



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Perfil dos relatos de suscetibilidade à hipertermia maligna confirmados com teste de contratura muscular no Brasil



Helga Cristina Almeida da Silva \*, Gisele Ferreira, Gislene Rodrigues, Joilson Moura dos Santos, Pamela Vieira Andrade, Alexandre Hortense, Marcelo Vaz Perez e José Luiz Gomes do Amaral

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Escola Paulista de Medicina (EPM), Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 10 de maio de 2018; aceito em 4 de setembro de 2018

Disponível na Internet em 26 de outubro de 2018

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertermia maligna;  
Anestesia;  
Epidemiologia;  
Brasil

### Resumo

**Justificativa e objetivo:** Hipertermia maligna é uma síndrome farmacogenética hipermetabólica, autossômica dominante, com mortalidade entre 10%-20%, desencadeada por uso de anestésico inalatório halogenado ou relaxante muscular succinilcolina. O padrão-ouro para pesquisa de suscetibilidade à hipertermia maligna é o teste de contratura muscular *in vitro* em resposta ao halotano e à cafeína. A determinação da suscetibilidade nas famílias suspeitas permite planejar anestésias seguras sem agentes desencadeantes para os pacientes confirmados como suscetíveis à hipertermia maligna pelo teste de contratura muscular *in vitro* positivo. Além disso, o paciente no qual a suspeita de hipertermia maligna foi excluída pelo teste de contratura muscular *in vitro* negativo pode ser anestesiado de forma convencional. Suscetibilidade à hipertermia maligna tem manifestação variável, desde indivíduo assintomático que apresenta crise de hipertermia maligna durante anestesia com agentes desencadeantes, até paciente com atrofia e fraqueza muscular por miopatia *central core disease*. O objetivo deste trabalho é analisar o perfil dos relatos de suscetibilidade à hipertermia maligna confirmados com teste de contratura muscular *in vitro*.

**Método:** Análise das fichas de notificação dos pacientes com suspeita pessoal/familiar de hipertermia maligna investigados com teste de contratura muscular *in vitro*, após assinatura do termo de consentimento, entre 1997-2010.

**Resultados:** Dos 50 eventos que motivaram a suspeita de hipertermia maligna e a investigação familiar (amostra com  $27 \pm 18$  anos, 52% homens, 76% brancos), 64% foram investigados por crise de hipertermia maligna anestésica, com mortalidade de 25%. Sinais mais comuns da crise de hipertermia maligna foram hipertermia, taquicardia e rigidez muscular. Suscetibilidade à hipertermia maligna foi confirmada em 79,4% dos 92 parentes investigados com teste de contratura muscular *in vitro*.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [halsilva@uol.com.br](mailto:halsilva@uol.com.br) (H.C. Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.09.007>

0034-7094/© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Malignant hyperthermia;  
Anesthesia;  
Epidemiology;  
Brazil

**Conclusão:** Crises de hipertermia maligna assemelharam-se às descritas em outros países, porém com frequência inferior à estimada no país.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Profile of malignant hyperthermia susceptibility reports confirmed with muscular contracture test in Brazil****Abstract**

**Background and objectives:** Malignant hyperthermia is an autosomal dominant hypermetabolic pharmacogenetic syndrome, with a mortality rate of 10%-20%, which is triggered by the use of halogenated inhaled anesthetics or muscle relaxant succinylcholine. The gold standard for suspected susceptibility to malignant hyperthermia is the in vitro muscle contracture test in response to halothane and caffeine. The determination of susceptibility in suspected families allows the planning of safe anesthesia without triggering agents for patients with known susceptibility to malignant hyperthermia by positive in vitro muscle contracture test. Moreover, the patient whose suspicion of malignant hyperthermia was excluded by the in vitro negative muscle contracture test may undergo standard anesthesia. Susceptibility to malignant hyperthermia has a variable manifestation ranging from an asymptomatic subject presenting a crisis of malignant hyperthermia during anesthesia with triggering agents to a patient with atrophy and muscle weakness due to central core myopathy. The aim of this study is to analyze the profile of reports of susceptibility to malignant hyperthermia confirmed with in vitro muscle contracture test.

**Method:** Analysis of the medical records of patients with personal/family suspicion of malignant hyperthermia investigated with in vitro muscle contracture test, after given written informed consent, between 1997 and 2010.

**Results:** Of the 50 events that motivated the suspicion of malignant hyperthermia and family investigation (sample aged  $27 \pm 18$  years, 52% men, 76% white), 64% were investigated for an anesthetic malignant hyperthermia crisis, with mortality rate of 25%. The most common signs of a malignant hyperthermia crisis were hyperthermia, tachycardia, and muscle stiffness. Susceptibility to malignant hyperthermia was confirmed in 79.4% of the 92 relatives investigated with the in vitro muscle contracture test.

