



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br/rba/index.asp



ARTIGO CIENTÍFICO

Hipertermia Maligna no Brasil: Análise da Atividade do Hotline em 2009

Helga Cristina Almeida da Silva* ¹, Clea dos Santos Almeida ²,
Julio César Mendes Brandão ³, Cleyton Amaral Nogueira e Silva ³,
Mariana Elisa Pinto de Lorenzo ³, Carolina Baeta Neves Duarte Ferreira ³,
André Hosoi Resende ³, Sara Rocha Barreira ³, Priscilla Antunes de Almeida ³,
Leonardo Henrique Cunha Ferraro ³, Alexandre Takeda ³, Kátia Ferreira de Oliveira ³,
Talitha Gonzalez Lelis ³, Alexandre Hortense ⁴, Marcelo Vaz Perez ⁵, Beny Schmidt ⁶,
Acary Souza Bulle Oliveira ⁶, José Luiz Gomes do Amaral ⁷

1. Médica, Doutora, Professora Orientadora da Pós-Graduação; Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
 2. Enfermeira; Mestranda; Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Unifesp
 3. Médico; Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Unifesp
 4. Médico, Mestre, Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Unifesp
 5. Médico, Doutor; Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Unifesp
 6. Médico, Doutor, Professor; Setor de Doenças Neuromusculares; Disciplina de Neurologia, Escola Paulista de Medicina, Unifesp
 7. Médico, Doutor, Professor Titular; Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Unifesp
- Recebido do Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna (Cedhima); Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva; Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Brasil.

Submetido em 22 de agosto de 2011. Aprovado para publicação em 12 de março de 2012.

Unitermos:

ANESTÉSICOS;
efeitos adversos;
COMPLICAÇÕES,
Intraoperatórias;
Hipertermia Maligna;
Sistemas de Notificação
de Reações Adversas
a Medicamentos.

Resumo

Justificativa e objetivos: Hipertermia maligna (HM) é doença farmacogenética, com reação hipermetabólica anormal a anestésicos halogenados e/ou relaxantes musculares despolarizantes. Desde 1991 há um serviço *hotline* de atendimento telefônico para HM no Brasil, disponível 24 horas por dia, em São Paulo. Este artigo analisa a atividade do serviço brasileiro de *hotline* para HM em 2009.

Métodos: Análise prospectiva de todas chamadas telefônicas para o serviço brasileiro de *hotline* para HM, de janeiro a dezembro de 2009.

Resultados: Foram recebidas 22 ligações; 21 provenientes do Sul-Sudeste do Brasil e uma do Norte. Quinze eram pedidos de informações gerais sobre HM. Sete foram suspeitas de crises agudas de HM, das quais duas não foram consideradas como HM. Nas cinco crises compatíveis

* *Correspondência para:* Rua Napoleão de Barros, 715/5º andar
Vila Clementino 04024-002 - São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: halsilva@uol.com.br

com HM, todos os pacientes receberam anestésicos inalatórios halogenados (2 isoflurano, 3 sevoflurano) e um usou também succinilcolina; havia quatro homens e uma mulher, com média de idade de 18 anos (2-27). Problemas descritos nas cinco crises de HM: taquicardia (cinco), aumento do gás carbônico expirado (quatro), hipertermia (três), acidemia (um), rabdomiólise (um) e mioglobínúria (um). Um paciente recebeu dantrolene. Todos os cinco pacientes com crises de HM foram seguidos em unidade de terapia intensiva e recuperaram-se sem sequelas. A suscetibilidade à HM foi posteriormente confirmada em dois pacientes por meio do teste de contratura muscular *in vitro*.

Conclusões: O número de chamadas por ano no serviço brasileiro de *hotline* para HM ainda é reduzido. As características das crises foram similares às descritas em outros países. É preciso aumentar o conhecimento sobre HM no Brasil.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado pela Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A hipertermia maligna (HM) é uma doença farmacogenética, de herança autossômica dominante, caracterizada por reação hipermetabólica anormal a agentes anestésicos inalatórios do grupo dos halogenados e aos relaxantes musculares despolarizantes, como succinilcolina¹. As crises típicas apresentam taquicardia, taquipneia, hipercarbica, rigidez muscular, hipertermia, acidose metabólica e rabdomiólise; entretanto, há grande variabilidade clínica, havendo formas fulminantes, frustras, atípicas e mesmo o espasmo de masseter isolado^{1,2}. A HM apresenta também variabilidade genética, na qual aproximadamente 50% a 70% dos casos estão ligados a mutações no gene do receptor rianodina (canal de liberação de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático para o citoplasma da fibra muscular); mas já foram descritas mutações em outros genes relacionados ao metabolismo do cálcio, como o gene do receptor dihidropiridina^{3,4}. A HM foi descrita pela primeira vez em 1960 e ocorre em frequência de até 1:10.000 anestésias gerais em crianças e 1:50.000 anestésias gerais em adultos². O primeiro relato de HM no Brasil foi publicado em 1975, durante anestesia com halotano, mas não há dados sobre a real incidência de HM no Brasil, um país continental com 190 milhões de habitantes⁵. Considerando o número de 3.890.755 anestésias realizadas no Sistema Único de Saúde (SUS) em 2009 e a frequência de uma crise de HM a cada 50.000 anestésias gerais em adultos, seria de se esperar pelo menos 77 relatos de crises de HM no período⁶.

