

1 - PROTOCOLO CLÍNICO: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO e PREVENÇÃO

DEFINIÇÃO

A Hipertermia Maligna (HM) é afecção hereditária e latente, caracterizada por resposta hipermetabólica aos anestésicos voláteis halogenados (halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, desflurano) e succinilcolina.

INCIDÊNCIA

Em geral, a HM incide a cada 50 mil anestésias realizadas em adultos e a cada 15 mil anestésias aplicadas a crianças. A HM pode ocorrer em extremos de idade, mas estes episódios são raros.

A incidência é maior em crianças. A consangüinidade pode aumentar a densidade de susceptíveis em uma determinada população.

A HM relatada em todo o mundo afeta todos os grupos raciais. A susceptibilidade ocorre igualmente em ambos os sexos, ainda que as crises sejam mais comuns em homens.

A incidência de HM pode ser maior que a referida na literatura, visto que em muitos episódios o quadro clínico é discreto e cerca de 50% dos susceptíveis têm antecedentes de exposição a agentes desencadeantes, sem qualquer manifestação da doença.

ETIOLOGIA

A HM foi definida como “herança autossômica dominante com penetrância reduzida e expressão variável”. A HM está associada a diferentes mutações genéticas, a maioria localizada no cromossoma 19, no gene para o receptor rianodina. Mutações em outros cromossomas também foram descritas.

FISIOPATOLOGIA

A HM é uma afecção farmacogenética cujo substrato é a liberação descontrolada de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático. Em condições normais, os níveis de Ca^{++} no mioplasma são controlados pelo receptor rianodina do retículo sarcoplasmático, o receptor di-hidropiridina do túbulo transversal e pelo sistema Ca^{++} -adenosina trifosfatase (Ca^{++} -ATPase). Na crise de HM, o desarranjo da homeostase intracelular do Ca^{++} desencadeia 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.

QUADRO CLÍNICO

A expressão clínica da HM é variável, e compreende manifestações de alterações metabólicas, de lesão muscular e das complicações secundárias.

Esta condição é expressa por rigidez muscular, aumento do consumo de oxigênio e produção de gás carbônico, acidemia (respiratória e metabólica), taquicardia, taquipnéia, hiperpotassemia, rabdomiólise e mioglobínúria. A dessaturação da hemoglobina no sangue arterial pode ser identificada à oximetria de pulso. Entre os diversos fatores que potencialmente contribuem para a dessaturação persistente, encontram-se acidemia, hipercapnia e hipertermia, capazes de deslocar a curva de saturação da hemoglobina para a direita. A hipercapnia, já detectada à captografia, parece preceder as demais manifestações.

A forma fulminante da HM é caracterizada por hipercapnia, rigidez muscular, hipertermias graves e rabdomiólise, mas situações como cirurgias cardíacas sob circulação extracorpórea (CEC) com hipotermia podem atenuar a expressão clínica da HM. A hiperventilação pode mascarar o diagnóstico de HM. Bloqueadores neuromusculares podem retardar o início das manifestações da crise de HM.

Convém destacar que nem sempre hipertermia é manifestação inicial ou proeminente da HM. A rigidez muscular pode inexistir em 25 % dos casos e a Hipertermia ser registrada em apenas um terço deles.

A HM surge a qualquer momento durante a anestesia, tendo sido descrita sua ocorrência até 3 horas após a interrupção da exposição ao agente desencadeante. A crise de HM pode manifestar-se tardiamente, mesmo após a interrupção da administração do agente desencadeante. Talvez a imobilidade determinada pela própria anestesia limite a liberação de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático. Ao acordar, aumenta a atividade muscular e, na presença de resíduos anestésicos, veem-se potencializadas à liberação intracelular de cálcio e seus efeitos metabólicos.

Todos os halogenados, incluindo os novos agentes como o sevoflurano e o desflurano, são capazes de desencadear HM em suínos e em humanos.

