

**MARIA ANITA COSTA SPINDOLA BEZ BATTI**

**INVESTIGAÇÃO DA HIPERTERMIA MALIGNA EM SANTA  
CATARINA**

**Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a obtenção  
do Título de Mestre em Ciências Médicas**

**Florianópolis**

**2005**

**MARIA ANITA COSTA SPINDOLA BEZ BATTI**

**INVESTIGAÇÃO DA HIPERTERMIA MALIGNA EM SANTA  
CATARINA**

**Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a obtenção  
do Título de Mestre em Ciências Médicas**

**Coordenador do Curso: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Márcia Elizabeth Menezes Pizzichini**

**Orientador: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eliana Ternes Pereira**

**Florianópolis**

**2005**

## **DEDICATÓRIA**

A minha mãe, Iva, e aos meus filhos  
Lucca e Natália, pelo estímulo e compreensão.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Roberto Takashi Sudo, Centro de Diagnóstico de Hipertermia Maligna, Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Rio de Janeiro, cuja colaboração foi imprescindível à realização deste trabalho.

À mãe do primeiro paciente que, ao vir procurar resolução para o problema de seu filho, motivou um trabalho que beneficiou muitos outros pacientes.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eliane Ternes Pereira, minha orientadora.

Aos membros do Nartad, Prof. Dr. Edelson Flávio Morato, Dr<sup>a</sup> Rosa Maria Mazucco, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tânia Silvia Fröde, Prof. José Tadeu Pinheiro.

Ao Prof. Dr. José Luiz Gomes do Amaral.

À Prof<sup>a</sup> Helga Cristina Almeida Silva.

Ao Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mariz Vainzoff.

Ao Dr. Luiz Bomfim Pereira da Cunha.

Ao Dr. Antônio Abílio de Santa Rosa.

Às Sr<sup>as</sup> Maria Aparecida de Almeida Bropp e Lizete Maria Torres.

## RESUMO

**Introdução:** A susceptibilidade à Hipertermia Maligna é uma condição farmacogenética, subclínica e hereditária, potencialmente fatal se o indivíduo for exposto aos agentes halogenados e succinilcolina. Por ser uma doença familiar é de suma importância a investigação e orientação adequadas de todos os pacientes com reação adversa em anestesia e dos familiares destes.

**Objetivos:** 1. Investigar os casos suspeitos de Hipertermia Maligna Anestésica e indivíduos com história familiar de Hipertermia Maligna, atendidos pelo Programa de Hipertermia Maligna do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina; 2. Classificar clinicamente as crises documentadas; 3. Classificar as famílias quanto ao grau de risco.

**Métodos:** Estudo observacional de uma série de casos, esporádicos ou familiares, investigados e orientados pelo Programa de HM-HU-UFSC de janeiro de 1993 a janeiro de 2005. Foram realizados estudo familiar e heredograma. Para a avaliação clínica das crises de Hipertermia Maligna foi aplicada a escada clínica de Larach e cols. As famílias estudadas foram classificadas quanto ao grau de risco, segundo Bachand e cols.

**Resultados e discussão:** Foram estudadas 19 famílias. Foram submetidos à biópsia muscular com teste de contratura *in vitro* 49 indivíduos de 16 destas 19 famílias, sendo 29 (59,18%) com resultado positivo e 20 (40,81%) com resultado negativo, incluídos quatro probandos. Dos indivíduos com resultado positivo 4 eram probandos. Foram estabelecidos 25 diagnósticos pré-sintomáticos por biópsia muscular com teste de contratura *in vitro* positivo e mais 3 por pesquisa de mutação. Para apenas 6 dos probandos foi aplicada a escala de Larach e cols, com pontuação que variou de 18 a 65. Pela classificação de risco para famílias, 12 das 19 estudadas são de alto risco, e 5 delas tiveram o risco reduzido para igual ao da população em geral.

**Conclusões:** 1. Foi observada alta frequência de diagnóstico e susceptibilidade a Hipertermia Maligna nos indivíduos estudados. 2. Houve boa correlação entre a pontuação da escala clínica para avaliação de crises de Hipertermia Maligna e o desfecho. 3. A classificação das famílias quanto ao grau de risco permitiu identificar aquelas que necessitam de cuidados específicos relacionados a Hipertermia Maligna durante a anestesia.

**Palavras-chave:** Hipertermia maligna, Doença farmacogenética

## ABSTRACT

**Introduction:** The susceptibility to Malignant Hyperthermia is a hereditary pharmacogenetic condition, potentially fatal after exposition to halogenated inhalation and succinylcholine. The investigation and orientation of at risk families are of the most importance.

**Objectives:** 1. To investigate at risk patients of Malignant Hyperthermia and individuals that belongs to a family with suspicion of this condition at the Program of Malignant Hyperthermia of the University Hospital of the Universidade Federal de Santa Catarina (HM-HU-UFSC). 2. To identify the type of the MH reactions in selected patients. 3. To identify the individuals at risk in selected families.

**Methods:** Observational study of sporadic or familial cases investigated and oriented by the HM-HU-UFSC Program from January 1993 to January 2005. The pedigree and the clinical familial study were performed. The crises were analysed using one Clinical Scale and the MH families were classified according to the clinical level of risk.

**Results and Discussion:** It was considered as a proband the first individual interviewed in a family. Nineteen families were studied. Forty nine individuals from 16 families were submitted to in vitro contracture tests (IVCT). Twenty nine individuals (59, 18%) were positive and 20 individuals (40,81%) were negative, including 4 probands. Twenty five individuals had a pre symptomatic diagnosis with IVCT and 3 patients had the mutation confirmed by the DNA screening mutation analysis. Only for 6 of the probands the Clinical Scale was applied and the punctuation obtained varied from 18 to 65. From the 19 families studied, 12 families were classified as a high risk and 5 families had the same risk of the general population.

**Conclusion:** The study of 19 families with suspicion of Malignant Hyperthermia demonstrated a positive diagnosis in 12 families, the majority of them. There was a good correlation of the Clinical Scale among the 6 patients with the registered crises. The classification from the level of risk allowed the selection of families that need special care in anesthetics.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AME	Atrofia Muscular Espinhal
ATP	Adenosina Trifosfato
CC	Centro Cirúrgico
CCD	Doença do <i>Central Core</i>
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CPK	Creatinofosfoquinase
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ETCO <sub>2</sub>	Concentração Expirada de Gás Carbônico
FAM	Família
HM	Hipertermia Maligna
HME	Hipertermia Maligna Equivocado
HMN	Negativo para Hipertermia Maligna
HMS	Susceptível à Hipertermia Maligna
ORL	Otorrinolaringologia
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Arterial de Gás Carbônico
PETCO <sub>2</sub>	Concentração Expirada de Gás Carbônico
SBA	Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Sch	Succinilcolina
SNM	Síndrome Neuroléptica Maligna
SRPA	Sala de Recuperação Pós-Anestésica
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

# SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
1.1 Fisiopatologia .....	10
1.2 Epidemiologia.....	11
1.3 Agentes Desencadeadores .....	12
1.4 Genética .....	13
1.5 Apresentações Clínicas.....	14
1.5.1 Forma Fulminante .....	16
1.5.2 Forma Frustra ou Abortiva .....	17
1.5.3 Espasmo ou Rigidez de Masseter .....	18
1.5.4 Formas Atípicas.....	18
1.5.4.1 Relacionadas à Anestesia .....	18
1.6 Tratamento.....	20
1.7 Doenças Associadas .....	22
1.7.1 Doença do <i>Central Core</i> .....	22
1.7.2 Síndrome de King Denborough.....	23
1.7.3 Síndrome Neuroléptica Maligna.....	23
1.7.4 Choque Térmico/Rabdomiólise Induzida por Exercício .....	25
1.7.5 Síndrome HM – Símile em Adolescentes Masculinos com <i>Diabetes Mellitus</i> Complicada com Rabdomiólise.....	26
1.8 Diagnóstico da Susceptibilidade.....	27
1.9 Histórico do Programa de Hipertermia Maligna do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (Programa HM-HU).....	28
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	29
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	30
3.1 Comitê de Ética .....	30



3.2 Método.....	30
3.3 Local do Estudo.....	30
3.4 População do Estudo e Critérios de Inclusão e Exclusão.....	30
3.5 Fontes de Encaminhamento dos Pacientes.....	31
3.6 Biópsia Muscular e Teste de Contratura <i>in vitro</i> .....	31
3.7 Procedimentos.....	32
3.7.1 Primeira Consulta.....	32
3.7.2 Segunda Consulta.....	32
3.8 Estudo Genético.....	32
3.9 Diagnóstico Clínico das Crises.....	32
3.10 Escala de Bachand.....	33
3.11 Banco de Dados.....	33
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
4.1 Classificação das Famílias de acordo com a Escala de Bachand e cols.....	50
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>66</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>67</b>
<b>NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXOS</b>	
<b>Anexo 1:</b> Aprovação do Comitê de Ética.....	81
<b>Anexo 2:</b> Declaração de Consulta.....	83
<b>Anexo 3:</b> Orientações.....	84
<b>Anexo 4:</b> Escala de Larach e cols.....	85
<b>Anexo 5:</b> Escala de Bachand e cols.....	86
<b>Anexo 6</b> Heredograma.....	87
<b>Anexo 7:</b> Relatório Simplificado.....	107

# 1 INTRODUÇÃO

Hipertermia Maligna é a denominação de uma rara miopatia subclínica, farmacogenética<sup>1</sup>, na qual, à exposição aos agentes halogenados e à succinilcolina, ocorre um aumento da concentração intracelular de cálcio livre no citoplasma das células musculares esqueléticas<sup>2</sup>, traduzindo-se clinicamente por hipermetabolismo e rabdomiólise<sup>3,4,5</sup>, que, sem tratamento, progride para a morte, justificando-se assim o adjetivo maligna<sup>6</sup>.

Várias referências a episódios de febre durante anestesia podem ser encontradas, mas a primeira descrição da síndrome, descrevendo o quadro clínico, sua relação com anestesia e o caráter hereditário com padrão autossômico dominante, foi realizada por Denborough e Lovell em uma carta ao editor do Lancet em 1960<sup>7</sup>.

## 1.1 Fisiopatologia

A precipitação de uma reação pelos agentes desencadeantes é atribuída a um súbito e sustentado aumento da concentração intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  na musculatura esquelética, a qual abrange uma grande porcentagem do tecido metabólico disponível<sup>8</sup>.

Durante a fase de acoplamento excitação-contração, a despolarização do sarcolema e suas invaginações (túbulos transversais) resulta em uma rápida liberação do cálcio a partir do retículo sarcoplasmático. Na Hipertermia Maligna, o controle dessa liberação está alterado<sup>8</sup>.

Mutações em duas proteínas-chaves do acoplamento excitação-contração, o canal de liberação do cálcio no retículo sarcoplasmático, também denominado receptor da rianodina ( $\text{RyR}_1$ ), e a  $\alpha_1$  - subunidade do receptor da dihidropiridina (DHPR, L-type  $\text{Ca}^{2+}$ ) foram identificados nos indivíduos com susceptibilidade à Hipertermia Maligna<sup>9</sup>. Essas proteínas alteradas causam uma resposta anormal aos agentes anestésicos<sup>10</sup>.

Evidências científicas concretas sugerem que a Hipertermia Maligna é causada por uma concentração mioplásmica de  $\text{Ca}^{2+}$  cronicamente elevada<sup>10</sup>. Nos indivíduos susceptíveis, a liberação do  $\text{Ca}^{2+}$  está aumentada em resposta a muitos estímulos, inclusive a despolarização, que é o estímulo fisiológico à liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. Esses efeitos podem resultar em uma tendência generalizada à ativação do receptor da

rianodina, causada pelas mutações<sup>9</sup>, o que está de acordo com os resultados da pesquisa *in vitro* com retículo sarcoplasmático humano de pacientes susceptíveis à Hipertermia Maligna e que sugere que, nestes, o receptor da rianodina está em repouso, num estado mais aberto que na musculatura normal<sup>11</sup>.

O aumento do cálcio no mioplasma induz a contratura muscular e ativa a glicogenólise, glicólise muscular e o metabolismo celular, resultando em calor e excesso da produção de lactato. Essa resposta hipermetabólica pode levar à depleção do ATP, glicogênio e oxigênio, produção de excesso de ácido láctico e CO<sub>2</sub> e, por último, ao desequilíbrio entre o balanço iônico intra e extra celular com conseqüente lesão da célula muscular<sup>12</sup>, acarretando aumento de creatinofosfoquinase (CPK) e potássio (K), arritmias cardíacas, mioglobínúria e insuficiência renal<sup>2</sup>.

## 1.2 Epidemiologia

Alguns fatores devem ser considerados ao se tratar da epidemiologia da Hipertermia Maligna:

- a) Ausência de uma apresentação única, específica da Hipertermia Maligna<sup>6</sup>, que permita diagnosticá-la por critérios clínicos<sup>13</sup>, mesmo considerando o avanço com a escala clínica proposta por Larach e cols<sup>14</sup>. Muitas reações, clinicamente classificadas como Hipertermia Maligna, posteriormente, pelo teste de contratura *in vitro*, não são confirmadas<sup>15,16</sup>.
- b) Expressividade variável da Hipertermia Maligna<sup>17-19</sup>, com seu amplo espectro, desde as formas denominadas abortivas ou frustras<sup>20</sup> até as formas atípicas, apenas com rabdomiólise perioperatória<sup>21-23</sup>.
- c) Penetrância incompleta<sup>17</sup>, na qual o indivíduo tem o genótipo, mas não o expressa. São citados casos de até 18 exposições antes do indivíduo apresentar manifestações definidas como Hipertermia Maligna<sup>24</sup>. O que se considera penetrância incompleta o será até manifestar uma crise, quando passa a ser expressividade variável, qualquer que seja a gravidade da expressão.
- d) Dificuldade em determinar as prevalências dos genes causais da Hipertermia Maligna em distintas populações geográficas<sup>25</sup>.

- e) Poucos estudos relatam o numerador e o denominador utilizados para o cálculo da incidência de Hipertermia Maligna. Na clínica, a incidência é melhor descrita pelo relato de episódios de Hipertermia Maligna por anestésias<sup>26</sup>. Os números frequentemente citados são: 1 caso de Hipertermia Maligna para 15.000 crianças e 1 caso para cada 50.000 adultos submetidos à anestesia nos EUA e Europa<sup>5,27,28</sup>, referindo-se esses autores ao mesmo trabalho de revisão estatística<sup>17</sup>.

No Brasil, não existem estudos epidemiológicos sobre Hipertermia Maligna. Em 1992, foram publicados os dados de um questionário distribuído aos sócios da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA). Foram relatados, até o ano de 1989, 49 casos não confirmados de Hipertermia Maligna<sup>29</sup>. Em 2003, a SBA, através do Comitê de Hipertermia Maligna, elaborou um questionário semelhante, mas os dados obtidos ainda não foram publicados.

A crise ocorre mais frequentemente em crianças, adolescentes e adultos jovens, predominantemente do sexo masculino<sup>17</sup>. Porém, é importante salientar que o caráter de susceptibilidade nos familiares investigados apresenta distribuição igual entre os sexos<sup>30</sup>. Embora a maior parte dos pacientes seja de origem caucasiana<sup>31</sup>, a Hipertermia Maligna já foi descrita em negros<sup>32-34</sup>, Maoris<sup>35</sup> índios americanos<sup>36</sup>, indivíduos do povo Hmong do Laos<sup>37</sup>, japoneses<sup>38</sup>, sugerindo que não há nenhuma raça imune à Hipertermia Maligna<sup>31</sup>.

### 1.3 Agentes Desencadeadores

Todos os agentes halogenados são desencadeadores da crise de Hipertermia Maligna: halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano<sup>1</sup>. No modelo porcino tanto *in vitro* com *in vivo*, os novos agentes desencadeiam a crise mais tardiamente<sup>39</sup>. Dos bloqueadores neuromusculares, os despolarizantes são implicados em acelerar a crise e, contrariamente ao afirmado<sup>1</sup>, há na literatura relatos de crise de Hipertermia Maligna desencadeada exclusivamente por succinilcolina e confirmado por teste de contratura *in vitro*<sup>40,41</sup>.

## 1.4 Genética

A heterogeneidade genética (alélica e de locus) da Hipertermia Maligna há muito vem sendo descrita<sup>42,43</sup>. Foram identificados dois genes para a Hipertermia Maligna e quatro foram mapeados, mas ainda não identificados<sup>26</sup>. O locus primário da Hipertermia Maligna (MHS1) é o receptor da rianodina (RyR<sub>1</sub>), o canal de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático (MIM 1809010; 19q13.1)<sup>44</sup>.

Mais de 60 mutações são descritas apenas para esse locus no homem<sup>45</sup>, que respondem por 50-70% de todos os casos<sup>26</sup>.

Vários outros loci para Hipertermia Maligna têm sido mapeados: HMS2 (MIM 154275; 17q11.2-q24), MHS3 (MIM 154276; 7q21-q22), MHS4 (MIM 600476; 3q13.1), MHS6 (MIM 60188; 5p) e MHS5 (MIM 114208; 1q-32)<sup>44</sup>. Para o locus MHS5 foi identificada a mutação do gene CACNA1S. Portanto, apenas os loci MHS1 e MHS5 têm seus genes identificados<sup>26</sup>.

A complexidade genética da Hipertermia Maligna inclui ainda a ação de genes modificadores, interagindo com os genes causadores da Hipertermia Maligna e influenciando o fenótipo,<sup>46,47</sup> e também a ocorrência de dois genes, independentes, causadores de Hipertermia Maligna, em uma mesma família<sup>28</sup>.

Apesar da similaridade entre o modelo porcino e o humano da Hipertermia Maligna, o modo de transmissão no homem não é tão simples como é no porco, com uma única substituição T por C1843 no cromossoma 6<sup>48</sup>. Estudos baseados em famílias numerosas sugerem três modelos de herança: autossômica dominante<sup>7,17</sup>, autossômica recessiva (ou poligênica)<sup>49</sup> e esporádica<sup>50,51</sup>.

Em uma série de 79 famílias suecas estudadas, em oito delas com filhos positivos, ambos os pais apresentaram teste de contratura negativo e, com a não paternidade afastada, esses resultados são sugestivos de uma herança recessiva ou poligênica, mutação nova e antecipação<sup>49</sup>. Mais recentemente, foram descritos dois casos em que os probandos e suas mães são positivos ao teste de contratura *in vitro*, mas não os avós. Foi realizada análise molecular, conforme as orientações do Grupo Europeu<sup>52</sup>, e identificadas mutações causais de Hipertermia Maligna nos probandos e mães e, igualmente, não nos avós. A não-paternidade foi descartada por análise de haplótipos<sup>51</sup>. Os achados genéticos nessas famílias demonstram a

relevância clínica das formas esporádicas de Hipertermia Maligna e as implicações advindas, inclusive de ordem médico-legal.

A Hipertermia Maligna apresenta penetrância incompleta,<sup>17,27,28</sup> que é traduzida pelo não desencadeamento da crise quando um susceptível é exposto aos agentes halogenados e à succinilcolina, ou seja, tem o genótipo apropriado, mas não o expressa.

A expressividade variável (diferentes fenótipos para um mesmo genótipo) traduz-se pelas diferentes apresentações clínicas<sup>18</sup>.

A heterogeneidade genética, alélica e de locus, entre outros fatores como os epigenéticos, pode ser apontada como uma das razões dessa variabilidade clínica.

## 1.5 Apresentações Clínicas

A dificuldade maior de caracterizar o quadro clínico reside no fato de que, mesmo à luz dos conhecimentos atuais, não há “uma apresentação clínica que seja específica para a Hipertermia Maligna”<sup>6</sup>.

Como a Hipertermia Maligna é, em última análise, uma alteração do metabolismo intracelular do cálcio da célula muscular esquelética, conhecer melhor o mecanismo patogênético e os sinais resultantes<sup>2</sup> poderá ser útil na avaliação do quadro clínico.

Os agentes desencadeantes levam a um aumento da concentração livre de cálcio mioplasmático, o que induz à contratatura do masseter e também de outros músculos, ativando a glicogenólise e o metabolismo celular, resultando em calor e excesso de ácido láctico e rabdomiólise.

O hipermetabolismo, por sua vez, traduz-se clinicamente por taquicardia, acidose, depleção de ATP, hipercapnia, hipoxemia e produção de calor; a rabdomiólise, por elevação de CPK e potássio, arritmias cardíacas, mioglobinúria e insuficiência renal<sup>2</sup>. Para alguns autores<sup>3</sup>, a verdadeira hipertermia pode ser definida por: hipermetabolismo mantido e significativo (manifestado por aumento do consumo de oxigênio e da produção de CO<sub>2</sub>); anormalidade na bioquímica da musculatura esquelética, ocasionando destruição muscular (rabdomiólise) e, um componente hereditário.

É importante observar que o hipermetabolismo muscular esquelético nem sempre é acompanhado por contratura, pois o limiar para o cálcio induzir hipermetabolismo é mais baixo que o limiar para induzir contratura<sup>5</sup>.

Os sinais clínicos e biológicos, resultantes das alterações do metabolismo intracelular de cálcio, foram agrupados, didaticamente, em precoces e tardios<sup>1</sup>, porém, na clínica, eles não ocorrem de forma ordenada e as diferentes apresentações podem encontrar explicação na genética.

Ao comparar mutações genéticas e apresentação clínica, Fletcher<sup>24</sup> encontrou respostas relativamente fracas (apenas rigidez de masseter) em dois pacientes com a mutação do gene RyR<sub>1</sub> C1840-T. Um dos pacientes, inclusive, já havia sido submetido a 18 anestésias sem intercorrências. Como citado anteriormente, também pode ser demonstrado, *in vitro*, que no teste de contratura os resultados eram diferentes para as diferentes mutações do receptor da rianodina<sup>53</sup>.

Em outro trabalho, foi encontrado que, para as mutações do gene RyR<sub>1</sub> G 1021-A, C1840-T e G7300-A, concentrações mais baixas de halotano foram suficientes para atingir o limiar ao teste de contratura *in vitro* para pacientes que apresentaram a mutação C487-T. Todavia, estudos adicionais são necessários para saber qual a relevância clínica dessas observações<sup>54</sup>.

Os fatores epigenéticos na modulação da resposta clínica também devem ser considerados. Dentre estes, destacam-se dose ou duração da exposição aos agentes desencadeantes<sup>18</sup>, presença ou não de hipotermia<sup>55</sup>.

Com relação à temperatura, uma pesquisa elaborada para determinar o grau de atenuação de uma crise induzida por halotano e succinilcolina em porcos susceptíveis demonstrou que a hipotermia leve dificultava o desencadeamento e reduzia a progressão, enquanto que a moderada praticamente prevenia a crise<sup>55</sup>.

Em outro estudo<sup>12</sup> com teste de contratura *in vitro* ao halotano e cafeína de músculo com a mutação porcina Arg 615 Cys, ficou evidenciado o aumento da sensibilidade quando o mesmo era exposto à substância PCBs (bifenil policlorinados), em concentrações consideradas seguras, encontradas normalmente em alimentos e água potável. Os bifenilpoliclorinados e a dioxina, conhecida como agente laranja, têm propriedades químicas semelhantes aos halogenados; se podem influenciar a penetrância fenotípica do receptor de mutações da rianodina em humanos, é uma questão a ser respondida<sup>12</sup>.

Em um trabalho experimental com porcos susceptíveis, verificou-se uma diferença, estatisticamente significativa, no tempo para desencadear uma crise com os três diferentes agentes utilizados (halotano, isoflurano, desflurano). A exposição ao halotano resultou em um início muito mais rápido da crise de Hipertermia Maligna do que com os outros dois agentes<sup>39</sup>.

A diminuição progressiva do uso da succinilcolina também foi considerado como um dos fatores contribuintes para o desencadear mais tardio de uma crise de Hipertermia Maligna<sup>1,56</sup>.

Diante dessa variabilidade clínica, algumas propostas para classificar a Hipertermia Maligna foram exibidas. A de Ranclev Twetman<sup>16</sup> destaca-se pela forma didática, apresentando a Hipertermia Maligna em quatro formas: forma fulminante; frustra; espasmo de masseter; e formas atípicas, sendo que estas, segundo Denborough<sup>57</sup>, ainda podem ser divididas em anestésicas e não – anestésicas.

### **1.5.1 Forma Fulminante**

É a forma clássica, com clara evidência de hipermetabolismo e atividade muscular anormal e de risco à vida: taquicardia, arritmias, hipercarbia, acidose, rigidez e febre<sup>19,58</sup>.

Na forma fulminante, a evolução da fase de sinais precoces (como espasmo de masseter, taquicardia inexplicada, taquipnéia, aumento da ETCO<sub>2</sub> e rigidez localizada) para o aparecimento de arritmias, acidose mista, elevação maior da ETCO<sub>2</sub>, rigidez generalizada, é extremamente rápida. O aumento da temperatura corporal é um indicador relativamente tardio da resposta metabólica e, por essa razão, nem sempre presente<sup>1,5,6</sup>.

O tratamento está descrito detalhadamente<sup>1</sup> e deve incluir o encaminhamento de paciente e familiares para investigação diagnóstica. Educação continuada, melhor monitorização e maior disponibilidade de dantrolene são fatores preponderantes na diminuição da ocorrência da forma fulminante.