Em 1991 foi criado um serviço de atendimento telefônico para HM no Brasil, disponível 24 horas por dia, chamado Hotline (+55-11-55759873). O serviço brasileiro de *hotline* para HM fica na cidade de São Paulo, no Hospital São Paulo, da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)⁷. Entre 1991 e 2008 as chamadas para o *hotline* de HM foram direcionadas ao Setor de Terapia Intensiva Cirúrgica e respondidas pela equipe de Terapia Intensiva, assistida por supervisores em HM. Desde 2009 as chamadas são redirecionadas para um grupo formado por dois supervisores, que são também pesquisadores especializados em HM (HCAS - neurologista e JLGA, anesthesiologista), e oito médicos. Os médicos receberam treinamento, que constou de um curso intensivo sobre HM, com informações teóricas e práticas. O treinamento incluiu a dissolução do dantrolene e o teste diagnóstico para suscetibilidade à HM, por meio do estudo da contratura muscular *in vitro* (IVCT - *in vitro*

contracture test) em resposta ao halotano e à cafeína, que está disponível no Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna (Cedhima) do Hospital São Paulo (EPM/Unifesp).

O objetivo do presente relato é analisar a atividade do serviço brasileiro de *hotline* para HM em 2009.

Material e métodos

O presente estudo foi observacional, analítico e prospectivo. O material primário constou das fichas de atendimento do serviço brasileiro de *hotline* para HM em 2009. Essas fichas têm os seguintes campos: dados de identificação do consultante, local da chamada (cidade, estado, serviço hospitalar ou residência), telefone para retorno, descrição do motivo da chamada, solução proposta, identificação do consultor e data. Cada ficha foi analisada por dois pesquisadores independentes para sua classificação. Inicialmente foram feitas a categorização e a tabulação dos dados referentes ao local da chamada, ao consultante, à descrição do motivo da chamada e à solução proposta. Para as fichas nas quais o motivo da chamada foi uma suspeita de crise de HM, empregou-se a escala clínica para graduação da probabilidade de HM descrita por Larach e col.⁸. Essa escala não deve ser usada para realizar o diagnóstico da suscetibilidade à HM, mas serve para classificar clinicamente a gravidade das crises apresentadas. Nessa escala de 1 a 6 (de quase incompatível a quase certo), episódios suspeitos de HM são classificados segundo o número de pontos obtidos ao se analisarem as seguintes variáveis: rigidez muscular, rabdomiólise, hipertermia, alteração cardíaca, alterações ácido-básicas e resposta ao tratamento com dantrolene⁸.

O material secundário de estudo constou dos prontuários dos pacientes que, após terem sido notificados ao serviço brasileiro de *hotline* para HM em 2009, foram encaminhados para avaliação e investigação no Cedhima e forneceram o seu consentimento livre e esclarecido (CEP 0970/08). Os dados coletados dos prontuários foram os demográficos, antecedentes (pessoais, familiares e epidemiológicos), as queixas atuais, exame físico geral, exame neurológico e exames laboratoriais, incluindo o estudo anatomopatológico muscular com histoquímica e o teste de contratura muscular *in vitro* em resposta ao halotano e à cafeína. O estudo anatomopatológico muscular incluiu as seguintes colorações e reações: hematoxilina-eosina; ácido periódico de Schiff (PAS); tricrômico de Gomori modificado; *Sudan black B*;

succino-desidrogenase (SDH); oxidase do citocromo C (Cox); nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-desidrogenase tetrazolium redutase (NADH); e adenosina-trifosfatase (ATPase) ácida (pH 4,3) e alcalina (pH 9,4), conforme metodologia descrita por Dubowitz⁹.

O teste de contratação muscular *in vitro* em resposta ao halotano e à cafeína foi feito segundo o protocolo do Grupo Europeu de Hipertermia Maligna (www.emhg.org)¹⁰. Após a biópsia, quatro fragmentos de músculo vasto lateral de 0,5x2 cm são colocados imediatamente em solução carboxigenada de Krebs-Ringer e dissecados em fragmentos mais finos (2-3 mm) sob lupa (Olympus, EUA). A seguir, cada fragmento é preso a um eletrodo de prata em uma das extremidades e a um transdutor de força na outra (transdutor Narco Bio Systems, International Biomedical, EUA). Os testes são feitos em cubas aquecidas a 37°C por água circulante controlada por termostato (Mecânica Castro Saraiva, Brasil) e o interior das cubas é preenchido com solução de Krebs-Ringer e oxigenado continuamente com carbogênio. Cada fragmento é continuamente estimulado com impulsos elétricos supramáximos de 1 ms e frequência de 0,2 Hz (estimulador Boeck). O grau de contração do músculo durante todo o teste é acompanhado em tempo real, detectado por transdutor de força acoplado a um computador IBM 486, usando-se amplificador/transformador analógico-digital e programa de aquisição de dados biológicos AQDados (Links, Brasil). Pelo menos quatro testes são feitos para cada paciente: dois com cafeína e dois com halotano. Para o teste de cafeína, empregam-se concentrações de 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0 e 32,0 mMol.L⁻¹. Para o teste de halotano, empregam-se concentrações de 0,5; 1,0; 2,0 e 3,0%. O resultado dos testes é referido como o limiar, que é a menor concentração de cafeína e halotano que produz um aumento mínimo de 0,2 g da tensão basal.

