

### Hipertermia Maligna\*

Fernando Bueno Pereira Leitão, TSA<sup>1</sup>; Thais Orrico de Brito Cançado<sup>2</sup>

Leitão FBP, Cançado TOB - Malignant Hyperthermia

KEY WORDS: COMPLICATIONS: malignant hyperthermia

**H**ipertermia maligna (HM) é uma síndrome caracterizada por taquicardia, febre, rigidez muscular, taquipnéia, cianose e outros sinais de estado hipermetabólico<sup>1</sup>. O conceito acima foi formulado a partir de estudos em famílias suscetíveis, determinando-se uma causa geneticamente induzida para a síndrome<sup>2</sup>.

A HM apresenta-se sob formas variadas<sup>3</sup>, podendo ter início agudo e fulminante ou se instalar insidiosamente<sup>1</sup>. Pode ocorrer no curso da primeira anestesia de um paciente suscetível; porém, em um terço dos casos ocorre nas anestésias subseqüentes<sup>4</sup>.

Geralmente, a síndrome inicia-se pela exposição a agentes anestésicos variados<sup>4</sup>, em pacientes cuja suscetibilidade não fora previamente reconhecida<sup>1</sup>. Os sinais podem aparecer precocemente, logo após o início da anestesia, ou podem aparecer na sala de recuperação pós anestésica, numa fase mais tardia<sup>5,6</sup>.

A taxa de mortalidade vem declinando devido ao reconhecimento de formas menos graves, ao diagnóstico precoce pela monitori-

zação e ao tratamento instituído de forma rápida e adequada<sup>7</sup>.

A síndrome foi descrita inicialmente na Austrália, por Denborough e Lowell em 1960<sup>8</sup>. Era um jovem de vinte e um anos com fratura de membro inferior, que estava mais preocupado com a anestesia do que com a cirurgia pois, desde 1922, dez de seus parentes haviam morrido durante ou após a anestesia. Pensou-se em uma causa geneticamente herdada<sup>9-10</sup> e não simplesmente uma decorrência de fatores ambientais<sup>11-14</sup>. Aventou-se mecanismo genético, mediado por gene autossômico dominante simples, não ligado ao sexo, com penetrância reduzida e expressividade variável<sup>4</sup>. Alguns autores acreditam que a síndrome não se ajusta a um sistema genético conhecido<sup>10</sup>. Posteriormente outros casos foram descritos em Winsconsin<sup>15</sup> e Toronto<sup>9,16-18</sup>.

Em 1970 foram detectados níveis alterados de creatinofosfoquinase em indivíduos suscetíveis à HM<sup>19</sup> e identificadas respostas contráteis anormais em músculos esqueléticos submetidos a estímulos com halotano e cafeína<sup>20-23</sup>.

Em 1953, Ludvigsen descreveu a *Síndrome do Estresse Porcino*<sup>24-27</sup>, onde qualquer situação de estresse a que os porcos suscetíveis eram submetidos gerava uma síndrome de hipermetabolismo, resultando em morte dos animais ou carne inapropriada para o consumo<sup>28</sup> e que depois veio a ser considerada como modelo porcino da HM.

Em 1966, Hall descreveu HM induzida por halotano e succinilcolina, também no porco<sup>29</sup>. O modelo animal contribuiu para inves-

\* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

<sup>1</sup> Professor Associado de Anestesiologia da FMUSP

<sup>2</sup> Ex-ME<sub>2</sub> da Divisão de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Correspondência para Fernando Bueno Pereira Leitão  
Rua Horácio Berlinck 71 - Butantã  
05505-040 São Paulo SP

Apresentado em 28 de março de 1995

Aceito para publicação em 14 de novembro de 1995

© 1996, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

tigação da fisiopatologia da doença, apontando o músculo esquelético como o local da lesão e auxiliou nas primeiras tentativas de tratamento com procaína, em 1971<sup>30</sup> e dantrolene, em 1975<sup>30</sup>. A partir de 1974, algumas desordens musculares começaram a ser relacionadas com HM<sup>31</sup>. No entanto, as evidências de tal associação direta são insuficientes e conflitantes<sup>32</sup>.

Ainda como causa desencadeante da HM, diversos agentes anestésicos e drogas foram citados: enflurano, isoflurano, cálcio, digoxina, teofilina, anestésicos locais, bloqueadores neuromusculares e óxido nítrico<sup>1, 3, 33-35</sup>. Na tentativa do reconhecimento dos indivíduos suscetíveis, surgiram testes laboratoriais complexos, por meio de biópsia muscular, para avaliação de sua sensibilidade a diversas drogas, como a cafeína, halotano, isolados ou em associação, potássio e succinilcolina. Uma tentativa de padronização dos testes para comparação dos resultados obtidos em diferentes centros foi apontada pelo Grupo Europeu da Hipertermia Maligna, em 1983.

Recentemente, um receptor específico para a rianodina (alcalóide da *Ryania speciosa*) foi localizado no músculo esquelético<sup>36</sup>, sendo considerado de importância no estudo da etiopatogenia da HM, uma vez que integraria os processos iônicos relacionados ao cálcio.

