

# REVISTA NEUROCIÊNCIAS

ISSN 0104-3579  
ISSNe 1984-4905

**VOLUME 22 (04) 2014**

## **ANAIS DO VI CURSO DO HOTLINE DE HIPERTERMIA MALIGNA 2013**

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA -  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
(EPM/UNIFESP)

Anfiteatro Vitória Paulini  
São Paulo, SP  
27 de novembro de 2013

[www.revistaneurociencias.com.br](http://www.revistaneurociencias.com.br)

## **Anais do VI Curso do Hotline de Hipertermia Maligna 2013**

**Data:** 27 de novembro de 2013 (8:00-18:20).

**Local:** Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP).  
Anfiteatro Vitória Paulini (prédio dos Anfiteatros, Rua Botucatu, 862, térreo); São Paulo-SP, Brasil.

**Coordenadora:** Profa. Dra. Helga Cristina Almeida da Silva

**Responsável:** Prof. Dr. José Luiz Gomes Amaral

**Colaboradora:** Profa. Dra. Maria Ângela Tardelli

**Convidados estrangeiros:** Prof. Dr. Albert Urwyler (Suíça) e Henrik Rueffert (Alemanha)

**Realização:** UNIFESP – Departamentos de Cirurgia - Disciplina de Anestesiologia,  
Dor e Terapia Intensiva – Setor de Hipertermia Maligna.

**Objetivo:** esse curso realizado anualmente tem o objetivo de fornecer informação teórica e prática sobre hipertermia maligna, de forma a propiciar condições para atender o hotline.

## **PROGRAMA**

**Dia 27/11/2013 – Quarta-feira**

**8:00 Abertura** - Maria Angela Tardelli

**8:10-9:00 Histórico da hipertermia maligna** - Gislene Rodrigues Martins

**9:00-9:50 Hipertermia maligna anestésica** - José Luiz Gomes Amaral

\*Coffee break

**10:10-11:00 Fisiopatologia e genética** - Helga Cristina Almeida da Silva

**11:00-11:50 Biópsia e teste de contratura muscular** - Pamela Vieira de Andrade

\*Almoço

**13:00-13:50 Formas atípicas de hipertermia maligna anestésica** - Henrik Rueffert (Alemanha)

**13:50-14:40 Anestesia para suscetíveis à hipertermia maligna** - Jaqueline Costa Reis

**14:40-15:30 Discussão casos** - Alexandre Takeda

\*Coffee break

**15:50-16:40 Sumário das chamadas do Hotline de 2009-2012** - Cléa Santos Almeida

**16:40-17:30 Dantrolene** - Oscar César Pires

**17:30-18:20 Simulado de crise de HM** - Atsuko Nakagami Ceti

\*Encerramento

**Índice das Conferências**

- 478      Abertura**  
Maria Angela Tardelli
- 479      Histórico da hipertermia maligna**  
Gislene Rodrigues Martins
- 481      Hipertermia maligna - tratamento**  
José Luiz Gomes Amaral
- 482      Fisiopatologia e genética**  
Helga Cristina Almeida da Silva
- 484      Biópsia e teste de contratura muscular**  
Pamela Vieira de Andrade
- 485      Formas atípicas de hipertermia maligna anestésica**  
Henrik Rueffert
- 486      Anestesia para suscetíveis à hipertermia maligna**  
Jaqueline Costa Reis
- 488      Discussão casos**  
Alexandre Takeda
- 491      Sumário das chamadas do Hotline de Hipertermia Maligna entre 2009-2013**  
Cléa Santos Almeida
- 492      Dantrolene Sódico - Farmacologia**  
Oscar César Pires
- 495      Tratamento da Hipertermia Maligna na Fase Aguda – aspectos práticos**  
Atsuko Nakagami Ceti
- 496      Grupo Europeu de Hipertermia Maligna**  
Albert Urwyler e Henrik Rueffert

# ABERTURA DO VI CURSO DO HOTLINE DE HIPERTERMIA MALIGNA 2013

*Maria Angela Tardelli*

Profª. Adjunta e Chefe da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica –  
Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

O atendimento à Hipertermia Maligna (HM) na Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP) é feito de forma multidisciplinar, acolhendo o paciente desde o momento da crise de HM, quando o anestesiológista entra em contato com o atendimento telefônico 24 horas, até a investigação da suscetibilidade por meio do teste de contratura muscular *in vitro*, estudo anatomopatológico do músculo e genética. Isso se deve à disponibilidade de estrutura na disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, onde funcionam o HOTLINE (serviço brasileiro de orientação para o tratamento das crises suspeitas de HM, via contato telefônico em regime de plantão 24 horas por dia) e o CEDHIMA (Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna, que realiza o Teste de Contratura Muscular *in vitro*). O CEDHIMA é referência da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo para a HM, além de membro acreditado do Grupo Europeu de Hipertermia Maligna.

O atendimento à HM ao longo de mais de 20 anos de atividade nos tem mostrado que essa doença acomete nosso país na mesma extensão, ou talvez até mais, que outros países do mundo onde é possível investigar a HM. Entretanto, as dimensões continentais do Brasil nos impõem, a nós como médicos anesthesiologistas, o desafio de combater o subdiagnóstico e a subnotificação dessa doença conhecida como o pesadelo dos anesthesiologistas, mas igualmente um pesadelo para as famílias acometidas.

Que a publicação desses anais do curso anual do Hotline de HM do nosso serviço, esse ano com a participação dos membros do Grupo Europeu de HM, possa servir como um impulso à divulgação da importância de conhecer e controlar a HM no Brasil.

# HISTÓRICO DA HIPERTERMIA MALIGNA (HM) NO MUNDO E NO BRASIL

*Gislene Rodrigues Martins*

Enfermeira, Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

A HM está diretamente ligada a anestesia realizada com halogenados, desse modo vale lembrar o primeiro ato anestésico com êxito, em 1846, bem como os relatos de eventos adversos, entre eles a elevação súbita de temperatura e morte transoperatória sem motivos aparente, o que fez com que a hipertermia fosse citada em manuais de anestesia a partir de 1937<sup>1,2</sup>.

Na França, em 1929, cirurgias relataram uma síndrome pós-operatória, com sinais e sintomas de palidez, hipertermia, taquipneia, taquicardia, hipotensão, acidose e ocasionalmente convulsões; os pacientes eram crianças entre 6 dias a 6 meses, com malformações congênitas, tais como, fenda palatina, hidrocefalia, hérnias, e o índice de óbitos era de 60%<sup>3</sup>.

A hereditariedade de HM tornou-se evidente quando um jovem de Melbourne apresentou-se com fratura e história familiar de mortes sob anestesia. Como o éter tinha sido incriminado como responsável em todas as mortes, decidiu-se usar halotano. Após 10 minutos da anestesia o paciente apresentou crise e foram iniciados interrupção do anestésico, hemotransfusão e resfriamento com gelo; o paciente sobreviveu<sup>4</sup>.

Ao longo dos anos, a HM foi correlacionada com o aumento idiopático da creatinofosfoquinase (CPK), outras doenças como miopatia da parte central (central core disease – CCD) e Síndrome de King Denborough, e agravos como choque térmico/rabdomiólise por esforço e cetoacidose diabética<sup>5-9</sup>.

O diagnóstico para HM é feito com a biópsia muscular para teste de contratura *in vitro* e foi desenvolvido quase que simultaneamente no Canadá e na Inglaterra, utilizando cafeína e halotano respectivamente<sup>10,11</sup>.

As propostas terapêuticas iniciais para a crise de HM foram variadas, incluindo resfriamento, interrupção da anestesia, mudança de ventilador, oxigênio a 100%, controle de acidose e, como possíveis manejos terapêu-

ticos na época pré dantrolene, heparinização, procaína, verapamil e difenilhidantoína.

A medicação usada hoje para controlar a crise surgiu a princípio como tratamento efetivo da crise porcina; o dantrolene na apresentação endovenosa foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1979 e com isso os óbitos foram reduzidos de 80% para 10%<sup>12,13</sup>. No Brasil, o dantrolene foi registrado em 1997 e a fabricação começou a nível nacional em 1999<sup>14</sup>.

Os principais grupos de pesquisa de HM internacionais são o Grupo Europeu de Hipertermia Maligna (EMHG) e o Grupo Norte Americano de HM (MHAUS), que tem padronizações específicas do teste de contratura muscular *in vitro*, além de realizarem pesquisas relacionadas à HM, acompanhamento dos pacientes e estudos epidemiológicos.

