

Hipertermia Maligna: Aspectos Moleculares e Clínicos

Ana Carolina de Carvalho Correia^{1,2}, Polyana Cristina Barros Silva^{1,2}, Bagnólia Araújo da Silva^{1,3}

Resumo: Correia ACC, Silva PCB, Silva BA – Hipertermia Maligna: Aspectos Moleculares e Clínicos.

Conteúdo: A hipertermia maligna (HM) é uma doença farmacogenética potencialmente letal que acomete indivíduos geneticamente predispostos. Manifesta-se em indivíduos susceptíveis em resposta à exposição a anestésicos inalatórios, relaxantes musculares despolarizantes ou atividade física extrema em ambientes quentes. Durante a exposição a esses agentes desencadeadores, há um aumento rápido e sustentado da concentração de cálcio mioplasmático (Ca^{2+}) induzido pela hiperativação dos receptores de rianodina (RYR1) do músculo esquelético, causando uma alteração profunda na homeostase de Ca^{2+} , caracterizando um estado hipermetabólico. RYR1, canais de liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, é o principal local de susceptibilidade à HM. Várias mutações no gene que codifica a proteína RYR1 foram identificadas, mas outros genes podem estar envolvidos. Atualmente, o método padrão para o diagnóstico de sensibilidade à HM é o teste de contratura muscular para exposição ao halotano-cafeína (CHCT) e o único tratamento é o uso de dantroleno. No entanto, com os avanços no campo da genética molecular, um pleno entendimento da etiologia da doença pode ser fornecido, favorecendo o desenvolvimento de um diagnóstico preciso, menos invasivo, com o teste de ADN, e também proporcionar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da HM. Logo, esta breve revisão tem como objetivo integrar os aspectos clínicos e moleculares da HM, reunindo informações para uma melhor compreensão desta canalopatia.

Unitermos: ANESTÉSICOS, Volátil; BLOQUEADOR MUSCULAR; Cálcio; Hipertermia Maligna; Rianodina.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A hipertermia maligna (HM) é uma desordem farmacogenética potencialmente fatal. Durante uma crise de HM, os anestésicos inalatórios, os relaxantes musculares despolarizantes (succinilcolina) ou uma atividade física extrema em ambientes quentes são os gatilhos para desencadear um imenso acúmulo de cálcio (Ca^{2+}) no mioplasma, o que leva a uma aceleração do metabolismo e atividade contrátil do músculo esquelético. Esse estado hipermetabólico gera calor e leva à hipoxemia, acidose metabólica, rabdomiólise e um rápido aumento da temperatura corporal, que pode ser fatal se não reconhecida e tratada precocemente^{1,2}.

Essa liberação do Ca^{2+} no mioplasma ocorre por causa de uma despolarização da membrana que induz mudanças conformacionais nos canais de cálcio do tipo-L ($\text{Ca}_V\text{-L}$) (ou receptores dihidropiridínicos, DHPs) que levam à ativação

dos canais de liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (ou receptores de rianodina do músculo esquelético subtipo 1, RyR1). Essa interação funcional entre DHPs e RyRs, de transformar o impulso elétrico em químico, é comumente referida como acoplamento excitação-contração (E-C)^{3,4}.

Várias mutações no gene RyR1 já foram identificadas e têm sido implicadas em uma ampla gama de canalopatias e esse defeito é o principal responsável pela susceptibilidade à HM; no entanto, outros genes podem estar envolvidos². Essa variação de genes relacionados com a susceptibilidade à HM é a grande causa das diferentes manifestações da síndrome⁵.

Assim, este trabalho se propõe a fazer uma revisão sobre as bases moleculares e fisiológicas dos RyRs, além de delinear os fatores fisiopatológicos e genéticos envolvidos na hipertermia maligna. Com o objetivo de apresentar uma fonte condensada e atualizada de informação científica para profissionais da área da saúde e integrar os aspectos moleculares e clínicos para uma melhor compreensão dessa canalopatia.

RECEPTORES DE RIANODINA (RYRs)

Classificação e localização

Os receptores de rianodina (RyRs) são canais de cátion de alta condutância que liberam Ca^{2+} dos estoques intracelulares, tais como o retículo endo/sarcoplasmático (RE/RS)⁶. Os RyRs são onipresentes em todos os tipos de células e estão envolvidos em uma variedade de processos celulares (acoplamento E-C, neurotransmissão, secreção etc.)⁴. Existem três isoformas conhecidas de RyRs em mamíferos e foram clas-

Recebido do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

1. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Prof. Delby Fernandes de Medeiros, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

2. Doutoranda em Farmacologia de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

3. Professora Doutora, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Submetido em 27 de outubro de 2011.

Aprovado para publicação em 23 de janeiro de 2012.