Na literatura nacional foram apresentadas cuidadosas revisões sobre HM, em 1978 e em 1984<sup>37-38</sup> respectivamente, quando até então apenas quatro trabalhos haviam sido publicados. O primeiro caso descrito no Brasil ocorreu em 1975 durante cirurgia de estapedectomia sob anestesia geral com halotano<sup>39</sup>. Dez anos após foi publicado um caso de HM desencadeada pelo uso de anestésico local tipo amida, durante cirurgia ortopédica<sup>40</sup>. Em 1989 foi descrito um caso de Síndrome de Larsen (alterações articulares múltiplas) associada à HM<sup>41</sup>. No mesmo ano, foi descrito outro caso onde salientou-se a importância do uso da capnografia do gás expirado no diagnóstico precoce da HM<sup>7</sup>. Em 1990 foi apresentado um caso crônico de evolução fatal, quando os autores citaram o diag-

nóstico tardio por falta de monitorização mais sofisticada (capnografia e teletermometria) e tratamento retardado por não ser pronta e suficiente a disponibilidade do dantrolene<sup>42</sup>.

## Epidemiologia

A HM foi descrita em todos os grupos étnicos<sup>28, 43-45</sup>. Antes da puberdade, crianças do sexo feminino e masculino são afetadas igualmente; após esta fase, os indivíduos do sexo masculino são mais acometidos<sup>4, 37</sup>. A incidência varia com a idade, mas as razões para isso não estão devidamente esclarecidas, talvez devido ao tipo de anestesia utilizada em diferentes faixas etárias. Em crianças, ela é de 1:7.000 a 1:14.000 anestésias. A grande maioria dos casos está compreendida na faixa etária entre 3 e 30 anos<sup>1</sup>, embora tenham sido descritos casos em idades extremas: 2 meses<sup>4</sup> e 78 anos<sup>4</sup>.

Estudos sobre a incidência da síndrome foram reportados em diversas partes do mundo. As estatísticas da Dinamarca merecem destaque<sup>46</sup>. Entre os anos de 1978 e 1984, a forma fulminante neste país ocorreu em 1:250.000 procedimentos anestésicos. Quando anestésicos inalatórios potentes foram usados em associação com succinilcolina, a incidência se elevou para 1:62.000 procedimentos<sup>46</sup>. Espasmos do músculo masseter ocorreu em 1:12.000 procedimentos quando a succinilcolina foi usada.

A maioria dos indivíduos suscetíveis não apresentam anormalidade prévia. Contudo, doenças músculo-esqueléticas parecem estar associadas em alguns casos<sup>3</sup>. A distrofia muscular de Duchenne é a que parece ter maior importância, aumentando o risco de HM quando comparado com a população geral<sup>47-50</sup>.

As condições listadas abaixo se associam à HM de alguma forma<sup>1</sup>:

### Associação evidente:

- distrofia muscular de Duchenne
- estrabismo

## Possível associação:

- hérnia
- hipermotilidade articular
- distrofia miotônica
- cifoescoliose
- hipertrofia muscular
- tórax de sapateiro
- micrognatismo
- síndrome da Morte Súbita Infantil
- osteogênese imperfeita
- baixa estatura
- Síndrome de King Denborough
- *central core disease* (doença do miolo)

- óxido nitroso
- bloqueadores neuromusculares não despolarizantes
- anestésicos locais (alguns autores preferem excluir os anestésicos locais do tipo amida)

## Controversos:

- cálcio
- teofilina
- potássio
- digoxina
- cetamina
- anticolinesterásicos (todos)
- atropina
- glicopirrolato

Quanto à mortalidade, era superior a 76% em 1965<sup>7</sup>, passando a 28% em 1979<sup>7</sup> e atualmente está próxima de 10% nos EUA e na Dinamarca<sup>7,46</sup>. Sua diminuição reflete a atenção mais acurada aos sinais da síndrome durante a anestesia.

## Agentes Desencadeadores

A HM ocorre mais comumente quando um paciente suscetível recebe halotano e succinilcolina<sup>3</sup>. No entanto, agentes inalatórios potentes (halotano, isoflurano e enflurano) ou succinilcolina isoladamente podem desencadear a reação<sup>1</sup>. A duração da exposição aos agentes inalatórios também parece ser importante, não tendo sido descritos casos quando a exposição a esses agentes foi menor do que quinze minutos<sup>1</sup>. Os casos de instalação repentina da síndrome estão associados ao uso de succinilcolina<sup>1</sup>. As principais drogas relacionadas com a síndrome são: 1,3,51-58:

## Potencialmente desencadeadores:

- agentes anestésicos inalatórios halogenados (todos)
- succinilcolina

## Podem ser usados com segurança:

- barbitúricos (todos)
- opióides (todos)
- benzodiazepínicos (todos)
- droperidol

Ainda quanto ao desencadeamento da síndrome, existe uma diferença entre a forma humana e a porcina. Nesta, a síndrome é facilmente desencadeada por estresse no animal acordado<sup>59</sup>, enquanto que no homem ela é observada durante a anestesia<sup>60</sup>. Wingard e Gatz<sup>61</sup> sugeriram que as freqüentes mortes inexplicadas em famílias suscetíveis poderiam ser decorrentes de episódios de HM em indivíduos acordados. Gronert e col publicaram um caso de HM em indivíduo acordado<sup>62</sup> e concluíram que o controle emocional dos homens limita a incidência e a gravidade dos episódios quando o indivíduo está acordado.

## Etiopatogenia

Os modelos experimentais como o do porco têm mostrado que as alterações clínicas e bioquímicas da HM apresentam grande similaridade com as da espécie humana, sendo que o comportamento do cálcio tem sido o mais estudado. Assim, a elevação do cálcio plasmático é uma constatação apontada como conseqüente aos mecanismos de liberação do íon contido no retículo sarcoplasmático.