No Brasil a pesquisa sobre HM começou em São Paulo no ano de 1990, quando foi criado o Hotline na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp: +55-11-5575-9873). Em 1997, foi fundado o CEDHIMA (Centro de Estudos, Diagnóstico e Investigação de HM) coligado à Universidade de São Paulo (USP) utilizando o protocolo europeu de teste de contratura. Em 2002 ambos se uniram na UNIFESP, e hoje representam um grupo multidisciplinar<sup>14</sup>. Outros grupos ligados à HM no Brasil são encontrados no Rio de Janeiro (centro de diagnóstico), em Santa Catarina (registro de pacientes vítimas de HM) e no Espírito Santo (divulgação de informações por familiares de vítimas da HM).

## REFERÊNCIAS

1. Rutkov IM. American Surgery. An Illustrated History. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998, pp.89-90.
2. Jantzen JP, D Kaufmann-Stemp. The history of malignant hyperthermia. *Cahiers d'anesthésiologie* 1991;39:505-8.
3. Ombrédanne L, Armingeat J. Le syndrome pâleur et hyperthermie chez

nourrissons opérés. Presse Médicale 1929;37:1345.

4.Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960;2:45.

5.Isaacs H, Barlow MB. Malignant hyperpyrexia: Further muscle studies in asymptomatic carriers identified by creatinine phosphokinase screening. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1973;36:228-43.

6.Denborough MA, Ebeling P, King JO, Zapf PW. Myopathy and malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1970;295:1138-40.

7.Steenon AJ, Torkelson RD. King-Denborough syndrome with malignant hyperthermia potential outpatient risks. *Am J Dis Child* 1987;141:271-3.

8.Hopkins PM, Ellis FR, Halsall PJ. Evidence for related myopathies in exertional heart stroke and malignant hyperthermia. *Lancet* 1991;338:1491-2.

9.Wappler F, Rower N, Köchling A, Braune H, Reissinger T, Schulte A, et al. Fulminant malignant hyperthermia associated with ketoacidotic diabetic coma. *Inten Care Med* 1996;22:809-12.

10.Kalow W, Britt BA, Terreau ME, Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 1970;296:895-8.

11.Ellis FR, Harriman DGF, Keany NP, Kyei-Mensah K, Tyrrel JH. Halothane – induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. *BJA* 1971;43:721-2.

12.Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *BJA* 1975;47:62-5.

13.Krause T. Dantrolene a review of its pharmacology therapeutic use and new developments. *Anesthesia* 2004;59:364-73.

14.Silva HCA, Tsanaclis AMC, Amaral JLG. *Hipertermia Maligna*. 2nd ed., São Paulo: Atheneu Editora, 2009, pp.8-10.

# HIPERTERMIA MALIGNA – TRATAMENTO

*José Luiz Gomes Amaral*

Professor Titular, Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Crises de Hipertermia Maligna (HM) podem expressar-se fulminantes ou abortivas. No primeiro caso, contratura muscular e hipermetabolismo são intensas e as complicações resultantes serão potencialmente letais; no segundo, as manifestações são frustras e eventualmente evanescem sem tratamento específico. Formas intermediárias são comuns.

O sucesso do tratamento de uma crise de HM está diretamente ligado à rapidez na instituição de medidas efetivas. Assim, a decisão de incluir agentes desencadeantes de HM no plano anestésico deve ser precedida de exclusão de antecedentes pessoais ou familiares associados à esse traço e, em todos os casos, acompanhar-se de monitoração voltada à identificação de manifestações dessa afecção e do preparo para seu imediato controle. Halogenados ou succinilcolina, portanto, implicam em inclusão de capnografia e termometria na monitoração adrede indicada para o procedimento proposto.

Taquicardia, taquipnéia, hipercapnia, rigidez muscular localizada ou generalizada, rabdomiólise, acidose (respiratória e metabólica), elevação da temperatura, conduzem, isoladamente ou em combinações, à suspeita de HM e, inexistentes outras causas, justificam o diagnóstico presumptivo e a aplicação do protocolo terapêutico.

O tratamento da crise de HM obedece aos seguintes passos:

- 1) Interrupção da administração de agentes desencadeantes (halogenados e/ou succinilcolina);
- 2) hiperventilação com oxigênio a 100%;
- 3) administração intravenosa de dantroleno sódico, à razão de 2,5 mg/kg, repetida até o controle das manifestações clínicas (diluir cada frasco de 20 mg dantroleno sódico com 60 mL de água estéril);
- 4) resfriamento de superfície (com compressas frias e gelo) e lavagem de cavidades (com solução resfriada), caso a temperatura central ultrapassar 39°C;

5) controle das complicações: acidose metabólica (bicarbonato de sódio, 1-2 mEq/kg), acidose respiratória (hiperventilação), hiperpotassemia (alcalinização; gluconato de cálcio, 10-50 mg/kg, ou 10 mg/kg de cloreto de cálcio; associação de insulina 10 U e glicose 50%, 50 mL, em adultos, ou 0,1 U/kg de insulina simples em 1 mL/kg de glicose a 50%, em crianças), arritmias cardíacas (contraindicado administração de bloqueadores de canais de cálcio em pacientes tratados com dantroleno sódico) e choque (volume e vasopressores), disfunção renal (com expansão volêmica e diuréticos) e coagulação intravascular disseminada.

A intervenção cirúrgica deve ser interrompida, caso possível, e adiada até a recuperação completa do paciente.

Uma vez controlada a crise, mantém-se o paciente em observação e cuidados intensivos por, pelo menos, 24 h, período em que se aplica 1 mg/kg/4-6h (ou 0,25 mg/kg/h) IV de dantroleno sódico. O alvo é a completa remissão dos sinais clínicos (hipercapnia, rigidez muscular, hipertermia) de HM e controle completo de suas complicações. Espera-se intensificação das manifestações de destruição muscular (mioglobulinemia, mioglobulinúria e elevação da creatinínofosforinase) nas primeiras 12-24 horas do início do tratamento e descenso após este período.

A HM é doença de notificação compulsória à Vigilância Sanitária ([http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos\\_adv.asp](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp)). Notifique ainda o Hotline de HM no Brasil (11-5575-9873) e encaminhe o paciente para um Centro Diagnóstico de HM, para investigações subsequentes.

## REFERÊNCIAS

1. Silva HCA, Tsanacis AMC, Amaral JLG. Hipertermia Maligna. 2nd ed., São Paulo: Atheneu Editora, 2009, PP:8-10.
2. Amaral JLG, Cunha LBP, Batti MAS, Issy AM, Hirano MT, Cagnolatti DC, et al. Hipertermia maligna. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Anestesiologia – Projeto Diretrizes AMB/CFM. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2011, pp.27-46.



# FISIOPATOLOGIA E GENÉTICA

*Helga Cristina Almeida da Silva*

Médica coordenadora do CEDHIMA (Centro de Estudos, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna), Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica - Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

## Fisiopatologia da HM

A excitação ou despolarização da fibra muscular começa na junção neuromuscular, quando ocorre o potencial de ação no nervo motor e a acetilcolina liberada pelo axônio terminal liga-se aos receptores de acetilcolina na membrana muscular, levando à despolarização da membrana da fibra muscular. Essa despolarização ativa os sensores de voltagem (receptores di-hidropiridina), que ativam por sua vez os receptores rianodina do retículo sarcoplasmático (zona de armazenamento de cálcio), que libera cálcio para o citoplasma de forma a iniciar a contração muscular.

Na crise de HM, a mutação do gene do receptor rianodina, associada à exposição aos halogenados e relaxantes musculares despolarizantes, leva à liberação excessiva de cálcio no citoplasma da fibra muscular. Isso leva a um conjunto de eventos bioquímicos que resultarão nos sinais clínicos e laboratoriais de HM. Assim, ocorrem produção excessiva de calor a partir da musculatura esquelética rígida; glicólise anaeróbia, com aumento da produção de gás carbônico e ácido láctico; fadiga dos estoques de energia (ATP) e ruptura da fibra muscular.

Entretanto, mesmo fora da crise de HM, os pacientes suscetíveis à HM geralmente apresentam algum grau de doença neuromuscular, detectável por meio do exame clínico neurológico (atrofia ou hipertrofia muscular), do nível sérico de enzimas musculares (CPK está alterada em 50% deles), da eletroneuromiografia, do estudo anatomopatológico da biópsia muscular, da espectroscopia muscular ou de testes metabólicos musculares. O extremo do comprometimento físico associado a mutações do gene do receptor rianodina é a miopatia da parte central (*central core disease* ou CCD), onde a excessiva liberação de cálcio ao longo da vida do paciente leva à sobrecarga e lesão irreversível mitocondrial, que é a origem da falha central da atividade oxidativa (ou *core*) na fibra muscular.

