

Recomendações Anestésicas para **Hipertermia Maligna**

Nome da doença: Hipertermia maligna

ICD 10: T88.3

OMIM:

Sinônimos: Hiperpirexia maligna

Sumário da doença: A hipertermia maligna (HM) é um distúrbio farmacogenético hereditário incomum e potencialmente letal do músculo esquelético, que pode ser desencadeada por todos os anestésicos voláteis (como isoflurano, sevoflurano, halotano e desflurano) e / ou relaxantes musculares despolarizantes (ou seja, succinilcolina). Além disso, em casos raros, a HM também pode ser desencadeada por exercícios físicos extenuantes e / ou exposição ao calor. A incidência clínica de HM parece ser baixa, varia entre 1:5.000 e 1:100.000. No entanto, a frequência aumentou nos últimos anos e a mortalidade hospitalar por HM ainda hoje é elevada e superior ao calculado anteriormente (até 12% de todos os casos de HM). Além disso, devido à herança autossômica dominante em humanos, a prevalência pode ser estimada em 1:3.000. A HM é causada por uma regulação anormal do metabolismo do cálcio na célula muscular esquelética, provavelmente devido a defeito no canal de liberação de cálcio ou ao chamado receptor rianodina (RYR1) no retículo sarcoplasmático (RS). Uma vez que a HM é desencadeada, ocorre uma rápida e descontrolada liberação de cálcio do RS para o mioplasma. Isso resulta em um estado hipermetabólico, levando a sinais clínicos típicos, como taquicardia, rigidez muscular, hipercapnia, rabdomiólise, hipoxemia e a hipertermia. O receptor rianodina do músculo esquelético humano é codificado na região q13.1-13.2 no cromossomo 19. Estudos moleculares revelaram que em até 70% das famílias com disposição para HM o locus do receptor de rianodina está acoplado ao fenótipo HM. Até a presente data, foram relatadas mais de 300 variantes de RYR1 que se associam a HM e / ou miopatia Central Core. Além disso, cinco outros loci foram identificados por análise de ligação e mutações no gene CACN1AS, que codificam a subunidade principal do receptor de di-hidropiridina, foram encontradas no cromossomo 1. No entanto, não se sabe quantos deles são realmente causadores de HM. Uma lista de mutações causais realmente comprovadas esta publicada na página inicial do European MH Group (www.emhg.org). O tratamento da crise da HM consiste em medidas sintomáticas e específicas com o antídoto dantrolene sódico, de acordo com as diretrizes das sociedades anestesiológicas. A anestesia em pacientes com susceptibilidade a HM pode ser realizada em condições seguras com um aparelho de anestesia descontaminado, evitando resíduos de substâncias desencadeantes e a disponibilidade imediata do dantrolene sódico.

A medicina está em desenvolvimento



Talvez haja novo conhecimento

Cada paciente é único

Talvez o diagnóstico esteja errado



Encontre mais informações sobre a doença, os seus centros de referência e organizações de pacientes na Orphanet: www.orpha.net

Cirurgia típica

Biópsia muscular para testes de contratura in vitro, além de todos os tipos de cirurgia.

Tipo de anestesia

Técnicas de anestesia geral e regional, e também uma combinação de ambas podem ser usadas. A anestesia local também pode ser usada. No entanto, a anestesia geral deve ser estabelecida " trigger-free", ou seja, a administração de anestésicos voláteis e da succinilcolina deve ser rigorosamente evitada em pacientes com história de HM. Todas as outras preparações farmacológicas, como propofol, relaxantes musculares não despolarizantes, anestésicos locais, óxido nítrico, xenônio etc., podem ser usados com segurança.

Exames adicionais pré-operatórios necessários (além do cuidado padrão)

A avaliação e a preparação pré-operatórias de um paciente com susceptibilidade à HM seguem procedimentos padrão, conforme recomendado pelas sociedades anesthesiológicas, como a European Society of Anaesthesiology. Não há indicação para exames adicionais, como coleta de sangue, eletrocardiograma e / ou radiografia de tórax nesse grupo de pacientes.

Em pacientes com doenças neuromusculares indefinidas, um status neurológico deve ser avaliado. Além disso, deve ser comprovado se a consulta com especialistas em genética, pediatria e neurologia é indicada para definir a gravidade da doença do paciente.

