

A HIPERTERMIA MALIGNA EM PACIENTES EXPOSTOS A ANESTÉSICOS GERAIS: UMA REVISÃO

MALIGNANT HYPERTHERMIA IN PATIENTS EXPOSED TO GENERAL ANESTHETICS: A REVIEW

Caroline Oractz¹
Lais Danciguer Guanaes²

RESUMO: A Hipertermia Maligna (HM) é um distúrbio, que causa uma desordem na homeostase do cálcio intracelular, trazendo complicações como rigidez muscular, rabdomiólise, e temperaturas superiores a 40°C, sendo um distúrbio de baixa incidência, mas potencialmente fatal se não administrado o Dantroleno® com tempo hábil. O paciente pode desenvolver Hipertermia Maligna quando possui suscetibilidade genética, associada com a exposição dos agentes desencadeantes. Neste sentido, este trabalho teve por objetivo reunir informações sobre a incidência, fisiopatologia da doença, gatilhos farmacológicos, tratamentos disponíveis e diagnósticos clínicos e laboratoriais. Para isso, foi realizado uma revisão integrativa. Foram realizadas buscas nas bases de dados no Pubmed e SciELO utilizando os descritores e suas combinações nas línguas inglesa *malignant hyperthermia*, *general anesthesia*, através do operador booleano AND. Foram selecionados artigos disponíveis na íntegra, a partir do ano de 2010 até abril de 2021. Foram localizados 69 artigos. Após a leitura exploratória de título e resumo, foram excluídos 59 artigos. Após a leitura completa, 7 artigos foram incluídos na revisão. Destes artigos foram extraídos informações sobre prevalência e incidência, fisiopatologia, gatilhos farmacológicos, tratamento e diagnóstico. Este estudo conclui que a falta de conhecimento com relação aos sinais e sintomas, bem como os fatores de risco dificultam a identificação dos casos, tendo como consequência muitos casos subnotificados. Logo, é de suma importância conhecer a fisiopatologia, sintomatologia da HM e os gatilhos farmacológicos pois dessa forma se torna mais fácil identificar uma crise.

Palavras-chave: Hipertermia maligna; Anestésicos gerais; Fisiopatologia.

ABSTRACT: Malignant Hyperthermia (MH) is a disorder that causes a disorder in intracellular calcium homeostasis, bringing complications such as muscle stiffness, rhabdomyolysis, and temperatures above 40°C. Dantrolene © in a timely manner. The patient may develop Malignant Hyperthermia when he has genetic susceptibility, associated with exposure to the triggering agents. This study aimed to gather information on the incidence, pathophysiology of the disease, pharmacological triggers, available treatments and clinical and laboratory diagnoses. For this, an integrative review was carried out. Searches were carried out in Pubmed and SciELO databases using the descriptors and their combinations in English *malignant hyperthermia*, *general anesthesia*, using the Boolean operator AND. Articles available in full were selected, from the year 2010 to April 2021. 69 articles were found. After exploratory reading of the title and abstract, 59 articles were excluded. After the complete

¹ Formada em Enfermagem pelo Centro Universitário Autônomo do Brasil – UniBrasil

² Professora do Centro Universitário Autônomo do Brasil - UniBrasil

reading, 7 articles were included in the review. From these articles, information was extracted on prevalence and incidence, pathophysiology, pharmacological triggers, treatment and diagnosis. This study concludes that the lack of knowledge regarding the signs and symptoms, as well as the risk factors, make it difficult to identify cases, resulting in many underreported cases. Therefore, it is extremely important to know the pathophysiology, symptoms of MH and the pharmacological triggers, as this makes it easier to identify a crisis.

Keywords: Malignant hyperthermia; General anesthetics; Pathophysiology.

INTRODUÇÃO

A Hipertermia Maligna (HM) é uma desordem farmacogenética autossômica dominante, que é desencadeada pelo uso de anestésicos gerais inalatórios Halogenados ou Succinilcolinas (bloqueadores neuromusculares). Os principais sintomas da Hipertermia maligna são: rigidez muscular, cianose e temperaturas superiores a 40°C. Isso tudo acontece cerca de 4 a 5 horas após administração dos fármacos desencadeadores ⁽¹⁻³⁾.

O paciente que é conhecido pela suscetibilidade à crise de HM, quando submetido a procedimentos que envolvam uso de anestésicos halogenados deve ser assistidos em unidade de terapia intensiva (UTI), pois caso manifeste os sintomas da HM, a equipe prontamente administra o Dantroleno, indicado como antídoto para crise de hipertermia maligna. A administração do antídoto deve ser realizada aos primeiros sintomas da HM, uma vez que o tratamento tardio pode levar a morte fulminante do paciente ^(4,5).