### 1.5.2 Forma Frustra ou Abortiva

É um quadro menos óbvio; um ou mais sinais da forma fulminante estão ausentes ou atenuados<sup>58</sup>. Como os anestesiologistas estão mais atentos para o diagnóstico, o reconhecimento de um aumento da ETCO<sub>2</sub> assim como outros sinais precoces (taquicardia inexplicada, espasmo de masseter, rigidez localizada) e a retirada dos agentes halogenados podem interromper a crise<sup>1,57,59</sup>.

Fatores como concentração do anestésico utilizado e tempo de exposição aliados aos diferentes graus de susceptibilidade podem explicar as diferentes apresentações clínicas<sup>18,56,57</sup>.

Casos frustrados apresentam grande dificuldade diagnóstica e de definição de susceptibilidade<sup>59</sup> principalmente pela falta de dados sobre alterações no pós-operatório, tais como CPK e mioglobínúria<sup>13,40,60</sup>.

Há quem conteste a distinção tradicionalmente feita entre forma frustra e fulminante da Hipertermia Maligna em virtude da detecção precoce de sinais como o aumento da ETCO<sub>2</sub>. Segundo Ording\* a maioria dos episódios deva ser rotulada como possível Hipertermia Maligna. Porém, na prática, essa conduta ainda não é adotada e como a Hipertermia Maligna não é uma doença de notificação compulsória, também no Brasil, o relato desses casos suspeitos permanece informal e um número significativo de reações é omitido mesmo em países que contam com registro de Hipertermia Maligna<sup>59</sup>. Portanto, torna-se necessária a instituição de uma conduta frente a esses casos suspeitos, como já é preconizado para os casos de rigidez de masseter<sup>1,5,58</sup>. A avaliação criteriosa, por pelo menos 24 horas, com exames laboratoriais seriados e, (CPK, mioglobina, eletrólitos, gasimetrias) posterior encaminhamento para biópsia com teste de contratura, permite o diagnóstico de susceptibilidade à Hipertermia Maligna em casos com manifestações atenuadas e evolução favorável pelo diagnóstico precoce<sup>62</sup>.

É de fundamental importância ressaltar que para esses casos denominados frustrados, mesmo que seja considerada pequena a probabilidade de Hipertermia Maligna, há indicação para o uso de dantrolene, visto que o risco da administração é mínimo comparado com as consequências do desenvolvimento progressivo de uma crise de Hipertermia Maligna<sup>63-65</sup>.

---

\* Ording H (Department of Anaesthesiology, Vejle Sygehus, Southern Danish University, DK-7100 Vejle Denmark. Epidemiology of mH: Which patients? Which countries? Why these?. Apresentado ao 13<sup>th</sup> World Congress of Anaesthesiologists, Paris; 2004.

### 1.5.3 Espasmo ou Rigidez de Masseter

Pode ser considerado, potencialmente, como o primeiro indicador de uma crise de Hipertermia Maligna<sup>1,3</sup>, mesmo na ausência de história familiar. Também denominado rigidez de masseter, pode ser definido como o relaxamento incompleto da musculatura da mandíbula, após 1 minuto do uso da dose adequada de succinilcolina ( $1-2 \text{ mg/kg}^{-1}$ )<sup>3</sup>, e interferindo na intubação. Apesar dessa definição, a avaliação de espasmo de masseter é subjetiva e, como tal, pode gerar controvérsia.

Uma importante contribuição sobre o tema foi o trabalho realizado com 70 pacientes, de 2 a 15 anos, encaminhados para biópsia, com evidência de rigidez de masseter, dos quais 59% (41 de 70 pacientes) mostraram resultado positivo ao teste de contratura ao halotano e cafeína<sup>66</sup>. Justifica-se, por conseguinte, a suspensão das drogas desencadeadoras e o início do tratamento com dantrolene<sup>58,65</sup>.

Em caso de urgência, a conduta indicada é continuar a anestesia sem halogenados, incrementar a monitorização (capnografia, temperatura central) e aumentar a vigilância. Em ambas as situações, quer a cirurgia tenha sido suspensa ou continuada, deve-se solicitar exames complementares seriados como gasometria, CPK e encaminhar os pacientes para realizar biópsia com teste de contratura muscular<sup>1,3,63,66</sup>.

### 1.5.4 Formas Atípicas

As formas atípicas constituem-se num desafio diagnóstico e podem apresentar-se relacionadas ou não à anestesia<sup>3,20,57,67</sup>.

#### 1.5.4.1 Relacionadas à Anestesia

Rabdomiólise perioperatória grave, paciente anestesiado por 9 horas com isoflurano, sem alterações significativas da  $\text{ETCO}_2$  (29 a 36 mmHg) ou de temperatura (36,3 a 37,4). Os níveis de CPK no 1º dia foram de 384.000 e a mioglobulinemia, 55.000. Evolução sem insuficiência renal e biópsia positiva para Hipertermia Maligna, três meses após o episódio<sup>21</sup>.

Rabdomiólise maciça após anestesia com isoflurano, evidenciada no 3º dia de pós-operatório com CPK de >250.000. Biópsia muscular positiva após 4 meses do episódio<sup>22</sup>.

Rabdomiólise pós-operatória (anestesia com isoflurano) detectada após a alta do paciente, no 3º dia de pós-operatório com creatinina de 7,8 mg/dl, evoluiu sem diálise. Biópsia positiva 4 meses após episódio<sup>23</sup>.

Início tardio do quadro com halogenado e succinilcolina, em um caso aproximadamente 100 minutos após início do isoflurano<sup>37</sup>, (coincidindo com a reversão do bloqueio neuromuscular), e em outro, 7 horas após o início do procedimento com desflurano<sup>34</sup>.

Recorrência tardia: após o tratamento com sucesso de uma crise de Hipertermia Maligna, o paciente permaneceu internado na Unidade de Tratamento Intensivo e cerca de dezoito horas depois foi extubado. Apresentou, então, tremores generalizados, taquicardia, taquipnéia, rápido aumento de temperatura, queda de saturação, o que foi interpretado como recrudescência do quadro. Tratado com dantrolene, a melhora foi imediata, embora a temperatura tenha permanecido superior a 37,5°C por mais de 6h. A importância do caso reside no fato de que uma apresentação atípica não pode ser descartada, servindo de alerta e reiterando a necessidade de internação na Unidade de Tratamento Intensivo por 24-48 horas<sup>68</sup>.

Exposição ao isoflurano e succinilcolina sem reação detectável em paciente com biópsia positiva prévia. Após tentativa de suicídio, na emergência, ainda alerta e orientado, paciente negou história pessoal e familiar de problemas relacionados à anestesia. Para ser transferido para um centro de cirurgia cardiotorácica, optou-se por intubação em seqüência rápida com alentanil, propofol e succinilcolina, sem intercorrências. Duas horas após a intubação, iniciou-se a cirurgia, com a utilização de isoflurano, a qual transcorreu normalmente. No dia seguinte, ao exame do prontuário antigo, foi descoberto que o próprio paciente e sete outros membros da família tinham biópsia positiva, o que torna muito pouco provável a hipótese de diagnóstico incorreto<sup>69</sup>.

Hipotensão como primeiro sinal de Hipertermia Maligna. Após 3 horas de estabilidade hemodinâmica, paciente anestesiado com isoflurano para reimplante de antebraço apresentou hipotensão durante 45 minutos, requerendo doses incrementais de metaraminol. Durante esse tempo, FC e ETO<sub>2</sub> foram aumentando gradativamente, até atingirem 150 bpm e 94 mm Hg, respectivamente. O diagnóstico foi feito, o dantrolene iniciado, a cirurgia completada e o

paciente recuperado. Posteriormente, a susceptibilidade foi confirmada por biópsia muscular com teste de contratura positivo *in vitro*<sup>70</sup>.

A febre pós-operatória isoladamente não é indicativa de Hipertermia Maligna, entretanto, esta só poderá ser excluída se existirem registros adequados de ETCO<sub>2</sub>, frequência cardíaca e respiratória<sup>71</sup>. Informações adicionais importantes são a presença de imobilidade prolongada por alteração muscular e urina escura ou avermelhada<sup>40,60,61</sup>.

## 1.6 Tratamento

A despeito do progresso do diagnóstico precoce da crise, pela capnografia, e do tratamento, pelo dantrolene, toda crise de Hipertermia Maligna é potencialmente fatal. Independentemente das considerações sobre heterogeneidade genética e fatores epigenéticos, como temperatura corporal inicial<sup>55</sup>, da dose do agente administrado e do tempo de administração, as razões que aumentam o risco da Hipertermia Maligna são a raridade da crise, encontrada, estatisticamente, menos que uma vez na vida de cada anestesologista<sup>1</sup>, e o preparo, nem sempre adequado, de cada anestesologista para o tratamento de uma emergência médica de tal porte. Um aspecto de fundamental importância a ser enfatizado é que o risco da administração de dantrolene é mínimo, se comparado ao desenvolvimento progressivo de uma crise de Hipertermia Maligna<sup>63</sup>. Justifica-se, assim, o início do tratamento apenas pela análise do conjunto de sinais clínicos<sup>64</sup>.

Mesmo para os casos não fulminantes, apenas com espasmo de masseter, o dantrolene deve ser iniciado imediatamente, bem como as demais medidas do tratamento instituídas<sup>58,65</sup>. Nos casos de estados infecciosos e cirurgia, pela dificuldade em distinguir clinicamente sepsis de uma crise de Hipertermia Maligna e considerando-se a gravidade da progressão desta síndrome, recomenda-se o início do dantrolene nos casos suspeitos<sup>72</sup>.

O dantrolene é o único agente disponível na clínica para o tratamento específico da Hipertermia Maligna<sup>64</sup>. Foi originalmente sintetizado por Snyder e cols em 1967<sup>73</sup>. Inicialmente, foi utilizado para tratamento da crise de Hipertermia Maligna porcina<sup>74</sup>. O primeiro caso publicado do uso de dantrolene no tratamento de uma crise de Hipertermia Maligna no homem é de 1979<sup>75</sup>. Após um estudo multicêntrico norte-americano, realizado entre setembro de 1977 e maio de 1979 e envolvendo 65 hospitais, no qual foram avaliadas a

segurança e a eficácia do dantrolene nas crises de Hipertermia Maligna em humanos, o dantrolene foi introduzido no tratamento clínico da mesma<sup>76</sup>. É um derivado hidantoínico, altamente lipossolúvel e pouco hidrossolúvel. Bloqueia a contração muscular em 75%, porém, a despeito da dose, a paralisia total não pode ser obtida. A concentração plasmática terapêutica permanece estável por aproximadamente 5 horas após a administração. A meia-vida de eliminação estimada é de 12 horas e, para crianças, de 10 horas<sup>64</sup>.

Embora ainda não sejam conhecidos os exatos mecanismos de ação do dantrolene, foram descritos dois sítios de ação para o mesmo: um micromolar, de baixa afinidade, associado ao fechamento do canal e relacionado ao relaxamento muscular gerado pela droga, e outro, nanomolar e de alta afinidade, que abre o canal em resposta a doses decrescentes de dantrolene<sup>77</sup>. Contudo, a transposição desses dados de pesquisa experimental para explicar o recrudescimento da crise em pacientes tratados inadequadamente com baixas doses de dantrolene ainda requer cautela<sup>63</sup>.

Mais recentemente, uma pesquisa, utilizando um análogo por fotoafinidade do dantrolene, conseguiu identificar a região N-terminal do receptor da rianodina RyR<sub>1</sub>, na isoforma da músculo-esquelético como a molécula-alvo do dantrolene, embora o preciso mecanismo de ação não tenha sido elucidado<sup>78</sup>.

Uma vez estabelecida a hipótese diagnóstica de Hipertermia Maligna, a suspensão dos agentes desencadeantes, a hiperventilação e a solicitação de ajuda são medidas imediatas. Os vaporizadores devem ser removidos do circuito<sup>79</sup>, porém, não há necessidade de trocar a máquina de anestesia, o que acarretaria perda de tempo valioso para as outras medidas<sup>63,79</sup>. A hiperventilação, com alto fluxo de oxigênio, para suprir a demanda metabólica aumentada merece atenção especial. Ao ocorrer a mudança de ventilação mecânica para manual, muitos anestesistas, apesar de pretenderem hiperventilar, não atingiram esse objetivo numa simulação de um evento clínico de Hipertermia Maligna<sup>80</sup>, merecendo ser salientado que, numa crise de Hipertermia Maligna, a hiperventilação pode ser realizada com vantagens pelo ventilador.

A anestesia será mantida com opióides, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares, adespolarizantes, de acordo com as necessidades do paciente<sup>1,26,79</sup>. A cirurgia deve ser concluída tão breve quanto possível<sup>80</sup>. O prognóstico é influenciado significativamente pelo tempo entre o início dos sintomas e a administração de dantrolene. Este deverá ser diluído em água, não podendo ser utilizado soro fisiológico ou solução de Ringer. A diluição será mais facilmente obtida com a água aquecida a 40°C<sup>81</sup>. É importante ressaltar que o aumento da

temperatura corporal na crise de Hipertermia Maligna é resultante do hipermetabolismo da musculatura esquelética, cujo tratamento específico é o dantrolene. Após o controle do hipermetabolismo, conseqüentemente a temperatura deverá cair<sup>82</sup>.

A dose inicial de 2,5mg/kg de peso deverá ser repetida a cada 10 minutos<sup>1</sup> até a normalização do hipermetabolismo e o desaparecimento dos sintomas (hipercapnia, rigidez muscular, hipertermia). Se a dose de 20mg/kg<sup>-1</sup> for ultrapassada, o diagnóstico de Hipertermia Maligna deve ser questionado<sup>79</sup>. A manutenção deverá ser feita com 1mg/kg a cada 6 horas, por 24-48 horas. Os efeitos colaterais da administração aguda são limitados: fraqueza muscular, flebite, insuficiência respiratória e desconforto gastrointestinal, além de tonturas e confusão mental. Também foi descrita atonia uterina pós-parto<sup>63,64</sup>. Embora ainda não tenha sido descrita em humanos, a interação de dantrolene com verapanil em suínos e cães induziu a taquiarritmias e a administração simultânea deve ser evitada<sup>63,64</sup>. As demais medidas suportivas não sofreram alteração e já foram adequadamente descritas<sup>1,5,64,79,80</sup>.

## 1.7 Doenças Associadas

Várias doenças são correlacionadas, correta ou incorretamente, com a Hipertermia Maligna<sup>67</sup>. As anormalidades músculo-esqueléticas tais como escoliose, hérnia ou estrabismo, que foram freqüentemente associadas com susceptibilidade à Hipertermia Maligna, sucumbiram à análise de mais de 2.500 pacientes testados para a Hipertermia Maligna<sup>6</sup>.

Até que as dúvidas sejam dissipadas, sugerir a associação entre Hipertermia Maligna com as doenças citadas abaixo tem por objetivo alertar os anesthesiologistas para a possibilidade de uma crise de Hipertermia.

### 1.7.1 Doença do *Central Core*

A doença do *central core* (CCD) é uma rara miopatia congênita, que se caracteriza histologicamente por áreas bem demarcadas de ausência de mitocôndrias sem função oxidativa (cores), nas fibras do tipo I. O modo de transmissão é, habitualmente, autossômico dominante, com penetrância variável, ligada ao gene do receptor da rianodina, do

cromossoma 19<sup>2,57,83</sup>. A expressividade clínica, ou seja, o fenótipo, é extremamente variável<sup>84</sup>, podendo incluir hipotonia neonatal e retardo na aquisição de aptidões motoras. Fraqueza muscular de membros inferiores é queixa freqüente, mas como o curso da CCD é lento ou não progressivo, muitos pacientes só têm o diagnóstico realizado tardiamente<sup>85</sup>.

A relação entre CCD e Hipertermia Maligna, estabelecida por Denborough e cols<sup>57</sup> em 1973, vem sendo questionada<sup>6,85</sup>.

Em indivíduos de oito famílias com CCD, a pesquisa de 13 mutações do gene do receptor da rianodina, previamente associadas à Hipertermia Maligna, resultou negativa<sup>85</sup>. Por outro lado, classificar indivíduos com CCD como positivos para Hipertermia Maligna requer cautela, considerando-se que uma doença neuromuscular de base pode afetar os resultados do teste de contratura *in vitro*, cujos padrões foram estabelecidos para a população em geral, não afetada por doenças musculares<sup>86</sup>. Para efeito de definição genotípica e fenotípica, estudos adicionais são necessários. Para a anestesia, talvez, o mais prudente seja considerar a orientação de Denborough<sup>57</sup>, de tratar todos os pacientes com CCD como susceptíveis à Hipertermia Maligna.

### 1.7.2 Síndrome de King-Denborough

É uma miopatia, normalmente descrita em crianças principalmente do sexo masculino, com baixa estatura, criptorquidia, lordose lombar, cifose torácica e *pectus carinatum*. Todos os pacientes apresentam um *facies* característico, com fissuras palpebrais antimongolóides, orelhas com implantação baixa e micrognatia<sup>87-89</sup>. A inteligência, habitualmente, é normal<sup>89,90</sup>. O fenótipo é considerado similar ao da Síndrome de Noonan. Foi descrita também em pacientes do sexo feminino, que chegaram à idade fértil e engravidaram<sup>90,91</sup>. Todos os pacientes devem ser considerados susceptíveis à Hipertermia Maligna<sup>2,57,67,87,89-91</sup>.

### 1.7.3 Síndrome Neuroléptica Maligna

A Síndrome Neuroléptica Maligna é uma doença relativamente rara, mas potencialmente fatal, decorrente do uso de neurolépticos. Caracteriza-se por hipertermia,

sinais extrapiramidais, alteração do nível de consciência e disfunção autonômica, incluindo flutuação da pressão arterial, arritmias, dispnéia e incontinência<sup>92</sup>. O mecanismo patogênético não está completamente esclarecido<sup>93</sup>.

Embora citada como sendo de associação apenas coincidente, uma fisiopatologia comum à Síndrome Neuroléptica Maligna e à Hipertermia Maligna tem sido sugerida baseada em três aspectos<sup>92</sup>. São eles: similaridade clínica, incluindo hipertermia, rigidez e aumento da concentração de creatinofosfoquinase (CPK); o uso, com sucesso, do dantrolene sódico, um derivado hidantóinico com propriedades de relaxamento da musculatura esquelética, na terapêutica de ambas as síndromes e resultados anormais no teste de contratura *in vitro* ao halotano e cafeína, *padrão-ouro* no diagnóstico da Hipertermia Maligna também em pacientes com Síndrome Neuroléptica.

Dentre as diferenças entre a Síndrome Neuroléptica Maligna e a Hipertermia Maligna, podem ser citadas as drogas desencadeadoras (neurolépticos x halogenados e succinilcolina), duração da evolução (dias para a Síndrome Neuroléptica Maligna e horas para a crise de Hipertermia Maligna) e a ausência do caráter de hereditariedade para a Síndrome Neuroléptica Maligna<sup>1,79</sup>.

Embora resultados anormais ao teste de contratura *in vitro* tenham sido relatados, os resultados têm sido conflitantes, em virtude da aplicação de protocolos diferentes e pequeno número da amostra<sup>92</sup>.

Estudos genéticos para avaliar a predisposição genética têm como foco o sistema dopaminérgico central, especialmente o receptor D<sub>2</sub>. No entanto, até o momento, não há um marcador biológico definido para a susceptibilidade à Síndrome Neuroléptica Maligna, sendo necessários estudos com maior número de casos<sup>93</sup>.

Em 2002, foi proposta a hipótese de que a Síndrome Neuroléptica Maligna seria causada por um espectro de defeitos herdados nos genes responsáveis pelas proteínas regulatórias do metabolismo intracelular do cálcio. Dentro desse modelo, a Síndrome Neuroléptica Maligna poderia ser considerada como a forma neurogênica da Hipertermia Maligna<sup>95</sup>.

Pela literatura há, até o momento, apenas um caso publicado da ocorrência de Hipertermia Maligna e Síndrome Neuroléptica Maligna em um mesmo paciente<sup>96</sup>.



### 1.7.4 Choque Térmico/Rabdomiólise Induzida por Exercício

O Choque Térmico é uma emergência médica, caracterizado por alta temperatura corporal e estado mental alterado por falha do sistema termorregulatório<sup>97</sup>. Pode ser classificado como com ou sem relação com o exercício.

Choque Térmico sem relação com o exercício é o classicamente descrito, que ocorre com extremos de calor e umidade. Alguns são particularmente vulneráveis: idosos, pacientes com infecção de vias aéreas superiores, obesos, desidratados, com privação de sono, em uso de medicações como anticolinérgicos, betabloqueadores, diuréticos e drogas como álcool e anfetaminas<sup>67</sup>.

O Choque Térmico relacionado ao exercício acomete jovens previamente saudáveis, após exercício em clima quente e úmido. Já descrito pelos romanos em 24 a.C. Os sintomas incluem aumento da temperatura central, sintomas neurológicos (tonturas, cefaléia, delírium, convulsões, coma), náuseas e vômitos. Isquemia miocárdica pode ocorrer por hipovolemia, desidratação ou lesão direta ao miocárdio. Rabdomiólise, com conseqüentes hiperkalemia ou insuficiência renal aguda, pode ocorrer. Falência hepática e coagulação intravascular disseminada também são descritas<sup>97</sup>.

É relevante o caso de um paciente com história prévia de Hipertermia Maligna em anestesia com sevoflurano, tratado com dantrolene, da qual recuperou-se sem seqüelas. Oito meses após, num jogo de futebol, a uma temperatura ambiente de 26°C, apresentou fraqueza muscular, diaforese, convulsões, taquicardia e parada respiratória. A reanimação foi interrompida, sem sucesso, após uma hora. Amostras de DNA foram obtidas do paciente e familiares próximos. Foi identificada uma alteração no seqüenciamento do gene RyR1 no paciente e em seu pai<sup>98</sup>.

São encontrados vários relatos na literatura de pacientes que sofreram choque térmico e/ou rabdomiólise induzida por exercício com respostas positivas ao teste de contratura *in vitro*<sup>99-102</sup>.

Em um outro estudo, 12 pacientes, sem relação de parentesco, com rabdomiólise induzida por exercício foram submetidos à biópsia muscular com teste de contratura “*in vitro*”; dez deles mostraram resultado positivo (HMS) e um deles, equivocado (HME)<sup>103</sup>.

Na literatura brasileira, foi descrito um caso de óbito por rabdomiólise maciça por exercício; o paciente era um jovem, aparentemente saudável, submetido à prova de aptidão

física para ingresso em emprego. Uma irmã dele, em consulta com esta autora, recusou biópsia para si própria e não aceitou prosseguir na investigação familiar (dado não publicado).

Diante do exposto, em caso de Choque Térmico e/ou Rabdomiólise induzida por exercício, recomenda-se a investigação para Hipertermia Maligna<sup>6,57</sup>.

### **1.7.5 Síndrome HM - Símile em Adolescentes Masculinos com *Diabetes Mellitus* Complicada com Rabdomiólise**

Em 2003, foi descrita uma nova síndrome fatal, observada em adolescentes de sexo masculino apresentando coma hiperosmolar e hiperglicêmico, com acidose moderada a grave. O quadro foi complicado por febre, rabdomiólise e grave instabilidade cardiovascular após aplicação de insulina. Os pacientes eram em número de seis, sem diagnóstico prévio de *Diabetes Mellitus*, quatro negros e dois brancos, sendo que cinco deles eram obesos e com acantose nigricans. Os seis desenvolveram hipotensão após iniciado o uso de insulina, requerendo o uso de vasopressores. Em apenas um foi utilizada succinilcolina para intubação. Uro e hemocultura foram negativas nos seis. Todos apresentaram rabdomiólise. A etiologia da síndrome não foi esclarecida<sup>105</sup>.

Em 1996, já havia sido descrito um caso de Hipertermia Maligna em um paciente diabético, em cetoacidose, não-anestesiado e atribuído ao 4-cloro-m-cresol, preservativo presente na maioria das preparações comerciais de insulina<sup>106</sup>. Essa substância é utilizada em trabalhos experimentais para desencadear Hipertermia Maligna em porcos susceptíveis<sup>107</sup>. Tem sido apontada como um agente a ser utilizado com o halotano e a cafeína no teste de contratura *in vitro* e diversos estudos com esse objetivo foram conduzidos<sup>108</sup>.

Até que esses casos de Hipertermia Maligna em diabéticos sejam esclarecidos, a hipótese de Hipertermia Maligna em casos semelhantes deve ser considerada e o tratamento com dantrolene instituído<sup>105,106</sup>.

## 1.8 Diagnóstico da Susceptibilidade

O estudo da contratura muscular *in vitro*, em presença da cafeína<sup>111</sup> e do halotano<sup>112</sup>, permanece como o método mais confiável, o *padrão ouro*, para a definição fenotípica da susceptibilidade à Hipertermia Maligna<sup>2,5,6,12,26,59</sup>.

Nesse estudo, um fragmento de músculo, obtido por biópsia, é conectado a um transdutor que afere o grau de contração muscular; posteriormente, o músculo é exposto à dose única ou crescente de cafeína e halotano<sup>114,115</sup>.