Depois disso, deve ser decidido se exames adicionais (por exemplo, níveis de creatino-fosfoquinase (CK), análise de gases no sangue) são necessários nesse grupo específico de pacientes.

Preparação específica para o manejo da via aérea

Não há indicação para uma preparação específica para o gerenciamento das vias aéreas.

Preparação específica para transfusão ou administração de hemoderivados

Não reportado.

Preparação específica para anticoagulação

Não reportado.

Precauções específicos para posicionamento, transporte e mobilização

Em casos muito raros, em humanos, a HM pode ser desencadeada por estresse, como calor e exercícios. Portanto, recomenda-se o uso de pré-medicação suficiente para evitar situações de estresse.

Prováveis interações entre fármacos anestésicos e medicações de uso contínuo

Não reportado.

Procedimento anestesiológico

A identificação de pacientes em risco de HM é o primeiro passo para um tratamento perioperatório seguro. Portanto, todos os pacientes devem ser submetidos a uma entrevista estruturada, tanto sobre o próprio quanto sobre o histórico médico da família. Pacientes que relatam um evento de HM ou complicações durante a anestesia devem ser encaminhados para um Centro de Investigação de HM para diagnóstico adicional, se possível. Por razões de segurança, os pacientes que recusam o diagnóstico de HM devem ser tratados como aqueles com um diagnóstico definitivo.

Além desses pacientes com histórico de HM, pacientes com doenças musculares específicas, como miopatia Central Core, doença multimínico e miopatia nemalínica, têm um risco aumentado de HM associado a mutações no gene que codifica o receptor de rianodina. Também pacientes com paralisia periódica hipocalêmica e aqueles com síndrome de King-Denborough podem ter um risco aumentado de HM.

Em pacientes com distrofias musculares (por exemplo, Duchenne ou Becker), foi relatada suspeita clínica de HM durante e após a anestesia geral com agentes desencadeadores de HM. A apresentação clínica incluindo rabdomiólise, arritmias cardíacas graves, acidose, febre etc. ocorreu e durante muito tempo pensou-se que isso pudesse ser um “verdadeiro” HM. No entanto, apesar de um risco aumentado durante a anestesia devido a anestésicos voláteis e / ou succinilcolina, não foi possível estabelecer uma associação genética com a susceptibilidade à HM. Esses eventos adversos estão associados a hipercalemia acentuada, exigindo tratamento de emergência da maneira usual.

Em casos raros, foram relatados os chamados episódios de HM durante situações de estresse físico e emocional sem administração de anestésicos. Verificou-se que alguns dos pacientes abrigam variantes do RYR 1 que são causais da HM. No entanto, até agora não se sabe se esses pacientes também apresentam um risco aumentado de desenvolver HM após a administração de substâncias desencadeantes. Embora exista uma falta de evidências para fornecer recomendações claras nesses casos, pode ser aconselhável o uso de anestésicos não desencadeantes nesse grupo de pacientes.

O aparelho de anestesia deve ser descontaminado dos anestésicos voláteis antes da anestesia, conforme recomendado nas diretrizes do European MH Group (EMHG) e da MH Association of the United States (MHAUS). Todas as partes do aparelho de anestesia que tiveram contato com anestésicos voláteis deve ser trocado e o circuito de gás lavado com um fluxo de gás fresco de 10 l /min por pelo menos 10 minutos. Entretanto, estações de trabalho mais recentes podem exigir significativamente mais tempo para limpar a máquina. O uso de um filtro de carvão em linha também reduzirá a concentração de gases para níveis muito baixos.

Além disso, o vaporizador deve ser removido para evitar a administração acidental de anestésicos voláteis. Além disso, dantrolene sódico em doses adequadas (pelo menos 10 mg / kg / pc) deve estar disponível imediatamente para o caso improvável de um evento HM.

A pré-medicação dos pacientes pode ser estabelecida como de costume (isto é, benzodiazepínicos), a administração profilática de dantroleno sódico é obsoleta.