**Conclusion:** The crises of malignant hyperthermia resembled those described in other countries, but with frequency lower than that estimated in the country.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Hipertermia maligna (HM) é síndrome hipermetabólica hereditária autossômica dominante, potencialmente fatal, associada aos anestésicos inalatórios halogenados e/ou ao relaxante muscular succinilcolina, relatada pela primeira vez no Brasil em 1975.<sup>1-3</sup> A HM resulta de mutações em genes ligados à dinâmica intracelular do cálcio, principalmente os genes rianodina (*RYR1*) e dihidropiridina (*CACNA1S*), que promovem liberação excessiva de cálcio para o citoplasma, levam à contratura do músculo esquelético e rigidez muscular, hipermetabolismo com aumento do consumo de oxigênio e da produção de gás carbônico (hipercarbia), aumento da produção de calor (hipertermia) e acidose metabólica, além da destruição da membrana das fibras musculares, o que permite o extravasamento para a circulação de constituintes intracelulares como potássio, creatinofosfoquinase (CK) e mioglobina.<sup>2,3</sup> Além de taquicardia e taquipneia, podem ocorrer complicações em

múltiplos órgãos e sistemas, com arritmias, coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal e hepática.<sup>2,3</sup> A sobrevida na HM depende do reconhecimento precoce, interrupção dos agentes desencadeantes, resfriamento e tratamento com medidas de suporte, além do antídoto dantrolene sódico, que interrompe a liberação excessiva de cálcio, na dose de 2,5 mg.Kg<sup>-1</sup> em *bolus* por via venosa a cada 5 minutos até controle da crise.<sup>2,3</sup>

A crise de HM ocorre em ambos os sexos, em todas as etnias e regiões do mundo, com frequência de uma crise a cada 10 mil anestésias em crianças ou 50.000 anestésias em adultos; esse número varia, depende da população estudada e das práticas anestésicas locais.<sup>4-9</sup> Por outro lado, a frequência do gene mutado na população é bem maior, pode chegar a um indivíduo com mutação em cada 2.000 pessoas.<sup>10-13</sup> Suscetibilidade à HM pode se manifestar de forma variável, que vai desde indivíduo assintomático, que apresenta crise durante anestesia com agentes desencadeantes, até paciente com atrofia e fraqueza muscular

por miopatia da parte central (ou *central core disease*: CCD).<sup>2,3,5-7</sup>

A HM, como afecção de herança autossômica dominante, deve ser investigada em todos parentes de pacientes suspeitos. O diagnóstico genético encontra dificuldades, como o grande tamanho do gene *RYR1* e a presença de vários polimorfismos ao longo desse gene, além da heterogeneidade genética da HM, onde mutações podem estar presentes em outros genes que não o *RYR1*.<sup>3,10</sup> O teste padrão-ouro para diagnóstico de suscetibilidade à HM é o teste de contratura muscular *in vitro* (TCIV ou *IVCT* – *in vitro contracture test*) feito com fragmentos de músculo esquelético obtidos na biópsia da porção vasto lateral/medial do quadríceps.<sup>14</sup> Esse músculo biopsiado é mantido em condições fisiológicas (37 °C, oxigenação, solução hidroeletrólítica e glicose) durante a exposição a concentrações crescentes de cafeína e halotano. Nos pacientes suscetíveis à HM, o músculo apresenta contratura muscular de intensidade maior do que nos normais e a concentrações mais baixas de pelo menos uma das duas substâncias usadas para estímulo.<sup>14,15</sup> No Brasil, a investigação com o TCIV para HM é feita em São Paulo, no Cedhima (Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna: <http://cedhima.sites.unifesp.br/site/>), segundo o protocolo europeu, e no Rio de Janeiro segundo o protocolo americano. O Cedhima faz o TCIV no contexto de reações atípicas na anestesia (inclusive HM anestésica), doenças neuromusculares relacionadas à HM, hiperCKemia idiopática, hipertermia de esforço e rabdomiólise grave. Quando o TCIV é positivo em um indivíduo, a pesquisa é proposta ao resto da sua família. A determinação da suscetibilidade nas famílias suspeitas permite planejar anestésias seguras para os pacientes confirmados como suscetíveis à HM pelo TCIV positivo. Além disso, o paciente no qual a suspeita de HM foi excluída pelo TCIV negativo pode ser anestesiado de forma convencional.