Atualmente, são utilizados como referência dois protocolos básicos. O protocolo europeu<sup>114</sup>, que considera susceptíveis (HMS) os pacientes com resposta anormal às duas substâncias e equívocos (HME) aqueles que respondem de forma anormal a só uma delas. O protocolo norte-americano<sup>115</sup>, que considera susceptíveis os pacientes com resposta anormal a pelo menos uma das duas substâncias empregadas.

Os japoneses utilizam um método no qual as fibras musculares são desnudadas química ou mecanicamente; porém, os dados existentes ainda são insuficientes para permitir uma comparação entre esse método e os protocolos europeu e norte-americano<sup>113</sup>. As estimativas de sensibilidade e especificidade são semelhantes para os protocolos comumente utilizados. Para o protocolo europeu, a sensibilidade observada foi de 99% e a especificidade de 93,6%; para o norte-americano, a sensibilidade foi de 97% e a especificidade, de 78%<sup>117</sup>.

Os resultados falso-negativos são raros<sup>118-120</sup>. O teste de contratura *in vitro* apresenta um excelente valor preditivo negativo<sup>113,121</sup>, todavia, devido à baixa prevalência da Hipertermia Maligna, não é indicado como teste de *screening* para a população em geral<sup>117</sup>.

O ideal seria um teste não-invasivo, como o estudo molecular da susceptibilidade à Hipertermia Maligna, porém, levando-se em conta a heterogeneidade<sup>42,43,122</sup> e a complexidade genéticas, esse teste ainda não pode ser oferecido indiscriminadamente<sup>123</sup>. O Grupo Europeu de Hipertermia Maligna estabeleceu critérios para a análise molecular da Hipertermia Maligna<sup>52</sup>, posteriormente validados em outro estudo<sup>124</sup>.

Esses critérios incluem as recomendações de definir fenotipicamente o probando pelo teste de contratura *in vitro* e pesquisar as mutações conhecidas. Identificada uma mutação no probando, esta deverá ser pesquisada nos familiares; aqueles nos quais a mesma não foi identificada deverão realizar o teste de contratura *in vitro* para o diagnóstico de susceptibilidade.

O Grupo Norte-Americano (EUA e Canadá) publicou também os seus critérios para o estudo genético da Hipertermia Maligna<sup>125</sup>, os quais estão em consonância com os do Grupo Europeu<sup>52</sup>.

Em suma, o teste de contratura *in vitro*, utilizado nos últimos 30 anos, ainda permanece como o método para o diagnóstico definitivo de susceptibilidade<sup>2,5,26,59,113,126</sup> nos probandos. A discordância observada entre o fenótipo (pelo teste de contratura) e o genótipo é um fator que limita a confiança nos testes moleculares que, portanto, ainda não podem substituir a biópsia muscular<sup>126</sup>.

Vários outros testes têm sido propostos como métodos diagnósticos menos invasivos, alguns já abandonados pelo limitado valor<sup>127</sup>. Outros ainda estão em estudo, como espectroscopia por ressonância magnética<sup>128</sup>, testes com B-linfócitos<sup>129</sup> e testes metabólicos com injeção intra-muscular de cafeína<sup>130</sup>.

## **1.9 Histórico do Programa de Hipertermia Maligna do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (Programa HM-HU)**

O Programa teve início em janeiro de 1993 a partir do pedido de orientação por familiares de um indivíduo cuja cirurgia fora suspensa, por história familiar de óbito devido à Hipertermia Maligna. Esse programa foi desenvolvido com os seguintes objetivos:

Fornecer orientações padronizadas sobre Hipertermia Maligna, destacando o caráter hereditário e subclínico da doença, a necessidade de transmitir aos parentes (ascendentes, descendentes e colaterais) as informações sobre a gravidade da crise e de avisar aos médicos assistentes, quando sob tratamento.

Oferecer biópsia muscular com teste de contratura *in vitro* como *padrão ouro* do diagnóstico visando à definição fenotípica, e também para servir de base a futuros estudos epidemiológicos e de biologia molecular, quando isso fosse possível.

Otimizar o encaminhamento, via protocolo Tratamento Fora de Domicílio, do Sistema Único de Saúde para a realização de biópsia com teste de contratura *in vitro*.

## **2 OBJETIVOS**

1. Descrever, a partir dos probandos, a investigação de susceptibilidade à Hipertermia Maligna, nas famílias atendidas pelo Programa de Hipertermia Maligna do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.
2. Classificar as características das crises documentadas dos probandos das famílias estudadas, de acordo com a estimativa de probabilidades de acerto clínico da Hipertermia Maligna de Larach e cols<sup>14</sup>.
- 3 Classificar as famílias estudadas de acordo com a escala proposta por Bachand e cols<sup>131</sup>.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Comitê de Ética**

A realização deste trabalho foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob nº (Anexo 1).

### **3.2 Método**

Trata-se de um estudo observacional descritivo de uma série de casos, esporádicos ou familiares.

### **3.3 Local do Estudo**

Este estudo foi realizado pela autora, no Programa de Hipertermia Maligna do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, em Florianópolis, SC.

### **3.4 População do Estudo e Critérios de Inclusão e Exclusão**

Pacientes residentes no Estado de Santa Catarina com história de reação adversa em anestesia, sugestiva de Hipertermia Maligna; indivíduos com história familiar de susceptibilidade confirmada à Hipertermia Maligna ou história de óbito ou reação adversa em anestesia sugestiva de Hipertermia Maligna; pacientes com aumento na dosagem de creatinofosfoquinase, de acordo com o método utilizado.

Como critério de exclusão pacientes que procuraram o Programa para realização de consulta sem preencher os critérios definidos acima.

### **3.5 Fontes de Encaminhamento dos Pacientes**

Pacientes encaminhados pelos médicos anesthesiologistas que atenderam a reação ocorrida.

Pacientes encaminhados por médicos que, à avaliação pré-anestésica, encontraram história sugestiva de Hipertermia Maligna por reação adversa no próprio paciente ou em seus familiares.

Pacientes que procuraram o Programa HM-HU, espontaneamente, por terem história familiar de Hipertermia Maligna e desejarem esclarecimentos e/ou encaminhamento para biópsia.

### **3.6 Biópsia Muscular e Teste de Contratura *in vitro***

Os indivíduos que aceitaram a biópsia muscular foram encaminhados através do Sistema Único de Saúde – SUS “Tratamento Fora de Domicílio” ao Centro Diagnóstico de Hipertermia Maligna do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica do Instituto de Ciências Biomédicas, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob a coordenação do Prof. Dr. Roberto Takashi Sudo, segundo o protocolo norte-americano<sup>115</sup>.

O protocolo estabelece que, para serem submetidos à biópsia, os pacientes devem pesar mais que 20 kg e ter idade mínima de 5 anos; os músculos utilizados são do grupo vastus e o músculo reto abdominal. Os resultados são apresentados como: HMS – Susceptível à Hipertermia Maligna; HMN – Negativo para Hipertermia Maligna. A biópsia muscular deverá ser realizada, no mínimo, três meses após a crise.

No protocolo norte-americano não existe o grupo Hipertermia Maligna Equivocado – HME (que existe no protocolo europeu), equívoco para Hipertermia Maligna, que são aqueles nos quais as contraturas patológicas são apenas ou ao halotano (MHEh) ou à cafeína (MHEc). Para o protocolo norte-americano, este grupo está incluído no grupo HMS.

## **3.7 Procedimentos**

### **3.7.1 Primeira Consulta**

Foram realizadas orientações padronizadas sobre o caráter hereditário da doença (Anexo 2 – Declaração de Consulta). Esta declaração foi introduzida a partir de 1994, com o objetivo de ressaltar a importância de difundir a noção de que a Hipertermia Maligna é uma doença familiar e as informações devem ser transmitidas, por óbvias razões de segurança, aos ascendentes, descendentes e colaterais. Considerando-se o impacto que informações sobre essa doença genética e hereditária poderiam acarretar, não era realizado encaminhamento para biópsia na primeira consulta, mesmo que o paciente o desejasse. Era marcada uma segunda consulta.

### **3.7.2 Segunda Consulta**

Na segunda consulta, os pacientes tiveram oportunidade de fazer novas perguntas, desfazer outras dúvidas e decidir se desejavam, ou não, submeter-se à biópsia. Em caso afirmativo, receberam esclarecimentos adicionais sobre a internação (Anexo 3).

Alguns pacientes, antes de optarem pela biópsia, necessitaram de consultas adicionais.

## **3.8 Estudo Genético**

Foi realizado estudo familiar e heredograma, além de orientação clínica e sobre risco de recorrência.

## **3.9 Diagnóstico Clínico das Crises**

Foi utilizada a escala Clínica de Larach e cols<sup>14</sup>, para avaliação clínica das crises documentadas. Essa escala (Anexo 4) analisa processos fisiopatológicos como rigidez



muscular, destruição muscular e acidose respiratória, entre outros, através de indicadores como espasmo de masseter, dosagem de CPK com e sem uso de succinilcolina, e avaliação da PETCO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub>, respectivamente. Nessa escala são atribuídos pontos a esses indicadores, (Anexo 3), na seqüência cuja soma pode variar de 0, com risco de Hipertermia Maligna igual a 1, classificado como *quase impossível* até a soma maior que 50, risco de Hipertermia Maligna 6 ou *quase certo*. Aos pacientes com crise documentada foi aplicada essa escala.

### **3.10 Escala de Bachand<sup>131</sup>**

Também foi utilizada a escala elaborada por Bachand e cols para classificar as famílias de Abitibi-Témiscamingue, Quebec, Canadá, estudadas por esses autores<sup>131</sup> (Anexo 5).

### **3.11 Banco de Dados**

Foi criado um banco de dados para os indivíduos do estudo incluindo: registros da anamnese do paciente, os relatórios do médico assistente (quando fornecidos) as cópias de prontuário (quando obtidas). Os dados coletados ficaram no arquivo do Programa HM-HU.

## 4 RESULTADOS

A partir dos 21 probandos, listados no Quadro 1, foram analisadas 19 famílias residentes no estado de Santa Catarina.

Apenas dois probandos foram investigados por outra razão que não crise no transoperatório.

Os heredogramas das famílias estudadas estão representados no anexo 6, numeradas de acordo com o aparecimento no texto, iniciando com o prefixo FAM (FAM 1 até FAM 19).

Quadro 1 – Motivo da investigação das famílias do Programa HU-UFSC

<b>Família (FAM)</b>	<b>Probando(s)</b>	<b>Motivo do encaminhamento</b>
1	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório / óbito
2	2	1º) Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
		2º) Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
3	1	Biópsia positiva de familiar
4	2	1º) Crise de Hipertermia Maligna no pós-operatório imediato (SRPA) / óbito
		2º) Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório / óbito
5	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
6	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
7	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
8	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
9	1	Febre no pós-operatório imediato (SRPA)
10	1	Febre no pós-operatório imediato (SRPA)
11	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
12	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
13	1	Suspeita de Hipertermia Maligna no transoperatório
14	1	Suspeita de Hipertermia Maligna no transoperatório
15	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório
16	1	Crise de Hipertermia Maligna no transoperatório com óbito
17	1	Aumento CPK no pré-operatório
18	1	Taquicardia / arritmia ventricular repetidas à reintrodução de isoflurano
19	1	Espasmo de masseter após succinilcolina

SRPA – Sala de Recuperação Pós-Anestésica; CPK – Creatinofosfoquinase

Os dados demográficos e demais informações sobre cirurgia, uso de dantrolene e biópsias nos probandos e familiares destes probandos são apresentados, no Quadro 2, dos probandos que foram a óbito e, no Quadro 3, dos que sobreviveram.

Quadro 2 – Probandos com crise de Hipertermia Maligna no período perianestésico que foram a óbito

	Nº de probandos	Idade	Sexo	1ª anestesia	Tipo de Cirurgia	Emergência	Uso de Dantrolene	Biópsia em familiares	Origem
FAM 1	01	17	Masc.	Sim	ORL	Não	Apresentação v.o. adaptado para IV	Sim HMS (2)	Européia Latina
FAM 4	02	14	Masc.	Não (6ª)	Ortopédica	Não	Não	Sim HMS (9)	Européia Holandesa Alemã
		14	Masc.	Sim	Apendicectomia	Sim	Sim		
FAM 15	01	04	Masc.	Sim	Orquidopexia	Não	Não	Sim HMS (1)	Européia Latina Alemã Portuguesa
FAM 16	01	14	Masc.	Sim	Redução cirúrgica Fratura M.I.	Sim	Sim	Não	Européia Alemã

Quadro 3 – Características dos probandos com crises sugestivas de Hipertermia Maligna por anestesia

	Nº de probandos	Idade	Sexo	1ª anestesia	Tipo de Cirurgia	Emergência	Uso de Dantrolene	Biópsia		Origem
								Prob.	Fam.	
FAM 2	02	05	Masc.	Sim	ORL	Não	Não	MHS	MHS (pai e mãe)	Européia (Alemã)
		06	Masc.	Sim	ORL	Não	Não	MHS	MHS	
FAM 5	01	16	Masc.	Sim	Apendicectomia	Sim	Sim	MHS	MHS	Européia Alemã
FAM 6	01	04	Masc.	Sim	Plástica facial reparadora	Não	Não	MHS	MHS primo 1º grau	Européia Italiana Latina
FAM 7	01	04	Masc.	Sim	Orquidopexia	Não	Não	Não	MHS mãe	Européia Latino Alemã
FAM 8	01	?	Masc.	?	?	?	Não	Não	MHS Tia paterna	Européia Alemã
FAM 9	01	02	?	Sim	Herniorrafia inguinal	Não	Não	Não	Pais MHN	Européia Alemã
FAM 10	01	04	Masc.	Sim	Herniorrafia inguinal	Não	Não	MHN	Mãe MHN	Alemã
FAM 11	01	04	Masc.	Sim	ORL	Não	Sim	Não	Mãe MHS / Pai MHS	Austriaca Alemã
FAM 12	01	02	Masc.	Sim	Exérese nervos auriculares	Não	Não	MHS	Não	Européia Latina
FAM 13	01	04	Masc.	Sim	ORL	Não	Não	MHN	Não	Alemã
FAM 14	01	04	Masc.	Não	Plástica Reparadora	Não	Não	Não	Não	Alemã Européia Latina
FAM 18	01	08	Fem.	Não	Plástica reparadora	Não	Não	MHN	Não	Alemã
FAM 19	01	34	Fem.	Não	Apendicectomia	Não	Não	MHN	Não	Alemã Portuguesa

ORL – Otorrinolaringologia; MHS – Susceptível à Hipertermia Maligna; MHN – Não susceptível à Hipertermia Maligna

Dos 14 probandos com crise no período perianestésico que sobreviveram, apenas 9 submeteram-se à biópsia muscular, sendo que para 5 foi confirmada a susceptibilidade (Quadro 3).

Quanto ao sexo dos 19 probandos identificados a partir de crises no período perianestésico, 16 (84,21%) eram do sexo masculino, 2 (10,52%) do sexo feminino e de um não há registro do sexo (Quadros 2 e 3).

Com relação à idade desses 19 probandos, 2 (10,52%) tinham 2 anos de idade e 1 (5,26%) 34 anos. A maioria, 16 casos (84,21%), das crises foi registrada em pacientes entre 4 e 17 anos. Destes, 11 (57,89%) eram com pacientes entre 4 e 8 anos de idade e 5 (26,31%) entre 14 e 17 anos.

Dos 5 probandos que foram a óbito (Quadro 2), apenas 1 já havia sido anestesiado antes; era sua sexta anestesia geral. Dos pacientes que tiveram crise no período perianestésico e sobreviveram, todos, exceto um (FAM 8, do qual não há informação sobre o número de anestésias prévias), desencadearam a crise à primeira exposição (Quadro 3).

Dos 19 probandos submetidos à cirurgia, apenas para o da FAM 8 não se conhece o tipo ou causa da cirurgia. Para os outros, 5 deles foram submetidos à cirurgia otorrinolaringológica, 4 à cirurgia plástica reparadora, 3 à apendicectomia, 2 à orquidopexia e 2 à herniorrafia inguinal. Destes, o probando número 1 da família número 4 (paciente masculino, 14 anos de idade, que foi a óbito, Quadro 2) submetia-se a sua sexta cirurgia – ortopédica corretiva, apresentava pé torto congênito, *pectus carinatum*, alteração da coluna vertebral e incapacidade de realizar extensão dos membros, sem um diagnóstico definido. O probando da família 14 apresentava Sequência de Poland e submetia-se à cirurgia plástica para correção de sindactilia. Para os outros probandos não havia história de doenças associadas.

Dos 19 probandos submetidos à cirurgia 14 (73,68%), o foram em caráter eletivo, 4 (21,05%) em caráter emergencial e em 1 (5,26%) não estava discriminado (Quadros 2 e 3).

Dos 5 probandos que foram a óbito, em 2 o dantrolene não foi utilizado; em 1 (FAM 1), como alternativa de exceção, o dantrolene para uso oral foi preparado para injeção intravenosa, pois, à época, não havia dantrolene disponível no mercado brasileiro, mas não se obteve a dose exata recebida. Em dois deles foi utilizado (FAM 4 e 16) a preparação para uso intravenoso, não havendo, no entanto, registro indicando quanto tempo após o diagnóstico da crise a droga foi iniciada nem a dosagem empregada (Quadro 2).

Dos 14 pacientes sobreviventes, o dantrolene foi utilizado em apenas 2 (FAM 5 e 11) na dosagem inicial preconizada de 2,5 mg/kg, e iniciado após aumento do ETCO<sub>2</sub> à capnografia. Nos Quadros 2 e 3 não foram incluídas as famílias 3 e 17, uma vez que os seus probandos, ambos do sexo masculino, não foram detectados a partir de crise no período perianestésico. O caso-índice da família 3 é o pai do probando I da família 2; o da família 17 teve a sua investigação iniciada por aumento da dosagem de CPK e o diagnóstico final de miopatia mitocondrial.

A ausência de um relatório escrito, a impossibilidade de acesso ao prontuário, e/ou dados clínicos e laboratoriais incompletos do mesmo, dificultaram o detalhamento dos casos estudados. A aplicação de escala clínica<sup>14</sup> de probabilidade de acerto do diagnóstico clínico da Hipertermia Maligna só foi possível, por essas razões, para apenas seis dos casos estudados, probandos das famílias 5, 7, 11, 13, 15 e 16 (Quadro 4).

A partir dos probandos das 19 famílias listadas no Quadro 1, quarenta e nove (49) indivíduos, provenientes de 16 dessas famílias, submeteram-se à biópsia muscular com teste de contratura *in vitro* ao halotano e cafeína. Destes, 29 (59,18%) apresentaram resultado positivo para susceptibilidade à Hipertermia Maligna e 20 (40,81%), resultado negativo. Dentre os 20 indivíduos com resultado negativo, incluem-se os probandos das famílias 10, 13, 18 e 19, a mãe do probando 10 e os pais do probando da família 9 (Quadro 5).

Dos 29 indivíduos com resultados positivos, 4 eram probandos (2º probando da FAM 2, e probandos FAM 5, 6 e 12). Os outros 25 indivíduos, com diagnóstico pré-sintomático, incluíam a mãe da FAM 7, pai e mãe da FAM 11, primo em 1º grau do probando da FAM 6 (que foi a óbito) e uma tia paterna do probando da família 8.

Duas famílias com história clínica significativa, incluindo óbito, recusaram biópsia (FAM 14 e 16).

Como já foi mencionado, anteriormente, no probando da FAM 17 houve indicação para biópsia muscular, mas não para teste de contratura *in vitro* e sim para estudo anátomo-patológico para pesquisa de miopatia, cujo resultado foi de miopatia mitocondrial.

Quadro 4 – Aplicação da escala para estimativa da probabilidade de acerto do diagnóstico clínico de Hipertermia Maligna de Larach<sup>14</sup> e cols 1994 (Grupo I) e desfecho dos casos analisados

Probando da	Agentes utilizados	Indicadores observados (Larach e cols)	Pontuação	Risco de HM	Óbito	Biópsia com teste de contratura
FAM 5	Isoflurano/sch	Espasmo masseter 15 PETCO <sub>2</sub> >55mmHg em ventilação controlada 15 Temp> 38,8 10 Taquicardia inapropriada 3	43	5	Não	Probando HMS Pai HMS Mãe HMN
FAM° 7	Isoflurano/sch	Rigidez generalizada 15 CPK > 20.000 UI após sch 15 Taquicardia inapropriada 3	33	4 (algo mais que provável)	Não	Mãe HMS (Probando > 6 anos)
FAM 11	Halotano	Rigidez generalizada 15 PETCO <sub>2</sub> > 55 mmHg com ventilação controlada adequada 15 Temperatura > 38,8 inapropriada 10 Arritmia ventricular 3	43* mínimo	5 (muito provável)	Não	Pai HMS Mãe HMS
FAM 13	Sevoflurano	Aumento rápido de temperatura inapropriado 15 Taquicardia sinusal 3	18	3 (algo menos que provável)	Não	Probando HMN
FAM15	Hal/sch	Rigidez musc. generalizada 15 Taquicardia inapropriada 10 Rápido aumento da temperatura 15 Fibrilação ventricular 3	43	5 (muito provavelmente)	Sim	Primo em 1º grau HMS
FAM 16	Isoflurano	CPK > 10.000 UI sem uso sch 15 PETCO <sub>2</sub> > 55 mmHg em ventilação controlada adequada 15 Rápido aumento de temperatura inapropriado 15 BE mais negativo que -8mEq/<10 pH arterial < 7,25 10	65	6 (quase certo)	Sim	Não realizada

BE – Base Excess; PETCO<sub>2</sub> – Concentração expirada de gás carbônico; CPK – Creatinofosfoquinase; HMS – Susceptível à Hipertermia Maligna; HMN – Não susceptível à Hipertermia Maligna; Sch - Succinilcolina

Quadro 5 – Pacientes encaminhados pelo Programa HM-HU-UFSC para biópsia com teste de contratura *in vitro*, no Laboratório da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Resultado das biópsias	Probandos Sexo		Familiares (diagnóstico pré-sintomático Sexo)	
	M	F	M	F
+	4	–	14	11
–	2	2	7	9

Dentre os 29 indivíduos com resultado positivo ao teste de contratura *in vitro*, não foram incluídos os 4 indivíduos da FAM 2, que já haviam sido biopsiados anteriormente no Canadá (Hospital for Sick Children, Toronto). Esses indivíduos foram, porém, incluídos com outros membros da família, em um estudo molecular realizado, através de um esquema de colaboração entre o Programa HM-HU-UFSC, a Universidade Federal do Rio de Janeiro, a Wake-Forest University School of Medicine, Winston Salem, North Carolina – EUA e Department of Neurology Research, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona, EUA. Os resultados desse estudo molecular foram três diagnósticos pré-sintomáticos de susceptibilidade à Hipertermia Maligna, bem como a confirmação dos resultados positivos ao teste de contratura *in vitro* em seis indivíduos<sup>132</sup>.

Foram elaborados história clínica e heredogramas das 19 famílias estudadas, apresentadas a seguir.

### **Família 1 (FAM 1)**

Esta família deu origem ao Programa de Hipertermia Maligna do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. A mãe de III-1 veio em busca de orientação, pois a cirurgia de transplante renal, em que seu filho receberia um rim de II-1, fora suspensa pela história de óbito devido à Hipertermia Maligna, durante cirurgia em II-2. Tanto III-1 como seu pai (II-4) apresentam queixas de câimbras e de urina escura, cor de “coca-cola”. Foi realizada a biópsia muscular com teste de contratura *in vitro* e resultado positivo para II-1 e III-1.



### **Família 2 (FAM 2)**

Descendentes de imigrantes alemães que foram pioneiros da primeira colônia alemã de Santa Catarina<sup>133</sup>. Esta família apresenta dois propósitos; a investigação foi feita em separado, em dois ramos diferentes e em épocas diferentes. O primeiro propósito (IV-8), aos quatro anos de idade, durante cirurgia otorrinolaringológica manifestou elevação da temperatura corporal significativa e taquicardia persistente, interpretada como Hipertermia Maligna e levando ao cancelamento da cirurgia. O propósito (IV), os pais (III-8, III-9) e a irmã (IV-7) foram encaminhados para um centro de referência no exterior (Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá) pela inexistência, na época, de um no Brasil. A biópsia muscular com teste de contratura “*in vitro*” foi positiva para os quatro. Mais tarde, duas tias maternas do probando (III-13 e III-14) foram biopsiadas no Centro de Diagnóstico de Hipertermia Maligna do Departamento de Farmacologia Básica e Clínica do Instituto de Ciências Biomédicas, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro com resultado positivo para ambas.

Posteriormente, III-6, prima em 2º grau do probando I (IV-8), a partir de uma reação adversa em anestesia no filho caçula (IV-5) procurou o Programa de HM-HU-UFSC para investigação. Encaminhada juntamente com seus dois filhos (probando e irmão mais velho) realizaram biópsia com teste de contratura *in vitro* e o resultado foi positivo para os três.

Em 2001 foi iniciada nessa família a investigação genética, para mutações do gene RyR<sub>1</sub>.

Foi evidenciada uma nova mutação (Arg 2355 Cys), nos dois probandos, suas mães e vários outros membros, mas não no indivíduo III-8, pai do probando I, nem no indivíduo IV-4, irmão do probando II, ambos com biópsias positivas.