Segundo os resultados dos testes, os pacientes serão classificados em três grupos:

- Grupo suscetível à hipertermia maligna (MHS): limiar à cafeína obtido à concentração de 2,0 mMol ou menos e limiar ao halotano de 2,0% ou menos.
- Grupo não suscetível à hipertermia maligna (MHN): limiar à cafeína obtido à concentração de 3,0 mMol ou mais e limiar ao halotano de 3,0% ou mais.
- Grupo equívoco para hipertermia maligna (MHE): os outros resultados são considerados equívocos. Os pacientes MHE são, do ponto de vista prático, considerados também suscetíveis à HM.

Resultados

Em 2009 o serviço brasileiro de *hotline* para HM recebeu 22 ligações, sendo 21 provenientes da Região Sul-Sudeste e uma da região Norte (Estado do Pará). Todas as 17 chamadas da Região Sudeste foram provenientes do Estado de São Paulo. As quatro ligações da Região Sul foram provenientes do Paraná (três) e do Rio Grande do Sul (uma).

Entre as 22 ligações, 15 eram solicitações de informações gerais sobre HM e sete eram suspeitas de crises agudas de HM. As informações gerais eram referentes a como adquirir o dantrolene (quatro), como realizar a investigação para a suscetibilidade à HM (três) e como obter informação complementar sobre a doença HM (oito). Para essas informações

gerais, as soluções propostas foram, respectivamente, contatar o serviço de atendimento ao cliente (SAC) do laboratório que vende o dantrolene no Brasil (Cristália: +55-11-0800 7011918), procurar o ambulatório de HM para agendamento da consulta (telefone +55-11-55719667) e consultar a seção de HM do Cedhima no site www.anestesiologia.unifesp.br. As informações complementares sobre a doença HM solicitadas pelos oito consulentes foram as seguintes: como montar um kit de HM hospitalar; quem pode ter HM; qual é a anestesia segura para HM; onde encontrar bibliografia sobre HM para trabalho escolar e, finalmente, se o halotano exalado por cachorro de estimação após cirurgia poderia ser perigoso para indivíduo suscetível à HM. As três primeiras informações estavam disponíveis na seção de HM do Cedhima; mas para a quarta informação foi inicialmente orientado manter o animal na clínica veterinária no pós-operatório. Posteriormente foi feita consulta à MHAUS (Malignant Hyperthermia Association of the United States: www.mhaus.org.br) e sugerido seguir a recomendação do consenso da MHAUS quanto à ausência de risco, para suscetíveis à HM, ligado ao anestésico residual no ar do centro cirúrgico, desde que haja a exaustão necessária. A Tabela 1 traz a distribuição das chamadas por característica do consulente.

Entre os sete casos com suspeita de crise aguda de HM, três chamados eram provenientes do hospital onde fica o serviço brasileiro de *hotline* para HM; posteriormente, dois desses pacientes foram investigados e tiveram confirmação da suscetibilidade à HM. Considerando o número de 16.865 anestésias que foram feitas no Hospital São Paulo (EPM/Unifesp) em 2009 (incluindo anestésias para cirurgias e procedimentos diagnósticos), a presença de duas crises de HM indicaria, nesse serviço, a frequência de HM de 1,1:10.000 anestésias. Dessas, 8.906 foram anestésias gerais, o que implicaria frequência de 2,2 crises de HM para cada 10.000 anestésias gerais nesse serviço.

Considerando os sete pacientes com suspeita de crise de HM, após análise da história e dos exames subsidiários solicitados, em dois deles as crises não foram consideradas como HM. Um dos pacientes não havia usado agentes desencadeantes (nem halogenados nem succinilcolina) e posteriormente o evento foi diagnosticado como reação ao fentanil. O outro paciente apresentou hipertermia pós-operatória e foi diagnosticada sepse.

Tabela 1 Característica do Consulente.