Tem-se a impressão de haver diferenças entre os halogenados com relação ao seu potencial para desencadear crises de HM. O halotano parece ser o de maior risco. A exposição ao isoflurano pode associar-se à crise de HM de início tardio. Parece que a indução da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático pelo sevoflurano é menos intensa em comparação aos demais agentes.

Manifestações Clínicas Iniciais:

- Taquicardia - 96,0%
- Rigidez muscular - 83,6%
- Instabilidade hemodinâmica - 85,5%
- Taquipnéia - 85,0%
- Cianose - 71,1%
- Hipertermia - 30,0%

DOENÇAS ASSOCIADAS

- Rigidez de masseter:- intensa rigidez de masseter, a ponto de dificultar a intubação traqueal, tem sido descrita por preceder muitos episódios de HM, sendo que é a mais comum manifestação de HM, principalmente em crianças estrábicas, com idade entre 8 e 12 anos. Complicação que incide em cerca de 1 % das anestésias com halotano. Em 15 % destes pacientes, a creatinofosfoquinase (CPK) eleva-se a níveis compatíveis com HM. A susceptibilidade à HM, diagnosticada através de biópsia muscular, é encontrada em 50 % dos casos de crianças e em 25 % dos adultos com rigidez de masseter.

- Síndrome de King-Denborough:- baixa estatura e anormalidades músculo-esqueléticas

- *Central Core Disease (CCD)*:- miopatia hereditária dominante de gravidade leve a moderada, é doença relacionada à regulação do cálcio no músculo esquelético. A associação da CCD com HM obriga a adoção dos cuidados para HM nos afetados. Da mesma forma, familiares de portadores de CCD são suspeitos de susceptibilidade à HM.

SUSCEPTIBILIDADE À HM

Sintomas

Manifestações como febre, cansaço muscular, câimbras ou fraqueza são demasiadamente inespecíficas para sugerir susceptibilidade.

Antecedentes pessoais e familiares

Suspeita-se da susceptibilidade em razão de antecedentes (crise sugestiva de HM durante exposição a agentes desencadeantes) pessoais ou familiares de HM.

A ausência de crise de HM após exposições anteriores não exclui a susceptibilidade. Cerca de 50 % dos casos diagnosticados haviam sido previamente expostos a agentes desencadeantes sem que se tivesse manifestado a HM. Entre os fatores que possam ter atenuado a resposta aos agentes provocadores são lembrados: temperatura ambiente baixa, barbitúricos, opióides, bloqueadores neuromusculares, a variabilidade da potência que tem os agentes para desencadear as crises, a penetrância genética também variável da HM.

Creatinofosfoquinase (CPK) em repouso

A presença de CPK elevado em repouso, excluídos exercício extenuante ou trauma muscular, tem valor relativo apenas em familiares de casos susceptíveis. Sem outra explicação, níveis elevados de CPK em repouso trazem a suspeita de miopatia. Tais alterações são comuns e não justificam a dosagem de CPK plasmático na população em geral.

Teste de contração à exposição ao Halotano-Cafeína (TCHC)

Mesmo nos casos clássicos, a confirmação diagnóstica se faz obrigatória, pois será a partir dos casos confirmados que se fará o planejamento da investigação nos familiares dos afetados. O padrão de herança autossômico dominante resulta em pelo menos 50% de probabilidade de positividade nos parentes diretos (pais, filhos e irmãos) de um indivíduo confirmado. Serão, portanto, estes pacientes acometidos de crises provavelmente associadas à HM e familiares diretos dos casos confirmados, os candidatos à confirmação diagnóstica através de testes de contração ao halotano e à cafeína em material obtido através de biópsia muscular.

Ainda que não se considere necessário aplicar rotineiramente TCHC em todos os portadores de distrofinopatias, considera-se sua realização naqueles vitimados por episódios semelhantes à HM e associados à anestesia.

O teste de contração ao halotano-cafeína (CHCT : *caffeine halothane contracture test*) é o padrão adotado internacionalmente para o diagnóstico de HM . Através da análise da resposta contrátil à exposição a concentrações crescentes de cafeína e halotano é possível discriminar susceptíveis e normais. Este método foi padronizado diferentemente na Europa e na América do Norte.