### **Família 3 (FAM 3)**

Para esta o caso-índice foi identificado a partir de uma biópsia positiva; ele é o indivíduo III-8 da FAM 2, aqui identificado como III-39. Existia a dúvida se ele poderia representar um falso-positivo ou se seria geneticamente relacionado à FAM 2, pois a mãe de seu filho (III-8 FAM 2) e vários outros parentes dela também apresentavam resultado positivo. Posteriormente, a realização de um estudo molecular em diversos membros da FAM 2 mostrou que o probando da FAM 3, além de não apresentar a mutação identificada (Arg 2355 Cys), também exibia um haplótipo diferente, evidenciando que não era geneticamente relacionado à FAM 2.

Porém, antes mesmo da realização desse estudo molecular, em virtude do sobrenome um outro membro da família (III-24) embora com grau de parentesco indefinido, foi alertado no pré-operatório sobre o risco de Hipertermia Maligna. Ele optou por submeter-se à biópsia muscular, cujo resultado foi positivo para susceptibilidade à Hipertermia Maligna. Mais adiante, também na avaliação pré-anestésica e em função do mesmo sobrenome, a paciente III-16 foi informada da existência de pessoas aparentadas com diagnóstico positivo de susceptibilidade à Hipertermia Maligna. Foram realizadas entrevistas na família e descobriu-se um parente em 1º grau (III-12) que havia morrido durante cirurgia eletiva por “febre alta”. Não foi possível obter cópia do prontuário ou qualquer outro registro, porém os indivíduos III-16 e seu irmão III-14 submeteram-se à biópsia, com resultado positivo para ambos. A filha de III-16 também submeteu-se à biópsia, porém seu resultado foi negativo (IV-5).

Obs.: Descendentes dos fundadores da 1ª colônia alemã de Santa Catarina<sup>133</sup>.

#### **Família 4 (FAM 4)**

Família numerosa, de origem holandesa, com dois propósitos do sexo masculino e que foram à óbito por Hipertermia Maligna com intervalo superior a 15 anos. O primeiro probando (IV-10) tinha 14 anos de idade, apresentava ptose palpebral, *pectus carinatum*, encurtamento dos antebraços, alterações na curvatura da coluna vertebral e criptorquidia. Em 1976 foi submetido a sua sexta cirurgia corretiva (ortopédica) quando apresentou a crise de Hipertermia Maligna no pós-operatório imediato e para a qual recebeu apenas tratamento sintomático, já que não havia dantrolene disponível à época.

Em 1994 outro membro da família, de 14 anos, sexo masculino, sem qualquer dado na história de miopatia, foi submetido a uma apendicectomia. Como a família desconhecia a história de Hipertermia Maligna foi anestesiado com técnica habitualmente empregada (halogenado e succinilcolina) e desencadeou crise de Hipertermia Maligna, evoluindo para óbito apesar do emprego de dantrolene.

A partir desse caso, diversos membros da família procuram o Programa de Hipertermia Maligna, alguns pela segunda vez, e dezoito deles realizaram biópsia com teste de contratura e nove deles apresentaram resultado positivo.

**Família 5 (FAM 5)**

Este é o primeiro caso de Hipertermia Maligna, e único até o momento, ocorrido no Hospital Universitário – UFSC. Paciente de 16 anos (II-2), sexo masculino, sem história pessoal ou familiar de anestésias, submetido à apendicectomia sob anestesia geral com isoflurano/succinilcolina. À indução apresentou rigidez de masseter, que não dificultou intubação; já apresentava febre pela condição clínica que motivou a cirurgia (apendicite aguda) e o sinal de alerta foi o aumento crescente da concentração expirada de gás carbônico (ETCO<sub>2</sub>). Feito o diagnóstico de Hipertermia Maligna, tratado com dantrolene (disponível no próprio CC) apresentou regressão imediata do quadro, evoluiu no pós-operatório sem seqüelas. Ele e seus pais foram encaminhados para realizar biópsia com teste de contratura “in vitro” e o resultado foi positivo para o propósito e seu pai e negativo para sua mãe.

**Família 6 (FAM 6)**

O propósito é um paciente de 4 anos, sexo masculino (IV-5), que sofreu um traumatismo facial por taco de sinuca. Foi levado à cirurgia reparadora, sob anestesia geral com halotano e succinilcolina e apresentou rigidez muscular. O cirurgião informou ao pai sobre o risco da reação apresentada e redigiu um encaminhamento com a frase “alergia ao halotano”, o anesthesiologista não se manifestou. Pesquisando entre os familiares o pai do probando (III-6) descobriu um primo (III-8), cujo filho (V-6), com paralisia cerebral, ao ser submetido a várias cirurgias apresentou reações suspeitas de Hipertermia Maligna na 1ª e 3ª anestésias gerais, conforme relatório do anesthesiologista.

Quando o probando (IV-5) completou 6 anos foi encaminhado para biópsia muscular com teste de contratura *in vitro*, cujo resultado foi positivo para susceptibilidade à Hipertermia Maligna. Pela história familiar positiva, o pai do probando (III-6) e um primo paterno deste (III-7), submeteram-se a biópsia e teste de contratura *in vitro* com resultado negativo.

Posteriormente, um primo materno do paciente, nunca anestesiado, submeteu-se à biópsia e o resultado do teste de contratura *in vitro* foi positivo para susceptibilidade à Hipertermia Maligna. Os parentes maternos do propósito não relatam nenhuma reação adversa em anestesia até o diagnóstico de IV-5 e IV-2. Foram orientados sobre o risco e sobre a necessidade de prosseguir na investigação mas ninguém mais quis submeter-se à biópsia até o momento. O diagnóstico negativo de susceptibilidade à Hipertermia Maligna de II-6 e III-7 não exclui o diagnóstico IV-8.

**Família 7 (FAM 7)**

O propósito (II-4) é um paciente que aos quatro anos de idade foi submetido à orquidopexia sob anestesia geral, sem anestesia anterior ou sem história familiar de complicações anestésicas. O paciente foi monitorizado com oximetria de pulso, cardioscopia e esfigmomanômetro. À indução da anestesia, com atropina, tiopental, succinilcolina e isoflurano, apresentou trismo importante, sem comprometer a intubação, taquicardia e rigidez generalizada mas fugaz. Suspeitou-se de Hipertermia Maligna, diagnóstico com o qual alguns membros do serviço não concordaram pela duração transitória do quadro. A conduta adotada porém, foi a suspensão imediata do isoflurano, a técnica anestésica foi convertida para endovenosa, a capnografia adicionada e a cirurgia prosseguiu sem intercorrências. Não recebeu dantrolene. O paciente foi encaminhado à UTI, exames laboratoriais foram solicitados e a dosagem de CPK apresentou níveis superiores a 20.000 UI 9 horas após a reação, dado altamente significativo<sup>14</sup>. Por não ter idade e peso mínimos para realização da biópsia, e o pai não manter contato com a família, residindo em lugar incerto e não conhecido, apenas a mãe submeteu-se à biópsia com teste de contratura “in vitro”, com resultado positivo para susceptibilidade à Hipertermia Maligna.

Obs.: Sobrenome da mãe incluído na lista dos pioneiros da imigração alemã em Santa Catarina<sup>133</sup>.

**Família 8 (FAM 8)**

Paciente do sexo feminino (II-4) de origem alemã, com os pais já falecidos e sem outros parentes a não ser um irmão, que apresenta uma miopatia sem diagnóstico definido, com hipotrofia de membros inferiores. O filho deste é o propósito da família; durante anestesia geral manifestou crise diagnosticada como Hipertermia Maligna mas sobreviveu sem o uso de dantrolene. A paciente submeteu-se à biópsia muscular e o resultado do teste de contratura *in vitro* foi positivo para susceptibilidade à Hipertermia Maligna.

**Família 9 (FAM 9)**

O casal procurou o Programa de HM-HU para consulta. Sua filha (II-1) aos 2 anos de idade foi submetida à herniorrafia inguinal sob anestesia geral e apresentou hipertermia de 41°C no pós-operatório imediato, que cedeu com tratamento convencional. Não foi fornecido um relatório escrito aos pais nem cópia do prontuário com os registros da Sala de Recuperação

Pós-Anestésica foram obtidos. Porém, como o médico assistente sugeriu a hipótese de Hipertermia Maligna os pais desejaram submeter-se à biópsia. Foi-lhes explicado que a biópsia poderia descartar o diagnóstico de Hipertermia Maligna para eles mas não para a filha e mesmo assim concordaram. O resultado da biópsia foi negativo para ambos. Embora o diagnóstico de Hipertermia Maligna apenas pela febre no pós-operatório seja muito pouco provável, somente a biópsia no probando é que definirá o diagnóstico.

#### **Família 10 (FAM 10)**

O probando é do sexo masculino (II-1), aos 4 anos de idade apresentou febre de 40°C no pós-operatório imediato de herniorrafia inguinal, que cedeu com tratamento convencional. Como foi aventada a possibilidade de Hipertermia Maligna, a mãe quis descartar essa hipótese, quando o propósito completou 6 anos e atingiu 20 kg ela e o filho foram encaminhados para a realização de biópsia muscular.

O teste de contratura *in vitro* foi negativo para ambos.

#### **Família 11 (FAM 11)**

O casal III-3, ele de origem austríaca e italiana e ela (III-4), de origem alemã, procuraram o Programa de HM-HU porque o filho (IV-3), com 4 anos de idade apresentou crise diagnosticada como Hipertermia Maligna quando submetido pela primeira vez à anestesia geral, com halotano e succinilcolina, para adenoamigdalectomia. Foi a primeira exposição do propósito, cuja crise, diagnosticada precocemente e tratada com dantrolene, foi controlada. A reação na escala clínica<sup>14</sup> atingiu uma pontuação de 43, grau 5 com probabilidade quase certa de Hipertermia Maligna. Na história familiar não há relatos de reação adversa em anestesia. O pai do probando (III-3) tem um primo paterno (III-1) cujos filhos (IV-1 e 2) foram à óbito antes de 1 anos por Atrofia Muscular Espinhal tipo I ou Doença de Werdnig-Hoffmann<sup>160</sup>, doença neuromuscular cujo processo é limitado às células do corno anterior da medulae não relacionada à Hipertermia Maligna. Os pais do probando (IV-3) foram submetidos à biópsia com teste de contratura *in vitro*, com resultado positivo de susceptibilidade à Hipertermia Maligna para ambos. Foram orientados que seus familiares estão sob risco e deveriam prosseguir na investigação. Os sobrenomes materno e paterno da progenitora de IV-3 estão relacionados entre os pioneiros que vieram fundar a primeira colônia alemã de Santa Catarina<sup>133</sup>.

**Família 12 (FAM 12)**

O propósito é do sexo masculino (II-1) e aos 2 anos de idade foi submetido a anestesia geral, da qual não há relatório nem cópia do prontuário, para exérese de nervos auriculares e apresentou taquicardia e rigidez de masseter. A técnica inalatória foi mudada para endovenosa e a cirurgia terminada sem outras intercorrências. Pós-operatório normal, sem outros exames. Como foi formulada a hipótese de Hipertermia Maligna a família quis investigar e quando o probando completou 6 anos foi submetido à biópsia muscular cujo resultado foi positivo. Os pais foram informados de que deveriam prosseguir na investigação, para tentar determinar se apenas um ou ambos são susceptíveis mas não se decidiram. Foi realizado novo contato durante a realização desse trabalho mas eles ainda não optaram por biópsia

**Família 13 (FAM 13)**

O paciente (III-2) do sexo masculino aos 4 anos de idade foi submetido à anestesia geral com sevoflurano sem uso de sch para realização de adenoamigodectomia. Estava monitorizado com cardioscópio, oxímetro de pulso e esfigmomanômetro; a clínica não dispunha de capnógrafo. O paciente apresentou taquicardia até 180 bpm e aumento (após atropina) de temperatura à impressão táctil, já que não se dispunha de termômetro. Como um halogenado estava sendo usado, a cirurgia – eletiva, sendo realizada em uma clínica sem dantrolene disponível na unidade, o anestesiolegista optou por suspender o procedimento. A família foi orientada e, diante da hipótese formulada de Hipertermia Maligna, optou pela realização da biópsia quando o probando completasse 6 anos. Realizada biópsia muscular, com resultado negativo ao teste de contratura *in vitro*.

**Família 14 (FAM 14)**

Paciente do sexo masculino (III-2), com 4 anos de idade, com diagnóstico de seqüência ou síndrome de Poland submetido à correção de sindactilia sob anestesia geral com halogenado e succinilcolina. Apresentou crise suspeita de Hipertermia Maligna, que regrediu com a retirada do halogenado e sem uso de dantrolene.

Encaminhado à UTI para vigilância, manteve-se estável hemodinamicamente, em ventilação espontânea. Dada a relutância do pai em aceitar a intercorrência anestésica, este foi encaminhado no mesmo dia ao Programa de HM-HU. À consulta relatou conhecer um caso de óbito (II-6) na família, durante anestesia, porém, desconsiderava a importância da informação.

Não acreditou na hipótese diagnóstica de crise de Hipertermia Maligna para o filho, considerava erro médico como a mais provável e não aceitou a possibilidade de biópsia.

Posteriormente, o anestesiológico que atendeu o paciente II-6 entrou em contato com a autora para reafirmar o diagnóstico de uma crise fulminante de Hipertermia Maligna, ocorrida antes da disponibilidade de dantrolene no país. Feito novo contato, desta vez com a mãe do probando, que manifestou interesse na realização de biópsia para os dois filhos.

### **Família 15 (FAM 15)**

O probando (III-4), sexo masculino, 4 anos de idade, submetido pela primeira vez, a uma anestesia geral com halotano e succinilcolina para orquidopexia, desenvolveu crise de Hipertermia Maligna. Aproximadamente uma hora após o início apresentou, em ordem cronológica de aparecimento: taquicardia, taquipnéia, cianose, temperatura elevada, que aumentou rapidamente até 43°C, seguida de fibrilação ventricular, e rigidez muscular generalizada e óbito.

Não havia história familiar de miopatia ou intercorrências anestésicas, segundo relatório do anestesista. Após um ano e meio a mãe procurou o Programa de Hipertermia Maligna. Apesar das informações oferecidas relutava em aceitar o diagnóstico de doença genética e a possibilidade de biópsia. Posteriormente, um sobrinho pelo lado paterno (III-5), na avaliação pré-anestésica de sua filha (IV-1) relatou o óbito em anestesia e foi orientado a realizar biópsia cujo resultado de teste de contratura *in vitro* foi positivo para susceptibilidade à Hipertermia Maligna.

Assim, II-4 e II-6 são portadoras obrigatórias. Em outra oportunidade II-4 relatou dores musculares em mmSS e mmII, segundo ela relacionados a sua atividade de visitadora domiciliar, porém nega urina avermelhada. Foi novamente orientada a manter contato com o Programa e reafirmada a importância de biópsia para os filhos e demais familiares.

Obs.: sobrenome paterno da mãe (II-4) do probando faz parte da lista dos pioneiros da 1ª colônia alemã de Santa Catarina<sup>133</sup>.

### **Família 16 (FAM 16)**

Paciente de 14 anos (II-2), sexo masculino, sofreu fratura em membro inferior durante prática desportiva escolar. Nunca havia sido anestesiado anteriormente, seus pais desconheciam intercorrências anestésicas familiares.

Submetido à anestesia geral para redução cirúrgica da fratura com halogenado e succinilcolina, monitorizado com cardioscopia, oximetria de pulso e pressão automática não invasiva. Quando foi detectada hipertermia foi acrescentada capnografia à monitorização, mostrando valor superior a 80mmHg (segundo relatório verbal de um dos médicos que o atenderam). Mesmo medicado com dantrolene evoluiu para parada cardíaca, sendo recuperado. Permaneceu em UTI por mais 8 dias, até o óbito, apresentando CIVD e, à ressonância magnética, edema cerebral. À consulta os pais reafirmaram desconhecer outras intercorrências anestésicas em familiares e não aceitaram a realização de biópsia muscular.

O pai do probando é descendente pelo lado materno e paterno, dos pioneiros fundadores da 1ª colônia alemã de Santa Catarina.

Feito novo contato, com a mãe, reafirmada a importância da biópsia para outros familiares.

#### **Família 17 (FAM 17)**

Paciente do sexo masculino (II-1), com 7 anos de idade, durante avaliação pré-anestésica para correção de estrabismo apresentou dosagem de CPK elevada, razão pela qual foi enviado ao Programa de HM-HU para investigação.

Não havia história pessoal ou familiar, de reações adversas em anestésias nem de miopatias. Pai e filho apresentavam nistagmo; interrogou-se hipertrofia de panturrilhas para o probando.

Excluídas outras causas de aumento de CPK, foram solicitadas 3 dosagens, com intervalos de 30 dias. Como todos os resultados foram elevados, o paciente foi encaminhado para avaliação com neurologista, que também estuda Hipertermia Maligna, para pesquisa de miopatia. O paciente foi então submetido à biópsia muscular sob anestesia local infiltrativa, do m. bíceps esquerdo para estudo anátomo-patológico, cujo resultado foi de alterações compatíveis com miopatia mitocondrial e predomínio de fibras tipo I.

Aos 12 anos continua com desenvolvimento e atividades físicas normais, tem uma irmã de dois anos com desenvolvimento motor normal.

#### **Família 18 (FAM 18)**

Paciente com 8 anos de idade (II-2), sem história pessoal ou familiar de intercorrências anestésica submetida pela segunda vez à cirurgia plástica para reparação de seqüela de queimaduras em tórax. Submetida à anestesia geral com atropina, fentanil, propofol e bloqueador neuromuscular adespolarizante; intubação sem intercorrências. À introdução do



isoflurano apresentou taquicardia, a qual foi interpretada como plano superficial e aumentada a concentração do halogenado, coincidindo com aparecimento de extrassístoles ventriculares. Interrompido a cirurgia e o isoflurano, aumentada a dose de fentanil, acrescentado óxido nítrico ao oxigênio. Reiniciada a cirurgia; após 10 minutos tentou-se a reintrodução do isoflurano, que coincidiu com a repetição da taquicardia e das extrassístoles ventriculares. Como a família era oriunda de uma colônia de origem alemã, todos com um certo grau de parentesco entre si, a possibilidade de Hipertermia Maligna foi sugerida, mesmo sem nenhuma alteração à capnografia desde o início do procedimento ou aparecimento de rigidez/contraturas musculares. A monitorização da temperatura antral era indisponível, a cutânea manteve-se normal. A cirurgia foi terminada sem problemas. A paciente permaneceu por 3 horas na SRPA, com controle de sinais vitais normais. A primeira dosagem de CPK (colhida durante a cirurgia) foi normal. A paciente foi encaminhada para a enfermaria, com exames laboratoriais solicitados a cada 6 horas e alta hospitalar prevista para o dia seguinte, após reavaliação. Porém, no final da tarde a pediatra de plantão, passou na unidade, considerou desnecessários os exames (desconhecia a Hipertermia Maligna, segundo afirmou) e considerando o bom estado geral da paciente, deu-lhe alta no mesmo dia.

Como a mãe havia recebido uma orientação por escrito, procurou ao Serviço de Anestesiologia e quando a probanda completou 14 anos ela própria decidiu que preferia submeter-se à biópsia do que permanecer com a dúvida. O resultado do teste foi negativo.

### **Família 19 (FAM 19)**

Paciente do sexo feminino (II-3), 34 anos, submetida anteriormente apenas a bloqueios sobre o neuroeixo, sem história familiar de intercorrências anestésicas, recebeu anestesia geral para apendicectomia. Após o uso de succinilcolina apresentou rigidez de masseter que não impediu, apenas dificultou a entubação. O halogenado foi suspenso, a cirurgia com anestesia endovenosa foi terminada sem outras intercorrências; capnografia não estava disponível. O anestesiológista solicitou dosagem de CPK, colhida 8 horas após o procedimento e cujo resultado foi de 4.000 UI. Diante desse resultado e da rigidez de masseter um diagnóstico presuntivo de Hipertermia Maligna foi estabelecido e a paciente procurou o Programa de Hipertermia Maligna. Desejava estabelecer um diagnóstico de certeza para si, para confirmar se haveria necessidade de continuar a investigação com seus dois filhos e outros familiares. Quatro meses após submeteu-se à biópsia muscular, cujo resultado foi negativo.

#### **4.1 Classificação das Famílias de acordo com a Escala de Bachand<sup>131</sup> e cols**

As 19 famílias do Programa HM-HU-UFSC foram assim classificadas:

**Alto Risco:** 12 famílias (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15 e 16).

**Provavelmente sob risco:** 1 família (14).

**Possivelmente sob risco:** 1 família (17).

**Risco igual ao da população:** 5 famílias (9, 10, 13, 18 e 19).

## 5 DISCUSSÃO

Esse estudo foi realizado em 19 famílias, a partir de 21 probandos, 19 dos quais com crises sugestivas de Hipertermia Maligna no período perianestésico. Em duas delas, as razões foram outras que não a exposição dos probandos aos agentes anestésicos desencadeantes (FAM 3 e 17 – Quadro 1), como será discutido a seguir.

O probando da FAM 3 (III-39) foi inicialmente investigado na FAM 2 (III-8), como pai de IV-8. A partir de seu resultado positivo ao teste de contratura *in vitro* é que iniciou-se a investigação para sua família, como está descrito na FAM 3.

O outro probando não exposto aos agentes anestésicos (probando FAM 17 II-1), teve a sua investigação iniciada por aumento de CPK no pré-operatório.

Dos 19 probandos submetidos à anestesia, 5 foram a óbito (Quadro 2) e 14 sobreviveram, dos quais 9 foram submetidos à biópsia muscular. Os probandos que sobreviveram a uma crise constituem um grupo com indiscutível indicação para realização de biópsia muscular com teste de contratura *in vitro*<sup>26, 13</sup>. A correta definição do probando é imprescindível para o início da investigação familiar.

Por ser a Hipertermia Maligna uma miopatia subclínica<sup>1</sup>, os susceptíveis não-expostos são assintomáticos no cotidiano. Portanto, ao ser definida, corretamente, a condição de susceptível para um indivíduo exposto, abre-se a perspectiva do diagnóstico pré-sintomático para os não-expostos. Outra razão fundamental para a realização de biópsia muscular com teste de contratura *in vitro* é refutar a hipótese diagnóstica de Hipertermia Maligna para um probando<sup>59,116</sup>.

Uma vez classificado incorretamente como susceptível, a retirada desse *rótulo* será muito difícil<sup>131</sup>.

Pela análise dos probandos com crise de Hipertermia Maligna que foram a óbito (Quadro 2) e dos que sobreviveram e exibiram resultado positivo ao teste de contratura (Quadro 3), todos eram do sexo masculino. Essa predominância está de acordo com a literatura<sup>30,58,134</sup>, embora não haja uma explicação óbvia aceita. Porém, o traço nos familiares apresenta igual distribuição entre os sexos<sup>30</sup>, o que está de acordo com os diagnósticos pré-sintomáticos realizados em nossa amostra (Quadro 5).

Quanto à idade dos probandos (excetuando-se aqueles com diagnóstico negativo), todos menos dois, com 16 e 17 anos de idade, estavam abaixo dos 15 anos. Conforme Strazis e Fox<sup>31</sup>, mais de 50% dos casos de Hipertermia Maligna ocorrem abaixo dos 15 anos. Outros autores também relataram essa maior incidência em crianças e adolescentes e adultos jovens<sup>17,58</sup>.

Exceto para um dos probandos, que estava sendo anestesiado pela sexta vez, para todos os outros era a primeira anestesia. É descrito na literatura o caso de paciente submetido a até dezesseis anestésias com halogenados e, em apenas três das quatro nas quais a succinilcolina foi também administrada, é que foram observados espasmos de masseter e bigeminismo<sup>24</sup>. É necessário ressaltar que uma anestesia prévia sem intercorrências não afasta a possibilidade de Hipertermia Maligna, visto que muitos pacientes foram anteriormente expostos aos agentes desencadeantes sem apresentar uma crise<sup>4,17,24,31</sup>. Não foi constatada predominância de nenhum tipo de cirurgia nos casos aqui estudados (Quadros 3 e 4).

Observou-se que a grande maioria das cirurgias foi de caráter eletivo e não emergencial.

Dos probandos que sobreviveram à crise, apenas 2 (FAM 5 II-2 e 11 IV-3) receberam dantrolene. Dos 12 outros, nos quais o dantrolene não foi utilizado, 4 submeteram-se à biópsia (FAM 2 IV-5 E IV-8; FAM 6 IV-5; FAM 12 II-1) com resultado positivo e para 2 outros (FAM 7 II-4 e FAM 11 IV-3), com idade inferior a 6 anos, os pais fizeram e o resultado foi positivo, confirmando a hipótese diagnóstica de Hipertermia Maligna e demonstrando a ampla variabilidade fenotípica dessa síndrome, na qual, mesmo sem o tratamento específico, algumas crises não são fatais. Embora o dantrolene não esteja disponível em todos os hospitais de Santa Catarina, em vários desses casos havia dantrolene disponível, mas o medicamento não foi utilizado. Torna-se imprescindível enfatizar que o risco agudo da administração de dantrolene é mínimo se comparado ao desenvolvimento progressivo de uma crise de Hipertermia Maligna<sup>63</sup>, justificando-se o início do tratamento apenas pela análise do conjunto dos sinais clínicos<sup>64</sup>. Também para os casos não fulminantes, apenas com espasmo de masseter, o dantrolene deve ser iniciado imediatamente, bem como as demais medidas do tratamento<sup>58,66</sup>. Os casos de estados infecciosos e cirurgia (como no caso do probando da FAM 5 II-2), pela dificuldade em distinguir clinicamente sepse de uma crise de Hipertermia Maligna e, considerando-se a gravidade da progressão desta, recomenda-se o início imediato do dantrolene nos casos suspeitos<sup>72</sup>.