No Estado de São Paulo, em 2004, foi aprovada a norma técnica relativa às diretrizes para o diagnóstico, tratamento, prevenção, notificação e investigação epidemiológica dos casos de hipertermia maligna, dentro do Proprev (Programa Estadual de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Hipertermia Maligna), sob a Coordenação da Secretaria da Saúde.<sup>16,17</sup> O Proprev-HM também tem por objetivo a orientação dos pacientes suscetíveis e respectivos parentes, com vistas à erradicação do número de mortes pela síndrome da HM no Estado de São Paulo. Nesse programa, a confirmação laboratorial dos casos suspeitos de HM e de seus parentes é feita pela biópsia muscular com teste de contratura muscular *in vitro* após exposição ao halotano-cafeína. A legislação sobre HM do Estado de São Paulo também torna obrigatória a oferta do dantrolene sódico nos serviços de saúde, além de determinar a notificação compulsória da HM. Não há ainda legislação semelhante do governo federal, mas o Conselho Federal de Medicina obriga a disponibilidade do dantrolene e do capnógrafo em todo serviço de anestesiologia no qual sejam empregadas drogas desencadeantes de HM (Resolução 2.174, de 14 de dezembro de 2017 - Diário Oficial da União - Imprensa Nacional).

O objetivo do presente trabalho é analisar os dados das fichas de notificação de HM que tiveram confirmação por TCIV, de forma a traçar perfil da HM no nosso meio, tendo

em vista a variabilidade de apresentação da suscetibilidade à HM.

## Método

Esta pesquisa foi feita de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e aprovada por comissão de ética reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). Assim, todo paciente participante deste estudo assinou previamente, no início de sua investigação, o termo de consentimento livre e esclarecido (Comitê de Ética e Pesquisa números 0970/08 e 0979/2017).

O instrumento de avaliação foi a ficha de notificação de HM do Proprev-HM ([material suplementar online fig. 1](#)). A partir dessa ficha, foram coletados dados demográficos, antecedentes (pessoais, familiares e epidemiológicos), história da doença que motivou a investigação, além de detalhes da técnica anestésica e alterações clínicas e laboratoriais na crise de HM. Os dados foram tabulados e apresentados como medidas centrais e de dispersão ou percentagens.

Entre 1997-2010, 247 pacientes foram encaminhados para investigação de suspeita de suscetibilidade à HM com o TCIV, realizado conforme previamente descrito.<sup>2,3</sup> Cento e quatro pacientes não fizeram a biópsia muscular para o TCIV e não tiveram o seu diagnóstico final de suscetibilidade estabelecido. Os demais 143 pacientes compreendiam 51 pacientes com suspeita de suscetibilidade à HM e os membros do respectivo grupo familiar que fizeram o TCIV. Nessas 51 famílias, a investigação para HM com TCIV foi positiva em 50 famílias e negativa em uma (um paciente que sobreviveu à crise suspeita de HM apresentou TCIV negativo). Em 20 dessas 50 famílias suscetíveis à HM, o paciente que motivou a suspeita de suscetibilidade à HM não pôde ser investigado com o TCIV (falecimento por crise suspeita de HM, idade menor do que 10 anos ou dificuldade de comparecer ao centro diagnóstico). Nesses 20 casos, a confirmação da suscetibilidade à HM deu-se com o encontro de TCIV positivo em parentes. Nas demais 30 dessas 50 famílias, o paciente que motivou a suspeita de suscetibilidade à HM pôde ser investigado com o TCIV e, após o resultado positivo, a investigação com o TCIV prosseguiu nos seus parentes. No presente trabalho, foram selecionadas para análise retrospectiva as 50 famílias com investigação positiva para HM por TCIV, corresponderam a 122 indivíduos com TCIV positivo (30 pacientes que motivaram a suspeita de suscetibilidade à HM e 92 parentes) e 20 indivíduos sem TCIV com crise suspeita de HM ([material suplementar online fig. 2](#)).

O centro de investigação de hipertermia maligna está ativo e as notificações continuaram a ser feitas de 2011 até o momento atual. Entretanto, optamos por analisar o período até 1997 a 2010, devido ao fato de que houve mais tempo para completar a investigação com TCIV em maior número de parentes. Muitos pacientes atendidos no centro de investigação de hipertermia maligna vêm de outros estados e leva tempo até seus parentes mais próximos poderem se deslocar para o TCIV, já que a coleta deve ser feita no máximo cinco horas antes do término desse teste.<sup>2</sup>