As variações plasmáticas do cálcio têm sido associadas com o receptor da rianodina que se liga aos canais liberadores do íon, modulando esta atividade<sup>63</sup>. Este receptor é uma proteína

purificada constituída por 5.037 aminoácidos, conforme análise do retículo sarcoplasmático da musculatura esquelética do coelho <sup>36</sup>. Apresenta duas partes principais: a região terminal do canal de cálcio, constituída por quatro sub-unidades que o envolvem e uma região citoplasmática, sendo que esta é diretamente envolvida no processo de excitação e conseqüente acoplamento do cálcio <sup>64,65</sup>.

Há uma semelhança aproximada entre o receptor da rianodina e o receptor nicotínico da acetilcolina na placa motora. O receptor nicotínico apresenta uma estrutura heteropentamérica enquanto o receptor da rianodina tem uma estrutura homotetramérica <sup>64,65</sup>. As quatro unidades monoméricas do receptor da rianodina envolvem um poro central formando um canal liberador de cálcio. A porção terminal deste canal é considerada um local responsável pela atividade liberadora de cálcio <sup>65</sup>. A elevada concentração do cálcio mioplasmático explica as alterações clínicas da síndrome.

#### Quadro Clínico

Os sinais da HM podem ser divididos naqueles que predizem a vinda de uma catástrofe, isto é, rigidez muscular após injeção de succinilcolina e os demais que realmente caracterizam a síndrome.

Se logo após a administração de succinilcolina se desenvolve rigidez do masseter pode-se fazer um diagnóstico presuntivo da síndrome <sup>10,66-68</sup>. A dificuldade ou impossibilidade de intubação é marcante. Em paciente monitorizado o sinal precoce é a hipercapnia.

A taquicardia não deve ser confundida com anestesia superficial <sup>4</sup>. Um aumento da frequência cardíaca de menos de 90 bpm para 130 bpm, em menos de quinze minutos, sem causa aparente, é um sinal importante. A cianose é devida à intensa extração de oxigênio tecidual, característica de um estado hipermetabólico. A baixa saturação de oxigênio é visível no campo operatório. Disritmias, principalmente as de origem ventricular, decorrem da

hipercapnia. Podem também surgir taquicardia ventricular, fibrilação e até assistolia.

Rigidez muscular pode ou não estar presente, tendo sido classificadas dois tipos de síndromes, segundo esse parâmetro <sup>20,66,23</sup>: a *síndrome rígida*, que é a mais freqüente, ocorrendo em 75% dos casos <sup>38</sup> e a *síndrome não rígida*, que se manifesta sem apresentar taquipnéia, taquicardia, disritmia, cianose e acidose <sup>69</sup>.

A hipertermia é um sinal de gravidade, podendo ocorrer elevação da temperatura de modo abrupto (um grau centígrado a cada cinco minutos) ou lenta, atingindo 43 °C ou mais <sup>25</sup>. Seu rápido incremento não deve ser considerado sinal de pior prognóstico. A irreversibilidade do quadro caracteriza a malignidade <sup>10</sup>. Apesar da temperatura estar vinculada ao nome da síndrome, a hipertermia pode não ocorrer, especialmente se a parada cardíaca se instalar logo no início da reação <sup>3</sup>.

Os sinais clínicos freqüentemente observados são <sup>3</sup>:

- hipercarbica 90%,
- taquicardia 90%,
- taquipnéia 85%,
- alteração da pressão arterial 85%,
- disritmias (bigeminismo, extrassístole ventricular e fibrilação ventricular),
- cianose 70%,
- elevação da temperatura (30% dos pacientes com 43 °C),
- livedose (pele com aspecto marmóreo),
- sudorese profusa ou pele intensamente seca 70%,
- rigidez muscular ou fasciculação exagerada 80%.

#### Exames Laboratoriais

Um paciente com HM apresenta tanto acidose metabólica como respiratória, devida à aumentada produção de dióxido de carbono e ácido láctico. Apesar da PaCO<sub>2</sub> elevada, a hipóxia pode não estar presente no início, observando-se PaO<sub>2</sub> mais baixa posteriormente. A fração expirada de CO<sub>2</sub> se eleva precocemente

sendo diagnosticada com facilidade quando se emprega monitorização com capnógrafo<sup>7</sup>. A gasometria venosa se mostra mais alterada devido à grande extração de oxigênio e produção de dióxido de carbono pelo músculo, o potássio sérico se eleva rapidamente e pode atingir níveis cardiotoxicos. A combinação de hipóxia, hiper-carbia, acidose e hipercalemia pode precipitar sérias disritmias.

Os níveis de creatinofosfoquinase são geralmente normais, mas aumentam entre 6 e 12 horas após o início da reação. Níveis máximos podem não ser atingidos nas 24 horas, mas valores superiores a 50.000 UI podem ser encontrados (nl = 50 UI)<sup>8</sup>, sendo que valores iguais ou superiores a 10.000 são diagnosticados. Os níveis de aldolase e cálcio plasmático também se elevam.

A mioglobinúria decorrente de maciça lesão muscular pode ser evidente quando causa alteração da cor da urina, ou pode ser detectada por meio de testes laboratoriais específicos<sup>1</sup>. Mioglobinúria isolada não é patognomônica de HM, visto que ela pode aparecer após administração de succinilcolina (principalmente associada ao halotano) em pacientes saudáveis<sup>60</sup>.