Correspondência para:

Dra. Ana Carolina de Carvalho Correia

Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

Universidade Federal da Paraíba

58051-970 – João Pessoa, PB, Brasil

E-mail: anacarolinacc@yahoo.com.br

sificadas de acordo com o tecido que inicialmente foi identificado: RyR1 é a isoforma dominante no músculo esquelético, comumente referido como receptor de rianodina esquelético; RyR2 é encontrado no músculo cardíaco, também conhecido como receptor de rianodina cardíaco; e RyR3 é expresso em baixos níveis em muitos tecidos, mas é principalmente associado ao diafragma e ao cérebro ^{4,7}.

Estrutura molecular

Os RyRs são homotetrâmeros com massa molecular de aproximadamente 560 kDa e são caracterizados por apresentar uma forma de sino ⁸ (Figura 1). Apresentam ~ 70% da sequência de aminoácidos homólogos e o maior nível de semelhança está na região C-terminal. Em todas as isoformas a porção C-terminal da proteína contém os domínios transmembranares. Segundo análises sistemáticas, sugere-se entre quatro e 12 segmentos transmembranares por subunidade do RyR ¹⁰ (Figura 2). Há também um grande domínio N-terminal citoplasmático, contendo sítios de ligação para proteínas e outros canais moduladores (ex. canais de Ca^{2+}) que controlam o estado de atividade do RyR ¹⁵. Cada subunidade do RyR está estreitamente associada com uma proteína de 12 kDa, FKBP12, que modula os parâmetros de abertura (probabilidade de o canal estar aberto e tempo médio de abertura) ¹⁶.

Ativadores e bloqueadores

Os receptores RyRs são regulados por vários processos celulares, agentes fisiológicos, substâncias farmacológicas e diferentes proteínas associadas que são apresentadas nas Tabelas I e II.

Papel dos RyRs no acoplamento excitação-contração (E-C)

Há uma clara evidência de que os RyRs interagem com os DHPRs nas proximidades do túbulo T na membrana. Essa interação funcional entre os DHPRs e RYRs é comumente referida como acoplamento E-C, que é a transformação de um sinal elétrico em um sinal químico, e esses receptores desempenham importante papel nesse processo ⁴. As três isoformas de RyR geneticamente distintas (RyR1, RyR2 e RyR3) apresentam liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+} (CICR), um processo pelo qual o próprio Ca^{2+} ativa o canal para liberar Ca^{2+} ²⁸. O DHPR é um canal de Ca^{2+} do tipo L, também conhecido como Ca_v1 ; a subunidade α desse canal é a unidade formadora do poro, funciona como um sensor de voltagem e responde a variações do potencial de membrana. Essa subunidade α é a região onde há ligação das diidropiridinas. Há várias isoformas desse canal, sendo classificadas de acordo com sua localização, por exemplo, o subtipo $Ca_v1.1$ está presente no músculo esquelético e o $Ca_v1.2$ no músculo cardíaco ¹.

No músculo esquelético o acoplamento E-C não necessita da entrada de Ca^{2+} extracelular. A liberação de Ca^{2+} pelo RyR1 (a isoforma predominante no músculo esquelético) é acionada por mudança conformacional do sensor de voltagem no DHPR na despolarização do túbulo T. Essa liberação de Ca^{2+} é referida como a liberação de Ca^{2+} induzida por despolarização (DICR) ²⁹. Estruturalmente a organização do complexo DHPR-RyR1 se encontra na proporção de 4:1, onde o RyR1 está fisicamente acoplado a quatro $Ca_v1.1$ ⁴.

