



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hipertermia Maligna: Revisão Uma proposta para o futuro

Patrícia Alexandra Fernandes Clara

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor António Matos Godinho
Co-orientador: Doutor Manuel Vico Ávalos

Covilhã, Maio de 2018

Dedicatória

“Ter suficiente domínio sobre si mesmo para julgar os outros em comparação consigo e agir em relação a eles como nós quereríamos que eles agissem para conosco é o que se pode chamar a doutrina da *humanidade*; nada há mais para além disso.

Se não se tem um coração misericordioso e compassivo, não se é um homem; se não se têm os sentimentos da vergonha e da aversão, não se é um homem; se não se têm os sentimentos da abnegação e da cortesia, não se é um homem; se não se tem o sentimento da verdade e do falso ou do justo e do injusto, não se é um homem.”

Confúcio, in 'A Sabedoria de Confúcio'

...à **minha Mãe**. Por me ensinar a ter o sentimento da vergonha e da aversão, pois é o princípio da equidade e da justiça.

...ao **meu Pai**. Por me ensinar a ter o sentimento do verdadeiro e do falso ou do justo e injusto, pois é o princípio da sabedoria.

... à **minha irmã**. Por me ensinar a ter o sentimento de abnegação e da cortesia, pois é o princípio do convívio social.

...ao **meu Avô**. Por me ensinar a ter um coração misericordioso e compassivo, pois é o princípio da humanidade.

“Os Homens têm estes quatro princípios, do mesmo modo que têm quatro membros. ”

Confúcio, in 'A Sabedoria de Confúcio'

“Ao estudo da sabedoria, não põem elas termo, ele não acaba antes que as suas vidas acabem. Cumpre-lhes pensar e exercitarem-se em três coisas enquanto vivem: em saber, em bem falar e em bem obrar. Desterram dos seus conhecimentos a arrogância e não ficam a presumir pelo que sabem, pois tudo quanto sabe o homem mais sábio do mundo nada é em comparação com o muito que lhe falta saber. É muito escasso e incerto tudo quanto alcançam na vida e todos os seus entendimentos, detidos e presos no seu carácter, são oprimidos pela escuridão da ignorância que ainda não foram capazes de alcançar. Mas, a ignorância daquilo que ainda não alcançaram não lhes faz tirar proveito do já atingiram. E elas sim são sábias, porque mantem esta procura.”

Juan Luis Vives, in "Introdução à Sabedoria"

...às **minhas Avós**. Por me ensinarem a manter, todos os dias, a procura pela sabedoria da vida

Agradecimentos

...à **minha Família**. Pelo amor incondicional e esforço constante. Por acreditarem sempre em mim e me encorajarem a nunca desistir dos meus sonhos.

...à **minha Mãe e ao meu Pai**. Por serem o maior exemplo de perseverança e espírito de sacrifício. Por tornarem este sonho realidade.

...a **minha Irmã**, em especial. Pela sua presença nos dias em que o trabalho se complica, as palavras são mal entendidas, os horários se desencontram, a bateria do telemóvel acaba antes do tempo e até a caixa do supermercado é a única que não avança; pelos dias assim, em que tudo o que fazemos vai correr da forma mais complicada possível. Por me ajudares a superar estes dias. Obrigado, a ti, por fazeres dos meus dias maus bons dias.

...ao **José Marques**. Por me mostrar que as coisas vulgares se podem tornar importantes e que o nada queira dizer algo. Por me ajudar a ver que as preocupações maiores se podem tornar mais pequenas. Por todas as razões e mais uma.

...à **Cidade Neve (Covilhã)**. Por ter recebido e albergado. Por ter sido a minha segunda casa.

...à **Universidade da Beira Interior e à Faculdade Ciências da Saúde**. Por me proporcionarem as ferramentas para a concretização deste sonho. Por me ensinarem a Arte da Medicina.

...a **todos os Médicos e Tutores**. Por me ensinarem a teoria e a técnica, mas sobretudo, por me doutrinarem a cultivar cuidadosamente a humildade, a simplicidade de carácter e a lealdade na minha conduta.

...ao **Dr. António Matos Godinho**. Por todo o apoio, incentivo, preocupação, disponibilidade e confiança que depositou em mim.

...ao **Dr. Manuel Vico**. Pela prontidão com que aceitou o meu humilde convite. Pela disponibilidade, dedicação e todo o apoio que demonstrou durante o desenvolvimento deste trabalho.

...às **minhas colegas de casa**. Por serem a família da Covilhã. Por estarem sempre lá nos dias em que nada sai certo. Por estarem sempre ao meu lado e me ensinarem em todos os

momentos, ou em qualquer momento, a substituir a inquietação. Por nunca pedirem nada em troca mas terem sempre tudo para dar.

...aos **colegas da Covilhã**. Por comigo caminharem nesta aventura. Por, de tantas formas, terem contribuído para o meu crescimento como profissional e pessoa.

...aos **amigos da Covilhã**. Por me ajudarem a construir como pessoa. Por todas as memórias que levo comigo.

Prefácio

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Gustav Jung

Resumo

Introdução: A Hipertermia Maligna (HM) é uma doença farmacogenética rara com transmissão autossómica dominante. Afecta indivíduos geneticamente susceptíveis em resposta à exposição a anestésicos inalatórios e relaxantes musculares despolarizantes. Estima-se que a incidência varie entre 1:5000 - 1:50000 anestésias; em Portugal estes dados são desconhecidos. A prevalência das anomalias genéticas associadas à HM é de 1:400 indivíduos. Na maioria dos casos, a síndrome resulta de um defeito genético no gene que codifica o receptor de rianodina do músculo esquelético (RyR1). A exposição a agentes desencadeantes resulta numa hiperativação do RyR1 com libertação sustentada do Ca^{2+} para o mioplasma da fibra muscular que conduz a contração muscular e a uma resposta hipermetabólica sistémica. O método padrão de diagnóstico de susceptibilidade à HM é o teste de contratura muscular com halotano e cafeína. O único agente terapêutico efectivo é o dantroleno sódico; a sua introdução na prática clínica melhorou significativamente o prognóstico.

Objectivos: 1. Elaborar uma revisão da literatura científica actualizada 2. Apresentação de uma proposta de criação de um Grupo de Hipertermia Maligna da Beira Interior.

Metodologia: De forma a concretizar os objectivos definidos foi elaborada uma revisão alargada de literatura médica através de pesquisa bibliográfica nas bases de dados científicas internacionais PubMed, MedScape, LILACS, Medline, Uptodate, Orphanet, OMIM e NORD. Os critérios estabelecidos limitaram a pesquisa a artigos publicados em português, inglês, espanhol e francês, sem restrição temporal da data de publicação. Como descritores foram utilizados os termos, em inglês ou seu equivalente em português, "Malignant Hyperthermia", "Malignant Hyperpyrexia", "Malignant Hyperthermia Susceptibility", "Malignant Hyperthermia diagnosis", "Malignant Hyperthermia treatment", "Malignant Hyperthermia pathophysiology", "Dantrolene" e "Ryanodine Receptors".

Conclusão: Embora rara, esta condição não deve ser menosprezada, pois apesar de potencialmente fatal, o tratamento efectivo tem implicações profundas sobre o prognóstico. Em Portugal, embora exista um protocolo de actuação desenvolvido pelo grupo português de Hipertermia Maligna, não existe nenhuma entidade que controle a sua implementação articulada a nível nacional ou regional; além disso, não existem, também não existem normas de armazenamento e distribuição de dantroleno para as diversas unidades hospitalares onde existem serviços de anestesia. A proposta apresentada visa dar resposta a estas questões.

Palavras-chave

Hipertermia Maligna, Susceptibilidade à Hipertermia Maligna, Diagnóstico, Tratamento, Fisiopatologia

Abstract

Introduction: Malignant Hyperthermia (HM) is a rare pharmacogenetic disease with autosomal dominant transmission. It affects genetically susceptible individuals in response to the exposure of inhalational anesthetics and depolarizing muscle relaxants. It is estimated that the incidence ranges from 1: 5000 to 1: 50000 anesthetics; in Portugal these data are unknown. The prevalence of genetic abnormalities associated with HM is 1: 400 individuals. In most cases, the syndrome results from a genetic defect in the gene, which encodes the ryanodine receptor of the skeletal muscle (RyR1). The exposure to triggering agents results in a hyperactivation of RyR1 with sustained release of Ca^{2+} to the myoplasm of the muscle fiber which leads to the muscle contraction and a systemic hypermetabolic response. The standard method of HM susceptibility diagnosis is the muscle contraction test with halothane and caffeine. The only effective therapeutic agent is the dantrolene sodium; its introduction into clinical practice has significantly improved the prognosis.

Goals: 1. To prepare a review of the updated scientific literature. 2. To present a proposal to create a Malignant Hyperthermia Group in Beira Interior.

Methodology: A wide review of the medical literature was done through bibliographic research in the international scientific databases PubMed, MedScape, LILACS, Medline, Uptodate, Orphanet, OMIM and NORD in order to achieve the defined objectives. The established criteria limited the research to articles that were published in Portuguese, English, Spanish and French, without temporal restriction of the date of publication. Terms in English or their equivalent in Portuguese were used as descriptors: "Malignant Hyperthermia", "Malignant Hyperpyrexia", "Malignant Hyperthermia Susceptibility", "Malignant Hyperthermia diagnosis", "Malignant Hyperthermia treatment", "Malignant Hyperthermia pathophysiology", "Dantrolene" and "Ryanodine Receptors".

Conclusion: Although it is rare and potentially fatal, this condition should not be overlooked, because its effective treatment has a deep impact on the prognosis. In Portugal there is an action protocol, which was developed by the Portuguese group of Malignant Hyperthermia; however, there is no entity that controls its articulated implementation at national or regional level. In addition, there is no regulation for the storage or distribution of dantrolene to the several hospital units where anesthesia services are. The purpose of this proposal is to answer these questions.

Keywords

Malignant Hyperthermia, Susceptibility to Malignant Hyperthermia, Diagnosis, Treatment, Pathophysiology

Índice

Dedicatória	III
Agradecimentos	V
Prefácio	VII
Resumo	IX
Palavras-chave	IX
Abstract	XI
Keywords	XI
Índice Geral	XIII
Lista de Figuras	XVII
Lista de Tabelas	XIX
Lista de Siglas	XXI
1.Capítulo I: Introdução	1
2.Capítulo II: Objectivos	5
2.1. Objectivo Geral	5
2.2. Objectivos Específicos	5
3.Capítulo III: Metodologia	7
3.1. Sítios e critérios de pesquisa	7
3.2. Termos de pesquisa	7
3.3. Selecção do material estudado	8
4.Capítulo IV: Enquadramento Fisiológico	11
4.1. Receptores de Rianodina	11
4.1.1. Classificação e localização	11
4.1.2. Regulação do RyR	12
4.2. Receptores de Dihidropiridina	13
4.2.1. Canais de cálcio sensíveis a dihidropiridina	13
4.2.2. Receptor de Dihidropiridina	14
4.3. Acoplamento Excitação-Contração	14
5.Capítulo V: Perspectiva Histórica	17
6.Capítulo VI: Hipertermia Maligna - Revisão	23
6.1. Nomenclatura	23
6.2. Definição	24
6.3. Epidemiologia	25
6.4. Etiologia	27
6.5. Patologia relacionadas com a Hipertermia Maligna	29
6.5.1. Miopatia Central Core (CCD)	30
6.5.2. Miopatia Multiminicore (MmD)	30

6.5.3. Síndrome de King-Denborough	31
6.6. Fisiopatologia	32
6.7. Desencadeantes e Potenciais Desencadeantes	36
6.7.1. Desencadeantes	36
6.7.2. Potenciais Desencadeantes	38
6.8. Apresentação Clínica	41
6.8.1. Classificação das crises de Hipertermia Maligna	41
6.9. Diagnóstico Clínico	46
6.10. Diagnóstico Diferencial	50
6.11. Diagnóstico Laboratorial - Susceptibilidade à HM	52
6.11.1. Testes de Contractura	52
6.11.2. CPK em repouso	58
6.11.3. Outros Testes	58
6.11.4. Histomorfologia muscular em indivíduos susceptíveis	58
6.12. Diagnóstico Genético - Susceptibilidade à HM	60
6.12.1. Teste Genético Molecular	61
6.12.2. Aconselhamento Genético	63
6.13. Tratamento	64
6.13.1. Fase Aguda	67
6.13.2. Fase Tardia	70
6.13.3. Dantroleno versus Azumoleno	71
6.13.4. Análise de custo-efectividade do armazenamento de dantroleno	76
6.14. Anestesia para indivíduos susceptíveis	78
6.14.1. Considerações Pré-operatórias	78
6.14.2. Considerações Intra-operatórias	79
6.14.3. Considerações Pós-operatórias	81
6.14.4. Anestesia em ambulatório	81
6.14.5. Profilaxia com Dantroleno	82
6.15. Prognóstico	83
7. Capítulo VII: Perspectivas Futuras - Uma Proposta	85
7.1. Nome e Natureza	86
7.2. Constituição	86
7.3. Missão	86
7.4. Objectivos	86
7.5. Metodologia de Funcionamento	88
7.5.1. Elementos Fundadores	88
7.5.2. Direcção	88
7.5.3. Elementos integrantes do grupo	88
7.5.4. Reuniões	88

7.5.5. Publicação Periódica	88
8.Capítulo VII: Conclusão	89
Referências Bibliográficas	91

Lista de Figuras

Figura 1.	Diagrama das fases de selecção dos artigos para estudo	9
Figura 2.	Representação esquemática do mecanismo de acoplamento E-C	16
Figura 3.	Mecanismo fisiopatológico da Hipertermia Maligna	34
Figura 4.	Respostas metabólicas na crise aguda de Hipertermia Maligna	35
Figura 5.	Histomorfologia das fibras musculares em indivíduos com susceptibilidade à Hipertermia Maligna	59
Figura 6.	Diagrama de decisão para estudo de susceptibilidade à Hipertermia Maligna	62
Figura 7.	Estrutura química do Dantroleno Sódico	72
Figura 8.	Estrutura química do Azumoleno Sódico	75
Figura 9.	Substituições na estrutura molecular do Dantroleno	75

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Moduladores da actividade dos receptores de Rianodina	12
Tabela 2.	Classificação das Mutações Genéticas Associadas à Susceptibilidade à Hipertermia Maligna	29
Tabela 3.	Patologias relacionadas com a Hipertermia Maligna	32
Tabela 4.	Classificação das crises de Hipertermia Maligna	42
Tabela 5.	Manifestações da crise de Hipertermia Maligna	48
Tabela 6.	Critérios de diagnóstico da crise de Hipertermia Maligna	49
Tabela 7.	Escala de Graduação Clínica de Hipertermia Maligna	49
Tabela 8.	Diagnóstico Diferencial da crise de Hipertermia Maligna	52
Tabela 9.	Diferenças entre o protocolo do teste de contratura da EMHG e NAMHG	57
Tabela 10.	Constituição do carro de Hipertermia Maligna	66
Tabela 11.	Questionário pré-operatório para avaliação de susceptibilidade à Hipertermia Maligna	78
Tabela 12.	Fármacos seguros em indivíduos susceptíveis à Hipertermia Maligna	81

Lista de Siglas

ACh	Acetilcolina
Ca _v 1.1	Canal de Ca ²⁺ tipo L do músculo esquelético
CCD	Miopatia tipo central core
CHCT	Teste de contractura cafeína-halotano
DGS	Direcção Geral de Saúde
DHP	Dihidropiridina
DHPR	Receptor de Dihidropiridina
DICR	Libertação de cálcio induzida pela despolarização
E-C	Excitação-contração
EEG	Electroencefalograma
EGC	Escala de Graduação Clínica
EMHG	European Malignant Hyperthermia Group
ER	Retículo endoplasmático
EV	Endovenoso
GHMBI	Grupo de Hipertermia Maligna da Beira Interior
HM	Hipertermia Maligna
HM-NS	Hipertermia Maligna Não Susceptível
HM-S	Hipertermia Maligna Susceptível
IVCT	Teste de Contratura <i>in vitro</i>
MDMA	Metilendioximetanfetamina
MHA	Malignant Hyperthermia Association
MHAUS	Malignant Hyperthermia Association of the United States
MmD	Miopatia multiminicore
<i>Per os</i>	Via oral
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
RyRs	Receptores de Rianodina
RyR1	Receptor de Rianodina do músculo esquelético
SNM	Síndrome Neuroléptica Maligna
SERCA	ATPase Ca ²⁺ do retículo sarco/endoplasmático
SR	Retículo Sarcoplasmático
TIVA	Anestesia Total Intravenosa
UCPA	Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos
VSL	Value of a statistical life

Capítulo I

Introdução

A Hipertermia Maligna (HM), doença farmacogenética do músculo esquelético, foi descrita pela primeira vez por Denborough *et al*, em 1960, embora já existissem relatos na literatura de hipertermia durante a anestesia geral antes da década de 60 (1-5).

A HM é uma síndrome rara de carácter hereditário, com transmissão autossómica dominante, penetrância incompleta e expressão fenotípica variável para a qual não se observa fenómeno de antecipação (2-3,6-11).

Esta condição potencialmente fatal assume-se como um distúrbio da homeostasia do ião cálcio a nível das fibras musculares.

Afecta indivíduos geneticamente susceptíveis no contexto de exposição a anestésicos voláteis tipo halogenados e relaxantes musculares despolarizantes, embora também possa ocorrer em situações de exercício físico intenso em ambientes quentes (2,7-8,11-16).

A taxa de incidência de episódios de HM durante a anestesia é difícil de calcular pelo que as estimativas variam entre 1:5000 - 1:50000-100000 anestésias em adultos (2,7-9,13,14,16-18,20-23) e 1:15000 anestésias, na população pediátrica (7-9,13,16,18). Em Portugal, a incidência é desconhecida (23). A prevalência das anomalias genéticas que resultam em susceptibilidade à HM é estimada em 1:400 indivíduos (2,14).

Estão oficialmente reconhecidos dois genes relacionados com a susceptibilidade à HM: o gene RyR1 (mutação MHS1- gene do receptor de rianodina - RyR1, locus cromossómico 19q13.1-13.2) e o gene CACNA1S (mutação MHS5 - gene da subunidade $\alpha 1$ do receptor de dihidropiridina - DHPR, locus cromossómico 1q32) (6,10,11,17-19); a mutação MHS1 é responsável pela susceptibilidade à HM em 50-80% dos indivíduos (2,6,9-11,14,17,19) e só em 1% dos casos resulta de uma mutação MHS2 (6,10,17,18).

Algumas doenças musculares com fenótipo conhecido como a miopatia tipo central core (CDC), a miopatia Multi-Minicore (MmD) e a síndrome King-Denborough predis põem indivíduos portadores à HM (7,8,13,14,17,20, 24-25).

A fisiopatologia das crises de HM relaciona-se com a libertação excessiva de cálcio do retículo sarcoplasmático e sua acumulação no mioplasma da fibra muscular (4,8,11,15,16), em resultado de uma desregulação dos receptores RyR1. A libertação de cálcio para o mioplasma a partir dos locais de reserva resulta de uma activação dos RyR1 pelos DHPR (18); esta interação funcional é responsável pelo processo acoplamento excitação-contração (acoplamento E-C) (18). A exposição de indivíduos susceptíveis a agentes desencadeantes resulta numa hiperativação dos receptores RyR1 com libertação contínua de cálcio para o mioplasma, manifestando-se clinicamente com contração muscular sustentada (2,8,11,18-20,26,27) e numa resposta hipermetabólica sistémica (2), que se caracteriza por hipercapnia,

hipertermia, taquicardia, rigidez muscular, rabdomiólise, acidose mista, instabilidade hemodinâmica e falência multiorgânica (2).

Existe uma grande variabilidade nas formas de apresentação, que vão desde formas fulminantes ou clássicas, a formas abortivas, atípicas ou apenas com rigidez/espasmos do masséter isoladamente (7,9,18).

O diagnóstico clínico da crise de HM baseia-se no reconhecimento de um conjunto de sinais e sintomas, uns de início precoce e outros mais tardios (2,13,14,17,18,20), sem nunca esquecer que a crise pode surgir em qualquer momento, mesmo após a interrupção do agente desencadeante (18,28). A Escala de Graduação Clínica (EGC) pode ser utilizada para auxiliar o diagnóstico da crise (14,16,20,28). No entanto, outros diagnósticos clínicos como superficialidade anestésica, analgesia inadequada, sépsis ou Síndrome Neuroléptica Maligna devem ser equacionados (19,23,21,29).

O método padrão para diagnóstico de susceptibilidade à HM são os testes de contractura muscular (17). Estes testes simulam aquela que seria a resposta contráctil do músculo em caso de exposição a agentes desencadeantes, através da exposição das amostras obtidas por biópsia muscular a diferentes concentrações de halotano e cafeína (agonistas dos receptores de rianodina) (7,9,14,18,25). Actualmente estão disponíveis, dois testes: teste de contractura cafeína-halotano (CHCT), protocolo norte-americano, e o equivalente europeu, o teste de contractura *in vitro* (IVCT) (9,14,17,20). Os testes genéticos podem ser uma alternativa ao IVCT/CHCT para determinação da susceptibilidade à HM (12,14,19,25) e devem ser ponderados em indivíduos com mutação patogénica identificada no gene RyR1 (21,25). Contudo, dado que não existe correlação genótipo-fenótipo o teste de contractura muscular nem sempre pode ser dispensado.

Indivíduos com diagnóstico de susceptibilidade à HM merecem uma abordagem anestésica livre de agentes desencadeantes, como a anestesia intravenosa total (TIVA) (7,13,14,22,30).

O tratamento da crise de HM passa pela administração de dantroleno, o único fármaco efectivo na interrupção da crise, e de medidas de suporte para a sintomatologia acompanhante do quadro de rigidez muscular e hipertermia, bem como, de medidas que previnam as complicações associadas (3,7,9,11,23). O sucesso do tratamento depende essencialmente do reconhecimento da crise e administração precoce de tratamento.

O prognóstico melhorou significativamente após a introdução do dantroleno sódico na prática clínica; as taxas de mortalidade por crise de HM são actualmente inferiores a 10% (3,16,20,26,28,31), o que espelha a necessidade de qualificação e capacitação constante das equipas multidisciplinares para a actuação no cenário de uma crise de HM.

Apesar da raridade desta condição, não deve de todo ser menosprezada, pois apesar de potencialmente fatal existe tratamento eficaz com implicações profundas a nível do prognóstico.

Por outro lado, é também passível de prevenção, no sentido de que, em caso de susceptibilidade documentada, é possível evitar o surgimento de uma crise com expressão clínica significativa simplesmente com medidas de evicção de agentes desencadeantes.

Por outro lado, cientes de que podem decorrer anos até que surja um caso, é também importante que os serviços de anestesiologia, assim como todas as equipas envolvidas nas cirurgias, estejam preparadas para abordar qualquer crise que surja, sendo preponderante a existência de um protocolo de actuação específico, que discrimine os sinais e sintomas que permitam o reconhecimento da crise e recomendações para o tratamento, bem como, garantir a disponibilidade de dantroleno, em quantidade suficiente, para tratamento de fase aguda.

Assim, os principais objectivos desta dissertação são a elaboração de uma revisão da literatura científica actualizada sobre a Hipertermia Maligna e a apresentação de uma proposta de criação de um Grupo de Hipertermia Maligna da Beira Interior, que se foca em questões pedagógicas e assistenciais, com objectivos de formação da comunidade médica e preparação articulada com outras entidades e unidades hospitalares para qualquer caso surja. A excelência na prestação de cuidados depende de conhecimento científico e de equipas de actuação capacitadas.

Capítulo II

Objectivos

A Hipertermia Maligna (HM) é uma doença hereditária que se pode definir como uma desordem farmacogenética. Tratando-se de uma patologia potencialmente fatal e associada à exposição a determinados agentes anestésicos, nomeadamente, anestésicos inalatórios e relaxantes musculares despolarizantes, exige especial atenção no planeamento pré-operatório dos doentes identificados como susceptíveis, não só relativamente à técnica anestésica a aplicar, assim como, à preparação para uma eventual crise durante o período intraoperatório ou até mesmo pós-operatório.

O conhecimento científico sobre a HM tem evoluído bastante, no sentido de um maior esclarecimento dos seus mecanismos genéticos, bioquímicos e moleculares, embora, permaneça ainda alguma controvérsia relativamente a alguns aspectos, que, num futuro próximo poderão vir a ser clarificados. Para uma melhor prestação de cuidados a indivíduos susceptíveis, duas condições são necessárias: conhecimento científico actualizado aliado a uma comunidade médica informada.

2.1 Objectivo Geral

Esta dissertação tem por objectivos gerais elaborar uma revisão da literatura científica actualizada sobre a Hipertermia Maligna e a apresentação de uma proposta de trabalho.

2.2 Objectivos Específicos

São definidos como objectivos específicos:

- Descrição dos aspectos moleculares e clínicos da HM;
- Sistematização dos conhecimentos mais recentes no que se refere ao conceito, epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prognóstico da HM;
- Identificação dos métodos de diagnóstico mais actuais para determinação da susceptibilidade à HM;
- Apresentação do protocolo de actuação na crise de HM;
- Definição da abordagem pré-operatória e intra-operatória de doentes susceptíveis;
- Apresentação de uma proposta de criação de um Grupo de Hipertermia Maligna da Beira Interior.

Capítulo III

Metodologia

3.1 Sítios e Critérios de pesquisa

De forma a concretizar os objectivos anteriormente definidos para a elaboração da presente dissertação, a estratégia adoptada passou pela elaboração de uma revisão alargada de literatura médica referente a tema, através de pesquisa bibliográfica em bases de dados científicas internacionais como a PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), MedScape (www.medscape.com), LILACS (lilacs.bvsalud.org), Medline (www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html), Uptodate (www.uptodate.com/home), Orphanet (www.orpha.net), OMIM (www.omim.org) e NORD (rarediseases.org).

A pesquisa foi ainda expandida a livros com mérito científico na área da anestesiologia. Para pesquisa de páginas web, dedicada a esta patologia, foi utilizado o motor de busca Google (www.google.pt). Para outra literatura de relevância foi utilizado o Google Scholar (scholar.google.pt) como ferramenta de pesquisa.

Os critérios estabelecidos para a pesquisa e selecção de artigos incluíram:

- Idioma: a inclusão de artigos foi restrita a artigos publicados em português, inglês, espanhol e francês;
- Espécie: Humana;
- Data de publicação: inicialmente a pesquisa foi limitada a artigos referentes aos últimos 10 anos, mas dada a quantidade diminuta de artigos com relevâncias e utilidade, foi realizada nova investigação sem restrições temporal relativa à data de publicação.

Procedeu-se também à consulta de artigos originais citados nas referências bibliográficas de artigos seleccionados, sempre que estes revelaram pertinência para o presente estudo.

3.2 Termos de pesquisa

Como descritores foram utilizados os termos, em inglês e seu equivalente em português: "Malignant Hyperthermia", "Malignant Hyperpyrexia", "Malignant Hyperthermia Susceptibility", "Malignant Hyperthermia diagnosis", "Malignant Hyperthermia treatment", "Malignant Hyperthermia pathophysiology", "Dantrolene" e "Ryanodine Receptors".

Foi também utilizada a enciclopédia controlada para indexação de artigos no PubMed (MeSH), para os vocábulos "Malignant Hyperthermia" e "Dantrolene". Foram empregues as seguintes entradas com o operador booleano OR para as expressões Malignant Hyperthermia:

(Hyperpyrexia, Malignant; Malignant Hyperpyrexia, Hyperthermia, Malignant; Malignant Hyperthermias; Malignant Hyperpyrexias; Hyperpyrexias, Malignant; Anesthesia Hyperthermia; Hyperthermia of Anesthesia) e Dantrolene (Dantrolene Sodium; Dantrium; Sodium, Dantrolene).

3.3 Selecção do material estudado

Com base nos critérios delineados para a pesquisa obtiveram-se 80 artigos, que foram analisados em três fases distintas.

- Primeira fase de análise: foram reunidos todos os resultados obtidos da investigação nas diferentes bases de dados electrónicas e excluídos todos os artigos cujo título se encontrava repetido. No final desta fase foram rejeitados 20 artigos.
- Segunda fase de análise: foram excluídos todos os artigos que cumpriam pelo menos um dos seguintes critérios: a) data de publicação anterior ao ano de 1990, excepto, os artigos referentes ao enquadramento histórico; b) artigos cujo resumo apontava para informação desajustada ao propósito da dissertação. Cumpriam estes critérios 13 artigos.
- Terceira fase de análise: após a leitura dos artigos, incluídos no passo 2, dos seus resumos e/ou referências, foram seleccionados para estudo 42 artigos. Quanto à tipologia dos documentos, a maioria dos eleitos eram artigos de revisão.

Além da análise dos artigos seleccionados foi também feita apreciação de três teses.

Foram também utilizados outros documentos, incluídos em manuais de referência na área, cujo conteúdo foi relevante para esclarecimento dos protocolos de actuação actualmente recomendados para emergências em anestesia e para complementar o estudo da condição em causa.