Os achados laboratoriais encontrados na fase aguda da síndrome são:

#### Gasometria arterial:

- pH baixo (< 7)
- PO<sub>2</sub> baixo (aumento da diferença artério-venosa)
- PCO<sub>2</sub> elevado (> 60 mmHg)

#### Eletrólitos:

- K<sup>+</sup> elevado
- Ca<sup>++</sup> elevado, com posterior queda precipitada
- Mg<sup>++</sup> elevado
- Na<sup>+</sup> diminuído
- Glicose elevada

#### Plasma:

- lactato aumentado
- piruvato aumentado
- CPK aumentada

- DHL aumentada
- aldolase aumentada
- mioglobina aumentada
- catecolaminas aumentadas (até 30 vezes)

A biopsia muscular geralmente é feita do vasto externo ou da musculatura do campo operatório. A microscopia óptica da biópsia muscular revela fibras atroficas, esparsamente degeneradas, às vezes com aspecto de *puído de traça* e núcleos grandes e centralizados<sup>42,71</sup>. A microscopia eletrônica revela membranas anormais com aumento de grânulos de glicogênio, agregação mitocondrial sob o sarcolema, arranjo irregular dos sarcômeros, perda das bandas Z e retículo sarcoplasmático dilatado<sup>42,71</sup>. Essas alterações histológicas, embora nem sempre presentes, e quando presentes não patognomônicas, teriam valor quando associadas ao quadro clínico<sup>38</sup>.

#### Avaliação da Suscetibilidade

A avaliação da suscetibilidade inclui anamnese e exame físico para detecção de fraqueza muscular subclínica ou outras anormalidades musculares<sup>22</sup>. A anamnese deve avaliar o passado anestésico do paciente e de duas gerações anteriores. Se possível obter informações a respeito do tipo de anestesia e os agentes usados.

A medida da CPK sangüínea é uma avaliação de pouca confiabilidade. Deve-se ter em mente que outras situações também são responsáveis pela elevação da CPK, como injúria muscular, queimaduras, infarto agudo do miocárdio, estresse emocional, exercício intenso, punção venosa, algumas drogas, técnicas de coleta e medida<sup>72</sup>.

Quando a CPK se encontra elevada e o paciente apresenta história familiar positiva para a síndrome, ele pode ser considerado suscetível, sem necessidade de outros exames complementares<sup>3</sup>. Quando o paciente é parente próximo de um indivíduo suscetível e a CPK é normal em três medidas, faz-se necessária uma

biópsia muscular<sup>3</sup>. Um terço dos pacientes susceptíveis tem CPK normal<sup>73</sup>.

O teste laboratorial mais aceito para confirmar ou descartar um diagnóstico de HM é o da contratura muscular com halotano e cafeína<sup>22,74-76</sup>. Fibras musculares de 1 cm são imersas em solução de Krebs-Ringer a 37 °C, onde borbulha uma mistura de 95% de oxigênio e 5% de gás carbônico. As fibras são estimuladas eletricamente, até que se obtenha resposta supramaximal. Quando o equilíbrio é obtido, a fibra é exposta ao halotano a 3,0%, registrando-se a contratura. Em seguida, fibras adicionais são expostas a doses crescentes de cafeína (0,5 a 32 mM) e contratura a 2,0 mM de cafeína e a contratura corresponde a 1 g (em relação à concentração de cafeína que a produziu) são registradas<sup>2</sup>. Contraturas de 0,7 a 3,0% de halotano, contraturas maiores do que 0,2 a 2 nM de cafeína ou contratura de 1,0 g a menos que 4 mM de cafeína indicam suscetibilidade. Em 1983, o Grupo Europeu da Hipertermia Maligna se reuniu na Suécia para padronização do teste da contratura e os critérios de interpretação foram uniformizados<sup>77</sup>.

Devido às dificuldades de técnica deste teste, foram propostas outras provas, que contudo não superaram a primeira. Entre elas podemos citar o teste da fragilidade das hemácias<sup>2</sup>, depleção do ATP plaquetário<sup>78</sup> e a captação de cálcio por linfócitos quando expostos ao halotano<sup>2</sup> e a eletromiografia<sup>2</sup>.

### Diagnóstico

Conforme já referido, a HM é normalmente um evento inesperado que pode acontecer logo após a indução da anestesia, durante o procedimento anestésico ou após ter terminado a exposição aos agentes anestésicos<sup>1</sup>.

Quando a instalação da síndrome é insidiosa deve-se estar atento para os diagnósticos diferenciais, pois outras entidades clínicas podem apresentar sinais semelhantes, causando equívocos. As situações que podem

inicialmente ser confundidas com HM são: distrofia miotônica, neuralgia do trigêmeo, sepsis, feocromocitoma, tireotoxicose, rabdomiólise induzida por succinilcolina, administração de anestésico intratecal, estímulos durante a anestesia superficial<sup>1,3</sup>.

Durante a indução da anestesia a suspeita de HM é levantada quando ocorre rigidez muscular após administração de succinilcolina. Isto pode tornar a intubação difícil ou até impossível<sup>1</sup>.