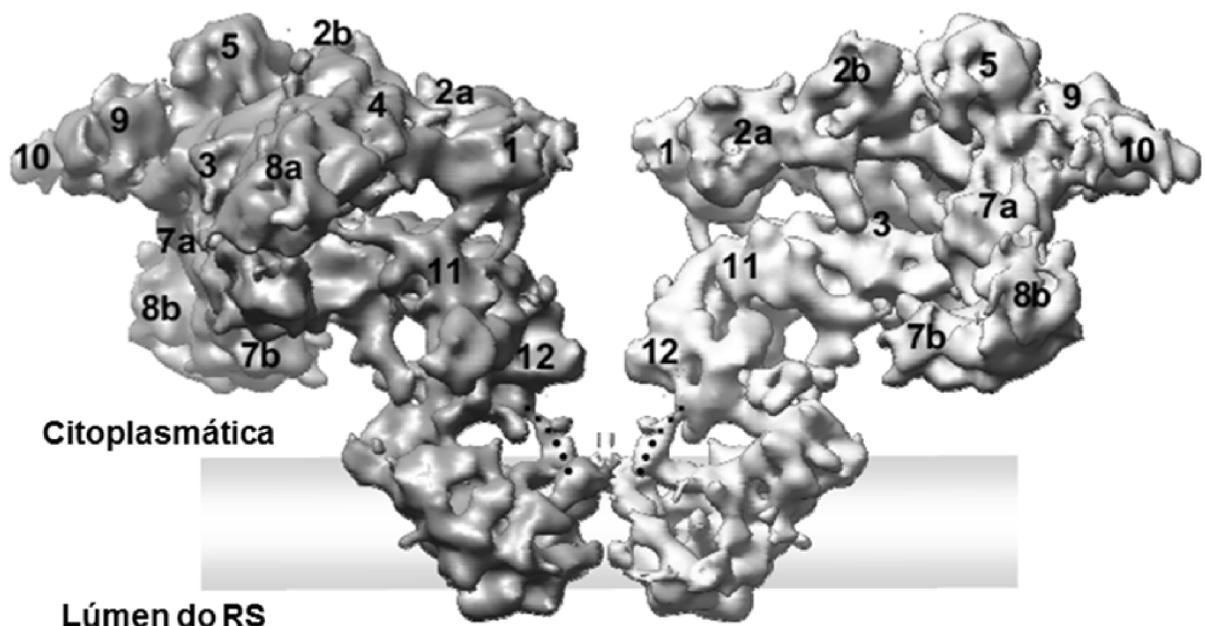


Figura 1 Duas Subunidades Opostas do Tetrâmero RyR1 São Mostradas em uma Visão Lateral. Figura adaptada de Serysheva e col. ⁹

Tabela I – Substâncias Exógenas que Regulam os RyRs

Nome comum	Natureza química	Efeito na atividade dos RYRs	Intervalo de concentração	Uso farmacológico ou clínico	Referências
Rianodina	Alcaloide	+/-	nM-mM	Inadequado	Fill e Copello ⁴
4-cloro-meta-cresol (CmC)	Fenol clorado	+	μM-mM	Fungicida	Mackrill ⁶ , Fessenden e col. ¹⁷
Cafeína	Metilxantina	+	mM	Estimulante	Mackrill ⁶
Dantrolene	Derivados da hidantoína	-	μM	Tratamento de hipertermia maligna, espasticidade muscular	Mackrill ⁶ , Paul-Pletzer e col. ¹⁸
Procaina e tetracaína	Aminoéster	-	μM-mM	Anestésico local	Mackrill ⁶ , Brum e col. ¹⁹
Vermelho de rutênio	Corante policatiônico	-	nM-μM	-	Mackrill ⁶

Tabela II – Agentes Fisiológicos que Regulam os RyRs

Nome comum	Natureza química	Efeito na atividade dos RYRs	Intervalo de concentração	Comentários	Referências
Ca ²⁺ citosólico	Íon	+/-	μM/mM	Inibe ou bloqueia dependendo da concentração	Fill e Copello ⁴
ATP	Nucleotídio	+	mM	RyR1 é mais sensível ao ATP que os outros subtipos de RyR	Copello e col. ²⁰
Mg ²⁺	Íon	-	mM	O Mg ²⁺ compete com o Ca ²⁺ pelo seu sítio de ativação no RyR1	Copello e col. ²⁰ , Steele e Duke ²¹
Estado REDOX	Estado oxidante ou redutor	+/-	-	Estado oxidante aumenta a atividade do canal e estado redutor diminui	Voss e col. ²²
ADP-ribose cíclico	Metabólito da nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (NADP)	+	-	Pode ativar a Ca ²⁺ -ATPase, o que indiretamente ativa o receptor RYR	Copello e col. ²⁰ , Lukyanenko e col. ²³
Fosforilação	Adição de um grupo fosfato	+/-	-	Proteína cinase A (PKA) ativa e proteína fosfatase 1 (PP1) bloqueia o RYR	Reiken e col. ²⁴
Calmodulina	Proteína acessória	+/-	nM	Ativa com baixos níveis de Ca ²⁺ ou bloqueia com altos níveis de Ca ²⁺	Balshaw e col. ⁷ , Hamilton e col. ²⁵
Calsequestrina	Proteína acessória	+/-	nM	Necessidade de mais estudos	Fill e Copello ⁴ , Beard e col. ²⁶
FKPB12	Proteína acessória	-	-	Diminui a probabilidade de abertura e a frequência do RyR	Mackrill ⁶
Caltabina1	Proteína acessória	-	-	Estabiliza o estado fechado do RyR	Bellinger e col. ²⁷

