

Hipertermia Maligna Anestésica

Anesthetic Malignant Hyperthermia

José Luiz Gomes do Amaral

Professor Titular, Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica, Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

Definição

A hipertermia maligna (HM) é afecção hereditária e latente, caracterizada por resposta hipermetabólica aos anestésicos voláteis (*halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano*) e, provavelmente, *succinilcolina*.

Etiologia

A HM humana é de herança autossômica dominante. Ela está associada a mais de um gene, nem todos os susceptíveis compartilhando do mesmo padrão genético.

Fisiopatologia

Em condições normais, os níveis de Ca^{++} no mioplasma são controlados pelo receptor rianodina do retículo sarcoplasmático, o receptor dihidropiridina do túbulo transverso e pelo sistema Ca^{++} -adenosina trifosfatase (Ca^{++} -ATPase). Na crise de HM, em função de desarranjo da homeostase intracelular do Ca^{++} , é desencadeada hiperatividade contrátil, hidrólise do ATP, hipertermia, aumento do consumo de O_2 , produção de CO_2 e ácido láctico, desacoplamento da fosforilação oxidativa, lise celular e extravasamento do conteúdo do citoplasma.

Incidência

Em geral, a HM incide a cada 50 000 anestésias. Em virtude da exposição aos agentes desencadeantes (prática clínica) e da natureza genética da síndrome, a incidência de HM varia nas diferentes populações estudadas. Ocorre em indivíduos das raças branca e amarela. A susceptibilidade ocorre igualmente em ambos os sexos, ainda que as crises sejam mais comuns em homens. Episódios de HM são frequentes em crianças (1/10000 anestésias), e raros em idosos.

Quadro clínico

A expressão clínica da HM é variável. Ela surge a qualquer momento durante a anestesia e até 3 horas após a interrupção da exposição ao agente desencadeante.

Esta condição é expressa por rigidez muscular, aumento do consumo de oxigênio e produção de CO₂, acidemia (respiratória e metabólica), taquicardia, taquipnéia, hiperpotassemia, rabdomiólise e mioglobínúria. Nem sempre hipertermia é manifestação inicial ou proeminente da HM.

| <i>Hipertermia Maligna. Manifestações clínicas iniciais.</i> | |
|--|--------------|
| Taquicardia | 96,0% |
| Rigidez muscular | 83,6% |
| Instabilidade hemodinâmica | 85,5% |
| Taquipnéia | 85,0% |
| Cianose | 71,1% |
| Hipertermia | 30,0% |

Diagnóstico

Crise de HM

Nas crises, o diagnóstico de HM é fundamentado no quadro clínico. Os exames complementares têm maior utilidade na avaliação das complicações e da resposta ao tratamento.

| <i>Hipertermia Maligna. Características fundamentais.</i> |
|---|
| Resposta hipermetabólica a anestésicos voláteis ou succinilcolina. Destruição muscular. Hereditariedade. |

A **capnografia** tem grande valor no diagnóstico precoce da HM e na avaliação da resposta ao tratamento. Aumento da concentração de CO₂ no gás expirado (EtCO₂) acima de 5 mmHg merece investigação. De fato, elevações acentuadas do EtCO₂, da concentração de CO₂ no sangue venoso (PvCO₂), sangue arterial (PaCO₂) e diferença veno-arterial de CO₂ são observadas precocemente nos casos fulminantes, mas podem ser atenuadas por hiperventilação nas crises moderadas.

Destacam-se ainda aumentos da potassemia, CPK (12 a 24 horas após o início da crise), creatininemia e distúrbios da hemostasia. Algumas crises de HM podem ser acompanhadas de elevação dos níveis de CPK acima de 20 000 UI/L. Todavia, na maioria dos casos, os valores de CPK não excedem este limiar. O tratamento com dantrolene não parece afetar a elevação da CPK plasmática. Em cerca de 30% das crises de HM tratadas com dantrolene, os picos de CPK encontram-se dentro dos níveis associados à maioria dos procedimentos cirúrgicos. A succinilcolina está relacionada a valores mais expressivos de CPK. Quando ela não é usada, em 50% dos pacientes com HM, os níveis de CPK permanecem dentro do esperado para uma operação não complicada por HM.

Biópsia muscular

Teste halotano-caféina (CHCT: *caffeine halothane contracture test*). Fora da crise, a susceptibilidade é confirmada pela resposta de músculo isolado (espécime de biópsia) a concentrações crescentes de halotano e caféina (sensibilidade próxima a 100%, falso-positivos entre 10 e 20%).

A biópsia muscular para realização do CHCT é realizada distante das crises (o músculo agudamente afetado pode ser irresponsivo) e requer hospitalização (intervenção cirúrgica, anestesia e observação).