Se a rigidez muscular não ocorre, o sinal mais precoce que pode ser detectado é uma elevação da ventilação/minuto (quando o paciente estiver em respiração espontânea) ou uma elevação do dióxido de carbono expirado, o que fez da capnografia uma técnica de fundamental importância<sup>53</sup>. Estas alterações geralmente são acompanhadas por taquicardia, taquipnéia, cianose e disritmias diversas. A rigidez muscular pode ser um sinal precoce na forma de rigidez do masseter, ou um sinal tardio, na forma de rigidez muscular generalizada<sup>1</sup>. A febre pode ocorrer tardiamente indicando que a reação está bem avançada<sup>1</sup>. Se estas anormalidades estiverem presentes, deve-se procurar sinais de hipermetabolismo, acidose e hipercalemia. A gasometria do sangue arterial revela acidose metabólica e acidose respiratória. No sangue venoso, os níveis de oxigênio e dióxido de carbono estarão mais alterados do que no sangue arterial.

Sugere-se o diagnóstico de HM quando  $BE < -5$  e  $PaCO_2 > 60$  Torr sem explicação razoável<sup>1</sup>. O consumo de  $O_2$  vai estar aumentado bem como a produção de  $CO_2$ , que pode ser facilmente medido com o capnógrafo<sup>1</sup>.

### Tratamento

O tratamento da HM deve ser instituído logo na primeira suspeita. Deve-se iniciar pela remoção dos agentes desencadeantes. É fundamental interromper a administração de todos os agentes inalatórios e a succinilcolina<sup>1,3,38</sup>. A

suspensão da administração do óxido nítrico pode ser necessária devido à hipóxia que pode ocorrer por aumento do consumo de oxigênio e dificuldade de ventilação devido à rigidez muscular. Se possível, outro aparelho de anestesia deverá ser usado, a fim de substituir o circuito, a cal sodada, o canister e o vaporizador. Se um sistema circular estiver sendo usado, deverá ser trocado por um sistema sem reinalação. A hiperventilação com oxigênio a 100% é vital <sup>1,3,38</sup>.

O cirurgião deve ser avisado imediatamente a fim de não iniciar a cirurgia, ou apressar seu término se já tiver sido iniciada.

A essa altura, as medidas a serem tomadas dependerão do tipo de cirurgia a que o paciente está sendo submetido. No caso de cirurgia de emergência, a técnica anestésica deve incluir agentes como opióides, benzodiazepínicos, bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, enquanto o tratamento da HM estiver sendo efetuado.

#### Tratamento Inespecífico

- 1) Controle da temperatura - se a temperatura estiver elevada, tentar diminuí-la por todo e qualquer meio disponível: resfriamento da superfície corporal com lavagem vesical, gástrica, retal e/ou peritoneal <sup>79</sup>. O resfriamento deve cessar quando a temperatura baixar a 38 °C, sob pena de hipotermia inadequada <sup>1</sup>.
- 2) Controle da acidose metabólica; deve-se administrar bicarbonato de sódio na dose de 2 a 4 mEq.kg<sup>-1</sup> <sup>38</sup>.
- 3) Controle do débito urinário; sondagem vesical e medida rigorosa da diurese permitem monitorar o débito urinário, prevenindo insuficiência renal aguda e necrose tubular aguda, bem como avaliar possível mioglobínúria <sup>1</sup>. A diurese deve ser mantida em 2 ml.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> através de sobrecarga líquida e diuréticos (manitol e furosemida) <sup>38</sup>.
- 4) Controle das disritmias cardíacas: disritmias podem ocorrer por acidose

metabólica e respiratória, hipercalemia e níveis elevados de catecolaminas. Insulina e glicose podem ser necessárias para correção da hipercalemia <sup>38</sup>.

- 5) Alguns autores recomendam esteróides em grandes doses <sup>38</sup>.

A terapia adicional decorre dos valores de hemogasometria, temperatura, tipo de disritmia, tono muscular e débito urinário. Devem ser realizados exames laboratoriais para seguimento posterior do paciente (CPK, aldolase, Ca, K, Be, mioglobina).

#### Tratamento Específico

A diminuição dos índices de mortalidade da HM é consequência do emprego do dantrolene, um derivado hidantoínico, lipossolúvel, sintetizado em 1967 pelo laboratório Norwich-Eaton-Pharmaceuticals. Em 1975, Harrison empregou-o com sucesso no tratamento da HM porcina <sup>30</sup>. Desde então, pesquisas se avolumaram e atualmente está definitivamente comprovada sua eficácia na profilaxia e tratamento da síndrome <sup>80,81</sup>.

O exato mecanismo de sua ação ainda está incerto, mas parece que o dantrolene diminui os elevados níveis de cálcio intracelular, reduzindo o estímulo para a contração muscular e, o excessivo metabolismo <sup>82</sup>. Sua atuação, provavelmente, ocorre nas próprias células musculares ao invés das junções neuromusculares. Muitos estudaram seu efeito no retículo sarcoplasmático mas devem existir efeitos diretos sobre a membrana muscular.

Seu emprego como tratamento de emergência deve ser instituído imediatamente após o diagnóstico e a primeira dose de 1 a 2 mg.kg<sup>-1</sup> por via venosa. Se necessário, esta dose pode ser repetida a cada 5 ou 10 minutos, num total de 10 mg.kg<sup>-1</sup>. Dependendo da gravidade do quadro, é prudente administrar dantrolene no pós-operatório <sup>1</sup> (infusão de 1 a 2 mg.kg<sup>-1</sup> a cada 4 horas) até alcançar a estabilidade do quadro clínico. Assim que possível passar para administração oral.

