

## Manejo perioperatório da hipertermia maligna

### Perioperative management of malignant hyperthermia

DOI:10.34119/bjhrv6n4-112

Recebimento dos originais: 19/06/2023

Aceitação para publicação: 19/07/2023

#### **Ana Elisa Assad Teixeira Vargas**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: anaelisaassad@hotmail.com

#### **Luana de Andrade Oliveira Carvalho**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Tecnologias e Ciências

Endereço: Av. Luís Viana Filho, 8812, Paralela, Salvador - BA, CEP: 41741-590

E-mail: andradlua@hotmail.com

#### **Crislaine Thâmara Silva Acácio**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: cris.acaciouni@gmail.com

#### **Ellen Suenizze Gomes Cantarelli**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: ellencantarelli18@gmail.com

#### **Hanna dos Anjos Gomes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Rua Silveira Martins, 239, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: hannas22015@gmail.com

#### **Marcos Vinícius Lobo Milhor**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: viniciusloboprincipal@gmail.com

#### **Pedro Pinheiro Doria Pinto**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado da Bahia

Endereço: Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador - BA, CEP: 41150-000

E-mail: pedro.pdp@hotmail.com

**Ricardo Gabriel Carvalho Brito**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Endereço: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela, Salvador - BA, CEP: 40110-100

E-mail: ricardogabrielcarvalho@hotmail.com

**RESUMO**

A hipertermia maligna (HM) é uma emergência anestésica rara que se apresenta como uma resposta hipermetabólica em resposta a compostos halogenados e à succinilcolina, que desencadeiam a liberação descontrolada de cálcio nas células do músculo esquelético. O distúrbio é herdado geneticamente de forma autossômica dominante, estando relacionado principalmente com o gene RyR1, porém os genes CACNA1S e STAC3 também podem dar origem ao quadro. Manifestada principalmente por taquicardia, hipercapnia, taquipneia, rigidez muscular e aumento da temperatura corporal, a HM deve ser rapidamente tratada para evitar complicações ou morte. A base do manejo perioperatório consiste na remoção do agente anestésico indutor, administração de dantrolene e resfriamento ativo corporal. Atrasos no tratamento, está associada a maiores taxas de complicações, como insuficiência renal, arritmias cardíacas e convulsões.

**Palavras-chave:** hipertermia maligna, anestesia, manejo perioperatório, succinilcolina, dantrolene.

**ABSTRACT**

Malignant hyperthermia (MH) is a rare anesthetic emergency that presents as a hypermetabolic response in response to halogenated compounds and succinylcholine, which trigger the uncontrolled release of calcium in skeletal muscle cells. The disorder is genetically inherited in an autosomal dominant manner, being mainly related to the RyR1 gene, but the CACNA1S and STAC3 genes can also give rise to the condition. Mainly manifested by tachycardia, hypercapnia, tachypnea, muscle stiffness and increased body temperature, MH must be quickly treated to avoid complications or death. The basis of perioperative management consists of removal of the inducing anesthetic agent, administration of dantrolene and active body cooling. Delays in treatment are associated with higher rates of complications such as kidney failure, cardiac arrhythmias and seizures.

**Keywords:** malignant hyperthermia, anesthesia, perioperative management, succinylcholine, dantrolene.

**1 INTRODUÇÃO**

A hipertermia maligna (HM) é uma emergência anestésica rara herdada de forma autossômica dominante, que se apresenta como uma resposta hipermetabólica a anestésicos voláteis, como halotano, sevoflurano, desflurano e isoflurano, e relaxantes musculares despolarizantes, como succinilcolina. Em indivíduos suscetíveis geneticamente, tais substâncias desencadeiam a liberação descontrolada de cálcio nas células do músculo esquelético, causando contratura e ativando o metabolismo celular, o que resulta em produção

excessiva de calor, lactato e dióxido de carbono (KAUR et al., 2019; ROSENBERG et al., 2020).

Estima-se que ocorra 1 caso de HM a cada 100.000 adultos e 30.000 crianças. Entretanto, a cada ano o número de casos cai, o que reflete a redução do uso de succinilcolina. A hipertermia maligna foi relatada pela primeira vez em 1960, sendo associada a uma enorme taxa de mortalidade (cerca de 80%) até a década subsequente. Entretanto, com a introdução do dantrolene houve uma queda brusca na letalidade, chegando, atualmente, a menos de 5%, no Reino Unido (HOPKINS et al., 2021).

A HM pode apresentar-se a qualquer momento do perioperatório, porém, na maior parte dos casos, as primeiras manifestações surgem no momento da cirurgia. Taquicardia, hipercapnia, taquipneia, rigidez muscular e aumento da temperatura corporal são sinais que costumam estar presentes no quadro. O diagnóstico e a terapia rápida são essenciais para um bom prognóstico, visto que a taxa de mortalidade e morbidade aumentam gradativamente com o atraso na administração de dantrolene e com a elevação da temperatura corporal (ROSENBERG et al., 2020; WATT; MCALLISTER, 2023).