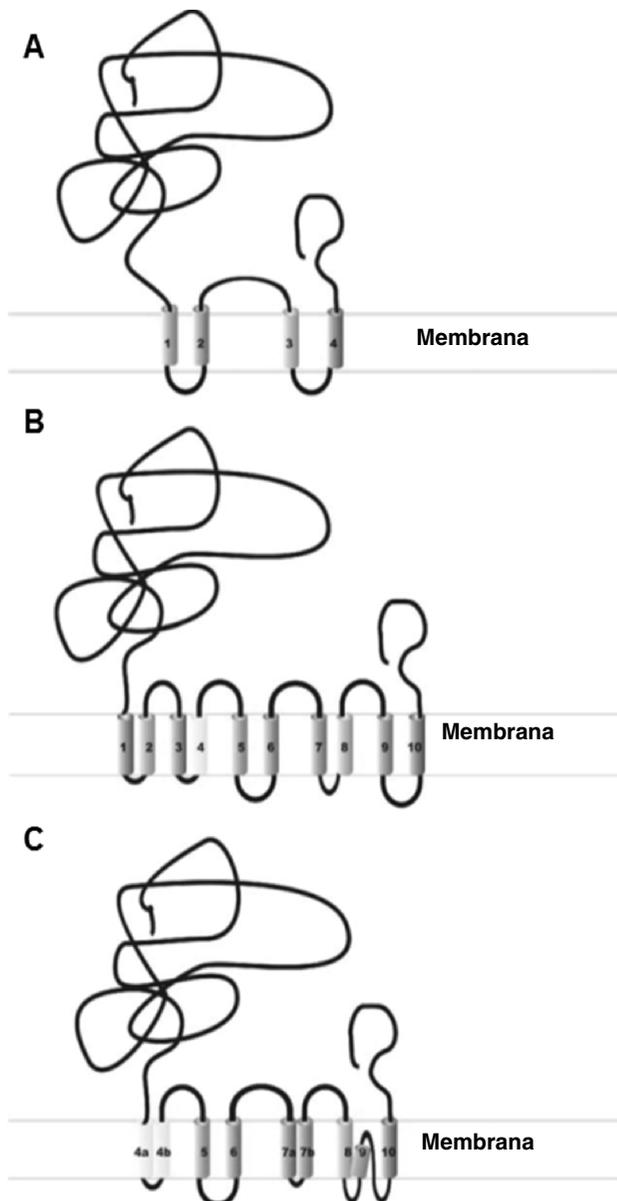


Figura 2 Modelos de Regiões Transmembranares do RyR1. (A) Modelo de Takeshima e col.¹¹. (B) Modelo de Zorzato e col.¹². (C) Modelo de Du e col.¹³. Figura adaptada de Hamilton¹⁴.

(Figura 3A). No músculo cardíaco, em contrapartida, a despolarização da membrana plasmática ativa o DHPR ($Ca_v1.2$) para permitir a entrada de Ca^{2+} extracelular nas células. O Ca^{2+} entrando, por sua vez, desencadeia liberação de Ca^{2+} pelo RyR2 (a isoforma predominante no coração), por meio do mecanismo CICR (liberação de Ca^{2+} induzida pelo próprio Ca^{2+})³⁰. Estruturalmente a organização do complexo DHPR-RyR2 é muito diferente da evidenciada no músculo esquelético, há cerca de um $Ca_v1.2$ para cada cinco a dez RyR2, não estando alinhados de forma altamente ordenada⁴ (Figura 3B).