O dantrolene se apresenta na forma liofilizada e cada frasco contém 20 mg da droga, 3 mg de manitol e hidróxido de sódio. Cada frasco deve ser diluído em 60 ml de água destilada. Após diluição forma-se uma solução alcalina (pH = 9,5) que pode causar esclerose de veias periféricas. Sua validade, no estado liofilizado, é de dois anos<sup>83</sup>.

Para profilaxia, alguns autores preconizam administração de dantrolene na dose de 2 a 3 mg.kg<sup>-1</sup>, três vezes ao dia, pelo menos um dia antes da cirurgia<sup>42</sup>. Outros indicam uma dose única de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> um pouco antes da indução da anestesia, como sendo suficiente para prevenir os efeitos da HM<sup>80</sup>. Parece haver uma correlação entre o nível sanguíneo de dantrolene e o efeito terapêutico. Após administração de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>, por via venosa durante 2 horas, o nível sanguíneo terapêutico é mantido por 6 horas<sup>83</sup>. A meia vida do dantrolene permite que sejam administradas doses com intervalos de 6 horas<sup>83</sup>. Recomenda-se que seja administrado profilaticamente em pacientes suscetíveis ou suspeitos, nas seguintes situações:

- paciente muito agressivo
- cirurgia muito extensa e lesiva da musculatura esquelética
- se a cirurgia ou anestesia são associadas com queda de pressão arterial, queda de O<sub>2</sub>, aumento de CO<sub>2</sub> e ácido láctico
- se o paciente vai ser submetido à anestesia para odontologia ou obstetrícia sob anestesia parcial com anestésico local do tipo amida

Os efeitos colaterais decorrente de seu uso incluem náuseas, diarreia, desconforto abdominal, tontura, diplopia, disartria, sensação de edema na língua e discreta elevação do potássio<sup>1</sup>. Pacientes referem fraqueza muscular após administração de dantrolene. Deve ser administrado com cautela em pacientes pediátricos, em idosos e naqueles com doenças neuromusculares<sup>1</sup>.

Beldavs e col<sup>37</sup> usaram procainamida para corrigir uma taquicardia ventricular num

portador de HM. Para sua surpresa, houve uma interrupção brusca dos sintomas, passando-se a pesquisar o uso desta droga.

Clark e col<sup>37</sup> observaram que a dose necessária de procainamida, para impedir contraturas musculares anormais, está muito além das doses preconizadas como seguras. A procainamida, portanto, é considerada ineficiente no tratamento da síndrome clínica. Ela é útil no tratamento de disritmias durante um episódio agudo, sendo mais segura que a lidocaína.

### Complicações

Não ocorrendo reversão do quadro, as complicações sucedem-se em cascata:

- aumento da liberação de tromboplastina tecidual
- hemólise
- sangramento da incisão
- insuficiência renal aguda
- hipertermia
- hipercalemia
- edema muscular, cerebral e pulmonar
- parada cardíaca e morte

O comprometimento de diversos importantes setores do organismo faz-se, assim, secundariamente às condições iniciadas na fibra muscular esquelética.

Em decorrência da gravidade da HM, é indiscutível que todo anestesiologista esteja apto a diagnosticar e tratar esta síndrome que é sempre de alto risco para o paciente, sendo necessário dispor de dantrolene para uso rápido.