## Genética

A HM é de transmissão autossômica dominante, com expressividade variável e penetrância reduzida. Em 1991 foi descrita a primeira mutação associada à suscetibilidade à HM em seres humanos, no gene do receptor rianodina (RYR1), no cromossomo 19; em até 80% das famílias encontram-se mutações no RYR1. Entretanto, a HM apresenta variabilidade genotípica, com mutações descritas em outros genes, inviabilizando o diagnóstico da HM baseando-se somente no estudo molecular, pois um teste genético negativo NÃO descarta a suscetibilidade à HM.

Na prática, o grande tamanho do gene RYR1 faz com que a maior parte dos laboratórios estude apenas os *hot spots* (pontos de maior concentração de mutações). Ao lado disso, há grande variabilidade no RYR1, com mais de 200 variantes descritas; muitas dessas variantes foram encontradas em indivíduos normais e são consideradas polimorfismos (alterações que não são ligadas a doenças), o que pode acarretar o risco de resultados falso-positivos no estudo genético isolado.

O estudo genético das famílias afetadas deve sempre ser realizado, para permitir o melhor entendimento da fisiopatologia e correlações fenotípicas-genotípicas na HM. Entretanto, para usar o estudo molecular no diagnóstico da HM em uma família é preciso que tenha sido encontrada mutação em indivíduo com Teste de Contratura Muscular *In Vitro* (TCIV) positivo; os membros da família que possuem a mesma mutação podem ser considerados suscetíveis à HM sem outros exames, mas aqueles sem mutação não podem ser rotulados como negativos antes de realizar o TCIV.

## Reações Anestésicas Atípicas

Pacientes com outras doenças neurológicas podem cursar com reações anestésicas atípicas, geralmente carac-

terizadas por alterações semelhantes à HM (*malignant hyperthermia-like reactions*); mas sem a hipercarbia característica do hipermetabolismo típico da HM. Podem ocorrer hipertermia, espasmos musculares, rabdomiólise, hiperpotassemia, insuficiência respiratória e/ou parada cardíaca súbita. Essas reações anestésicas são decorrentes de três diferentes mecanismos: suprarregulação dos receptores de acetilcolina (AChR) na membrana da fibra muscular, reações miotônicas ou crises associadas a doenças mitocondriais.

## REFERÊNCIAS

1. Amaral JLG, Silva HCA (eds.). Anais do V Simpósio Brasileiro de Hipertermia Maligna. Rev Neurocienc 2005;13(Supl):1-94.
2. Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? Cur Opin Anaesthesiol 2008;21:350-5.
3. 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: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 2002;97:1067-74.
4. Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility. GeneReviews 2013: 1-30.
5. Silva HCA, Tsanaclis AMC, Amaral JLG (eds.). Hipertermia Maligna. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008,268p.

# BIÓPSIA E TESTE DE CONTRATURA MUSCULAR

*Pamela Vieira de Andrade*

Bióloga, Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

O teste de contratura muscular *in vitro* em resposta a halotano e cafeína (*in vitro contracture test* - IVCT) é o exame padrão-ouro para estabelecer o risco de suscetibilidade à Hipertermia Maligna (HM). O objetivo do teste é manter as condições fisiológicas do músculo em condições laboratoriais controladas (*in vitro*) e reproduzir as alterações que ocorrem no paciente que apresenta HM durante a anestesia com os agentes desencadeantes.

As indicações para fazer o teste são indivíduos que apresentaram hipertermia maligna anestésica, hipertonia de masseter, hipertermia de esforço, rabdomiólise por medicamentos e síndrome do estresse humano pelo calor.

No CEDHIMA (Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna), a biópsia é realizada na região do músculo quadríceps, sob bloqueio do nervo femoral, com retirada de quatro fragmentos de músculo vasto lateral com comprimento em torno de 20 mm (os quais serão usado no IVCT) e um outro fragmento menor que será dividido e congelado em nitrogênio líquido, e de onde serão obtidos cortes histológicos para avaliação anatomopatológica e pesquisa de miopatias associadas.

Alguns fatores de variabilidade influenciam o IVCT: no CEDHIMA a idade mínima para a realização do teste é 10 anos; o frio inibe a contração muscular, por esse motivo a temperatura durante o teste deve ser mantida em torno de 37° C; o tempo desde a retirada do músculo até o fim dos testes deve ser de no máximo 5 horas; o controle do tamanho do fragmento é importante, já

que fragmentos grandes ou pequenos demais irão afetar o grau de contração.

No teste, um fragmento de músculo obtido através de biópsia muscular é amarrado a um eletrodo com hastes de prata e conectado a um transdutor que irá aferir o grau de contratura do tecido. Durante todo o teste, o músculo estará imerso em solução nutriente de Krebs-Ringer, vaporizado com carbogênio (95% O<sub>2</sub> e 5% CO<sub>2</sub>) e aquecido a 37° C. Após estimulação elétrica inicial, o fragmento é exposto a concentrações crescentes de cafeína e halotano, e a diferença entre a resposta do músculo de indivíduos normais e de indivíduos suscetíveis está no grau de contratura alcançado após exposição a esses agentes. Existem dois protocolos para realização do teste e interpretação dos resultados, o protocolo europeu e o protocolo norte-americano. No CEDHIMA é utilizado o protocolo europeu, onde é considerado suscetível (MHS) o indivíduo com resposta anormal às duas substâncias utilizadas no teste, equívoco (MHE) o que apresenta resposta anormal somente a uma delas e negativo (MHN) o que não responde a nenhuma delas.

## REFERÊNCIAS

1. European MH Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. Br J Anaesth 1984;56:1267-9.
2. Silva HCA, Bahia VS, Oliveira RAA, Marchiori PE, Scaff M, Tsanaclis AMC. Suscetibilidade à Hipertermia Maligna em três pacientes com síndrome Maligna por neurolépticos. Arq Neuropsiquiatr 2000;58:713-9.

# FORMAS ATÍPICAS DE HIPERTERMIA MALIGNA ANESTÉSICA

## (Atypical Forms of Malignant Hyperthermia)

*Henrik Rueffert*

MH investigation unit Leipzig, Germany; University Hospital, Dept of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine.

The classical MH incident is characterized by a severe hyper-metabolic syndrome with a fulminant clinical course, in which the patient develop symptoms like unclear tachycardia, increased end-expiratory carbon dioxide, hypoxia, cyanosis and masseter spasm. The clinical picture is later complicated by generalized skeletal muscle rigidity, the pathognomonic elevation of the body temperature, mixed acidosis, hyperkaliaemia, rhabdomyolysis and ultimately multi-organ failure. The underlying mechanism for the immense activation of catabolic pathway and the resulted hyper-metabolic syndrome is an uncontrolled and sustained  $\text{Ca}^{++}$ -release out of the sarcoplasmic reticulum stores into the cytoplasm; simultaneously in many skeletal muscle cells. This is followed by consumption and insufficient production of high energy substrates (ATP).

However, not every predisposed patient will develop the full classical picture of MH. The clinical presentation is supplemented by possible abortive courses with mild symptoms or by few or even single symptom (oligo-symptomatic courses). Reasons for such mild presentations are not fully understood; complex compensatory mechanisms on the cellular and organic level appear to be responsible. This can also be used for explanation of other phenomena of the varying clinical feature of MH. For example, first suspected signs may occur immediately after induction of general anaesthesia, but also later during the surgery or in the post-operative period (recovery room). Furthermore, the history of previous uneventful general anaesthesias does not exclude patient's suscepti-

bility to MH. Cases may occur during a second or subsequent anaesthetic course.

Furthermore, not only the course but also the trigger can be atypical concerning MH. Besides volatile anaesthetics and succinylcholine which represent the classical triggering substances, there are reports on MH events after intoxications with alcohol, cocaine or ecstasy. Environmental heat stress and severe physical exercise may also initiate moderate or severe MH symptoms in a subset of MHS individuals.

Nevertheless, time of onset, degree of severity of symptoms or atypical trigger can make it difficult to recognize MH; with the result that therapeutic intervention is delayed.