Dessa forma, o objetivo do presente artigo é reunir informações, a partir da revisão de literatura de estudos recentes, acerca do manejo perioperatório da hipertermia maligna, assim como sua patogênese e genética.

## 2 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *malignant hyperthermia* e *susceptibility*. Foram encontrados 582 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 18 artigos pertinentes à discussão.

## 3 SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

A hipertermia maligna, apesar de ser o resultado da combinação dos mais diversos fatores, como a idade e o tipo de anestésico utilizado, tem como o seu principal fator determinante a susceptibilidade genética. Nesse sentido, por se tratar de uma variação autossômica dominante, compreende-se que a HM é herdada em uma faixa de 1 para cada 400 indivíduos e, para esses indivíduos suscetíveis, estima-se que os seus respectivos pais também possuem esse distúrbio (KAUR et al., 2019).

O braço longo do cromossomo 19 (19q13.1) é o local de ocorrência das mutações, principalmente afetando os receptores de rianodina, mais especificamente o gene rionodina receptor-1 (RyR1), porém genes como o subunidade alfa-1S do canal controlado por voltagem de cálcio (CACNA1S) e o transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAC3) também podem dar origem ao quadro. O gene RyR1, de todos os já identificados, é aquele em que as mutações causam cerca de 75% dos casos de HM, pois existem 40 formas de mutações que podem dar origem à HM. Como essa patologia tem a sua origem nos canais de cálcio, então os domínios proteicos MH1-3, MH1 e MH2 são os que concentram a maior parte das mutações genéticas, uma vez que são os domínios localizados na porção da proteína que estabelece as suas relações com os canais lentos de cálcio (KAUR et al., 2019; ROSENBERG et al., 2020; GUPTA; BILMEN; HOPKINS, 2021; WATT; MCALLISTER, 2023).

As mutações no gene RyR1 são capazes de gerar diferentes fenótipos que não possuem relação com a HM, como é o caso das miopatias centrais, principalmente a doença do núcleo central autossômico dominante. Essa doença pode se apresentar de formas antagônicas, seja inibindo a função do canal de cálcio (RyR1) ou aumentando a sua funcionalidade. No entanto, apenas a variante que promove o aumento da sensibilidade do RyR1 que é capaz de predispor o indivíduo à HM (KAUR et al., 2019; ROSENBERG et al., 2020; GUPTA; BILMEN; HOPKINS, 2021; WATT; MCALLISTER, 2023).

Os genes que têm números menores de variantes envolvidos na suscetibilidade genética são os CACNA1S e o STAC3. No que se refere às mutações no gene CACNA1S, elas se associam à predisposição à HM devido ao fato desse gene codificar um componente dos canais de cálcio: a subunidade alfa-1 dos receptores de dihidropiridina (DHPR). Já as mutações no STAC3, geralmente envolvem variantes bialélicas, e tem influência sobre a HM, possuindo importante papel nas contrações musculares, pois está envolvida no tráfego do sensor de voltagem (MILLER et al., 2018; CIENIEWICZ et al., 2019; KAUR et al., 2019; BIESECKER et al., 2020).

#### **4 PATOGÊNESE**

A patologia tem início com a presença dos fatores desencadeantes, como o relaxante muscular succinilcolina e anestésicos inalatórios voláteis, sobre componentes do acoplamento excitação-condução (mutação do gene STAC3), canal DHPR (mutação do gene CACNA1S) e canal RyR1 da musculatura esquelética (mutação de hiperativação do canal) (BELANI et al., 2020; EBBITT et al., 2020; GUPTA; BILMEN; HOPKINS, 2021)

Os canais de DHPR presentes na membrana plasmática da célula do músculo esquelético são ativados após onda de despolarização, aumentando o nível intracelular de cálcio. Em resposta, o RyR1, localizado no retículo sarcoplasmático das células musculares esqueléticas, se abrem, liberando o cálcio armazenado para o citoplasma (CIENIEWICZ et al., 2019; BELANI et al., 2020).

Com o influxo de cálcio para o citoplasma celular, bombas de cálcio do retículo sarcoplasmático mediadas por ATP serão ativadas. Inicialmente, a fonte de energia do ATP será aeróbica, aumentando o consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Não obtendo o substrato no tempo necessário, a fonte de energia passa a ser anaeróbia, resultando em acúmulo de ácido láctico nas fibras musculares. Com isso, terá início as manifestações clínicas da HM (CIENIEWICZ et al., 2019; EBBITT et al., 2020).