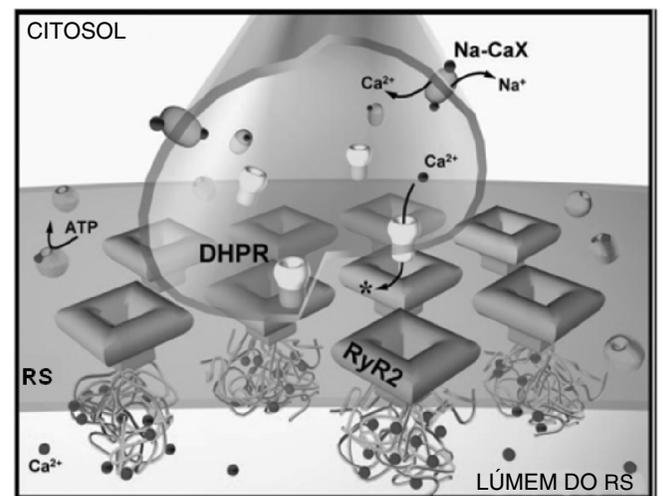
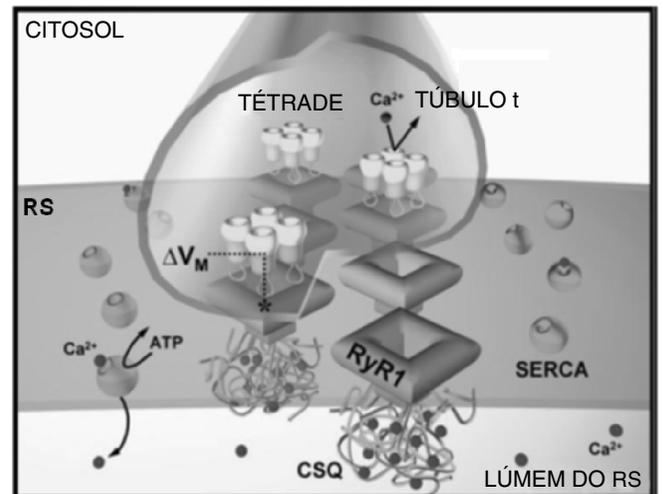


Figura 3 Organização do Complexo DHPR-RyR nos Músculos Esquelético (A) e Cardíaco (B). Figura retirada de Fill e col.⁴.

Canalopatias correlacionadas

Os RyRs são codificados por três genes distintos localizados nos cromossomos humanos 19q13.1 (RyR1), 1q42.1–1q43 (RyR2) e 15q14–q15 (RyR3)³¹. Mutações em ambos RyR1 e RyR2 estão correlacionadas com doenças¹⁴.

Até a data, mais de 100 mutações no gene RyR1 já foram identificadas e estão agrupadas em três regiões das proteínas: N-terminal, Central e C-terminal⁶. Essas mutações têm sido implicadas em uma ampla gama de condições, entre elas estão a susceptibilidade à hipertermia maligna e a várias miopatias congênitas, incluindo doença do núcleo central, miopatia dos múltiplos minifocos com oftalmoplegia externa e, raramente, miopatia centronuclear. Embora a hipertermia maligna seja predominantemente herdada, a doença do núcleo central envolve tanto herança autossômica dominante como recessiva. A miopatia dos múltiplos minifocos com oftalmoplegia externa está associada à herança recessiva e a defeitos quantitativos da expressão do RyR1³².

As mutações no gene RyR2 estão associadas a duas formas de arritmia induzida por estresse, denominadas taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica tipo 1, e uma forma de displasia arritmogênica do ventrículo direito tipo 2. Há mais de 80 mutações relacionadas ao gene RyR2 e estão agrupadas em três regiões das proteínas, análogas à distribuição das mutações do RyR1 ⁶.

HIPERTERMIA MALIGNA

Conceito

A hipertermia maligna (HM), também conhecida por hiperpirexia maligna, é uma potencial desordem farmacogenética letal que afeta indivíduos geneticamente predispostos ^{2,33}.