A HM está associada a uma susceptibilidade genética, decorrente de uma mutação no gene *RYR1*, o qual é responsável pela liberação de cálcio no músculo. Os pacientes com essa mutação, quando expostos aos agentes desencadeantes podem desenvolver Hipertermia, pois ocorrerá o acúmulo anormal de cálcio no mioplasma. Alguns estudos têm reportado que pacientes que apresentam alterações genéticas no gene *CACNA1S*, que controla o canal de cálcio no músculo, também são susceptíveis a HM quando expostos aos agentes desencadeantes ^(4,6,7).

Os anestésicos gerais são fármacos depressores do sistema nervoso central, que proporcionam a perda de consciência e sensações do paciente que está sendo submetido a algum procedimento cirúrgico. Os anestésicos gerais podem ser de via inalatória ou endovenosa, sendo os de via inalatória e halogenados os desencadeadores da crise de HM, como o Halotano, Enflurano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano ⁽⁸⁾.

Este trabalho, por meio de uma revisão integrativa, irá reunir informações sobre os anestésicos gerais que podem agir como gatilhos farmacológicos na crise de Hipertermia

Maligna.

METODOLOGIA

Em uma revisão integrativa, deve-se manter os padrões de rigor, clareza e replicação dos estudos primários, logo, é necessário seguir algumas etapas para construção da revisão, sendo elas: 1) identificação do tema e elaboração da questão norteadora; 2) determinação das bases de dado e definição dos descritores; 3) estabelecimento dos critérios inclusão e exclusão de estudos; 4) busca na literatura e seleção dos artigos; 5) coleta de dados e interpretação dos resultados, e 6) apresentação da revisão e síntese do conhecimento ⁽⁹⁾.

Após a definição do tema, o processo de elaboração do presente estudo foi norteado pela seguinte questão: quais são os principais anestésicos gerais desencadeadores da hipertermia maligna e quais são os principais métodos de diagnóstico e tratamento da crise?

Para responder a essa pergunta, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados do PubMed e Scielo Pubmed e SciELO utilizando os descritores indexados no portal Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e suas combinações na língua inglesa *maglinant hyperthermia, general anesthesia*, através do operador booleano AND.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos completos e de livre acesso publicados entre o período de 2010 a abril de 2021, escritos em português, inglês e espanhol; que destacavam a correlação entre anestésicos geral e a hipertermia maligna, podendo ser artigos de revisão, ensaios clínicos randomizados, estudos transversais, de coorte e caso-controle.

Foram excluídos os artigos duplicados, artigos relatando casos em animais, publicações em formato de teses, dissertações, resenhas, cartas, editoriais comentários e opiniões; e artigos que não contemplavam no título, resumo ou no texto a temática estabelecida.

A busca e seleção dos artigos foi realizada mediante quatro etapas recomendadas pelo fluxograma do *Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studie* (PRISMA), sendo: 1) identificação; 2) triagem 3) elegibilidade; e 4) inclusão⁽¹⁰⁾. Na identificação foram reportados todos os artigos encontrados nas bases de dados de acordo com os descritores pré-estabelecidos. Na triagem, foi realizada uma leitura exploratória contemplando título e resumo, a fim de identificar os artigos que abordavam a temática proposta neste estudo. Na terceira etapa, elegibilidade, os artigos triados foram lidos na íntegra e aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Na quarta etapa, os artigos incluídos foram novamente lidos para extração de dados como: nomes dos autores e ano de publicação, título do artigo, características metodológicas e principais resultados.

RESULTADOS

Com base nos resultados da pesquisa foram localizados 69 artigos, sendo 64 da base de dados PubMed e 5 artigos da base de dados SciELO, destes, 6 artigos estavam duplicados. Foi realizada a triagem com leitura exploratória de título e resumo de 63 artigos onde não entraram na revisão 20 estudos de caso, 3 estudos da HM envolvendo animais e 4 relatórios técnico-científico, restando 36 artigos para leitura na íntegra. Dos 36 artigos lidos na íntegra, 26 artigos não contemplavam a temática abordada restando apenas 10 artigos. Os 10 artigos foram avaliados quanto a qualidade metodologica, sendo excluídos 3 artigos por apresentarem um número muito pequeno de pacientes participantes no estudo. Logo, foram selecionados 7 artigos para extração de dados. A Figura 1 representa o processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