Uma das dificuldades encontradas no estudo dos 19 probandos com crise no período perianestésico foi a ausência de um encaminhamento escrito. A maioria dos indivíduos que procurou o Programa HM-HU não apresentava uma cópia do prontuário ou um registro com características da crise, anestésicos utilizados, exames laboratoriais; apenas repetiam o que lhes fora relatado, verbalmente, pelo médico que os encaminhara.

Esta dificuldade pode ser evidenciada pela aplicação da escala de Larach e cols<sup>14</sup> a apenas 6 dos 19 probandos com crise no período perianestésico (Quadro 4). Pôde ser observada a boa correlação entre a escala clínica e o desfecho de um caso suspeito de Hipertermia Maligna, quer seja o óbito ou a biópsia muscular (Quadro 5). Os pacientes de nossa amostra com alta pontuação (acima de 34) e nível de probabilidade 4 ou maior, quando submetidos à biópsia, apresentaram resultados positivos para si próprios ou seus pais (FAM 5, 7, 11). Dois outros probandos (com 43 e 65 pontos, respectivamente) foram a óbito (FAM 15 e 16).

É de fundamental importância, porém, salientar que uma pontuação baixa pode representar um maior grau de alerta dos anesthesiologistas sobre essa síndrome. Isto pode levar a uma interrupção precoce dos agentes desencadeantes ou uma avaliação laboratorial restrita a poucas horas no pós-operatório, tempo esse insuficiente para o aumento significativo de CPK e mioglobina<sup>60,61</sup>.

A escala clínica<sup>14</sup> não deve ser utilizada para substituir o teste de contratura *in vitro*, nem definir se um indivíduo deve ou não se submeter ao mesmo<sup>59,113</sup>. Pode ser interpretada como um dos vários índices e escalas utilizados em Medicina (Glasgow, ASA, Aldrete, APACHE), para descrever, padronizadamente, casos e estudos clínicos.

Como descrito nos heredogramas, em apenas dois dos probandos foi constatada uma doença associada: no probando I da FAM 4 (IV-10), com miopatia a esclarecer, e no probando da FAM 14 (III-2), com Síndrome ou Seqüência de Poland.

O probando I da FAM 4 (IV-10) (Quadro 1) apresentava *pectus carinatum*, encurtamento de membros, criptorquidia e alterações da coluna vertebral. Uma das irmãs, que morreu aos dois dias de vida, também mostrava alterações semelhantes. Foi realizada uma anamnese, por geneticista, com a mãe desse probando, mas não foram obtidos dados adicionais que pudessem sugerir outro diagnóstico além de miopatia a esclarecer. Nove outros parentes, incluindo quatro irmãos com biópsia positiva, não apresentaram queixas específicas para sugerir alguma doença neuromuscular.

Das doenças neuromusculares associadas à Hipertermia Maligna, a doença do *central core* é a que apresenta a associação mais consistente<sup>94</sup>, embora estudos recentes tenham indicado controvérsias<sup>85</sup>. Como o curso da doença do *core central* é lento ou não progressivo, muitos pacientes só terão o diagnóstico realizado tardiamente<sup>83,85</sup>. Nenhum dos nove membros da FAM 4 submetidos à biopsia, ou outros familiares, apresentaram queixas que pudessem sugerir a hipótese de doença do *central core*. Também não foi realizado estudo histológico para pesquisa dessa doença. Permanece, então, o diagnóstico de miopatia a esclarecer.

O probando da FAM 14 (III-2) apresentava o diagnóstico de seqüência de Poland (também denominada síndrome). Essa é uma rara anomalia congênita, não genética caracterizada por hipoplasia unilateral da parede torácica e anormalidades da mão homolateral<sup>134,135</sup> e até face, para alguns autores<sup>136</sup>.

A teoria patogênica mais aceita para a seqüência de Poland é a da interrupção do fluxo na artéria subclávia durante a embriogênese<sup>136</sup>.

É importante compreender, portanto, que, na seqüência de Poland, as alterações músculo-esqueléticas existentes não são decorrentes de uma miopatia.

A propósito de um relato de caso de anestesia, sem intercorrências, em paciente com síndrome de Poland<sup>137</sup>, há uma carta ao Editor questionando o uso de succinilcolina em crianças com doenças músculo-esqueléticas e incrementado o risco pela adição de halotano<sup>138</sup>. Exceto por esta não foram encontradas referências à Hipertermia Maligna em seqüência – ou síndrome de Poland.

Portanto, ao nível do conhecimento atual, pode ser considerada como uma ocorrência fortuita a crise de Hipertermia Maligna em paciente com seqüência de Poland.

O probando da FAM 17 II-1) (Quadro 1), um dos dois probandos analisados por outra razão que não crise perioperatória sugestiva à Hipertermia Maligna, foi encaminhado à consulta por aumento na dosagem de CPK.

A dosagem de CPK não é um exame indicado no diagnóstico da susceptibilidade individual à Hipertermia Maligna<sup>139</sup> por ser pouco sensível e pouco específico, não tendo valor preditivo<sup>140,141</sup>.

O aumento da CPK deve ser interpretado como um primeiro instrumento no diagnóstico de uma miopatia subclínica<sup>142</sup>. Os pacientes com miopatias podem apresentar, durante anestesia, reações Hipertermia Maligna-símile potencialmente perigosas como uma

Hipertermia Maligna-verdadeira. Esse fato, por si só, justifica a pesquisa de miopatia nos indivíduos suspeitos<sup>143-148</sup>.

A conduta preconizada para investigação, nos casos de aumento de CPK, é a realização de três dosagens de CPK em repouso e intervalos de 30 dias. Caso os valores de CPK mantenham-se elevados, o paciente deverá ser investigado por neurologista, com pesquisa, de eletrólitos, hormônios tireoidianos, enzimas musculares e realização de biópsia muscular para estudo anátomo-patológico<sup>149</sup>, mas não para teste de contratura *in vitro*<sup>44,113</sup>.

Este foi o procedimento adotado para o probando da família 17, submetido à biópsia muscular e cujo estudo anátomo-patológico teve como resultado miopatia mitocondrial.

Esse termo é utilizado para descrever um grupo de doenças de etiologias variadas que compartilham anormalidades estruturais à biópsia muscular estriada. O achado característico da miopatia mitocondrial são as fibras rajadas de vermelho (*ragged red fibre*) vistas com a coloração modificada de Gomori<sup>150</sup>.

As miopatias mitocondriais podem apresentar-se em qualquer idade e afetar, além da musculatura esquelética, fígado, rins e cérebro. São denominadas encefalomiopatias quando musculatura esquelética e cérebro estão envolvidos<sup>151</sup>. Não tem sido demonstrada uma correlação entre o sítio do defeito bioquímico, e a expressão clínica, extremamente variada<sup>152</sup>. É possível encontrar vários fenótipos em uma mesma família, com idêntica mutação do DNA<sup>152</sup>.

O estudo histomorfológico, útil para a pesquisa de miopatias/mitocondriopatias<sup>153</sup>, também já foi sugerido para a pesquisa de Hipertermia Maligna. A proposta baseava-se na hipótese de que preparações da musculatura esquelética de pacientes HMS apresentavam alterações estruturais, além de funcionais. Com 83 pacientes foram demonstradas diferenças histológicas específicas entre HMS, HME e HMN<sup>154</sup>.

Outros autores<sup>155</sup> discordaram, porém, das conclusões de Mezin e cols<sup>154</sup> e conduziram outra pesquisa<sup>155</sup>. Nesse estudo foram avaliados 440 pacientes, nenhum dos quais com doença neuromuscular conhecida. De acordo com os achados dessa pesquisa, o estudo histomorfológico não contribuiu para melhorar o diagnóstico de Hipertermia Maligna. Embora tenha sido útil para detectar miopatias ainda não diagnosticadas, os custos não permitem que o estudo histomorfológico seja usado rotineiramente em todas as biópsias<sup>155</sup>.

Atualmente, esse probando (FAM 17 II-1), com diagnóstico de miopatia mitocondrial tem 12 anos de idade. Não mostra sinais de fraqueza muscular ou dificuldade à execução de atividades motoras compatíveis com sua faixa etária.

Dentre os 20 pacientes investigados com teste de contratura *in vitro* negativo, 4 eram probandos (FAM 10 II-1; FAM 13 III-2, FAM 18 II-2 e FAM 19 II-3) e outros 2, um casal de pais (FAM 9 I-1 e I-2) que desejava submeter-se à biópsia, pois o filho (probando II-1) ainda não completara 6 anos e, portanto, não poderia realizar a biópsia. Destes cinco casos, o motivo para investigação foi:

- Febre durante a permanência na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA) (FAM 9 II-1 e 16 II-2);
- Taquicardia inapropriada após atropina e sevoflurano com aumento de temperatura não quantificada (FAM 13 III-2);
- Taquicardia atrial e extrassistolia ventricular com isoflurano (FAM 18 II-2);
- Rigidez de masseter após succinilcolina (FAM 19 II-3).

Dos 2 casos de febre no pós-operatório, não havia relatório dos médicos assistentes, ficha de controle da SRPA para análise da frequência cardíaca e respiratória, não foram solicitados exames laboratoriais nem monitorizada a ETCO<sub>2</sub> (capnógrafo não era disponível nem para as cirurgias). O tempo de permanência na SRPA não foi aumentado, mas a hipótese de Hipertermia Maligna foi sugerida e a investigação recomendada. Um deles FAM 13 III-2 submeteu-se à biópsia, com resultado negativo. Os pais do outro suspeito menor de 6 anos, apresentaram (FAM 9 I-1 e I-2) com teste negativo. Foi explicado aos pais que a susceptibilidade à Hipertermia Maligna fora descartada para eles, mas não para o probando. São descritos na literatura casos com biópsia positiva para os filhos, mas negativa para os pais, com a não paternidade investigada e afastada, sendo a susceptibilidade à Hipertermia Maligna atribuída à herança poligênica ou recessiva, ou mutação nova<sup>49,51</sup>.

A febre pós-operatória, isoladamente, não é indicativa de Hipertermia Maligna, porém, esta hipótese só poderá ser descartada se existirem registros adequados de ETCO<sub>2</sub>, frequência cardíaca e respiratória<sup>6,59,71</sup>. Informações adicionais importantes são a presença de imobilidade prolongada por alterações musculares e urina escura ou avermelhada<sup>43-45</sup>, ausentes nos casos aqui estudados.

A taquicardia inexplicada é um dos sinais precoces de Hipertermia Maligna<sup>1</sup>. Em um dos casos (probando FAM 13 III-2), o anesthesiologista não dispunha de capnografia e optou



por suspender o procedimento. No outro, (probando FAM 18 II-2) a repetição da taquicardia, seguida de extrassistolia ventricular após a reintrodução do isoflurano (mesmo após o aprofundamento do plano com opióide) e a ausência de exames laboratoriais no pós-operatório (solicitados mas não colhidos), não permitiram que se descartasse o diagnóstico de Hipertermia Maligna, mesmo considerando pequena a probabilidade. Os pais da paciente (FAM 18 I-1 e I-2) foram avisados da suspeita, embora pouco provável de Hipertermia Maligna, e a própria paciente, ao completar 14 anos, voltou ao Programa de Hipertermia Maligna desejando submeter-se à biópsia para descartar o diagnóstico.

No caso do espasmo de masseter após o uso de succinilcolina, este foi o único sinal observado nessa paciente (FAM 19 II-3) de 34 anos. A conduta preconizada<sup>1,3</sup> foi adotada, o halogenado retirado, a capnografia monitorizada e a cirurgia de urgência concluída sem intercorrências. Uma única dosagem de CPK, colhida 8 horas após a indução, teve um resultado 4.000 UI, considerado não significativo para Hipertermia Maligna após uso de succinilcolina<sup>14,61</sup>.

Relatos de espasmo isolado de masseter, elevação de CPK acima de 20.000 UI com biópsia muscular e teste de contratura *in vitro* negativo são encontrados na literatura, embora em pacientes pediátricos<sup>15,156</sup>.

Casos de diagnóstico falso-negativo ao teste de contratura *in vitro* são raros na literatura<sup>118,119</sup>.

Ainda que se considere a extrema variabilidade clínica da Hipertermia Maligna e a insuficiência de dados para a aplicação da escala clínica<sup>14</sup>, esses cinco casos de probandos, com resultado e história familiar negativos, apresentaram uma história pouco sugestiva de Hipertermia Maligna. A biópsia muscular foi realizada com o objetivo principal de refutar o diagnóstico de Hipertermia Maligna e a possibilidade de falsos-negativo para esses casos pode ser considerado pouco provável.

A exclusão da Hipertermia Maligna constitui-se na razão principal para indicar a biópsia muscular com teste de contratura *in vitro*<sup>26,59,113</sup>. Apesar de no Brasil não serem conhecidas ainda restrições ao alistamento militar ou em corporações de bombeiros ou mesmo dificuldades na obtenção de seguro-saúde<sup>157,158</sup>, rotular incorretamente um paciente como susceptível à Hipertermia Maligna ocasiona vários transtornos, como impacto psicológico do diagnóstico de uma doença genética, a exclusão de técnicas anestésicas que poderiam beneficiá-lo, a necessidade de internação em hospitais de maior complexidade, e a definição

fenotípica incorreta, dificultando futuros estudos genéticos<sup>131</sup>. Esses casos aqui discutidos de probandos cuja biópsia resultou negativa podem ser interpretados como um maior grau de alerta dos anesthesiologistas com relação à Hipertermia Maligna.

Dos 19 probandos com crise no período perianestésico (Quadros 1 e 2), quatro casais de pais submeteram-se à biópsia com teste de contratura. Para dois casais o resultado foi HMS-HMS (um biopsiado no Canadá FAM 2 III-8 e III-9 e outro no Brasil FAM 11 III-3 e III-4); para um HMS-HMN (FAM 5 III-1 e III-2) e para o outro, HMN-HMN (FAM 9 I-1 e I-2).

Em um estudo de 1996 com pacientes da Suécia e Dinamarca, Islander<sup>159</sup> encontrou 30% dos casais de pais, de um total de 101, com resultado positivo para ambos, incluindo resultados HME como positivos, de acordo com o protocolo europeu<sup>114</sup>.

No Brasil, Silva<sup>41</sup> encontrou esse resultado em 75% de 4 casais estudados; a pequena amostra desse estudo, todavia, não permite valorizar, estatisticamente, o resultado. Não era habitual a conduta de estudar ambos os pais. Presumia-se que o outro era normal, ao ser encontrado o resultado positivo para um dos pais<sup>30</sup>. Um modelo matemático construído para descrever os resultados do teste de contratura muscular *in vitro* alertou para os riscos dos pressupostos falso-negativos quando se realiza o teste em apenas um dos pais<sup>121</sup>. Para os estudos genéticos, a definição correta do fenótipo é de suma importância, devendo-se abandonar a conduta de considerar normal aquele que não fez a biópsia<sup>30</sup>.

Pelo exposto, a conduta do Programa HM-HU, a partir de 1998, foi a de recomendar a biópsia para ambos os pais de probandos.

Na FAM 2 nos casais com resultado positivo para ambos, para um deles foi realizado o estudo molecular (FAM 2 III-8 E III-9) e a mutação (Arg 2355 Cys) foi encontrada no probando, na mãe III-9 e irmã IV-7, mas não no pai III-8<sup>132</sup>.

Esse indivíduo (FAM 2 III-8) poderia ser considerado um falso-positivo, contudo, a partir do seu diagnóstico, estabeleceu-se uma nova linha de investigação (FAM 3, da qual ele é o probando, aqui figurando como III-4) como já descrito anteriormente. Três outros membros apresentaram teste de contratura *in vitro* positivo e uma história de óbito por febre alta, durante uma cirurgia sob anestesia geral foi relatada, tornando menos provável o diagnóstico de falso-positivo para FAM 3 III-4. Os testes de contratura realizados seguiram o protocolo norte-americano<sup>115</sup>. Esse protocolo foi objeto de detalhada análise de suas sensibilidade e especificidade, comparando resultados do teste de contratura *in vitro* em

pacientes com crise de Hipertermia Maligna atingindo a pontuação máxima, segundo a escala de Larach e cols<sup>14</sup> com indivíduos de baixo risco para Hipertermia Maligna. Os resultados demonstraram uma sensibilidade, (possibilidade de um teste resultar positivo quando a doença a ser detectada está presente) de 97%. A especificidade, (a probabilidade de um teste ser negativo quando a doença a ser detectada está ausente) foi de 78%. Como a Hipertermia Maligna é potencialmente fatal, o limiar para o teste diagnóstico requer um alto grau de sensibilidade e um grau aceitável de especificidade, visto que as consequências de um falso-negativo são desastrosas<sup>17</sup>.

Do outro casal (FAM 11) com resultado positivo para ambos ainda não foi possível o estudo molecular. Nenhum outro membro da família aceitou submeter-se à biópsia muscular e teste de contratura.

Na FAM 11 há dois óbitos pelo lado paterno por Atrofia Muscular Espinhal, ou doença de Werdnig-Hoffmann com início dos sintomas antes dos seis meses e óbito antes dos dois anos de idade (indivíduos FAM 11 IV-1 e IV-2).

As Atrofias Musculares Espinhais constituem um grupo de doenças neuromusculares definidas por um processo limitado ao corno anterior da medula. Outros sistemas neurológicos e outros órgãos raramente estão envolvidos. A maioria dos pacientes apresenta o início dos sintomas clínicos na infância e demonstra um padrão de herança autossômico recessivo. Um pequeno número do grupo das Atrofias Musculares Espinhais apresenta herança autossômica dominante ou ligada ao X e o início dos sintomas em uma fase mais tardia. Não está claro se os heterozigotos para gene autossômico recessivo da Atrofia Muscular Espinhal a expressam de uma forma subclínica<sup>160</sup>.

Embora sem uma avaliação com biópsia muscular, foram encontradas alterações eletromiográficas em pais de crianças com Atrofia Muscular Espinhal<sup>161</sup>.

O diagnóstico da Atrofia Muscular Espinhal Tipo I pode ser feito por análise de mutação do gene SMN1; que, entretanto, não é confiável para a detecção de portador, por apresentar resultados incertos ou falso-negativos<sup>162</sup>.

Clinicamente nem o probando (crise grau 5<sup>14</sup> – Quadro 5) atualmente com 8 anos, nem seu pai apresentaram qualquer sinal que possa sugerir uma das formas *benignas* da doença<sup>160</sup>. O indivíduo FAM 11 III-3 por ser primo em 2º grau de IV-1 e IV-2 com diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal Tipo I, poderia ser um heterozigoto para o gene, autossômico recessivo SMN1<sup>162</sup>. Se um portador poderia apresentar alterações subclínicas de musculatura

distrófica que justificassem um resultado falso-positivo ao teste de contratura *in vitro*<sup>163</sup> é uma pergunta decorrente do estudo dessa família.

Das 19 famílias estudadas, o objetivo da avaliação fenotípica pela biópsia muscular com teste de contratura *in vitro* pode ser realizado em pelo menos 1 membro de 16 delas (Quadros 3 e 4). Na FAM 17 a indicação era de pesquisa de miopatia e, portanto, de biópsia com estudo anátomo-patológico e não de teste de contratura *in vitro*.

Apenas duas das 19 famílias estudadas não tiveram nenhum membro submetido ao teste de contratura *in vitro*. Em uma delas, (FAM 14) o probando apresentava história familiar de óbito em anestesia, relatada aos anesthesiologistas após a intercorrência anestésica do probando (FAM 14 III-2). Pela história, uma prima em 2º grau (FAM 14 II-6), pelo lado paterno do probando, morreu durante uma cirurgia plástica e o diagnóstico foi de Hipertermia Maligna. Posteriormente, uma filha (FAM 14 III-4) desta paciente (FAM 14 II-6) também apresentou uma crise durante anestesia, mas sobreviveu.

Na segunda, o probando ( FAM 16 II-2) foi a óbito, porém, foi possível aplicar a escala de probabilidade de acerto do diagnóstico clínico de Hipertermia Maligna<sup>14</sup> e a pontuação obtida foi de 65 (Quadro 5), o que corresponde a um grau de risco máximo para Hipertermia Maligna e uma probabilidade quase certa<sup>14</sup>.

Para ambas as famílias foram feitos contatos telefônicos após o período da crise, mas o oferecimento para a realização de biópsia muscular não foi aceito.

A desconfiança em aceitar o diagnóstico de uma doença genética, subclínica, pode explicar a relutância em aceitar o exame diagnóstico. Imputar a ocorrência de Hipertermia Maligna a erro médico é uma alternativa muito citada nas consultas realizadas pela autora durante essa pesquisa.

Destas 19 famílias de Santa Catarina investigadas, em 15 delas, pelo menos um dos progenitores era de origem alemã, refletindo a presença marcante dessa etnia na formação do povo catarinense. Três das famílias (FAM 2, 3 e 16) com susceptibilidade confirmada à Hipertermia Maligna são descendentes dos imigrantes alemães, que vieram formar, em 1829, a primeira colônia alemã de Santa Catarina, em São Pedro de Alcântara<sup>133</sup>. Esses imigrantes eram provenientes da região de Eifel, que faz parte do estado da Renânia-Palatinado na Alemanha. Três outras famílias, também com susceptibilidade confirmada por teste de contratura *in vitro*, têm seus sobrenomes incluídos na lista dos pioneiros (FAM 7, 11 e 15).

Segundo Philippi<sup>133</sup>, logo após a chegada ao Brasil, os imigrantes casavam-se, quase sempre, com alguém vindo da mesma aldeia em que residiam na Alemanha<sup>133</sup>. A consangüinidade e o efeito do fundador são hipóteses que podem ser sugeridas para os casos de Santa Catarina.

São encontradas citando frequências mais altas de Hipertermia Maligna em populações definidas geograficamente tais como as residentes na região centro-norte de Winscosin<sup>25</sup>, na Carolina do Norte<sup>44</sup>, habitantes de Voralberg na Áustria<sup>58</sup>, os descendentes de pioneiros em Quebec<sup>131</sup>. Também foram encontrados estudos realizados em Unidades de Investigação de Hipertermia Maligna da Suécia e Dinamarca<sup>164</sup>, de Leeds – Inglaterra<sup>30</sup>, Nova Zelândia<sup>59</sup>. Excluindo-se uma tentativa de um Retrato Brasileiro de Hipertermia Maligna<sup>29</sup>, não foram encontradas na literatura publicações inventariando a Hipertermia Maligna em outros estados do Brasil.

A representatividade de número de famílias estudadas (19) e de biópsias realizadas (49) pode ser melhor avaliada conhecendo-se o histórico do Programa HM-HU. A Hipertermia Maligna não era alvo de interesse maior para estudo no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), Florianópolis, nem em outros hospitais do Estado até janeiro de 1993. Nessa época, uma mãe veio em busca de atendimento para o filho, cujo transplante renal havia sido suspenso por história de óbito familiar por Hipertermia Maligna. Nessa ocasião, procurou-se então a colaboração do Prof. Dr. Roberto Takashi Sudo, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, responsável pelo único laboratório, na época, que realizava a biópsia muscular com teste de contratura *in vitro*.

Posteriormente, membros de outras famílias (com história de óbito) buscaram orientação junto ao Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário. A partir da avaliação inicial dessas três famílias, difundiu-se o Programa de Hipertermia Maligna do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, para o qual foram traçados os objetivos já descritos com o intuito de sistematizar o estudo da Hipertermia Maligna, definindo o fenótipo através do teste de contratura *in vitro*, sempre que possível.

O Programa do Hospital Universitário passou, então, a receber e orientar os casos suspeitos de Hipertermia Maligna ocorridos em Santa Catarina e até de outros estados. Em 2003, foi elaborada uma pesquisa pelo Comitê de Hipertermia Maligna da Sociedade Brasileira de Anestesiologia, mediante questionário enviado aos sócios sobre a ocorrência de Hipertermia Maligna (dados ainda não publicados). As respostas obtidas foram separadas por

estado. Das 8 respostas positivas, todos os casos (referentes a 7 famílias) foram investigados nesta dissertação. Além desses casos do relatório SBA e das outras 12 famílias aqui estudadas, tem-se conhecimento de apenas mais um caso. Refere-se a um caso de óbito, ocorrido em fevereiro de 2005, não incluído no presente estudo e de uma família não aparentada às estudadas até então. A paciente foi a óbito durante amigdalectomia, sua crise atingiu pontuação superior a 50 (nível máximo = 6) na escala clínica<sup>14</sup>, sendo considerada a hipótese de Hipertermia Maligna quase certa. Seus pais foram atendidos pelo Programa e ambos aceitaram submeter-se à biópsia muscular, marcada para novembro de 2005. Não se pretende dizer que todos os casos de Hipertermia Maligna de Santa Catarina tenham sido estudados. Porém, o Programa HM-HU tornou-se conhecido no Estado, recebendo inúmeras consultas de profissionais médicos, pacientes e familiares requerendo informações sobre reações adversas em anestésias e até mesmo consultoria para casos de Síndrome Neuroléptica Maligna, considerada relacionada à Hipertermia Maligna. Muitas consultas são formuladas via Centro de Informações Toxicológicas do Estado – Cit 08006435252, que funciona ininterruptamente.