## REFERENCES

1. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010;105:417-20. doi: 10.1093/bja/aeq243.
2. 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;41:480-4.
3. Köchling A, Wappler F, Winkler G, Schulte am Esch JS. Rhabdomyolysis following severe physical exercise in a patient with predisposition to malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:315-8.
4. Lavezzi WA, Capacchione JF, Muldoon SM, Sambuughin N, Bina S, Steele D, 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. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182768f99.
5. Groom L, Muldoon SM, Tang ZZ, Brandom BW, Bayarsaikhan M, Bina S, et al. Identical de novo mutation in the type 1 ryanodine receptor gene associated with fatal, stress-induced malignant hyperthermia in two unrelated families. *Anesthesiology* 2011;115:938-45. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182320068.

# ANESTESIA PARA SUSCETÍVEIS À HIPERTERMIA MALIGNA

*Jaqueline Costa Reis*

Anestesiologista do Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

A HIPERTERMIA MALIGNA (HM) é uma doença músculo-esquelética de origem farmacogenética, com herança autossômica dominante e penetrância variável. Os AGENTES DESENCADEANTES são: Anestésicos Voláteis (Éter; Metoxiflurano; Halotano; Enflurano; Isoflurano; Sevoflurano; Desflurano) e Bloqueador Neuromuscular Despolarizante Succinilcolina. Os AGENTES SEGUROS são os Barbitúricos e Anestésicos Intravenosos (Propofol), Anestésico Inalatório Não Volátil: Óxido Nitroso, Anestésicos Locais, Opióides, Bloqueadores Musculares Adespolarizantes, Ansiolíticos. O antídoto específico é o Dantrolene Sódico, disponível como pó liofilizado e adicionado a 3 g de Manitol para melhor solubilidade em água; como possui pH 9,5 (solução alcalina), é irritante para as veias periféricas e deve ser injetado rapidamente em uma veia de grande calibre.

A incidência da HM é de 1: 15 000 anestésias em crianças e adolescentes, e 1: 50 000 à 1: 150 000 anestésias em adultos, sendo descrita em todos os grupos étnicos e em ambos os sexos, porém as crises são mais comuns no sexo masculino.

A rigidez do músculo masseter ocorre em qualquer idade, porém mais frequente em crianças e adultos jovens. Um por cento das crianças induzidas com halogenados seguidos de succinilcolina apresentam espasmo do masseter, que se resolve em 2 a 3 minutos. Os músculos masseter e pterigoideo lateral contêm fibras tônicas que podem responder aos despolarizantes com contraturas; quando esta contratura chega a ser exagerada e prolongada (mandíbula de aço), o risco de HM aumenta e esse grupo de pacientes deve ser encaminhado para investigação e tratado como susceptível até prova em contrário. Nesses casos preconiza-se descontinuar a anestesia ou terminá-la o mais rápido possível com agente não desencadeante, manter paciente em observação por 12 horas

e monitorar CPK, Urina 1(mioglobínúria), eletrólitos, gasometria, coagulograma e temperatura.

## PACIENTES SUSCEPTÍVEIS À HIPERTERMIA MALIGNA

### \* PRÉ-OPERATÓRIO – O QUE PERGUNTAR AO PACIENTE?

1. Já ocorreu história de febre inexplicável durante anestesia ou nas primeiras horas após a cirurgia (no paciente ou na família)?
2. Houve morte inexplicável, reação atípica ou complicações durante a anestesia ou exercícios na família?
3. Há história de alguma desordem neuromuscular ou osteoarticular individual ou familiar (fraqueza muscular ou câibras importantes, luxação recorrente da patela, etc) ?
4. Já apresentou níveis elevados de CPK em repouso?

### \* PRÉ-OPERATÓRIO – QUAIS OS CUIDADOS PRÉ-ANESTÉSICOS?<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

1.Retirar o vaporizador de gases da sala. 2.Limpar o canister e substituir a cal sodada anterior por cal sodada intacta. 3. Lavar sistema do aparelho de anestesia por mínimo de duas horas com fluxo de gás fresco de O<sub>2</sub> 10 L/min. 4.Checar funcionamento do capnógrafo e do analisador de gases. 5. Retirar da sala Succinilcolina, Éter, Halogenados. 6. Checar se Dantrolene está disponível.7. Verificar se o centro cirúrgico possui retaguarda de UTI e laboratório para exames de urgência (ex.: gasometria e eletrólitos), e/ou plano de transferência para unidades de maior complexidade.

### \* PERI-OPERATÓRIO – MONITORIZAÇÃO:

1. Pressão arterial não invasiva (PANI). 2. Oximetria de Pulso. 3.Temperatura Corporal (central). 4.Capnografia (em anestesia geral). 5. Cardioscópio.

## \*TÉCNICAS ANESTÉSICAS QUE PODEM SER UTILIZADAS:

1. Anestesia Geral Endovenosa. 2. Anestesia Regional.

## \*PÓS-OPERATÓRIO

O cuidado com esse paciente continua, com a recomendação de observação intrahospitalar por no mínimo quatro horas.

## REFERÊNCIAS

1. Denborough MA, Lovell RRH. Anesthetic deaths in Family. *Lancet* 1960;2:45.
2. Petroz GC, Lerman J. Preparations of the Siemens KION anesthetic machine for patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2002;96:941-6.
3. Prinzhausen H, Crawford MW, O'Rourke J, Petroz GC. Preparation of the Drager Primus anesthetic machine for malignant hyperthermia susceptible patients. *Can J Anaesth* 2006;53:885-90.
4. Gunter JB, Ball J, Than-Win S. Preparation of Drager Fabius anesthesia machine for the malignant hyperthermia susceptible patient. *Anesth Analg* 2008;107:1936-45.
5. Silva HCA, Tsanaclis AMC, Amaral JLG (Eds.). *Hipertermia Maligna*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008, 268p.
6. Whitty RJ, Wong GK, Petroz GC, Pehora C, Crawford MW. Preparation of the Drager Fabius GS workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Can Anesth* 2009;56:497-501.
7. Brünner HW, Pohl S, Grond S. Washout of sevoflurane from the GE Advance and Amingo Carestation anesthetic machines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:1118-23.

# DISCUSSÃO DE CASOS

*Alexandre Takeda*

Anestesiologista do Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Com o intuito de estimular o raciocínio clínico, são apresentados aos expectadores 3 casos clínicos com sinais e sintomas que também estão presentes no quadro clínico de hipertermia maligna.

**Caso 1:** paciente masculino, 27 anos, estado físico ASA 1 em programação cirúrgica de metastasectomia pulmonar esquerda por sarcoma alveolar. Possuía antecedentes cirúrgicos de amputação de membro inferior esquerdo e metastasectomia pulmonar direita, ambas com anestesia combinada com isoflurano sem intercorrências. Exames pré-operatórios atuais sem alterações. Recebeu ansiólise com midazolam 2 mg e precedeu-se à peridural com administração de fentanil 100 mcg, morfina 2 mg em bolus na punção e deixado cateter para manutenção. A anestesia geral foi induzida com fentanil 3 mcg.kg<sup>-1</sup>, propofol 2 mg.kg<sup>-1</sup> e atracúrio 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>. A manutenção da anestesia foi feita com isoflurano ao redor de 1 CAM de fração expirada e bupivacaína 0,25% com epinefrina 1:400.000 no cateter peridural conforme necessidade. Logo após a intubação orotraqueal com tubo de duplo lúmen à esquerda sem gancho carinal, o paciente apresentou taquicardia sinusal, e ETCO<sub>2</sub> de 51 mmHg, sem hipertensão ou hipertermia. Quais seriam as hipóteses diagnósticas até o momento?

- a) plano anestésico insuficiente
- b) hipertermia maligna

Feita hipótese diagnóstica de plano anestésico pela intubação, complementou-se com propofol 1 mg.kg<sup>-1</sup> e aumento do volume minuto, e liberou-se o paciente para cirurgia, que ocorreu mantendo taquicardia. O valor de ETCO<sub>2</sub> não diminuiu para valores normais, porém o anestesiologista acreditou ser pela ventilação monopulmonar. Assim, descartamos como válida a alternativa A. A cirurgia se deu sem intercorrências e o paciente foi desintubado após atropina 20 mcg.kg<sup>-1</sup> e neostigmine 40

mcg.kg<sup>-1</sup> e então levado para pós-operatório em UTI. Como poderíamos confirmar o diagnóstico de hipertermia maligna?

- a) Dados clínicos
- b) Dosagem de CPK
- c) Biópsia muscular

Todas as alternativas estão corretas, desde que em conjunto e aplicadas no momento adequado:

A. No pós-operatório imediato, o paciente apresentou mialgia difusa e colúria importante. Com os dados do intraoperatório, foi feita suspeita de hipertermia maligna, notificado o grupo de Hipertermia Maligna.

