **Phys ther**, v.81, n.3, p945-951, Mar. 2001.

SILVA, H. C. A. et al . Susceptibilidade à hipertermia maligna em três pacientes com síndrome maligna por neurolépticos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 58, n. 5, Sept. 2000 .

BARACH, M. G. et al. A Clinical Grading Scale To Predict Malignant Hyperthermia Susceptibility. **Anesthesiology**, v.80, n. 4, p771-779, Apr. 1994.

BARACH, M. G. et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. **International Anesthesia Research Society**, v. 110, n.2, p. 498-507, Feb. 2010.

FEITÃO, F. B. P; CANÇADO, T.O.B. Hipertermia maligna. **Rev Bras Anesthesiol**, v.46, n.4, p. 302 – 312, Jul. 1996.

MUNHOZ, R. P. et al . Movement disorders emergencies: a review. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 70, n. 6, June 2012.

ROSENBERG, H. et al. Malignant hyperthermia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, n.2, v.27, Apr. 2007.

SILVA, H. C. A. Hipertermia Maligna no Brasil: Análise da Atividade do Hotline em 2009. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 63, n.1, p 13-26, 2013.

SIMÕES, C. et al. Estamos preparados para diagnosticar e conduzir um episódio de hipertermia maligna? **Rev. Bras. Anesthesiol**, Campinas, v. 53, n. 2, Apr. 2003.
SOCIIDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. **Hipertermia maligna**. SBA, Set. 2009.

VAPPLER F. Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. **Curr Opin Anaesthesiol**, v.23, n.3, p. 417-422, Jun. 2010.