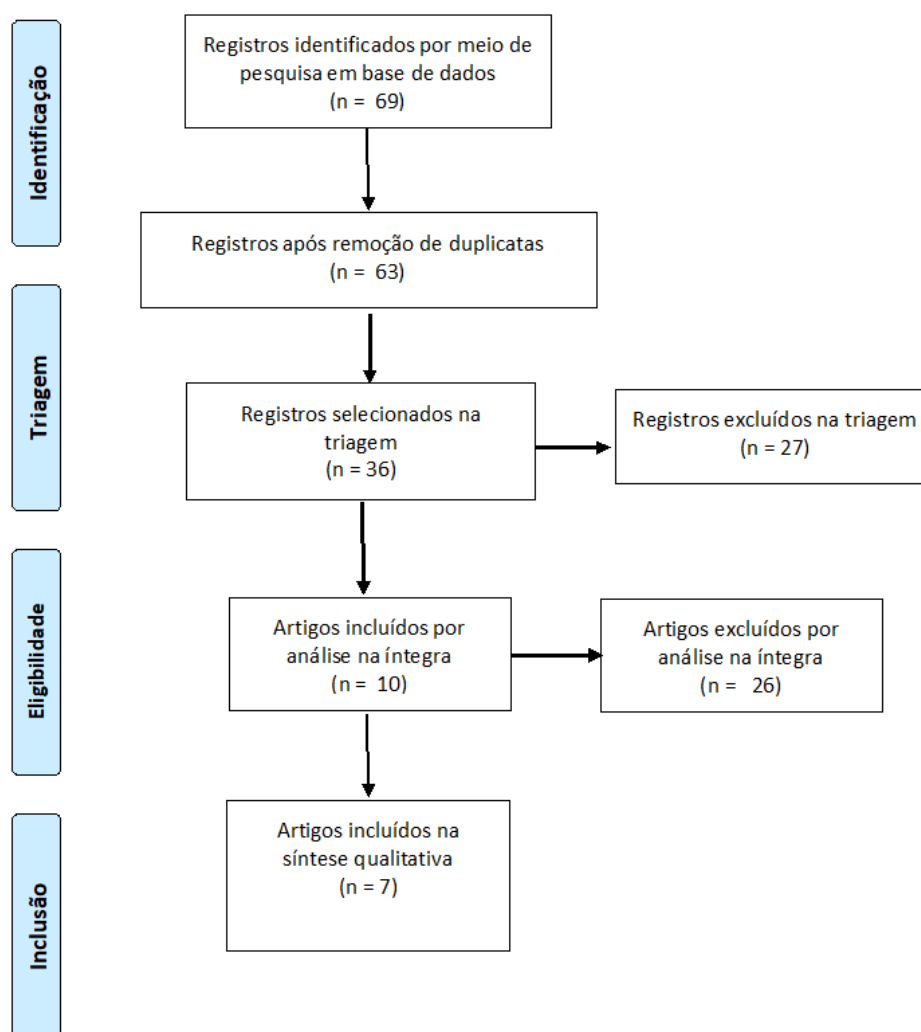


Figura 1: Processo de seleção dos artigos sobre a correlação dos anestésicos gerais e a hipertermia maligna.

Os dados dos 7 artigos incluídos no estudo foram organizados no Quadro 1, contendo as seguintes informações: autores e ano, título, características metodológicas e resultados.

Quadro 1 – Características dos artigos selecionados

| Autores/ Ano | Títulos | Características metodológicas | Resultados |
|--|--|---|--|
| Almeida da Silva HC, Ferreira G, Rodrigues G, Santos JM dos, Andrade PV, Hortense A (2018) | <p>Perfil dos relatos de suscetibilidade à hipertermia maligna confirmados com teste de contratura muscular no Brasil.</p> <p>(brazilian journal of anesthesiology – fator de impacto 0,11)</p> | <p>Estudo de coorte retrospectivo. Análise das fichas de pacientes que tinham suspeita pessoal ou familiar de HM que foram submetidos aos testes de contratura muscular in vitro, entre 1997-2010.</p> <p>O objetivo deste trabalho é analisar o perfil dos relatos de suscetibilidade à hipertermia maligna confirmados com teste de contratura muscular in vitro.</p> | <p>Dos 50 eventos que motivaram a suspeita de hipertermia maligna e a investigação familiar, 64% foram investigados por crise de hipertermia maligna anestésica, com risco de morte de 25%.</p> <p>As crises de hipertermia maligna assemelharam-se às descritas em outros países.</p> |
| Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S (2011) | <p>Prevalence of Malignant Hyperthermia and Relationship with Anesthetics in Japan: Data from the Diagnosis Procedure Combination Database</p> <p>(Anesthesiology – fator de impacto 7,0)</p> | <p>Estudo de coorte retrospectivo. O estudo usou bancos de dados japoneses coletando dados de todos os pacientes internados entre 2006-2008 que fizeram uso de anestésicos gerais voláteis e relaxantes musculares.</p> <p>O objetivo era avaliar a prevalência de crises de HM no Japão e a relação de os medicamentos usados durante a cirurgia com o desenvolvimento da crise.</p> | <p>De 1.238.171 pacientes submetidos à anestesia geral, identificaram 17 pacientes com HM.</p> <p>Os homens têm três vezes mais probabilidade de contrair HM do que as mulheres. A prevalência de HM foi relativamente alta em pacientes com menos de 30 anos em comparação com aqueles com mais de 30 anos.</p> |
| Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. (2020) | <p>The current status of malignant hyperthermia (the journal of biomedical research – fator de impacto 0,7)</p> | <p>Revisão de literatura sobre a epidemiologia da doença, sintomas clínicos e os tratamentos disponíveis para HM.</p> <p>O objetivo do trabalho foi fornecer aos anestesistas informações sobre a epidemiologia, mecanismo molecular, apresentações clínicas, diagnóstico e tratamentos.</p> | <p>Como resultados, o artigo resumiu de forma clara a epidemiologia, mecanismo molecular, apresentações clínicas, diagnóstico e tratamentos para HM.</p> <p>Conclui-se com esse artigo que a HM é um distúrbio raro, com risco de vida e ainda é limitado o número de artigos sobre o assunto.</p> |