Característica do consulente	Número (%)
Anestesiologista	8 (36%)
Intensivista	1 (4,5%)
Ortopedista	1 (4,5%)
Médico (a) (especialidade não especificada)	2 (9%)
Enfermeiro (a)	1 (4,5%)
Farmacêutico (a)	4 (18%)
Aluno graduação (medicina)	1 (4,5%)
Paciente	3 (14%)
Ignorada	1 (4,5%)
Total	22

Em relação aos cinco pacientes cuja crise foi considerada compatível com HM, todos haviam sido anestesiados com halogenados (2 isoflurano, 3 sevoflurano) e em um também havia sido administrada a succinilcolina. Esse grupo era composto de quatro homens e uma mulher, com média de idade de 18 anos (variação de 2-27). As cirurgias realizadas foram das áreas ortopédica (uma), otorrinolaringológica (uma), gastro-intestinal (duas) e torácica (uma). Os problemas descritos nesses cinco pacientes durante a crise de HM foram, em ordem de frequência: taquicardia (cinco pacientes: média de 130 bpm, variação de 120-140 bpm); aumento do gás carbônico expirado (quatro pacientes: média de 70 mm Hg, variação de 52-96 mm Hg); hipertermia (três pacientes: média de 39,5 °C, variação de 39 a 40°C); acidemia (um paciente: pH 7,22); rhabdomiólise (dois pacientes: CPK 4.701-27.037 U.L⁻¹) e colúria (um paciente). Considerando a escala clínica para graduação da probabilidade de HM⁸, essas cinco crises de HM relatadas tiveram média de escore de 28 pontos (variação de 18-43). A Tabela 2 apresenta a escala clínica para graduação da probabilidade de HM⁸ versus anestésicos usados em cinco pacientes brasileiros.

Em dois dos pacientes cujas crises foram consideradas compatíveis com HM posteriormente foi lembrado pelos familiares que já haviam ocorrido mortes durante anestesia em outros membros da família.

A orientação para os eventos compatíveis com HM foi feita de acordo com a característica da crise informada e o protocolo de tratamento padronizado^{1,2}. Em quatro pacientes a crise de HM cessou com a descontinuação do agente desencadeante halogenado e medidas como o resfriamento (dois pacientes) e a hiperventilação com oxigênio a 100% (dois pacientes); em um paciente (número 3) foi administrado dantroleno. Todos os cinco pacientes foram acompanhados na Unidade de Terapia Intensiva e recuperaram-se sem sequelas; dois deles foram encaminhados para avaliação e investigação no Cedhima (pacientes 2 e 4) e serão descritos em detalhes a seguir.

Paciente 2: masculino, 27 anos, estado físico ASA I, com história prévia de massa tumoral em coxa esquerda, cuja biópsia diagnosticou sarcoma alveolar. O paciente recebeu quatro ciclos de quimioterapia (ifosfamida e doxorrubicina), que se encerraram havia 10 meses, sendo necessário, posteriormente, amputação do membro inferior esquerdo. Na

evolução, foi diagnosticada metástase pulmonar, sendo feita metastasectomia pulmonar direita havia quatro meses. Ambas as cirurgias prévias foram feitas sob anestesia geral balanceada combinada, sem intercorrências, sendo que o halogenado usado em ambas foi o isoflurano.

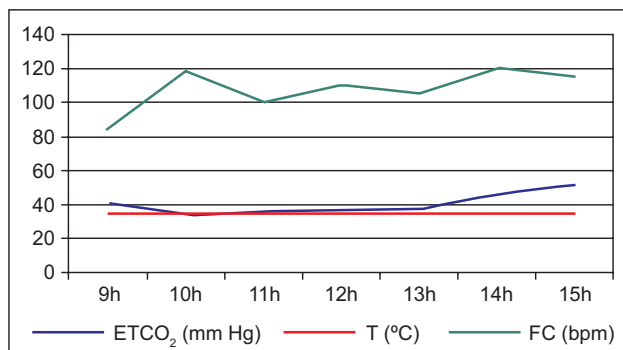
A seguir, foi indicada nova metastesectomia pulmonar, agora à esquerda, sendo realizada anestesia geral balanceada combinada. Foram administrados midazolam, fentanil, propofol e atracúrio na indução; a manutenção foi feita com isoflurano (até 1 CAM), além da anestesia peridural. Após a indução, o paciente evoluiu e persistiu com taquicardia sinusal inexplicada, normotermia e CO₂ expirado máximo de 52 mm Hg (Figura 1). No pós-operatório (PO), o paciente apresentou mialgia difusa e colúria. Foi dosada a creatinofosfoquinase (CPK) sérica no terceiro dia de PO e encontrado o valor de 27.037 U.L⁻¹ (valor normal de 190 U.L⁻¹), sendo aventada a hipótese de rhabdomiólise pós-operatória por HM. O paciente evoluiu sem outras intercorrências, recebeu alta da UTI no sexto dia e foi informado sobre a suspeita de suscetibilidade à HM, sendo encaminhado ao ambulatório do Cedhima.

Na avaliação ambulatorial, o paciente apresentava, ao exame físico e neurológico, os achados de diminuição do murmúrio vesicular na base do hemitórax esquerdo e amputação do membro inferior esquerdo na altura da coxa. O valor de CPK era de 258 U.L⁻¹. Após quatro meses da alta hospitalar, o paciente submeteu-se à biópsia do músculo vasto lateral direito para realização do teste de contratura muscular *in vitro* em resposta ao halotano e à cafeína. Houve contratura em dois testes com halotano (0,24 g e 0,48 g, na concentração de 2%), compatível com resultado positivo, indicativo de suscetibilidade à HM. O estudo anatomopatológico do músculo esquelético mostrou discreta proliferação mitocondrial subsarcolemal. Desde a crise de HM o paciente já havia sido submetido a duas metastesectomias pulmonares sob anestesia venosa total, sem intercorrências.