Segundo o protocolo norte-americano, o TCHC consiste em avaliar a resposta contrátil de fascículos musculares (fascículos com 2 mm de diâmetro e 2,5 cm de comprimento, cerca de 2 a 3 g de tecido, dissecados com mínimo trauma) submetidos à tensão de repouso de 2 g e expostos a concentrações crescentes de halotano (1% a 3%) e cafeína (0,125 a 16 mM). O material é imerso em solução de Krebs-Ringer equilibrada com O₂ 95% e CO₂ 5%, mantida a 37 °C durante o teste. Uma resposta contrátil superior a 0,5- 0,7 g quando o halotano a 3% é borbulhado no banho, ou acima de 0,2- 0,3 g após a adição de 2 mm de cafeína indica positividade. A prévia estimulação supramáxima garante a viabilidade do material biopsiado. O TCHC, realizado conforme o protocolo norte-americano, tem 97% de sensibilidade e 78% de especificidade.

Evita-se realizar a biópsia com peso inferior a 20 kg em pacientes sob tratamento com dantroleno sódico ou bloqueadores de canais de Ca⁺⁺ e nos três meses seguintes a uma crise de HM, quando ainda pode ser encontrada lesão muscular residual. Os locais preferenciais para biópsia são os músculos do vasto lateral da coxa e o reto abdominal. Os testes devem estar concluídos antes de 5 horas decorridas da biópsia, o que exige encaminhar os pacientes a serem estudados aos centros de biópsia.

O procedimento é realizado sob anestesia geral ou regional, desde que sejam evitados os agentes desencadeantes e haja dantroleno sódico imediatamente disponível. A combinação do bloqueio dos nervos femural e fêmuro-cutâneo lateral (com lidocaína, clorprocaína, mepivacaína ou bupivacaína) associada à sedação com agentes seguros tem sido empregada com sucesso em adultos e crianças.

A biópsia muscular é a base do diagnóstico definitivo de HM. Ainda que a anestesia de pacientes com antecedentes não confirmados possa ser conduzida com segurança através da omissão de agentes desencadeantes e atenta monitorização, o TCHC é essencial para a definição do estado de saúde do afetado e seus familiares. O TCHC permite selecionar candidatos para investigação genética, abrindo caminho para ampliação do conhecimento sobre esta doença. Por outro lado, confirmada a susceptibilidade através do TCHC e identificada uma determinada mutação, a pesquisa do gene mutante poderá ser empregada no diagnóstico da susceptibilidade em familiares.

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

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

Níveis inadequados de hipnose e analgesia e bacteremia peri-operatória são exemplos de condições que podem mimetizar a crise de HM.

A elevação da temperatura pode também resultar de sistemas de aquecimento mal ajustados, 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 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.

Além da HM, diversas situações resultam em elevação da EtCO₂: aumento da produção de CO₂ (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 tônus muscular do abdome ou compressão por afastadores). Ao longo das intervenções laparoscópicas, a insuflação peritoneal com CO₂ também pode determinar esperada elevação progressiva da EtCO₂.

Destacam-se ainda aumentos da potassemia, creatininemia e distúrbios da hemostasia. Algumas crises de HM podem ser acompanhadas de elevação dos níveis de creatinofosfoquinase (CPK) acima de 20.000 UI/L (o pico é alcançado entre 12 e 24 horas do início da crise). Todavia, na maioria dos casos, os valores de CPK não excedem este limiar. O tratamento com dantroleno não parece afetar a elevação da CPK plasmática. Em cerca de 30% das crises de HM tratadas com dantroleno, 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, os níveis de CPK permanecem dentro do esperado para uma operação não complicada por HM, em 50% dos pacientes com HM.

TRATAMENTO

O protocolo de tratamento da HM delineado abaixo é internacionalmente recomendado, baseado na interrupção da exposição a agentes desencadeantes, administração de medicação específica (dantroleno sódico) e medidas de suporte ou destinadas à prevenção de complicações associadas.