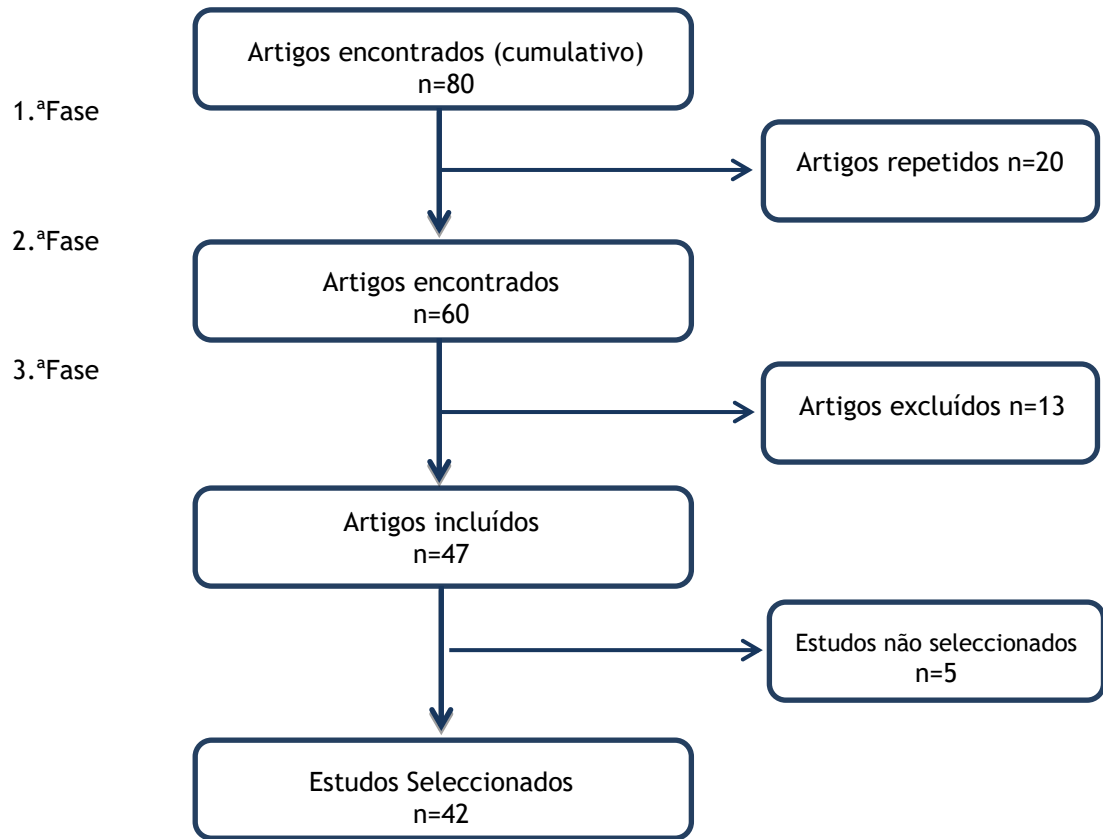


Figura 1 - Diagrama das fases de selecção dos artigos para estudo

Capítulo IV

Enquadramento Fisiológico

A Hipertermia Maligna é uma doença farmacogenética do músculo estriado, cujo marco fisiopatológico é uma desregulação dos receptores de rianodina, especificamente a isoforma RyR1, responsáveis por controlar a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático durante a contração muscular.

A libertação de cálcio para o mioplasma, em indivíduos saudáveis, resulta de uma complexa interação entre os receptores de dihidropiridina (DHPR) e os receptores de rianodina (RyR). A activação dos receptores de DHPR activa os receptores RyR que promovem a saída de cálcio do retículo sarcoplasmático, permitindo converter o impulso eléctrico, que despolariza a membrana das células musculares, num sinal químico e mecânico (acoplamento excitação-contração), que resulta em contração muscular (18).

Indivíduos com susceptibilidade à HM apresentam libertação excessiva e sustentada de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, durante a anestesia geral com anestésicos voláteis e relaxantes musculares despolarizantes (6), em resultado duma hiperativação dos receptores de RyR (18).

Este capítulo foca-se nos aspectos moleculares e fisiologia destes receptores, conhecimento indispensável à compreensão do mecanismo fisiopatológico da HM.

4.1 Receptores de Rianodina

O cálcio intracelular é um mensageiro secundário importante para a transdução do sinal e é essencial para diversos processos fisiológicos, nomeadamente o acoplamento excitação-contração (acoplamento E-C) (32,33). A nível da estrutura celular, a maior fonte de Ca^{2+} intracelular é o retículo sarcoplasmático (SR), nas células do músculo esquelético, e o retículo endoplasmático (ER) noutros tipos celulares (32). Localizado no retículo sarcoplasmático encontra-se o receptor de rianodina (RyRs), um dos principais canais de libertação do Ca^{2+} (32).

4.1.1 Classificação e localização

Os RyRs são membros de uma família de proteínas que actuam como canais catiónicos de alta condutância e regulam a libertação de Ca^{2+} dos locais de armazenamento intracelular (18,32-34). Os RyRs dos mamíferos são codificados por três genes distintos, mas os seus produtos compartilham 65% de identidade entre si (33).

Os RyRs são omnipresentes em todos os tipos celulares e estão envolvidos em múltiplos processos fisiológicos (18,32). São actualmente conhecidas três isoformas de RyRs que se classificam de acordo com o tipo de tecido onde foram identificadas pela primeira vez: RyR1, RyR2 e RyR3 (18,32,33).

O RyR tipo 1 (RyR1) foi identificada pela primeira vez no músculo esquelético (18,32-34); sendo amplamente expresso nestas células é muitas vezes referido na literatura como receptor de rianodina do músculo esquelético (18). Embora com expressão menos evidente, também podem ser encontrado nos músculos liso e cardíaco, estômago, rim, timo, cerebelo, células de Purkinje, glândulas supra-renais, ovários e testículos; mais recentemente foi documentada e identificada a sua expressão em linfócitos B (32,34).

Os subtipos 2 e 3 do RyR (RyR2 e RyR3) são as isoformas predominantes no músculo cardíaco e cérebro, respectivamente (18,32,33), contudo, também pode ser encontrados noutros tecidos em menor abundância. O gene responsável pela codificação do RyR2 está localizado no braço longo do cromossoma 1 na posição 43 (1q43) (32,35) enquanto o RyR3 é codificado por um gene alocado no cromossoma 15q13.3-14 (32).

4.1.2 Regulação do RyR

A regulação funcional dos RyRs é da responsabilidade de um conjunto de moléculas e processos a que nos referimos como moduladores dos RyRs. As diferentes isoformas de RyR podem responder de forma distinta a alguns dos reguladores (32). Entre os moduladores que regulam a actividade destes canais incluem-se agentes fisiológicos e farmacológicos, diversos processos celulares e ainda as proteínas que juntamente com o RyR formam o núcleo do complexo macromolecular que regula a libertação de cálcio intracelular (6,18,32).

Os moduladores e os seus efeitos sobre os receptores RyR são apresentados na tabela 1.

Tabela 1- Moduladores da actividade dos receptores de Rianodina (adaptado de 18)

Substâncias Exógenas que regulam os RyRs			
Nome comum	Efeito na actividade dos RyRs		Referências
Rianodina	+/-		6,18
4-CmC	+		6,18
Cafeína e halotano	+		6,18
Dantroleno	-		18
Procaína e Tetracaína	-		18
Vermelho de ruténio	-		18
Agentes Fisiológicos que regulam os RyRs			
Nome comum	Efeito na actividade dos RyRs	Comentários	Referências
Ca ²⁺ - citosólico	+/-	Activa RyR a baixas concentrações (-1µM) e inibe-o a concentrações elevadas (-1mM)	18,32

Tabela 1 - (continuação)

Mg ²⁺	-	Compete com o Ca ²⁺ pelo sítio de activação no RyR1 ou liga-se aos locais de baixa afinidade	18,32
ATP	+	É o nucleótido para o qual RyR1 é mais sensível	32
Estado REDOX	+/-	Estado oxidante aumenta a actividade do RyR e o estado redutor diminui a sua actividade	18,32
ADP-ribose cíclico	+	Pode activar a Ca ²⁺ -ATPase e indirectamente activar o receptor RyR	18
Fosforilação	+/-	A proteína cinase A (PKA) activa e a proteína fosfatase 1 (PP1) bloqueia o RyR	18,32
Calmodulina	+/-	Efeito depende da concentração de cálcio: com níveis baixos de cálcio há activação do RyR e com níveis elevados há bloqueio	18,32
Calsequestrina	+/-	Necessários estudos adicionais	18,32
FKPB12	-	Estabiliza a configuração fechada do RyR, diminuindo a probabilidade e a frequência de abertura do canal	18,32
Caltabina 1	-	Estabiliza a configuração fechada do RyR	18

* + (activação do RyR); - (bloqueio do RyR)

4.2 Receptores de Dihidropiridina

O cálcio, juntamente com o sódio, é um dos iões que predomina no meio extracelular, sendo as concentrações no meio intracelular mantidas em faixas bastante mais estreitas. Esta diferença em termos de concentrações cria um gradiente electroquímico transmembranar favorável à sua entrada de forma passiva na célula. No entanto, o cálcio vê a sua entrada na célula restringida pois, fisiologicamente, a sua movimentação é mediada por canais e transportadores específicos existentes na membrana plasmática para servir este propósito; as oscilações nas concentrações de cálcio intracelular são equilibradas por movimentos de entradas e saídas, mas também pela sua mobilização das reservas intracelulares (maioritariamente do SR).

Esta cinética do cálcio é essencial para que possa desempenhar o seu influente papel na fisiologia da célula muscular (36).

4.2.1 Canais de cálcio sensíveis a dihidropiridina

A maior parte do fluxo de iões cálcio nas células do músculo esquelético ocorre através de proteínas que são membros da grande família de canais de cálcio dependentes de voltagem, pois regulam este fluxo pelo potencial eléctrico transmembranar (36).

No músculo estriado esquelético os canais de cálcio dependentes de voltagem são conhecidos como canais de Ca²⁺ lentos ou de longa duração (canais de Ca²⁺ tipo L) (36). Estes canais são sensíveis à dihidropiridina (DHP) assim como aos seus agonistas e antagonistas (como

nifedipina, nimodipina ou enicardipina); a permeabilidade do canal é reduzida quando a ele se ligam a DHP e aos seus derivados fenilalquilaminas (Verapamil) e benzodiazepínicos (diltiazem) (36).

O canal de Ca^{2+} tipo L, também conhecido como Ca_v1 (18), foi isolado pela primeira vez nos túbulos T das membranas das células musculares esqueléticas (36), embora possa ser encontrado em diversos tipos de tecidos (36); as diferentes isoformas deste canal são classificadas de acordo com a sua localização; no músculo esquelético há predomínio da isoforma $\text{Ca}_v1.1$ (18,32,37).

4.2.2 Receptor de Dihidropiridina

O receptor de dihidropiridina, também reconhecido como CACNA1S, CACN1, CACNL1A3 e DHPR $\alpha 1$ (37), está localizado na subunidade $\alpha 1$ do canal de cálcio tipo L na membrana do túbulo-T no músculo esquelético (36,37). A subunidade $\alpha 1$ é a unidade formadora do poro selectivo para o Ca^{2+} e funciona como um sensor de voltagem respondendo às variações do potencial de membrana (18,32,36); também contem áreas de regulação que são essenciais para controlar o funcionamento do canal propriamente dito (36).

4.3 Acoplamento Excitação-Contração

Variações na concentração intracelular de cálcio, que não dependem apenas de correntes de entrada e saída do ião mas também da sua mobilização das reservas intracelulares, estão directamente relacionadas com muitos processos celulares e metabólicos, nomeadamente a contração muscular e o metabolismo energético (6).

A maior reserva de cálcio intracelular na célula muscular encontra-se no retículo sarcoplasmático, como foi referido anteriormente e a sua libertação a partir destes locais de reserva e o controlo dos seus níveis no mioplasma da célula muscular dependente da comunicação entre dois tipos de canais: os canais de cálcio dependentes de voltagem tipo-L (receptor de dihidropiridina) e os canais de alta condutância RyR1 das cisternas do retículo sarcoplasmático (2,6,18); está também envolvido neste processo o sistema Ca^{2+} -adenosina trifosfatase (Ca^{2+} -ATPase) (2). Esta interação funcional entre os DHPRs e RyR1s é responsável por transformar o impulso eléctrico que chega à placa motora num sinal eléctrico, processo conhecido como acoplamento excitação-contração (E-C) (2,6,18,38). O processo de contração da fibra muscular inicia-se com o acoplamento E-C e termina com o relaxamento muscular (2,6).

Sequência de eventos na contração e relaxamento muscular

1. A contração muscular inicia-se com a propagação de um potencial de acção ao longo de um neurónio motor com libertação de acetilcolina (ACh) na placa motora terminal (36,38);
2. Na junção neuromuscular, a ligação da ACh aos receptores nicotínicos aumenta a permeabilidade da membrana da placa terminal aos iões Na^+ e K^+ , provocando uma alteração no potencial de membrana da célula muscular, gerando assim um potencial de acção nas fibras musculares (36,38);
3. A despolarização da membrana propaga-se ao longo dos túbulos T, permitindo a libertação de Ca^{2+} a partir das cisternas terminais do SR e a sua difusão para os filamentos grossos e finos da fibra muscular (36,38); este passo corresponde à primeira fase do processo de acoplamento E-C (36,38);
4. Na fibra muscular estriada, o Ca^{2+} liga-se directamente à troponina C, expondo os sítios de ligação da miosina (36,38);
5. A contração muscular ocorre pela interação da actina com a miosina e deslizamento dos filamentos finos sobre os grossos para produzir encurtamento da fibra muscular (36,38);
6. O retículo sarcoplasmático inicia a reacumulação de Ca^{2+} mediante transporte activo, pela ATPase Ca^{2+} do retículo sarco/endoplasmático (SERCA), para o interior das porções longitudinais do retículo (38);
7. O Ca^{2+} difunde-se ao interior das cisternas terminais até que se liberte no seguinte potencial de acção (38);
8. O Ca^{2+} liberta-se da sua ligação à troponina (38);
9. Diminuída a concentração de cálcio no exterior do SR, cessa a interação química entre a miosina e a actina, permitindo que a fibra muscular relaxe (38).

O mecanismo de acoplamento excitação-contração depende do recrutamento de cálcio do SR através de um conjunto de moléculas, na área de junção do túbulo T e do SR, que respondem com alteração da sua conformação à variação do potencial de membrana (36).

Está demonstrado que existe uma ligação directa entre os DHPR e os RyRs e que o mecanismo de acoplamento E-C é directamente dependente desta interação funcional (36). A libertação de Ca^{2+} pelo RyR1 é accionada por uma mudança na conformação do sensor de voltagem do DHPR durante a despolarização do túbulo T (18,36), mecanismo que recebe o nome de libertação de cálcio induzida pela despolarização (DICR) (18). Para além desta ligação mecânica existe ainda o fenómeno CICR (libertação de cálcio induzida por cálcio) a contribuir para o fenómeno de acoplamento; o influxo de Ca^{2+} através da membrana do túbulo-T, induz um aumento da concentração do ião no mioplasma que, por sua vez, estimula a libertação de mais cálcio do SR (36).

O mecanismo de acoplamento E-C é também dependente de um sistema de mensageiros secundários intracelulares.

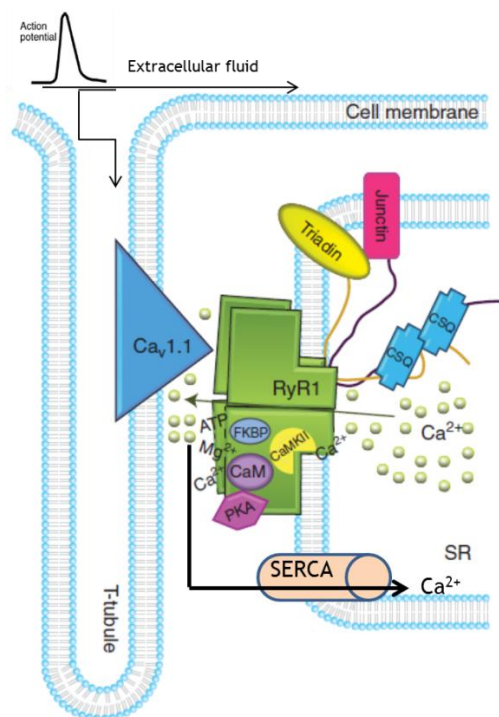


Figura 2 - Representação esquemática do mecanismo de acoplamento E-C (Figura adaptada de J.T.Lanner 32). A despolarização da membrana do túbulo-T activa os DHPRs que abrem directamente o RyRs permitindo a libertação do Ca^{2+} armazenado no retículo sarcoplasmático que activa o aparelho contráctil da fibra muscular. As reservas de Ca^{2+} do SR são repostas pela sua recaptação pela SERCA.

A compreensão da fisiologia da contração muscular é um passo fundamental para compreender a fisiopatologia da HM, já que um dos seus principais marcos, e por vezes o primeiro sinal, é a contração muscular. Uma alteração profunda da homeostasia do cálcio secundária a uma disfunção do RyR1 é o mecanismo fisiopatológico da crise de HM. No contexto de exposição a agentes desencadeantes, a hiperactividade dos RyR1 resulta em libertação do Ca^{2+} das suas reservas mesmo na ausência de um estímulo fisiológico, promovendo-se uma contração muscular sustentada, que explica o estado de hipermetabolismo associado à HM.

Por outro lado, o conhecimento dos efeitos dos moduladores dos RyRs permite explicar a eficácia do tratamento das crises de HM com dantroleno. Embora não tendo qualquer relação estrutural com os relaxantes musculares, este agente é capaz de impedir a contração-muscular por bloqueio do mecanismo de acoplamento E-C. A sensibilidade dos RyR1 para o dantroleno e o seu efeito modulador negativo sobre este receptor, explica a sua eficácia.

Capítulo V

Perspectiva Histórica

Os primeiros casos...

A história da HM remonta ao início do século XX quando foram descritos pelo médico inglês John Snow os primeiros casos de elevação súbita da temperatura durante a anestesia geral com éter e clorofórmio (1,5). Embora, muito provavelmente, episódios de hipertermia maligna ocorram desde o advento da anestesia geral, são escassos os seus relatos na literatura antes de 1960, cingindo-se a publicações ou descrições esporádicas (27,39).

Data de 1900 a primeira publicação, no *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, de mortes anestésicas associadas a hipertermia (1,39); estes casos fatais, atribuídos a um “golpe de calor” pós-operatório, foram previamente discutidos e apresentados numa reunião de cirurgiões da Academia de Medicina de Nova York, em Novembro desse mesmo ano (16,27). Dezasseis anos depois, Moschowitz (1916), relatou doze casos de hipertermia pós-operatória, seis dos quais fatais, interpretados também eles como resultado de um golpe de calor (16,27).

No trabalho de Harrison e Isaacs publicado na revista *Anesthesia*, no ano de 1992 são relatadas duas mortes, ocorridas durante a anestesia, em membros de uma mesma família com base em vários documentos escritos em 1919 por dois anestesistas ingleses (G.A. Jones e E. Penny) (1). A primeira das mortes, constatada pelo Dr. G.A. Jones, ocorreu no ano de 1915, mas só em 1919 relatou as suas observações, após a morte de um segundo doente, filho da primeira vítima, em circunstâncias semelhantes (1,40). A segunda morte ocorreu em Fevereiro de 1919, durante uma laparotomia exploradora por ruptura renal (40); consta no relatório do anestesista E.Penny que os anestésicos utilizados foram o clorofórmio e o éter na proporção 2:1 (40). E.Penny relatou que desde o início da cirurgia se desenvolveu uma rigidez da musculatura abdominal e dos membros superiores e inferiores que progrediu para um espasmo e conseqüente falência dos músculos respiratórios; o suporte ventilatório mostrou-se improfícuo e o doente acabou por falecer (40).

Este relatório foi enviado pelo Dr. Penny ao anestesista G.A.Jones, que desde logo dirigiu uma carta ao marido da doente onde referia que a sua mulher tinha sido anestesiada com uma mistura de éter e clorofórmio e que perto do fim da cirurgia esta tinha desenvolvido espasmos da mandíbula e dos músculos respiratórios; as suas observações contrariavam a hipótese de sobredosagem de clorofórmio (40).

Para o Dr. Jones parecia evidente que, em ambos os casos, havia uma certa tendência à rigidez muscular associada ao clorofórmio, no entanto, não encontrou em nenhum livro de referência sobre anestésicos menção a este tipo de susceptibilidade hereditária (40). Reconhecendo este padrão, escreveu uma nova carta advertindo, um outro membro da família, que em caso de necessidade de anestesia, em nenhuma circunstância se deveria recorrer ao clorofórmio (40). Ao descrever as circunstâncias clínicas associadas às mortes de 1915 e 1919, nenhum dos anestesistas mencionou a temperatura corporal dos doentes, o que poderia invalidar um diagnóstico retrospectivo de hipertermia maligna (40); no entanto há que salientar que a monitorização da temperatura durante as cirurgias não era prática corrente neste período.

Seis anos se passaram até que em 1925, ocorreu a morte de um terceiro membro desta família no contexto de uma cirurgia para uma apendicectomia (40). Mais recentemente foi documentada a morte da neta do terceiro doente durante uma anestesia geral com halotano (1). Após a morte do último doente, e já na era do testes de contractura muscular por exposição ao halotano-caféina, esta família foi finalmente estudada (1,40); três membros da família obtiveram resultados positivos neste teste (1,40). À luz dos conhecimentos actuais, o traçado de hipertermia maligna diagnosticado pelos testes de contractura juntamente com as mortes descritas muitos anos antes, permitem concluir que estes casos descritos de “susceptibilidade hereditária ao clorofórmio”, não são senão historicamente os primeiros exemplos de hipertermia maligna (1,40); que por apenas terem sido expostos publicamente em 1992 não desempenharam nenhum papel, à data, na compreensão da natureza genética da hipertermia maligna (1,40).

Ainda na primeira metade do século XX, outros casos isolados foram documentados. Em 1926, Hewer et al, relataram 22 casos de indivíduos que apresentaram convulsões tardias em resposta ao éter, que se associavam actividade muscular intensa e hipertermia (1). Os primeiros casos fatais de hipertermia maligna pós-operatória em crianças, foram descritos por Ombrédanne e Armingeat, em 1929 (16). Em 1937, seis novos casos foram documentados por Guedel. Foi também neste ano que este tema passou a constar dos manuais de anestesia (1,5,27); os textos clássicos de anestesia classificavam estes casos fatais de hipertermia sob a designação de “convulsões por Éter”. Três anos depois foi lançada, por Buford, a discussão sobre o controlo da temperatura durante os procedimentos anestésicos (27).

A história prosseguiu durante a década de 50, com relatos e descrições de novos casos.

James Villiers e Michael Denborough...

O ano de 1960 foi o principal marco na história de hipertermia maligna. Embora revendo a literatura já tivessem sido reportados casos de hipertermia durante a anestesia geral antes da década de 60 (só posteriormente tornados públicos), a primeira descrição oficial desta condição deve-se a Michael Denborough, numa correspondência dirigida ao director da revista *Lancet*, a 2 de Julho de 1960 (1-5,39).

O caso descrito por Denborough e Lovell remonta a 8 de Abril de 1960, quando Roy Evans, um jovem estudante de 21 anos, foi admitido no Royal Melbourne Hospital por uma fractura dos ossos da perna, com necessidade de correcção cirúrgica (5,27,39,41). O doente mostrou-se bastante receoso, pela possibilidade de vir a necessitar de anestesia geral, dado que nos seus antecedentes familiares constavam 10 óbitos em resultado da anestesia com éter e clorofórmio (3,5,12,14,16,27,39). Dada a história familiar, já na sua infância tinha sido sujeito a uma apendicectomia realizada sob anestesia local (27,39,41). James Villiers foi o anestesista encarregado de lidar com esta dificuldade; optando por anestésiar o doente com um anestésico moderno introduzido recentemente na prática clínica, o halotano (2,3,5,14,27,39,41). O halotano foi utilizado conjuntamente com protóxido de azoto e oxigénio (2,3,5,14,27,39,41). Dez minutos após a indução da anestesia o doente desenvolveu um estado de choque cardiocirculatório, com taquicardia, palidez e hipotensão, acompanhado de cianose, sudorese e hipertermia (1,5,27,41).

Villiers interrompeu de imediato o procedimento e tomou medidas para controlar este quadro: suspendeu a administração do anestésico, iniciou uma transfusão sanguínea (pensando que a descompensação se devesse a perdas sanguíneas ocasionadas pela fratura), e arrefeceu o doente com cubos de gelo (5,27,39,41); uma hora depois o doente estava recuperado. A fratura da perna de Evans foi posteriormente corrigida com anestesia raquidiana (39).

O Dr. Michael Denborough, que tinha especial interesse por doenças de carácter hereditário, ficou responsável pelo estudo deste caso (39). Denborough começou por contactar a família de Roy e descobriu que 10 de entre 38 membros da família paterna, que haviam sido sujeitos a anestesia geral com éter e clorofórmio, tinham morrido (1-5,27,39,41); este facto levou-o a colocar a hipótese de que estes doentes pudessem ter herdado um gene dominante com penetrância variável que os predispunha ao desenvolvimento destes quadros de hipertermia (2-5,27,39,41). O relato detalhado deste caso foi publicado dois anos depois, em 1962, num artigo no *British journal of Anestthesiology*, o que levou à publicação de outros casos semelhantes (1,5,39).

O internista Michael Denborough continuou as suas investigações, até que em 1969 um novo caso fatal surgiu no Melbourne Hospital mas, desta vez, os agentes desencadeantes foram o halotano e a succinilcolina (39). Este doente exibia níveis anormalmente elevados de creatinofosfoquinase (CPK) (5,27,39). Foi contactada, novamente, a família de Evan que também demonstrou apresentar níveis elevados desta enzima; estes achados permitiram localizar o problema no músculo esquelético mas sem evidência de miopatia (5,39).

A análise de 115 relatos reunidos no final da década de 60 permitiu caracterizar o padrão autossómico dominante, com penetrância incompleta e expressividade variável, da hipertermia maligna (5).

Paralelamente ao estudo destes casos, desde o início do século XX que era conhecido que determinadas raças de suínos, utilizados em cirurgias experimentais, desenvolviam episódios de hipertermia, rigidez muscular e acidose ao serem anestesiados (5); este quadro denominado de “Síndrome do Stress Porcino (SSP)”, tornou-se o primeiro modelo empírico para o estudo e compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da hipertermia maligna (5).

Continuação da história...

Em 1970, Werner Kalow e Beverley Britt, descobriram que amostras de músculo esquelético de doentes que haviam sofrido um episódio de hipertermia maligna apresentavam uma resposta contráctil exagerada quando expostas à cafeína (5,16,27). Já em 1971 Elliset et al. constataram comportamentos semelhantes em resposta à exposição ao halotano (5,16). Estes achados foram a base que fundamentou o desenvolvimento do teste de contractura *in vitro* com halotano/cafeína para pesquisa de susceptibilidade à hipertermia maligna e que hoje constitui o pilar do diagnóstico (5,16).

Denborough dedicou-se também ao estudo de outras miopatias e, em 1973, associou a miopatia tipo central core (CCD) à hipertermia maligna (5,27,39).

Em 1978, foi introduzido na prática clínica o capnógrafo que permite a monitorização contínua e não invasiva do CO₂ expirado pois já nesta altura era sabido que o estado hipermetabólico que caracteriza as crises de HM provoca, precocemente, uma elevação na produção de CO₂ (5).

Em 1979 foi criada em Toronto, Canadá, a primeira associação de pesquisa de HM - *Malignant Hyperthermia Association (MHA)* (5).

Em 1980, o derivado hidantóinico dantroleno, foi aprovado para administração endovenosa no tratamento agudo das crises de HM em humanos (5,6,19); embora já em 1975 Harrison tivesse descrito a sua eficácia na interrupção das crises de HM induzidas por halotano, em suínos (5,27).

Em 1981, foi criada a associação norte-americana de HM, *Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS)* (5); ao mesmo tempo, na Europa outros centros de investigação

surgiam e, em 1983, foi criado o Grupo Europeu de Hipertermia Maligna (*European Malignant Hyperthermia Group - EMHG*) (5).

Só em 1988, Mickelson et al. demonstraram que a libertação excessiva e contínua de cálcio do retículo sarcoplasmático para o mioplasma, mecanismo fisiopatológico da crise de HM, era provocada por um defeito no receptor de rianodina do retículo sarcoplasmático da fibra muscular esquelética (5). O locus cromossómico onde reside o gene do receptor de rianodina do músculo esquelético (RyR1) foi identificado por Mackenzie et al, no braço longo do cromossoma 19 na região 13.1 (19q13.1), em 1990 (5,39); no entanto, só em 1991 Guillard et al descreveram em humanos a mutação, no gene do receptor de rianodina, associada à susceptibilidade à HM (5).

Actualmente as investigações têm evoluído no sentido da descoberta de novos testes capazes de suplantam o teste de contractura muscular na identificação da susceptibilidade à hipertermia maligna. Embora o mapeamento genético e a análise de DNA permitam de um modo mais eficiente e menos invasivo identificar mutações associadas a susceptibilidade à HM, só 50 a 70% dos casos se associam a mutações do gene do receptor de rianodina, pelo que, estas técnicas não dispõem de sensibilidade e especificidade suficientes para superar o teste de contractura *in vitro* em termos de diagnóstico (39).

Deste modo, a investigação caminha na direcção de um melhor esclarecimento dos mecanismos etiológicos e fisiopatológicos desta doença e, no que diz respeito ao diagnóstico, no desenvolvimento de testes mais eficazes na identificação da susceptibilidade à HM.

Capítulo VI

Hipertermia Maligna - Revisão

6.1 Nomenclatura

“Hipertermia Maligna” e “Hiperpirexia Maligna” foram os dois primeiros nomes atribuídos à entidade nosológica descrita pelos pioneiros Michael Denborough e Richard Lovell (1,5,27). Embora já antes da década de 60 se reportassem, na literatura, descrições de doentes que desenvolviam hipertermia, durante a anestesia geral, associada a convulsões e rigidez muscular e com uma taxa de mortalidade extremamente elevada (1,2,4), só em 1960 este quadro clínico foi descrito pela primeira vez sob a designação de Hipertermia Maligna, por Denborough e Lovell no seu trabalho intitulado “Anaesthetic deaths in a family”, publicado no *The Lancet* (1,2,4,23,41).