## Resultados

### Pacientes que motivaram a investigação familiar

Os 50 pacientes que motivaram a investigação nas respectivas famílias tinham idade de  $27,4 \pm 18,9$  anos (1–70 anos) e 24 (48%) eram do sexo feminino. Trinta e dois (64%) eram procedentes do Estado de São Paulo, com os demais provenientes de Minas Gerais, cinco (10%); Espírito Santo, quatro (8%); Pernambuco, dois (4%); Paraná, dois (4%); Santa Catarina, um (2%); Rio de Janeiro, um (2%); e dado ignorado três (6%). Trinta e oito (76%) classificaram-se como brancos; nove (18%) como pardos; um (2%) como negro; e dois (4%) como dado não declarado. Os motivos para investigação de HM foram:

Hipertermia maligna anestésica: 32 (64%);

*Central core disease*: seis (12%);

HiperCKemia idiopática: seis (12%);

Síndrome do estresse humano: um (2%);

Hipertrofia do músculo masseter: um (2%);

Síndrome neuroléptica maligna (SNM) atípica: quatro (8%);

Cinco (10%) desses 50 pacientes que motivaram a investigação apresentavam outras alterações: persistência do canal arterial (um), aneurisma cerebral (um), epilepsia (um), distrofia muscular (um) e *pectus carinatum* com escoliose (um). Um paciente encaminhado por HM durante anestesia já havia apresentado reação atípica em outra anestesia prévia. Antecedentes familiares significativos, que poderiam ter levantado a suspeita de suscetibilidade à HM nos 50 pacientes que motivaram a investigação, estiveram presentes em 14 (28%) das famílias: HM durante anestesia (sete), miopatia (quatro) especificamente tipo *central core disease* em um paciente, SNM atípica (um) em paciente com a mesma suspeita, morte intraoperatória inexplicada (dois).

### Crise de hipertermia maligna

Entre os 32 pacientes com HM anestésica (12 sobreviventes e 20 sem TCIV), dez (31%) apresentaram crise de HM na primeira anestesia, enquanto que 13 (41%) já haviam sido previamente anestesiados  $2,2 \pm 2,4$  vezes (1–10 vezes) e em nove pacientes (28%) esse dado não era conhecido pelos parentes. As cirurgias que motivaram a anestesia foram eletivas na maioria (30 pacientes: 94%):

- Cirurgia otorrinolaringológica em cinco (16%): adenoamigdalectomia em três e associada com correção de desvio de septo em um e estapedectomia em outro;
- Cirurgia ortopédica em seis (19%): correção de pé torto congênito em quatro, de sindactilia em um e de fratura em outro;
- Correção de hérnias em quatro pacientes (12,5%): de hiato, de parede epigástrica, umbilical/fimose e de disco lombar;
- Outras cirurgias gastrointestinais em quatro (12,5%): gastroplastia, colectomia, diverticulectomia, retirada de cálculos biliares;
- Cirurgia bucomaxilofacial em 52 (6%);
- Correção de criptorquidia em dois (6%);

**Tabela 1** Manifestações clínicas em 24 crises de hipertermia maligna

Manifestações clínicas	Número (Percentual)
Hipertermia: temperatura acima de 38 °C	16 (67%)
Taquicardia	12 (50%)
Trismo de masseter	9 (37,50%)
Rigidez muscular generalizada	5 (21%)
Colúria	2 (8%)
Parada cardiorrespiratória	2 (8%)
Má perfusão periférica	1 (4%)
Insuficiência renal aguda	1 (4%)
Taquipneia	1 (4%)
Convulsão	1 (4%)
Arritmia cardíaca	1 (4%)

- Outras neurocirurgias em dois (6%): correção de lipomielomeningocele, exérese tumor intracerebral;
- Outras cirurgias em dois (6%): retinoplastia, retirada de gânglios cervicais;
- Procedimento diagnóstico em um (3%): microlaringoscopia;
- Desconhecida em quatro (12,5%).

O agente desencadeante da crise de HM era conhecido em 21 pacientes: halogenado isolado em 13 pacientes, halogenado associado à succinilcolina em seis e succinilcolina isolada em dois. Os halogenados usados foram o isoflurano (nove), halotano (seis) e sevoflurano (quatro). Em 11 pacientes, os dados sobre anestésicos usados não eram conhecidos pelo paciente ou pelos parentes, já que o paciente foi encaminhado apenas com a indicação de suspeita de HM.

O intervalo entre o início da anestesia e o aparecimento da crise de HM, dado disponível para seis pacientes, foi de  $162,5 \pm 183$  minutos (início imediato a até 8 horas); a crise de HM se iniciou no pós-operatório em dois pacientes (ambos após três horas). As manifestações clínicas durante a crise de HM, disponíveis para 24 pacientes, estão listadas na [tabela 1](#).