| | | | |
|--|--|---|---|
| <p>Cieniewicz A, Trzebicki J, Mayzner-Zawadzka E, Kostera-Pruszczyk A, Owczuk R. (2019)</p> | <p>Malignant hyperthermia – what do we know in 2019? (Anaesthesiology Intensive Therapy – fator de impacto 0,3)</p> | <p>Revisão de literatura usando a base de dados do PubMed sobre o que os estudos mais atuais trouxeram sobre a HM. O objetivo do trabalho foi apresentar os dados mais recentes sobre epidemiologia, genética, fisiopatologia, curso clínico, tratamento e diagnóstico da HM.</p> | <p>Como resultado da pesquisa, o artigo encontrou informações novas sobre a epidemiologia e usou as diretrizes e recomendações do European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) e da Malignant Hyperthermia Association dos Estados Unidos (MHAUS) para trazer mais informações sobre o distúrbio. Concluiu que novos estudos trazem perspectivas sobre novos genes responsáveis para o desenvolvimento da HM, mas ainda são estudos inconsistentes.</p> |
| <p>Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJA, Johannsen S, et al. (2014)</p> | <p>Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study (Orphanet Journal of Rare Diseases – fator de impacto 3,68)</p> | <p>Um estudo multicêntrico envolvendo pacientes que tiveram casos de HM de sete unidades europeias. O objetivo do trabalho foi identificar os fatores que explicam a apresentação fenotípica variável e a patologia complexa da HM.</p> | <p>Um total de 200 pacientes foram incluídos nesse estudo, 70% desses pacientes eram do sexo masculino e cerca de 50% tinham menos de 12 anos de idade. Concluiu-se no trabalho que o desenvolvimento de HM pode estar relacionado a vários fatores como sexo, gatilhos farmacológicos e disposição genética.</p> |
| <p>Hopkins PM. (2011)</p> | <p>Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering (British Journal of Anaesthesia – fator de impacto 9,16)</p> | <p>Revisão de literatura sobre as drogas anestésicas que podem desencadear a HM. O objetivo do trabalho foi identificar na literatura se alguma outra droga, fora os anestésicos halogenados e a succinilcolina, usada durante o procedimento cirúrgico poderia ser desencadeadora da HM.</p> | <p>Como resultado foi encontrado artigos de pacientes que fizeram uso de outras drogas durante a cirurgia, porém o principal agente desencadeador da crise foram os anestésicos gerais halogenados e/ou a succinilcolina. Não há evidências convincentes para apoiar a restrição de outras drogas em pessoas suscetíveis à HM.</p> |

| | | | |
|---|---|---|--|
| <p>Schuster F, Johannsen S, Schneiderbanger D, Roewer N. (2013)</p> | <p>Evaluation of suspected malignant hyperthermia events during anesthesia (BMC Anesthesiology – fator de impacto 2,21)</p> | <p>Estudo de coorte prospectivo. Estudo feito com pacientes que realizaram de IVCT entre 2007-2011 e tiveram suspeita de HM. O objetivo do estudo foi identificar se a HM ainda é um problema anestésico relevante para o cotidiano hospitalar.</p> | <p>Em um total de 124 pacientes testado pelo teste de contratura muscular in vitro (TCIV), 19 foram encaminhados por suspeita de HM, 07 foram diagnosticados como suscetíveis a desenvolver, 04 foram equívocos e 08 não suscetíveis. Como conclusão o artigo diz que as crises de Hipertermia Maligna ainda é uma complicação séria, e todo médico anestesista precisa estar preparado para reconhecer e tratar um paciente em crise.</p> |
|---|---|---|--|

DISCUSSÃO

A incidência de acontecimentos de uma crise de HM é relativamente baixa no Brasil. Almeida da Silva, H C, 2018 ⁽¹¹⁾ reporta que a frequência de acontecimentos da crise é de 1/10.000 anestésias em crianças e 1/50.000 anestésias em adultos, apesar das alterações genéticas ser de 1/2.000 indivíduos, porém não é toda essa população que será submetida a anestesia geral, por isso, não é tão frequente a incidência de casos de HM. Sumitani, Masahiko, 2011 ⁽¹²⁾ em seu trabalho revela uma incidência de hipertermia maligna de 1/60.0000 anestésias em adultos no estado de Nova York, nos Estados Unidos e mostrou em seu estudo, no Japão, que entre 1,238,171 de pacientes submetidos a anestesia cirúrgica, apenas 17 desenvolveram crise de hipertermia maligna, o estudo foi feito com perfil anônimo de pacientes, usando altas hospitalares.