## 5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Apesar dos sinais clínicos isolados não formarem uma indicação patognomônica da HM e muitas vezes ser necessário a fenotipagem para investigação genética, é fundamental a equipe médica saber identificar os principais sinais clínicos, que podem ocorrer desde a indução anestésica até horas após a cirurgia, possibilitando uma rápida ação (BIESECKER et al., 2020; NDIKONTAR et al., 2020; ROSENBERG et al., 2020; WATT; MCALLISTER, 2023).

Os principais indicadores são a hipercapnia (levando a elevação inexplicável da concentração expirada de dióxido de carbono), taquicardia (principalmente sinusal), rigidez muscular (podendo ser generalizada ou específica ao masseter) e hipertermia (sendo a elevação de temperatura por vezes tardia, abrupta e um indicador gravidade). Ocorreram ainda relatos de pacientes com convulsão, taquipneia, insuficiência renal aguda, baixa perfusão periférica, parada cardiorrespiratória, cianose, manchas na pele, suor, urina escura, sangramento excessivo, dentre outros (SILVA et al., 2019; SKERRITT; CARTON, 2019; NDIKONTAR et al., 2020; ROSENBERG et al., 2020; YANG et al., 2020; GONG et al., 2021; WANG et al., 2022; SIMÕES, 2023).

## 6 DIAGNÓSTICO

A suspeita pela HM sempre deve ser levantada para pacientes que foram submetidos a procedimentos anestésicos e desenvolveram clinicamente uma resposta hipermetabólica, apresentando um aumento de dióxido de carbono, frequência cardíaca e/ou temperatura que não seja explicado por outra causa (KAUR et al., 2019; HOPKINS et al., 2021).

Há uma escala de graduação para a hipertermia maligna que elenca os principais sinais clínicos necessários para o diagnóstico clínico. São eles: acidose respiratória, envolvimento cardíaco (inexplicável taquicardia sinusal ou ventricular ou fibrilação ventricular), acidose metabólica, rigidez muscular, quebra de fibras musculares, aumento rápido de temperatura, histórico familiar e outros fatores (como reversão do quadro com dantrolene) (SILVA et al., 2019; NDIKONTAR et al., 2020; YANG et al., 2020; WANG et al., 2022).

Contudo, o padrão ouro para diagnóstico é o teste de contratura in vitro (IVCT), que fornece uma relação do nível de contratura do músculo através de uma biópsia de fixação em halotano e cafeína. Além disso, o sequenciamento dos genes RyR1, CACNA1S e STAC3 também pode ser utilizado para a avaliação da suscetibilidade à HM (KAUR et al., 2019; ROSENBERG et al., 2020; HOPKINS et al., 2021).

## 7 MANEJO PERIOPERATÓRIO

O manejo no ato cirúrgico para reverter o quadro da HM segue três etapas: eliminação do agente anestésico responsável, administração de dantrolene e resfriamento do paciente. Todas as etapas devem ser ministradas simultaneamente. Na primeira, a máquina com o vaporizador precisa ser removida com o objetivo de eliminar os anestésicos desencadeantes do quadro clínico. Além disso, deve-se manter uma oxigenação a 100% e aumentar a ventilação, com o intuito de reduzir os níveis de CO<sub>2</sub> (HOPKINS et al., 2021).

Na segunda etapa do manejo, o dantrolene sódico é a droga de escolha para ser administrada, porque é único tratamento específico e eficaz para a hipertermia maligna. A dose inicial é de 2 a 3 mg/kg, devendo ser administrado doses adicionais de 1mg/kg até que se alcance os objetivos do tratamento. Quando se alcançar a dose cumulativa de 10 mg/kg, a reavaliação formal do quadro deve ser realizada. Os objetivos do tratamento são: redução do CO<sub>2</sub> expirado (menor que 6kPa) com ventilação normal e temperatura corporal menor que 38,5°C (HOPKINS et al., 2021, WATT; MCALLISTER, 2023).

O resfriamento corporal ativo também é indispensável, visto que no paciente com HM a temperatura corporal pode chegar a valores extremos, como 42°C. Para o resfriamento existem técnicas invasivas e não invasivas. A primeira é com infusão de fluidos frios, lavagem intraperitoneal ou circulação extracorpórea e a segunda com cobertores e compressas frias (KLINCOVÁ et al., 2022).

Também deve haver cuidado no manejo pós-operatório, visto que a HM pode manifestar novamente em até 14 horas após a cirurgia. Dessa forma, o paciente precisa ficar em observação

e, caso ocorra mais uma crise, é recomendado à administração novas doses de dantrolene (HOPKINS et al., 2021).