A HM permanece ainda nos dias de hoje uma entidade controversa relativamente a alguns aspectos, nomeadamente no que diz respeito à sua nomenclatura (23). Se por um lado as crises clássicas de hipertermia maligna se caracterizam por um estado hipermetabólico sistémico, em que a hipoxémia, a acidose metabólica, a rabdomiólise e a hipertermia são manifestações major (2,4,14,18,42), há também crises em que a hipertermia surge como uma manifestação frustrada e tardia, podendo mesmo não ocorrer (2,7,23,27). Assim, dada a grande variabilidade nas formas de apresentação, que cursam desde formas fulminantes (crises major) a apresentações fustres (crises minor), passando inclusivamente por formas atípicas ou apenas com espasmo isolado do masséter (2,7,18,42), incluir o termo “hipertermia” na designação desta entidade pode tornar-se um pouco redutor.

Por outro lado, o adjectivo “maligna” utilizado, originalmente, com o intuito destacar a natureza irreversível e fatal da hipertermia, nos dias que correm parece já não ser uma designação adequada (11). De facto, até à introdução do dantroleno em 1975-79 (11,18), as taxas de mortalidade associadas às crises de HM ultrapassavam os 80% (2,11), tendo progressivamente decaído a partir desse momento; hoje, deixou de ser uma doença fatal para ser um distúrbio reversível e potencialmente fatal.

Sob outra perspectiva, a conotação negativa atribuída a este vocábulo - em analogia com o cancro - pode inibir os potenciais portadores de susceptibilidade a esta doença de procurar uma avaliação adequada (11).

Todos estes aspectos levaram a que se procurasse uma nomenclatura mais adequada para a designação desta entidade. Assim, vários nomes alternativos surgiram, incluindo-se entre eles “rabdomiólise fulminante” (27), “rabdomiopirexia” (27), “miopatia hipermetabólica fulminante” (27), “rabdomiólise peranestésica familiar aguda” (27) e “Miopatia de Denborough” (27).

“Hipertermia da anestesia” e “Hipertermia relacionada com a anestesia” (14) são hoje os termos utilizados como sinónimos, embora, também sejam alvo de contestação; de facto, é aceitável o argumento segundo o qual expressões como “hipertermia da anestesia” ou “hipertermia relacionada com a anestesia” são designações que se limitam a estabelecer uma associação entre a hipertermia e anestesia geral, ao invés de um vínculo clínico ou patológico.

Não pode também ser descurado na interpretação desta nomenclatura que outros agentes ou factores, para além dos anestésicos voláteis e dos relaxantes musculares despolarizantes, podem desencadear crises em indivíduos susceptíveis, nomeadamente, o exercício físico intenso em ambiente quente (14), assim como outros agentes farmacológicos (43).

Se já em 1977, no Segundo Simpósio Internacional sobre Hipertermia Maligna, se discutia a mudança da designação desta condição e se concluía que tal alteração poderia ofuscar o conhecimento sobre esta entidade, pois este termo acabava de ser introduzido na literatura médica (27), os críticos optaram por manter a terminologia; hoje parece, não ser necessária qualquer adaptação na nomenclatura, continuado a ser preferível a designação “Hipertermia Maligna”. E será como tal que nos referiremos a ela neste trabalho.

6.2 Definição

A Hipertermia Maligna (HM), é definida como um síndrome rara de carácter hereditário autossómica dominante de penetrância incompleta e expressividade fenotípica variável (8,11), que afecta fundamentalmente o músculo esquelético (7,8,11,13,16,17).

A HM resulta de distúrbio da homeostasia do ião cálcio no músculo esquelético (12) no contexto de exposição a fármacos utilizados na anestesia geral, nomeadamente os anestésicos voláteis (isto é, anestésicos inalatórios halogenados) e os relaxantes musculares despolarizantes (ex. succinilcolina) (2,7,8,11-16), estando também descrita, embora menos frequentemente, em situações de elevado nível de stress e exercício físico intenso em ambiente quente e seco (12,14).

A Hipertermia Maligna (HM), com codificação ICD-10 T.88.3 (44) (indexada no catálogo OMIM com as entradas: 145600, 154275, 154276, 600467, 601887 e 601888 (45)) é, pela sua

gravidade e potencial de letalidade, uma das patologias neuromusculares mais profusamente estudadas (25).

A fisiopatologia das crises de HM relaciona-se com uma libertação rápida e incontrolável de cálcio do retículo sarcoplasmático para o mioplasma da célula muscular (4,8,11,15,16) que dá início a uma cascata de reacções metabólicas com depleção do glicogénio muscular e activação constante do mecanismo de contração muscular (8,11); se não for rapidamente interrompido, este processo pode tornar-se irreversível e levar à destruição do sarcolema das fibras musculares (8,11).

Indivíduos geneticamente predispostos, quando expostos a agentes desencadeantes, desenvolvem uma resposta hipermetabólica (2,4,7,8,11-17) caracterizada por hipercapnia, hipertermia, rigidez muscular, rabdomiólise, acidose mista e instabilidade hemodinâmica com falência de múltiplos órgãos e sistemas (2,11,12,15), o que pode resultar num desfecho fatal. Na ausência de exposição a agentes desencadeantes, os indivíduos com susceptibilidade não apresentam sinais patológicos, pelo que, a hipertermia da anestesia pode ser referida como uma miopatia subclínica rara e catalogada, de natureza farmacogenética (2,25), isto é, os indivíduos portadores de susceptibilidade não aparentam ter patologia muscular intrínseca mas dispõem de uma predisposição baseada em polimorfismos genéticos (25).

Dois genes estão comprovadamente associados a mutações causadoras de HM: o MHS1 (gene do receptor de rianodina - RyR1) e MHS5 (gene da subunidade alfa 1 do receptor de dihidropiridina - DHPR) (2,14). Como a grande maioria dos indivíduos MH-S não apresenta alterações fenóticas na ausência de exposição, é virtualmente impossível diagnosticar susceptibilidade sem testes específicos que simulem a resposta muscular à exposição a agentes comprovadamente desencadeadores de crises (14).

Por outro lado, diversas doenças musculares com fenótipo clínico conhecido, como as doenças central core (CDC) e as Multi-Minicores (MmD) predis põem a crises hipermetabólicas de hipertermia maligna (12,14).

6.3 Epidemiologia

Tratando-se a Hipertermia Maligna de uma síndrome rara, é difícil calcular a sua incidência e prevalência através de estudos prospectivos.

A literatura disponível apresenta uma grande variabilidade nas taxas de incidência, o que parece ser explicado pela diversidade geográfica, pelos diferentes métodos de diagnóstico utilizados (IVCT/CHCT ou teste genético), pela subnotificação de casos ou ainda pelos diferentes denominadores utilizados nos diversos estudos (2,4,8,13,25).

A nível internacional, a taxa de incidência de crises de hipertermia maligna durante a anestesia geral é estimada em 1:5000 a 1:50000-100000 anestésias em adultos (2-4,7-9,13,14,16,18-23,42).

Na população pediátrica as taxas de incidência relatadas são superiores às da população adulta, fixando-se em 1:15000 anestésias (7-9,13,16,18).

Até à data o estudo epidemiológico mais consistente, foi desenvolvido na Dinamarca na década de 80, e relata uma incidência de crises de HM que podem chegar a 1:62000 procedimentos anestésicos, quando se utilizam associações de agentes halogenados e succinilcolina (11,16), reduzindo-se para 1:85000 anestésias gerais na ausência de succinilcolina (11,16).

Tendo em conta as diferentes formas de apresentação, as crises fulminantes têm uma incidência de 1:250000 anestesia (8,11,17); já os episódios abortivos parecem ocorrer com maior frequência; no entanto, é ainda mais difícil obter dados relativos à incidência pois a inespecificidade e sutileza dos sintomas dificultam o diagnóstico destas crises (19).

Há relatos de casos em todas as faixas etárias, embora as crises ocorram com maior frequência na população pediátrica e nos adultos jovens (2,8,9,12,19,20,25,28). As crises nos extremos de idades são raras (2,7,9,28).

Existe um predomínio das crises no sexo masculino (2,7-9,12,14,17-20,28), na razão de 2:1 (14), com uma idade média de apresentação de 18,3 anos (2,14,17,20). Não parece existir variação na gravidade da expressão clínica da crise em função do género (17).

A hipertermia maligna está descrita em todas as raças e grupos étnicos (7,9,12,14,17-20), embora a população de raça caucasiana oriunda do Japão, Austrália e Nova Zelândia exiba maior susceptibilidade à HM o que parece estar relacionado com mutações específicas do receptor de rianodina, características destas regiões (17).

O carácter do traçado hereditário, com penetrância incompleta e expressividade fenotípica e genotípica, dificulta a definição exacta da prevalência (2,18). Estima-se que a prevalência das alterações genéticas associadas à susceptibilidade à HM seja de 1:3000-1:8500 indivíduos (2,4,14,20,22), embora, estimativas mais recentes apontem para 1:400 (2,14). A susceptibilidade à HM demonstra igual distribuição em ambos os géneros (7,9,28).

Em Portugal, os dados relativos à incidência da HM são totalmente desconhecidos (23). De acordo com um estudo do Grupo Português de Hipertermia Maligna (GPHM), existem em Portugal 21 hospitais com casos suspeitos de HM (23). Mais recentemente, um trabalho desenvolvido no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar descreve 3 casos suspeitos de HM (10); dois dos casos ocorreram no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (em 2013 e

2014) e o outro no Hospital de Braga, em 2004 (10), contudo, é desconhecido o fenótipo dos indivíduos em causa.

6.4 Etiologia

Estudos de casos descritos na literatura, desde o último século, tornaram hoje evidente que as crises hipermetabólicas observadas em indivíduos susceptíveis se devem a uma desordem das fibras musculares esqueléticas relacionada com a libertação descontrolada do ião cálcio do retículo sarcoplasmático (3,14,17,18).

Os estudos de Denborough et al. constataram que esta síndrome hipermetabólica se deve a uma desordem genética hereditária, de carácter autossómico dominante, penetrância incompleta e expressividade variável, na qual não se observa fenómeno de antecipação (2,3,6-10).

A literatura descreve seis genes que, quando mutados, podem predispor os indivíduos ao desenvolvimento de crises de hipertermia maligna no decurso da exposição a agentes anestésicos desencadeantes (2,18).

A primeira mutação identificada como responsável pela susceptibilidade à HM é referida na literatura como mutação MHS1 (OMIM 145600) (2,6,11). O *locus* cromossómico onde reside esta mutação foi mapeado no braço curto do cromossoma 19 na região 13.1-13.2 (*locus* cromossómico 19q13.1-13.2), que corresponde à posição do gene que codifica o RyR1, receptor de rianodina do músculo esquelético (3,6,7,9,11,17,25); as mutações genéticas que levam à alteração conformacional do receptor de rianodina 1 são as responsáveis pela libertação descontrolada do cálcio para o citosol e a contração sustentada durante a crise (2,10). Foram já identificadas mais de 300 variantes neste gene, no entanto, apenas 30 destas mutações estão oficialmente reconhecidas como conferidoras de susceptibilidade para a HM pelo EMHG (2,6,9,10,12,14,19). Estudos revelam que em 50-80% dos casos, MHS1 é a mutação responsável pela susceptibilidade (2,6,9-11,14,17,19).

Estudos de ligação genética permitiram identificar outros cinco *loci* cromossómicos relacionados com susceptibilidade à HM (MHS2 a MHS6) (6,10,11).

A mutação MHS2 (OMIM 154.275) (6,45), relacionada com canal de sódio dependente da voltagem do músculo esquelético, está localizada no *locus* cromossómico 17q11.2-q24 (2,9,10,17,18); a MHS3 (OMIM 154276) (6,45), no *locus* cromossómico 7q21-q22, está relacionada com a subunidade $\alpha 2/\delta$ do receptor de dihidropiridina sensível à voltagem nos túbulos T (2,9,10,17,18). As mutações MHS4 (OMIM 600467) (6,45) e MHS6 (OMIM 601888) (6,45) localizadas, respectivamente, nos *loci* 3q13.1 e 5p (2,9,10,17,18), sabe-se estarem

associadas a susceptibilidade à HM, no entanto, ainda não foi possível identificar o gene com o qual se relacionam. Já a mutação MHS5 (OMIM 601887) (45), sabe-se que está relacionada com o gene que codifica a subunidade $\alpha 1$ do receptor de dihidropiridina, que se encontra localizado no braço curto do cromossoma 1, região 32 (1q32) (2,9,10,17-19).

Em até 70% das famílias estudadas para investigação de susceptibilidade à MH a mutação expressa corresponde a uma das seis supramencionadas; nas restantes, o gene mutado responsável pela susceptibilidade ainda não foi identificado (2,6,9).

Até à data, estão oficialmente reconhecidos dois genes relacionados com a susceptibilidade à hipertermia maligna: o gene RyR1 (que codifica isoforma do receptor de rianodina no músculo esquelético) e o gene CACNA1S (que codifica a subunidade $\alpha 1$ do canal de cálcio tipo L do músculo esquelético- DHPR) (6,10,11,17-19); na esmagadora maioria dos doentes a mutação está relacionada ao receptor de rianodina e só em 1% dos casos está associada ao receptor de dihidropiridina (6,10,17,18).

Para que uma mutação produza um fenótipo MHS, esta deve aumentar a probabilidade de abertura do canal de cálcio em resposta aos agonistas como o halotano ou a cafeína. Por outro lado, os protâmeros RyR1 mutados devem manter a capacidade de formarem tetrâmeros funcionais, uma vez que os movimentos de cálcio não são significativamente modificados na ausência de agonistas (11). Nesta base, é provável que as mutações que conferem susceptibilidade impliquem os domínios de proteínas envolvidas na regulação da abertura do canal (11).

Diversos estudos em famílias susceptíveis comprovaram a heterogeneidade da HM, não apenas no que se refere ao genótipo mas também em relação ao fenótipo (7,11); estão inclusivamente relatadas discordâncias genótipo-fenótipo, que em muito se devem à incapacidade de, isoladamente, os testes genéticos diagnosticarem ou excluirmos susceptibilidade.

A grande variabilidade genotípica dificulta, assim, o diagnóstico desta entidade com base, apenas, no mapeamento genético, pois este é limitado pelas mutações que são conhecidas; por outro lado, mesmo que um indivíduo tenha um genótipo compatível com susceptibilidade pode não apresentar o fenótipo correspondente dada a penetrância incompleta inerente a esta condição.

As discrepâncias nas correlações genótipo-fenótipo sugerem a existência de outras mutações em *loci* cromossômicos ainda não identificados, pelo que, desenhos de estudos serão necessários para identificar novas variantes genéticas associadas à susceptibilidade à HM.

Tabela 2 -Classificação das Mutações Genéticas Associadas à Susceptibilidade à Hipertermia Maligna (adaptado de 17,18)

Mutação	OMIM	Locus Cromossômico	Gene	Comentários	Referências
MHS1	145600	19q13.1-13.2	RyR1	Mutação mais frequente (>50%)	2,6,9,10,17,18
MHS2	154275	17q11.2-q24	Possível gene: SCN4A	Mutação relacionada com o canal de Na ⁺ dependente de voltagem do músculo esquelético. Mutação descrita em famílias norte-americanas e sul-africanas	2,6,9,10,17,18
MHS3	154276	7q21-q22	Possível gene: CACNL2A	Mutação localizada ao local de codificação da subunidade $\alpha 2/\delta$ do receptor de dihidropiridina, sensor de voltagem do túbulo-T para o RyR	2,6,9,10,17,18
MHS4	600467	3q13.1	Não identificado		2,6,9,10,17,18
MHS5	601887	1q32	CACLN1A3P	Mutação associada ao gene codificador da subunidade $\alpha 1$ do receptor de dihidropiridina (DHPR). Mutação descrita em 1% dos casos	2,6,9,10,17,18
MHS6	601888	5p	Não identificado	Validade para a mutação MHS6 ainda por confirmar	2,6,9,10,17,18

6.5 Patologias relacionadas com a Hipertermia Maligna

A literatura descreve diversas condições que, associadas à susceptibilidade à HM, parecem predispor os indivíduos portadores para a ocorrência de crises.

Os graus de evidência relativos à associação entre estas patologias e a HM resultam de estudos e relatos de casos, pois em patologias raras é extremamente difícil realizar ensaios prospectivos randomizados e estudos de coorte, o que seria condição fundamental para estabelecer relações causais definitivas (24).

Os estudos de genética molecular já permitiram estabelecer e confirmar a ligação de determinadas síndromes com a susceptibilidade à HM. No entanto, para outras patologias os níveis de evidência relativos a esta associação não são tão uniformes, não podendo, deste modo, ser reconhecida definitivamente esta relação.

As patologias cuja evidência clínica e genética é suficientemente consistente para assumir que predispõem à HM incluem a miopatia tipo central core (CCD), a miopatia multiminicore (MmD) e a síndrome ou fenótipo King-Denborough (7,8,13,14,17,20,24,25).

Para as distrofinopatias (distrofia muscular de Duchenne e de Becker) e mionias não distróficas (canalopatias) as evidências não são claras para permitirem estabelecer uma relação causal com a HM. No entanto, os estudos constataam que indivíduos nestas condições, quando expostos aos agentes desencadeantes das crises de HM, podem desenvolver rabdomiólise induzida pelos anestésicos inalatórios e hipercaliémias severas secundárias à utilização de succinilcolina (7,11,13,24).

Durante anos outras condições foram consideradas de forma empírica como relacionadas com a susceptibilidade à HM, mas estudos actuais não comprovaram qualquer relação clínica ou genética com a HM, incluindo-se aqui a Síndrome de Noonan, a osteogénese imperfeita, a artrogrípse e as miopatias mitocondriais (3,17,18,24,46).

6.5.1 Miopatia Central Core (CCD)

A doença do núcleo central é uma miopatia não progressiva hereditária rara, com herança autossómica dominante, embora estejam documentadas em algumas famílias transmissões autossómicas recessivas (14,20,21,34,47).

Apresenta-se tipicamente na infância e caracteriza-se por hipotonia muscular generalizada, durante a adolescência, e fraqueza muscular proximal de grau variável associadas a anomalias esqueléticas (14,20,25,47). Na idade adulta a síndrome geralmente é não progressiva e pode até ocorrer melhoria da função muscular (47); até 40% dos adultos afectados são assintomáticos (47).

Os achados histomorfológicos revelam predomínio das fibras musculares tipo I e núcleos demarcados com baixa actividade enzimática oxidativa (núcleos centrais) (14,20,34,47).

A maioria das mutações associadas à CCD é encontrada no gene RyR1 (14,20,21,34,47); de entre todas as mutações do RyR1 relatadas na literatura, mais de 150 estão relacionadas com susceptibilidade à HM, aproximadamente 100 predispõem a CCD e mais de 20 parecem estar associadas a ambas as condições (20). Embora a maioria dos doentes com CCD tenha susceptibilidade à HM documentada pelos testes de contração muscular, nem sempre há manifestação dos dois fenótipos (14). Mesmo com uma insuficiente correlação genótipo-fenótipo para estimar o risco clínico de HM, estes doentes devem ser considerados em termos práticos como susceptíveis à HM (20,47).

6.5.2 Miopatia Multiminicore (MmD)

A miopatia multiminicore é uma miopatia congénita de herança autossómica recessiva (14,20,21,34,47). Manifesta-se de forma precoce no início da vida e caracteriza-se clinicamente por hipotonia neonatal e atraso no desenvolvimento motor (20); o padrão de fraqueza muscular difere do da CCD, com envolvimento axial por vezes grave e afectação dos músculos respiratórios e extra-oculares (14,20,47).

Esta condição mantém-se estável ou progride minimamente (47) estando descritas quatro formas de apresentação clínica:

1. **Forma clássica** - Caracteriza-se por fraqueza muscular axial grave que pode levar ao desenvolvimento de graus de escoliose severos (47). É a apresentação clínica mais prevalente (21,47);
2. **Forma moderada** - a fraqueza muscular afecta sobretudo os músculos da cintura pélvica e da mão mas também inclui amiotrofia e hiperlaxia (21,47). A escoliose é leve ou pode nem acompanhar o quadro (21,47);
3. **Forma pré-natal** - surge associada a artrogripose multiplex congénita (21,47);
4. **Forma oftalmoplégica** - é semelhante à forma clássica mas acompanha-se de oftalmoplegia (21,47).

Ao exame histológico encontram-se múltiplos núcleos mal definidos e de pequenas dimensões (multiminicóres) com reduzida actividade oxidativa que não se estendem ao longo do eixo da fibra muscular (20,21,34,47).

Geneticamente a miopatia multiminicore é uma condição heterogénea associada a mutações no gene RyR1 e da selenoproteína 1 (SEPN1) (20,21,34,47); pelo menos 10 variantes patogénicas do gene RyR1 estão associadas à miopatia MmD (47). A forma moderada está mais frequentemente associada às mutações no gene RyR1 (34,47), já a forma clássica é o fenótipo mais frequente nas mutações do gene SEPN1 (34,47).

Indivíduos com diagnóstico de MmD parecem ter um risco aumentado para a susceptibilidade à HM, embora esta associação não esteja completamente documentada (20,21,47). Contudo, existem alguns relatos na literatura de indivíduos com susceptibilidade à HM e cujas fibras musculares têm características histomorfológicas compatíveis com miopatia multiminicore, isto é, não têm evidente miopatia clínica (47).

Parece haver uma aceitação geral por parte da comunidade científica de uma sobreposição entre as duas condições, pelo que, doentes com MmD merecem uma abordagem, em termos de planeamento anestésico, equivalente à de indivíduos susceptíveis (47).

6.5.3 Síndrome de King-Denborough

O Síndrome King-Denborough é uma miopatia congénita rara.

Caracteriza-se fenotipicamente por fâcies dismórficas, ptose, implantação baixa dos pavilhões auriculares, hipertelorismo, pregas epicânticas, hipoplasia malar, micrognatia, clinodactilia, linha palmar dos símios, *pectus excavatum*, lordose lombar e escoliose torácica (14,17,20). Este fenótipo também inclui hipotonia congénita com atraso do desenvolvimento motor, hiperextensibilidade articular e algum grau de fraqueza muscular proximal (14,17).

O modo de transmissão hereditária não é claro e recentemente foi identificada uma mutação no gene RyR1 associada a esta condição (20,46).

Tal como nos fenótipos supracitados, estes doentes devem ser considerados, em termos clínicos, como susceptíveis à HM e merecem abordagens anestésicas livres de agentes desencadeantes (20,46).

Tabela 3 - Patologias relacionadas com a Hipertermia Maligna (adaptado de 13)

Doenças definitivamente relacionadas com HM
Miopatia tipo central core (CCD) Miopatia multimínicore (MmD) Síndrome de King-Denborough
Doenças produtoras de uma síndrome tipo-HM
Distrofinopatias: Distrofia muscular Duchenne Distrofia muscular Becker Miotonias: Miotonias distróficas Miotonias não distróficas Rabdomiólise induzida por exercício ou calor
Doenças sem evidência de relação com HM
Síndrome de Noonan Osteogénese Imperfeita Artrogripose Miopatias Mitocondriais

6.6 Fisiopatologia

A Hipertermia Maligna, distúrbio farmacogenético do músculo esquelético, caracteriza-se por um estado de hipermetabolismo induzido por uma regulação anormal dos receptores da rianodina, no contexto de exposição a determinados agentes anestésicos.

Esta desregulação resulta na incapacidade de reabsorção de cálcio por parte dos canais da membrana do retículo sarcoplasmático reabsorverem cálcio, processo indispensável para garantir as reservas do ião no SR nos níveis prévios à estimulação muscular, resulta ainda na libertação massiva e descontrolada de cálcio do retículo sarcoplasmático (8,9,12,13,20,25,26,42), comprometendo, desta forma, todo o mecanismo de acoplamento excitação-contração.

Em condições de normalidade, os níveis de Ca^{2+} no mioplasma são regulados pelos receptores de rianodina (RyR1- isoforma do músculo esquelético) do SR (7,9,11,18,28), pelo que, são as alterações a nível deste complexo proteico que criam o substrato para a resposta bioquímica em cadeia que caracteriza a crise de HM.

O cálcio desempenha um papel importante na contração muscular mas participa também significativamente no controlo de outras funções celulares, destacando-se a regulação do metabolismo anaeróbio e da produção de energia, e a ressíntese de ATP a nível mitocondrial (8,27). Sendo o cálcio o protagonista de todo este processo, alterações nos processos que

controlam a sua homeostasia explicam todos os sintomas clínicos e laboratoriais observados durante a crise de HM.

A característica definidora da crise de HM é uma alteração profunda da homeostasia do cálcio secundária a hiperactividade dos receptores RyR1 (18).

O defeito genético nos receptores de rianodina das fibras musculares esqueléticas provoca uma desregulação dos fluxos intracelulares de cálcio causada pelo aumento da sensibilidade a agentes que promovem a abertura do canal e redução da resposta àqueles que inibem o seu funcionamento (2). Na presença de agentes desencadeantes os canais responsáveis pelos movimentos de cálcio entre o SR e o mioplasma abrem-se de forma precoce e prolongada (11,17,19) resultando na libertação excessiva e contínua do cálcio do SR para o mioplasma.

O aumento patológico da concentração mioplasmática de cálcio supera o limiar para a contração miofibrilar resultando em contração muscular sustentada (2,8,11,18-20,26,27). O processo de contração muscular e as tentativas de reabsorção do excesso de cálcio consomem grandes quantidades de ATP, pelo que, mecanismos compensadores são activados com o intuito de manter a produção de ATP (18). Deste modo, a cascata de eventos bioquímicos intracelulares prossegue com reacções de hipercatabolismo celular, aumento do consumo de oxigénio, produção de CO₂ e respostas metabólicas aeróbias, na tentativa de normalizar as concentrações de cálcio e ATP (18,25); há, portanto, uma estimulação constante da actividade ATPase tanto no músculo esquelético como no fígado e promoção da glicólise e da glicogenólise (7,9,17,27,28,42).

O excesso de Ca²⁺ é redireccionado para locais de armazenamento secundários, como as mitocôndrias; quando a capacidade de reserva mitocondrial de cálcio é suplantada ocorre um desacoplamento da fosforilação oxidativa (18,27,42). Perante o contínuo incremento da demanda energética da célula e na incapacidade do músculo dar resposta através dos mecanismos supramencionados, a célula entra em metabolismo anaeróbio, com acumulação de ácido láctico (acidose láctica) e produção de CO₂ (acidose respiratória) (7,9,17,27,28,42).

Conjuntamente, todos estes fenómenos geram um excesso de produção de calor, ou seja, conduzem a um estado de hipertermia, que é a principal marca da HM (18).

Embora ainda não seja totalmente conhecido o mecanismo exacto da produção massiva de calor, diversos factores parecem estar envolvidos (27). Durante a glicólise, a utilização e síntese contínua de ATP, assim como a oxidação hepática do ácido láctico resultante deste processo, contribuem para a libertação de calor (27). A libertação de calor é também sustentada pelo desacoplamento da fosforilação oxidativa na mitocôndria, no fígado e no músculo, efeito que é acentuado quando o pH sanguíneo diminui consequentemente à acidose láctica (27).

A hipertermia também pode ser explicada pela libertação maciça de catecolaminas para a circulação; as catecolaminas aumentam a produção de calor por estimulação directa de diversos processos metabólicos tanto aeróbios como anaeróbios e indirectamente por indução de vasoconstricção (27).

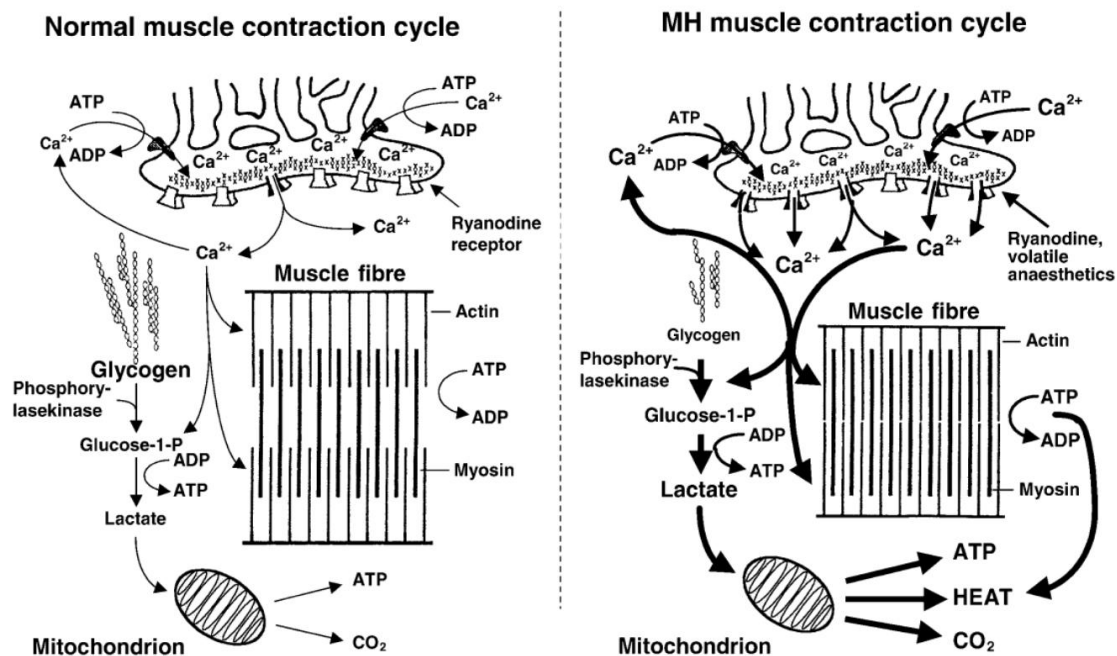


Figura 3 - Mecanismo fisiopatológico da hipertermia maligna (Figura retirada de F.Wappler 16). Esquerda) As concentrações citoplasmáticas de cálcio regulam a contração muscular, a glicólise e a actividade mitocondrial (27). Quando uma fibra muscular é estimulada por meio de um potencial de acção este desloca-se no sentido do túbulo T promovendo uma alteração da conformação do DHPR que, por sua vez, activa o RyR1 do SR. Esta activação do receptor de rianodina permite a libertação do Ca^{2+} armazenado no SR e a progressão da contração muscular; esta finda com a recaptação activa do Ca^{2+} do mioplasma para o SR através da Ca^{2+} -ATPase. Há medida que a contração muscular decorre, o metabolismo glicolítico e aeróbio ocorrem paralelamente para manter o equilíbrio energético da célula. (8,16,17,19,20,27) Direita) Na hipertermia maligna, o RyR1 abre precocemente e de forma prolongada. A libertação excessiva de Ca^{2+} das reservas do retículo sarcoplasmático para o mioplasma traduzem-se em contração muscular sustentada, que estimula o metabolismo glicolítico e aeróbio, com produção de ácido láctico, aumento do consumo de O_2 , libertação de CO_2 e produção de calor (27).