FASE AGUDA

Interrupção imediata da inalação de anestésicos voláteis halogenados e/ou succinilcolina

A progressão das manifestações HM (formas abortivas) pode ser interrompida com a retirada do agente desencadeante.

Cancelamento da operação

Desde que possível, os procedimentos cirúrgicos devem ser adiados.

Hiperventilação com oxigênio puro

Não há necessidade de troca do circuito circular ou sistema de absorção de CO₂.

Dantroleno 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 crises de HM é obtido na maioria dos casos com dose total inferior a 10 mg/kg. A análise de 117 casos mostrou que os 18 pacientes que receberam dose inicial de dantroleno igual ou superior a 6 mg/kg sobreviveram, enquanto 11 óbitos foram registrados entre os que receberam doses menores.

A depressão máxima da contração muscular é obtida com níveis plasmáticos de 4,2 µd.mL⁻¹. Doses intravenosas de dantroleno de 1,4 e 1,6 mg.kg⁻¹ resultam em concentrações plasmáticas de 2,4 e 2,8 µd.mL⁻¹ e 93% e 95% da depressão máxima da contração. Daí ter sido estabelecido 2,5 mg.kg⁻¹ de dantroleno intravenoso como dose suficiente para obtenção de níveis plasmáticos é um derivado hidantoínico, administrado pelas vias oral ou intravenosa. A formulação para uso intravenoso é apresentada em frascos-ampola de 70 mL, adequados, isto é, acima de 3 µd.mL⁻¹. O relaxante muscular dantroleno sódico contendo 20 mg de dantroleno, 3 g de manitol e hidróxido de sódio suficientes para elevar o pH a 0,5 após diluição. O conteúdo de cada frasco-ampola deve ser diluído em 60 ml de água estéril (há dificuldade em diluir este agente em outras soluções).

Registram-se associadas ao dantroleno, arritmias cardíacas (ritmo de Wenckebach) e interação com verapamil e diltiazem resultando de parada cardíaca e bloqueio AV total.

Entre outros efeitos colaterais do dantroleno, incluem-se náusea, vômitos, mal-estar, tonturas e irritação local devido ao elevado pH da solução. A hepatotoxicidade atribuída ao dantroleno atinge aproximadamente 1% dos pacientes e é observada naqueles submetidos a tratamento com dantroleno por via oral. Não há relatos de insuficiência hepática causada por dantroleno. A fraqueza muscular determinada pelo dantroleno pode ser intensa e contribui para depressão respiratória pós-operatória. No *post partum*, o dantroleno determina atonia uterina.

Controle da acidose metabólica

Bicarbonato de sódio intravenoso, conforme o bicarbonato sérico (em geral, 1 a 2 mEq/kg).

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, até atingir a temperatura de 38° C, para evitar hipotermia.

Tratamento das arritmias cardíacas

Geralmente controladas com o tratamento da hiperpotassemia e acidemia. Procainamida (ampola de 5 mL, 100 mg.mL⁻¹ para uso intravenoso):

Adultos: ataque 10 a 15 mg/kg; manutenção 2 a 4 µg/min. Dose máxima: 50 mg/min;

Crianças: ataque 2 a 6 mg/kg; manutenção 20 a 80 µg.kg.min, Dose máxima: 100 mg;

Neonatos: ataque 1,5 mg/kg, diluída em SG 5% 10 mg.mL e infundida em 30 min.; manutenção 20 a 80 µg.kg⁻¹ .min.

Não usar bloqueadores de canais de Ca⁺⁺, cuja interação com dantroleno resulta em hiperpotassemia e colapso circulatório.

Tratamento da hiperpotassemia

Elevação do pH com hiperventilação e/ou infusão de bicarbonato de sódio; Solução com insulina 0,15 U/kg em glicose 50%, 1 ml/kg.

Diurese

Manter diurese acima de 2 ml/kg/hora com hidratação e/ou diuréticos (manitol ou furosemida).