Sumitani, Masahiko, 2011 ⁽¹²⁾ em seu estudo, avaliou o perfil sociodemográfico dos pacientes participantes do estudo que apresentaram o quadro de HM, demonstrando que os homens são mais propensos a desenvolver hipertermia maligna, cerca de 3,5 vezes mais que mulheres e houve uma prevalência em pacientes jovens, cerca de 29 anos. Almeida da Silva H. C, 2018 ⁽¹³⁾ confirma essa prevalência em seu trabalho e diz que durante o estudo predominaram os pacientes jovens, do sexo masculino e brancos, apesar de nenhum outro estudo trazer a prevalência maior de HM entre diferentes etnias.

Apesar da baixa incidência, a Hipertermia Maligna é conhecida como uma desordem altamente fatal se não reconhecida e tratada com agilidade. A doença é desenvolvida quando o paciente tem uma alteração genética em genes responsáveis por regular a homeostase do

cálcio no músculo. Os genes relacionados a HM são o *RYR1* e o *CACNA1S*. Lukun, Yang, 2020 ⁽¹⁴⁾ e Agnieska, Cieniwick, 2019 ⁽¹⁵⁾ trazem que para melhor compreensão da fisiopatologia da hipertermia maligna é preciso entender a fisiologia da contração e relaxamento da musculatura esquelética.

O estímulo da contração causa um impulso na junção mioneural, que leva a liberação da acetilcolina da terminação nervosa. A acetilcolina ativa os canais Ca^{2+} que, por sua vez, ativa o receptor DHPR. Este receptor ativado sofre uma mudança conformacional em sua estrutura que passa a interagir com o receptor RYR1 (Riandina tipo 1), ativando-o. Com o RYR1 ativado na membrana do retículo sarcoplasmático, o canal de cálcio do retículo é desbloqueado, liberando o Ca^{2+} armazenado, para então a actina se ligar a miosina promovendo a contração muscular. Por fim, o músculo relaxa devido a um transporte ativo de Ca^{2+} de volta para o retículo sarcoplasmático, através das bombas de Cálcio-ATPase e ATP ⁽¹⁶⁾.

Em uma crise de HM, o paciente portador da alteração nos genes responsáveis pela homeostase do cálcio tem uma abertura anormal do canal de cálcio. Neste caso, os canais de cálcio são ativados rapidamente, e grandes quantidades de íons são liberados, levando a contração ⁽¹⁷⁾.

A rigidez muscular (característica da hipertermia maligna) ocorre quando há uma falha na tentativa de restaurar a concentração de Ca^{2+} livre. O organismo tenta reduzir a quantidade desse íon para reestabelecer a homeostase, aumentando a atividade das bombas de Cálcio-ATPase, gerando um aumento da necessidade de ATP, conseqüentemente, aumentando a energia térmica do organismo ⁽¹⁷⁾.

Com os músculos contraídos, inicia-se uma perturbação metabólica, aumentando a demanda de oxigênio e a produção de dióxido de carbono, mudando o músculo esquelético de um estado aeróbico para um estado anaeróbico, aumentando a produção de lactato. O excesso de lactato é responsável pela acidose muscular. Após um período, o músculo começa a entrar em um estado de rabdomiólise, que é a degradação da fibra muscular. O conteúdo da degradação passa a ser depositado na corrente sanguínea, levando ao quadro de insuficiência renal devido ao acúmulo de mioglobina nos túbulos renais ⁽¹⁷⁾.

Klinger, Werner, 2014 ⁽¹⁸⁾ em um estudo multicêntrico analisou o risco dos pacientes desenvolverem o distúrbio de HM quando expostos a anestésicos gerais, utilizando a escala de Coma de Glasgow (CGS), de Larach (Figura 2). Nesta escala, são avaliados os sintomas que o paciente apresentou durante o quadro de crise de HM. Portanto, ela é aplicada após a crise e serve para estabelecer uma “nota”, a qual será utilizada para estimar as chances de ser uma

crise de hipertermia maligna.

Todos os pacientes envolvidos no estudo apresentaram a probabilidade de um evento de HM. Para fins de comprovação da suscetibilidade à crise, os pacientes foram submetidos ao teste de contratura muscular *in vitro* (TCIV). O grupo de pacientes que receberam Enflurano tiveram uma pontuação mais significativa na escala CGS se comparado com os pacientes que receberam outros anestésicos voláteis, porém a maior parte das crises aconteceram na presença do anestésico Halotano⁽¹⁸⁾.