Leitão FBP, Cançado TOB - Hipertermia Maligna

UNITERMOS: COMPLICAÇÕES: hipertermia maligna



## REFERÊNCIAS

01. Benca JF, Rockoff MA - Malignant hyperthermia - *Adv Anesth*, 1988;5:237-260.
02. Heiman-Patterson - Malignant hyperthermia. *Seminars in Neurol*, 1991;11:810-812.
03. Groner GA - Malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 1980;53:395-423.
04. Ryan JF - Malignant hyperthermia. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, 1976; 4:8796.
05. Ryan JF, Popper EM - Malignant fever during and following anesthesia. *Anesthesiology*, 1970; 32:196-201.
06. Scheitzer O, Howland WS, Ryan GM et al - Hyperpyrexia in the post-operative period. *Anesth Analg*, 1971;50:906-914.
07. Joaquim E, Yamashita A, Amaral J et al - Hipertermia maligna - diagnóstico precoce com capnografia de gás expirado. Diferentes quadros clínicos no mesmo paciente (relato de caso). *Rev Bras Anestesiologia*, 1989;39:11-20.
08. Denborough MA, Lovell RRH - Anaesthetic deaths in family. *Lancet*, 1960;2:45.
09. Britt BA, Locher WG, Kalow W - Hereditary aspects of malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J*, 1969;16:89-98.
10. Crocker BD, Okumura F, Mc Guaig DI et al - Temperature monitoring during general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1980;52:1223-1229.
11. Brow RC - Hyperpyrexia and anaesthesia. *Br Med J*, 1986;2:1526.
12. Burford GE - Hyperthermia following anesthesia - consideration of control of body temperature during anesthesia. *Anesthesiology*, 1940;1:208-216.
13. Moschoowitz AV - Heat stroke as a postoperative excitement and malignant hyperthermia. *Lancet*, 1974;1:461.
14. Moschoowitz AV - Post operative heat stroke. *Surg Gynecol Obstet*, 1961;23:443-451.
15. Henschel EO, Locher WG - The Wausau Story - Malignant Hyperthermia in Wisconsin. In: Henschel, EO - *Malignant Hyperthermia Current Concepts*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977; 3-7.
16. Baumgarten R, Reynolds W - Early detection of malignant hyperthermia (case report). *Anesthesiology*, 1985;63:123.
17. Britt BA, Kallow W - Malignant hyperthermia: aetiology unknown. *Can Anaesth Soc J*, 1970;17:316-330.
18. Gordon RA - Malignant hyperpyrexia during general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*, 1966; 13: 415-416.
19. Issacs H, Barlow MB - Malignant hyperpyrexia during anaesthesia: possible correlation with sub-clinical myopathy. *Br Med J*, 1970;1:275-277.
20. Britt BA, Endrenyl L, Frodis W - Comparison of effects of several inhalation agents on caffeine induced contractures of normal and malignant hyperthermic skeletal muscle. *Can Anaesth Soc J*, 1980;27:12-16.
21. Kallow W, Britt BA, Peter P - Rapid Simplified Techniques for Measuring Caffeine Contracture for Patients with Malignant Hyperthermia. In: *International Symposium on Malignant Hyperthermia*, 2,1978. New York, Grune and Stratton, 1978;339-350.
22. Kallow W, Britt BA, Richter A - The caffeine test of isolated human muscle: relation to malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J*, 1977;24:678-694.
23. Nelson TE, Flewellen EH - Malignant hyperthermia: diagnostic tests and inheritance. *Anesthesiology*, 1980;53:250.
24. Briskey EJ - Etiological status and associated studies of pale, soft, exudative porcine musculature. *Adv Food Res*, 1964;13:89-178.
25. Hall GM, Lucke JN, Lister D - Malignant hyperthermia. Pearls of swine? *Br J Anaesth*, 1980;52:165-171.
26. Nelsson TE, Jones EW, Hendrickson RL - Porcine malignant hyperthermia: observations on the occurrence of pale, soft, exudative musculature among susceptible pigs. *Am J Vet Res*, 1974;35:347-350.
27. Winstalney M - A cure of stress. *New SC*, 1979; 84:593-596.
28. Mongensen JV, Milfildt BB, Hanel HK - Preoperative excitement and malignant hyperthermia. *Lancet*, 1974;1:461.
29. Hall LW, Trim CM, Woolf N - Further studies of porcine malignant hyperthermia. *Br Med J*, 1966; 2:1305.
30. Harrison G - Control of malignant hyperpyrexia syndrome. In *MHS swine by dantrolene sodium*. *Br J Anaesth*, 1975;47:62-65.
31. Mouds RFW, Denborough MA - Myopathie and malignant hyperpyrexia. *Br Med J*, 1974;3:520.
32. Britt BA - Recent advances in malignant hyperthermia. *Anesth Analg*, 1972; 51:841-850.
33. Britt BA - Malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J*, 1985;32:666-677.
34. Flewellen E, Nelson N - Is theophylline, aminophylline, or caffeine contraindicated in malignant hyperthermia susceptible patients? *Anesth Analg*, 1983;62:115-118.