Dados da capnografia estavam disponíveis apenas para três pacientes, todos com hipercarbina ( $> 55$  mmHg com ventilação controlada adequada ou  $> 60$  mmHg com ventilação espontânea). Dados de gasometria, disponíveis em oito pacientes, demonstraram acidose metabólica ( $\text{pH} < 7,25$ ) em cinco pacientes, diminuição de bicarbonato sérico ( $< 20$  mEq.L<sup>-1</sup>) em três pacientes, queda de excesso de bases ( $< -8$ ) em dois pacientes e aumento de  $\text{paCO}_2$  ( $> 60$  mmHg com ventilação controlada adequada) em dois pacientes. Demais exames laboratoriais, disponíveis em quatro pacientes, mostraram elevação de potássio sérico ( $> 6$  mEq.L<sup>-1</sup>) em três pacientes e de CK em dois (acima de 10.000 UI/L sem succinilcolina e acima de 20.000 UI/L com succinilcolina).

O tratamento empregado na fase aguda, relatado em 15 pacientes, incluiu a suspensão do agente desencadeante (halogenados) em 11 pacientes, resfriamento ativo em nove, hiperventilação com oxigênio a 100% em sete, administração de dantrolene sódico em cinco e estímulo da diurese em dois. A conduta na fase tardia da crise

**Tabela 2** Resultados do teste de contratura *in vitro* em resposta ao halotano e à cafeína nos 30 pacientes que motivaram a suspeita de suscetibilidade à HM e fizeram a investigação

Motivação da investigação	MHS	MHSh	MHSc
Hipertermia maligna: paciente sobreviveu à crise foi testado (n = 12)	5	1	6
<i>Central core disease</i> (n = 6)	4	2	-
HiperCKemia idiopática (n = 6)	-	6	-
Síndrome do estresse humano (n = 1)	-	1	-
Hipertrofia do músculo masseter (n = 1)	-	1	-
Síndrome neuroléptica maligna atípica (n = 4)	1	2	1

HM, hipertermia maligna; MHS, suscetível à hipertermia maligna com resposta ao halotano e à cafeína; MHSc, suscetível à hipertermia maligna com resposta somente à cafeína; MHSh, suscetível à hipertermia maligna com resposta somente ao halotano; n, número.

de HM, disponível para 13 pacientes, caracterizou-se por monitoração na unidade de terapia intensiva em 11 pacientes, administração de dantrolene sódico por mais 24 horas em três, monitoração dos níveis séricos de CK em oito, monitoração da gasometria em seis e da temperatura em sete. Na evolução, oito (25%) pacientes faleceram devido à crise de HM, dois (6%) apresentaram sequelas (mialgia) e 22 (69%) se recuperaram sem sequelas. Ao compararmos os óbitos antes (1997-2000) e depois (2001-2010) do início da implantação de legislação específica para combate à HM, as frequências foram respectivamente de 29% (cinco em 17 crises) e 20% (três em 15 crises), mas ainda sem diferença estatística (teste de Fisher, p não significante).

### Teste de contratura muscular *in vitro*

Em 30 dos 50 pacientes que motivaram a investigação, a suscetibilidade à HM foi confirmada no próprio paciente pelo TCIV positivo, inclusive todos os pacientes com SNM atípica, *central core disease*, hiperCKemia idiopática e hipertonia do músculo masseter, além de sobreviventes da crise de HM. Na maioria houve resposta positiva de contratura tanto à cafeína como ao halotano, e foram diagnosticados como MHShc (*Malignant Hyperthermia Susceptible*: suscetível à HM com resposta ao halotano/cafeína), a minoria reagiu somente à cafeína (MHSc: *Malignant Hyperthermia Susceptible Caffeine*: suscetível à HM com resposta à cafeína) ou ao halotano (MHSh: *Malignant Hyperthermia Susceptible Halothane*: suscetível à HM com resposta somente ao halotano) (tabela 2).

Nos demais 20 pacientes que motivaram a investigação, a suspeita de suscetibilidade à HM foi confirmada indiretamente, após TCIV positivo em parente. A investigação nos parentes é feita porque o paciente que motivou a investigação faleceu (oito famílias) ou estava abaixo da idade/peso mínimos de 10 anos/20 Kg estabelecidos pelo protocolo do TCIV (10 famílias), ou estava impossibilitado de comparecer à investigação (duas famílias). A escolha do parente a ser biopsiado inicialmente incluía os parentes mais próximos de 1º grau (pais, filhos, irmãos) e, dentro desse grupo, aqueles com queixas musculares (mialgia, câibras, intolerância ao esforço), alterações no exame físico (hipertrofia ou atrofia muscular, dismorfismos) ou aumento de CK. Dos 92 parentes de pacientes que motivaram a investigação, investigados por meio do TCIV, a maioria era representada por parentes de primeiro grau (mães, pais, irmãos e filhos),

seguidos por parentes mais distantes (tios, sobrinhos, primos e netos). Os parentes na maioria foram suscetíveis à HM, e foram subclassificados como MHShc na maioria, com um menor número MHSh ou MHSc (tabelas 2 e 3).