B. Foi colhido creatinofosfoquinase (CPK) sérica que apresentou valor de 27.037 U.L<sup>-1</sup>, sendo que o valor de referencia do laboratório usado era até 190 U.L<sup>-1</sup>. O seguimento se deu com suporte clínico em UTI até o 6º. dia pós-operatório.

C. Após alta hospitalar o paciente foi encaminhado para o CEDHIMA. Em consulta ambulatorial foi identificado antecedente de morte familiar atribuído à anestesia, dosado CPK de 258 U.L<sup>-1</sup> e feita biópsia muscular após 4 meses que mostrou teste de contratura positivo para halotano 2% (0,24 g e 0,48 g) e histologia com discreta proliferação mitocondrial subsarcolemal. O paciente foi confirmado como susceptível para Hipertermia Maligna e orientado de acordo. Houve necessidade de duas novas intervenções cirúrgicas, ambas com anestesia venosa e sem intercorrências.

**Caso 2:** paciente masculino, 23 anos, estado físico ASA 3 por lesão incompleta de medula espinal no nível de C4 com tetraplegia espástica, bexiga neurogênica e disreflexia autonômica. Antecedente de 3 cirurgias urológicas para tratamento de calculose renal, todas com anestesia geral balanceada com isoflurano e sem intercorrências. Em programação cirúrgica de nefrolitotomia percutânea



à direita. Exames pré-operatórios sem alterações, recebeu ansiólise em sala operatória com midazolam 2 mg e indução anestésica com sufentanil 0,5 mcg.kg<sup>-1</sup>, lidocaína 1 mg.kg<sup>-1</sup>, propofol 2 mg.kg<sup>-1</sup> e atracúrio 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>. A manutenção foi feita com isoflurano 1 CAM de fração expirada. O paciente foi colocado em posição de decúbito ventral horizontal e após 20 minutos de procedimento, houve alteração dos sinais vitais, sem causa aparente, conforme Tabela 1. Quais são as hipóteses diagnósticas?

- a) Hipóventilação por dobra do tubo orotraqueal
- b) Hipertermia maligna
- c) Hipermetabolismo
- d) Broncoespasmo

Feita hipótese diagnóstica de hipóventilação, onde foi verificado o tubo orotraqueal e o circuito de ventilação, ambos sem obstruções ou vazamentos identificáveis, descartando a hipótese A. Com devida ausculta dos campos pulmonares, descartou-se também a hipótese D. Então foi suspeitado hipermetabolismo, sendo a primeira hipótese hipertermia maligna. Assim houve interrupção imediata de administração de isoflurano, aumentado o fluxo de gases frescos para 8 litros por minutos de O<sub>2</sub> a 100% e coletada gasometria arterial que evidenciou pH de 7,31, pCO<sub>2</sub> de 65 mmHg e potássio sérico de 3,8 mmol.L<sup>-1</sup>. As medidas se mostraram ineficazes e havia resistência à ventilação manual. Descartou-se a hipótese B e para diferenciar a outra causa de hipermetabolismo, optou-se por interromper o procedimento cirúrgico, e despertar o paciente. Após administração de atropina 20 mcg.kg<sup>-1</sup> e neostigmine 50 mcg.kg<sup>-1</sup>, o paciente foi desintubado acordado com ETCO<sub>2</sub> de 42 mmHg. Evidenciou-se dobra no tubo orotraqueal, próxima ao balão, o que poderia explicar o quadro clínico. Apesar disso o paciente foi mantido monitorado por 12 horas com exames seriados, sem alterações importantes. Concluindo, a hipótese mais correta foi a A, que num primeiro momento não pode ser confirmada pelo posicionamento do paciente.

**Caso 3:** Paciente feminino, 23 anos, estado físico ASA 1. Em programação de revisão de osteossíntese de fêmur esquerda por luxação crônica de patela. Possuía antecedente de três cirurgias prévias em joelho esquerdo, com

técnica anestésica desconhecida e sem intercorrências. Programada anestesia combinada com peridural e geral balanceada. Durante a punção peridural houve punção inadvertida de dura-máter e optou-se por descartar o bloqueio do neuroeixo, prosseguindo apenas com anestesia geral, a qual foi induzida com sufentanil 0,5 mcg.kg<sup>-1</sup>, propofol 2 mg.kg<sup>-1</sup> e pancurônio 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>. A manutenção foi feita com isoflurano 1 CAM de fração expirada. Após 4 horas de procedimento cirúrgico, notou-se aumento do ETCO<sub>2</sub> para 66 mmHg, taquicardia de 121 bpm e hipertermia de 40 °C. O anestesiolista fez hipótese de hipertermia maligna. Qual a conduta inapropriada?

- a) interromper a administração de isoflurano
- b) aprofundar o plano anestésico aumentando a CAM
- c) resfriar o paciente
- d) hiperventilar o paciente

Alternativa inapropriada: B – uma vez feita hipótese de HM, deve-se interromper a administração de agentes desencadeantes, como o isoflurano. Demais alternativas corretas: prosseguiu-se com interrupção de administração do isoflurano, ventilação com alto fluxo de O<sub>2</sub> a 100%, infusão de solução fisiológica resfriada e administração de manutenção venosa da anestesia com propofol e remifentanil. Houve melhora do quadro e a cirurgia transcorreu sem mais problemas. Qual a conduta inapropriada?

- a) pós-operatório em UTI
- b) coleta de exames seriados
- c) alta hospitalar precoce
- d) acompanhamento ambulatorial

Alternativa inapropriada: C – o paciente deve ser observado pois existe a possibilidade de nova crise no período pós-operatório recente (24-48 horas). As demais alternativas estão apropriadas: A e B: após o término da cirurgia a paciente foi encaminhada desintubada para UTI onde foi observada por 48 horas com monitoração dos níveis de CPK, sendo o maior de 4.701 U.L<sup>-1</sup>. Recebeu alta hospitalar no 6º dia pós-operatório e foi encaminhada ao CEDHIMA. Alternativa D: em consulta



ambulatorial a paciente queixou-se de antecedentes de câibras e intolerância ao esforço e diagnóstico de pé torto congênito. Nos antecedentes familiares estavam presentes um filho com hérnia inguinal, o pai com pectus carinatum, pé torto congênito e luxação crônica de patela, uma tia e uma avó também com luxação crônica de patela e um primo com óbito durante uma cirurgia. Ao exame físico notou-se pescoço curto, ptose palpebral bilateral e palato arqueado. Dosada CPK de  $1.061 \text{ U.L}^{-1}$  e a biópsia muscular após 3 meses evidenciou teste de contratura positiva para halotano 2% (3,6 g e 1,56 g) e para cafeína 2 mMol (2,92 g e 1,2 g). A histologia da peça mostrou fibras esparsas com necrose, segmentação, centralização e hipertrofia.

Tabela 1

*Parâmetros clínicos pré e pós intubação orotraqueal do caso 2*

Parâmetros	Antes IOT	Após IOT	Após 20 min
FC (bpm)	52	46	93
PA (mmHg)	110 x 72	100 x 52	90 x 46
ETCO <sub>2</sub> (mmHg)		44	80
Temp. Nasofaríngea (°C)		35,7	35,5
SpO <sub>2</sub> (%)	98	97	95

## REFERÊNCIA

1. Silva HCA, Almeida CS, Brandão JCM, Silva CAN, Lorenzo MER, Ferreira CBND, et al. Hipertermia Maligna no Brasil: Análise da Atividade do Hotline em 2009. *Rev Bras Anesthesiol* 2013;63:13-26.

# SUMÁRIO DAS CHAMADAS DO *HOTLINE* DE HIPERTERMIA MALIGNA ENTRE 2009-2013

*Cléa Santos Almeida*

Enfermeira, Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

O Hotline de Hipertermia Maligna (HM) é um serviço de informação telefônica 24 horas por dia (+55-11-5575-9873), que funciona desde 1991 na cidade de São Paulo, no Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Seu objetivo é a orientação aos profissionais de saúde no atendimento emergencial da crise de HM, além de encaminhamento dos pacientes e suas famílias para investigação no CEDHIMA (Centro de Estudos, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna) da UNIFESP por meio de biopsia muscular com teste de contratura muscular *in vitro*, estudo anatomopatológico muscular e genética.