Pela sua acessibilidade, o Programa tornou-se bastante difundido, sendo procurado pelo médico não só para encaminhamento do paciente, mas também na busca de suporte científico para melhor lidar com questões médico-legais decorrentes de uma reação adversa.

Embora não seja possível discutir-se incidência ou prevalência, considera-se expressivo o número de 19 famílias estudadas, com 49 biópsias realizadas.

Em uma tese de mestrado<sup>165</sup> que estudou os 121 pacientes biopsiados no Laboratório da Universidade Federal do Rio de Janeiro no período entre 1993 e 2000, foi encontrada uma proporção de 54,5% de casos positivos e 45,5% de resultados negativos. Até abril de 2005, o número de biópsias realizadas nesse mesmo laboratório aumentou para 160 biópsias. (Comunicação pessoal). Se a proporção de 54,5% de resultados positivos e 45,5% de resultados negativos fossem mantidos, poder-se-ia esperar um resultado positivo para 87 pacientes, dos quais 29 (número de pacientes de Santa Catarina com resultado positivo) representariam aproximadamente 33%.

É interessante observar que a população (5.356.300 habitantes)<sup>166</sup> de Santa Catarina, segundo o último censo do IBGE, corresponde a 3,15% da população brasileira<sup>167</sup>. Das 160 biópsias realizadas no Centro de Diagnóstico de Hipertermia Maligna da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 49 (30,62%) foram de pacientes de Santa Catarina, 29 das quais

com resultado positivo, como já foi destacado. Mauritz relatou dados semelhantes: Voralberg, com apenas 4% da população da Áustria, apresentava 13% das reações de Hipertermia Maligna relatadas, superior à das outras regiões e sugerindo fatores genéticos (como endogamia) como possível explicação para essas diferenças<sup>58</sup>.

Em 1997, Bachand e cols<sup>131</sup> realizaram um trabalho para reavaliar clinicamente a susceptibilidade à Hipertermia Maligna em membros de sete famílias de origem francesa na região de Abitibi-Témiscamingue, Quebec, Canadá.

Como resultado de criteriosa avaliação, incluindo registros genealógicos, fichas de anestesia, análise de teste de contratura *in vitro*, foi possível remover o rótulo de susceptíveis e, além disso, organizar uma classificação das famílias, com objetivos clínicos e como base para futuros estudos de biologia molecular e epidemiologia genética.

Por esta classificação<sup>131</sup> foram consideradas de alto risco as famílias com crises, óbitos e/ou vários testes de contratura *in vitro* positivos. Interessante verificar que, no estudo de Bachand e cols<sup>131</sup>, na família considerada de alto risco, os dois probandos sobreviventes recusaram a biópsia e os prontuários de dois outros indivíduos que foram a óbito não puderam ser revisados, porque já haviam sido destruídos. Isto demonstra a dificuldade em elaborar e aplicar escalas para os casos de Hipertermia Maligna, e, simultaneamente, evidencia a importância desse trabalho do grupo canadense em apresentar uma proposta de sistematização.

Das 19 famílias estudadas pelo Programa HM-HU foram consideradas de alto risco 12 famílias (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 15 e 16); em 4 delas (1, 4, 15) houve crise, óbito e biópsias positivas; em 1 delas (16) nenhum membro realizou a biópsia, mas a crise no indivíduo foi grau 6, com óbito, e com uma pontuação de 65 sendo a probabilidade quase certa de tratar-se de Hipertermia Maligna<sup>14</sup>.

Foram incluídas na categoria de alto risco as famílias 2, 3, 5, 6, 7, 8, 12 e a 11, ressaltando-se que, para a FAM 12, pai e mãe foram positivos. Estas famílias apresentaram o binômio crise-biópsia com teste de contratura *in vitro* positivo, todos realizados com o protocolo padronizado e aceito internacionalmente<sup>115,17</sup>.

A classificação de Bachand<sup>131</sup> preconiza a sistematização das famílias como base para futuros estudos de biologia molecular e epidemiologia genética. Isto foi possível na família 2 e em um dos membros (probando) da FAM 3.

A FAM 2 foi estudada por análise de ligação e pesquisa de mutação<sup>132</sup>. Dos 8 indivíduos que apresentavam teste de contratura *in vitro* positivos, 6 deles tinham haplótipos que co-segregavam no locus 19q13; todos esses tinham teste de contratura com resultado altamente positivo e a mutação (Arg 2355 Cys) presente. Duas discrepâncias foram observadas nesta família (FAM 2). O indivíduo (IV-3), com diagnóstico pré-sintomático e cujo teste de contratura à cafeína era limítrofe, não apresentou a mutação Arg 2355 Cys, podendo ser considerado um falso-positivo. O indivíduo (III-4), pai do probando I, apresentava um haplótipo diferente e não exibia a mutação encontrada, sugerindo que ele não era geneticamente relacionado à FAM 2. Ele também poderia ser considerado um falso-positivo, mas a partir do diagnóstico desse indivíduo (III-4), estabeleceu-se uma nova linha de investigação (FAM 3 – Quadro 1). Três outros membros apresentaram teste de contratura *in vitro* positivo e uma história de óbito por *febre alta*, durante cirurgia sob anestesia geral foi relatada, tornando menos provável o diagnóstico de falso-positivo para III-4. Uma outra mutação deve ser pesquisada.

Em um trabalho recente<sup>126</sup>, foram estudados mais de 500 indivíduos para as mutações do Gene RyR<sub>1</sub>, correntemente utilizados em diagnóstico genético. Constitui-se, esse estudo, na mais completa avaliação de prevalência de mutações e de concordância entre genótipo e fenótipo. Em 2,6% das famílias, foram encontrados indivíduos com teste de contratura *in vitro* negativo e presença de mutação e também o inverso, ou seja, ausência de mutação com teste de contratura *in vitro* positivo, como nos dois indivíduos deste trabalho<sup>132</sup>. A conclusão mais importante, segundo os autores, é que o *screening* genético isolado do teste de contratura *in vitro* ainda não é adequado<sup>126</sup>.

Da família de Santa Catarina com estudo molecular (FAM 2), alguns membros com resultado negativo decidiram prosseguir a investigação com biópsia muscular, enquanto que outros optaram por continuar com o diagnóstico de susceptibilidade à Hipertermia Maligna. Contudo, todos esses elementos somam-se para ampliar a avaliação das famílias com esta síndrome no Estado de Santa Catarina.

O grupo considerado *provavelmente sob risco* conforme Bachand<sup>131</sup>, sem óbito, mas apresenta crises com grau 5 e 6. Foi incluída nessa categoria apenas a FAM 14 cujo probando apresentou com crise de Hipertermia Maligna, da qual não há um relatório escrito que permita a aplicação da escala clínica<sup>14</sup>. Há também história familiar de um óbito (FAM 14 II-6) e complicação anestésica na filha desse indivíduo (FAM 14 III-4), mas nenhum membro dessa



família com biópsia. Para uma definição fenotípica concreta, necessita-se do teste de contratura *in vitro*, portanto, incluiu-se essa família na categoria de *provavelmente sob risco*. Ressalte-se, no entanto, toda a orientação oferecida é a mesma que para uma família de alto risco.

Outra categoria referida como *possivelmente sob risco* não apresenta óbitos ou crises, mas tem CPK aumentada no pré-operatório. Nessa categoria está incluída a família número 17, cujo diagnóstico do probando foi o de miopatia mitocondrial.

Este paciente, atualmente com 12 anos de idade, não apresenta sinais de miopatia, todavia, ao ser anestesiado, deverá receber os mesmos cuidados que um paciente susceptível, excluindo-se os agentes halogenados e a succinilcolina<sup>65,131</sup>.

Na categoria *risco igual ao da população geral* incluímos probandos das FAM 10, 13, 19 e os pais do probando da família 9 apresentou crise pouco sugestiva, com biópsias e teste de contratura *in vitro* negativos.

Para estes, não há evidência de risco aumentado de Hipertermia Maligna; por conseguinte, técnicas e cuidados anestésicos padrões podem ser aplicados.

Para os pais do probando da FAM 9 foi reafirmada a necessidade do probando, ser submetido, ele próprio, à biópsia, quando atingisse peso e idade adequados. Esta recomendação justifica-se considerando-se a possibilidade de mutação nova e ocorrência esporádica de Hipertermia Maligna e/ou herança recessiva<sup>49-51</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

1. A investigação nas famílias iniciou-se, na quase totalidade (17 em 19), a partir de crises no período perianestésico. Para maioria destas, o diagnóstico clínico de Hipertermia Maligna foi correto. A maioria das famílias (16 em 19) teve, pelo menos, um de seus membros biopsiado. O número de biópsias positivas (29 em 49) foi alto nos pacientes de Santa Catarina, sendo observada uma alta frequência no diagnóstico de susceptibilidade à Hipertermia Maligna nos casos estudados.

2. Houve boa correlação entre a pontuação da escala clínica para avaliação de crises de Hipertermia Maligna e o desfecho

3. A classificação das famílias quanto ao grau de risco permite distinguir aquelas que necessitam de cuidados específicos no que tange à Hipertermia Maligna.

Em decorrência do estudo ora realizado, e com o objetivo de prosseguir na investigação da Hipertermia Maligna, não só em Santa Catarina mas também nos demais estados, foi enviada a proposta de um relato de caso simplificado à Sociedade Brasileira de Anestesiologia – SBA (Anexo 7). Este documento ficaria disponível no portal da SBA e facilitaria o relato de um caso suspeito, pois caberia ao anestesiológico preencher os dados solicitados. Além disso, foi proposta também uma busca ativa, a ser realizada mensalmente

O desenvolvimento dessas ações propiciaria maior conhecimento sobre essa síndrome, tão diretamente relacionada à prática da Anestesiologia.

## REFERÊNCIAS

1. Dépret T, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne: nouveautés diagnostiques et cliniques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:838-52.
2. Jurkat-Rott, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and Pathogenesis of Malignant Hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000;23:4-17.
3. Rosenberg H, Shutack JG. Variants of malignant hyperthermia. Special problems for the paediatric anaesthesiologist. *Paediatric Anaesthesia* 1996;6:87-93.
4. Bendixen D, Skovgaard LT, Ording H. Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic in vitro contracture test. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:480-84.
5. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2003;17:519-33.
6. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *British Journal of Anaesthesia* 2003;85(1):118-28.
7. Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960;II:45.
8. Louis CF, Balog EM, Fruen BR. Malignant Hyperthermia: An Inherit Disorder of Skeletal Muscle  $Ca^{2+}$  Regulation. *Bioscience Reports* 2001;21(2):155-68.
9. Meltzer W, Dietze B. Malignant hyperthermia and excitation – contraction coupling. *Acta Physiologica Scandinavica* 2001;171(3):367-75.
10. Nelson TE. Heat Production During Anesthetic Induced Malignant Hyperthermia. *Bioscience Reports* 2001;21(2):169-79.
11. O'Sullivan GH, McIntosh JM, Heffron JJA. Abnormal uptake and release of  $Ca^{2+}$  ions from human malignant hyperthermia – susceptible sarcoplasmic reticulum. *Biochemical Pharmacology* 2001;15:1479-85.
12. Pessah IN, Allen PD. Malignant hyperthermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001;15(2):277-88.
13. Hack W, Mauritz W, Schemper M, Winckler M, Sporn P, Steinbereither K. Prediction of Malignant Hyperthermia Susceptibility: statistical evaluation of clinical signs. *British Journal of Anaesthesia* 1990;64:425-29.
14. Larach MG, Locallio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A Clinical Gradin Scale to Predict Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80:771-79.

15. Kaplan RF, Rushing E. Isolated Masseter Muscle Spasm and Increased Creatine Kinase without Malignant Hyperthermia Susceptibility or Other Myopathies. *Anesthesiology* 1992;77:820-22.
16. Christians F, Gepts E, D'Haese J, Camu F. Malignant hyperthermia suggestive hypermetabolic syndrome at emergence from anesthesia. *Acta Anaesth Belg* 1995;46:93-7.
17. Britt BA, Kolow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. *Canad Anesth Soc J* 1970;17(4):293-315.
18. Cornet C, Moeller R, Laxenaire MC. Formes cliniques de la crise d'hyperthermia maligne. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989;8:435-43.
19. Ellis FR, Halsall PJ, Christian AS. Clinical presentation of suspected malignant hyperthermia during anaesthesia in 402 probands. *British Journal of Anaesthesia* 1990;45:838-41.
20. Ranclev-Twetman E. Malignant hyperthermia: the clinical syndrome. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1990;41(2):79-82.
21. Fierobe L, Nivoche Y, Mantz J, Elaloui Y, Veber B, Desmots JM. Perioperative rhabdomyolysis revealing susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1998;88(1):263-65.
22. Harwood TN, Nelson TE. Massive postoperative rhabdomyolysis after uneventful surgery: a case report of subclinical malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1998;88(1):265-68.
23. McKenney KA, Holman S. Delayed postoperative rhabdomyolysis in a patient subsequently diagnosed as malignant hyperthermia susceptible. *Anesthesiology* 2002;96(3):764-65.
24. Fletcher JE, Tripolitis L, Hubert M, Vita GM, Levitt RC, Rosenberg H. Genotype and phenotype relationship for mutations in the ryanodine receptor in patients referred for diagnosis of malignant hyperthermia. *British Journal of Anaesthesia* 1995;75:307-10.
25. Wedel DJ. Current understanding and treatment of malignant hyperthermia. In: Review Course Lectures. Presented at the 71<sup>st</sup> Clinical and Scientific Congress of the International Anesthesia Research Society 1997; San Francisco, California; 1997. p.140-44.
26. Rosenberg H, Sambuughin N. Malignant hyperthermia susceptibility. *Gene Reviews* [periódico online]; [26 telas]. Disponível em: <http://www.genetests.org>.
27. Healy JMS, Heffron JJA, Lehane M, Brodley DG, Johnson K, McCarthy T. Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia with flanking DNA markers. *British Medical Journal* 1991;303:1225-28.

28. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoche Y, Adnet P, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families. *Anesthesiology* 2002;97:1067-74.
29. Almeida Neto MA. Hipertermia maligna – Retrato brasileiro. *Rev Bras Anest* 1992;42(5):395-6.
30. Ellis FR, Halsall PJ, Harriman DGF. The work of the Leeds Malignant Hyperpyrexia Unit, 1971-84. *Anaesthesia* 1986;41:809-15.
31. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: A review of published cases. *Anesth Analg* 1993;77:297-304.
32. Rizk SF. Malignant hyperpyrexia in a negro. *British Journal of Anaesthesia* 1973;45:233.
33. Peltz B, Carstens J. An unusual case of malignant hyperpyrexia. *Anesthesia* 1975;30:346-50.
34. Lane JE, Brooks AG, Logan MS, Newman WH, Castresana MR. An unusual case of malignant hyperthermia during desflurane anesthesia in an African-American patient. *Anesth Analg* 2000;91(4):1032-34.
35. Brown RL, Pollock AN, Coechman KG, Hodges M, Hutchinson DO, Waaka R, et al. A novel ryanodine receptor mutation and genotype-phenotype correlation in a large malignant hyperthermia New Zealand Maori pedigree. *Human Molecular Genetics* 2000;9(10):1515-24.
36. Bailey AG, Bloch EC. Malignant hyperthermia in a three-month-old American Indian infant. *Anesth Analg* 1987;66:1043-5.
37. Wohfeil ER, Woehick HJ, McElroy ND. Malignant hyperthermia triggered coincidentally after reversal of neuromuscular blockade in a patient from the Hmong People of Laos. *Anesthesiology* 1998;88:1667-8.
38. Suyama H, Kawamoto M, Yuge O. Prevention and treatment of malignant hyperthermia in certified training hospitals in Japan: a questionnaire. *J Anesth* 2002;16:207-10.
39. Wedel DJ, Gammel SA, Milde JA, Taizzo PA. Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology* 1993;78:1138-44.
40. Laurence AS, Vanner GK, Collins W, Path MRC, Hopkins PM. Serum and urinary myoglobin following and aborted malignant hyperthermia reaction. *Anaesthesia* 1996;51:958-61.
41. Silva HCA. Hipertmia Maligna: positividade do teste de contratura *in vitro* e alterações neuromusculares associadas [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1999.

42. McPherson E, Taylor CA Jr. The genetics of malignant hyperthermia: evidence for heterogeneity. *Ann J Med Genet* 1982;11:273-85.
43. Nelson TE, Flewellen EH. The malignant hyperthermia syndrome. *New England Journal Medicine* 1983;309:416-18.
44. Malignant hyperthermia, susceptibility to, 1; MHS1. [periódico on line] [capturado 2005 abr 14]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomin.cgi?cmd=enty&id>.
45. Yang T, Ta TA, Pessah IN, Allen PD. Functional defects in six ryanodine receptor isoform-1 (RyR1) mutations associated with malignant hyperthermia and their impact on skeletal excitation – contraction coupling. *J Biol Chem* 2003;278(28):25722-30.
46. Robinson RL, Curran JL, Ellis FR, Halsall PJ, Hall WJ, Hopkins PM, et al. Multiple interacting gene products may influence susceptibility to malignant hyperthermia. *Ann Hum Genet* 2000;64:307-20.
47. Robinson R, Hopkins P, Carsana A, Gilly H, Holsall J, Heytens L, et al. Several interacting genes influence the malignant hyperthermia phenotype. *Hum Genet* 2003;112:217-18.
48. Fujii J, Otsu K, Zorzato F, de Leon S, Khanna VK, Weiler JE, et al. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* 1991;253:448-51.
49. Fagerlund TH, Islander G, Twetman ER, Berg K. Malignant hyperthermia susceptibility an autosomal dominant disorder? *Clin Genet* 1997;51:365-69.
50. Miranda AD, Donovan LA, Schuster LL, Gerber DR. Malignant hyperthermia. *Ann J Crit Care* 1997;6(5):368-73.
51. Rueffert H, Olthoff D, Deutrich C. Spontaneous occurrence of the disposition to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2004;100(3):731-33.
52. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S for the European Malignant Hyperthermia Group. *B J A* 2001;86(2):283-87.
53. Urwyler A, Censier K, Kaufman MA. Genetic affects on the variability of the halothane and caffeine muscle contracture tests. *Anesthesiology* 1994;80:1287-95.
54. Fiege M, Wappler F, Weisshorn R, Ubrich Gerbershagen M, Steinfath M, Schulte Esch JA. Results of contracture test with halothane, caffeine and ryanodine depend on different malignant hyperthermia – associated ryanodine receptor gene mutations. *Anesthesiology* 2002;97(2):345-50.
55. Iaizzo PA, Keller CH, Carr RJ, Sessler DI, Belani KG. Prior hypothermia attenuates malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesth Analg* 1996;84(4):803-9.
56. Adnet P, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne et nouveaux agents halogens. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000;19:115-17.

57. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998;352:1131-36.
58. Mauritz W, Hackl W, Winckler M. Malignant hyperthermia: state of the art. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;111 Suppl 1:310-12.
59. Pollock AN, Langton EE, Coucham K, Stowell KM, Waddington M. Suspected malignant hyperthermia reactions in New Zealand. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:453-61.
60. Ramirez RJA, Cheetham ED, Laurence AS, Hopkins PM. Suxamethonium, masseter spasm and later malignant hyperthermia. *Anaesthesia* 1998;53:1109-16.
61. Laurence AS. Serum myoglobin and creatine kinase following surgery. *BJA* 2000;84(6):763-66.
62. Spindola MA, Cidral E, Bernal RJ. Hipertermia maligna. Conduta diagnóstica em caso suspeito. Relato de caso. *Rev Bras Anest* 2002; 52 Suppl 29:178-B.
63. Adnet P, Gronert GA. Malignant hyperthermia: advances in diagnostics and management. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12(3):353-58.
64. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weibhorn R, Wappler F. Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59(4):364-73.
65. Klinger W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders* 2005;15(3):195-206.
66. O'Flynn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients. *Anesthesiology* 1994;80:1228-33.
67. Ayad I. Malignant hyperthermia: An update on related disorders. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2003;22(2):134-42.
68. Short JA, Cooper CMS. Suspected recurrence of malignant hyperthermia after post-extubation shivering in the intensive care unit 18 h after tonsillectomy. *BJA* 1999;82(6):945-47.
69. Claxton BA, Cross MH, Hopkins PM. No response to trigger agents in a malignant hyperthermia-susceptible patient. *BJA* 2002;88(6):870-73.
70. Wimbush S, Homewood J. Malignant hyperthermia – patients don't always read the textbook [letter] *Anaesthesia* 2003;58(12):1245.
71. Halsall PJ, Ellis FR. Does postoperative pyrexia indicate malignant hyperthermia susceptibility? *BJA* 1992;68:209-10.

72. Strecker G, Adnet P, Forget AP, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne et état infectieux d'origine appendiculaire. Peut-on les différencier en cours d'intervention? *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:234-38.
73. Snyder HR, Davis CS, Bickerton K, Halliday RP. 1 – [(5 Arylfurfurylidene) amino] hydantoins. A new class of muscle relaxants. *J Medicinal Chemistry* 1967;10(5):807-10.
74. Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *BJA* 1975;47:62-5.
75. Friesen CM, Brodsky JB, Dillingham MF. Successful use of dantrolene sodium in human malignant hyperthermia syndrome: A case report. *Canad Anaesth Soc J* 1979;26(4):319-21.
76. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1982;56:254-62.
77. Nelson TE, Lin M, Zapato-Sudo G, Sudo RT. Dantrolene sodium can increase or attenuate activity of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel. *Anesthesiology* 1996;84:1368-79.
78. Paul-Pletzer K, Yamamoto T, Bhat MB, Ma J, Ikemoto N, Jimenez LS, et al. Identification of a dantrolene – binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. *J Biol Chemistry*.
79. Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:632-52.
80. Gardi Ti, Christensen UC, Jacobsen J, Jensen PF, Ording H. How do anaesthesiologist treat malignant hyperthermia in a full-scale anaesthesia simulator? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(8):1032-35.
81. Mitchell LW, Leighton BL. Warmed diluent speeds dantrolene reconstitution. *Can J Anesth* 2003;50(2):127-30.
82. Chartrand D. Intervention rapide lors d'une crise d'hyperthermie maligne. *Can J Anesth* 2003;50(2):104-7.
83. Sewry CA, Müller C, Davis M, Dwyer JSM, Dove J, Evans G, et al. The spectrum of pathology in central core disease. *Neuromuscular Disorders* 2002;12(10):930-38.
84. Mathews KD. Multimimicore myopathy, central core disease, malignant hyperthermia susceptibility, and RyR1 mutations. *Arch Neurol* 2004;61:27-9.
85. Curran JL, Hall WJ, Halsall PJ, Hopkins PM, Iles DE, Markham AF, et al. Segregation of malignant hyperthermia, central core disease and chromosome 19 markers. *BJA* 1999;83(2):217-22.
86. Treves S, Anderson AA, Ducreux S, Divet A, Bleunven C, Grasso C, et al. Ryanodine receptor 1 mutations, dysregulation of calcium homeostasis and neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders* 2005; 15(9-10):577-87.



87. Artigas I, Pallans J, Argemi I, Renom J, Miro I, Bedos X, Sancho I, Oliver S, Navarro Fernandez-Balbuena C, Lechuga Campoy JL. Síndrome de King. Hipertermia maligna. *An Esp Pediatr* 1990;33(1):66-8.
88. Isaacs H, Badenhorst ME. Dominantly inherited malignant hyperthermia (MH) in the King-Denborough Syndrome. *Muscle Nerve* 1992;15:740-42.
89. Steenson AJ, Torkelson RD. King's syndrome with malignant hyperthermia. *AJDC* 1987;141:271-73.
90. Abel DE, Grotegut CA. King syndrome in pregnancy. *Obstetrics Gynecology* 2003;101(5) Suppl 1:1146-49.
91. Abib AS, Millar S, Deballi P 3<sup>rd</sup>, Muir HA. Anesthetic management of a ventilator – dependent parturient with the King-Denborough Syndrome. *Can J Anaesthesia* 2003;50(6):589-92.
92. Adnet P, Iestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *BJA* 2000;85(1):129-35.
93. Kawanishi C. Genetic predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Pharmacogenomics* 2003;3(2):89-95.
94. Brownell AKW. Malignant hyperthermia: relationship to other diseases. *BJA* 1988;60:303-8.
95. Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clinical Neuropharmacology* 2002;25(4):183-93.
96. Portell L, Hilbert G, Gruson D, Favier J-C, Gbikpi-Benissou G, Cardinaud J-C. Malignant hyperthermia and neuroleptic malignant syndrome in a patient during treatment for acute asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:107-10.
97. Grogan H, Hopking PM. Heat stroke: implications for critical care and anaesthesia. *BJA* 2002;88(5):700-7.
98. Tobin JR, Jason DR, Challa VR, Nelson TE, Samluughin N. Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. *JAMA* 2001;286(2):168-69.
99. Hopkins PM, Ellis FR, Halsall PJ. Evidence for related myopathies in exertional heat stroke and malignant hyperthermia. *Lancet* 1991;338:1491-92.
100. Kojima Y, Oku S, Takahashi K, Mukaida K. Susceptibility to malignant hyperthermia manifested as delayed return of increased serum creatine kinase activity and episodic rhabdomyolysis after exercise. *Anesthesiology* 1997;87:1565-67.
101. Köchiling A, Wappler F, Winckler G, Schulte Am Esch J. Rhabdomyolysis following severe physical exercise in a patient with predisposition to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:315-18.