Se a crise não for prontamente reconhecida e não se iniciar rapidamente o tratamento com dantroleno, a capacidade de reposição das reservas de ATP através do metabolismo aeróbio esgota-se (11,17). Com o esgotamento das reservas de ATP, a integridade da membrana do sarcolema é perdida e há rompimento da membrana da fibra muscular com extravasamento dos constituintes celulares como potássio, creatina, fosfato e mioglobina (2,4,7-9,11,13,17,18,26,28).

A libertação de K^+ resulta em acidose metabólica e arritmias cardíacas (2,11,17,18). A diminuição da concentração ATP disponível, elemento essencial ao relaxamento da fibra muscular, causa rigidez muscular; pelas mesmas razões, o entrelaçamento dos filamentos de

actina e miosina tornam o músculo rígido e inextensível (18). Durante a glicólise e o metabolismo aeróbio descontrolado há um maior consumo de oxigênio, que resulta em hipóxia tecidual (18,25). Com a via anaeróbia, o excesso de produção de ácido láctico e dióxido de carbono resultam em acidose mistas (metabólica e respiratória) (2,8,11,17,18).

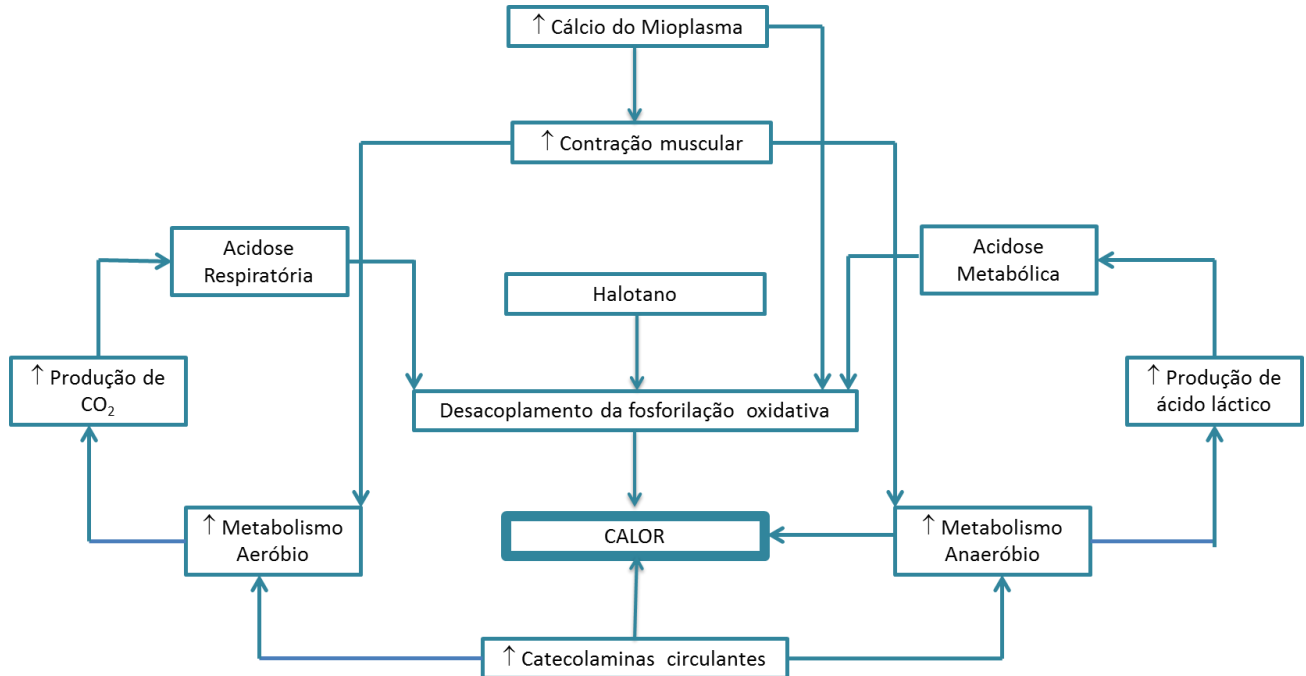


Figura 4 - Respostas metabólicas na crise aguda de hipertermia maligna (Figura adaptada de Maury Marmor 27)

Apesar da hipertermia maligna ser uma afecção do músculo esquelético, as alterações da dinâmica do cálcio não se limitam ao músculo, podendo constatar-se alterações no seu equilíbrio noutros sistemas e órgãos (4,8,16,17).

As alterações no sistema cardiovascular ocorrem numa fase muito precoce da crise de HM; as principais manifestações incluem a taquicardia e arritmias (2,8,16). Progressivamente há diminuição do débito cardíaco com consequente hipotensão (8,16). Ainda não está claro se a disfunção cardíaca é causa ou consequência da hipertermia e dos distúrbios do equilíbrio ácido-base e de electrólitos (16).

As alterações a nível do sistema nervoso central, convulsões ou depressão da consciência, desenvolvem-se secundariamente à acidose, hipercalemiemia e hipertermia (8). Estudos recentes, em modelos animais sugerem que possa haver um envolvimento primário do sistema nervoso, com as alterações no electroencefalograma (EEG) a surgirem antes das alterações dos parâmetros sistémicos; a administração de dantroleno normaliza o EEG (16).

A nível hepático é evidente a estimulação da glicogenólise pelo aumento das catecolaminas endógenas o que, em termos práticos, resulta em hiperglicemia (8).

No sistema renal, constata-se alterações graves da função. A mioglobinúria e a precipitação dos pigmentos de mioglobina, resultante do processo rabdomiolítico, podem culminar em

insuficiência renal aguda oligúrica ou anúrica, por deposição destes fragmentos no aparelho de filtração renal (8).

A libertação de componentes celulares para a circulação traduz-se em hipercaliémia, miogloblinemia e aumento dos níveis circulantes de creatinofosfoquinase (CPK) (2,8).

Toda a cascata de eventos traduz um estado hipermetabólico que pode ser fatal quando não reconhecido e tratado precocemente (4,11,13,18,28).

É de realçar que a activação desta cadeia de metabolismo, em indivíduos susceptíveis, também pode ocorrer noutros contextos, embora em menor grau de severidade, o que poderá acarretar alterações subclínicas da morfologia e fisiologia da fibra muscular (2).

6.7 Desencadeantes e Potenciais Desencadeantes

As crises de HM estão classicamente descritas na literatura, como associadas à exposição a anestésicos inalatórios do tipo halogenado como o halotano, enflurano, isoflurano desflurano, e aos relaxantes musculares despolarizantes como a succinilcolina (2-4,9,12-15,17-19,22,25,28,43).

Inúmeros factores estão envolvidos no desenvolvimento de crises de hipertermia maligna (14). Não é apenas a exposição a agentes reconhecidos como desencadeantes que determina a indução destas crises mas este processo é também dependente de muitos outros factores, como o perfil genético e o tipo de anestesia (14); todas estas variáveis envolvidas no processo hipermetabólico parecem justificar o facto de alguns doentes susceptíveis não desenvolverem crises na primeira exposição aos anestésicos gerais (43).

A explicação para este fenómeno é multifactorial mas a razão mais aceite parece residir na utilização de anestésicos não desencadeantes ou na dose ponderada pelo tempo de agente desencadeante que é utilizado (43); a co-administração de fármacos que contrariam o efeito dos anestésicos inalatórios, como agentes de indução endovenosos, assim como relaxantes musculares não despolarizantes estão associados a um efeito protector no desencadear de crises de HM (43).

6.7.1 Desencadeantes

As principais classes farmacológicas responsáveis por desencadear as crises que se podem observar neste transtorno da regulação do cálcio no músculo esquelético são os anestésicos voláteis (halogenados) e os relaxantes musculares despolarizantes, principalmente a succinilcolina.

Anestésicos Inalatórios Halogenados

Partindo dos estudos desenvolvidos por Denborough *et al* (41), parece ser bem aceite que todos os anestésicos inalatórios halogenados (como halotano, enflurano e isoflurano), incluindo os novos agentes como o sevoflurano e o desflurano, têm potencial para induzir uma crise de HM em indivíduos susceptíveis (2-4,9,11-14,16-19,22,25,28,43). Estão descritos na literatura relatos clínicos isolados de episódios desencadeados pela exposição aos agentes metoxiflurano e ciclopropano (hoje caídos em desuso) e, embora, não haja evidência significativa de que estes anestésicos se considerem desencadeantes de HM, também não há evidência que prove o contrário (43).

Para os vários agentes halogenados estudos apontam diferenças no que concerne ao potencial individual de cada um para desencadear as crises hipermetabólicas características da HM (9,43).

Um estudo desenvolvido por k.Wragg *et al* no Reino Unido no período decorrido entre 1990 e 2005 (43) constatou que o halotano parece ser o anestésico volátil com maior poder desencadeante (9,16,43), estando descrito que as crises se iniciam rapidamente após a indução da anestesia (em cerca de 5-45 minutos (43), em média 35 minutos (11)) (43), já os vapores enflurano, sevoflurano e desflurano, sendo agentes menos potentes, são responsáveis pelo desenvolvimento de crise com início mais gradual (43).

Na ausência de succinilcolina, as crises de HM desencadeadas pela exposição ao desflurano surgem 260 minutos após a indução (11). A exposição ao isoflurano associa-se, na maioria dos casos, a crises de início tardio (9).

É também evidente que o desencadeamento das crises de HM é um processo dose-dependente (43), o que parece explicar o facto de indivíduos susceptíveis relatarem procedimentos anestésicos sem intercorrências, apesar da exposição a estes agentes previamente à primeira crise hipermetabólica (19,43) bem como a variabilidade interindividual na resposta muscular ao teste de contratura halotano/cafeína (19).

As concentrações mínimas de anestésico capazes de induzir as crises ainda não foram determinadas, embora alguns estudos, apontem para concentrações-alvo de gases nas máquinas de anestesia, entre os 1-10ppm (43).

Succinilcolina

O relaxante muscular despolarizante, succinilcolina, também foi implicado, em diversos estudos e relatos de casos, como um desencadeante de crises de HM (2-4,12-14,16,17,19,22,25,28,43).

Na literatura clássica estão descritas as primeiras reações em relatos de rigidez da musculatura maxilar em resposta à administração de succinilcolina (43); hoje é reconhecido que o espasmo/rigidez do masséter é uma forma de apresentação atípica de HM. O reconhecimento do papel da succinilcolina como desencadeante de crises de HM foi atribuído a Ellis *et al* (43), quando constataram nos seus estudos que as contraturas da musculatura *in vitro*, em doentes com história familiar de HM, ocorriam quando as amostras musculares eram expostas a succinilcolina e halotano, mas não a estes agentes isoladamente (19,43).

Muitos casos de HM associados à succinilcolina foram diagnosticados com base em respostas anômalas ao teste da contratura muscular *in vitro* após rigidez do maxilar ou espasmo do masséter na sequência da exposição ao relaxante muscular (43).

Embora sejam escassos os relatos de crises de HM típicas desencadeadas pela succinilcolina na ausência de outros agentes anestésicos inalatórios (11,43), dois estudos retrospectivos recentes relatam uma série de casos em que a succinilcolina foi o único agente implicado no evento (19).

No que diz respeito ao relaxante muscular despolarizante restam poucas dúvidas que a sua combinação com um anestésico volátil intensifica a crise de HM e que o início da reação é significativamente mais precoce quando se utiliza esta combinação de agentes (43).

6.7.2 Potenciais Desencadeantes

Ao longo do tempo outros agentes foram implicados como potenciais desencadeantes das crises metabólicas da HM. No entanto, estudos *in vivo* e *in vitro* não forneceram evidência suficiente para que sejam assumidos como verdadeiros desencadeantes (19).

Por outro lado, existem alguns relatos na literatura, embora vagos, de episódios fulminantes de HM que ocorreram na ausência de agentes farmacológicos (19); estes episódios surgiram num contexto de stress físico e emocional extremo (14,16,19) ou após consumo abusivo de álcool e drogas (19). O exercício físico intenso em ambiente quente também foi, infreqüentemente, envolvido na indução de crises (12-14,16,18,19,25).

Fármacos Serotoninérgicos

Estudos desenvolvidos em suínos susceptíveis a crise de HM utilizando fármacos agonistas dos receptores de serotonina 5HT-2A sugeriram que os agentes serotoninérgicos não têm potencial de desencadear crises clássicas de HM e que doentes susceptíveis à HM não parecem ter risco aumentado para desenvolvimento de síndrome serotoninérgica (43); no entanto, doentes com susceptibilidade para HM que desenvolvam síndrome serotoninérgica parecem evidenciar um quadro mais severo (43).

Inibidores da fosfodiesterase tipo III

A enoximona é um inibidor selectivo da fosfodiesterase utilizado na insuficiência cardíaca congestiva.

Estudos *in vitro* com enoximona em fibras musculares de doentes susceptíveis e não susceptíveis, demonstraram uma resposta muscular com contratura à sua aplicação (43). Esta resposta, nas fibras de indivíduos com susceptibilidade, foi observada para concentrações de enoximona, muito superiores àqueles que correspondem aos níveis clínicos terapêuticos (43). Está relatado na literatura o caso de um doente, submetido a cirurgia cardíaca, que desenvolveu um episódio de rabdomiólise após administração de enoximona; foi confirmado geneticamente o diagnóstico de susceptibilidade à HM (43).

É, no entanto, discutível se de facto pode ser atribuída ao inibidor da fosfodiesterase a responsabilidade pelo episódio de rabdomiólise dado que a circulação extracorpórea prolongada a que o indivíduo foi sujeito é factor de risco conhecido para desenvolvimento de rabdomiólise (43).

Embora seja impossível afirmar categoricamente, que em concentrações clínicas este agente não irá desencadear crises de HM é, contudo, improvável que tal se suceda (43).

Embora não se considerem restrições à sua utilização nestes indivíduos, por falta de evidência, parece prudente que em caso de resposta hipermetabólica ou rabdomiolítica em indivíduos sem antecedentes familiares de HM, se considere a investigação para susceptibilidade à HM (43).

Estatinas

O tratamento com estatinas te, ao longo dos últimos anos, sido implicado no desenvolvimento de crises rabdomiolíticas em doentes HM-S (14,43).

Alguns estudos, embora com amostras pouco significativas, em doentes com miopatia das estatinas sintomática associada a níveis elevados de creatinina-cinase, demonstraram que alguns doentes, em estudos de contratura *in vitro*, apresentavam susceptibilidade à HM (14,43).

É consensual que o tratamento com estatinas não seja contra-indicado em indivíduos HM-S; no entanto, parece sensato que ao iniciar terapêutica com estatinas nestes indivíduos se determine o nível de creatinina-cinase basal e instruir o doente para reconhecimento de respostas musculares que possam indiciar uma crise de HM e não sintomatologia de miopatia das estatinas (43).

Derivados de Cresol

Os derivados do cresol são utilizados como aditivos em inúmeros fármacos como a insulina, a heparina, cremes esteróides e a succinilcolina (16).

Preparações comerciais que contenham 4-cloro-m-cresol (4-CmC), e este composto isoladamente, têm o potencial de induzir contracturas em amostras de músculo de indivíduos HM-S e HM-NS (16); estas constatações suportam a hipótese de que este agente possa ser um desencadeante de crises de MH; no entanto, as concentrações utilizadas durante a investigação capazes de induzir estes fenómenos foram superiores àquelas que em condições fisiológicas podem ser encontradas pelo que apenas pode ser reconhecido como um potencial agente desencadeante (16).

Está descrito um caso de HM consequente ao tratamento de coma diabético com uma preparação de insulina, cujo conservante era o cresol (9).

Azul-de-Metileno

Está relatado na literatura, por Mathew *et al*, um caso de hiperpirexia e confusão de início tardios após paratiroidectomia com instilação de azul-de-metileno (43).

Embora a hipótese de crise tardia de HM fosse pouco provável, esta condição foi considerada no diagnóstico diferencial (43). Os sinais e sintomas relatados na descrição do caso clínico são consistentes com a síndrome serotoninérgica (43), que hoje se sabe ser consequência da interação entre os inibidores da monoaminoxidase (como o cloreto de metiltionina) e fármacos serotoninérgicos (43).

Embora esta pareça ser a hipótese mais provável, dado que o doente se encontrava medicado com citalopram previamente à cirurgia, não foi excluída a hipótese de crise de HM (43). Deste modo, estudos adicionais serão necessários para excluir a implicação do cloreto de metiltionina como desencadeante de crises de HM.

Stress, Exercício e Temperatura

Embora sejam escassos os relatos na literatura, as crises de hipertermia maligna também podem ocorrer em resposta a actividade física intensa em ambiente quente (12-14,16,18,25).

Foi confirmado por alguns estudos que indivíduos que desenvolvem um quadro de rabdomiólise, febre e alterações metabólicas induzidas por stress apresentam maior risco de susceptibilidade à HM (16).

Alguns autores sugeriram que esta tendência à rabdomiólise em contexto de stress se deva a uma hiperreatividade do sistema nervoso simpático embora, estudos em suínos submetidos a anestesia raquidiana total, em que há bloqueio total da regulação simpática, provem que este bloqueio não é suficiente para prevenir as crises de HM induzidas pelo halotano (16).

Muitas outras substâncias foram propostas como potenciais agentes desencadeantes de crises de hipertermia maligna, no entanto, o seu contributo carece de confirmação e reconhecimento clínico, uma vez que estas suposições se baseiam em estudos em espécimes não humanos e em relatos de casos na ausência de procedimento anestésico (22).

Deste modo, futuros estudos serão necessário para avaliar o potencial de certos agentes, nomeadamente substâncias psicotrópicas, inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas, no desencadeamento de crises de HM (16). De salguardar que as substâncias supracitadas não devem ser administradas a indivíduos com susceptibilidade à hipertermia maligna por incorrerem em risco de desenvolverem um quadro de síndrome maligna dos neurolépticos de maior severidade (16). Para nenhum dos relatos de casos associados aos compostos mencionados foi feita verificação de susceptibilidade do indivíduo à HM por meio do teste de contratura *in vitro* (16).

6.8 Apresentação Clínica

À luz daqueles que são os conhecimentos mais actuais não existe, ainda, uma apresentação que seja patognomónica de hipertermia maligna, o que em muito se deve à heterogeneidade genética e à modulação da resposta clínica por factores epigenéticos. Não existindo uma correlação directa genótipo-fenótipo é difícil prever, para cada indivíduo susceptível, as manifestações clínicas face a uma crise de HM.

Perante a variabilidade na apresentação clínica diversas classificações foram propostas para categorizar as crises de HM, baseando-se nos sinais e sintomas da apresentação e na intensidade dos mesmos.

6.8.1 Classificação das crises de Hipertermia Maligna

A primeira classificação para as crises de HM foi proposta por Ellis et al., no ano de 1900. De acordo com as manifestações clínicas e a intensidade das mesmas, Ellis categorizou as crises em 5 subtipos: fulminante clássica, moderada, leve, rigidez do masséter isolada ou em associação com lesão muscular ou alterações metabólicas e outros subtipos (7,9,18). Esta catalogação foi prontamente abandonada e, no mesmo ano, Ranklev Twetman reformulou a divisão de Ellis et al., e propôs uma classificação mais didáctica expondo quatro formas de apresentação das crises de HM: forma fulminante, forma abortiva, espasmo do masséter e formas atípicas (7,9,18).

Tabela 4 - Classificação das crises de Hipertermia Maligna (adaptado de 7,9,18)

Classificação de Ellis et al.	Classificação de Ranklev-Twetman
Fulminante Clássica: Potencialmente fatal; múltiplas manifestações metabólicas e musculares	Fulminante
Moderada: Manifestações metabólicas e musculares sem a gravidade da forma fulminante	Abortivas
Leve: Discretas alterações metabólicas, sem manifestações musculares	
Rigidez do masséter com evidência de lesão muscular (p. ex. elevação da creatinoquinase sérica e mioglobinúria)	Espasmo do masséter
Rigidez do masséter associada a alterações metabólicas (p. ex. elevação da temperatura, arritmias cardíacas)	
Rigidez do masséter isolada	
Morte súbita ou paragem cardíaca inexplicada durante a anestesia	Atípicas

Forma Fulminante

A crise fulminante, também referida na literatura como *crise major de hipertermia maligna*, embora represente a forma típica e clássica da HM, é, contudo, a mais rara, respondendo por apenas 6-6,5% de todos os casos (11,16,42); a maioria dos quadros fatais deve-se a esta forma de apresentação (11).

A crise inicia-se alguns minutos após o início da indução da anestesia e acompanha-se de sinais de hipermetabolismo, musculares e biológicos ou laboratoriais.

Sinais de Hipermetabolismo

Os sinais hipermetabólicos são os que se desenvolvem mais precocemente (11).

Os primeiros sinais clínicos estão relacionados com a hipercapnia aguda, secundária à resposta metabólica celular descontrolada com aumento do consumo de oxigénio e produção endógena de dióxido de carbono (11). A frequência cardíaca aumenta, atingindo valores superiores a 100 batimentos por minuto (taquicardia) (9,11,42). Paralelamente, na tentativa de eliminar o excesso de CO₂ (a PaCO₂ pode atingir valores de 70-100mmHg), desenvolve-se taquipneia (9,11,42), que apenas pode ser detectada se o doente se encontrar em ventilação espontânea; caso o doente esteja sob ventilação mecânica pode observar-se uma alteração rápida da cor e da temperatura da cal sodada (42), substância usada em anestesia para impedir a reinalação de CO₂ através de uma reacção exotérmica.

Um sinal, muito sensível e específico, que pode ser documentado em doentes ventilados é o aumento gradual da concentração expiratória final de CO₂ (EtCO₂), medida pelo capnógrafo, que pode atingir valores superiores a 80 mmHg (11); é um dos sinais mais evocativos de crise de HM (11,16) embora não exclusivo desta. A gasometria arterial detecta a acidose metabólica (11). A oximetria de pulso, por sua vez, põe a descoberto uma dessaturação da hemoglobina do sangue arterial (com diminuição da SpO₂) para a qual contribuem diferentes factores capazes de deslocar a curva de dissociação da hemoglobina para a direita, como a acidose, a hipercapnia e a própria hipertermia (9).

De realçar que em doentes em ventilação mecânica pode não ocorrer diminuição na saturação arterial de O₂. A pele pode apresentar-se inicialmente ruborizada e com eritema generalizado (11,16), devido a uma elevação na concentração de catecolaminas (16), tornando-se seguidamente cianosada acompanhada de sudorese profusa (11,16,42).

A hipertermia desenvolve-se lentamente, pelo que, é considerado um sinal tardio da crise (7,11,16,42), podendo surgir até 3 horas após a interrupção do agente desencadeante ou estar mesmo ausente (9,16). A temperatura aumenta gradualmente, por vezes à taxa de 1°C a cada 5 minutos, até atingir um pico máximo de 43-44°C (11,16).

Outros sinais documentados nas crises fulminantes incluem as arritmias cardíacas, 80% das quais correspondem a taquicardias ventriculares ou supraventriculares (16).

Sinais Musculares

Uma síndrome muscular com marcada rigidez e rabdomiólise acompanha os sinais de hipermetabolismo em até 80% das crises clássicas (11,16).

A rigidez muscular pode surgir precocemente, com localização nos músculos masséteres e dos membros inferiores, ou mais tardiamente, de forma generalizada (11). Este sinal surge, principalmente, quando os agentes halogenados são administrados conjuntamente com relaxantes musculares despolarizantes (succinilcolina) (11,42).

Objectivamente observa-se um aumento das massas musculares com alternância de zonas contraídas e relaxadas (42). O padrão de contração na HM tem a particularidade das superfícies extensoras e flexoras dos membros contraírem simultaneamente, com fixação das articulações, tornando-o inconfundível (42).

Sinais Laboratoriais

A nível laboratorial, as crises de HM acompanham-se de uma acidose mista (11,16,42); inicialmente a diminuição do pH dá-se à custa de uma acidose respiratória, por excesso de produção de CO₂, mas o aumento da produção de ácido láctico, secundária ao maior consumo

de O₂, logo contribui para o componente metabólico da acidose (11,16,42). A maior produção de ácido láctico é um indicador directo de hipóxia tecidular (42).

O hipermetabolismo, por induzir alterações na permeabilidade da membrana celular, induz distúrbios da concentração dos electrólitos, destacando-se a hipercaliémia, hiperfosfatemia (por desacoplamento da fosforilação oxidativa) e, numa fase inicial, hipercalcemia (16,42).

O processo rabiomolítico que acompanha as crises fulminantes define-se laboratorialmente por elevação da creatinofosfoquinase (CPK), mioglobínemia e mioglobínúria, hipercaliémia e citólise hepática (11,16). Durante a crise os valores destes compostos podem permanecer dentro dos limites da normalidade uma vez que as suas elevações são mais tardias (16,42).

O estágio final da crise de HM pode cursar com coagulopatia de consumo, insuficiência renal oligoanúrica e lesões no sistema nervoso central (11,16,42).

Durante a crise há um maior risco de hemorragia, por trombocitopenia e diminuição dos factores de coagulação I (fibrinogénio) e VIII (42); em última instância, o distúrbio da hemostase evolui para coagulação intravascular disseminada (CID) (42).

O edema agudo do pulmão pode ser secundário à insuficiência ventricular esquerda ou a sobrecarga hídrica, que não é infrequente, dado o volume de fluídos necessários à diluição do dantroleno que pode alcançar valores superiores a 2500mL só na fase aguda (42).

A rabiomólise e a mioglobínúria são a causa da insuficiência renal (11,16,42).

As alterações neurológicas abrangem um vasto espectro que vai desde as alterações ligeiras do estado de consciência até ao coma (42), estando também descrito edema cerebral (16).

Forma Abortiva

A crise abortiva, por vezes também reconhecida como *crise minor*, traduz um quadro menos aparente que pode regredir espontaneamente (42). A sintomatologia é em tudo semelhante à da crise fulminante, com um ou mais sinais ausentes, mas de menor magnitude e intensidade. A identificação precoce da crise, pelo aumento do EtCO₂ e da presença de sinais precoces (42), e a remoção imediata do agente desencadeante interrompe a crise não permitindo a sua evolução para uma crise clássica.

Espasmo do Masséter

O espasmo ou rigidez do músculo masséter caracteriza-se por um relaxamento incompleto dos músculos do maxilar inferior após a administração de succinilcolina (11,16).

Na literatura, relata-se uma incidência de 1:100 (11,16), sendo esta uma condição mais frequente em crianças (16). Estudos ulteriores, com recurso ao teste de contractura *in vitro*, constataram que 50% dos doentes com *trismus* apresentam susceptibilidade à HM (11,16).

Demonstrou-se que a succinilcolina é responsável por aumentar o tónus dos músculos do maxilar inferior e reduzir a abertura da boca antes de ocorrerem fasciculações musculares, o que dificulta a intubação endotraqueal. Assim, à luz da definição mais actual, espasmo do masséter é uma contração permanente dos músculos do maxilar que dificulta a intubação orotraqueal (11,16).

O espasmo do masséter pode ser o primeiro indicador de uma crise de HM mesmo em casos de história familiar negativa.

Formas Atípicas

As formas de apresentações atípicas constituem um desafio diagnóstico e podem ou não estar relacionadas com a anestesia. O surgimento de crises parciais ou incompletas deve-se em muito à mais completa monitorização intra-operatória e à menor utilização da succinilcolina como relaxante muscular (11).

A dominar o quadro podem observar-se sinais puramente hipermetabólicos sem dano muscular associado ou, inversamente, manifestações musculares na ausência de sinais de hipermetabolismo (11,16). Algumas formas atípicas relacionadas com a anestesia incluem: a) hipercapnia isolada, pode ser mascarada pela ventilação mecânica (11) b) rabdomiólise pós-operatória inexplicável (11) c) elevação significativa da concentração da CPK (11,16) d) taquicardia ou disritmias (16).

A paragem cardíaca intra-operatória e a febre pós-operatória isolada foram no passado consideradas formas de apresentação atípicas (11). Actualmente deixaram de ser reconhecidas como tal na medida em que a paragem cardíaca intra-operatória após a utilização de succinilcolina está relacionada com a presença de miopatia distrófica subjacente e a febre pós-operatória isolada pode ter múltiplas origens (11).

Com sintomas pouco específicos, que podem facilmente passar despercebidos ou ser mal interpretados, torna-se extremamente difícil reconhecer a crise.

Crises Pós-Operatórias

A crise de hipertermia maligna pode surgir em qualquer momento, durante ou após a anestesia, estando descritas ocorrências até 6 horas após o término da exposição (7,9). Crises tardias e recorrentes, mesmo após a interrupção da exposição, podem ocorrer em até 20 % dos casos (7,9,18). Algumas explicações foram propostas para justificar a ocorrência tardia da crise: menor potencial desencadeante do agente halogenado (7) e limitação da libertação de Ca^{2+} , a partir do SR, pela imobilidade determinada pela anestesia (9), com o retorno da função muscular e, na presença de resíduos anestésicos, a libertação intracelular de cálcio e os seus efeitos metabólicos são potencializados (9).