Etiologia

Tem sido claramente visto que os indivíduos susceptíveis à HM apresentam uma desordem do músculo esquelético relacionada com uma liberação descontrolada de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático ³³. Dois genes são conhecidos relacionados com a susceptibilidade à HM e pelo menos mais quatro estão em processo de identificação positiva ⁵ (Tabela III). Os indivíduos susceptíveis à HM respondem de forma anormal quando expostos a anestésicos inalatórios (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano), relaxantes musculares despolarizantes (ex: succinilcolina) ou atividade física extrema em ambientes quentes ¹. Durante a exposição a esses agentes desencadeantes, há um crescimento rápido e sustentado da concentração mioplasmática de Ca^{2+} por causa da hiperativação do RyR1, o que provoca uma profunda alteração na homeostasia do Ca^{2+} e caracteriza um estado hipermetabólico ²⁷.

Epidemiologia

A HM foi descrita em todos os grupos étnicos. A susceptibilidade ocorre igualmente em ambos os sexos, ainda que as crises sejam mais comuns em homens. A incidência da HM anestésica é de 1/50.000 pacientes adultos e 1/15.000 pacientes infantis, embora tenham sido descritos casos em idades extremas. A prevalência real é difícil de definir por causa da ocorrência de indivíduos com ausência ou reações leves e da penetrância variável do traço herdado ^{34,35}. A penetrância incompleta indica que embora o indivíduo tenha a mutação genética para a susceptibilidade à HM, não significa que essa disfunção será expressa durante o primeiro ou até mesmo após a exposição a um agente desencadeante ³⁵.

Fisiopatologia

Em condições normais, os níveis de Ca^{2+} no mioplasma são controlados pelo RyR1, pelo DHPR e pelo sistema Ca^{2+} -adenosina trifosfatase (Ca^{2+} -ATPase) ³⁵. Na crise de HM há uma intensa alteração na homeostasia do Ca^{2+} , na qual a hiperativação do RyR1 provoca um aumento na concentração de Ca^{2+} citoplasmática, o que resulta na ativação sustentada da contração muscular ¹⁸. Às vezes, o primeiro sintoma pode ser a presença de um espasmo do músculo masseter. Esse sinal é considerado por muitos autores como um sinal de suspeita da síndrome ⁵.

Os processos de contração muscular e de reabsorção desse excesso de Ca^{2+} consomem grandes quantidades de ATP e geram um excesso de calor (hipertermia), que é a marca da doença ¹⁸. O esgotamento dos estoques de ATP resulta no rompimento da membrana do músculo esquelético e há um extravasamento dos constituintes celulares, que incluem potássio, creatina, fosfatos e mioglobina. A perda do potássio

Tabela III – Resumo da Classificação das Mutações Genéticas Associadas à Suscetibilidade para a Hipertermia Maligna

Mutação	Localização	Comentários
MSH1	Mutação associada ao gene RyR1 no locus cromossômico 19q13.1.	Mutação mais frequentemente descrita (> 50%).
MSH2	Mutação associada ao locus cromossômico 17q11.2-q24, relacionado ao canal de sódio dependente de voltagem do músculo esquelético. Possível gene: SCN4A	Descrita em famílias norte-americanas e sul-africanas.
MSH3	Mutação associada ao locus cromossômico 7q21-q22, correspondente ao sítio que codifica a subunidade $\alpha 2/\Delta$ do receptor diidropiridina, sensor de voltagem do túbulo-T para o RyR. Possível gene: CACNL2A	Os genes causadores ainda não foram localizados.
MSH4	Mutação associada ao locus cromossômico 3q13.1.	Os genes causadores ainda não foram localizados.
MSH5	Mutação associada ao gene codificador da subunidade $\alpha 1$ do receptor de diidropiridina no locus cromossômico 1q32. Gene CACLN1A3P	Presente em 1% dos casos de hipertermia maligna.
MSH6	Mutação associada ao locus cromossômico 5p.	A validade para a mutação MSH6 precisa ser confirmada.

Adaptado de Gómez ⁵, Litman e col. ³⁴.

a partir de células do músculo resulta em acidose metabólica e arritmias cardíacas³⁷. A diminuição da concentração de ATP causa rigidez muscular, uma vez que a presença de ATP é normalmente necessária para permitir o relaxamento muscular, além da associação de filamentos de actina e miosina para que o músculo se torne rígido e inextensível¹⁸.

Um aumento potencial no consumo de oxigênio por meio da glicólise e do metabolismo aeróbico descontrolados leva a hipóxia celular, acidose láctica progressiva e excesso de geração de dióxido de carbono³⁴. Assim, o sinal inicial mais comum da hipertermia maligna aguda é um aumento inexplicável nos valores da capnografia (EtCO₂), método que avalia o gradiente de CO₂ presente na expiração, na qual o excesso de CO₂ expirado não diminui facilmente com a ventilação aumentada em minutos. Essa elevação do EtCO₂ está associada à presença de taquicardia (por causa da estimulação simpática pela acidose)⁵.