102. Davis M, Brown R, Dickson A, Horton H, James D, Laing N, et al. Malignant hyperthermia associated with exercise – induced rhabdomyolysis or congenital abnormalities and a novel RyR1 mutation in New Zealand and Australian pedigrees. *BJA* 2002;88(4):508-15.
103. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise – induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001;94:95-100.
104. Uchoa RB, Fernandes CR. Rabdomiólise induzida por exercício e risco de hipertermia maligna. *Rev Bras Anesthesiol* 2003;53(1):63-8.
105. Hollander AS, Olney RC, Blackett PR, Marshall BA. Fatal malignant hyperthermia – like syndrome complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1447-52.
106. Wappler F, Rower N, Köchling A, Braune H, Reissinger T, Schulte A, Esch J. Fulminant malignant hyperthermia associated with ketoacidotic diabetic coma. *Intensive Care Med* 1996;22:809-12.
107. Wappler F, Scholz J, Filge M. Chloro-m-cresol is a trigger of malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1999;90(6):1733-40.
108. Tegazzin V, Scutari E, Treves S, Zorzato F. Chlorocresol, na additive to commercial succinylcholine, induces contracture of human malignant hyperthermia – susceptible muscles via activation of the ryanodine receptor  $Ca^{2+}$  channel. *Anesthesiology* 1996;84:1380-85.
109. Baur CP, Bellon L, Felleiter P, Fiege M, Fricker R, Glahn K, et al. A multicenter study of 4-chloro-m-cresol for diagnosing malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg* 2000;90:200-5.
110. Wappler F, Anetseder M, Baur CP, Censier K, Doetsch S, Felleiter P, et al. Multicentre evaluation of in vitro contracture testing with bolus administration of 4-chloro-m-cresol for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:528-36.
111. Kalow W, Britt BA, Terreau ME, Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 1970;895-98.
112. Ellis FR, Harriman DGF, Keany NP, Kyei-Mensah K, Tyrrel JH. Halothone – induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. *BJA* 1971;43:721-22.
113. Rosenberg H, Antognini JF, Muldoon S. Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2002;96(1):232-37.
114. European Malignant Hyperpyrexia Group: a protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia susceptibility. *BJA* 1984;56:1267-69.

115. Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. *Anesth Analg* 1989;69:511-15.
116. Ording H. For the European Malignant Hyperthermia Group. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: Result of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:955-66.
117. Allen GC, Larach MG, Kunselman AR, The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS. The sensitivity and specificity of the caffeine – halothane contracture test. *Anesthesiology* 1998;88:579-88.
118. Isaacs H, Badenhorst M. False-negative results with muscle caffeine halothane contracture testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1993;79:5-9.
119. Wedel DJ, Nelson TE. Malignant hyperthermia – Diagnostic dilemma: false-negative contracture responses with halothane e caffeine alone. *Anesth Analg* 1994;78:787-89.
120. Islander G, Ranclev-Twetman E. Evaluation of anaesthesia in malignant hyperthermia negative patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:819-21.
121. Locke JCP, MacLennan DH. Bayesian modelin of muscle biopsy contracture testing for malignant hyperthermia susceptibility.
122. Levitt RC, Nouri N, Jedlicka AE, McKusick VA, Marks AR, Shutack JG, et al. Evidence for genetic heterogeneity in malignant hyperthermia susceptibility. *Genomics* 1991;11:543-47.
123. Robinson RL, Hopkins PM. A breakthrough in the genetic diagnosis of malignant hyperthermia. *BJA* 2001;86(2):166-8.
124. Girard T, Treves S, Voronkov E, Siegmund M, Urwyler A. Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2004;100(5):1076-80.
125. Sei Y, Sambuughin N, Muldoon S. Malignant Hyperthermia Genetic Testing in North America Working Group. *Anesthesiology* 2004;100(2):464-65.
126. Robinson RL, Anetseder MJ, Brancadoro V, Van Broekhoven C, Carsana A, Censier K, et al. Recent advances in the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: How confident can we be of genetic testing? *Eur J Hum Genet* 2003;11:342-48.
127. Wappler F, Scholz J, Köchling A, Steinfath M, Krause T, Schulte Am Esch J. Inositol 1, 4, 5 triphosphate in blood and skeletal muscle in human malignant hyperthermia. *BJA* 1997;78:541-47.
128. Bendahan D, Kozak-Ribbens G, Rodet L, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. <sup>31</sup>Phosphorus magnetic resonance spectroscopy characterization of muscular metabolic anomalies in patients with malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1998;88:96-107.

129. Sei Y, Brandon BW, Bina S, Hosoi E, Gallagher KL, Wyre HW, et al. Patients with malignant hyperthermia demonstrate an altered calcium control mechanism in B lymphocytes. *Anesthesiology* 2002;97:1052-58.
130. Anetseder M, Hager M, Müller-Reible C, Roewer N. Regional lactate and carbon dioxide concentrations in a metabolic test for malignant hyperthermia. *Lancet* 2003;362(9382):494-95.
131. Bachand M, Vachon N, Boisvert M, Mayer FM, Chartrand D. Clinical reassessment of malignant hyperthermia in Abitibi – Témiscamingue. *Can J Anaesth* 1997;44(7):696-701.
132. McWilliams S, Nelson T, Sudo RT, Zapata-Sudo G, Batti M, Sambuughin N. Novel skeletal muscle ryanodine receptor mutation in a large Brazilian family with malignant hyperthermia. *Clin Genet* 2002;62(1):80-3.
133. Philippi AJ. São Pedro de Alcântara – A primeira colônia alemã de Santa Catarina. Florianópolis: Letras Contemporâneas; 1995. p.179-240.
134. Fokin AA, Robiesek F. Poland's syndrome revisited. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2218-24.
135. Kuklik M. Poland – Möbius syndrome and disruption spectrum affecting the face and extremities: A review paper and presentation of five cases. *Acta Chirurgiae Plasticae* 2000;42(3):95-103.
136. Bavinck JNB, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. *Am J Med Genet* 1986;23:903-18.
137. Sethuraman R, Kannan S, Bala I, Sharma RK. Anaesthesia in Poland syndrome. *Can J Anaesth* 1998;45(3):277-79.
138. Küpper HJ. Anesthesia in Poland syndrome. *Can J Anaesth* 1999;46(5 P 1):513-514.
139. Paasuke RT, Brownell AKW. Serum creatine kinase level as a screening test for susceptibility to malignant hyperthermia. *JAMA* 1986.
140. Britt BA, endrenyi L, Peters PL, Kwog FHC, Kadujevic L. Screening of malignant hyperthermia susceptible families by creatine phosphokinase measurement and other clinical investigations. *Can Anaesth Soc J* 1976;23(3):263-84.
141. Accorsi A. Diagnose Clinica Dell'Ipertermia Maligna. In: Tegazzin V, Pintore g, Vicenti e, editores. *Anestesia e Malattie Neuromuscolari*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 1998. p.49-52.
142. Tegazzin V, Sterza N, Meneghetti M, Fanin M, Angelini C. Follow up sui valori della creatinfosfochinasi serica (CK) in 300 pazienti sospetti di Ipertermia Maligna (IM). In: Tegazzin V, Pintore G, Vicenti E, editores. *Anestesia e Malattie Neuromuscolari*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 1998. p.53-6.

143. Chalkiadis GA, Branch KG. Cardiac arrest after isoflurane anaesthesia in a patient with Duchenne's muscular dystrophy. *Anaesthesia* 1990;45:22-5.
144. Sullivan M, Thompson WK, Hill GD. Succinylcholine – induced cardiac arrest in children with undiagnosed myopathy. *Can J Anaesth* 1994;41(6):497-501.
145. Russell SH, Hirsch NP. Anaesthesia and myotonia. *BJA* 1994;72:210-16.
146. O'Donnell CJ, Beck DH, Taylor BL, Smith GB. Upper limb compartment hyperthermia in a patient with ill-defined myopathy. *BJA* 1995;74:343-44.
147. Veyckemans F. Muscular chanellopathies and hypermetabolic reactions [letter]. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(1):124.
148. Smelt WLH. Cardiac arrest during desflurane anaesthesia in a patient with Duchenne's muscular dystrophy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(2):268.
149. Pintore G. Controlli preoperatori e monitorizzazione nei pazienti a rischio di ipertermia maligna (IM). In: Tegazzin V, Pintore G, Vincente E, editors. *Anestesia e Malattie Neuromuscolari*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 1998. p.91-7.
150. Petty RKH, Hardin AE, Morgan-Hughes JÁ. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986;109:915-38.
151. Burns AM, Shelly MP. Anaesthesia for patients with mitochondrial myopathy. *Anaesthesia* 1989;44:975-77.
152. Wallace JJ, Perndt H, Skinner M. Anaesthesia and mitochondrial disease. *Paediatr Anaesth* 1998;8:249-51.
153. Carroll JE, Makari GS. Update on neuromuscular disease of childhood. *Curr Probl Pediatr* 1989;19(3):113-66.
154. Mezin P, Payen JF, Bosson JL, Brambilla E, Stieglitz P. Histological support for the difference between malignant hyperthermia susceptible (MHS), equivocal (MHE) and negative (MHN) muscle biopsies. *BJA* 1997;79:327-31.
155. von Breuning F, Wappler F, Hagel C, von Richtofen V, Fiege M, Weisshorn R, et al. Histomorphologic examination of skeletal muscle preparations does not differentiate between malignant hyperthermia – susceptible and normal patients. *Anesthesiology* 2004;100(4):789-94.
156. Habre W, Sims C. Masseter spasm and elevated creatine kinase after intravenous induction in a child. *Anaesth Intens Care* 1996;24:496-99.
157. Larach MG. Should we reassess the susceptibility of MH patients? [Editorial] *Can J Anaesth* 1997;44(7):685-88.
158. Larach MG, MacLennan DH. How carefully can we phenotype patients suspected of malignant hyperthermia susceptibility? *Anesthesiology* 1999;90:645-48.

159. Islander G, Bendixen D, Ranclev-Twetman E, Ording H. Results of in vivo contracture testing of both parents of malignant hyperthermia susceptible probands. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:579-84.
160. Munat TL. The spinal muscular atrophies. From *Current Neurology*, Chapter 3, vol 14, 1994, pp.55-71 [capturado 2005 Fev 11]; [aproximadamente 10 telas]. Disponível em: <http://www.mdausa.org/research/munsat.html>.
161. Emery AEH, Anderson AR, Noronha MJ. Eletromyographic studies in parents of children with spinal muscular atrophy. *J Med Genet* 1973;10:8-10.
162. Prior TW, Russman BS. Spinal muscular atrophy. In: *Gene Reviews* [periódico on line] 2000 Fev 24 [capturado 2005 out 29]. Disponível em: <http://www.genetests.org>.
163. Adnet PJ, Krivosic-Horber RM, Hrivovic I, Haudecoeur G, Reyford HG, Adamantidis MM, et al. Viability criterion of muscle bundles used in the in vitro contracture test in patients with neuromuscular disease. *BJA* 1994;72:93-97.
164. Ordin H, Ranclev E, Fletcher R. Investigation of malignant hyperthermia in Denmark and Sweden. *BJA* 1984;56:1183-90.
165. Santa Rosa AAP. Desvendando doenças genéticas associadas à hipertermia maligna: estudo em 28 famílias [Dissertação]. Rio de Janeiro / Instituto de Biologia; 2002.
166. IBGE. Censo demográfico 2000: características da população e dos domicílios: resultados do universo. Rio de Janeiro; 2000.
167. IBGE. Tendências demográficas: uma análise dos resultados do universo do censo demográfico 2000: Santa Catarina. Rio de Janeiro; 2002.
168. Hogan K. The anesthetic myopathies and malignant hyperthermias. *Curr Opin Neurol* 1998;11(5):469-76.

# **NORMAS ADOTADAS**

## **Ficha catalográfica** (descritores)

BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde.

DeCs – Descritores em Ciências da Saúde: lista alfabética. 2ª ed – Rev Amp São Paulo: BIREME, 1992. 111p.

## **Relatório**

Normas para elaboração de Dissertação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado em Ciências Médicas. Florianópolis – SC, 2001.

## **Referências:**

Normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (Vancouver). International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Inter Med 1997;126:36-47.

## **ANEXOS**



**Anexo 1:** Aprovação do Comitê de Ética



**Anexo 2:** Declaração de Consulta

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
REGISTRO BRASILEIRO DE Hipertermia Maligna – UFSC**

**DECLARAÇÃO**

Eu, ..... declaro que recebi informações da  
Dr<sup>a</sup>. ..... dia \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ no Hospital Universitário  
sobre a DOENÇA HIPERTERMIA MALIGNA.

Estas informações constaram de:

- 1- Incidência da Doença;
- 2- Natureza hereditária da Doença;
- 3- Fatores agravantes ou desencadeantes;
- 4- Tratamento e diagnóstico;
- 5- Cuidados gerais/especiais;
- 6- Necessidade de comunicar e esclarecer familiares sobre a gravidade da Doença, (pais, filhos e netos, irmãos, tios, avós, sobrinhos e primos).
- 7- Necessidade de avisar ao anestesista, cirurgião, médico assistente em caso de qualquer atendimento médico.

**ASSINATURA: .....**

**Autorização:**

- 1- Para fornecer nome, telefone a Sempreviva
- 2- Registro Brasileiro de HM (Declaração anexa);
- 3- Encaminhamento para Biópsia:  Aceito  Não Aceito

Nome: ..... Nº CI: .....

Motivo da Consulta: .....

.....

Endereço: ....., nº .....

CEP: .....

Cidade: ..... Estado .....

Tel: Residencial: ..... .Com: ..... Celular: .....

**Anexo 3: Orientações**

- Exames pré-operatórios  
Hemograma, Tap, Ureia/Creatinina, Fibrinogênio, Cálcio, Tempo de Sangramento, Fósforo, Tempo de Coagulação, Sódio, Parcial de Urina, Potássio, RX de Tórax (se acima de 40 anos), Magnésio, ECG (se acima de 40 anos), CK, Plaquetas, KPTT, Glicose.
- Documentos necessários para que o prontuário fosse aberto no Hospital Clementino Fraga Filho – UFRJ. Quando o paciente viajava, já levava consigo o número do prontuário, a data da internação e a cirurgia confirmada, evitando transtornos;
- Orientações adicionais sobre o que levar para a internação como: material de higiene e conforto pessoais e analgésicos que costumava fazer uso;
- Formulário “Tratamento Fora de Domicílio – SUS”, preenchido e que seria entregue pelo próprio paciente na agência do SUS.

**Anexo 4: Escala de Larach e cols<sup>14</sup>**






















<b>Pontuação</b>	<b>Probabilidade de HM</b>	<b>Risco</b>
0	Quase impossível	1
3 – 9	Improvável	2
10 – 19	Algo menos que provável	3
20 – 34	Algo mais que provável	4
35 – 49	Bastante provável	5
50 +	Quase certo	6
<b>Processo fisiopatológico</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Pontuação</b>
Rigidez muscular	Generalizada (exceto calafrio) Espasmo de masseter após succinilcolina	15 ou 15
Destruição muscular	CPK > 20.000 UI com succinilcolina CPK > 10.000 UI sem succinilcolina	15 ou 15 ou
	Urina escura Mioglobínúria > 60 mcg.L <sup>-1</sup> Mioglobinemia > 170 mcg.L <sup>-1</sup> Potassemia > 6 mEq.L <sup>-1</sup>	10 ou 5 ou 5 ou 3
Acidose respiratória	PETCO <sub>2</sub> > 55 mmHg em ventilação controlada adequada PETCO <sub>2</sub> > 60 mmHg em ventilação espontânea PaCO <sub>2</sub> > 60 mmHg em ventilação controlada adequada PaCO <sub>2</sub> > 65 mmHg em ventilação espontânea Hiper carbia inapropriada Taquipnéia inapropriada	15 ou 15 ou 15 ou 15 ou 15 ou 10
Acidose metabólica	BE arterial < -8 mEq.L <sup>-1</sup>	10
Acidemia	pH arterial < 7,25	10
Hipertermia	Elevação rápida e inapropriada da T T > 38,8°C (inapropriada)	15 ou 15
Ritmo cardíaco	Taquicardia sinusal (inapropriada) Taquicardia ou fibrilação ventricular	3 ou 3
Dantrolene e Acidose	Reversão rápida	5
Antecedente Familiar	Em familiar de 1º grau Em familiar outro que não de 1º grau	15 5
Antecedente familiar e pessoal	História familiar positiva para HM e outro indicador pessoal sugestivo em experiência anestésica prévia	10
Bioquímica Pré-operatória	CK elevada em repouso (em paciente com antecedente familiar de HM)	10

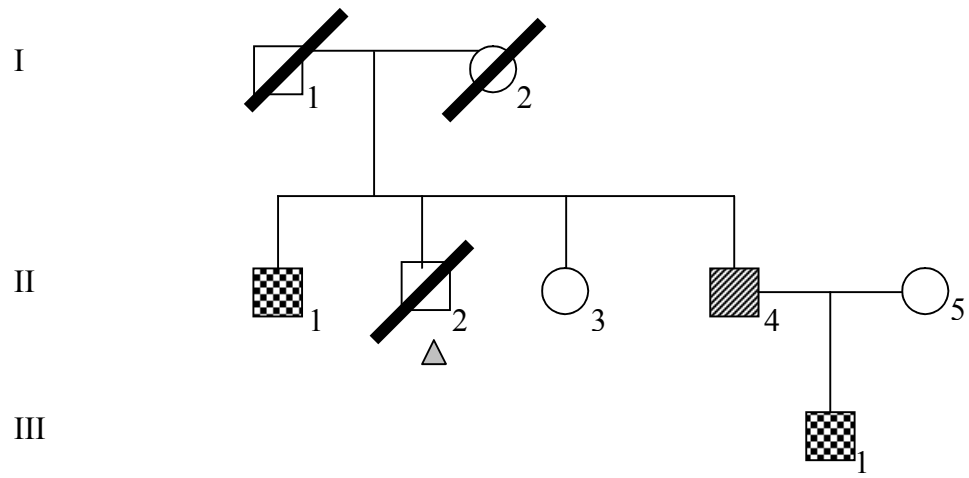
**Anexo 5:** Escala de Bachand e cols<sup>131</sup>

- **Alto Risco:** Família com vários óbitos e crises; muitos testes de contratura positivos;
- **Provavelmente sob risco:** Sem óbito, mas com crises de Hipertermia Maligna fortemente sugestivas (Larach 5 e 6);
- **Possivelmente sob risco:** Sem óbitos ou crises, apenas CPK elevada;
- **Risco igual ao da população geral:** Famílias com pelo menos um probando com crise clinicamente pouco sugestiva, cujo resultado da biópsia muscular com teste de contratura *in vitro* foi negativo.

## Anexo 6: Heredogramas

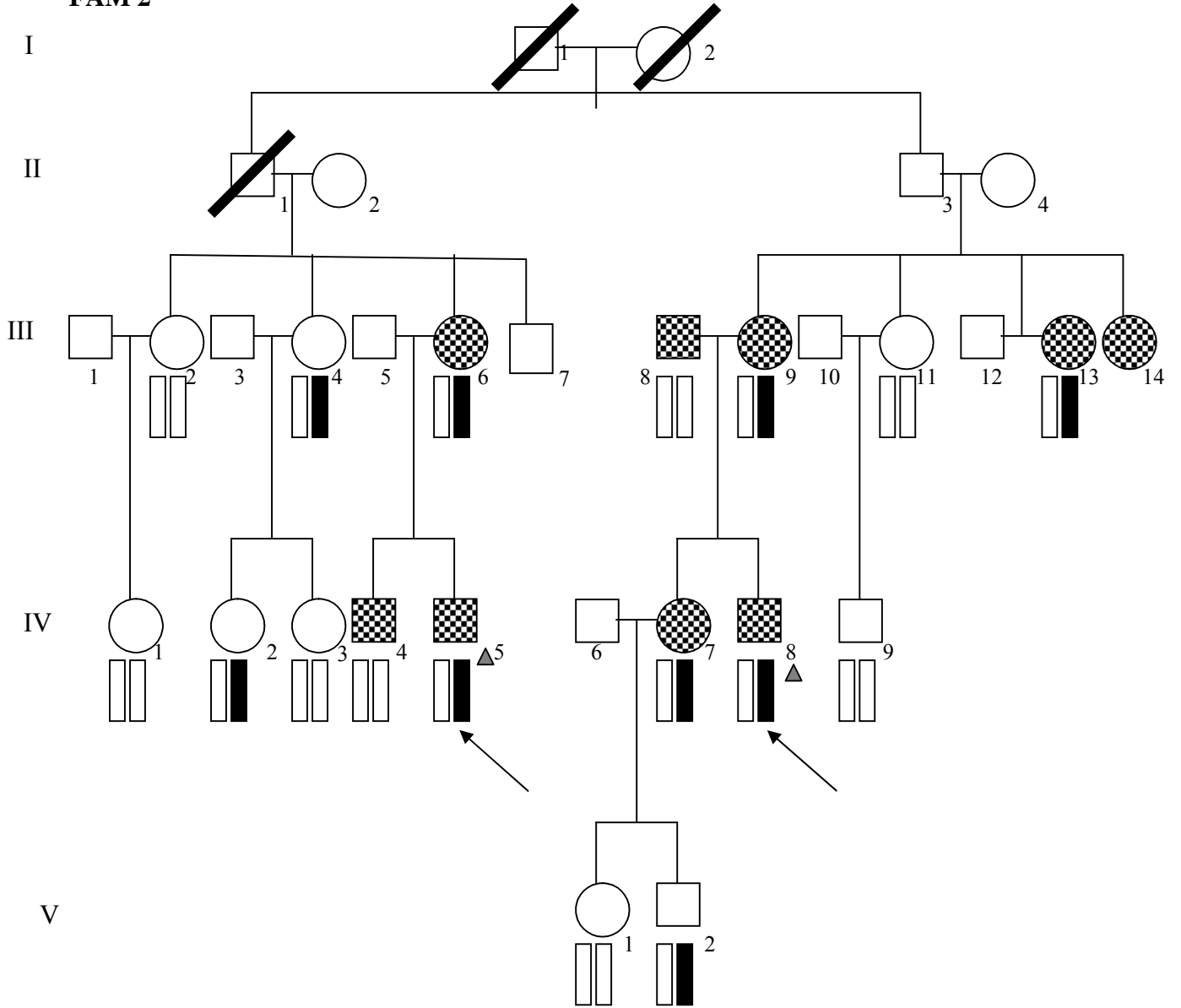
### Representação Gráfica dos Heredogramas

	Probando
	Óbito
	Crise de Hipertermia Maligna Anestésica
	Suspeita de Crise de Hipertermia Maligna Anestésica
	Sexo Masculino
	Sexo Feminino
	Sexo Desconhecido
 	Crise de Hipertermia Anestésica, sem biópsia
 	Biópsia Positiva
 	Biópsia Negativa
 	Portador Obrigatório
 	<i>Pectus carinatum</i> , anomalias vertebrais e encurtamento de membros
 	Miopatia Mitocondrial
	Estudo Molecular sem Mutação Identificada
	Estudo Molecular com Mutação Identificada