Paciente 4: feminina, 23 anos, estado físico ASA I, com história prévia de luxação crônica de patela esquerda desde os 11 anos, após queda da própria altura. A paciente havia sido submetida a três cirurgias prévias, todas do lado esquerdo, sem intercorrências: osteotomia varizante, pseudoartrodese fêmuro-distal e reconstrução patelo-femoral medial. Na avaliação pré-anestésica, a paciente negou antecedentes familiares significativos.

Tabela 2 Escore na Escala Clínica para Graduação da Probabilidade de HM⁸ versus Anestésicos Usados em Cinco Pacientes Brasileiros.

Pontuação	Probabilidade teórica	Risco teórico de HM	Nº pacientes brasileiros e escore	Anestésico desencadeante
0	Quase impossível	1	0	
3 a 9	Improvável	2	0	
10 a 19	Algo menos do que provável	3	Paciente 1: 18 Paciente 2: 18	Sevoflurano Isoflurano
20 a 34	Algo mais do que provável	4	Paciente 3: 28	Sevoflurano + succinilcolina
35 a 49	Bastante provável	5	Paciente 4: 33 Paciente 5: 43	Isoflurano Sevoflurano
50 ou +	Quase certo	6	0	



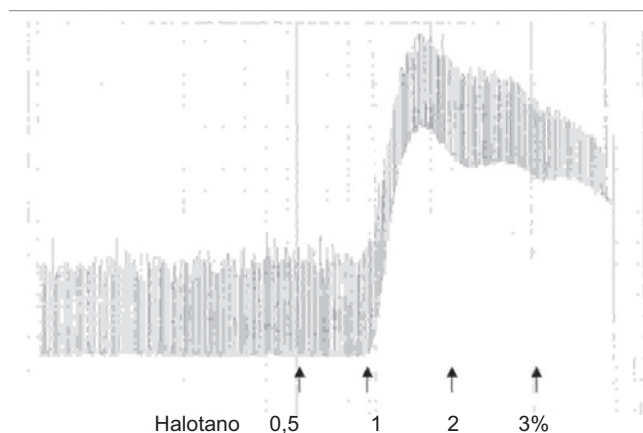
ETCO₂: gás carbônico expirado; mm Hg: milímetros de mercúrio; T: temperatura; °C: graus centígrados; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; h: horas.

Figura 1 Paciente 2: ETCO₂, Temperatura e Frequência Cardíaca no Intraoperatório.

A seguir, a paciente foi internada para revisão de osteossíntese de fêmur esquerdo, sendo escolhida a anestesia geral, em vista do tempo previsto para o procedimento. Foi inicialmente tentada a realização de anestesia peridural concomitante, porém, em função de punção inadvertida da dura-máter, esse procedimento foi abandonado. Na indução da anestesia geral usaram-se sufentanila, propofol e pancurônio. Para manutenção da anestesia, usaram-se isoflurano e sufentanila. Após quatro horas de procedimento cirúrgico, sem intercorrências até então, observou-se, sem motivos cirúrgicos aparentes, elevação dos níveis capnométricos (até 66 mm Hg, comprovado com gasometria arterial, que mostrou também acidose respiratória); taquicardia (121 bpm) e elevação da temperatura (basal: 36°C; máxima alcançada: 40°C; sensor de temperatura intraesofágica). Foi então levantada pelo anestesiológista a hipótese diagnóstica de hipertermia maligna, sendo implementadas as medidas preconizadas^{1,2,7}. A equipe cirúrgica foi notificada da suspeita diagnóstica, sendo modificada a anestesia de manutenção para exclusivamente venosa (injeção contínua de propofol em bomba de infusão e opioide fentanila quando necessário); além disso, iniciou-se a infusão de salina resfriada e a hiperventilação com oxigênio a 100%, com melhoria em poucos minutos após tais medidas. Após a finalização do procedimento cirúrgico e a extubação sem intercorrências, em sala cirúrgica, a paciente foi transferida para a UTI por 48 horas. A CPK apresentou elevação progressiva desde o ato operatório, com máximo de 4.701 U.L⁻¹, após dois dias do procedimento, mas com retorno paulatino aos valores basais. A paciente recebeu alta hospitalar no sexto dia após o procedimento, assintomática, e foi informada sobre a suspeita de suscetibilidade à HM, sendo encaminhada ao ambulatório do Cedhima.