O Hotline de HM recebeu 95 chamadas entre 2009-2013 (19 chamadas/ano), sendo 15 chamados internos (provenientes do próprio Hospital São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), e 80 chamadas externas de outros serviços. Dentre as 95 chamadas, 53 se referiram a suspeitas de crises agudas de HM, e 42 eram

relacionadas a outros temas, especificados abaixo:

1. Ambulatório: 17 chamadas sobre como agendar consulta no ambulatório do CEDHIMA.
2. Orientação diagnóstica: 11 chamadas para discussão de possibilidade de HM em reações atípicas na anestesia que ocorreram no passado próximo.
3. Dantrolene: nove chamadas, com cinco procurando orientação sobre onde comprar, e quatro sobre como estocar.
4. Como preparar a sala para paciente suscetível à HM: quatro chamadas.
5. Local biópsia: uma chamada, solicitando indicação de onde realizar a biopsia muscular para investigação.

## REFERÊNCIA

1. Silva HCA, Almeida CS, Brandão JCM, Silva CAN, Lorenzo MEP, Ferreira CBND, et al. Hipertermia Maligna no Brasil: Análise da Atividade do Hotline em 2009. *Rev Bras Anesthesiol* 2013;63:13-26.

# DANTROLENE SÓDICO: FARMACOLOGIA

Oscar César Pires

MD, MSc, PhD, TSA/SBA. Universidade de Taubaté, São Paulo, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O emprego de dantrolene sódico, 1-[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]-metileno]amino]-2-4-imidazolidinodiona, um derivado hidantoínico lipossolúvel, sintetizado em 1967 pelo laboratório *Norwich-Eaton-Pharmaceuticals*, permitiu redução dos índices de mortalidade pela hipertermia maligna (HM)<sup>1</sup>.

## Farmacodinâmica

O Dantrolene Sódico (DS) atua inibindo a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, causando redução das suas concentrações no intracelular e promovendo efeito na contração muscular, sem afetar o potencial de ação tanto em suínos quanto em humanos susceptíveis<sup>2-5</sup>. Estudos utilizando diferentes isoformas de receptor rianodina sugeriram ação seletiva sobre receptores específicos do músculo esquelético (RYR1) e em diversos outros tecidos incluindo cérebro (RYR3), com ação débil ou ausente sobre receptores do músculo liso vascular e cardíaco (RYR2)<sup>2,6-8</sup>. Porém, estudos mais recentes *in vitro* revelaram alterações latentes, no miocárdio de suínos susceptíveis, manifestas durante exposição ao halotano, sendo que em humanos têm-se registrado arritmias cardíacas tipo fenômeno de Wenckebach, além de bloqueio atrioventricular total e, parada cardíaca quando em interação do dantrolene com verapamil e diltiazem<sup>9-11</sup>. Efeito seletivo do dantrolene sobre a fibra de Purkinje de cães, prolongando a duração do potencial de ação em 90%, na repolarização e no período refratário da fibra normal com depressão do plateau e da força de contração, fora demonstrado em estudos de Salata<sup>12</sup>. Embora o dantrolene não apresente efeito significativo sobre o potencial transmembrana em repouso, altera a velocidade de condução nas fibras de Purkinje da fase zero interferindo com a corrente lenta para o interior celular<sup>13</sup>.

No sistema nervoso, o dantrolene previne injúria mediada por excesso de estimulação por glutamato,

atuando no processo de depressão de estoques de cálcio intracelular<sup>7</sup>.

Sobre a função respiratória de ratos e gatos, o dantrolene causou depressão da contração em vários grupos musculares, porém pequeno efeito sobre a respiração<sup>14,15</sup>.

A liberação de insulina estimulada por glucose, em ratos, foi inibida por dantrolene, sugerindo interferência na mobilização de estoques de cálcio das células beta<sup>16</sup>. Entretanto, outro estudo resultou em efeito oposto, potencializando o estímulo à liberação de insulina por glucose<sup>17</sup>.

Por via intraperitoneal, em ratos, o DS causa redução das isoenzimas do citocromo P-450 e dos níveis séricos de glicocorticóides com significativo aumento da adrenal<sup>18</sup>. Hepatotoxicidade atribuída ao dantrolene foi observada após o uso oral, acometendo cerca de 1,0%<sup>19</sup>.

Ratas tratadas com DS durante 18 meses, apresentaram aumento da incidência de tumores mamários benignos e malignos e aumento na incidência de linfangiomas e angiosarcomas hepáticos. Porém, outro estudo não comprovou estes resultados<sup>20</sup>.

Durante a gravidez, a segurança do DS não foi estabelecida, sendo classificado pela FDA (*Food and Drug Administration*) como fármaco de categoria C, cuja segurança na gestação em humanos não foi determinada e em estudos animais foram positivos para risco fetal ou não foram realizados e o fármaco não deve ser administrado, a não ser em condições onde os benefícios compensem os potenciais riscos<sup>20</sup>. Porém, no pós-parto determinou atonia uterina<sup>21</sup>.

Efeitos adversos menores incluindo náuseas, vômitos, mal estar, tonturas e irritação local devido ao elevado pH da solução após preparo foram descritos<sup>22</sup>.

## Farmacocinética

A baixa solubilidade do DS, assim como de seus metabólitos em muitos solventes, incluindo a água, as-

sociado à sua degradação pela luz, alteram a análise farmacocinética fazendo com que o pré-tratamento com dantrolene por via oral não seja frequentemente recomendado por não provisionar o mesmo resultado que o emprego por via intravenosa<sup>23,24</sup>.

Aproximadamente 70%, da dose de DS administrada por via oral é absorvida e as concentrações plasmáticas máximas de dantrolene e de seu metabólito 5-hidroxicidantrolene variam entre 4 a 8 horas e entre 6 a 8 horas respectivamente<sup>25-27</sup>.

O uso de dantrolene em gestantes resultou em relação plasmática fetal-materna de 0,4 mg.dl<sup>-1</sup> e a secreção de dantrolene no leite materno foi confirmada 36 h após administração, com meia vida ( $T_{1/2}$ ) no leite materno de 9,02 h sugerindo segurança para o recém nascido na amamentação após 2 dias do término da administração do dantrolene intravenoso<sup>28,29</sup>.

Estudos demonstraram relação inversa entre a concentração plasmática de DS e a contratatura muscular, com melhora dos sintomas de espasticidade em seis de sete pacientes tratados, sem mostrar correlação entre a concentração plasmática e os efeitos<sup>26,30,31</sup>. Por outro lado, pacientes sadios apresentaram correlação entre o aumento da concentração plasmática e depressão da força de contração<sup>10,25</sup>.

Estudo multicêntrico demonstrou que a dose de dantrolene utilizada com sucesso para o tratamento de hipertermia maligna, foi de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> no homem e 2,4 mg.kg<sup>-1</sup> em suínos<sup>10,32</sup>.

O DS interage com a albumina humana em pelo menos dois sítios e alto volume de distribuição com elevadas concentrações nos intestinos e fígado<sup>33</sup>.

O metabolismo do DS, no homem, ocorre no sistema microssomial hepático, principalmente por hidroxilação do anel da hidantoína, redução do grupo nitro e acetilação do grupo amino<sup>34,35</sup>. Seu metabólito, 5-hidroxicidantrolene (5-OHD), apresenta aproximadamente metade da potência do dantrolene em inibir a contração do músculo gastrocnêmio em ratos<sup>34</sup>. Em crianças a concentração plasmática do 5-OHD, após tratamento com múltiplas doses foi 30 a 50% da concentração do dantrolene<sup>35</sup> e 15 a 20% da dose administrada por via oral excretada por via renal<sup>26,34,35</sup>. Aproximadamente 79% do fármaco é excretado pela urina na forma de 5-hidroxicidantrolene,

18% na forma acetamido e 4% na forma inalterada<sup>34</sup>.

O clearance renal do 5-OHD é entre 1,8 a 7,8 L.h<sup>-1</sup> após administração da dose de 100 mg por via oral, enquanto a eliminação fecal da droga e de seus metabólitos é insignificante<sup>26,36</sup>.

A meia vida de eliminação ( $T_{1/2\beta}$ ) do dantrolene varia entre 6 e 9 horas, enquanto que a de seu metabólito (5-OHD) é de 15,5 horas<sup>25,26,34</sup>.

### Outras Indicações

O DS tem sido indicado como opção para otimizar a fisioterapia em portadores de espasticidade da esclerose múltipla, sequelas de lesões espinhais e encefálicas, assim como na síndrome neuroléptica maligna e na intoxicação por *ecstasy*, quando o indivíduo apresenta irritabilidade, taquicardia, acidose, hipertermia e elevação de creatinquinase (CK), com possibilidade de permitir melhor controle da hipertermia e rigidez muscular<sup>37-39</sup>.