### Pacientes não investigados

Os 104 pacientes não investigados tinham  $25 \pm 18,7$  anos (8 meses-77 anos), com 52% de mulheres, e foram encaminhados por história pessoal/familiar de HM anestésica (59 pacientes, 56%), *central core/multiminicore* 11 (10,5%), SNM atípica sete (7%), reação atípica anestésica quatro (4%), miopatia indefinida quatro (4%), hiperCKemia idiopática dois (2%), choque anafilático atípico dois (2%), intolerância ao esforço um (1%), rigidez muscular um (1%) e motivo inadequado 13 (12,5%). Entre os 91 pacientes não investigados, mas com possível risco anestésico, em 31 deles a idade/peso dos pacientes que motivaram a investigação estava abaixo do mínimo exigido e os seus parentes recusaram investigação; outros fatores impeditivos foram a distância entre domicílio-hospital e recusa de cirurgia.

### Discussão

Esse estudo apresenta limitação de ausência de informações detalhadas da anestesia de todos os pacientes que apresentaram crises de HM. Mesmo no Estado de São Paulo, onde notificação é obrigatória, há pacientes sem relatório detalhado do evento. Quando paciente é encaminhado para centro de referência, solicitam-se relatórios aos hospitais de origem e aos profissionais de saúde envolvidos no atendimento. Entretanto, muitos serviços foram desativados e prontuários não estavam disponíveis. É crucial que pacientes recebam relatórios detalhados para proteger toda a família, evitar novos óbitos nas unidades cirúrgicas e de terapia intensiva pós-operatória e permitir caracterizar melhor a HM no Brasil. Segundo a legislação atual, a investigação epidemiológica dos casos suspeitos de HM segue os passos da investigação dos agravos notificáveis em geral, com preenchimento da Ficha de Investigação de Hipertermia Maligna do Centro de Vigilância Epidemiológica e confirmação laboratorial dos casos suspeitos.<sup>16,17</sup>

A média de idade dos casos que motivaram a investigação revela predomínio de jovens, masculinos e brancos, conforme registrado em outros países.<sup>4,5,9,18,19</sup> Concentração em São Paulo se explica pela localização do Hotline

**Tabela 3** Grau de parentesco e resultado do TCIV em 92 parentes investigados

Parentesco	Nº	MHS	MHSh	MHSc	MHN
Mãe	10	4	4	0	2
Pai	11	7	4	0	0
Irmãos	26	14	7	3	2
Filhos	10	4	1	0	5
Tios	7	5	1	1	0
Sobrinhos	15	3	7	2	3
Primos	12	2	0	3	7
Netos	1	1	0	0	0
Total (%)	92 (100%)	40 (43,4%)	24 (26%)	9 (9,8%)	19 (20,6%)

MHN, não suscetível à hipertermia maligna; MHS, suscetível à hipertermia maligna com resposta ao halotano e à cafeína; MHSc, suscetível à hipertermia maligna com resposta somente à cafeína; MHSh, suscetível à hipertermia maligna com resposta somente ao halotano; nº, número; TCIV, teste de contratura *in vitro* em resposta ao halotano e à cafeína.

brasileiro de HM e do centro de referência para investigação, além da notificação obrigatória de HM em São Paulo.<sup>16,17</sup> Desde 1990, o Hotline de HM orienta profissionais de saúde sobre HM, 24 horas/dia, via telefone (+55-011-55759873).<sup>2</sup>

A maior parte dos casos que motivaram a investigação apresentou crise de HM, durante ou em até três horas após fim da anestesia. Ressalta-se ampla variação entre início da anestesia e início da crise de HM, fator preocupante, pois o atraso no diagnóstico/tratamento está associado ao aumento da morbimortalidade.<sup>3-5,9,18-20</sup> As crises tiveram características semelhantes ao descrito, com ressalva do baixo índice de notificação da hipercarbica, devido à ausência de monitorização rotineira com capnografia durante anestesia nesses eventos.<sup>4,5,18,19</sup>