Esse estado hipermetabólico gera calor e leva à hipoxemia, acidose metabólica, rhabdomiólise (destruição e lise das células musculares) e a um rápido aumento na temperatura corporal, que pode ser fatal se não reconhecido e tratado precocemente².

Sinais e sintomas

O início da hipertermia maligna aguda é anunciado por um ou mais sinais de hipermetabolismo sistêmico durante ou imediatamente após administração de algum agente desencadeante³⁴. Os primeiros sintomas são taquicardia, hiperventilação, rigidez muscular localizada, cianose, arritmias, sudorese profunda e hipertermia. A crise de HM pode manifestar-se tardiamente de maneira recorrente, mesmo após a interrupção da administração do agente desencadeante em até 20% dos casos, e pode ocorrer febre acima de 40°C, cianose, má perfusão cutânea, instabilidade pressórica e rigidez muscular generalizada³⁵.

Complicações adicionais e potencialmente fatais incluem a coagulação intravascular disseminada, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia intestinal e síndrome compartimental dos membros associada a um edema muscular profundo³⁴.

Diagnóstico

Clínico

O diagnóstico da HM é baseado nas apresentações clínicas e laboratoriais. A HM pode manifestar-se imediatamente após a exposição aos agentes desencadeantes ou mesmo algumas horas após a interrupção da sua administração. Sem essa exposição prévia, normalmente é impossível identificar um paciente susceptível, o que torna o diagnóstico clínico bastante difícil^{33,35,38}.

As crises são classificadas conforme sua apresentação clínica e os sintomas podem variar de acordo com a intensidade da crise, da forma fulminante a quadros abortivos³⁵ (Tabela IV).

As manifestações iniciais mais frequentes estão listadas na Tabela V. Ainda que inespecíficas, tais manifestações iniciais associadas à exposição a agentes desencadeantes, na ausência de outra causa aparente, serão suficientes para estabelecer um diagnóstico preliminar de HM e conduzir imediatamente ao tratamento. A HM poderá evoluir rapidamente, o que acarreta o aparecimento de mais manifestações clínicas e laboratoriais (Tabela V). Entre 12 e 24 horas do início da crise, observa-se o pico dos níveis plasmáticos da enzima creatinoquinase (CPK). A confirmação da susceptibilidade dependerá do resultado do teste de contração ao halotano e à cafeína (TCHC), indicado apenas depois de três meses decorridos da crise³⁵.

Laboratorial – Susceptibilidade à HM

Creatinoquinase (CPK) em repouso

A elevação da CPK é encontrada em 50% dos parentes de pacientes com hipertermia maligna anestésica. A presença de CPK elevada em repouso, excluindo em exercício extenuante ou trauma muscular, tem valor relativo apenas em parentes de casos susceptíveis. Sem outra explicação, níveis elevados de CPK em repouso trazem a suspeita de miopatia. Tais alterações são comuns e não justificam a dosagem de CPK plasmática na população em geral³⁹.

Teste de contração à exposição ao halotano-cafeína (TCHC)

Mesmo nos casos clássicos, a confirmação diagnóstica se faz obrigatória, pois será a partir dos casos confirmados que se fará o planejamento da investigação nos parentes dos afetados. O teste padrão adotado para o diagnóstico de HM é o teste da contração à exposição ao halotano-cafeína (TCHC)³⁵. Por meio da análise da resposta contrátil à exposição à cafeína e ao halotano é possível discriminar como pacientes susceptíveis (MHS) quando a resposta é anormal tanto para o halotano como para a cafeína; normais (MHN) quando a resposta é normal tanto ao halotano como à cafeína; e equívocos (MHE) quando a resposta é anormal para o halotano ou para a cafeína. Todos os pacientes diagnosticados como MHE são tratados como MHS por causa da susceptibilidade. O diagnóstico clínico é considerado positivo quando há uma contração $\geq 0,5$ g para o halotano 3% e $\geq 0,3$ g para 2 mM de cafeína⁴⁰.