FASE TARDIA

Observação

Estudo em 1999 descreveu recidiva de uma crise de HM aparentemente controlada há 18 horas. Assim, face ao risco de recidiva é conveniente observação em Unidade de Tratamento Intensivo durante pelo menos 24 horas.

Recomenda-se ainda pelo menos 24 horas de observação para os pacientes acometidos de rigidez de masseter. Estes casos beneficiam-se dos mesmos controles abaixo propostos para os casos de HM.

Dantroleno intravenoso

1 mg/kg a cada 6 horas, durante 48 horas.

Controles a cada 6 horas

Temperatura, gasometria arterial, níveis sanguíneos de creatino fosfoquinase (CPK), potássio e Ca⁺⁺, coagulograma, mioglobina sérica e urinária.

Orientação do paciente e familiares acerca da doença

Informações acerca da doença devem ser oferecidas verbalmente e por escrito. É imperioso estimular a transmissão do conhecimento sobre a doença entre os familiares dos afetados. Fazê-lo, seja a partir de um caso fatal, seja a partir de uma situação clínica controlada, representa expor paciente e familiares a uma crise adicional.

Acrescentam-se à gravidade do problema e suas potenciais implicações as lacunas que persistem sobre diversos aspectos desta doença.

PREVENÇÃO

Cuidados específicos são exigidos na condução de anestésias em pacientes susceptíveis ou suspeitos de susceptibilidade à HM:

Quando possível, considerar-se **confirmação diagnóstica** dos casos suspeitos através de biópsia muscular. Identificado o susceptível, devem ser investigados seus familiares diretos.

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.

Monitorar o teor de CO₂ através de capnografia

As crises de HM nem sempre podem ser evitadas, mas a detecção precoce permitirá o tratamento adequado e melhores resultados. A capnografia está indicada quando administrados agentes capazes de desencadear HM.

A capnografia é recurso de monitorização amplamente utilizado em diversas situações clínicas. Ao registrar os teores (concentração ou pressão parcial) de CO₂ inspirado e expirado, a capnografia reflete a qualidade do gás inspirado (presença ou ausência de reinalação), o metabolismo celular, a circulação sistêmica e pulmonar (transporte de CO₂ dos tecidos aos pulmões) e a ventilação pulmonar. Assim, a monitorização contínua do CO₂ nas vias aéreas proximais permite identificação rápida de processos patológicos agudos e crônicos, aumentando sobremaneira a segurança dos pacientes sob ventilação artificial. Visto que a elevação do CO₂ no gás exalado é indicador precoce do estado hipermetabólico que caracteriza a HM, a análise do traçado capnográfico, confirma o diagnóstico, orienta acerca da progressão da crise HM e da resposta ao tratamento.

Disponibilizar o dantroleno sódico

Garantir disponibilidade imediata, na sala de operação, de tratamento específico com dantroleno sódico.

Monitorar o paciente

Observação do paciente no período pós-anestésico durante pelo menos 3 horas.

PROFILAXIA

Há controvérsia sobre a natureza dos casos classificados como episódios de HM não associados a agentes desencadeantes. Assim, dada a improbabilidade de episódios graves de HM sem prévia exposição a agentes desencadeantes e não ser o dantroleno isento de efeitos colaterais, não há hoje razão para sua administração profilática.

PROGNÓSTICO

Crises fulminantes, associadas a 60% de mortalidade, foram descritas em até 50% dos casos de HM, entretanto muitos casos leves, com remissão espontânea, devem passar despercebidos. A mortalidade de 162 episódios notificados de HM tratados com dantroleno sódico foi 11%, enquanto, no mesmo período, outros 761, cujo tratamento não incluiu este agente, tiveram mortalidade de 39,3%.

A difusão do conhecimento sobre HM e a disponibilidade de monitorização mais efetiva têm permitido diagnóstico precoce e rápida instituição de tratamento específico, tornando possível reduzir a mortalidade associada à HM.