Crises foram tratadas de acordo com diretrizes vigentes, com exceção da administração do antídoto específico dantrolene.<sup>20</sup> Seu registro na Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) ocorreu em 1997 e, apesar da recomendação do CFM (Conselho Federal de Medicina) para sua oferta onde se usam halogenados/succinilcolina, a obrigatoriedade é regulamentada por lei em poucos estados brasileiros.<sup>16,17</sup> A mortalidade no Brasil, de um quarto dos pacientes, ainda é alta em relação a outros países, em que pese a redução (não significativa) do número de óbitos após o início da legislação. Pesquisa sobre HM junto aos membros da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), em 1989, registrou 49 casos crises de HM, com mortalidade de 51% (nenhum deles recebeu dantrolene) e encaminhamento de apenas seis dos 24 sobreviventes para investigação.<sup>21</sup>

Nas alterações fenotípicas dos casos que motivaram a investigação, destacam-se alterações osteoarticulares e dismorfismos (*pectus carinatum*, escoliose, pé torto, hérnia umbilical, criptorquidia), também descritas em outras séries e que podem aumentar a suspeição de HM.<sup>3</sup> Em quase um terço dos casos havia antecedentes pessoais/familiares que levantariam a suspeita de HM e indicariam não administrar agentes desencadeantes durante anestesia. Adicionalmente, anestesia prévia sem intercorrências, presente em um terço da amostra que motivou a investigação, não exclui a suscetibilidade à HM.<sup>22</sup>

Entre os casos que motivaram a investigação, havia pacientes com miopatia CCD, que normalmente são acompanhados por neurologistas/neuropediatras e devem ser

encarados como suscetíveis à HM e anestesiados com todas as precauções para evitar contato com agentes desencadeantes, inclusive a limpeza de resíduos de halogenados na máquina anestésica.<sup>2,3</sup> Entre os casos que motivaram a investigação ocorreu também HiperCKemia idiopática, que geralmente é detectada pelos clínicos e tem vários diagnósticos diferenciais.<sup>23</sup> A assim chamada síndrome do estresse humano, ou HM do paciente acordado, corresponderia à ocorrência de sintomas de hipermetabolismo sugestivo de HM em situações de estresse (infecção, esforço físico, alta temperatura ambiente), mesmo sem contato com agentes desencadeantes halogenados e succinilcolina.<sup>24</sup> A hipertrofia muscular sem motivo aparente pode ser uma das formas de expressão da suscetibilidade à HM.<sup>25</sup> A SNM normalmente não tem relação com HM, tem fisiopatologia ligada à diminuição da dopamina cerebral provada pelos neurolépticos. Entretanto, raros pacientes com SNM apresentam crises recorrentes e queixas neuromusculares, como mialgia e câibras, e caracterizaram apresentações atípicas que podem se relacionar a doenças subjacentes associadas.<sup>26</sup>

## TCIV

A investigação com o padrão-ouro TCIV mostrou quase 100% de positividade nos pacientes que motivaram a investigação, com apenas um paciente em que a suscetibilidade à HM foi excluída. Isso pode decorrer de somente pacientes com quadro clínico mais grave/típico serem encaminhados para investigação e/ou avaliação minuciosa/multidisciplinar de cada paciente encaminhado antes do TCIV, o que permitiu excluir a suspeita de HM em quase 10% dos encaminhamentos. Entre os parentes investigados, quase 80% tiveram testes positivos para HM, acima dos 60% descritos na Europa, o que poderia decorrer da seleção dos parentes de 1º grau com queixas musculares/dismorfismos.<sup>27</sup> A frequência de mutações no gene rianodina talvez seja mais alta no Brasil, fato corroborado pela maior frequência de formas recessivas da miopatia CCD no Brasil e por maior frequência de crises de HM em hospital terciário paulista (2,2:10.000 anestésias).<sup>13,28</sup> Entretanto, a HM ainda é subnotificada no Brasil: mesmo considerando a frequência mais baixa de HM relatada em outros países, de 1:50.000 anestésias em adultos, Silva et al. estimaram pelo

menos 77 crises/ano no Brasil em 2009.<sup>28</sup> Impõe-se maior notificação e divulgação da HM no Brasil, com treinamento das equipes de centro cirúrgico para atendimento a essa emergência.

A presença de contratura acima do limiar de 0,2g no TCIV, seja ao halotano, seja à cafeína, ou às duas substâncias usadas independentemente, caracteriza resposta positiva e suscetibilidade à HM, com indicação de evitar halogenados e succinilcolina. A importância de discriminar os pacientes que apresentaram resposta no IVCT às duas substâncias (halotano e cafeína) decorre do fato de serem esses os pacientes preferencialmente escolhidos para pesquisas genéticas em busca de novos genes, ou estudos de ligação.<sup>3</sup> Além disso, o limiar e intensidade de contratura em resposta à cafeína apresentou correlação com presença de mutações no gene rianodina.<sup>2,3</sup>

## Conclusão

Crises de HM assemelharam-se às descritas em outros países, porém com frequência inferior à estimada.

