



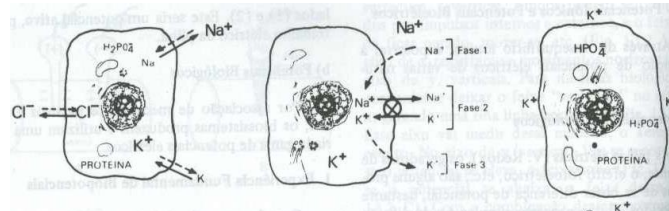
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)
CONSULTORIA ACADÊMICA – DISCIPLINA: BIOFÍSICA
Bolsista: Wênia Lopes Feitosa – Graduanda do 2º período
Orientada por: Prof. Dra. Daniela Priscila Marchi Salvador

HIPERTERMIA MALIGNA

A hipertermia maligna (HM) é uma síndrome farmacogenética rara e potencialmente fatal. Sua etiologia provém de herança autossômica dominante. Os genes que codificam tal enfermidade apresentam baixa expressão e alta penetrabilidade; todavia, a crise só é desencadeada em resposta a exposição a agentes anestésicos inalatórios halogenados, relaxantes musculares (succinilcolina) ou pela prática de atividades física intensas em ambientes com elevadas temperaturas (JURKAT-ROTT, 2009). A incidência da síndrome oscila muito entre os indivíduos, afetando um a cada 50.000 indivíduos portadores de genes para HM. Acomete principalmente indivíduos da raça branca e a amarela; acomete indivíduos de ambos os sexos, porém há maior predisposição para o sexo masculino, além de que há ocorrências bem maiores em crianças sendo 1/10000 e atípicas em idosos. (REV BRAS ANESTESIOL, 1996).

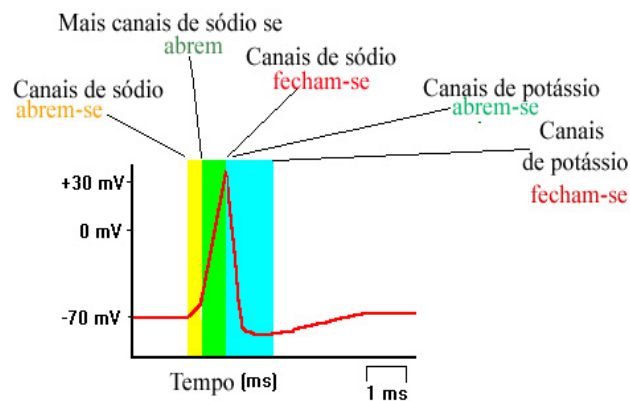
A Hipertermia Maligna é considerada doença primária do músculo esquelético (LAZZO et al., 1996), no qual os canais de cálcio do tipo longo, mais especificamente, as proteínas que formam os receptores de rianodina (RyR1) são defeituosas e ocasionam um aumento do cálcio citoplasmático. Uma vez que, em condições padrão o canal lento de cálcio do retículo sarcoplasmático é

Figura 02: Manutenção do potencial de repouso (HENEINE, 2004).



No entanto, quando células excitáveis são estimuladas e o limiar é ultrapassado, canais voltagens dependentes de limiar rápido de sódio e de limiar lento de potássio se abrem causando inversão da polaridade e desencadeando um potencial de ação.

Figura 03: Potencial de ação de uma célula nervosa repouso (HENEINE, 2004).

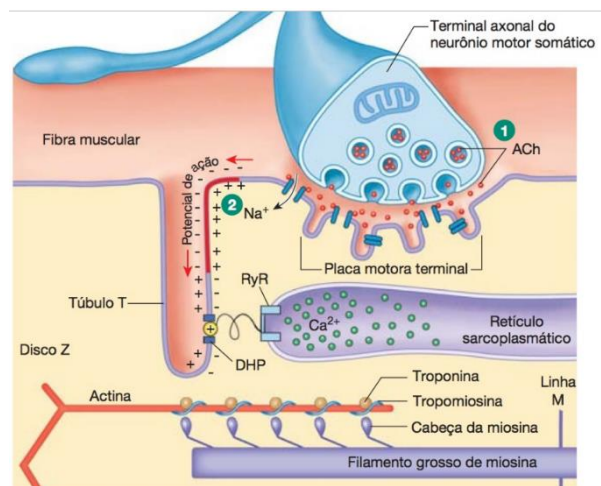


O potencial de ação é um sinal elétrico que é propagado conduzindo uma informação ou uma ordem, gerando como resposta final uma contração muscular, por exemplo. As células nervosas são estimuladas pelas sinapses, de tal maneira que nessas unidades morfológicas, o potencial de ação é transmitido inicialmente por todo segmento do axônio motor até chegar até suas terminações nas fibras musculares (GARCIA, 2005).

Na sinapse química é secretado o neurotransmissor acetilcolina o qual atravessa a sarcolema e interage com receptores de acetilcolina permitindo

a abertura de canais acetilcolina-dependentes de sódio e potássio da membrana da fibra muscular, causando a saída de íons potássio e a entrada de íons sódio com consequente despolarização celular. Em seguida, as colinesterases ligam-se a acetilcolina (e as clivam em colina e acetato tornando-as inativas) e provocam o fechamento dos canais de sódio e potássio dependentes de acetilcolina da membrana da fibra muscular. A despolarização celular induz a abertura dos canais voltagem-dependentes de sódio, desencadeando o potencial de ação na fibra muscular, o qual será conduzido até o sistema de túbulos T causando a abertura de canais de cálcio através da ativação dos receptores de DHP e transmissão do sinal para o receptor de rianodina. A saída passiva de íons cálcio do retículo sarcoplasmático pelo receptor de rianodina causará a contração muscular devido à ligação do cálcio na troponina C promovendo o deslizamento entre actina e miosina (Figura 03). Ao final de um processo contrátil, a captação e bombeamento para o interior do retículo sarcoplasmático dos íons cálcio é realizado pelas ATPases de cálcio, finalizando a contração muscular (GUYTON,2005).