As crises pós-operatórias apresentam-se nas primeiras 18 a 24 horas do pós-operatório (42). Caracteristicamente, o quadro tem um desenvolvimento lento e insidioso que se agrava paulatinamente e pode terminar de forma fatal (42). É frequentemente confundido com um quadro séptico, já que tem clínica semelhante, mas nestes casos, não se identifica o foco e os níveis de CPK não diminuem nas 24 horas após a cirurgia, como era espectável, e podem até mesmo aumentar (42).

A sintomatologia que acompanha o quadro, para além do aumento da CPK, inclui: taquicardia, hipercapnia, acidose metabólica, alteração gradual do nível de consciência e contracções musculares isoladas (42).

6.9 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico da crise de HM baseia-se no reconhecimento de um conjunto de sinais e sintomas que caracterizam a resposta hipermetabólica e muscular típica da hipertermia maligna (2,13,14,17,18,20).

Embora os exames laboratoriais possam ser úteis na identificação da crise, pois reflectem a repercussão dos sinais manifestados sobre o equilíbrio celular dinâmico, estes parecem ter maior utilidade na avaliação das complicações e da resposta ao tratamento (2,28).

A hipertermia maligna pode manifestar-se em qualquer momento, desde o peri ao pós-operatório; mais frequentemente surge no imediato após a exposição a agentes desencadeantes, mas pode surgir mesmo após a interrupção da sua administração (18,28).

Sem a exposição prévia a agentes desencadeantes é extremamente difícil identificar a susceptibilidade à HM, uma vez que a maioria dos doentes susceptíveis não apresenta alterações fenotípicas sem exposição (2,18). Esta realidade também contribui para a dificuldade do diagnóstico baseado na clínica. Contudo, a detecção de determinadas manifestações associadas à exposição a agentes reconhecidamente desencadeantes - na ausência de outra explicação para as mesmas - é suficiente para estabelecer um diagnóstico preliminar de hipertermia maligna e iniciar o tratamento (18).

A síndrome clínica pode manifestar-se por um conjunto de sintomas relativamente inespecíficos e de intensidade variável que tendem a surgir de forma precoce ou mais tardiamente no decurso da crise (2,17,23).

A suspeita do diagnóstico surge, inicialmente, por um aumento repentino e sustentado do dióxido de carbono expirado (EtCO₂), detectado pela capnometria, associado a taquicardia (2,4,7,12,14,17-20,25,28). A elevação constante da EtCO₂ só se observa com o doente sob ventilação mecânica e não é corrigida pelo aumento do volume minuto (8,14,20,25); a taquipneia e hiperventilação é sinal equivalente em doentes em ventilação espontânea

(20,23). A associação elevação da EtCO₂ e taquicardia são os dois sinais mais precoces que levantam a suspeita de crise de HM (2).

Outras alterações ventilatórias, além da taquipneia, como a hipercapnia, que resulta em acidose respiratória, cianose e hipóxia secundária ao maior consumo de oxigênio por parte do músculo estriado (2,3,8,13,19,20) podem acompanhar a crise.

Em fases precoces, o doente pode apresentar alterações do ritmo cardíaco, extrassístoles e taquicardias ventriculares são frequentes, podendo ocorrer fibrilhação ventricular (2,3,8,13,19,20).

Na ausência de instabilidade hemodinâmica a taquicardia acompanha-se de hipertensão arterial, mas com a progressão do quadro, surgem sinais de instabilidade cardiovascular, com hipotensão, disfunção miocárdica e insuficiência ventricular, podendo mesmo ocorrer paragem cardíaca (2,8).

A hipertermia, característica definidora desta condição, embora possa, em 65% dos doentes, estar presente desde o início da crise (2), é considerada um sinal tardio (2,13,14,17,19,20). A temperatura eleva-se a um ritmo de 1 a 2°C a cada 5 minutos (14,25,20) podendo atingir os 44°C (14,20).

A contração muscular sustentada, com aumento da tensão dos planos musculares, pode mesmo evoluir para rigidez muscular, apesar do bloqueio neuromuscular (2,8,25). Pode manifestar-se precocemente de forma limitada aos músculos masséteres, principalmente quando se utiliza a succinilcolina como relaxante muscular e, mais tardiamente, evoluir para rigidez muscular generalizada (2,8). A perpetuação da contração muscular conduz a rabdomiólise, que se manifesta por hipercaliémia, que agrava a disfunção cardíaca, mioglobulinemia e mioglobulinúria (responsável pela colúria), e elevação da CPK (nas 12 a 24 horas após o início da crise) (7,13,18,28).

O reconhecimento dos sinais de hipermetabolismo sistémico associados a alterações laboratoriais, em contexto de exposição a anestésicos voláteis halogenados e/ou relaxantes musculares despolarizantes, são a base do diagnóstico clínico da crise de hipertermia maligna.

Tabela 5 - Manifestações da crise de Hipertermia Maligna (adaptado de 7,9,18,19,23,25)

Clínicas		Laboratoriais
Taquicardia	Iniciais ou precoces	Hipercapnia (acidose respiratória)
Elevação progressiva do CO ₂ expirado (EtCO ₂) (sob ventilação mecânica)		Acidose metabólica
Taquipneia (se ventilação espontânea)		Hiperlactacidemia
Rigidez muscular localizada (inclui a rigidez do masséter)		Hipercaliémia
Cianose		Dessaturação venosa central
Arritmias		
Hipertermia		
Hipersudorese		
Temperatura ≥ 40°C	Tardias	Mioglobinemia
Rigidez muscular generalizada		Elevação da creatinoquinase (CK) plasmática
Cianose		Elevação da creatinemia
Má perfusão cutânea		Mioglobinúria
Instabilidade hemodinâmica		Coagulação intravascular disseminada (CID)

A **Escala de Graduação Clínica (EGC)**, desenvolvida por Larache et al., foi introduzida na prática clínica em 1994 como ferramenta que auxilia o diagnóstico clínico de hipertermia maligna (14,16,20,28). A EGC, que compreende os critérios clínicos padronizados para o diagnóstico de crise de HM (2,16,20,28), estima o risco de que uma reacção adversa sob anestesia corresponda a uma crise de HM (28). Baseia-se num sistema de pontuação diferencial (2,16,20,28); a cada factor relativo a determinado processo fisiopatológico é atribuída uma pontuação e a soma das diferentes ponderações permite categorizar o doente em um de seis grupos de probabilidade (2,16,20,28).

Uma vez que a escala depende de dados clínicos e laboratoriais que nem sempre estão completamente disponíveis, esta carece de especificidade, pelo que a sua utilidade reside essencialmente na estratificação do doente face a investigação clínica futura e não tanto na orientação da conduta clínica frente a um episódio suspeito (14,16,20,28).

A aplicação da escala de graduação clínica não prescinde da consideração de outros diagnósticos diferenciais (28); a avaliação por parte do clínico é fundamental para discernir se as alterações se devem de facto a uma crise ou a condições decorrentes da técnica anestésica ou cirúrgica (28).

Tabela 6 - Critérios de diagnóstico clínico da crise de Hipertermia Maligna (adaptado de 2,7,14,28)

Processo Fisiopatológico	Indicador Clínico	Pontos
Rigidez muscular	Rigidez muscular generalizada (na ausência de tremores devido à hipotermia, ou durante ou, imediatamente após a emergência da anestesia geral inalatória)	15
	Espasmo do masseter imediatamente após a administração de succinilcolina	15
Lise Muscular	Elevação da CPK >20.000 UI após anestesia com recurso a succinilcolina	15
	Elevação da CPK >10.000 UI após anestesia sem succinilcolina	15
	Colúria Perioperatória	10
	Mioglobinúria > 60 µg/L	05
	Mioglobina sérica > 170 µg/L	05
	Potássio sérico > 6 mEq/L (na ausência de insuficiência renal)	03
Acidose Respiratória	PETCO ₂ >55mmHg com ventilação controlada adequada	15
	PaCO ₂ >60mmHg com ventilação controlada adequada	15
	PETCO ₂ >60mmHg com ventilação espontânea	15
	PaCO ₂ >65mmHg com ventilação espontânea	15
	Hipercapnia inapropriada	15
	Taquipneia inapropriada	10
Aumento da Temperatura	Aumento inapropriadamente rápido da temperatura	15
	Aumento inapropriado da temperatura >38,8°C no período perioperatório	10
Envolvimento Cardíaco	Taquicardia sinusal inapropriada	03
	Taquicardia Ventricular o Fibrilhação ventricular	03
História Familiar	História familiar positiva de hipertermia maligna em parentes de primeiro grau*	15
	História familiar positiva de hipertermia maligna em parentes de outro grau *	05
Outros Fatores	Excesso de bases negativo (BE) <-8mEq/L	10
	pH arterial <7,25	10
	História familiar positiva associada a outro factor que leve a suspeição de hipertermia maligna do próprio indivíduo durante ato anestésico prévio, excepto elevação sérica da CPK em repouso *	10
	História familiar positiva em indivíduo com passado de elevação sérica da CPK em repouso*	10
	Reversão rápida da acidose metabólica e/ou respiratória com a utilização de dantroleno intravenoso	05

* Estes parâmetros são utilizados apenas para determinação da susceptibilidade à Hipertermia Maligna.

Nota: Se dois ou mais critério forem cumpridos para o mesmo processo fisiopatológico apenas deve ser considerado o critério que confere maior pontuação

Tabela 7 - Escala de Graduação Clínica da suspeita de Hipertermia Maligna (adaptado de 2,7,14,28)

Pontuação Clínica	Graduação	Probabilidade
0	1	Praticamente Nula
03 - 09	2	Improvável
10 - 19	3	Baixa
20 - 34	4	Provável
35 - 49	5	Muito Provável
≥50	6	Quase Certa

6.10 Diagnóstico Diferencial

Diversas situações clínicas, associadas a estados de hipermetabolismo celular, hipercapnia e/ou hipertermia podem mimetizar um quadro agudo de hipertermia maligna (2,7,23), pelo que se impõe, nessas circunstâncias um diagnóstico diferencial.

O aumento da EtCO₂, tradução da hipercapnia, pode resultar da conjugação de diferentes situações como: o aumento da produção endógena de CO₂ secundária a outros processos metabólicos e hipoventilação (7,9,28).

A hipoventilação pode surgir por alterações do sistema de ventilação (2,11) (disfunção do ventilador, válvulas unidireccionais, fugas ou obstrução do sistema de ventilação, balonete do tubo endotraqueal não insuflado, intubação endobrônquica acidental) (7,9,14,28) ou por condições relacionadas com as vias respiratórias (2) (broncoespasmo, obstrução da árvore traqueobrônquica por sangue ou secreções, edema pulmonar, redução da expansão pulmonar por diminuição da complacência pulmonar e colecções pleurais), embora a causa mais frequente seja a ventilação inadequada (7,9,28). A insuflação peritoneal com CO₂ nas cirurgias laparoscópicas determina uma elevação progressiva da EtCO₂, por aumento da sua reabsorção (7,9,11,28).

A hipertermia pode resultar de aquecimento iatrogénico do doente com mantas térmicas, elevação da temperatura ambiente por sistemas de aquecimento mal ajustados, sépsis, tireotoxicose, feocromocitoma, osteogénese imperfeita, reacção piogénica, lesão hipotalâmica, reacção transfusional aguda, reacções adversas a fármacos (atropina, inibidores da monoamina oxidase, glicopirrolato, droperidol, metoclopramida, cetamina, antidepressivos tricíclicos e interrupção de levodopa) (7-10,14,27,28).

A resposta da hipertermia aos antipiréticos e a sua evolução são parâmetros úteis que auxiliam no diagnóstico; a temperatura na crise de HM não cede aos antipiréticos e o surgimento no pós-operatório na ausência de manifestações hipermetabólicas invalida o diagnóstico de crise de HM (14).

A acidose metabólica pode ter inúmeras causas, surgir no contexto de jejuns pré-operatórios prolongados (sendo que, neste caso, surge associada a cetose) (27) ou resultar do metabolismo anaeróbio resultante de hipóxia tecidual a variados níveis.

A elevação sérica da CPK pode igualmente ter muitas causas, entre elas, grandes cirurgias major (ex: ráquis ou aórticas), utilização de succinilcolina em indivíduos não susceptíveis à HM, trauma, doenças neuromusculares, hipotireoidismo, alcoolismo ou enfarte agudo do miocárdio (11,27).

A superficialização anestésica pode resultar em taquicardia (27) e hipertensão arterial e, contrariamente, a sedação profunda em doentes em ventilação espontânea pode resultar em depressão respiratória e, conseqüentemente, hipoventilação com hipercapnia (7,9,28).

Fora do ambiente das salas de cirurgia, a sobredosagem de cocaína e de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), o síndrome serotoninérgico e a síndrome neuroléptica maligna (SNM), assumem-se como os principais diagnósticos diferenciais (14). A síndrome neuroléptica maligna (SNM), é uma síndrome hipertérmica potencialmente fatal que resulta da ingestão de fármacos da classe dos neurolépticos (10,14). A fisiopatologia resulta de um bloqueio dopaminérgico central que causa depleção dos níveis de dopamina no hipotálamo e gânglios da base (8,14); os sintomas em tudo mimetizam uma crise de HM, principalmente nos estádios iniciais, incluindo hipertermia, rabdomiólise, rigidez muscular e acidose (14). Uma diferença importante a ter em conta na SNM é que estes doentes mantêm a normocapnia comparativamente à hipercapnia documentada na HM (8). Fármacos que inibem a recaptção da serotonina ou aumentam a sensibilidade do receptor de serotonina à mesma associam-se à síndrome serotoninérgica que se traduz por sintomas como hipertermia, alteração do tónus muscular e rabdomiólise (14).

Nalgumas distrofinopatias, nomeadamente a distrofia muscular de Duchenne e de Becker, a exposição aos agentes desencadeantes das crises de HM, desenvolve um quadro de hipercaliémia severa, que pode mesmo resultar em paragem cardíaca, e rabdomiólise, que pode ser confundido com uma crise de HM (8,10,14). Este quadro é mais frequente na exposição à succinilcolina (14). Embora o doente desenvolva o quadro com relação aos anestésicos, estes não apresentam os sinais clássicos de HM, como a hipertermia e a rigidez muscular (14).

A imprecisão da definição clínica da crise de hipertermia maligna e a expressão variável das crises, com sinais clínicos e laboratoriais inespecíficos que podem surgir isoladamente, dificultam em muito o diagnóstico.

A capacidade de apreciação e valorização por parte do médico dos sintomas é essencial para uma boa avaliação da probabilidade do evento corresponder efectivamente a uma crise de HM ou de as alterações serem compatíveis com outros diagnósticos diferenciais. Nesta base, em caso de dúvidas quanto ao diagnóstico, deve assumir-se o quadro como uma crise de HM e jamais se deve protelar o tratamento, devendo este ser iniciado o mais precocemente.

No entanto, a raridade da doença associada à muito maior incidência da maioria das entidades com as quais a HM faz diagnóstico diferencial, não ajuda a que o diagnóstico seja tão precoce quanto seria desejável.

Tabela 8 - Diagnóstico Diferencial da crise de Hipertermia Maligna (adaptado de 19,21,23,29)

Superficialidade anestésica	Feocromocitoma
Analgesia inadequada	Crise tireotóxica
Hipoventilação	Sobreaquecimento iatrogénico (especialmente na população pediátrica)
Baixo fluxo de gases	Encefalopatia Isquémica
Mau funcionamento do circuito de ventilação	Intoxicação por drogas recreacionais (cocaína e ecstasy)
Elevação da EtCO ₂ em procedimentos laparoscópicos	Síndrome Neuroléptica Maligna
Mau funcionamento do circuito de ventilação	Síndrome Serotoninérgico
Sépsis/Choque séptico	Distrofinopatias (distrofia muscular de Duchenne e de Becker)
Reacção anafilática	Síndromes Miotónicas (distrofia miotónica tipo I e II, miotonia congénita)

6.11 Diagnóstico Laboratorial - Susceptibilidade à HM

A hipertermia maligna é, muitas vezes, reconhecida na literatura como uma miopatia subclínica pelo que, em indivíduos suspeitos, a confirmação ou exclusão de susceptibilidade é imperativa (12).

Mesmo em indivíduos com crises clássicas, a confirmação do diagnóstico é necessária pois é a partir dos casos confirmados que se pode fazer o planeamento da extensão da investigação aos restantes membros da família (7,18).

6.11.1 Testes de Contractura

A susceptibilidade à HM pode ser documentada mediante provas de contractura, que não são mais do que bioensaios de espécimes musculares *in vitro* (17).

Estão disponíveis em laboratórios especializados dois testes de contractura diferentes desenvolvidos de forma independente nos Estados Unidos da América e na Europa (17).

O teste de contractura cafeína-halotano (CHCT) foi desenvolvido pelo grupo norte-americano de hipertermia maligna e é o teste aplicado em centros de estudo nos Estados Unidos da América e Canadá (9,14,17,20).

O seu equivalente europeu é o teste de contractura *in vitro* (IVCT), desenvolvido pelo Grupo Europeu de Hipertermia Maligna (9,14,17,20). Ambos os testes, efectuados através de biópsias, baseiam-se no estudo da contractura de espécimes musculares por exposição a halotano e cafeína, compostos agonistas dos receptores de rianodina (9,7,14,18,25). A resposta da amostra a estes agentes permite discriminar os indivíduos no que concerne à susceptibilidade à HM.

Indicações do Teste de Contractura

Embora a hipertermia maligna seja uma afecção potencial fatal e passível de prevenção com a evicção de agentes desencadeantes, a sua raridade determina que o teste de diagnóstico para averiguação da predisposição dos indivíduos não pode ser encarado como um teste de rastreio, tendo indicações muito específicas quanto à sua aplicação.

As principais indicações para a realização de biópsia muscular e teste de contractura são as seguintes:

- História familiar de hipertermia maligna positiva (11,12,48);
- Antecedentes pessoais ou familiares de reacções adversas relacionadas com a anestesia geral com recurso a agentes reconhecidos como desencadeantes, com manifestação de uma qualquer combinação de sinais de hipermetabolismo. Estes sinais devem ser evidentes durante a anestesia ou no período de 60 minutos após a interrupção da anestesia (12,48);
- História familiar de morte perioperatória inexplicada (48);
- Rabdomiólise pós-operatória após exclusão de outra miopatia (12,48);
- Rabdomiólise induzida pelo exercício, rabdomiólise recorrente ou elevação persistente e crónica da CPK no soro não explicada por miopatia clínica, trauma ou ingestão de drogas (11,12,48);
- Choque de calor após o exercício que requer admissão hospitalar e em que os factores predisponentes conhecidos foram excluídos (11,48);
- Miopatia e detecção de uma variante RyR1 não caracterizada, rara e potencialmente patológica (11,48).

Biópsia Muscular e Teste de Contractura (protocolo EMHG)

Os protocolos norte-americano e europeu divergem essencialmente no procedimento da preparação da biópsia muscular e nas concentrações de halotano e cafeína a que são expostas as amostras; consequentemente, os pontos de corte para os quais se considera um teste positivo ou negativo também vão ser diferentes consoante o protocolo a que se aplicou (9,14,17,19,25).

Biópsia Muscular

Independentemente do laboratório, as biópsias musculares devem ser consideradas apenas para indivíduos com idade superior a 4 anos e, embora não seja consensual, alguns centros estabelecem limites mínimos de peso corporal abaixo do qual estas estão contra-indicadas. De uma forma geral, o ponto de corte são os 20 Kg (7,9,48).

Em caso de crise de hipertermia maligna de desenvolvimento recente, a biópsia deve ser protelada por um período de 3 meses, pois a lesão muscular residual consequente à contração

sustentada durante a crise e ao próprio hipermetabolismo pode falsear os resultados do teste (7,9).

A biópsia muscular é realizada sob anestesia locorregional (evitando a infiltração do músculo com de anestésico local) ou geral (com evicção de agentes desencadeantes) e recolhe espécimes do músculo quadríceps femoral (vasto medial ou vasto lateral) (7,9,11,48).

As amostras musculares adequadas à investigação devem ter dimensões que variem entre os 20-25mm de comprimento e os 2-3mm de espessura e um peso de 100-200mg (7,11,48).

O músculo excisado deve ser colocado e transportado ao laboratório numa solução de Krebs-Ringer oxigenada e tamponada com carbogénio (95% de O₂ e 5% de gás carbónico) e à temperatura ambiente (9,11,48).

O tempo decorrido entre a biópsia e a conclusão dos testes de contractura não deve exceder as 5 horas (7,9,48).

Teste de contractura in vitro (protocolo EMHG)

O IVCT deve ser realizado a uma temperatura de 37°C com o tecido infundido de forma continua ou intermitente num banho de Krebs-Ringer e carbogénio (9,48). Devem ser efectuados quatro testes, cada um utilizando uma amostra muscular fresca: dois testes estáticos com cafeína e dois testes com halotano (dois testes estáticos ou um estático e outro dinâmico) (9,48). A viabilidade da amostra deve ser testada por estimulação eléctrica repetida durante 1-2ms a uma frequência de 0,2Hz (9,11,48). Os fascículos musculares, submetidos a uma tensão de repouso de 2mN (0,2g) (tensão que permite ao músculo atingir o seu comprimento óptimo), são expostos a concentrações crescentes de cafeína e halotano e medidas as tensões geradas pela contração da fibra muscular (7).

• **Teste estático de cafeína:** os fragmentos musculares são sucessivamente expostos a concentrações crescentes de cafeína, na ordem que se segue: 0.5; 1.0; 1.5; 2.0; 3.0; 4.0 e 32 mmol.L⁻¹ (9,11,48). Cada concentração de cafeína deve ser administrada de forma sucessiva após ser atingida a contractura máxima, induzida pelas concentrações de cafeína prévias, ou, na ausência de contracção, após exposição à cafeína durante 3 minutos (9,48). Entre concentrações sucessivas a amostra não deve ser lavada com a solução de Krebs (9,48).

No músculo saudável, a cafeína potencializa um aumento da tensão na fibra muscular e induz contracções musculares de modo dependente da dose; já no músculo de indivíduos predispostos a cafeína diminui o limiar para a contração (11). O resultado do teste é expresso de acordo com o limiar à cafeína, isto é, a menor concentração de cafeína capaz de produzir um aumento sustentado de pelo menos 0,2mN na tensão muscular basal (9,48).

• **Teste estático de halotano:** o limiar de contração ao halotano é obtido por exposição das amostras a concentrações de halotano de 0.11; 0.22; 0.44 e 0.66 mmol.L⁻¹ ou seus

equivalentes respectivos em percentagem volume, 0.5; 1.0;2.0 e 3.0% v/v (9,11,48). Cada espécime deve ser exposto durante pelo menos 3 minutos a cada concentração de vapor ou até que a contração máxima seja atingida. Tal como o teste de contractura à cafeína, também este é expresso com base no limiar ao halotano, ou seja, a menor concentração de halotano capaz de produzir uma contratura de pelo menos 2mN de tensão (48).

O protocolo norte-americano desenvolve-se na base do mesmo princípio que o protocolo europeu; contudo, existem algumas diferenças entre as duas metodologias, o que parece justificar os resultados divergentes entre ambos os testes e a diferenças em termos de especificidade e sensibilidade.

As principais diferenças entre os protocolos residem nas concentrações de cafeína e halotano a que são expostas as amostras de músculo estriado, o número de amostras recolhidas e os critérios de diagnóstico (17).

- **Teste de contratura com cafeína:** os espécimes musculares são expostos a concentrações crescentes de cafeína: 0.5; 1, 2, 4 32mM, da mesma forma que no protocolo europeu (9);
- **Teste de contratura halotano:** contrariamente à metodologia europeia, as amostras são expostas a um bolus único de halotano a 3% v/v (9,11).

Interpretação dos resultados

De acordo com os resultados obtidos nos testes de contratura, o protocolo europeu classifica os indivíduos em:

- **Susceptíveis (MHS/ MHS_{HC}):** quando a resposta ao teste de contratura com halotano e cafeína são ambas positivas, em pelo menos um dos testes (2,9,14,18,20,48);
- **Não Susceptíveis (MHN):** quando as respostas desenvolvidas são negativas para ambos os testes (2,9,14,18,20,48);
- **Equívocos (MHE):** quando a respostas tem critérios de positividade apenas para um dos testes de contratura, os indivíduos são classificados em equívocos. Quando somente o teste ao halotano é positivo o doente é designado de halotano equívoco (MHE_H), caso a positividade do resultado seja para o teste de contratura com cafeína o doente é classificado como cafeína equívoco (MHE_C) (2,9,12,14,18-20,48). Em termos práticos estes indivíduos são tratados como susceptíveis, pelo que também podem ser reclassificados em MHS_H ou MHS_C, embora necessitem de outros estudos que expliquem apenas a resposta parcial aos testes de contratura (9,12,18,20,48).

Os critérios de diagnóstico são também uma das diferenças a apontar no que concerne aos dois protocolos praticados.

De acordo com as normas do EMHG, um teste é considerado positivo para halotano quando a resposta é uma contração $\geq 0,2g$ para concentrações de halotano $\leq 2\%$; já para a Cafeína o teste é positivo quando se desenvolve uma contração $\geq 0,2g$ com concentrações de cafeína $\leq 2.0mmol/L$ (12,20,21,48). Se tivermos em conta as recomendações americanas, há que considerar um teste positivo para halotano quando as amostras de músculo esquelético desenvolvem uma contração $>0.5g$ para uma concentração de halotano de 3% e, para cafeína, contrações $>0,3g$ na exposição a concentrações de 2.0mmol/L tornam o teste positivo (18,20).

Os laboratórios norte-americanos utilizam estes valores de referência, com limiares de positividade mais baixos, como forma de incluir o maior número de doentes susceptíveis, sob pena de alguns deles serem erroneamente diagnosticados como MHS. Na eventualidade de estudos genéticos serem ponderados, consideram-se valores limiares superiores (contração $>0,7g$ para concentrações de halotano de 3%, mantendo-se as referências para a contração com cafeína) (7,18,20,21).

Este protocolo classifica os indivíduos em susceptíveis (MHS) quando a resposta é positiva a qualquer um dos dois testes, se a resposta a resposta é negativa para o teste com cafeína e com halotano o individuo é classificado como não susceptível (MHN) (9).

Tabela 9- Diferenças entre o protocolo do teste de contratura da EMHG e NAMHG (adaptado de 9,21)

Protocolo	Teste com Halotano	Teste com Cafeína	Designação	Critérios de Diagnóstico
EMHG	Exposição a concentrações crescentes de halotano: 0.5,1.0,2.0 e 3.0%	Exposição a concentrações crescentes de cafeína: 0.5,1.0,1.5, 2.0,3.0, 4.0 e 32mM	MHS	Contração \geq 0.2g para concentrações de halotano \leq 2% E Contração \geq 0.2g para concentrações de cafeína \leq 2mmol/L
			MHE	Contração \geq 0.2g para concentrações de halotano \leq 2% OU Contração \geq 0.2g para concentrações de cafeína \leq 2mmol/L
			MHN	Ausência de contração significativa
NAMHG	Exposição a bolus único de halotano a 3%	Exposição a concentrações crescentes de cafeína: 0.5,1.0,2.0,4.0 e 32mM	MHS	Contração $>$ 0.7g para concentração de halotano de 3% OU Contração $>$ 0.3g para concentrações de cafeína de 2.0mmol/L
			MHE*	Contração de 0,5-0,7g para concentração de halotano de 3%
			MHN	Ausência de contração significativa OU Contração $<$ 0.5g com halotano OU Contração $<$ 0.3g com 2.0mmol/L de cafeína

*A designação MHE é opcional. Muitos centros de estudo utilizam como limiar de contração 0.5g para os testes de contratura com halotano.

Sensibilidade e Especificidade

Os testes de contratura, apesar de *gold-standards* do diagnóstico, têm limites na sua especificidade e sensibilidade (20).

O IVCT tem uma sensibilidade de 99% e uma especificidade de 93,6% (9,12,14,16-18,20,25), o que significa que existe 1% de possibilidade de diagnosticar erroneamente um indivíduo susceptível como MHN e, inversamente, diagnosticar um indivíduo MHN como MHS 6% (20).

O protocolo americano tem uma sensibilidade e especificidade de 97-98% e 78-80%, respectivamente (9,14,16-18,20,25).

O teste de contractura pode ser entendido como um marcador de uma alteração do metabolismo do cálcio intracelular, não significando que o indivíduo tenha determinada mutação que justifique a susceptibilidade à HM, podendo este resultado ser compatível com

outras condições (2). A positividade do teste justifica a presença de uma anormalidade no funcionamento da fibra muscular que pode levar a alterações da morfologia e histologia da fibra muscular ou tornar evidente uma miopatia até então subclínica (2).

6.11.2 CPK em repouso

A elevação da concentração de CPK em doentes susceptíveis estava já descrita nos trabalhos de Denborough; estudos mais recentes relatam estas elevações em apenas 45-50% dos indivíduos diagnosticado como HMS (9,11,18). Na ausência de outras explicações que justifiquem este achado em repouso, como exercício físico intenso, medicação ou trauma, deve ser colocada a suspeita de miopatia (7,9,11,18).

Tendo em consideração o baixo valor preditivo positivo, uma vez que a incidência destes achados é comum na população em geral, não se justifica a medição dos níveis de CPK como método diagnóstico de susceptibilidade à HM (7,9,11), apresentando apenas valorização relativa em familiares de casos susceptíveis (9,18).

6.11.3 Outros testes

Outros testes foram propostos como possíveis métodos de diagnóstico. No entanto nenhum estudo validou sensibilidade e especificidade significativas que lhes permita serem utilizados por rotina como testes de diagnóstico (11,14).

Testes minimamente invasivos que avaliam as alterações no metabolismo muscular, como a ressonância magnética nuclear espectroscópica (avalia a depleção de ATP e o aumento dos ácidos intracelulares), foram propostos, mas as investigações ainda se encontram em fases iniciais (11,14,25).