## Financiamento

Protocolo pesquisa 90/95 FMUSP; CEP 0970/08 Unifesp; Fapesp, Capes - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil - código de financiamento 001. CNPq.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Apêndice A. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.bjan.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.09.007).

## Referências

- Pereira JB, Castro DL, Lucchesi NO. Hipertermia maligna durante cirurgia de estapedectomia. *Braz J Anesthesiol.* 1975;25:3–12.
- In: Silva HCA, Tsanaclis AMC, Amaral JLG, editors. *Hipertermia maligna*, 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Atheneu.; 2008. p. 1–258.
- Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, et al. Malignant Hyperthermia Susceptibility. 2003 Dec 19 Updated 2013 Jan 31. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., (eds.). *GeneReviews*® Internet. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1146>.
- Larach MG, Bandom BW, Allen GC, et al. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesiology.* 2008;108:603–11.
- Larach MG, Gronert GA, Allen GC, et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg.* 2010;110:498–507.
- Sambuughin N, Capacchione J, Blokhin A, et al. The ryanodine receptor type 1 gene variants in African American men with exertional rhabdomyolysis and malignant hyperthermia susceptibility. *Clin Genet.* 2009;76:564–8.
- Stamm DS, Aylsworth AS, Stajich JM, et al. Native american myopathy: congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia. *Am J Med Genet.* 2008;146A:1832–41.
- Wang YL, Luo AL, Tan G, et al. Clinical features and diagnosis for Chinese cases with malignant hyperthermia: a case cluster from 2005 to 2007. *Chin Med J.* 2010;123:1241–5.
- Migita T, Mukaida K, Kawamoto M, et al. Fulminant-type malignant hyperthermia in Japan: cumulative analysis of 383 cases. *J Anesth.* 2007;21:285–8.
- Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology.* 2002;97:1067–74.
- Vainzof M, Muniz VP, Tsanaclis AM, et al. Does the A3333G mutation in the CACNL1A3 gene, detected in malignant hyperthermia, also occur in central core disease? *Genet Test.* 2000;4:383–6.
- Muniz VP, Silva HC, Tsanaclis AM, et al. Screening for mutations in the RYR1 gene in families with malignant hyperthermia. *J Mol Neurosci.* 2003;21:35–42.
- Kossugue PM, Paim JF, Navarro MM, et al. Central core disease due to recessive mutations in RYR1 gene: is it more common than described? *Muscle Nerve.* 2007;35:670–4.
- Ellis FR, Halsall PJ, Ording H, et al. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth.* 1984;56:1267–9.
- Larach MG, for the North American Malignant Hyperthermia Group. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesth Analg.* 1989;69:511–5.
- Resolução SS – 23, de 27 de fevereiro de 2004. D.O.E.; Poder Executivo, Seção I, São Paulo, 114(39), p.17-19, sábado, 28/02/2004.
- Teixeira P. Hipertermia Maligna, Legislação no Estado de São Paulo. *Revista Neurociências.* 2005;13:21-5 (supl-versão eletrônica).
- Klingler W, Heiderich S, Girard T, et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:8.
- Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg.* 2014;118:381–7.
- Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2010;105:417–20.
- Neto MAA. Hipertermia maligna: retrato brasileiro. *Braz J Anesthesiol.* 1992;42:395–6.
- Barbier M, Lafaye AL, Guerin R, et al. A case of malignant hyperthermia arising five hours after the beginning of anaesthesia with sevoflurane and after five uneventful surgical procedures. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:983–7.
- Santos JM, Andrade PV, Galleni L, et al. Idiopathic hyperCKemia and malignant hyperthermia susceptibility. *Can J Anaesth.* 2017;64:1202–10.
- Lavezzi WA, Capacchione JF, Muldoon SM, et al. Case report: Death in the emergency department: an unrecognized awake malignant hyperthermia-like reaction in a six-year-old. *Anesth Analg.* 2013;116:420–3.

25. Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord.* 2013;23:540–8.
26. Silva HCA, Bahia VS, Oliveira RAA, et al. Suscetibilidade à hipertermia maligna em três pacientes com síndrome maligna por neurolépticos. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2000;58:713–9.
27. Broman M, Islander G, Müller CR. Malignant hyperthermia, a Scandinavian update. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:951–61.
28. Silva HC, Almeida CS, Brandão JC, et al. Malignant hyperthermia in Brazil: analysis of hotline activity in 2009. *Braz J Anesthesiol.* 2013;63:20–6.