Figura 2: Escala de Coma de Glasgow de Larach

| Estimativa da probabilidade de acerto do diagnóstico clínico de HM | | |
|--|---|------------------------|
| Processo fisiopatológico | Indicadores | Pontos |
| Rigidez Muscular | Generalizada (exceto calafrio) | 15 ou |
| | Espasmo de masseter após succinilcolina | 5 |
| Destruição Muscular | CPK > 20 000 UI com succinilcolina | 15 ou |
| | CPK > 10 000 UI sem succinilcolina | 15 ou |
| Acidose Respiratória | Urina escura | 10 ou |
| | Mioglobinúria > 60 mcg.L-1 | 5 ou |
| | Mioglobinemia > 170 mcg.L-1 | 5 ou |
| | Potassemia > 6 mEq.L-1 | 3 |
| | PETCO ₂ > 55 mmHg em ventilação controlada adequada | 15 ou |
| | PETCO ₂ > 60 mmHg em ventilação espontânea | 15 ou |
| Acidose Metabólica | PaCO ₂ > 60 mmHg em ventilação controlada adequada | 15 ou |
| | PaCO ₂ > 65 mmHg em ventilação espontânea | 15 ou |
| | Hipercarbúria inapropriada | 10 |
| | Taquipneia inapropriada | 10 |
| Acidemia | BE arterial < -8 mEq.L-1 | 10 |
| | pH arterial < 7,25 | 10 |
| Hipertermia | Elevação rápida e inapropriada da T | 15 ou |
| | T > 38,8°C (inapropriada) | 10 |
| Ritmo Cardíaco | Taquicardia sinusal (inapropriada) | 3 ou |
| | Taquicardia ou fibrilação ventricular | 3 |
| Dantrolene e Acidose | Reversão rápida | 5 |
| | Antecedente Familiar | Em familiar de 1º grau |
| Antecedente Familiar e Pessoal | Em familiar outro que não de 1º grau | 5 |
| | História familiar positiva para HM e outro indicador pessoal sugestivo em experiência anestésica prévia | 10 |
| Bioquímica Pré-operatória | CK elevada em repouso (em paciente com antecedente familiar de HM) | 10 |

| Não somar pontos de indicadores de um mesmo processo fisiopatológico. Considerar a pontuação máxima de cada processo | | |
|--|-------------------------|-------------|
| Pontuação | Probabilidade | Risco de HM |
| 0 | Quase impossível | 1 |
| 3 a 9 | Improvável | 2 |
| 10 a 19 | Algo menos que provável | 3 |
| 20 a 34 | Algo mais que provável | 4 |
| 35 a 49 | Bastante provável | 5 |
| 50 ou + | Quase certo | 6 |

Fonte: Rivas Sierra JA, Cardenas Ballarte L, Pérez L, Acosta C, Jiménez L. Hipertermia maligna. Rev Cuba pediatr. 1976;48(5):589-95; Larach MG. A Primer for Diagnosing and Managing Malignant Hyperthermia Susceptibility. Anesthesiology. 2018;128(1):8-10.

Hopkings, P. M., 2011⁽¹⁹⁾, em sua revisão sobre a farmacologia do desencadeamento da Hipertermia Maligna, traz um estudo realizado por Reed Strobel que demonstrou diferentes resultados de aumento da contração muscular quando exposto a cafeína e ao anestésico. O Halotano teve uma contração 3x maior quando comparado com o Enflurano e de 4x maior quando comparado com o Isoflurano. Britt & colaboradores descobriram que o Halotano têm um efeito maior na contração quando associado com a cafeína se comparado com o Isoflurano, porém Hopkings destaca que esses estudos foram realizados em musculatura de anfíbios, e considerando que há diferença entre a musculatura esquelética humana é necessário analisar o efeito do Halotano e outros anestésicos voláteis no músculo esquelético humano para obter melhores resultados.

Em seu artigo Hopkings utilizou uma base de dados hospitalar do Reino Unido de pacientes que foram encaminhados com crise de hipertermia maligna entre os anos de 1990 até 2005 para analisar o tempo de desenvolvimento de uma crise em pacientes expostos a diferentes anestésicos. Desflurano foi desconsiderado do estudo, pois apenas 2 pacientes fizeram uso do anestésico, entre os anestésicos incluídos no estudo, 08 pacientes receberam Enflurano, 11 receberam Halotano, 42 receberam Isoflurano e 12 pacientes receberam Sevoflurano. Como pode-se observar no Quadro 2 o Halotano e o Isoflurano desenvolveram mais rapidamente a crise de HM, quando comparado com Enflurano e Sevoflurano.

Quadro 2 – Relação entre os anestésicos e o tempo para desenvolver a crise em determinado intervalo de tempo da cirurgia.

| Anestésicos | Intervalo de tempo analisado (minutos) | Tempo de início da crise (minutos) |
|-------------|--|------------------------------------|
| Halotano | 5-45 min | 20 min |
| Enflurano | 20-480 min | 55 min |
| Sevoflurano | 10-210 min | 60 min |
| Isoflurano | 5-210 min | 30 min |

Fonte: Hopkins PM. Malignant hyperthermia: Pharmacology of triggering. Br J Anaesth [Internet]. 2011;107(1):48-56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aer132>.