Em princípio, todos os tipos de anestesia podem ser usados (ou seja, regional e geral, bem como uma combinação de ambos). Se a anestesia geral for realizada, todas as substâncias desencadeantes (veja acima) devem ser rigorosamente evitadas. A anestesia intravenosa total usando propofol, opióides (por exemplo, sufentanil, morfina, remifentanil) e relaxantes musculares não despolarizantes (por exemplo, rocurônio, vecurônio, cis-atracúrio) pode ser usada com segurança sem complicações específicas. Em suínos suscetíveis, a administração de xenônio não desencadeou a HM, no entanto, estudos em humanos não foram realizados. Para técnicas anestésicas regionais, todos os tipos de anestésicos locais (isto é, ésteres, bem como preparações de amidas) podem ser usados.

A interrupção da anestesia deve ser realizada em um ambiente descontraído e silencioso, a fim de evitar situações de estresse para o paciente. A administração de antagonistas como neostigmina ou naloxona são possíveis, se necessário.

Monitorização específica ou adicional

A monitoração deve seguir o padrão usual e incluir, no mínimo, ECG, pressão arterial, oximetria de pulso e medição contínua da temperatura corporal, bem como a capnometria em pacientes ventilados.

Para poder examinar os parâmetros do laboratório, devem ser colocadas linhas venosas de grande porte. O monitoramento invasivo dos parâmetros vitais deve ser indicado de acordo com o status físico do paciente e a extensão do procedimento cirúrgico.

Complicações possíveis

Os pacientes correm o risco de desenvolver HM se forem administradas substâncias desencadeantes. Portanto, em pacientes com disposição conhecida para HM, todas as substâncias desencadeantes devem ser rigorosamente evitadas. Nos pacientes com primeira manifestação de HM, todos os sinais típicos podem ocorrer. A síndrome é caracterizada por hipermetabolismo devido ao transbordamento maciço do mioplasma com cálcio. Isso resulta em taquicardia, hipercapnia, hipoxemia, rigidez muscular e espasmo muscular do masseter, hipertermia, rabdomiólise e acidose metabólica e respiratória.

Os distúrbios de permeabilidade induzidos pelo hipermetabolismo nas células do músculo esquelético podem causar níveis elevados de Ca^{2+} e K^{+} , o que pode levar a arritmias cardíacas graves. A coleta de sangue também pode revelar elevadas concentrações drásticas de CK de aproximadamente mais de 100.000 U / l. No entanto, os níveis de CK começam a aumentar de 2 a 4 horas após o início da HM, atingindo um máximo após aproximadamente 24 a 36 horas. Em caso de lesão grave das células musculares esqueléticas, a mioglobina pode ser rastreada no sangue e na urina.

O estágio final da HM pode apresentar edema pulmonar e coagulação intravascular disseminada. Rabdomiólise e mioglobinúria podem levar à insuficiência renal aguda. Até

distúrbios neurológicos e edema cerebral foram descritos. A intervenção terapêutica inadequada ou tardia pode ser letal devido a bradicardia ou parada cardíaca.

Cuidados pós-operatórios

Após o sucesso do tratamento da HM em alguns pacientes, pode-se observar recorrência dos sintomas. Uma análise do registro norte-americano de HM mostrou que o recrudescência ocorreu em aproximadamente 20% dos pacientes. O tempo médio entre a reação inicial e o recrudescência foi de 13 horas. Na análise multivariada do tipo muscular, um aumento de temperatura e um tempo maior entre a indução e o diagnóstico da reação inicial à HM foram associados ao recrudescimento.

Portanto, pacientes que sofrem de crise de HM devem ser monitorados por pelo menos 24 horas em uma unidade de terapia intensiva ou intermediária, incluindo a medição de todos os parâmetros relevantes (por exemplo, função cardiovascular, pulmonar e renal).

Nos pacientes com disposição para HM que foram submetidos a anestesia sem gatilhos e sem intercorrências, a duração do monitoramento pós-operatório de 1,5 horas é considerada segura. Nesses casos, a duração do monitoramento na SRPA deve, na primeira linha, depender do status físico do paciente e do tipo de cirurgia.

Problemas agudos relacionados à doença e seus efeitos na anestesia e recuperação

Não são comuns as situações de emergência desencadeadas no curso anestésico por outras substâncias desencadeantes. No entanto, em casos raros, foram observados sintomas HM-like e rabdomiólise em associação com calor e exercício.