## 8 COMPLICAÇÕES

As complicações decorrentes da HM ocorrem em até 30% dos pacientes, sendo, as principais, relacionadas a danos renais, cardíacos e neuronais. A mioglobínúria secundária à rhabdomiólise e a hipercalemia grave culminam em lesão renal aguda (LRA). Esse quadro tende a piorar pois, devido às crises hipermetabólicas descontroladas intrínsecas à HM, o metabolismo anaeróbico se manifesta com acidose metabólica, que por sua vez agrava a LRA. Coagulação intravascular disseminada, sangramento excessivo e distúrbios do miocárdio, como fibrilação ventricular e paradas cardiorrespiratórias também são observadas nos pacientes com HM complicadas (CIENIEWICZ et al., 2019; EBBITT et al., 2020; NDIKONTAR et al., 2020; YANG et al., 2020; WANG et al., 2022).

Outros distúrbios sistêmicos podem se apresentar entre as complicações da HM. Edema pulmonar, insuficiência hepática, síndrome compartimental e episódios de convulsões tônicas generalizadas foram também citados na literatura como evoluções malignas da HM. O risco de haver alguma destas complicações duplica a cada 30 minutos de atraso desde os primeiros sintomas, ao passo triplica a cada aumento da temperatura central em 2°C. Portanto, progressões rápidas possuem um prognóstico ruim e mais suscetível ao desenvolvimento de complicações (CIENIEWICZ et al., 2019; WANG et al., 2022).

## 9 CONCLUSÃO

A hipertermia maligna é um distúrbio farmacogenético raro e potencialmente fatal. Embora sua mortalidade tenha reduzido drasticamente nas últimas décadas com a introdução do dantrolene, seu manejo ainda é um grande desafio para os profissionais de saúde. A rápida identificação do quadro e manejo precoce são essenciais para um bom prognóstico. Dessa forma, deve-se manter vigilante durante a administração dos agentes desencadeantes.



## REFERÊNCIAS

- BELANI, K. et al. Genetics of malignant hyperthermia: A brief update. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 36, n. 4, p. 552, 2020.
- BIESECKER, L. G. et al. Genomic Screening for Malignant Hyperthermia Susceptibility. **Anesthesiology**, v. 133, n. 6, p. 1277–1282, 8 set. 2020.
- CIENIEWICZ, A. et al. Malignant hyperthermia – what do we know in 2019? **Anesthesiology Intensive Therapy**, v. 51, n. 3, p. 169–177, 2019.
- EBBITT, L. et al. Suspected Malignant Hyperthermia and the Application of a Multidisciplinary Response. **Healthcare**, v. 8, n. 3, p. 328, 9 set. 2020.
- GONG, X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. **BMC Anesthesiology**, v. 21, n. 1, 16 abr. 2021.
- GUPTA, P. K.; BILMEN, J. G.; HOPKINS, P. M. Anaesthetic management of a known or suspected malignant hyperthermia susceptible patient. **BJA Education**, v. 21, n. 6, p. 218–224, jun. 2021.
- HOPKINS, P. M. et al. Malignant hyperthermia 2020. **Anaesthesia**, v. 76, n. 5, p. 655–664, 5 jan. 2021.
- KAUR, H. et al. Malignant Hyperthermia. **Missouri Medicine**, v. 116, n. 2, p. 154–159, 1 mar. 2019.
- KLINCOVÁ, M. et al. Malignant Hyperthermia in PICU—From Diagnosis to Treatment in the Light of Up-to-Date Knowledge. **Children**, v. 9, n. 11, p. 1692, 4 nov. 2022.
- MILLER, D. M. et al. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK. **British Journal of Anaesthesia**, v. 121, n. 4, p. 944–952, out. 2018.
- NDIKONTAR, R. et al. Malignant hyperthermia, a rare perioperative complication: case series and literature review. **Oxford Medical Case Reports**, v. 2020, n. 11, 1 nov. 2020.
- ROSENBERG, H. et al. Malignant Hyperthermia Susceptibility. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301325/>>. 2020.
- SILVA, H. C. A. et al. Perfil dos relatos de suscetibilidade à hipertermia maligna confirmados com teste de contratura muscular no Brasil. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 69, n. 2, p. 152–159, mar. 2019.
- SIMÕES, C. M. Malignant hyperthermia: new knowledge changing perspectives. **Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)**, v. 73, n. 2, p. 125–127, mar. 2023.
- SKERRITT, C.; CARTON, E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the management of malignant hyperthermia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 122, n. 6, p. e82–e83, jun. 2019.
- WANG, Q. L. et al. Atypical symptoms of malignant hyperthermia: A rare causative mutation in the RYR1 gene. **Open Medicine**, v. 17, n. 1, p. 239–244, 1 jan. 2022.



WATT, S.; MCALLISTER, R. K. Malignant Hyperthermia. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613578/>>. 2023.

YANG, L. et al. The current status of malignant hyperthermia. **The Journal of Biomedical Research**, v. 34, n. 2, p. 75, 2020.