35. Groonert G, Ahern C, Milde J et al - Effect of CO<sub>2</sub>, calcium, digoxine, and potassium on cardiac and skeletal muscle metabolism in malignant hyperthermia susceptible swine. *Anesthesiology*, 1986;64:24-28.
36. Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T et al - Primary structure and expression from complementary DNA of skeletal muscle ryanodine receptor. *Nature*, 1989;339:439-445.
37. Silva Jr, Conceição MJ - Hipertermia maligna - Revisão. *Rev Bras Anesthesiol*, 1978; 28:426-435.
38. Xavier L - Síndrome de hipertermia maligna - Revisão. *Rev Bras Anesthesiol*, 1984; 34:61-3469.
39. Pereira JB, Castro DL, Lucchesi NO - Hipertermia maligna durante cirurgia de estapedectomia. *Rev Bras Anesthesiol*, 1975;25:3-12.
40. Almeida NM - Hipertermia maligna - relato de dois casos. *Rev Bras Anesthesiol*, 1985; 35:3:191-193.
41. Mendes F, Vier E, Moretti M - Hipertermia maligna durante cirurgia ortopédica - relato de um caso. *Rev Bras Anesthesiol*, 1989;39:3:203-206.
42. Harrison G, Sounders SJ, Biebuyck JF - Anaesthetic induced malignant hyperthermia and a method for its prediction. *Br J Anaesth*, 1969; 41:844-955 .
43. Barlow MB, Isaacs H - Malignant hyperpyrexial deaths in a family - report of three cases. *Br J Anaesth*, 1970;42:1072-1076.
44. Kawave M, Morio M, Ohtani M - Statistical review of malignant hyperthermia in Japan. *Hiroshima J Anaesth*, 1979;15 Suppl.:49-54.
45. Risk SF- Malignant hyperthermia in a negro. *Br J Anaesth*, 1973;45:233.
46. Ording H - Incidence of malignant hyperthermia in Demark. *Anesth Analg*, 1985;64: 700-704.
47. Brownell A, Paasuke R - Malignant hyperthermia in Duchenne Muscular Dystrophy. *Anesthesiology*, 1983; 58: 180-182.
48. Kelfer HM, Singer WD, Reynolds RN - Malignant hyperthermia in a child with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*, 1983;71;118-119.
49. Miller ED, Sanders DB - Anesthesia-induced rhabdomyolysis in a patient with Duchenne Muscular Dystrophy. *Anesthesiology*, 1978;48:146-148.
50. Rosemberg H, Patterson TH - Duchenne Muscular Dystrophy and malignant hyperthermia: another warning. *Anesthesiology*, 1983;59:362.
51. Andragna M - Medical protocol by habit - the avoidance of amide anesthetics in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anesthesiology*, 1985;62:99.
52. Chalstrey LJ, Edwards GB - The use of pancuronium bromide in the pig. *Br J Anaesth*, 1972; 44:91-92.
53. Denboourgh MA - Etiology and pathophysiology of malignant hyperthermia. *Br Int Anesth Clin*, 1978; 17:11-13.
54. Moore D - Ester or amide local anesthetics in malignant hyperthermia: who knows? *Anesthesiology*, 1986;64:294-296.
55. Popta TA, Hanesch ECJ, Nasser JG - Masseter spasm after pancuronium. *Anesth Analg*, 1980; 59:509-511.
56. Reco SB, Strobel GEJ - An *in vitro* model of malignant hyperthermia: differential effects on inhalation anaesthetics on caffeine induced muscle contratures. *Anesthesiology*, 1978;48:254-259.
57. Roervik S, Storer J - Ketamine induced acidosis, fever and creatinekinase rise. *Lancet*, 1974; 3:1384.
58. Waterman PM, Alben MS, Smith RP - Malignant hyperthermia: case report. *Anesth Analg*, 1980; 59:220-221.
59. Lister D, Hall GM, Lucke JN - Malignant hyperthermia: a human and porcine stress syndrome? *Lancet*, 1975;1:519.
60. Wingars DW - Malignant hyperthermia: a human stress syndrome. *Lancet*, 1974; 2:1451.
61. Wingard DW, Gatz EE - Some Observations on Stress Susceptible Patient. In: Aldrete, JA, Britt, BA - International Symposium on Malignant Hyperthermia. New York, Grune and Stratton, 1978; 363-372.
62. Gronert G, Thompson R, Onofrio B - Human malignant hyperthermia awake episodes and correction by dantrolene. *Anesth Analg*, 1980;59:377-378.
63. Casson H, Downes H. - Ryanodine Toxicity as a Model of Malignant Hyperthermia. In: Aldrete, BA, Britt, BA - Second International Symposium on Malignant Hyperthermia. New York, Grune and Stratton, 1978;3-10.
64. Smith JS, Imagawa T - Purified ryanodine receptor from rabbit skeletal muscle is the calcium release channel of sarcoplasmic reticulum. *J Gen Physiol*, 1988;92:1-26.
65. Imagawa T, Smith JS, Coronado R et al - Purified ryanodine receptor from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum is the calcium permeable pore of the calcium release channel. *Biological Chemistry J*, 1987;262:16636-16643 .
66. Hoech Jr GP, Jones GO - State of contracture in malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 1971; 35:231-233.

67. Rosemberg H, Fletcher J - More about masseter spasm and malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 1985;62:212.
68. Rosemberg H, Reed BS, Heimann T - Masseter spasm, rhabdomyolysis and malignant hyperpyrexia. *Anesthesiology (ASA abstracts)*, 1980;53:3-248.
69. Kallow W, Britt BA, Chan FY - Epidemiology and inheritance of Malignant Hyperthermia. *Br Int Anaesthesiol Clin*, 1979; 17:119-139.
70. Vinod Malhotra - Malignant hyperthermia - Fun Sun F Yao, Artusio JF 358-367.
71. Kiskida T, Kito S, Itoba E - Morphological studies of biopsed muscle of malignant hyperthermia. *Hiroshima J Anaesth*, 1979;15 (suppl):131-137.
72. Aldrete JA, Padfield A, Solomon CC - Possible predictive tests for malignant hyperthermia during anesthesia. *JAMA*, 1971;215:1465-1469.
73. Isaacs H, Barlow MB - The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by creatine phosphokinase estimations in asymptomatic relatives. *Br J Anaesth*, 1970; 42:1077-1083.
74. Fletcher JE, Rosemberg H - In vitro interaction between halothane and succinylcholine in human skeletal muscle: implications for malignant hyperthermia and masseter muscle rigidity. *Anesthesiology*, 1985;63:190-194.
75. Rankev E, Fletcher R - Investigation of malignant hyperthermia in Sweden. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1986;30:693-696.
76. Rosemberg H, Reed S - In vitro contracture tests for susceptibility for malignant hyperthermia. *Anesth Analg*, 1983;62:415-420.
77. Ellis F, Halsall P, Ording H et al - A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia susceptibility. *Br J Anaesth*, 1984;56:1267-1269.
78. Giger U, Kaplan R - Halothane induced ATP depletion in platelet from patients susceptible to malignant hyperthermia and from controls. *Anesthesiology*, 1985;63:311-315.
79. Digby Leigh M, Lewis Jr GB, Herbert W - Successful treatment of malignant hyperthermia. *Br Med J*, 1974;3:493.
80. Flewelling E, Nelson T - Prophylactic and therapeutic doses of dantrolene for malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 1984;61:477.
81. Hall GM - Dantrolene and the treatment of malignant hyperthermia. *Br J Anaesth*, 1980;52:847-848.
82. Chastrey L J, Edwards GB - The use of pancuronium bromide in the pig. *Br J Anaesth*, 1972; 44:91-92 .
83. Britt BA - Dantrolene. *Can Anaesth Soc J*, 1984;31:61-75.