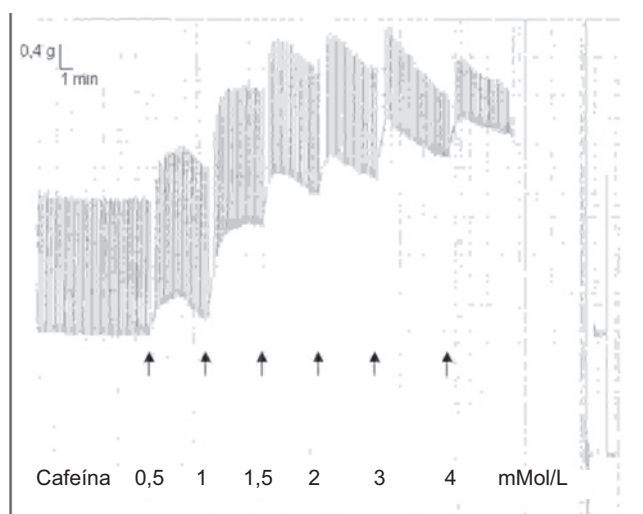
Na avaliação ambulatorial, a paciente referiu história adicional de intolerância ao esforço com câibras, além de pé torto congênito. Havia relato de várias alterações na família: filho com hérnia inguinal; pai com *pectus carinatum*, pé torto congênito, e luxação crônica de patela; tia e avó paternas com luxação crônica de patela; primo de primeiro

grau falecido durante cirurgia. A paciente apresentava, ao exame físico e neurológico, pescoço curto, ptose palpebral bilateral e palato arqueado. A CPK sérica de repouso estava aumentada (1.061 U.L⁻¹). Após três meses da alta hospitalar, a paciente submeteu-se à biópsia do músculo vasto lateral direito para realização do teste de contratura muscular *in vitro* em resposta ao halotano e à cafeína. Houve contratura em dois testes com halotano (3,6 g e 1,56 g, na concentração de 2%; Figura 2) e dois testes com cafeína (2,92 g e 1,2 g, na concentração de 2 mMol; Figura 3) compatíveis com resultado positivo, indicativo de suscetibilidade à HM. O estudo anatomopatológico do músculo esquelético mostrou fibras esparsas com alterações variadas, como necrose, hipertrofia, centralização ou segmentação.



%; porcentagem. As setas indicam o momento em que a droga foi adicionada.

Figura 2 Teste de Contratura Muscular *in vitro* em Resposta ao Halotano (paciente 4).



g: grama; min: minuto; mMol.L⁻¹: milimoles por litro. As setas indicam o momento em que a droga foi adicionada.

Figura 3 Teste de Contratura Muscular *in vitro* em Resposta à Cafeína (paciente 4).

Discussão

As chamadas ao *hotline* de HM foram em sua maioria provenientes da Região Sudeste e dentro dela do Estado de São Paulo; essa constatação pode decorrer do fato de o serviço de *hotline* de HM ficar na cidade de São Paulo e, além disso, haver no estado legislação específica para HM, que torna obrigatória a notificação das crises e a disponibilidade de dantrolene¹¹⁻¹⁴. Por outro lado, a ausência de chamadas dos estados do Rio de Janeiro e de Santa Catarina poderia ser explicada pela centralização em serviços ligados à HM nesses estados, respectivamente na Universidade Federal do Rio de Janeiro e na Universidade Federal de Santa Catarina^{1,7}.

Entretanto, é mais difícil a explicação para a ausência de chamadas das regiões Nordeste e Centro-Oeste e dos estados de Minas Gerais e Espírito Santo, bem como de apenas uma chamada da Região Norte. É possível que com o aumento do nível de suspeição, mais diagnósticos de HM sejam feitos, assim como ocorreu no serviço que abriga o *hotline* de HM. No passado acreditava-se que a HM seria exclusiva de caucasianos, o que se comprovou ser incorreto, com a descrição de crises de HM em negros, orientais e indígenas¹⁵⁻¹⁷. No Brasil, a impressão inicial de que o traço genético de HM estaria concentrado em descendentes de europeus no sul do país também vem sendo desmentida por estudos genéticos, como a descrição de paciente proveniente de Minas Gerais e que era heterozigoto composto - ou seja, indivíduo com duas mutações diferentes no receptor rianodina, cada uma herdada de um dos pais não consanguíneos¹⁸. Tal achado do trabalho de Kossugue e col.¹⁸ vai ao encontro das estimativas da frequência de portadores de mutação no gene rianodina, que poderia chegar a até 1:2.000 pessoas¹⁹. Essa prevalência seria bem maior do que a frequência estimada para a crise de HM - explicada pelo fato de que muitos portadores de mutação nunca são anestesiados com drogas desencadeantes e mesmo quando expostos, podem não desenvolver crises, como ocorreu no paciente 2 do presente relato²⁰.

Grande parte das ligações referia-se a pedido de informação, fato compreensível pela raridade da HM, com características de doença órfã. As doenças órfãs são raras e acometem pequeno número de indivíduos e/ou não têm tratamento que estimule o interesse de investimentos da indústria de diagnóstico e terapêutica²¹.