A avaliação de eritrócitos, plaquetas e células mononucleares também não se mostrou ineficaz na distinção de indivíduos susceptíveis e não susceptíveis, assim como medições da concentração de Ca^{2+} no citoplasma de organelos celulares (16). Estão também em fase de investigação o desenvolvimento de cateteres de microdiálise que inseridos directamente no músculo medem a produção de CO_2 depois da exposição do músculo a cafeína (25).

A ciência evolui no sentido de desenvolver métodos de diagnóstico menos invasivos que o IVCT/CHCT para avaliação da susceptibilidade à HM; os avanços da genética molecular e da fisiologia celular prometem novas alternativas (20).

6.11.4 Histomorfologia muscular em indivíduos susceptíveis

Embora o exame histomorfológico do músculo possa fornecer informações esclarecedoras acerca da fisiopatologia da hipertermia maligna, esta não é uma prática padrão para identificação de indivíduos susceptíveis (49).

Um estudo de coorte (Orlov.D *et al*, 2013) com uma amostra de doentes susceptíveis a HM, identificados por teste de contratura cafeína-halotano (CHCT) entre os anos de 1992-2011, permitiu a investigação da histomorfologia das células musculares em condições de susceptibilidade (49). Cada amostra de musculatura esquelética, obtida por biópsia muscular e submetida ao CHCT para confirmação da susceptibilidade, foi observada quanto à presença das seguintes alterações à microscopia, já relatada em doentes com HM-S em estudos precedentes: 1. Variabilidade de tamanho das miofibrilas; 2. Atrofia das fibras do tipo II; 3. Internalização mionuclear aumentada (mais de 5% das fibras); 4. Fibras necróticas; 5. Fibras regeneradas; 6. Fibrose intersticial; 7. Núcleos centrais (49).

A presença de extensa variabilidade no tamanho da fibra e internalização mionuclear subclassifica as alterações fibrilares em “alterações miopáticas leves”; já as “alterações miopáticas francas” definem-se pela presença de extensa variabilidade no tamanho fibrilar, fibrose intersticial, internalização mionuclear e fibras necróticas ou regeneradas (49).

Os autores do estudo constataram que a maioria dos espécimes microscópicos MH-S apresentava histologia normal; de entre os que apresentavam anormalidades histológicas a mais frequentemente observada foi a atrofia das fibras tipo II (49). As alterações histológicas isoladamente, bem como as alterações miopáticas leves e francas foram relatadas com frequências progressivamente menores na amostra em estudo (49).

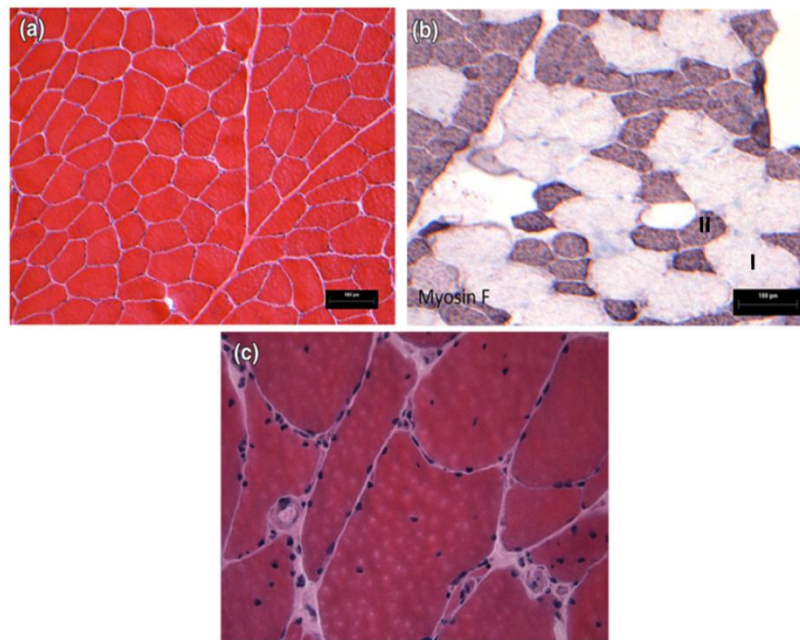


Figura 5 - Histomorfologia das fibras musculares em indivíduos com susceptibilidade à hipertermia maligna (Figura retirada de D.Orlov et al.49). A) Fotomicrografia de biópsia muscular, corada com hematoxilina-eosina (H&E). A histologia é normal. B) Imuno-histoquímica de miosina F, mostrando evidente atrofia das fibras do tipo II. Observa-se tamanho relativamente menor das fibras tipo II (II; cinza escuro) comparativamente com as fibras tipo I (I; cinza claro).C) Espécime corado com H&E, evidenciando variabilidade no tamanho fibrilar e internalização nuclear aumentada (49).

Os resultados obtidos com este estudo são bastante consistentes com os obtidos em estudos progressos (49). A maioria dos indivíduos susceptíveis apresenta variabilidade interindividual no que toca à identificação das múltiplas anormalidades histológicas que variam desde a normalidade a uma histomorfologia completamente alterada.

A anormalidade histomorfológica mais comum nos doentes susceptíveis à HM é a atrofia das fibras brancas (tipo II), não sendo um achado específico desta condição (49). A internalização mionuclear e a necrose parecem estar mais relacionadas a “mini crises” focais após uma crise de HM do que com características intrínsecas das fibras musculares destes indivíduos (49).

As conclusões retiradas das diversas investigações assentam no pressuposto de que as características histológicas de base permanecem inalteradas após uma crise de HM e, embora esta ideia seja aceite no geral, as alterações histológicas não podem ser classificadas dogmaticamente em primárias (característica inerente da célula muscular) ou secundárias (adquiridas de novo após reacções de HM) (49).

Apesar da limitação do exame histomorfológico na identificação de características histológicas consistentes em doentes com susceptibilidade à hipertermia maligna, a histologia poderá ser útil, futuramente, como potencial adjuvante do CHCT no reconhecimento da susceptibilidade à HM (49).

6.12 Diagnóstico Genético - Susceptibilidade à HM

Uma alternativa ao IVCT/CHCT para determinação da susceptibilidade à hipertermia maligna é a análise do ácido desoxirribonucleico (ADN) de indivíduos suspeitos, a partir de uma pequena amostra de sangue (12,14,19,25).

O teste genético molecular baseia-se no pressuposto de que em 50 a 70% dos casos a mutação responsável pela susceptibilidade está relacionada com o gene RyR1; estando descritas mais de 300 variantes neste gene (12,14,20), apenas 30 estão oficialmente reconhecidas como responsáveis por susceptibilidade à HM, através de estudos funcionais do gene RyR1 (11,12,20).

O gene CACNA1S é também reconhecido na literatura como um gene relacionado com a susceptibilidade à HM, estando descritas duas possíveis variantes patogénicas (48); no entanto, a genética molecular debruça-se apenas nas 30 mutações do gene RyR1 que podem então ser usadas para rastrear casos suspeitos em famílias nas quais uma mutação neste gene foi já identificada (12,19,20).

Um resultado negativo no teste genético, isto é, a ausência de mutações no gene RyR1, não exclui susceptibilidade, o que pode ser justificado pela variabilidade genotípica e fenotípica subjacente a esta condição (11,12,19,20,25). O teste de contractura *in vitro* ou o CHCT continuam a ser necessários para confirmar ou excluir susceptibilidade em indivíduos cuja mutação RyR1 familiar não tenha sido identificada ou naqueles em que apesar da mutação ter sido identificada no seio familiar o suspeito apresenta negatividade para o teste genético (12,19,20).

Com os progressos na investigação da caracterização dos genes associados à susceptibilidade à HM, novas mutações poderão vir a ser reconhecidas e testes mais expandidos e dirigidos a estas variantes poderão ser desenvolvidos o que poderá melhorar a eficácia e validade dos testes genéticos (12,20). Espera-se que o teste genético molecular possa vir a substituir os testes de contractura muscular como testes de rastreio para diagnóstico de indivíduos MHS (20).

6.12.1 Testes Genético Molecular

O teste genético molecular tem utilidade diagnóstica em famílias seleccionadas e geneticamente caracterizadas, embora possa ser ponderado em casos onde nenhuma mutação familiar está identificada.

Indicações para Teste Genético

O teste genético foi introduzido há relativamente pouco tempo na prática clínica como método de diagnóstico de susceptibilidade à hipertermia maligna (20). A sua validade diagnóstica é ainda limitada pelo que as suas recomendações, que diferem na Europa e na América do Norte, referem-se a situações específicas e bem determinadas (20).

De acordo com o protocolo norte-americano, têm indicação para teste genético todos os indivíduos que cumpram pelo menos uma das seguintes especificações:

- Episódio clínico confirmado de hipertermia maligna (21);
- Teste de contractura cafeína-halotano positivo (21,25);
- Elevada suspeita de episódio de hipertermia maligna com base na Escala de Graduação Clínica (21);
- História de familiares com susceptibilidade à HM diagnosticada por teste de contractura positivo ou identificação de mutação reconhecida como patogénica no gene RyR1 (21,25);
- Morte inexplicada com sinais de crise de hipertermia maligna durante ou imediatamente após anestesia (21);
- Rbdomiólise relacionada com o exercício na ausência de miopatia conhecida (21);

O Grupo Europeu de Hipertermia Maligna é mais específico no que diz respeito às recomendações para teste genético e propõe que apenas os indivíduos ou familiares com teste de contractura muscular positivo sejam orientados para teste genético para discriminação de susceptibilidade à hipertermia maligna (21).

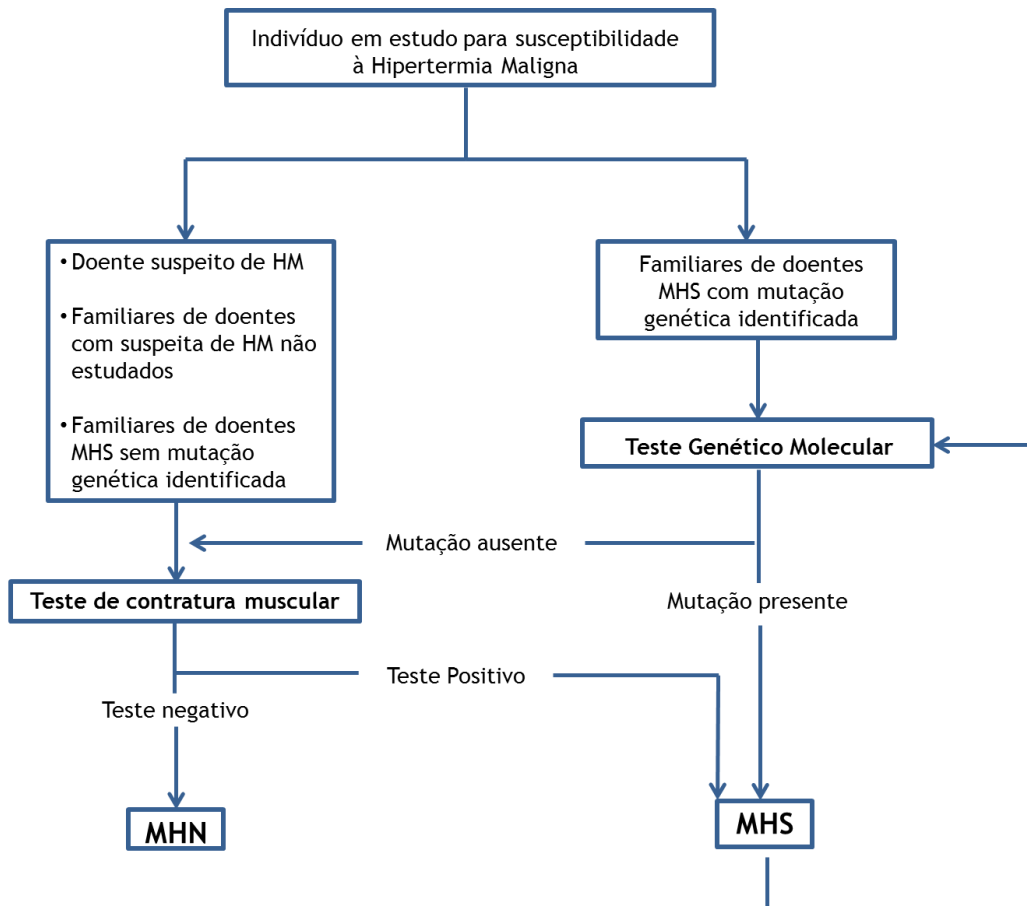


Figura 6 - Diagrama de decisão para estudo de susceptibilidade à hipertermia maligna (Figura adaptada de 7,11,17). MHN: Hipertermia maligna negativo; MHS: Hipertermia maligna susceptível

Teste preditivo baseado em mutação familiar conhecida

Nos casos em que um membro de uma família foi diagnosticado como MHS, com positividade no teste de contractura muscular e identificação de mutação no gene RyR1, o teste genético molecular tem utilidade de rastreio para os restantes membros, podendo estes ser diagnosticados como MHS sem necessidade de recurso a teste de contractura muscular (11,20,48).

Em contraste, os familiares para os quais não foi detectada a mutação não podem ser totalmente considerados MHN pois tendo em conta a sensibilidade limitada dos testes genéticos existe sempre algum risco de susceptibilidade nestes indivíduos que pode ser devida a mutações de novo com carácter patológico não identificadas nos painéis de mutações utilizados nestes estudos ou por outro lado, ainda não ser reconhecido o potencial patogénico

da mutação encontrada (48); nestes casos, os doentes devem ser propostos para teste de contratura muscular (48).

Por outro lado, há que ter em consideração o fenómeno de discordância, isto é, indivíduos que apresentam testes genéticos positivos, nos quais foi identificada uma variante patogénica, mas com testes de contratura muscular negativos (25). Na Europa está documentada uma taxa de discordância de 5-10% (21,25,48).

6.12.2 Aconselhamento Genético

Tendo em conta o modo de transmissão autossómico dominante da susceptibilidade à hipertermia maligna, o que significa que basta a presença de uma mutação em um dos alelos para a expressão do fenótipo de HM, e sendo a maioria dos doentes susceptíveis heterozigotos, existe a possibilidade de transmissão da mutação para a descendência (11,21). Contudo, nem sempre o genótipo se exprime fenotipicamente nos indivíduos portadores. Assim, tendo em conta o carácter e as implicações desta patologia, o aconselhamento genético assume um papel preponderante no esclarecimento destes indivíduos no que se refere ao risco de manifestação do fenótipo e ao risco de transmissão (21). O conhecimento da natureza desta condição permite aos indivíduos a tomada de decisões médicas e pessoais informadas (21).

Interpretação do Risco Familiar

Progenitores do indivíduo em estudo

Quando se avalia, através de testes genéticos, um indivíduo com suspeita de HM assume-se que o sujeito terá herdado a mutação de um dos progenitores, pelo que, a determinação de qual dos progenitores transmitiu a mutação poderá ser esclarecedora para determinar em qual das linhagens existe risco de manifestação da condição e, deste modo, ponderar a extensão dos estudos genéticos (14).

Por outro lado, o doente pode manifestar o fenótipo de HM em consequência de uma mutação *de novo*. Nestes casos, a avaliação dos progenitores é feita através de testes de contratura, ou caso seja identificada a mutação do doente, a avaliação dos pais através de testes de genética molecular (21).

Irmãos do indivíduo em estudo

O risco para os irmãos depende do status genético dos progenitores (14,21):

- Se um dos progenitores for diagnosticado com MHS, o risco de os irmãos também serem classificados como MHS é de 50% (14,21);

- Quando os progenitores são classificados com MHN, com negatividade para os testes de contratura muscular e testes genéticos dirigidos a mutações no RyR1, então o risco para os irmãos não é superior ao da população em geral (14,21);
- Caso não seja detectada, através de teste genético molecular, nenhuma mutação nos progenitores, duas explicações são possíveis para explicar o estado de portador do indivíduo em estudo: mosaïcismo germinativo (embora existam na literatura relatos de casos, esta permanece contudo uma possibilidade) (21) ou mutação *de novo* no suspeito (14);

Descendência do indivíduo em estudo

Existe uma probabilidade de 50% da descendência de um indivíduo diagnosticado como MHS herdar uma variante patogénica para a hipertermia maligna (14,21).

Outros membros da família do indivíduo em estudo

O risco para outros membros da família depende do status genético dos progenitores do indivíduo em questão; caso um dos pais seja considerado MHS, haverá risco para membros da linhagem correspondente (21).

Questões relacionadas com aconselhamento genético

Heterogeneidade Genética

Mesmo que os estudos de genética molecular falhem na identificação de uma mutação reconhecida como patogénica para hipertermia maligna em familiares de um doente com mutação causadora reconhecida, existe sempre o risco de que esses membros da família possam ser MHS, pois podem ser portadores de uma mutação diferente daquela identificada noutro membro, que pode ou não ser uma variante patogénica (21).

Teste Pré-Natal e Diagnóstico genético pré-implantação

O teste pré-natal e o diagnóstico genético pré-implantação são opções disponíveis para casais com familiares nos quais foram identificadas mutações reconhecidas como responsáveis por susceptibilidade à hipertermia maligna, embora não seja comum a sua aplicabilidade em doenças farmacogenéticas (21).

6.13 Tratamento

A resposta que cada unidade hospitalar desenvolve perante a suspeita de uma crise de hipertermia maligna depende da existência de um protocolo de actuação e da disponibilidade de meios de abordagem ao episódio como, material de monitorização, kit de material e fármacos específicos para as crises de hipertermia maligna (carro de HM), dispositivos e meios

de arrefecimento corporal e a cooperação entre o laboratório de análises clínicas, serviço de hematologia e unidade de cuidados intensivos (50). A eficácia dessa resposta depende ainda da articulação e treino que os diversos profissionais envolvidos possuam no momento de utilização dos recursos disponíveis.

O dantroleno sódico, único agente efectivo no tratamento das crises agudas de hipertermia maligna, está disponível em formulações para uso clínico desde 1980 (11), sendo indispensável a sua disponibilidade imediata em qualquer instituição onde se realizem anestésias (2). O sucesso na resolução dos episódios de hipertermia e hipermetabolismo depende, fundamentalmente, do quão precocemente se reconhece a crise e se instauram medidas efectivas de tratamento e suporte, como a administração de dantroleno (2,20,25).

Recursos Humanos

O tratamento de uma crise de HM, embora diga respeito à área da anestesiologia, requer a acção coordenada de toda a equipa do bloco operatório bem como de outros profissionais, como farmacêuticos e técnicos de laboratório. É de extrema importância que sejam garantidos todos os recursos humanos para que possa ser posto em prática o algoritmo de actuação e a delegação de tarefas para que se desenvolvam acções de forma coordenada.

- **Anestesista 1 (anestesista da sala)** - a sua principal função é reconhecer a crise e accionar o plano de actuação. Toda a coordenação do processo é da sua responsabilidade (50);
- **Enfermeiro 1 (enfermeiro de anestesia da sala)** - a sua função é o apoio ao anestesista 1. Responsável pelas intervenções no sistema de ventilação (remoção do vaporizador) bem como pela preparação e administração de fármacos (50);
- **Anestesista 2 (anestesista de urgência ou elemento mais disponível do serviço)** - responsável por prestar apoio técnico ao anestesista 1 (colocação de linha arterial e cateterização venosa central se necessárias) (50);
- **Enfermeiro 2 (elemento de enfermagem mais disponível)** - Responsável pelas manobras de arrefecimento corporal e apoio à execução de técnicas invasivas. Se necessário e possível, auxilia na preparação do dantroleno sódico (50);
- **Enfermeiro 3 (elemento a recrutar de forma emergente de qualquer sector de onde possa ser dispensado)** - a sua única função é a preparação e administração de dantroleno (50);
- **Auxiliar 1** - Colaboração nas tarefas no bloco operatório (50);
- **Auxiliar 2** - responsável por coordenar as acções entre o bloco operatório e outros serviços hospitalares (50).

Este conjunto de 7 elementos pode não ser suficiente para atacar um episódio de HM na sua forma mais severa. Mais elementos poderão ser recrutados para auxiliar em aspectos tao importantes como o da coordenação com outros serviços hospitalares (1 auxiliar pode não ser

suficiente ou não ter preparação para a troca de informações de natureza técnica ou clínica), a colaboração na preparação de frascos de dantroleno que poderá ser superior a 3 dezenas, etc. Outro aspecto que não pode ser esquecido é o dos registos e contagem de tempo; de facto, volumes administrados, as intercorrências, os agentes e respectivas doses administrados, a diurese, o registo da temperatura, entre outros, são fundamentais e devem ser delegados num profissional disponível apenas para essa tarefa.

Equipamento do Carro de Hipertermia Maligna

Como forma de responder com maior celeridade à crise de hipertermia maligna, em todos os blocos operatórios deve estar disponível e previamente organizado um carro com todo o material necessário para desenvolver o tratamento da crise. É necessário que este seja permanentemente revisto e actualizados para um eventual episódio. Não é necessário que este se encontre na sala de cirurgia mas deve estar guardado em local próximo.

Tabela 10 - Constituição do Carro de Hipertermia Maligna (adaptado de 17,25,50)

<i>Fármacos</i>		
<i>Fármacos</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Referência</i>
Dantroleno Sódico	Pelo menos 36 frascos (36x20mg)	11,17,25
Água destilada	4x1000mL (cada frasco de dantroleno deve ser diluído em 60 mL de água destilada)	11,25
Bicarbonato de sódio 8.4%	2x100mL	50
Cloreto de cálcio 7%	3x10mL	50
Dextrosa 30%	10x20mL	50
Insulina de acção rápida	100 UI	25,50
Furosemida	8x20mg	25,50
Manitol 20%	500mL	50
Lidocaína	3x100mg	50
Amiodarona	2x150mg	50
Heparina	1x25.000 U	50
<i>Equipamento Geral</i>		
Soros Frios	3x1000mL	25,50
Sacos para gelo		17,25,50
Recipiente para gelo		17,25,50
Catéteres Venosos	16G,18G,20G,22G e 24G - 4 de cada	17,25,50
Seringas	5x60ml	17,25,50
Sonda nasogástrica		17,25,50
Sondas retais		50
Material para algaliação (algália de 3 vias)		25,50
“Urine meter” (bolsa colectora de diurese horaria)		25,50
Seringas de irrigação	3X	17,25,50

Tabela 10 - (Continuação)

<i>Equipamento de Monitorização</i>		
Termómetro esofágico ou retal		17,25,50
Kit de cateterização venosa central e PVC		17,25,50
Kit de linha arterial		17,25,50
Transdutores		50
<i>Material de avaliação analítica e administração de insulina</i>		
Seringas de insulina	2X	17,25,50
Seringas de gasimetria	6X	17,25,50
Tubos de hemograma	6X	17,25,50
Tubos de bioquímica	6X	17,25,50
Tubos para estudo coagulação	6X	17,25,50
Frascos e fitas para análise de urina		17,25,50

6.13.1 Fase Aguda

Perante a suspeita de crise de HM deve ser accionado pelo anestesista responsável um plano de acção, que vise a interrupção da exposição aos agentes desencadeantes, administração de fármaco específico e desenvolvimento de medidas de suporte e de prevenção das complicações associadas (3,7,9,11,23).

1. Parar e Pedir Ajuda

- Pedir ajuda, pois trata-se de uma emergência médica que necessita de uma abordagem em equipa multidisciplinar e, como tal, devem ser garantidos os recursos humanos necessários para a abordagem à crise de HM (4,7,11,20,23,26,29,50,51);
- Accionar o protocolo de actuação da crise de HM da unidade hospitalar (50);
- Requisitar para a sala o carro pré-preparado (50);
- Parar de imediato a administração de agentes desencadeantes (agentes halogenados e/ou succinilcolina) (2,4,7-9,11,13,14,16,17,19,20,23,25,26,28,29,42,50,51);
- Hiperventilar o doente com oxigénio a 100% e altos fluxos de gases frescos (>10L/min) e aumentar 2 a 3 vezes a ventilação-minuto (2-4,7-9,13,17,19,20,23,25,26,28,29,42,50,51);
- Ponderar em conformidade com o cirurgião o adiamento ou finalização precoce da cirurgia (9,23,25,29,50,51);
- Alterar a abordagem anestésica e adoptar a técnica TIVA (anestesia total intravenosa sem agentes desencadeantes) (23,26,29,50); a cirurgia pode ser mantida com perfusão contínua de propofol, opióides, sedativos e relaxantes musculares não despolarizantes (11,17,19,20,23,26);
- Pedir Dantroleno sódico; é necessário mobilizar o mínimo de 36 frascos de dantroleno (23).

Em relação à substituição dos sistemas de ventilação e da cal sodada, parece não haver muito consenso na literatura. Se por um lado há autores que defendem a substituição do sistema circular e de absorção de CO₂ (8,16,18-20,25,50-51), há quem defenda que este procedimento não oferece qualquer vantagem em termos de tratamento podendo, inclusivamente, atrasar todos os outros passos de algoritmo de actuação uma vez que esta tarefa consome demasiado tempo que, doutra forma, poderiam ser utilizado para agilizar a abordagem terapêutica (7,9,11,17,23,26,28). Desta forma, é prudente considerar a substituição do vaporizador e da cal sodada caso estas acções não atrasem a progressão na cascata de acções do tratamento da crise de HM.

No caso da unidade hospitalar não dispor de um protocolo de actuação definido, pode recorrer-se à aplicação telefónica MHApp, desenvolvida pelo grupo europeu de hipertermia maligna em parceria com o grupo norte-americano, para suportar as acções terapêuticas iniciais (12,19,50).

2. Administração de Dantroleno

- Dissolver cada frasco de dantroleno (20mg) em 60mL de água estéril aquecida (máximo 39°C) e agitar até se obter uma cor amarelo-alaranjada (8,11,19,23,26,28,29,50,51);
- A dose inicial recomendada é de 2,5mg/Kg (2,4,7,9,11,17,19,23,25,28,29);
- Administrar rapidamente a dose inicial IV por acesso de grande calibre (23);
- Repetir a dose até à reversão clínica dos sintomas, até uma dose total de 10mg/Kg (2,4,7-9,11,17,19,20,23,25,28,29,42);
- Se persistirem sintomas refractários deverá prosseguir-se com administração de dantroleno sódico até à dose de 30mg/Kg (4,23) ou considerar outro diagnóstico (50).

3. Tratamento da Acidose

Com maior frequência, a acidose das crises de hipertermia maligna é do tipo misto, quer isto dizer, com um componente metabólico e outro respiratório.

- A acidose respiratória é corrigida com recurso a hiperventilação, que deve ser mantida até se atingir a normocapnia (23,50);
- O componente metabólico é tratado com a administração de bicarbonato de sódio, na posologia de 1-2mEq/Kg(se pH<7,2 ou gasimetria não disponível (50)) ou titulado de acordo com o pH ou os níveis de HCO₃⁻ (3,7-9,13,16,19,20,23,26,28,29,42).

4. Tratamento da Hipercalemiemia

- Alcalinização do meio com:
 - hiperventilação e/ou

- infusão de bicarbonato de sódio (2,7) em doses de 1-2mEq/Kg e.v, uma vez que soluções hipertónicas de HCO_3^- promovem a entrada para o meio intracelular do potássio extracelular em excesso (7,9,11,20,23,28,42,50);

- Considerar a administração de gluconato de cálcio (10-50mg/Kg) (2,8,13,26,50) ou cloreto de cálcio (10mg/Kg) (13,26,18,29), em caso de hipercalemiemia grave ($\text{K}^+ \geq 8\text{mEq/L}$) (8);

- Administrar glicose e insulina:

- em adultos: 1.5mL/Kg de glicose a 30% + 0,15unidades/Kg de inulina de acção rápida IV em 20-30 minutos (28,50) (80mL de dextrose a 30% +10U de insulina (13,50);

- em crianças: 5mL/Kg de glicose a 10% + 0,1unidades/Kg de inulina de acção rápida (23) (80mL de dextrose a 30% +5U de insulina) (13,50).

5. Tratamento das Disritmias

- A maioria das arritmias responde ao tratamento da acidose e da hipercalemiemia (4,7-9,13,20,25,28,42,50);

- Se a arritmia persistir e exigir tratamento, devem ser seguidos os protocolos de actuação preconizados para suporte avançado de vida (7,50);

- Os bloqueadores dos canais de cálcio estão **contra-indicados**, uma vez que a interacção destes compostos com o dantroleno resulta em hipercalemiemia com risco de colapso circulatório (2,4,7,8,13,23,25,28,50).

6. Manutenção da Diurese

- Assegurar um débito urinário superior a 2ml/Kg/min para evitar a lesão tubular renal secundária à rhabdomiólise (7-9,13,16,20,23,26,28,50);

- Providenciar fluidoterapia orientada pela pressão de enchimento (50); administrar fluidos frios (bólus de solução salina 0,9% (15-30ml/Kg) (13,29) ou lactato de Ringer (29));

- Administrar furosemida (0,5-1mg/Kg (23)) e/ou manitol (0,25-1 mg/Kg (50,51)) até 4 administrações (3,7-9,23,25,28,51);

- Alcalinização da urina com recurso a bicarbonato de sódio (50).

As recomendações supracitadas aplicam-se também ao tratamento da rhabdomiólise grave que pode ser observada nas crises de hipertermia maligna (11).

7. Tratamento da Hipertermia

- Suspender as medidas de aquecimento corporal (50) e instituir medidas de arrefecimento forçado (23);

- Reduzir a temperatura da sala do bloco operatório (26,50);

- Administrar soros cristalóides frios (4°C) (23);

- Lavagem de cavidades (gástrica, retal, ferida operatória e cavidade peritoneal) com soro fisiológico 0.9%, a 4°C (2,4,7,9,20,23,25,28,29,42,50); não efectuar lavagem vesical para não perturbar o cálculo do débito urinário (50);
- Promover o arrefecimento da superfície corporal com colocação de bolsas de gelo em superfícies de alto fluxo como as axilas, virilhas e pescoço (2,4,7-9,13,20,23,29), cobertores de arrefecimento (7,9,28), compressas frias e outros dispositivos de arrefecimento;
- Vigiar a temperatura central durante as manobras de arrefecimento activo (8,13,42);
- Interromper as acções de arrefecimento quando a temperatura central se estabelecer nos 38°C (7,9,13,20,23,26,28,29,42); deve evitar-se o extremo oposto: a hipotermia (8,42).