Figura 04: Potencial de ação de uma célula muscular em condução com consequente contração muscular (Fonte: SILVERTHORN, 2016).



Em indivíduos que não apresentam genes que codificam hipertemia maligna, o fluxo de cálcio é regulado pelo receptor rianodina. Entretanto, em indivíduos portadores de HM os canais longos de cálcio apresentam malformação genética e a exposição a anestésicos inalatórios halogenados e/ou succinilcolina podem ocasionar alterações no metabolismo celular; devido à

interação dessas moléculas com os receptores de rianodina disfuncionais fazendo que esses fiquem permanentemente abertos, assim desencadeando a manutenção e influxo de cálcio citoplasmático. Esse aumento da concentração de íons cálcio desencadeia um estado hipermetabólico (BELLINGER, 2008).

Na hiperatividade metabólica, as características observadas é a rigidez, pois a contração permanece contínua, já que tem uma baixa na disponibilidade de ATP para internalização contínua dos íons cálcio do citoplasma para o retículo sarcoplasmático. Contrações constantes acarretam na falta de oxigênio e a ocorrência de acidose metabólica, já que é originada pela síntese de ácido láctico. A alta concentração de cálcio intracelular também acarreta na fadiga célula levando a lise da membrana muscular, ação que é catalisada pela fosfolipase A₂, originando o extravasamento dos componentes (potássio, creatinina, mioglobina e creatinofosfoquinase e de proteases - enzimas capazes de degradar estruturas protéicas). A presença de mioglobina vai causar de lesões celulares desencadeando o processo de rbdomiólise, enquanto que a presença extracelular de creatinofosfoquinase provoca a alteração da concentração da CPK hemática, uma enzima que desempenha um importante papel na regulação do metabolismo dos tecidos (MALINOSKI, 2004; SCHNEIDER, 1995).

Durante a crise de hipertermia maligna alguns sintomas são singulares para estabelecer o diagnóstico: rigidez muscular, hipertermia corporal (podendo aumentar até 1°C a cada 5 minutos, nas crises severas), taquicardia, rbdomiólise, hipercalcemia, hipercalemia entre outros. A partir do momento em que a patologia é detectada, é necessário que se interrompa o uso dos agentes causadores (anestésicos halogenados e bloqueadores neuromusculares despolarizantes) e iniciar o tratamento intravenoso de dandrolene sódico (medicamento capaz de reverter em até 70% das crises) e manter o cuidado para não haver agravamento no caso, uma vez que o aumento de temperatura corporal causa desnaturação protéica, conseqüente paralisação da função de órgãos vitais culminando no óbito (AMARAL, 2004; KRAUSE et al., 2004).

A hipertermia maligna pode ser diagnosticada com a realização do Teste de Contratura Muscular ao Halotano-Cafeína (TCMHC) de um fragmento muscular imediatamente após a biopsia. É um procedimento bastante invasivo, com a retirada de um fragmento muscular nas dimensões de 2x2x8 o qual é

avaliado por um transdutor que afere o grau de contração muscular a partir da exposição a dose única ou crescente de cafeína e/ou halotano. A confirmação diagnóstica se faz obrigatória, pois será a partir dos casos confirmados que se fará o planejamento da investigação genética nos parentes dos afetados (Ellis FR et al.,1984).

REFERÊNCIAS:

AMARAL, J. L. G.; CARVALHO, R. B. **Hipertermia Maligna**. In: MANICA, J. (Eds.). Anestesiologia: princípios e técnicas. **Revista Neurociências**. Rio de Janeiro, v.13, n.3, p. 1207-1224. 2004.

BELLINGER, A. M.; MONGILLO, M.; MARKS, A. R. Stressed Out: the skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, p. 445-453, 2008.

ELLIS FR. et al. **A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility**. Br J Anaesth; v. 56, n. 11, p. 1267-1269, 1984.

GARCIA E. A. C.; Abramov, D.M. **Curso de biofísica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, p. 260, 2009.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, v.11, p. 1115, 2006.

HENEINE.I.F. **Biofísica Básica**. São Paulo: Atheneu, v.4, p. 391, 2004.

IAIZZO PA, Kehler CH, CARR RJ et al - **Prior hypothermia attenuates malignant hyperthermia in susceptible swine**. AnesthAnalg; v.82, n. 4, p.803-809,1996.

JURKAT-ROTT, K.; LEHMANN-HORN, F. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 8, p. 2000-2009, 2005.

KRAUSE, T.; GERBERSHAGEN, M. U.; FIEGE, M.; WEISSHORN, R.; WAPPLER, F. **Dantrolene: a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments**. **Anaesthesia**, v. 59, n. 4, p. 364-373,2004.

LEITÃO, F.B.P.; CANÇADO, T.O.B. Hipertermia Maligna. **Revista BrasAnesthesiol.**, v.46, n. 4, p. 302–312, 1996.

MALINOSKI, D. J.; SLATER, M. S.; MULLINS, R. J. **Crush Injury and Rhabdomyolysis. Critical Care Clinics**, v. 20, n. 1, p. 171-192, 2004.

SCHNEIDER, C. M.; DENNEHY, C. A.; RODEARMEL, S. J.; HAYWARD, J. R. **Effects of Physical Activity on Creatine Phosphokinase and the Isoenzyme Creatine Kinase-MB. Annals of Emergency Medicine**, v. 25, n.4, p. 520-524, 1995.