Em relação especificamente às questões sobre o dantrolene, no Brasil há ainda a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM 1.802/2006) que inclui o dantrolene na lista de "fármacos que obrigatoriamente devem estar disponíveis no ambiente onde se realiza qualquer anestesia"²². Considerando um indivíduo de 70 kg e a dose de ataque de dantrolene de 2,5 mg.kg⁻¹, seriam necessários nove frascos de 20 mg de dantrolene para o primeiro *bolus*; considerando que os *bolus* são repetidos até o controle da crise de HM e que até 10 mg.kg⁻¹ (quatro *bolus*) podem ser necessários para controlar uma crise, chega-se a 36 frascos de dantrolene que deveriam ser mantidos em estoque. Esse estoque deve estar disponível imediatamente para o anestesiológico, pois o tempo para diluir o dantrolene pode chegar a quatro minutos por frasco e já foi demonstrado que a mortalidade aumenta quando a primeira dose de dantrolene é administrada após 30 minutos do início da crise^{23,24}. Além disso, é necessário ter opções para obter dantrolene adicional de forma rápida,

em vista da eventualidade de ser necessário usar mais do que 10 mg.kg⁻¹ de dantrolene para controlar uma crise de HM, da necessidade de continuar o tratamento por 24 a 48 horas e da possibilidade crescente de pacientes com sobrepeso.

O diagnóstico diferencial de HM inclui condições variadas que podem levar à hipertermia (problemas no circuito de ventilação), ao hipermetabolismo (feocromocitoma, crise tireotóxica, intoxicação exógena por salicatos) e/ou à hipertermia (aquecimento iatrogênico do paciente, sepse). Apesar da HM poder ocorrer no pós-operatório, é improvável que febre isolada seja HM²⁵. Outra causa de exclusão do diagnóstico de HM nas chamadas ao *hotline* em 2009 foi uma reação caracterizada por rigidez muscular isolada após uso de opioide, evento raro, associado a altas doses, que ocorre na indução ou recuperação e pode apresentar melhora após bloqueio neuromuscular ou naloxone²⁶.

Em relação à apresentação da crise de HM em nosso meio, há similaridade com o registrado em outros países. Os halogenados envolvidos foram o sevoflurano e o isoflurano; lembre-se que todos os halogenados podem provocar HM, mesmo quando o paciente não recebeu succinilcolina²⁷. Houve um predomínio nítido de homens (80%), bem como de pacientes jovens, de forma semelhante à recente revisão de Larach e col.²⁴, que refere 74,8% de homens com média de idade de 22 anos. A maior frequência de crises em homens, em uma doença que tem herança autossômica dominante (ou seja, não ligada ao sexo), tem sido explicada pela maior massa muscular no sexo masculino. Já a maior frequência em jovens seria correlacionada ao maior uso de halogenados nessa população.

A taquicardia inexplicada e a hipertermia foram as apresentações mais comuns na presente série de casos, enquanto que o aumento da temperatura e a acidose nem sempre ocorreram, bem como a rhabdomiólise, que pode variar amplamente²⁴.

É importante ressaltar que em duas famílias do presente relato havia antecedentes de problemas anestésicos que não foram transmitidos ao anestesiológico antes do procedimento, o que reforça a importância da pesquisa exaustiva de quaisquer antecedentes sugestivos na avaliação pré-operatória.

O fato de os cinco pacientes com crise compatível com HM terem apresentado boa evolução, mesmo apenas um deles tendo recebido o dantrolene, não é o usual e não pode ser considerado representativo da realidade no Brasil, já que a notificação ao *hotline* é voluntária. Nos Estados Unidos, onde a frequência das crises de HM vem aumentando, as taxas de mortalidade por HM variam entre 1,4% e 22%, mesmo com todo o tratamento disponível²⁸⁻³⁰.

A ausência de uso de dantrolene em alguns relatos pode estar associada à dificuldade de obtenção do medicamento em alguns locais ou à melhora instantânea de crises frustas com a retirada dos halogenados. Entretanto, pacientes que não recebem dantrolene, mesmo que não apresentem parada cardíaca, correm risco de complicações como insuficiência hepática ou mialgia com rhabdomiólise, como ocorreu com o paciente 2 do presente relato²⁴.

Em relação às situações clínicas associadas à suscetibilidade à HM, vários autores têm citado as alterações osteo-articulares (luxação crônica, pé torto), os distúrbios (fenda palatina, ptose palpebral, estabismo) e miopatias (miopatia do alvo central ou *central core disease*). A paciente 4 do

presente relato ilustra bem essa associação, com uma história de múltiplos dismorfismos e alterações osteo-articulares presentes ao longo de quatro gerações^{1,7,17}.

Conclusões

Ao considerar o Brasil como um todo, o número de chamadas ao *hotline* de HM ainda é pequeno para o período de um ano e há grande concentração na Região Sudeste. Por outro lado, a frequência de chamadas foi, proporcionalmente, bem maior no hospital onde fica o *hotline* de HM, provavelmente devido aos programas de educação continuada ali desenvolvidos. É necessário aumentar o conhecimento sobre HM no Brasil, em acréscimo às ações já implementadas (inclusão periódica do tema HM nos encontros de anestesiologia, produção de material de atualização, como livro e diretrizes brasileiras de HM, e o desenvolvimento de sítio eletrônico para HM: <http://www.unifesp.br/dcir/anestesia/hipertermiamaligna/index.html>).