Anestesia ambulatorial

A anestesia ambulatorial em pacientes com HM é possível, o que tem sido demonstrado em vários centros de HM nas últimas décadas. Além disso, uma auditoria mostrou que esses pacientes podem ser tratados com segurança em um cenário day case sem reações do tipo HM. No entanto, é preciso ter em mente que isso requer gerenciamento em instalações apropriadas, incluindo cuidados pós-operatórios adequados e disponibilidade de dantrolene sódico.

Anestesia obstétrica

A anestesia obstétrica segue os mesmos conceitos apresentados acima.

Referências e links da internet

1. Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 632-52
2. Dexter F, Epstein RH, Wachtel RE, Rosenberg H. Estimate of the relative risk of succinylcholine for triggering malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2013; 116: 118-22
3. Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg* 2013; published online 10 July 2013, PMID: 23842196 Jul 10
4. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with stress-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001; 94: 95-100
5. Capacchione JF, Muldoon SM. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009; 109: 1065-9
6. Pessah IN, Lynch C, Gronert GA. Complex pharmacology of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1996; 84: 1275-9
7. Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:21
8. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009; 110: 89-94
9. Glahn K, Ellis Fr, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Brit J Anaesth* 2010; 105: 417-20
10. Brandom BW, Muldoon SM. *Paediatr Anaesth*. 2013 Sep;23(9):851-4.
11. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, et al. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364-73
12. Eltit JM, Ding X, Pessah IN, et al. Nonspecific sarcolemmal cation channels are critical for the pathogenesis of malignant hyperthermia. *FASEB J* 2013; 27: 991-100
13. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, et al. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009; 109: 1167-73
14. Kraeva N, Zvaritch E, Rossi AE, et al. Novel excitation-contraction uncoupled RYR1 mutations in patients with central core disease. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 120-32
15. De Hert SG, Imberger G, Carlisle J, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 684-722
16. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009; 109: 1043-8
17. Wappler F. Anaesthesia for patients with history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 417-22
18. Murray C, Sasaki SS, Berg D. Local anesthesia and malignant hyperthermia. *Dermatol Surg* 1999; 25: 626-30
19. Froeba G, Mary T, Pazhur J, et al. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1999; 91: 1047-52
20. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anesthesiology* 2011; 114: 205-12
21. Birgenheier H, Stoker R, Westenskow D, Orr J. Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. *Anesth Analg* 2011; 112: 1363-70
22. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Brit J Anaesth* 2000; 85: 118-28
23. Pollock N, Langton E, Stowell K, et al. Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 502-9
24. Pollock N, Langton E, MacDonnell N, et al. Malignant hyperthermia and day stay surgery. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 40-5
25. MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990; 343: 559-61
26. Lerman J. Perioperative management of the paediatric patient with coexisting neuromuscular disease. *Brit J Anaesth* 2011; 107 (S1): i79-i89
27. Brandom BW, Larach MG, Chen MSA, Young MC. Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg* 2011; 112: 1115-23

28. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology* 2007; 106: 901-6
29. Dirksen SJH, Larach MG, Rosenberg H, et al. Future directions in malignant hyperthermia and patient care. *Anesth Analg* 2011; 113: 1108–1119.

Data da última modificação: Fevereiro de 2014

Esta recomendação foi preparada por:

Autor(es)

Frank Wappler, anaesthesiologist, Hospital Cologne-Merheim, Cologne, Germany
Frank.Wappler@uni-wh.de

Divulgação (ões) Os autores não têm interesse financeiro ou outro interesse concorrente a divulgar. Esta recomendação não foi financiada.

Esta recomendação foi revisada por:

Revisor 1

Albert Urwyler, anaesthesiologist, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
Albert.Urwyler@usb.ch

Revisor 2

Henry Rosenberg, Malignant Hyperthermia Association of the USA, Sherburne, NY, USA,
henryrosenberg@yahoo.com

Divulgação (ões) Os revisores não têm interesse financeiro ou outro interesse concorrente a divulgar.

Esta recomendação foi traduzida para o português por:

Carlos R Degrandi Oliveira, Anestesiologista, MD, TSA, MSc
Santos, Brasil
degrandi@gmail.com