O estudo de Shuster, Frank, 2014⁽²⁰⁾ traz informações relevantes sobre os anestésicos inalatórios, entre os pacientes que haviam sido considerados suspeitos para HM, utilizando a escala CGS de Larach, 21% receberam 01 anestésico inalatório, enquanto 47% dos pacientes

receberam 01 anestésico associado com a Succinilcolina, e 28% dos pacientes receberam apenas a Succinilcolina. No estudo de Shuster, a maior concentração de pacientes que desenvolveram a crise teve uma associação entre anestésicos inalatórios e Succinilcolina.

Cieniewick, Agnieszka, 2019 ⁽¹⁷⁾, relata sobre a administração de anestesia profilática para pacientes onde é conhecida a susceptibilidade genética a HM. Ele ressalta a importância da disponibilidade no centro cirúrgico cerca de 36 frascos de Dantroleno, bem como a importância da sua administração dentro de 5 minutos após o início da crise. Estes pacientes devem realizar uma anestesia não desencadeadora, ou seja, sem os anestésicos voláteis, considerado gatilhos, e sem a Succinilcolina.

Atualmente, não existem variados tratamentos para a Hipertermia Maligna, o que se tem disponível é o antídoto Dantroleno e o tratamento dos problemas secundários desencadeados com a crise, Cieniewicz, Agnieszka, 2019 ⁽¹⁷⁾ diz que, segundo a EMGH, é recomendado que ao reconhecer ou desconfiar de uma crise de hipertermia maligna seja prontamente interrompida a anestesia ou qualquer outro medicamento gatilho, em seguida, chamar ajuda dos profissionais, iniciar a hiperventilação do paciente, se possível interromper a cirurgia, ou trocar a anestesia inalatória pela endovenosa, que é considerada mais segura, e administrar o Dantroleno o mais rápido possível.

O Dantroleno age diminuindo a liberação de cálcio do retículo, a dose inicial a ser administrada para o paciente é de 2mg a 2,5mg/kg, a cada 5 minutos, até que o paciente fique estável, de acordo com o MHAUS doses maiores de Dantroleno são permitidas em casos mais críticos podendo chegar a 10mg/kg, em um período de 24hrs, em intervalos de 1hr. Para o frasco de 20 mg de Dantroleno, deve-se diluir o volume em 60ml de água estéril, a fim de obter a concentração de 0,33mg/ml, não se deve empregar soluções com cloreto de sódio. Para o frasco de 250mg deve-se utilizar 5ml de água estéril, chegando a concentração de 50mg/ml ⁽¹⁷⁾.

Cieniewicz, Agnieszka, 2019 ⁽¹⁷⁾ traz a importância do tratamento sintomático após a administração do Dantroleno, portanto, a temperatura do paciente deverá ser controlada de maneira ativa com fluidos intravenosos frios e compressas geladas, sem o uso de antipirético, e é necessário interromper o resfriamento quando a temperatura central atingir 38,5 °C para não causar hipotermia. Os distúrbios metabólicos, devido a degradação muscular, deverão ser controlados, reequilibrando os eletrólitos e o equilíbrio ácido-base para prevenir o desenvolvimento da insuficiência renal aguda. Se o paciente apresentar arritmias não administrar fármacos antagonistas dos canais de cálcio, pois associados ao Dantrolene poderão causar hipercalemia no paciente, devido ao mecanismo semelhante entre eles.

Quando o paciente já estiver estável, o mesmo deverá ser assistido em UTI por, no mínimo, 24h após o episódio da crise, o monitoramento da PA, FC, FR, temperatura central, débito urinário (manter em > 2ml/kg/hr) e capnometria (medida da pressão parcial de CO₂) deverão ser mantidos. O paciente deve ser mantido em ventilação mecânica, a cada 6 a 8h avaliar o equilíbrio ácido-base no sangue arterial, avaliar a atividade da CK (creatina quinase), presença de sangue na urina e avaliar a coagulação do paciente. O Dantroleno deverá ser continuado na dose de 1mg/kg a cada 4 ou 6 hrs ou manter em infusão contínua de 0,25mg/kg/hr durante 24 horas ou mais, conforme necessidade do paciente. Descontinuar o Dantroleno quando o paciente estiver com estabilidade metabólica por mais de 24h, temperatura central inferior a 38°C, diminuição dos níveis de CK, não detectável o sangue na urina, sem nenhuma rigidez muscular ⁽¹⁷⁾.

Todo paciente que apresenta suspeita de uma crise de hipertermia maligna deve ser encaminhado para realizar o teste de contratura muscular in vitro (TCIV) e ser registrado anonimamente no banco de dados do EMGH.

Segundo Almeida da Silva, H C, 2018 ⁽¹³⁾, a investigação laboratorial padrão ouro para Hipertermia Maligna é o TCIV, sua sensibilidade e especificidade é de 99% e 94%, respectivamente. O teste consiste em uma biopsia muscular da porção do quadríceps femoral. O paciente é levado até um centro cirúrgico e, sob anestesia local, é retirado uma porção do músculo e encaminhada a um laboratório credenciado dentro de um período de 5h. A porção do músculo retirada é submetida ao teste com Halotano e Cafeína, podendo gerar os seguintes resultados: Não suscetível a hipertermia maligna (MHN); suscetível a hipertermia maligna com resposta ao Halotano e cafeína (MHS); suscetível a hipertermia maligna com resposta somente a cafeína (MHSc); suscetível a hipertermia maligna com resposta somente à Halotano (MHSh).