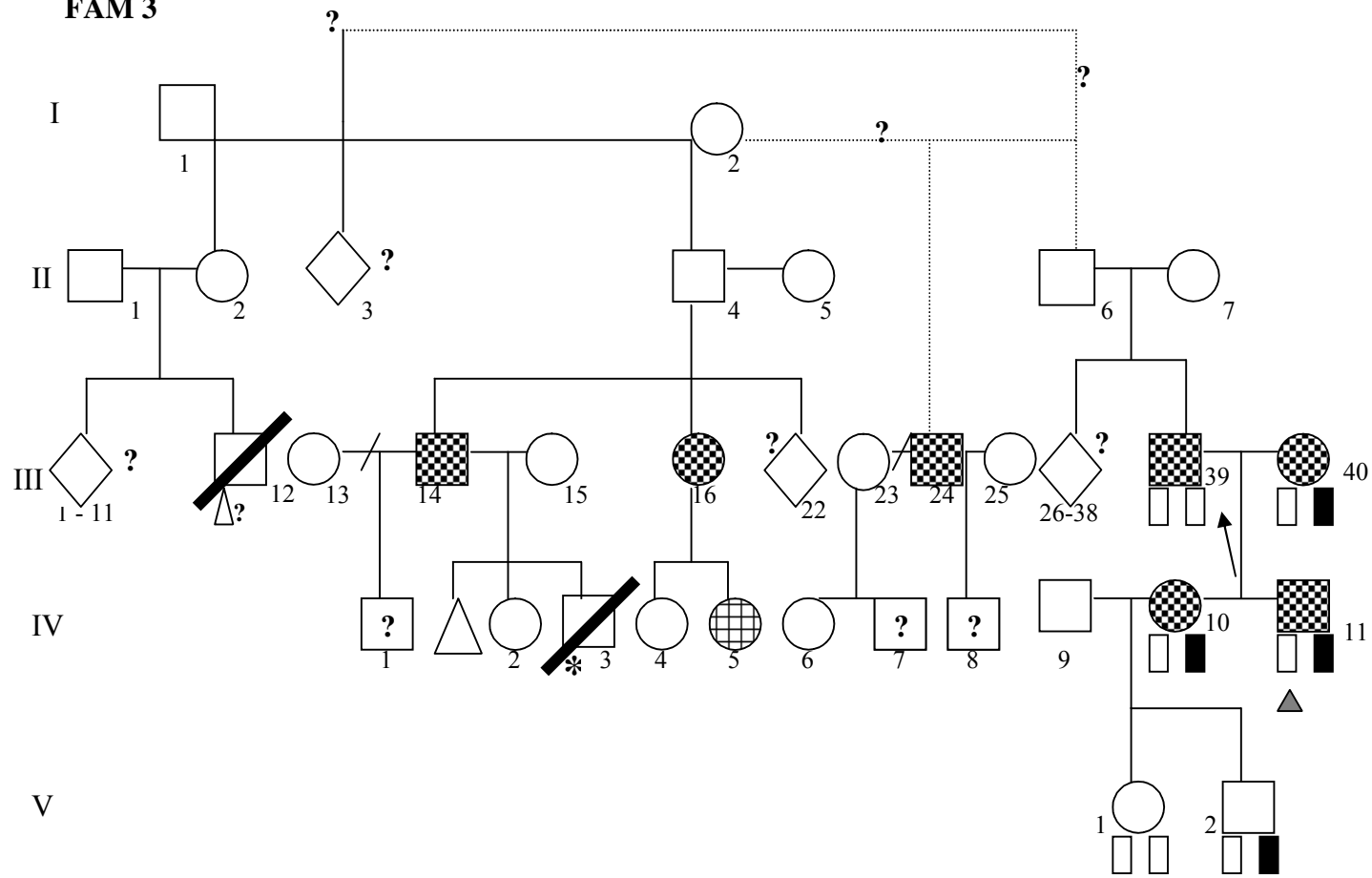
**FAM 1**



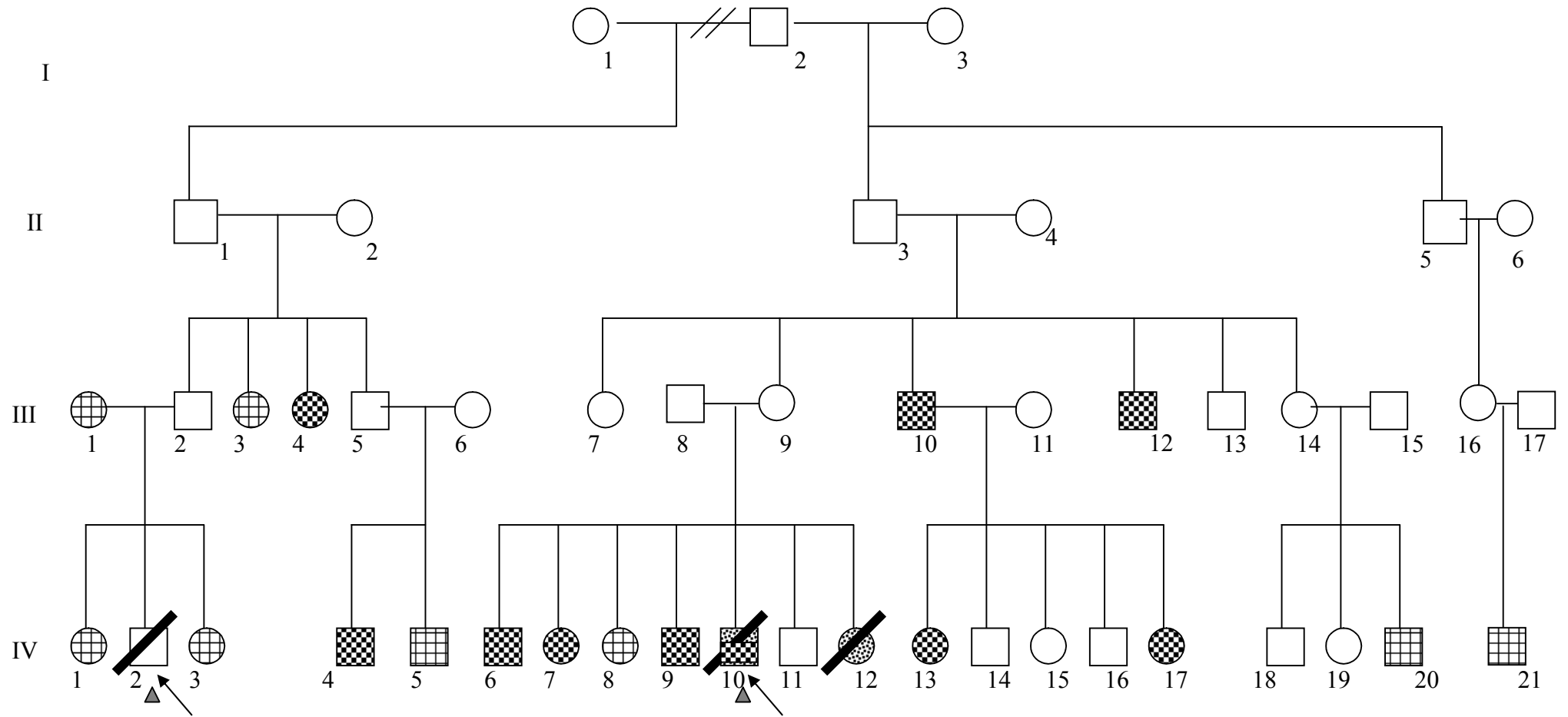
**FAM 2**

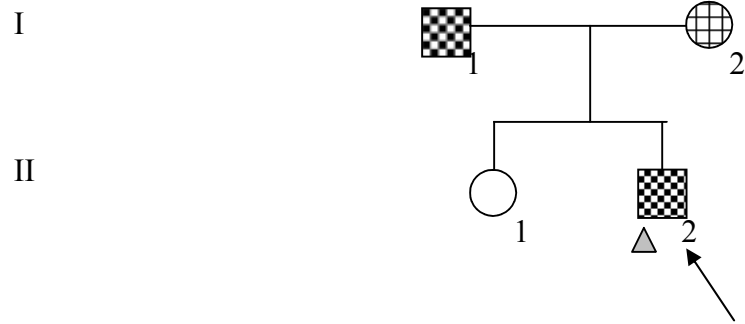


**FAM 3**

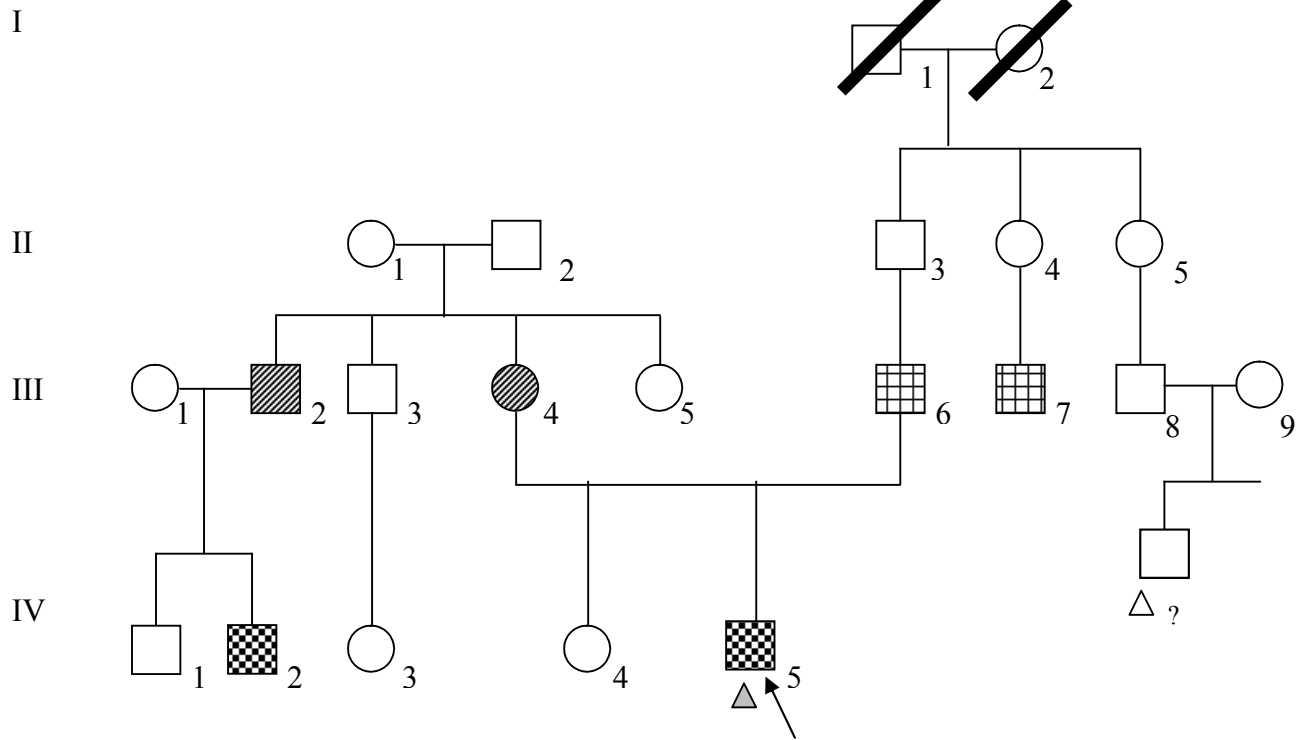


**FAM 4**



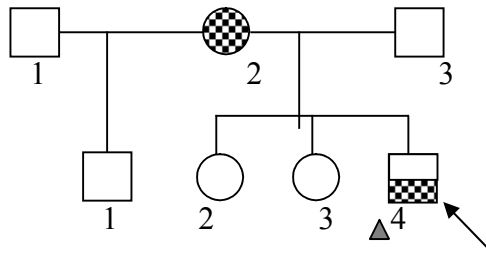
**FAM 5**

## FAM 6



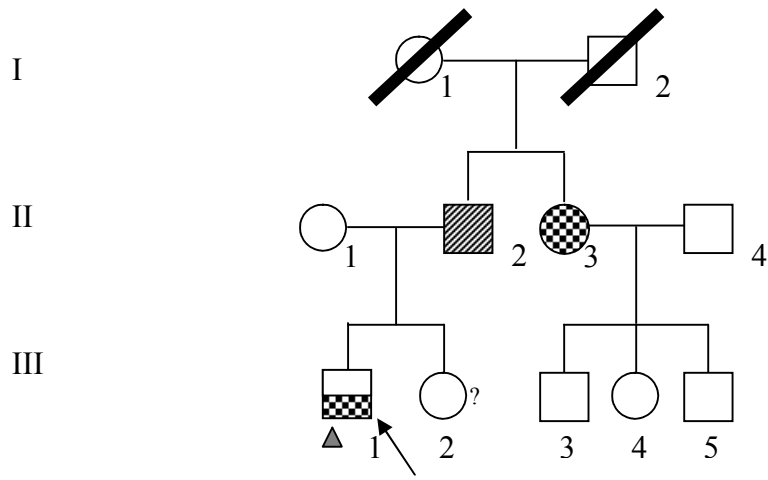
## FAM 7

I

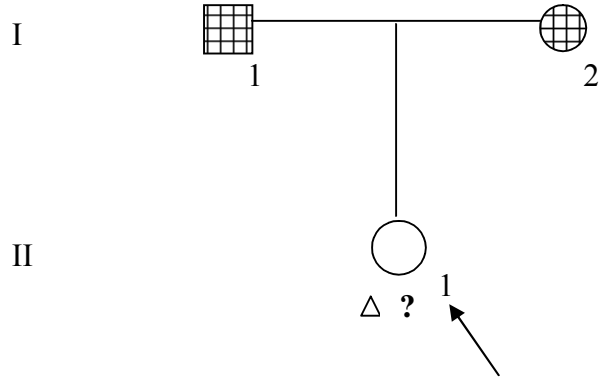


II

## FAM 8

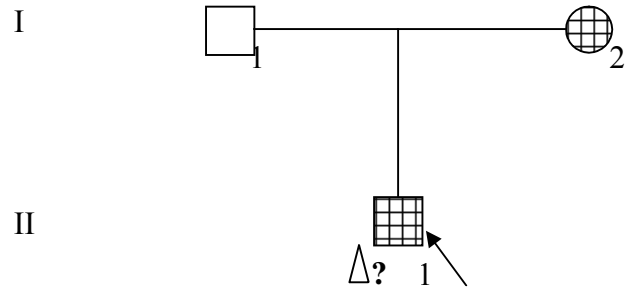


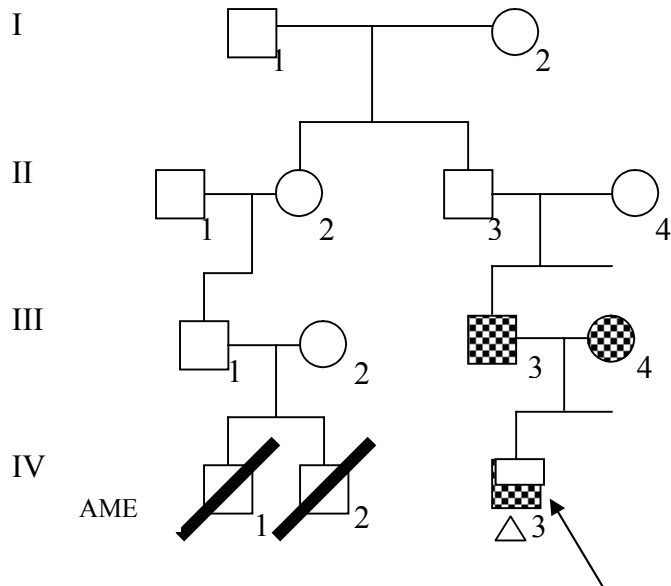
**FAM 9**





## FAM 10

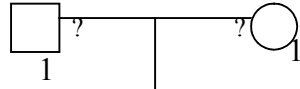


**FAM 11**

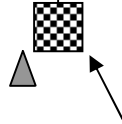
AME Atrofia Muscular Espinhal

## FAM 12

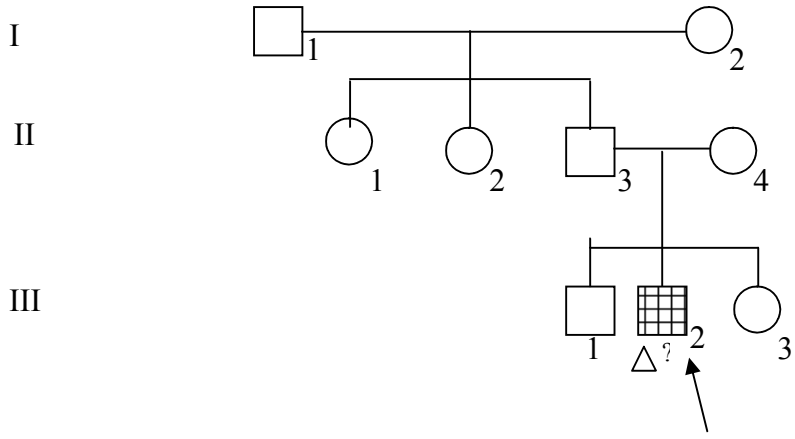
I



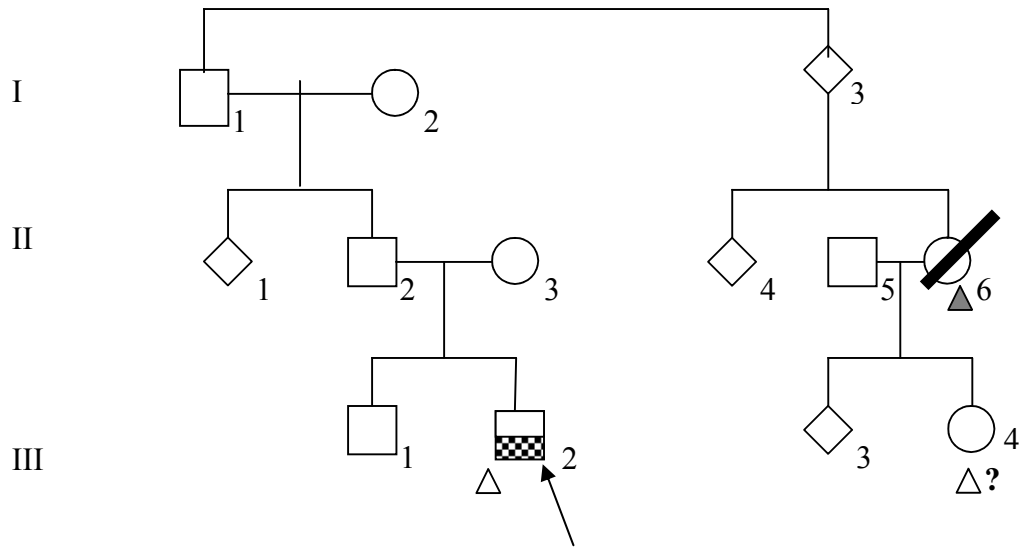
II



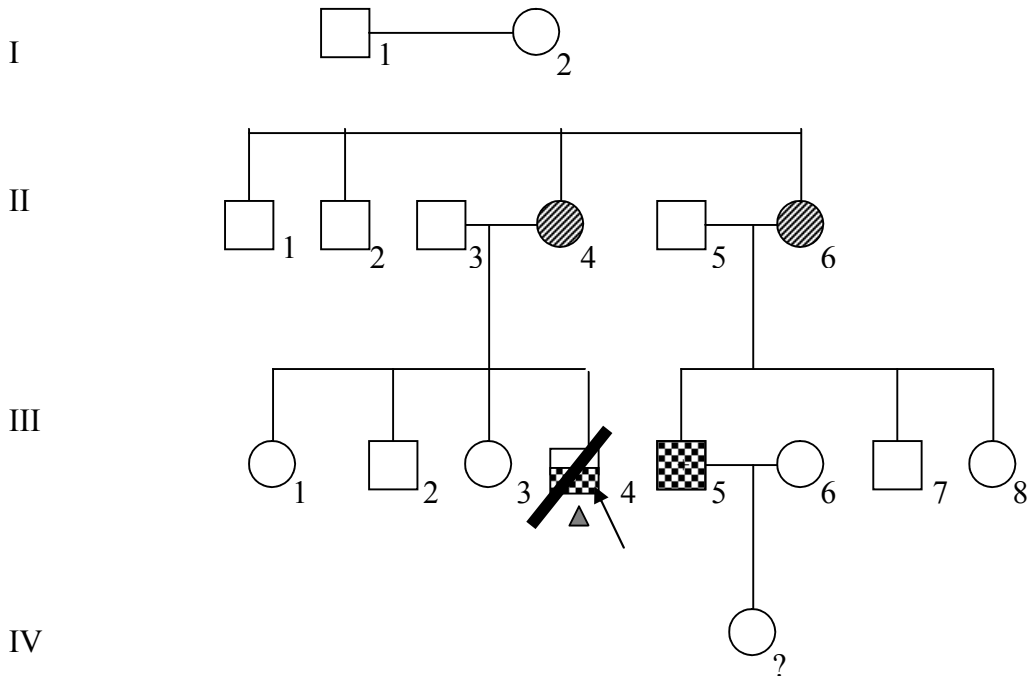
FAM 13



## FAM 14



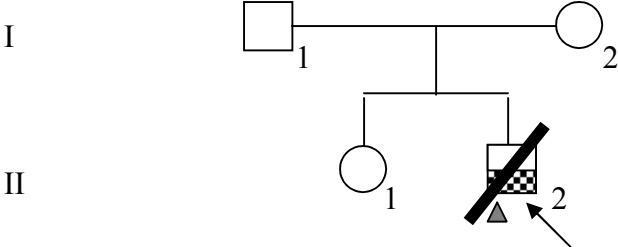
FAM 15



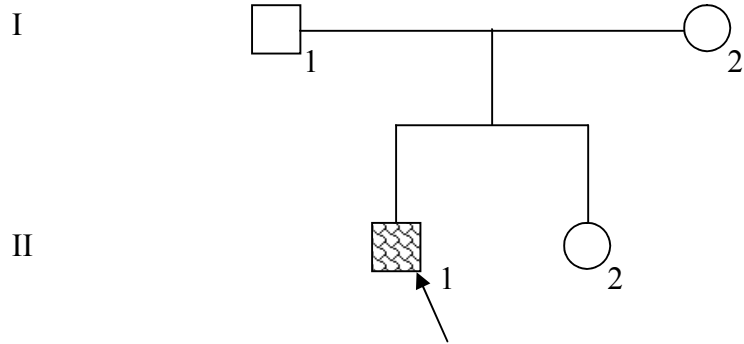
IV

22

FAM 16

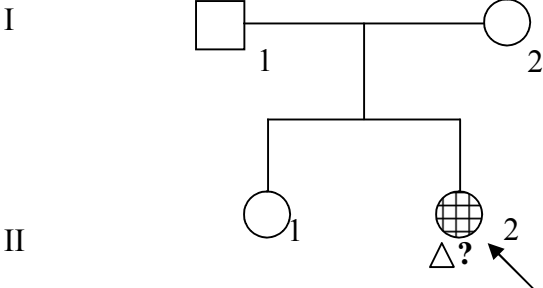


**FAM 17**

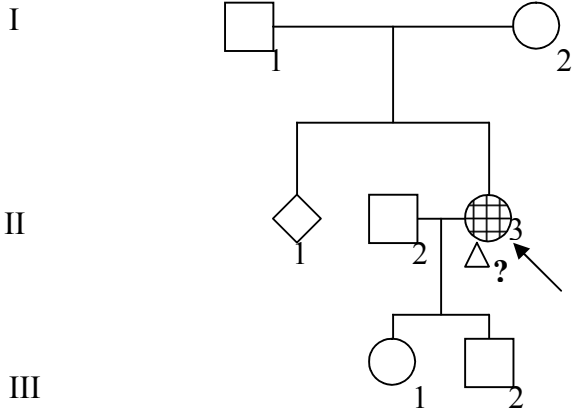




FAM 18



FAM 19



**Anexo 7: Relatório Simplificado e Busca Ativa****Relato de Caso Suspeito de HM**

1. a) Data anestesia/ocorrência \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
b) Hospital  
c) Cidade d) Estado
2. Paciente Sexo Masculino  Feminino   
Data Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Raça Branca  Negra   
Amarela  Outra \_\_\_\_\_  
(especificar)
3. Cirurgia: \_\_\_\_\_  
( anotar mais de uma se for o caso)
4. Drogas utilizadas  
Halotano   
Enflurano   
Isoflurano   
Sevoflurano   
Desoflurano   
Succinilcolina   
Outras especificar \_\_\_\_\_

## 3. Sinais clínicos/laboratoriais

Enumerar em ordem de aparecimento, utilizando mesmo número para itens de ocorrência simultânea. Ex. taquicardia inexplicada (1)

↑ ETCO<sub>2</sub> (1)

**Clínicos**

Espasmo masseter

Taquicardia inexplicada

Taquipnéia

↑ ETCO<sub>2</sub>

> 55 mmHg

Rigidez localizada

Arritmia cardíaca

Contratura generalizada

↑ Temperatura

>38,8°C

Elevação da ETCO<sub>2</sub>

**Laboratoriais**

Hipercapnia

Acidose respiratória

Pa CO<sub>2</sub> > 60 mmHg

Hiperpotassemia

[ K<sup>+</sup> ] > 6m

Mioglobinemia

Mioglobinuria

CPK

> 10.000  > 20.000

## 4. havia Dantrolene no CC?

Sim  Não

7. Foi utilizado? Sim  Não 

Dose inicial ..... mg/Kg doses suplementares

Sim  Não

8. Houve reversão rápida do quadro após uso dantrolene?

Sim  Não

9. O paciente sobreviveu?

Sim  Não

10. havia história familiar Sim  Não

11. Foi feito contato com algum membro do Comitê de HM?

Sim  Não

### **Busca Ativa de HM**

1) Houve algum caso suspeito de HM neste mês: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Em seu CET Sim  Não

Em sua Regional Sim  Não

2) Você poderia informar

Telefone para contato \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

Anestesiologista que conduziu o caso

Residente que acompanhou o caso

Responsável pelo CET

Diretor Científico da Regional

Outro \_\_\_\_\_

3) Foi feito contato com o Comitê de HM –SBA

Sim

Não

Batti, Maria Anita Costa Spindola  
Investigação da hipertermia maligna em Santa Catarina. / Maria Anita  
Costa Spindola Bez Batti. – Florianópolis, 2005.  
109p.

Orientador: Eliana Ternes Pereira.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina -  
Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Hipertermia Maligna 2. Doença farmacogenética.