### CONCLUSÕES

Embora o DS seja o único fármaco disponível para tratamento da síndrome da hipertermia maligna, sua baixa solubilidade faz com que cada frasco de 20mg deva ser diluído em 60 ml de água destilada, dificultando a logística do tratamento. Assim, encontra-se em fase de estudo pré-clínico um congênere seu, denominado azumolene sódico (AZ), 30 vezes mais solúvel, que se apresenta como proposta eficaz na prevenção e tratamento da crise de hipertermia maligna<sup>40,41</sup>. Por outro lado, em fase de aprovação para uso clínico encontra-se a incorporação do dantrolene em ciclodextrina (HP $\beta$ CD), o que pode favorecer a terapêutica, visto que maior solubilidade propicia diluição em 1/3 do volume do DS e portanto maior facilidade de manipulação, tornando-se uma alternativa viável para o tratamento da hipertermia maligna<sup>42</sup>.

### REFERÊNCIAS

1. Leirão FBP, Cançado TOB. Hipertermia maligna. Rev Bras Anestesiol 1996;46:302-12.
2. Fruen BR, Mickelson JR, Louis CF. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. J Biol Chemistry 1997;271:26965-71.
3. Lopez JR, Allen PD, Alamo L, Jones D, Sreter FA. Myoplasmic free (Ca<sup>2+</sup>) during a malignant hyperthermia episode swine. Muscle Nerve 1988;11:82-8.
4. Perez C, Linares N, Cordovez G, Lopez JR. Câmbios em la (Ca<sup>2+</sup>) inducida

por el dantrolene em fibras musculares de sujetos susceptibles a hipertermia maligna. *Rev Colomb Anestesiol* 1993;21:375-8.

5.Amaral JLG, Carvalho RB. Hipertermia maligna em: Manica J. Anestesiologia, princípios e técnicas, 3ª Ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2004, PP:1207-24.

6.Ellis KO, Castellion AW, Honkomp LJ, Wessels FL, Carpenter JE, Halliday RP. Dantrolene, a direct acting skeletal muscle relaxant. *J Pharm Sci* 1973;62:948-51.

7.Butterfield JL, Ellis KO. Effects of dantrolene sodium, a skeletal muscle relaxant, on the contractility of cardiac and smooth muscle. *Fed Proc* 1973;72:772.

8.Ellis RH, Simpson P, Tatham P, Leighton M, Williams J. The cardiovascular effects of dantrolene sodium in dogs. *Anaesthesia* 1975;30:318-22.

9.Roewer N, Dziadzka A, Greim CA, Kraas E, Schulte am Esch J. Cardiovascular and metabolic responses to anesthetic induced malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiol* 1995;83:141-59.

10.Flewellen EH, Nelson TE, Jones WT, Arens JF, Wagner DL. Dantrolene dose response in awake man: implications for management of malignant hyperthermia. *Anesthesiol* 1983;59:275-80.

11.Saltzman LS, Kates RA, Corke BC, Norfleet EA, Heath KR. Hiperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in swine. *Anesth Analg* 1984;63:473-8.

12.Salata JJ, Jalife J. Effects of dantrolene sodium on the electrophysiological properties of canine cardiac purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;220:157-66.

13.Britt BA. Dantrolene – Review Article. *Can Anaest Soc J* 1984;31:61-75.

14.Bowman WC, Houston J, Khan HH, Rodger IW. Effects of dantrolene sodium on respiratory and other muscles and respiratory parameters in the anaesthetised cat. *Eur J Pharmacol* 1979;55:293-303.

15.Farquhar R, Leslie GC, Part NJ. How is ventilation maintained in the presence of the muscle relaxant dantrolene sodium? A study in the anaesthetised rat. *Br J Pharmacol* 1986;88:79-86.

16.Janjic D, Wollheim CB, Sharp GWG. Selective inhibition of glucose stimulated insulin release by dantrolene. *Am J Physiol* 1982;243:59-67.

17.Sharp GWG, Wiedenkeller DE, Pian-Smith M. Unexpected potentiation of glucose-stimulated insulin release by calcium store blockers. *Diabetologia* 1984;27: 331A-2.

18.Francis KT, Hanrick ME. Dantrolene inhibition of the hepatic mixed function oxidase system. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1979;23:69-80.

19.Shime J, Gare D, Andrews J, Britt B. Dantrolene in pregnancy: Lack of adverse effects on the fetus and newborn infant. *Am J Obstet Anesth* 1995;4:197-200.

20.USP DI. Dantrolene systemic. In: Drug information for the health care professional, 16th edition, 1996; 1151-4.

21.Weingarten AE, Korsh JL, Neumann GG, Stern SB. Pospartum atony after intravenous dantrolene. *Anesth Analg* 1987;66:269-70.

22.Weddl DJ, Quinlan JG, Laizzo PA. Clinical effects of intravenous dantrolene. *Mayo Clin Proc* 1995;70:241-6.

23.Wuis EW, Gut ACML, Vree TB, van der Kleyn E. Simultaneous determination of dantrolene and its metabolites, 5-hydroxydantrolene and nitro-reduced acetylated dantrolene (F-490) in plasma e urine of man and dogsby high-performance liquid chromatography. *J Chrom* 1982;231:401-9.

24.Ward A, Chaffman MO, Sorkin EM. Dantrolene. A review of its pharma-

codynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and update of its use in muscle spasticity. *Drugs* 1986;32:130-68.

25.Katogi Y, Tamaki N, Adachi M. Simultaneous determination of dantrolene and its metabolite, 5-hydroxy-dantrolene, in human plasma by high performance liquid chromatography. *J Chrom* 1982;228:404-8.

26.Meyler WJ, Mols-Thurkow HW, Wesseling H. Relationship between plasma concentration and effect of dantrolene sodium in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:203-9.

27.Wuis EW, Hendriks HJ, Vree TB. Pharmacokinetics of dantrolene in man after oral administration. *Proceedings of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics: Washington DC, 1983, 5:12.*

28.Morison DH. Placental transfer of dantrolene. Correspondence. *Anesthesiol* 1983;59:265.

29.Fricke RM, Hoerauf KH, Drewe J, Kress HG. Secretion of dantrolene into breast milk after acute therapy of a suspected malignant hyperthermia crisis during cesarean section. *Anesthesiol* 1998;89:1023-5.

30.Monster AW, Herman R, Meeks S, McHenry J. Cooperative study for assessing the effects of a pharmacological agent on spasticity. *Ame J Phys Med Rehabil*, 1973;52:163-87.

31.Herman R, Mayer N, Mecomber SA. Clinical pharmacology-physiology of dantrolene sodium. *Am J Phys Med* 1972;51:296-311.

32.Free CW, Jaimon MPC. Pre-anaesthetic administration of dantrolene sodium to a patient at risk from malignant hyperthermia: case report. *N Zeal Med J* 1978;88:493-4.

33.Vallner JJ, Sternson LA, Parsons DL. Interaction of dantrolene sodium with human serum albumin. *J Pharm Sci* 1976;67:873-7.

34.Ellis KO, Wessells FL. Muscle relaxant properties of the identified metabolites of dantrolene. *Naunyn-Schmiedeberg's. Arch Pharmacol* 1978;301:237-40.

35.Lietman PS, Haslan RHA, Walcher JR. Pharmacology of dantrolene sodium in children. *Arch Phys Med Rehabil* 1974;55:388-92.

36.Meyler WJ, Vermeer GA, Agoston S. Excretion pattern of dantrolene sodium and metabolites in patients with and without cholecystectomy. *Proceedings of the World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, London, 1980; Abstract 0796.*

37.Kita M, Goodkin DE. Drugs Used to Treat Spasticity. *Drugs* 2000;59:487-95.

38.Krause TM. U. Gerbershagen MU, Fiege M, Weissborn R, Wappler F. Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59:364-73.

39.Hadad E, Cohen-Sivan Y, Heked Y, Epstein Y. Clinical review: Treatment of heat stroke: should dantrolene be considered? *Critical Care* 2005;9:86-91.

40.Zhao X, Weisleder N, Han X, Pan Z, Parness J, Brotto M, Ma J. Azumolene inhibits a component of store-operated calcium entry coupled to the skeletal muscle ryanodine receptor. *J Biol Chem* 2006;281:33477-86.

41.Sudo RT, Carmo PL, Trachez MM, Zapata-Sudo G. Effects of azumolene on normal and malignant hyperthermia-susceptible skeletal muscle. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;102:308-16.