Diagnóstico diferencial

As manifestações clínicas e laboratoriais da HM são **inespecíficas** e ocorrem em **incidência variável**. Taquicardia, taquipnéia, hipercarbia, acidose respiratória, acidose metabólica, rigidez de masseter, rigidez muscular generalizada, mioglobínúria, rabdomiólise, arritmias, cianose, má perfusão cutânea, hiperpotassemia, diaforese, elevação da temperatura, instabilidade hemodinâmica e alterações da coagulação confundem-se com diversas situações clínicas (KAPLAN, 1991)

Além da HM, diversas situações resultam em elevação da $EtCO_2$: aumento da produção de CO_2 (outras causas de hipermetabolismo e febre), hipoventilação (depressão respiratória por anestesia profunda em ventilação espontânea, disfunção do ventilador ou válvulas unidirecionais, vazamentos ou obstrução no circuito de ventilação, balonete do tubo traqueal não insuflado, intubação endobrônquica acidental, broncoespasmo, secreções ou sangue obstruindo a árvore respiratória, edema pulmonar, redução da expansão pulmonar por diminuição da complacência pulmonar, coleções pleurais gasosas ou líquidas, aumento do

tono muscular do abdomen ou compressão por afastadores). Ao longo das intervenções laparoscópicas, a insuflação peritoneal com CO₂ determina esperada elevação progressiva da EtCO₂.

A elevação da temperatura pode também resultar de calor ambiente (sistemas de aquecimento mal ajustados), hipermetabolismo (tireotoxicose, feocromocitoma, osteogênese imperfecta, infecção, reação pirogênica, lesão hipotalâmica; reação a drogas, como anfetaminas, inibidores da monoamino oxidase, atropina, glicopirrolato, cocaína, anfetamina, droperidol, metoclopramida, cetamina; síndrome neuroléptica maligna e interrupção do uso de levodopa).

A definição clínica imprecisa de HM dificulta a estimativa de **risco de susceptibilidade** (probabilidade de a exposição de determinado indivíduo a agente anestésico desencadeante venha a provocar um crise de HM). O problema torna-se ainda mais complexo, se considerado que **nem todo o susceptível desenvolve HM** quando exposto e que a **penetrância do gene é variável**.

A partir da opinião de *experts* em HM foi construída **uma Escala Clínica Graduada (CGS-MH) de probabilidade qualitativa** (variando da quase impossibilidade à certeza) de que uma reação adversa sob anestesia corresponda a uma crise de HM, ou que determinado paciente seja susceptível. Na CGS-HM são considerados fatores relativos a processos fisiopatológicos distintos. Em cada processo fisiopatológico é considerado APENAS o fator de maior peso (ou pontuação).

A **aplicação da CGS-HM não prescinde de diagnóstico diferencial**. Nesta escala, o julgamento clínico é fundamental para discernir alterações compatíveis com as condições clínicas, técnica de anestesia ou intervenção cirúrgica daquelas inapropriadas, consideradas então atribuíveis à HM.

A **classificação na CGS-HM não se destina a orientar conduta clínica frente a um caso de HM**: mesmo pontuações baixas podem ser obtidas de episódios frustrados de HM e de indivíduos realmente susceptíveis. Isto é particularmente verdadeiro quando a investigação clínica e laboratorial é incompleta ou quando faltam antecedentes pessoais e familiares. A **maior aplicação da CGS-HM é a estratificação de populações em investigações clínicas**.

Indicadores de Hipertermia Maligna.

| Processo | Indicador | Pontos |
|----------------------|--|---|
| Rigidez | Generalizada (exceto shivering) Espasmo de masseter após succinilcolina | 15 ou 15 |
| Destrução muscular | CPK>20 000 UI com Succinilcolina CPK>10 000 UI sem Succinilcolina Urina cor de Coca-Cola Mioglobinúria>60 mcg/l Mioglobinemia>170 mcg/l Potassemia>6 mEq/l | 15 ou 15 ou 10 ou 5 ou 5 ou 3 |
| Acidose respiratória | PETCO ₂ >50 mmHg em Ventilação controlada PaCO ₂ >60 mmHg em Ventilação controlada PETCO ₂ >65 mmHg em Ventilação espontânea PaCO ₂ >60 mmHg em Ventilação espontânea Hiper carbia (inapropriada) Taquipnéia (inapropriada) | 15 ou 15 ou 15 ou 15 ou 15 ou 10 |
| Acidose metabólica | BEa além de - 8 mEq/l | 10 |
| Acidemia | pHa < 7,25 | 10 |
| Hipertermia | Elevação rápida da T (inapropriada) T> 38,8°C (inapropriada) | 15 ou 10 |
| Ritmo cardíaco | Taquicardia sinusal (inapropriada) Taquicardia ou fibrilação ventricular | 3 ou 3 |
| Dantrolene & acidose | Reversão rápida (respiratória ou metabólica) | 5 |

Susceptibilidade à hipertermia maligna.

| Indicadores | Pontos |
|---|--------|
| Antecedente em familiar de primeiro grau | 15 ou |
| Antecedente em familiar outro que não de primeiro grau | 5 |
| Antecedente em familiar & pessoal, exceto CK elevada em repouso | 10 |
| CK elevada em repouso | 10 |

Estimativa de probabilidade.