Apoio Financeiro

Capes, CNPQ, Cristália, Fapesp.

Agradecimentos

Os autores do artigo agradecem a todos os profissionais de saúde e pacientes que colaboraram com informações.

Referências

- Silva HCA, Tsanaclis AMC, Amaral JLG (Ed.) - Hipertermia maligna. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008.
- Rosemberg H, Sambughin N, Dirksen R - Malignant hyperthermia susceptibility. GeneReviews - NCBI Bookshelf 2010: 1-30. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=mhs>.
- Muniz VP, Silva HC, Tsanaclis AM et al. - Screening for mutations in the RYR1 gene in families with malignant hyperthermia. J Mol Neurosci, 2003;21(1):35-42.
- Vainzof M, Muniz VP, Tsanaclis AM et al. - Does the A3333G mutation in the CACNL1A3 gene, detected in malignant hyperthermia, also occur in central core disease? Genet Test, 2000;4(4):383-6.
- Pereira JB, Castro DL, Lucchesi NO - Hipertermia maligna durante cirurgia de estapedectomia. Rev Bras Anesthesiol, 1975;25:3-12.
- Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em: www.datasus.gov.br.
- Amaral JLG, Silva HCA (Ed.) - Anais do V Simpósio Brasileiro de Hipertermia Maligna. Rev Neurociênc, 2005;13(3)Suplemento:1-94.
- Larach MG, Localio AR, Allen GC et al. - A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology, 1994;80:771-779.
- Dubowitz, V - Muscle biopsy: a practical approach. 2nd ed. London: Baillière Tindall, 1985, pp. 3-220.
- Ellis FR, Halsall PJ, Ording H et al. - A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. Br J Anaesth, 1984;56:1267-1269.
- Lei nº 10.781, de 9 de março de 2001. Diário Oficial, v.111, n. 170, 7/9/2001. Dispõe sobre a Política Estadual de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Hipertermia Maligna - HM no Estado de São Paulo e dá providências correlatas.
- Decreto 46.601, de 12 de março de 2002. Diário Oficial, v.112, n. 47, 13/3/2002. Dispõe sobre a Política Estadual de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Hipertermia Maligna - HM.
- Resolução SS-23, de 27 de fevereiro de 2004. Aprova Norma Técnica relativa às diretrizes para diagnóstico, tratamento, prevenção, notificação e investigação epidemiológica dos casos de hipertermia maligna. Diário Oficial, Poder Executivo, Seção I, São Paulo, 114(39), pp. 17-19, sábado, 28/2/2004.
- Teixeira P - Hipertermia maligna, legislação no Estado de São Paulo. Revista Neurociências 2005;13(3)(supl-versão eletrônica):21-25.
- Parris WCV, Kambam J, Adkins B - Typical and atypical presentation of malignant hyperpyrexia in nonwhite patients. Anesth Prog, 1988; 35:208-211.
- Wang YL, Luo AL, Tan G et al. - Clinical features and diagnosis for Chinese cases with malignant hyperthermia: a case cluster from 2005 to 2007. Chin Med J 2010;123(10):1241-1245.
- Stamm DS, Aylsworth AS, Stajich JM et al. - Native American myopathy: congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia. Am J Med Gen, 2008;146A:1832-1841.
- Kossugue PM, Paim JF, Navarro MM et al. - Central core disease due to recessive mutations in RYR1 gene: is it more common than described? Muscle Nerve, 2007;35(5):670-674.
- Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF et al. - Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology, 2002;97(5):1067-1074.
- Barbier M, Lafaye AL, Guerin R et al. - A case of malignant hyperthermia arising five hours after the beginning of anaesthesia with sevoflurane and after five uneventful surgical procedures. Ann Fr Anesth Reanim, 2009;28:983-987.
- Denis A, Mergaert L, Fostier C et al. - Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe. Appl Health Econ Health Policy, 2010;8(5):343-350.
- Resolução CFM N° 1.802/2006. Dispõe sobre a prática do ato anestésico. Diário Oficial de 1 de novembro de 2006, Seção I, p. 102.
- Kugler Y, Russell WJ - Speeding dantrolene preparation for treating malignant hyperthermia. Anaesth Intensive Care, 2011;39(1):84-8.
- Larach MG, Gronert GA, Allen GC et al. - Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg, 2010;110:498-507.
- Halsall PJ, Ellis FR - Does postoperative pyrexia indicate malignant hyperthermia susceptibility? Br J Anaesth, 1992;68(2):209-210.
- Roy S, Fortier LP - Fentanyl-induced rigidity during emergence from general anesthesia potentiated by venlafexine. Can J Anesth, 2003;50(1):32-35.
- Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ et al. - Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth, 2010;105(4):417-420.
- Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH et al. - Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. Anesthesiology, 2009;110(1):89-94.
- Brady JE, Sun LS, Rosenberg H et al. - Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. Anesth Analg, 2009;109:1162-1166.
- Larach MG, Brandom BW, Allen GC et al. - Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. Anesthesiology, 2008;108:603-611.