42.Silva AMS, Silva MCS, Sudo GZ. Efeito de dantrolene e azumolene incorporados em ciclodextrina na contratilidade de músculo esquelético isolado de camundongo. In: *Anais FeSBE, Caxambu-MG, Brasil, 2013, p.15028.*

# TRATAMENTO DA HIPERTERMIA MALIGNA NA FASE AGUDA – ASPECTOS PRÁTICOS

*Atsuko Nakagami Ceti*

Anestesiologista do Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), TSA/SBA.

Em todas as situações de emergência, o médico deve estar capacitado a realizar o diagnóstico e tratar prontamente. No entanto, em muitas situações, especialmente na Hipertermia Maligna (HM), o diagnóstico pode ser difícil, retardando o início do tratamento. Portanto, é de grande importância o anestesiologista estar informado quanto à HM, bem como quanto a tratar-se de uma doença que é desencadeada por anestésicos halogenados e bloqueadores musculares despolarizantes.

Além do anestesiologista, é necessário que outros profissionais do centro cirúrgico tenham consciência da importância desta doença e de seu tratamento precoce, para que haja um esforço conjunto. Para que isso seja possível, além da teoria, é necessário mostrar aos profissionais da saúde, de forma prática, aspectos importantes para o tratamento, para que ele ocorra de forma efetiva e bem sucedida. Tais aspectos seriam o diagnóstico precoce, as medidas clínicas e o preparo do dantrolene.

Quanto ao diagnóstico, é importante que o médico esteja consciente da variabilidade de apresentações clínicas: assim devem ser abordados assuntos como os possíveis sinais e alterações laboratoriais que os pacientes com HM podem apresentar e a importância da otimização da monitorização (como termômetro, capnometria, diurese) que pode ajudar no diagnóstico clínico de HM ou de outros diagnósticos diferenciais.

O tempo para o início do tratamento pode modificar o prognóstico do paciente. Deve-se priorizar o controle das alterações metabólicas, cardiovasculares e respiratórias, que podem ser fatais, além de interromper o uso do anestésico suspeito, iniciar a hiperventilação com oxigênio a 100% e o resfriamento, além do dantrolene. Esse antídoto apresenta algumas particularidades na sua utilização, tais como dificuldade no seu preparo devido a baixa solubilidade em água, necessidade de acessos calibrosos para ser administrado, e efeitos colaterais como fraqueza muscular, insuficiência respiratória, flebite, náuseas, alteração da consciência e interações não vantajosas com outras medicações; assim, o próprio antídoto dantrolene, se não utilizado adequadamente pode também ser prejudicial ao paciente em vários aspectos. Portanto, tanto o anestesiologista como todos os profissionais da saúde envolvidos devem estar familiarizados com estas questões práticas para que o tratamento seja efetivo, sem trazer danos ao paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Silva HCA, Tsanaclis AMC, Amaral JLG. Hipertermia Maligna. São Paulo: Atheneu, 2008, 268p.
2. Malignant Hyperthermia Association of the United States. Disponível em: [www.mhaus.org](http://www.mhaus.org)
3. Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Programa de Atualização em Medicina de Urgência e Emergência. Ciclo 5 Módulo 2. Porto Alegre: Artmed, 2011.



# GRUPO EUROPEU DE HIPERTERMIA MALIGNA (European Malignant Hyperthermia Group)

(for the European Malignant Hyperthermia Group – EMHG)

*Albert Urwyler\**, *Henrik Rueffert\*\**

\*MH investigation unit Basel, Switzerland; Department of Biomedicine, University Hospital Basel.

\*\* MH investigation unit Leipzig, Germany; University Hospital, Dept of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine.

The European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) is an international organisation that aims to improve, maintain and update the quality of diagnostic standards of MH susceptibility and to increase knowledge about MH for the medical community and for patients. These goals are achieved by providing a forum for discussion between the various European MH investigation units at annual meetings in Europe and by promoting scientific research for this rare, anaesthetic related, potentially fatal pharmacogenetic disease. Details of the aims and activities of the EMHG are available on the internet homepage<sup>1</sup>.

## Why the European Malignant Hyperthermia Group was formed?

The European Malignant Hyperthermia Group was formed in 1983. It was known that MH is a pharmacogenetic disease caused by a subclinical skeletal muscle myopathy that may be detected using *in vitro* muscle contracture tests. However, there was no international standard for this test procedure available. Representatives from 10 European MH investigation units, anaesthetists and scientists interested in skeletal muscle research, have formed a Group with the aim to provide a forum for discussion between the various European MH investigation units and to improve, maintain and update the quality of diagnostic standards of MH susceptibility.

## What has been achieved by the European Malignant Hyperthermia Group?

Already after the second meeting in 1984 the Group has published the first international protocol for the *in vitro* muscle contracture test using halothane and caffeine<sup>2</sup>. According to the growing expertise of the

Group the first protocol was slightly changed over the following years and represents now the gold standard for the diagnosis of MH susceptibility since more than two decades<sup>3</sup>. The EMHG has initiated a quality assurance process for the laboratory diagnosis of MH susceptibility. This process involves an on-site visit of experienced members of the EMHG for the accreditation of MH investigation units using the protocol of the Group<sup>1</sup>.

The systematic workup of clinical MH episodes together with laboratory screening of members of MH families using a standardized protocol for the halothane and caffeine *in vitro* muscle contracture test are the fundamental basis for the successful molecular genetic research in MH. Geneticists became interested in MH research and joined the European MH Group. The common research activities between the different experts of the Group is an excellent example of a fruitful interaction between clinicians and basic researchers. Using pedigrees from screened MH families the genetic background of MH susceptibility could be elucidated.

The mechanism(s) of MH appears to be an alteration in skeletal muscle excitation-contraction coupling. In over 60% of MH families, MH susceptibility has been associated with one of more than 30 mutations in the calcium release channel of the sarcoplasmic reticulum, the type 1 ryanodine receptor (RYR1). In few families MH susceptibility was associated with a single point mutation in the  $\alpha_{1s}$ -subunit of the voltage gated calcium channel in the sarcolemma, known as dihydropyridine receptor (DHPR) or Ca(V) 1.1. The European MH Group has transformed the increasing knowledge of genetics into guidelines for the use of genetic tests to detect MH susceptibility<sup>4</sup> and offers a list of causative mutations for MH on the internet<sup>1</sup>.

Because survival from a MH episode is highly dependent on early recognition, prompt and correct treatment, the EMHG has published clinical guidelines for recognizing and managing a MH crisis<sup>5</sup>. Thierry Girard (EMHG) has programmed MHApp for iPhone. This App helps for a correct diagnosis of MH and supports correct treatment and documentation of the MH therapy<sup>6</sup>.

### **Which laboratories are involved in research activities of the European Malignant Hyperthermia Group?**

At present, 20 MH investigation units in 17 countries are active members of the European MH Group.

**Australia:** Sydney, Melbourne

**Austria:** Vienna

**Brazil:** Sao Paulo

**Belgium:** Antwerp

**Denmark:** Copenhagen

**France:** Lille

**Germany:** Leipzig, Ulm, Würzburg

**Iceland:** Reykjavik

**Ireland:** Cork

**Israel:** Tel Hashomer

**Italy:** Padova

**Netherlands:** Nijmegen

**New Zealand:** Palmerston North

**Norway:** Oslo

**Sweden:** Lund

**Switzerland:** Basel

**United Kingdom:** Leeds

### **Future activities of the European Malignant Hyperthermia Group**

To improve, maintain and update the quality of diagnostic standards of MH susceptibility has been one of the major reasons for the foundation of the European Malignant Group. According to this aspect, the Group will continue its work in this direction and promote research into the molecular aetiology of MH in order to increase perioperative patient safety for individuals potentially susceptible to MH. Even the incidence of MH is very rare, we are convinced that this sort of research is an important topic related to anaesthesia and patient safety and will thus contribute to an acceptance of anaesthesia as an academic discipline.

In summary, continuous screening of MH families in many countries over the past three decades and the use of new techniques of genetics has significantly increased the knowledge of this rare anaesthesia related pharmacogenetic disease during the last decade. This is a practical example of the potential of collaborative research between basic researchers and clinicians in the field of anaesthesia.

### **REFERENCES**

1. European Malignant Hyperthermia Group. Available in: [www.emhg.org](http://www.emhg.org)
2. European Malignant Hyperthermia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984;56:1267-9.
3. European Malignant Hyperthermia Group. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:855-66.
4. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S for the European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001;86:283-7.
5. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010;105:417-20.
6. Girard T. Malignant Hyperthermia iPhoneAPP. Available in: [www.girard.li/MHApp](http://www.girard.li/MHApp)