Cieniewicz, Agnieszka, 2019 ⁽¹⁷⁾ descreve sobre o teste genético disponível para identificar a susceptibilidade a HM. Aproximadamente 70% dos casos de HM estão relacionados a alteração no gene *RYR1*. Na base de dados do EMHG existem 48 mutações do gene *RYR1* e 2 mutações do gene *CACNA1S*, porém o teste genético é menos específico que o TCIV e mais caro se comparado ao teste de contratura. Entretanto, o teste genético é menos invasivo, tornando-se mais fácil realizá-lo no paciente. Cieniewicz, Agnieszka, 2019 ⁽¹⁷⁾ relata que, os custos dos testes genéticos podem diminuir a partir do momento que este se tornar um exame laboratorial de triagem para HM.

Tendo em vista os aspectos relacionados nesta revisão, a literatura apontou que a falta de conhecimento com relação aos sinais e sintomas, bem como os fatores de risco dificultam

a identificação dos casos. Como consequência, pode-se esperar que exista uma subnotificação dos casos de HM no Brasil. Mediante ao exposto, cabe reforçar que deter o conhecimento sobre agentes desencadeantes, fatores genéticos, sinais e sintomas e métodos clínicos e laboratoriais de diagnóstico, pode auxiliar a equipe no processo de implantação de medidas preventivas. As principais medidas que poderiam ser incluídas são: escala de Larach na consulta pré-anestésica, checklist de sinais e sintomas que podem ser observadas pela equipe no centro cirúrgico e estoques ideais de Dantroleno na Farmácia Hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Costa WP da, Menezes TM, Bomfá GGN, Souza R de L e, Menezes PJM, Motta LR. Malignant hyperthermia: reviewing important aspects. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2017;27(Supl 2):67–73.
2. Gomez RS, Silva YP, Peluso CP. Anestesia para cirurgia ortopédica em criança com susceptibilidade à hipertermia maligna. Relato de Caso. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2003;53(1):52–7.
3. de Almeida CG, Junior JC. Malignant hyperthermia in a child after magnetic resonance imaging: A case report. *Revista Paulista de Pediatria*. 2020;38.
4. de Almeida CG, Junior JC. Malignant hyperthermia in a child after magnetic resonance imaging: A case report. *Revista Paulista de Pediatria*. 2020;38.
5. Rivas Sierra JA, Cardenas Ballarte L, Pérez L, Acosta C, Jiménez L. Hipertemia maligna. *Rev cuba pediatr*. 1976;48(5):589–95.
6. Das C, Lucia MS HK and TJ. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & behavior*. 2017;176(3):139–48.
7. Carolina A, Correia DC, Cristina P, Silva B, Araújo B, Acc RC, et al. HM revista SBA. 2012;62.
8. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Farmacológicas da TERAPÊUTICA de Goodman Gilman*. 2012. 2079 p.
9. Soares CB, Hoga LA, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD, et al. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. *Einstein*. 2010;8(1):102–6.
10. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010 Oct;135(11):507–11.
11. Almeida da Silva HC, Ferreira G, Rodrigues G, Santos JM dos, Andrade PV, Hortense A, et al. Profile of malignant hyperthermia susceptibility reports confirmed with muscular contracture test in Brazil. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2019;69(2):152–9.
12. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, Horiguchi H, Kusakabe Y, Matsuda S, et al. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in japan: Data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology*. 2011;114(1):84–90.

13. Almeida da Silva HC, Ferreira G, Rodrigues G, Santos JM dos, Andrade PV, Hortense A, et al. Profile of malignant hyperthermia susceptibility reports confirmed with muscular contracture test in Brazil. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2019;69(2):152–9.
14. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *Journal of Biomedical Research*. 2020;34(2):75–85.
15. Cieniewicz A, Trzebicki J, Mayzner-Zawadzka E, Kostera-Pruszczyk A, Owczuk R. Malignant hyperthermia - What do we know in 2019? *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2019;51(3):169–77.
16. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *Journal of Biomedical Research*. 2020;34(2):75–85.
17. Cieniewicz A, Trzebicki J, Mayzner-Zawadzka E, Kostera-Pruszczyk A, Owczuk R. Malignant hyperthermia - What do we know in 2019? *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2019;51(3):169–77.
18. Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJA, Johannsen S, et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: A multi-centre study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014;9(1).
19. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: Pharmacology of triggering. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(1):48–56.
20. Schuster F, Johannsen S, Schneiderbanger D, Roewer N. Evaluation of suspected malignant hyperthermia events during anesthesia. *BMC Anesthesiology*. 2013;13(1):1.