8. Monitorização e outras tarefas

- Puncionar a acesso venoso de grande calibre (23) e assegurar vias endovenosas adicionais (50); considerar cateterização venosa central (50);
- Considerar a monitorização invasiva da pressão arterial por linha arterial (17);
- Algaliar e vigiar a diurese (23,50);
- Colocar sonda nasogástrica (23);
- Monitorizar a temperatura central (esofágica, nasofaríngea, retal, timpânica ou vesical) (13,23,50);
- Monitorizar a EtCO₂ (50) e saturação periférica de O₂ (20);
- Recolha de amostras de sangue venoso e arterial para determinação dos gases arteriais (através de análise gasométrica), ionograma, hemograma, coagulação, CPK, lactatos, função hepática e renal, glicemia, mioglobina e mioglobinúria (8,11,17,19,20,23,26,29,50,51);
- Pesquisar sinais de síndrome compartimental (29,50).

6.13.2 Fase Tardia

1. Observação

O tratamento e monitorização devem continuar para além da fase aguda em Unidade de Cuidados Intensivos após a estabilização do doente (4,7-9,13,17,23,25,26,28,50,51). Esta vigilância deverá prolongar-se por um período nunca inferior a 24 horas pois existe risco de recorrência da crise de hipertermia maligna (30% das crises recorrem algumas horas após estabilização) ou reacções adversas ao tratamento agudo (2,4,7-9,11,13,17,20,23,25,26,28,50).

2. Administração de Dantroleno Sódico

Está recomendada a administração de dantroleno, durante as primeiras 24 horas, a um ritmo de 1mg/Kg e.v de 6 em 6 horas (2,4,7-9,11,17,20,25,28,42,50,51) ou 0,25mg/Kg/h durante 4 a 6 horas (ou mais se a sintomatologia persistir) (20,23,50).

3. Monitorização

- Preconiza-se a vigilância e monitorização dos parâmetros vitais, temperatura central, EtCO₂ e saturação periférica de oxigénio (7,13,25,28,50);
- Avaliar a diurese, devendo manter-se um débito urinário >2mL/Kg/h, e a glicemia, a cada 1-2 horas caso tenha sido administrada insulina (7,13,25,28,50);
- Vigiar o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada e lesão renal aguda (4,25);
- Monitorização laboratorial seriada a cada 6 horas até normalização dos valores (4,7-9,25,28,50) com avaliação dos seguintes parâmetros: ionograma (potássio, cálcio), hemograma, coagulação, função hepática e renal (ureia e creatinina), CPK, mioglobina e mioglobinúria, glicemia e lactatos (7-9,13,25,28).

3. Orientação do doente e familiares

O doente suspeito e familiares devem ser sinalizados e encaminhados para consulta especializada, a fim de se proceder à confirmação do diagnóstico e ao estudo da susceptibilidade à hipertermia maligna (11,23).

Na Península Ibérica não se realiza teste de contractura *in vitro* ou CHCT pelo que a sua realização, em Portugal, só se justifica em caso de dúvida quanto ao diagnóstico diferencial (50).

Actualmente encontra-se em discussão o desenvolvimento de um circuito de referência para os casos de HM em Portugal (23).

6.13.3 Dantroleno Versus Azumuleno

Dantroleno

Sintetizado pela primeira vez por Snyder e seus colaboradores, no ano de 1967, o dantroleno revelou, nos estudos desenvolvidos por estes vanguardistas, possuir propriedades de relaxamento da musculatura esquelética após a sua administração em animais (18,52).

Estudos posteriores demonstraram que estas propriedades se deviam à depressão do mecanismo de acoplamento excitação-contração (E-C) (18,52).

A primeira aplicação clínica do dantroleno foi no tratamento a longo prazo da espasticidade da musculatura esquelética, actuando como relaxante muscular (18,52). A eficácia do fármaco no tratamento e prevenção das crises de HM foi observada pela primeira vez *in vivo*, em suínos, em 1975; só no período decorrido entre 1977 e 1979 foi avaliada a sua segurança e eficácia na espécie humana, num estudo multicêntrico norte-americano (52). Este estudo veio demonstrar uma diminuição significativa da mortalidade em indivíduos com suspeita de HM durante a anestesia geral (52).

Somente após a publicação dos resultados desta investigação, o dantroleno foi introduzido na prática clínica para tratamento da HM (52).

Propriedades Químicas

O Dantroleno Sódico, com nomenclatura IUPAC 1-[[[5-(4-Nitrofenil)-2-furani]metileno]amino]-2,4-imidazolidinedione sódico, apresenta fórmula molecular $C_{14}H_9BrN_4NaO_5$. (52,53)

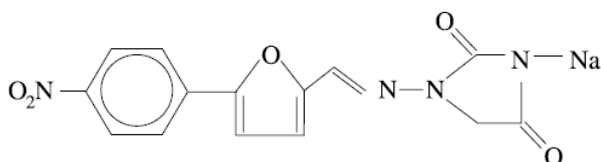


Figura 7 - Estrutura química do Dantroleno Sódico (Figura retirada de T.Krause et al.52)

Trata-se de um composto que é um derivado hidantoínico (7,9,18,52) e cuja estrutura é planar (18,52); é altamente lipofílico e, como tal, pouco solúvel em água (18,52). Esta característica do dantroleno criou alguns entraves à sua introdução na prática médica, pelo que a generalização da sua utilização foi adiada até que fossem desenvolvidas preparações intravenosas adequadas (18,52).

A formulação clássica de dantroleno sódico (Dantrium®) actualmente disponível para utilização endovenosa vem preparada em frasco-ampola de 70 mL (7,9) que contém 20mg de dantroleno sódico liofilizado incorporado a 3g de manitol, de modo a aumentar a solvência em água (8,14,18,25,52), e hidróxido de sódio em quantidade suficiente para permitir elevar o pH a 9,5 após a diluição (9).

A manipulação do composto para administração parenteral exige a sua dissolução em 60 ml de solvente estéril (água) (2,7,9), o que produz uma concentração final de dantroleno de $0.33\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ com um pH 9,5 (2,18,52); daqui resulta uma solução alcalina fortemente irritante para as veias periféricas devendo, como tal, ser instilada em veia de grande calibre ou em infusão rápida (18,52).

O grande volume de solvente por ampola de dantroleno (60mL) associado ao elevado número de frascos utilizados no episódio agudo de HM (até 36 unidades ou mais) resulta num volume total líquido administrado ao doente que não pode ser negligenciado.

A solução preparada deve ser protegida da luz e armazenada a uma temperatura de 15-25°C, e deve ser utilizada num período máximo de 6 horas (52). Existe também uma apresentação oral de Dantrium® em cápsulas com dosagem de 25, 50 ou 100mg (25).

Aprovado pela *Food and Drugs Administration* está já disponível no mercado uma nova fórmula de dantroleno sódico registada como Ryanodex® (56), cuja apresentação é de 250mg (56) e requer para sua reconstituição a diluição em apenas 5mL de água; é uma alternativa

bastante mais eficaz que a solução de dantroleno clássica na medida em que todo o processo de preparação é agilizado permitindo uma maior rapidez no início do tratamento da crise de HM, neste caso, a abordagem inicial pode ser feita com recurso a apenas uma ampola de medicamento ao invés de 8-10 ampolas em caso de utilização do Dantrium® (14,52).

Farmacocinética

Quando administrado oralmente, 70% do dantroleno ministrado é absorvido (52); tem um início de acção relativamente lento, cerca de 1-2 horas, e atinge o seu pico de efeito 4-6 horas depois; a duração de acção é de 8 a 9 horas (25).

Já a formulação intravenosa tem um início de acção mais rápido, começando a actuar em cerca de 5 minutos (25); as concentrações plasmáticas permanecem estáveis dentro da faixa terapêutica durante aproximadamente 1 hora e a sua acção só se mantém durante cerca de 3 horas (25).

Em crianças, os perfis farmacocinéticos são semelhantes, embora o tempo de semi-vida seja inferior (52).

O Dantrium® sofre metabolização hepática com redução para os metabolitos 5-hidroxi-dantroleno, com propriedades de relaxante muscular, e dantroleno acetilado reduzido. A eliminação do dantroleno e seus metabolitos é feita principalmente por via renal (8,52).

Farmacodinâmica

O mecanismo de acção do dantroleno consiste no bloqueio dos RYRs (13,18,20,25), actuando de forma não específica através da inibição da transdução do impulso da dihidropiridina ao receptor de rianodina, ligando-se directamente às isoformas RyR1 e RyR3 do músculo esquelético (16,18).

O composto reduz a activação do canal pela calmodulina e diminui a sensibilidade do canal de cálcio (18), o que se traduz em termos fisiológicos na inibição da libertação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático sem influenciar a sua reabsorção (3,7,16). A inibição da contração da musculatura esquelética deve-se assim à depressão do mecanismo de acoplamento excitação-contração, pela reduzida disponibilidade intracelular de cálcio (2,13).

O dantroleno não bloqueia o RyR2 o que explica o facto de o dantroleno não ter efeito inotrópico negativo sobre o coração (18).

Embora impeça a contração muscular, o dantroleno não actua directamente no esqueleto de actina-miosina nem tem efeitos a nível da junção neuromuscular (20); o dantroleno não tem relação química ou estrutural com a classe farmacológica dos relaxantes musculares (2).

Efeitos Secundários

A terapêutica com dantroleno está associada a efeitos secundários que podem surgir após a administração parenteral aguda ou crónica.

Os efeitos mais frequentemente relatados na literatura são fraqueza muscular (2,9,14,20,52), flebite (2,7-9,14,20,42,52), insuficiência respiratória (9,14,20,52) e desconforto gastrointestinal (2,14,52). Estudos relatam que a fraqueza muscular surge em 48 horas após a administração do dantroleno e pode ser tão intensa que causa insuficiência respiratória prolongada, o que assume especial consideração em indivíduos com doença neuromuscular (9,52). A flebite inflamatória no local da infusão deve-se ao carácter alcalino do composto; a infusão extravascular acidental provoca necrose grave do tecido.

Outros sintomas descritos incluem sonolência (2,8,52) e confusão (2,52), que surgem tanto na administração parenteral como oral, tonturas associadas a náuseas e vômitos (7,9,25,52), diarreia (geralmente após terapia oral) ou obstipação (25,52).

À terapia oral crónica tem sido associada disfunção hepática, pelo que avaliações rotineiras da função hepática devem ser realizadas nos casos de administração crónica (25,52). A hepatotoxicidade também pode surgir em tratamentos de cura duração nomeadamente em mulheres que fazem terapia estrogénica (2,25,42).

Sintomas e sinais mais raros na terapêutica prolongada compreendem anorexia (52), irritação gástrica (52), cólicas abdominais (52), disfagia (52), enurese (52), distúrbios visuais (52) e rush cutâneo (25,42,52).

Quando administrado a parturientes durante a cesariana, o recém-nascido incorre em risco de hipotonia neonatal; no pós-parto o dantroleno causa atonia uterina (7,9,52).

Interações Medicamentosas

Em seres humanos o dantroleno não tem efeitos cardíacos; noutras espécies está descrito que a associação de dantroleno com Verapamil está associada a diminuição da função cardíaca; embora este efeito nunca tenha sido descrito na espécie humana, a utilização concomitante deste composto e bloqueadores dos canais de cálcio no tratamento das taquiarritmias induzidas pela HM deve ser evitada (7,42,52).

Outras associações a evitar, por aumentarem a morbimortalidade dos episódios de HM, envolvem sais de cálcio, fármacos simpaticomiméticos e parassimpaticolíticos e digitálicos.

Utilizações terapêuticas

Para além da eficácia comprovada para tratamento das crises de HM, é notório que o dantroleno também pode ser eficaz no tratamento da hipertermia por outras causas (14).

Dada a grande semelhança que existe entre diversas síndromes hipertérmicas induzidas por fármacos e a HM, o dantroleno pode ser também utilizado com eficácia e segurança para tratamento de outras condições como a síndrome maligna dos neurolépticos (14,25,52), a espasticidade (52), a intoxicação por MDMA (ecstasy) (52) e o choque de calor (52).

Azumoleno

O Azumoleno Sódico, com nome químico IUPAC 1-[[5-(4-bromofenil)-2-oxazolil)metileno)amino)-2,4-imidazolidinedione sódico, apresenta fórmula molecular $C_{13}H_{12}BrN_4NaO_5$ (54).

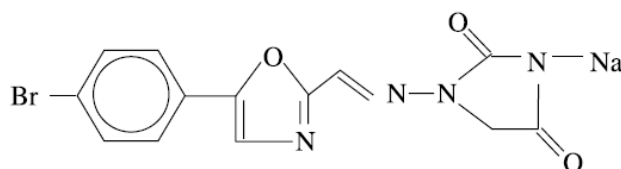


Figura 8 - Estrutura química do Azumoleno Sódico (Figura retirada de T.Krause et al.52)

O azumoleno apresenta uma estrutura química bastante semelhante à do seu congêneres dantroleno sódico; há apenas a substituição do grupo funcional para-nitrofenol na estrutura do dantroleno por um grupo para-bromo-fenil, o que torna a solubilidade em água do azumoleno trinta vezes superior à do seu análogo dantroleno (18,52).

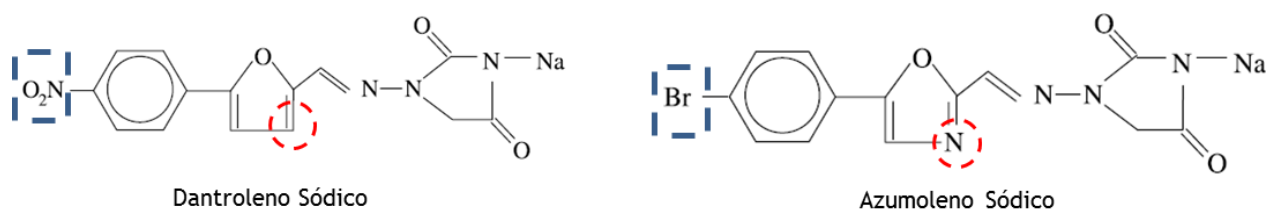


Figura 9 - Substituições na estrutura molecular do dantroleno (adaptada de T.Krause et al 52)

Quando comparado com o seu similar, o azumoleno apresenta eficácia e potência semelhantes no tratamento e na prevenção das manifestações clínicas associadas às crises da HM induzidas por halotano ou succinilcolina, comprovadamente através de metodologias *in vitro* e *in vivo* (18,52).

Em estudos *in vitro*, mostrou-se equipotente na indução do relaxamento da musculatura esquelética suína; já *in vivo*, revelou-se mais potente que o dantroleno na inibição das contrações do músculo gastrocnêmio (18,52).

De forma idêntica ao dantroleno, quando administrado em doses terapêuticas não altera a contractilidade e excitabilidade cardíaca (52).

A vantagem maior do azumoleno relativamente ao dantroleno prende-se com a sua maior hidrossolubilidade; sendo previamente necessária a diluição do dantroleno para preparações injectáveis (18) e dada a complexidade deste procedimento, o início da sua administração pode ser atrasado o que, em contexto de emergência, se torna claramente desvantajoso; a

maior solubilidade do azumoleno agiliza a ministração fármaco, permitindo mais precocemente iniciar a abordagem terapêutica.

Por tudo isto, no futuro, o azumoleno sódico pode vir a assumir-se como um possível candidato na substituição do dantroleno no tratamento e prevenção das crises de HM; no entanto, por fundamentos económicos inerentes à sua produção e sustentabilidade em meio hospitalar, este fármaco ainda não foi introduzido na prática clínica (18,52).

6.13.4 Análise de custo-efectividade do armazenamento de dantroleno

Os protocolos americanos preconizam que os centros cirúrgicos onde se realizem anestésias, com recurso a agentes desencadeantes, devem ter armazenado e prontamente disponíveis, após o diagnóstico da crise de HM, pelo menos 36 frascos de dantroleno sódico (57).

Contudo, a generalidade da literatura americana não defende a sustentabilidade das directrizes de manutenção de *stocks* de dantroleno (57,58), sobretudo em maternidades, locais onde, por excelência, não é dispensada a succinilcolina nas anestésias gerais.

O problema coloca-se, no caso concreto da anestesia para cesariana, no facto de na grande maioria dos casos a opção ser por técnicas locorregionais nas quais não há exposição da grávida a agentes desencadeantes. O número de anestésias gerais, mesmo em maternidades de maior dimensão, acaba por ser residual o que, associado à muito baixa incidência de HM, levanta a questão do armazenamento de *stocks* de dantroleno que nunca ou quase nunca serão utilizados.

Na Beira Interior, se considerarmos uma incidência para as crises de HM de 1:170000 anestésias nas quais sejam utilizados agentes desencadeantes (58), e considerando que os três hospitais da região (Guarda, Covilhã e Castelo-Branco) realizem em média 5400 anestésias balanceadas anualmente (com utilização de agentes halogenados, succinilcolina ou ambos), será espectável que ocorra um caso de HM a cada 30 anos na globalidade da região ou, aproximadamente, a cada 90 anos para cada unidade hospitalar.

Seria de esperar, tendo em conta a raridade dos episódios, a curta validade do dantroleno sódico (cerca de 3 anos) e os custos associados (123,16 euros/frasco ou 4433.76 euros/36 frascos), que Portugal espelhasse o mesmo cenário americano. Contudo, feitas as contas e contra todas as expectativas, conclui-se o inverso.

Se explorarmos a hipótese de cada hospital da região dispor de um *stock* suficiente para o tratamento de fase aguda (36 frascos), e partindo da suposição estatística de que pode surgir um caso a cada 90 anos, este *stock* poderá ter que ser renovado até 30 vezes, o que terá perfeito um custo total para o hospital de 133020 euros ao final de 90 anos.

Olhando para a questão de outro ângulo, a manutenção das reservas de dantroleno custará ao hospital anualmente cerca de 1478 euros (133020 euros/90 anos). Ou seja, salvar uma vida custará 4 euros por dia se pensarmos que a mortalidade da crise sem dantroleno é de 90% (2,3,11,16,20,26-28) reduzindo-se com o uso daquele agente para 5% (2,9,11,20).

Valerá assim a pena criar uma norma que regule a distribuição de dantroleno e uma entidade que regule a implementação da mesma a nível nacional.

Todo o dantroleno que tenha ultrapassado o seu período de validade poderá ser utilizado para formação de equipas de abordagem à crise de HM, na medida, em que este é um processo complexo e exigente que requer treino (59).

Outro aspecto a ter em consideração na avaliação da sustentabilidade da manutenção de *stocks* de dantroleno relaciona-se com o conceito de QALY (Quality-Adjusted Life-Year).

Os QALY são uma medida utilizada em saúde para orientar as decisões de alocação de recursos, ou seja, são uma medida da efectividade que deve ser incorporada na análise de custo-efectividade (60). O QALY capta numa única medida os ganhos em saúde, tanto em quantidade (anos de vida ganhos) como em qualidade (60,61). Os estados de saúde são avaliados numa escala que varia entre 0 e 1, em que 0QALY corresponde à morte e 1QALY corresponde ao ganho de 1 ano de vida saudável (60,61). Deste modo, entende-se por QALY a quantidade de anos de vida ganhos por um determinado indivíduo em resultado de uma determinada intervenção ou recurso em saúde.

Partindo do pressuposto de que na ausência de tratamento a crise de HM é fatal, o tratamento com dantroleno, garante anos de vida ganhos em QALY.

Se considerarmos que um indivíduo com 18.3 anos (idade média de apresentação das crises de HM) (2,14,17,20) e uma esperança média de vida à nascença de 80,6 anos (62), sobrevive a uma crise de HM através do uso de dantroleno, o ganho será de cerca de 62.3 QALY.

Em economia da saúde, a avaliação da sustentabilidade de um investimento - a aquisição de um determinado equipamento ou fármaco - é baseada numa outra medida designada “custo de QALY” (61). A literatura americana estabelece que cada QALY ganho tem um custo de cerca de \$100,000 (\$100,000/QALY) (63). Uma medida indirecta do “valor de uma vida” é o valor estatístico de uma vida (VSL), isto é, o valor que cada sociedade em particular atribui a uma vida. Os americanos fixaram um valor para a vida de um indivíduo de 4 a 10 milhões de dólares (63).

Voltando ao exemplo anterior, para o indivíduo em questão, os 60 QALY ganhos com o tratamento correspondem a um gasto de 6 milhões de dólares (equivalente a 5 milhões de euros). Quando comparado este valor com o VSL, o “custo de QALY” está compreendido no intervalo de VSL.

Desta forma, conclui-se que a aplicabilidade de uma medida que garanta a disponibilidade e os *stocks* de dantroleno é, contra o que seria de esperar, uma medida custo-efectiva.

6.14 Anestesia para indivíduos susceptíveis

Para conduzir de forma segura o procedimento anestésico de casos susceptíveis à hipertermia maligna é necessário, antes de tudo, o reconhecimento dos doentes de risco. Existem dois métodos para determinar a predisposição dos indivíduos à HM: o teste de contractura muscular *in vitro*, o mais sensível, e alternativamente, testes genéticos para detecção de mutações no gene do receptor de rianodina (RyR1); uma vez que estes testes estão apenas disponíveis em centros especializados para o estudo da HM e tendo em consideração que as suas aplicações são limitadas a casos com história familiar positiva, impera o bom senso que se considere a possibilidade de susceptibilidade à HM com base nos antecedentes pessoais e história familiar para a maioria dos indivíduos que não tem diagnóstico laboratorial de susceptibilidade à HM.

Para qualquer doente, independentemente da sua predisposição, o planeamento da anestesia deve iniciar-se na consulta de anestesia (ou visita pré-anestésica nos casos urgentes) que, através de um conjunto de questões específicas, averigua a vulnerabilidade do doente à HM (16,19,22,26).

Tabela 11 - Questionário pré-operatório para avaliação de susceptibilidade à Hipertermia Maligna (adaptado de 25)

Existe história familiar de hipertermia maligna ou complicações relacionados com a anestesia?
Existe história familiar ou pessoal de patologia muscular ou neuromuscular?
Existe história familiar de mortes inesperadas durante a anestesia nalgum membro da família?
Existem antecedentes pessoais de complicações relacionadas com a anestesia?
Existe história pessoal de febre alta inexplicada durante a cirurgia?

6.14.1 Considerações Pré-Operatórias

No planeamento da técnica anestésica em doentes com confirmação laboratorial de susceptibilidade à hipertermia maligna ou em caso de suspeita de susceptibilidade, é fundamental prevenir a exposição a substâncias desencadeantes de crises de HM, como a succinilcolina e todos os anestésicos voláteis halogenados (11,17,19).

A predisposição para a HM não é contra-indicação absoluta à cirurgia, no entanto, é obrigatória a disponibilidade de dantroleno sódico, em procedimentos em que se utilizem agentes desencadeantes (11,16,19).

Preparação da máquina de anestesia

Ainda que não esteja cientificamente provado que os resquícios de gases anestésicos halogenados desencadeiem crises de hipertermia maligna (25), a sala de cirurgia deve ser preparada de modo a ficar livre de vapores anestésicos (11,16,19,30).

Idealmente, as cirurgias electivas devem ser programadas para o primeiro tempo da manhã, antes de qualquer outra actividade cirúrgica (25).

O circuito de ventilação do doente susceptível requer uma máquina anestésica não contaminada com anestésicos voláteis (30). Para proporcionar a estes doentes estas condições existem protocolos de descontaminação das máquinas anestésicas (14,19,25,30). Os procedimentos necessários e os tempos de descontaminação variam de acordo com o material e as especificações dos fabricantes (19) mas, no geral, as máquinas são preparadas da seguinte forma:

- São trocados os vaporizadores e filtros antibacterianos (14);
- O circuito anestésico é lavado com um fluxo de oxigénio contínuo (10l/min) durante 5-20 minutos (11,16,19,25,30) e a mangueira de saída de gás fresco é substituída por um novo circuito descartável (16,30);
- A cal sodada é trocada (25,30);
- Filtros de carvão activado são inseridos no circuito de ventilação o que parece reduzir as concentrações de vapores para níveis considerados seguros em alguns minutos (14,19).

Embora este procedimento aparentemente permita ventilar de forma segura os doentes susceptíveis, alguns dispositivos ainda carecem de recomendações específicas para a limpeza do circuito de ventilação e, por outro lado, também permanecem desconhecidas as concentrações residuais mínimas capazes de permitir uma ventilação segura sem risco de desencadear uma crise de HM (19).

Pré-medicação

Foi colocada na literatura a hipótese de que o stress seja, juntamente com outros factores, um agente indutor de crises de hipertermia maligna pelo que a visita pré-anestésica deve ser realizada em ambiente calmo (16,22).

A administração pré-anestésica de benzodiazepinas ou opióides pode ser útil para reduzir a ansiedade que estes doentes apresentam pelo potencial de letalidade associado a esta condição (11,16,22,30).

Está recomendado que a infusão intravenosa de ansiolíticos se inicie várias horas antes da cirurgia a fim de minimizar o stress emocional que envolve o procedimento anestésico (30).

6.14.2 Considerações Intra-Operatórias

A monitorização dos doentes no intra e pós-operatório, não difere muito da que é utilizada rotineiramente em doentes submetidos a anestesia geral e deve incluir a vigilância dos sinais vitais (temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória) e monitorização cardíaca, com recurso a ECG, oximetria de pulso e capnografia (16,17,22).

Não existem recomendações de monitorização invasiva específicas para indivíduos susceptíveis e assintomáticos; as suas indicações devem ser ponderadas de acordo com a condição física do doente e a natureza do procedimento cirúrgico (16,22).

Técnica Anestésica

A susceptibilidade à hipertermia maligna não é contra-indicação absoluta para nenhuma técnica anestésica, desde que agentes documentados como desencadeantes sejam evitados. Assim, estes doentes podem ser candidatos a técnicas de bloqueio do neuroeixo, bem como bloqueios regionais ou anestésias locais (13,14,16,22).

Caso a técnica eleita seja a anestesia geral, esta deve ser livre de agentes desencadeantes (7,13,14,22,30). Uma das alternativas à anestesia inalatória com halogenados é a anestesia total intravenosa (TIVA) (13,14).

Os bloqueios do neuroeixo e de nervos periféricos são as técnicas de eleição, sempre que a natureza da cirurgia assim o permitir, pois recorrem a anestésicos locais, nomeadamente do tipo éster ou amida (16), fármacos considerados seguros em indivíduos predispostos a crises de HM (2,17,25). Qualquer anestésico local é seguro em doentes susceptíveis; está documentada a segurança da ropivacaína por via epidural assim como a da lidocaína e bupivacaína (ou o seu isómero, a levobupivacaína (55)) em biópsias musculares de indivíduos suspeitos de susceptibilidade à HM (16).

Quando o procedimento cirúrgico exige anestesia geral, a utilização de todos os agentes voláteis halogenados e os relaxantes musculares despolarizantes, essencialmente a succinilcolina, está contra-indicada (30). Alternativamente, a indução e manutenção da anestesia pode ser assegurada com recurso a agentes indutores intravenosos (barbitúricos, propofol, etomidato, benzodiazepinas (16,22,25,30)) e relaxantes musculares não despolarizantes (ex: Rocurónio (22,55)) (2,14,16). Agentes anestésicos não voláteis como o protóxido de azoto e gás xénon podem ser também utilizados com segurança (42,17,22).

De um modo geral, a manutenção da anestesia é feita com infusão contínua de propofol (TIVA), pelo que, por este motivo, o propofol é também o agente indutor de escolha (25).

Embora a TIVA seja a alternativa à anestesia geral para doentes susceptíveis, a sua evidência não é tão clara para indivíduos não susceptíveis pois está associada a um maior risco de superficialidade anestésica e consciência durante a cirurgia, pelo que, está recomendada a monitorização do nível de sedação dos doentes à qual se aplica a técnica TIVA (14).

Tabela 12 - Fármacos seguros em indivíduos susceptíveis à Hipertermia Maligna (adaptado de 22)

Anestésicos Intravenosos	Barbitúricos (tiopental, metoexital, hexobarbital, etc)
	Propofol
	Etomidato
	Cetamina
	Benzodiazepinas (midazolam, diazepam, etc)
Analgésicos	Opióides (sufentanil, fentanil, alfentanil, remifentanil, morfina, etc)
	Antagonista dos opióides (naloxona)
Anestésicos não voláteis	Protóxido de azoto
	Xénon
Relaxantes musculares não despolarizantes	Rocurónio
	Pancurónio
	Vecurónio
	Mivacúrio
	Cis-atracúrio
	Doxacúrio
Anestésicos Locais	Tipo-éster (procaína, tetracaína, cocaína, clorprocaína, etc)
	Tipo-amida (lidocaína, prilocaina, mepivacaina, ropivacaína, levobupivacaina, etc)

6.14.3 Considerações Pós-Operatórias

Embora as recomendações actuais não sejam claras relativamente ao tempo de vigilância pós-operatório é aceite pela maioria que o doentes permaneça em vigilância durante 1,5 a 4 horas na unidade de cuidados pós-anestésicos (UCPA) (7,14,17,22,30) com motorização contínua dos sinais vitais e da função cardíaca (7); a temperatura deve continuar a ser vigiada e a supervisão de sinais musculares deve ser reforçada, nomeadamente a ocorrência de contracturas musculares (7).

Em anestésias para cirurgias major pode estar indicada a vigilância por um período de até 24 horas em unidade de cuidados intensivos (16). É prudente individualizar o tempo de vigilância em ambiente UCPA em função do comportamento e características de cada doente e à natureza do procedimento cirúrgico.