NÃO somar pontos de indicadores de um mesmo processo. Considerar a pontuação máxima de cada processo.

| Pontuação | Risco de HM | Probabilidade |
|-----------|-------------|-------------------------|
| 0 | 1 | Quase impossível |
| 3 a 9 | 2 | Improvável |
| 10 a 19 | 3 | Algo menos que provável |
| 20 a 34 | 4 | Algo mais que provável |
| 35 a 49 | 5 | Bastante provável |
| 50 ou + | 6 | Quase certo |

Complicações

As principais complicações da HM vêm a ser hipertensão arterial (fase inicial), colapso circulatório (choque), arritmias cardíacas, distúrbios da hemostasia (coagulação intravascular disseminada), insuficiência renal aguda. Frequentes e eventualmente fulminantes, tais complicações contribuem para a gravidade da HM.

Tratamento

Fase aguda

1. Interrupção imediata da inalação de anestésicos voláteis e/ou succinilcolina.
2. Hiperventilação com oxigênio puro (não há necessidade de troca do circuito circular ou sistema de absorção de CO₂).
3. Dantrolene sódico: Injeções intravenosas de 2,5 mg/kg, repetidas até o completo controle das manifestações de HM. Ainda que doses maiores sejam eventualmente necessárias, o controle das crise de HM é obtido na maioria dos casos com dose total inferior a 10 mg/kg.

Diluir cada frasco-ampola, contendo 20 mg de dantrolene e 3 g de manitol, em 60 ml de ÁGUA estéril.

4. Bicarbonato de sódio intravenoso, conforme o bicarbonato sérico (em geral, 1 a 2 mEq/kg);
5. Resfriamento ativo: Lavagem gástrica, vesical, retal e cavidades (peritoneal ou torácica) eventualmente abertas com NaCl 0,9% gelado; colchão hipotérmico e aplicação de gelo na superfície corporal. Evitar hipotermia, interrompendo o resfriamento com temperaturas inferiores a 38 °C..
6. Tratamento das arritmias cardíacas (geralmente controladas com o tratamento da hiperpotassemia e acidemia). Entre os antiarrítmicos, não usar bloqueadores de canais de Ca⁺⁺, associados a hiperpotassemia e colapso circulatório.
7. Tratamento da hiperpotassemia, com hiperventilação, bicarbonato de sódio, Solução “polarizante” (0,15 U de insulina simples/kg em 1 ml/kg de glicose 50%), cloreto de Ca⁺⁺ intravenoso - 2 a 5 mg/kg (arritmias graves).
8. Manter diurese acima de 2 ml/kg/hora: Hidratação, manitol ou furosemida.

Fase tardia

1. Face ao risco de recidiva é conveniente observação em Unidade de Tratamento Intensivo durante pelo menos 24 horas.

2. Dantrolene intravenoso 1 mg/kg a cada 6 horas, durante 48 horas.
3. Controles a cada 6 horas: temperatura, gasometria arterial, níveis sanguíneos de creatino-fosfocinase (CPK), potássio e Ca^{++} , coagulograma, mioglobina sérica e urinária.
4. Orientação do paciente e familiares acerca da doença.

Prevenção (cuidados com susceptíveis confirmados ou potenciais)

1. Quando possível, considerar confirmação diagnóstica (biópsia muscular) dos casos suspeitos de HM e de rigidez de masseter.
2. Evitar exposição a agentes desencadeantes. Resíduos de anestésicos voláteis podem desencadear crise de HM: recomenda-se evitar circuito de ventilação previamente usado para administração de halogenados;
3. Monitorização da temperatura central e capnografia;
4. Garantir disponibilidade imediata (na sala de operação) de tratamento específico (dantrolene sódico);
5. Observação em postanestésico durante pelo menos 3 horas.

Dada a improbabilidade de episódios **graves** de HM sem prévia exposição a agentes desencadeantes e o dantrolene não seja completamente isento de efeitos colaterais, sua administração profilática não é recomendada.

Prognóstico

A HM, já foi associada a mortalidade acima de 70%. Diagnóstico precoce e rápida instituição de tratamento específico fazem possível reduzi-las a menos de 10%.

Relação entre o prognóstico e tempo desde a exposição ao agente desencadeante e o início do tratamento com dantrolene.

| Tempo decorrido da indução (minutos) | Mortes | Sobreviventes |
|---|---------------|----------------------|
| 0-29 | 0 | 9 |
| 30-59 | 0 | 7 |
| 60-119 | 0 | 12 |
| 120-179 | 2 | 4 |
| >180 | 8 | 7 |

Para obter informações sobre o tratamento de episódios agudos consulte:

HOT LINE
Informações sobre Hipertermia Maligna
(Plantão 24 horas)
UNIFESP- EPM
011-5575 9873

Referência

1. Amaral JLG, Carvalho RB. Hipertermia maligna. In: Anestesiologia: Princípios e Técnicas. J Manica e col. (Eds.). 3^a. edição, Rio de Janeiro: ArtMed, 2004, 1207-1224.