Por outro lado, não existem, estudos que avaliem a segurança da recuperação anestésica de doentes susceptíveis em ambiente partilhado com doentes submetidos a anestesia inalatória com agentes halogenados - recorde-se que as UCPAs são habitualmente espaços fortemente poluídos, apesar da obrigatoriedade da existência de pressão positiva do ar ambiente - pelo que, se recomenda que doentes susceptíveis recuperem em unidades de recobro isoladas.

6.14.4 Anestesia em Ambulatório

Actualmente não existem contra-indicações à cirurgia em regime ambulatório para doentes com susceptibilidade à hipertermia maligna documentada, desde que sejam seguidas as recomendações dos procedimentos para indivíduos de risco (7,11,22).

Embora haja relatos na literatura de prováveis reacções de HM no pós-operatório imediato, está recomendado que, doentes com susceptibilidade documentada ou com história familiar positiva ou com antecedentes pessoais relevantes relacionados com a anestesia permaneçam em vigilância durante, pelo menos, 4 a 5 horas (7).

Em caso de hipertermia isolada no período pós-operatório a admissão hospitalar deve ser considerada para vigilância prolongada (7).

6.14.5 Profilaxia com Dantroleno

Embora esteja descrita na literatura a profilaxia com dantroleno para doentes com antecedentes familiares e pessoais de HM, esta recomendação não é consensual entre os especialistas.

Publicações anteriores a 1980, ano em que começou a ser discutida a questão da necessidade da administração profilática de dantroleno para doentes susceptíveis, recomendavam o seu uso profilático por via oral e endovenosa no pré, intra e pós-operatório, independentemente do procedimento anestésico, para minimizar o risco de desenvolvimento de uma crise de HM (2,3,16,52).

As recomendações, embora não concordantes entre si, indicavam que o regime profilático se iniciasse entre 1 a 3 dias antes da intervenção cirúrgica (3,52), com a administração de uma dose de dantroleno oral que variava entre os 4-8mg/Kg/dia (52) aos 75mg diárias (3), 25 mg como medicação pré-anestésica (3), 1,2mg/Kg de preparado em dose única para administração endovenosa durante o acto cirúrgico e 0,6mg/Kg (ev) no pós-operatório imediato. Outras orientações eram mais restritas no que concerne ao início da profilaxia, recomendado a administração de 1-1,25mg/Kg (per os) 6 horas antes da cirurgia com administração de uma última dose 4 horas do procedimento, ou então, 2,4mg/Kg (ev) 30 minutos antes da cirurgia com repetição da dose de dantroleno 6 horas depois (25).

Já na era da anestesia total intravenosa (TIVA) estas recomendações tornaram-se obsoletas; em vários estudos retrospectivos, com amostras de doentes HM-susceptíveis submetidos a intervenções cirúrgicas realizadas sob anestesia geral livre de agentes desencadeantes e sem profilaxia com dantroleno, foi constatado que a grande maioria dos indivíduos não desenvolvia complicações durante o procedimento (16,52).

Sabe-se hoje que a terapia oral com dantroleno não garante concentrações plasmáticas eficazes para inibir o desenvolvimento de crises de HM em doentes susceptíveis (2). Por outro lado a administração profilática de dantroleno endovenoso não é isenta de riscos (2,9,16,25), pelo que a profilaxia em doentes susceptíveis deixou de ser recomendada por rotina (2,9,16,17,25,52).

A utilização profilática do dantroleno fica reservada para situações específicas como procedimentos com mais de duas horas que envolvam grande stress fisiológico ou para indivíduos com doenças subjacentes que não podem tolerar leves estados hipermetabólicos (como nos casos de doença vascular cerebral ou coronária) ou mioglobínúria leve (como na insuficiência renal) (9).

6.15 Prognóstico

Até aos anos 70, uma crise de hipertermia maligna no decurso da anestesia geral tinha um prognóstico ominoso (4).

O carácter irreversível e fatal desta doença, patente no termo “maligna”, era já reconhecido em 1966 no primeiro simpósio internacional sobre HM, em Toronto (11).

De facto, não existindo tratamento específico, durante o ano de 1960 as taxas de mortalidade das crises de HM variavam entre os 80-90% (2,3,11,16,20,26-28). Na tentativa de corrigir estas taxas de mortalidade postulou-se a utilização de procainamida como tratamento, com base na observação, *in vitro*, de que estes agentes diminuía a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático de fibras musculares esqueléticas expostas a cafeína; esta medida pareceu ter algum efeito na mortalidade após o ano de 1970 (31), embora, *in vivo*, se constatasse que só se obtém resposta com dosagens próximas do limiar da toxicidade deste fármaco.

Em 1967, Synder e colaboradores, sintetizaram um composto capaz de relaxar o músculo esquelético mediante o desacoplamento do mecanismo de excitação-contração (18,52); estava criado o dantroleno (18,52).

Em 1975, o anestesista Gaisford Harrison, comprovou os seus efeitos na hipertermia maligna porcina; os estudos em humanos decorreram entre os anos de 1977 e 1979 (18,52). Em 1979 a FDA aprovou a sua utilização em humanos (18,52).

A história da hipertermia maligna estava prestes a mudar.

Após a introdução do dantroleno na prática clínica, como tratamento de fase aguda das crises de HM, a mortalidade atingiu mínimos históricos, estando documentadas taxas de mortalidade inferiores a 10% (3,16,20,26,28,31). Um melhor conhecimento da doença, o uso generalizado da capnografia como meio de detecção precoce da crise de HM, o início rápido do tratamento com dantroleno e a introdução de testes diagnósticos de susceptibilidade permitiram que, nos dias de hoje, a taxa de mortalidade entre os casos relatados seja inferior a 5% (2,9,11,20).

O prognóstico dos episódios de HM está intimamente dependente do tempo decorrido entre a exposição ao agente desencadeante (indução da anestesia) e o início do tratamento com dantroleno; deste modo, quanto mais precoce for a administração de dantroleno mais favorável é o prognóstico (28).

Se o início do tratamento for atrasado e o desfecho for fatal, as principais causas de morte estão associadas às complicações decorrentes de um estado de hipermetabolismo. Na primeira hora, a principal causa de mortalidade é a fibrilhação ventricular (31).

Embora as taxas de mortalidade sejam relativamente baixas, o mesmo não é tão evidente para as taxas de morbidade (20). De acordo com o estudo mais recente de Larache et al., a taxa de morbidade ronda os 34.8% (20) e as complicações mais frequentemente relatadas são alterações do estado de consciência (9.8%), que podem variar entre dois extremos, a desorientação temporo-espacial até um estado de coma, disfunção cardíaca (9.4%), edema pulmonar (8.4%), disfunção renal (97,3%), coagulação intravascular disseminada (7.2%) e disfunção hepática (5.6%) (20,31).

Actualmente, apesar do prognóstico ser bastante menos sombrio, as taxas de morbidade enfatizam a necessidade da qualificação e capacitação constante das equipas multidisciplinares para o reconhecimento e tratamento precoces dos sinais da crise de hipertermia maligna (2,20), bem como, naturalmente, a disponibilidade imediata de dantroleno em quantidade suficiente para o ataque à fase aguda.

Capítulo VII

Perspectivas Futuras - Uma Proposta

A HM é uma condição rara, mas dada a gravidade do quadro e as implicações prognósticas, na ausência de tratamento precoce, torna-se imperiosa a avaliação pré-anestésica com o intuito de averiguar possíveis antecedentes relacionados com a susceptibilidade à HM.

Por outro lado, a identificação precoce da crise pode alterar por completo o decurso da própria crise, pelo que deve ser realçada a importância da existência de equipas treinadas, monitorização adequada e agentes terapêuticos eficazes.

É de extrema importância que os serviços de anestesiologia e os blocos operatórios estejam preparados para abordar qualquer eventual crise que surja, pelo que é imprescindível a existência de protocolos de actuação específicos que garantam a disponibilidade de dantroleno sódico em quantidade suficiente para o tratamento de fase aguda.

Em Portugal, a Direcção Geral de Saúde (DGS), entre as muitas normas que propõe não inclui nenhuma dedicada à HM. Já a Organização Mundial de Saúde, admite nas suas linhas orientadoras que “além dos sistemas de administração de anestesia, são necessários equipamentos auxiliares e medicamentos para tratar as situações de emergência como trauma, eclâmpsia, paragem cardíaca e hipertermia maligna.” e “Os hospitais devem assegurar a manutenção de fornecimento adequado de medicamentos anestésicos” (65). Mas não adianta mais do que isto.

A Ordem dos Médicos salienta a obrigatoriedade da existência de “Kit de hipertermia maligna” e de “protocolo de actuação para anafilaxia, hipertermia maligna e toxicidade de anestésicos” (10).

Embora esteja publicado em Portugal um protocolo de actuação desenvolvido pelo Grupo Português de HM, não existe nenhuma entidade que controle a sua implementação nacional ou regional, nem existem normas de armazenamento e de distribuição de dantroleno para as diversas unidades hospitalares onde existem serviços de anestesia (10).

Além disso, em Portugal não existe nenhum circuito de referência para doentes com suspeita de HM, nem existe nenhum centro de referência que realize o estudo fenotípico dos indivíduos através do CHCT/IVCT, sendo feita apenas avaliação genotípica pelo Instituto de Genética Médica, que nem sempre é conclusiva para a determinação de susceptibilidade à HM, carecendo de confirmação através de testes de contratura, apenas disponíveis em França (23,10).

Todas estas questões levantam a necessidade de criação de uma entidade que se foque objectivamente na resposta a estas necessidades.

Assim, propõe-se a criação, na Beira Interior, de um grupo de trabalho dedicado à HM - Grupo de Hipertermia Maligna da Beira Interior (GHMBI) - tarefa que deverá ser promovida pelos serviços de anestesia de cada uma das instituições da região: ULS da Guarda, Centro Hospitalar Cova da Beira e ULS de Castelo Branco.

A principal preocupação do GHMBI deverá ser essencialmente a sua utilidade pedagógica formando e treinando, informando e divulgando.

Na realidade, a estatística disponível na literatura diz-nos que na Beira Interior não será de esperar a ocorrência de um único caso antes que decorram 30 anos. No entanto, quando “esse” caso ocorrer é conveniente que as equipas estejam devidamente preparadas.

7.1 Nome e Natureza

O grupo adoptará a denominação de Grupo Hipertermia Maligna da Beira Interior, daqui em diante designado abreviadamente por GHMBI. É um grupo científico sem fins lucrativos.

O grupo terá sede em instalações próprias a definir pela direcção.

7.2 Constituição

O GHMBI deverá ser constituído por profissionais de diversas áreas sob a direcção de elementos integrantes dos serviços de anestesia dos hospitais da Beira Interior (ver subsecção 7.4.3 - Metodologia de Funcionamento: Elementos integrantes do grupo).

7.3 Missão

O GHMBI tem como missão a promoção do conhecimento acerca da HM e divulgação dos avanços científicos na investigação da etiologia, de novos métodos de diagnóstico e de novos agentes terapêuticos junto dos profissionais de saúde e comunidade em geral.

7.4 Objectivos

O grupo de Hipertermia Maligna da Beira Interior (GHMBI) tem como objectivos gerais:

A. Implementação de programas de educação médica:

- 1) Acções de formação teóricas;
- 2) Resolução e discussão de casos clínicos;
 - i) As intervenções educativas baseadas em acções de formação teóricas permitirão consciencializar as equipas médicas para a hipertermia maligna
- 3) Ensino em ambiente de simulação;

- ii) O ensino em ambiente de simulação facilita a aprendizagem e a capacitação das equipas multidisciplinares, criando um ambiente seguro para o exercício dos conhecimentos teóricos e uma ponte entre a educação teórica e a prática profissional.
 - 4) Promoção da participação em congressos e reuniões científicas relacionadas com a HM;
 - 5) Promoção da organização de reuniões científicas nacionais e internacionais para apresentação e discussão de trabalhos e casos clínicos no âmbito da HM;
- B. Formação de equipas multidisciplinares para a abordagem a crises de HM
- C. Criação de protocolos de actuação específicos:
- 1) Revisão periódica de protocolos em função do estado da arte;
 - 2) Promoção da introdução nos protocolos de actuação de novos agentes eventualmente disponíveis no mercado;
- D. Criação de protocolos de referenciação para casos suspeitos;
- E. Incentivar a manutenção dos stocks de dantroleno sódico nos hospitais da Beira Interior;
- F. Contribuir para a criação de uma base de dados nacional de indivíduos ou famílias potencialmente susceptíveis;
- G. Prestar apoio a indivíduos e famílias susceptíveis ou potencialmente susceptíveis;
- H. Notificar casos suspeitos;
- I. Gerir logística do tratamento de fase aguda:
- 1) Definição dos contactos entre instituições;
 - 2) Eventual partilha de stocks de dantroleno para tratamento de fase tardia;
- J. Desenvolver de uma rede de assistência articulada com outras entidades e unidades hospitalares para eventual crise de HM;
- K. Contribuir para a participação em grupos de consensos de organizações ou sociedades portuguesas da área da anestesiologia;
- L. Constituir-se como um centro de documentação e informação sobre a HM em Portugal;
- M. Promover o contacto com outras associações científicas e profissionais congéneres a nível nacional e internacional;

- N. Emitir pareceres a pedido de outras entidades governamentais e não-governamentais;
- O. Criar uma publicação periódica para divulgação de informação médica relacionada com a HM;
- P. Incentivar o desenvolvimento de grupos similares a nível nacional.

7.5 Metodologia de Funcionamento

7.5.1 Elementos Fundadores

Os elementos fundadores do GHMBI deverão ser médicos integrantes dos serviços de anestesiologia dos hospitais da ULS da Guarda, Centro Hospitalar Cova da Beira e ULS de Castelo Branco.

7.5.2 Direcção

A direcção do grupo deverá ser constituída por um elemento de cada uma das instituições que integram o grupo, sendo a presidência rotativa por cada um dos elementos em períodos de tempo a definir.

7.5.3 Elementos integrantes do grupo

A integração do grupo por parte de diferentes grupos profissionais (farmacêuticos, especialistas em análises clínicas, intensivistas, internistas, geneticistas, anatomopatologistas, enfermeiros, etc) deverá ser definida pela direcção.

7.5.4 Reuniões

A periodicidade e o tipo de reuniões do grupo deverão ser definidos pela respectiva direcção.

7.5.5 Publicação Periódica

A natureza e a gestão da publicação periódica do grupo deverão ser definidas pela direcção.

Capítulo VIII

Conclusão

A Hipertermia maligna, embora seja extremamente rara, não deve ser menosprezada, devendo ser sempre considerada no diagnóstico diferencial de elevações súbitas da EtCO₂, em contexto de exposição a agentes desencadeantes durante o decurso de um acto anestésico.

Apesar de potencialmente fatal, existe tratamento farmacológico efectivo, que, quando administrado precocemente após o reconhecimento da crise, altera de forma significativa o prognóstico.

Por outro lado, em indivíduos susceptíveis as crises são preveníveis, pois é sabido que indivíduos MH-S apenas desenvolvem sinais patológicos se expostos a agentes desencadeantes. Deste modo, indivíduos que vão ser submetidos a anestesia podem ser “rastreados” na visita pré-anestésica, quanto ao risco de desenvolver uma crise de HM, através de um conjunto de questões dirigidas aos antecedentes pessoais e familiares que levantem a suspeita de susceptibilidade à HM; nos casos em que o índice de suspeita é elevado estes indivíduos podem beneficiar de uma abordagem similar à de doentes MH-S, ou seja, eventuais crises podem ser prevenidas com a evicção de agentes desencadeantes durante a anestesia.

É importante que os serviços de anestesiologia e os blocos operatórios se encontrem preparados para abordar qualquer eventual crise de HM que surja, sendo imprescindível que existam protocolos de actuação, que especifiquem os sinais de alerta e as recomendações referentes ao tratamento, assim como a garantia da disponibilidade de dantroleno sódico em quantidade suficiente para o tratamento de fase aguda.

Embora exista em Portugal um protocolo de actuação desenvolvido pelo grupo português de Hipertermia Maligna, não existe nenhuma entidade que controle a sua implementação articulada a nível nacional ou regional; também não existem normas de armazenamento e distribuição de dantroleno para as diversas unidades hospitalares onde existem serviços de anestesia.

Além disso, em Portugal não existe nenhum circuito de referência para doentes com suspeita de HM. Não existe nenhum centro de referência que realize o estudo fenotípico dos indivíduos através do CHCT/IVCT, sendo feita apenas avaliação genotípica pelo Instituto de Genética Médica, que nem sempre é conclusiva para determinação de susceptibilidade à HM, devendo sempre ser confirmada através de testes de contratura.

A proposta apresentada visa dar resposta a estas questões, através da criação de um grupo de trabalho dedicado à HM - Grupo de Hipertermia Maligna da Beira Interior - com foco na

implementação de programas de educação médica, formação de equipas multidisciplinares para abordagem a crises de HM, criação de protocolos de actuação e de referenciação para casos suspeitos, criação de uma base de dados nacional de indivíduos ou famílias potencialmente susceptíveis, bem como, o desenvolvimento de uma rede de assistência articulada com outras entidades e unidades hospitalares para qualquer caso que surja.

Referências Bibliográficas

1. Morio M, Kikuchi H, Yuge O. Malignant Hyperthermia - Proceedings of the 3rd International Symposium on Malignant Hyperthermia. Tóquio: Springer Japan; 1994.
2. Costa WP da, Menezes TM, Bomfá GGN, Souza R de L e, Menezes PJM, Motta LR. Hipertermia maligna: revisando aspectos importantes. Rev Médica Minas Gerais. 2017;27(Supl 2):67-73. doi: 10.5935/2238-3182.20170018
3. Santalo CV, Arias OD, Gregorich ACR. Hipertermia maligna. Rev Cubana Cir [Internet]. 2002 Nov [citado a setembro de 2017];; 41(2):110-4. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932002000200008
4. Escobar J. Hipertermia maligna. Rev Médica Clínica Las Condes . 2011;22(3):310-5. doi: 10.1016/S0716-8640(11)70431-X
5. Amaral JLG do. Controle da Hipertermia Maligna no Brasil [Provas de agregação]. Rio de Janeiro.2014 [consultado em Agosto de 2017]. Disponível em: www.anm.org.br/arquivos/3542905/Memória%20ANM%20HM%20Amaral.pdf
6. Stowell KM. Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. Pharmacogenomics. 2008 Nov; 9(11): 1657-72. doi: 10.2217/14622416.9.11.1657
7. Amaral JLG, Carvalho RB, Cunha LBP, Batti MAS, Issy AM, Habib AK, Silva HCA, Cagnolatti DC, Simões CM. Hipertermia Maligna [Internet]. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2009 [citado Maio de 2017]. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hipertemia-maligna.pdf
8. Nano JE. Revisión bibliográfica actualizada de la Hipertermia Maligna. Rev Horiz Med. 2007;7(1):47-55. doi: 10.24265/horizmed
9. Amaral JLG, Carvalho RB, Cunha LBP, Batti MACSB, Issy AM, Hirano MT, Cagnolatti DC, Simões CM, Silva HCA. Hipertermia Maligna [Internet]. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2009 [citado Maio de 2017]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/058.pdf.
10. Silva CR e. Hipertermia Maligna - Estudo da casuística em Portugal [MsC thesis]. Porto: Universidade do Porto;2016 [consultado em Agosto de 2017]. Disponível em: SIGARRA U.Porto
11. Garanderie JF, Depret T, Monnier N, Nivoche Y, Lunardi J, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne anesthésique. EMC - Anesthésie-Réanimation. 2004; 1(2): 69-88. doi: 10.1016/j.emcar.2004.02.001.
12. Bandschapp O, Girard T. Malignant Hyperthermia. Swiss Medical Weekly. 2012;142:1-4. doi: 10.4414/smw.2012.13652
13. Corvetto MA, Heider RM, Cavallieri SB. Hipertermia maligna: como estar preparados? Rev Chil Cir. 2013 Jun; 65(3):279-84. doi: 10.4067/S0718-40262013000300015
14. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2015 Aug;10(93):1-19. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1.

15. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era. *Anesthesiology*. 2017;(Xxx):1. doi:10.1097/ALN.0000000000001878
16. Wappler F. Malignant hyperthermia. Review. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2001[citado a Janeiro de 2018]; 18 (10):632-652. Disponível em: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2001/10000/Malignant_hyperthermia.2.aspx
17. Carrillo-Esper R, Lázaro-Santiago G, Nava-López JA. Hipertermia maligna. Conceptos actuales. *Rev Mex Anesthesiol* [Internet]. 2013 [citado a Novembro de 2017];36(3):185-92. Disponível em: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cma133d.pdf>
18. Correia ACC, Silva PCB, Silva BA. Hipertermia Maligna: aspectos moleculares e clínicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 Nov/Dez; 62(6):1-10. doi: 10.1590/S0034 70942012000600007
19. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Therapeutics and clinical risk management*. 2014;10(1):355-62. doi: 10.2147/TCRM.S47632
20. Kim D. Malignant Hyperthermia. *Korean J Anesthesiol*. 2012 Nov;63(5):391-401. doi: 10.4097/kjae.2012.63.5.391
21. Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility. *GeneReviews®* [Internet]. 19 de dezembro de 2003 [atualizado a 31 de janeiro de 2013]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1146/>
22. Wappler F. Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2010, 23:417-422. doi: 10.1097/ACO.0b013e328337ffe0
23. Grupo Português de Hipertermia Maligna. *Protocolo Actuação de Hipertermia Maligna*. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Anestesiologia.
24. Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia-associated diseases: State of the art uncertainty. *Anesth Analg*. 2009;109(4):1004-5. doi: 10.1213/ane.0b013e3181ae6b96
25. Gómez JRO - Anestesia en la hipertermia maligna. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2008;55:165-174. doi:10.1016/S0034-9356(08)70535-8
26. Safety Committee Of Japanese Society Of Anesthesiologists. JSA guideline for the management of malignant hyperthermia crisis 2016. *J Anesth*. 2017;1-11. doi:10.1007/s00540-016-2305-z
27. Marmor M. Malignant hyperthermia. *Survey of Ophthalmology*. setembro-outubro 1983;28(2):117-27. doi: 10.1016/0039-6257(83)90081-4
28. Amaral JLG. Hipertermia Maligna Anestésica. *Rev Neurocienc* [Internet]. Julho/Setembro 2005 [citado a setembro de 2017]; 13(3):39-46. Disponível em: http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN_13_SUPLEMENTO.pdf
29. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Muller CR, Snoeck MM, Urwyler A, Wappler F. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010; 105: 417-20. doi: 10.1093/bja/aeq243
30. Abraham RB, Adnet P, Glauber V, Perel A. Classic diseases revisited Malignant hyperthermia. 1998;:11-7. doi: 10.1136/pgmj.74.867.11

31. Tomarken JL, Britt BA: Malignant hyperthermia. *Ann Emerg Med* November 1987;16:1253-1265. doi: 10.1016/S0196-0644(87)80235-4
32. Lanner J, Georgiou D, Joshi A, Hamilton S. Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2:1-21. doi: 10.1101/cshperspect.a003996
33. Mackrill JJ - Ryanodine receptor calcium channels and their partners as drug targets. *Biochem Pharmacol*, 2010;79:1535-1543. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.014
34. Treves S, Jungbluth H, Muntoni F, Zorzato F. Congenital muscle disorders with cores: the ryanodine receptor calcium channel paradigm. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8(3):319-26. doi:10.1016/j.coph.2008.01.005
35. RYR2 gene - Ryanodine receptor 2 [Internet]. 2016 [atualizado a 17 de Abril de 2018; consultado em 18 de Abril de 2018]. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/RYR2>
36. MÄNTTÄRI S. Dihydropyridine receptors in skeletal muscle with comparative reference to muscle development and exercise in mouse and salmon [MsC thesis]. Finlândia: Universidade de Oulu;2005 [consultado em Agosto de 2017]. Disponível em: jultika.oulu.fi/files/isbn9514277201.pdf
37. Beam TA, Loudermilk EF, Kisor DF. Pharmacogenetics and pathophysiology of *CACNA1S* mutations in malignant hyperthermia. *Physiol Genomics.* 2017;49(2):81-7. doi:10.1152/physiolgenomics.00126.2016
38. Ganong FW. Fisiología médica. 18ª edição. México: Editorial El manual moderno; 2001. Capítulo 3, Tejido excitable: músculo; p.71-92
39. Dagoberto DO. Hipertermia Maligna - Aspectos históricos. *Rev Chil Anes.* 2017;46(1):19-24. doi: 10.25237/revchilanestv46n01.04
40. Harrison GG, Isaacs H. Malignant hyperthermia - An historical vignette. *Anaesthesia* [Internet]. 1992 Jan [citado a setembro de 2017].;47(1):54-6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2044.1992.tb01956.x>
41. Denborough MA, Forster JFA, Lovell RRH, Maplestone PA, Villiers JD. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* [Internet].1962 Jun [citado a setembro de 2017]. 34:395-6. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=C001498CACFDE084F00208F0920E759F?doi=10.1.1.1011.4320&rep=rep1&type=pdf>
42. Komar D. Emergencias anestesiológicas. Crisis de hipertermia maligna. *Rev argent anestesiología* [Internet]. 2012 [citado a Novembro de 2017];70:81-90. Disponível em: http://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/1441/c.pdf
43. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):48-56. doi: 10.1093/bja/aer132
44. ICD-11- Revision [Internet]. 2018 [atualizado a 23 de Fevereiro de 2018; consultado em 14 de Janeiro de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
45. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. 2016 [atualizado a 17 de Abril de 2018; consultado em 18 de Abril de 2018]. Disponível em:

https://www.omim.org/search/?index=entry&search=malignant+hyperthermia&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=10

46. Benca J, Hogan K. Malignant hyperthermia, coexisting disorders, and enzymopathies: risks and management options. *Anesth Analg* 2009; 109: 1049-53. doi: 10.1213/ane.0b013e3181adca28
47. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins PM. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009; 109: 1167-73. doi:10.1213/ANE.0b013e3181b5ae2d
48. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, Müller CR, Urwyler A; European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth* 2015; 115 (4):531-9. doi: 10.1093/bja/aev225
49. Orlov D, Keith J, Rosen D, Croul S, Kraeva N, Riazi S. Analysis of histomorphology in malignant hyperthermia-susceptible patients. *Can J Anesth.* 2013;60(10):982-9. doi:10.1007/s12630-013-0005-9
50. Procedimentos e protocolos utilizados em anestesia clínica e analgesia do pós-operatório 2016. Lisboa: Serviço de anestesia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil; 2016.
51. Abrunhosa MR, Alves ÂBG, Alves C, Amadeu ME, Ambrósio R, Araújo M et al. Manual de Anestesiologia. Lisboa: LIDEL- edições técnicas; 2013. Capítulo 22, Resolução de Problemas Intraoperatórios e Controlo Hemodinâmico; p.328-65.
52. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, WeiBhorn R, Wappler F. Dantrolene - A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia.* 2004 Apr; 59(4):364-73. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03658.x
53. Compound Summary for CID 6604100 Dantrolene Sodium [Internet]. 2006 [actualizado a 14 de Abril de 2018; consultado em 16 de Abril de 2018]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6604100>
54. Compound Summary for CID 9568620 Azumolene [Internet]. 2018 [actualizado a 17 de Abril de 2018; consultado em 18 de Abril de 2018]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9568620#section=Top>
55. Fármacos e procedimentos em anestesiologia. Porto: Serviço de anestesiologia do Hospital de São João; 2012.
56. RYANODEX® MH PROTOCOL [Internet]. 2017 [consultado em Fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://www.ryanodex.com/malignant-hyperthermia-protocol>
57. Carvalho B, Sun EC, Macario A, Riley ET. Cost-benefit Analysis of Maintaining a Fully Stocked Malignant Hyperthermia Cart versus an Initial Dantrolene Treatment Dose for Maternity Units. *Anesthesiology.* 2018 Apr; XXX:00-00. doi: 10.1097/ALN.0000000000002231.
58. Having Fully Stocked Cart to Treat Malignant Hyperthermia During Labor and Delivery Not Cost-Beneficial [Internet]. 2018 [actualizado a 18 de Abril de 2018; consultado em 21 de Abril de 2018]. Disponível em: <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news->

releases/2018/04/having-fully-stocked-cart-to-treat-malignant-hyperthermia-not-cost-beneficial

59. Dirksen SJH, Wicklin SAV, Mashman DL, Neiderer P, Merritt DR. Developing Effective Drills in Preparation for a Malignant Hyperthermia Crisis. *AORN J.* 2013 March;97(3):329-53. doi:10.1016/j.aorn.2012.12.009
60. Weinstein M, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health.*2009;12(Suppl.):S5-9. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x
61. Ferreira L de N e. Utilidades, QALYS e medição da qualidade de vida. Associação Portuguesa de Economia da Saúde. 2002 Agosto. Disponível em: http://apes.pt/wp-content/uploads/2015/05/dt_012002.pdf
62. Esperança de vida à nascença: total e por sexo (base: triénio a partir de 2001) [Internet]. 2017 [actualizado a 29 de Maio de 2017; consultado em 21 de Abril de 2018]. Disponível em: [https://www.pordata.pt/Portugal/Esperan%C3%A7a+de+vida+%C3%A0+nascen%C3%A7a+total+e+por+sexo+\(base+tri%C3%A9nio+a+partir+de+2001\)-418](https://www.pordata.pt/Portugal/Esperan%C3%A7a+de+vida+%C3%A0+nascen%C3%A7a+total+e+por+sexo+(base+tri%C3%A9nio+a+partir+de+2001)-418)
63. Aderibigbe T, Lang BH, Rosenberg H, Chen Q, Li G. Cost-effectiveness analysis of stocking dantrolene in ambulatory surgery centers for the treatment of malignant hyperthermia. *Anesthesiology.* 2014 Jun;120(6):1333-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000257.
64. What should we do with expired dantrolene? [Internet]. 2018 [consultado em 21 de Abril de 2018]. Disponível em: <https://www.mhaus.org/faqs/what-should-we-do-with-expired-dantrolene/>
65. Orientações da OMS para a cirurgia segura 2009. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2009.