O procedimento da preparação da biópsia muscular difere de acordo com os laboratórios. Uns seguem o protocolo dos Estados Unidos (97% de sensibilidade, mas baixa especificidade, com 22% de falsos positivos) e outros seguem o protocolo europeu, também conhecido como teste da contração *in vitro*, que difere do protocolo americano apenas por incluir o uso de rianodina ou 4-cloro-m-cresol (99% de sensibilidade, 94% de especificidade)⁵.

Tabela IV – Classificação das Crises de Hipertermia Maligna

Fulminante clássica: potencialmente fatal; múltiplas manifestações metabólicas e musculares.	Fulminante
Moderada: manifestações metabólicas e musculares sem a gravidade da forma fulminante.	Abortivas
Leve: discretas alterações metabólicas, sem manifestações musculares.	Espasmo de masseter
Rigidez de masseter com evidências de lesão muscular (p. ex., elevação da creatinoquinase sérica e mioglobínúria).	
Rigidez de masseter associada a alterações metabólicas (p. ex., elevação da temperatura, arritmias cardíacas).	
Rigidez de masseter isolada.	
Morte súbita ou parada cardíaca inexplicadas durante anestesia.	Atípicas
Outras: febre pós-operatória, rabdomiólise, insuficiência renal, antecedentes familiares suspeitos.	

Adaptado de Amaral e col. ³⁵.**Tabela V** – Manifestações Clínicas das Crises de Hipertermia Maligna

Clínicas	Laboratoriais
Inicial	
Taquicardia	Hipercapnia (acidose respiratória)
Elevação progressiva do CO ₂ exalado	Acidose metabólica
Taquipnéia	Hiperlactacidemia
Rigidez muscular localizada (incluindo rigidez de masseter)	Hipercalemia
Cianose	Dessaturação venosa central
Arritmias	
Hipertermia	
Sudorese profusa	
Tardia	
Febre acima de 40°C	Mioglobinemia
Cianose	Elevação da creatinoquinase plasmática
Má perfusão cutânea	Elevação da creatininemia
Instabilidade pressórica	Coagulação intravascular disseminada
Rigidez muscular generalizada	

Adaptado de Amaral e col. ³⁵.

No Brasil, tanto o Centro de Biópsia Muscular da Universidade Federal do Rio de Janeiro como o Cedhima (Centro de Estudo, Diagnóstico e Investigação de Hipertermia Maligna) da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) usam o protocolo americano para o diagnóstico de HM ⁴¹.

Teste genético

A partir do primeiro caso relatado de HM, já se suspeitava ser uma desordem com herança familiar ⁴⁰. Com a demonstração de que uma mutação no gene que codifica o RyR1 na musculatura de suínos era a base da HM, aumentou a expectativa de um simples teste de DNA em seres humanos

para diagnosticá-la. No entanto, essa expectativa ainda não foi concretizada, pois existem muitas mutações no músculo esquelético que podem ser a causa para as diferentes formas da síndrome ⁴² (Tabela III).

As mutações relacionadas aos seis genes citados correspondem a cerca de 50% das famílias pesquisadas; nas famílias restantes o gene envolvido ainda é desconhecido ³⁹. Além disso, apesar da mutação MHS1 ter sido a única causa genética para MHS direta, a presença adicional das mutações MHS3, MHS4 ou MHS6 pode interagir e aumentar a expressão do fenótipo em alguns indivíduos ⁴⁰.

No entanto, com o tempo, um teste de precisão baseado no DNA, que é aplicável à maioria dos pacientes, estará disponível e uma vez identificada a mutação em um caso de HM, todos os membros da família poderão ser testados para

aquela mutação exclusiva a partir de uma amostra de sangue. Um grande esforço internacional está em andamento para esclarecer a base genética molecular para a HM ⁴².

Tratamento

O protocolo de tratamento da hipertermia maligna, internacionalmente recomendado, é baseado na interrupção da exposição aos agentes desencadeantes, administração de medicamento específico (dantroleno) e medidas de apoio ou destinadas à prevenção de complicações associadas, tais como:

1. Substituição do circuito de anestesia por outro não contaminado por agente anestésico;
2. Hiperventilação do paciente com O₂ 100%;
3. Resfriamento externo e, se necessário, interno;
4. Correção da acidose metabólica;
5. Redução da hipercalemia;
6. Correção das arritmias cardíacas;
7. Manutenção da diurese ^{33,35}.

Dantroleno

O dantroleno foi originalmente sintetizado por Snyder e col. em 1967. Foi revelado ter propriedades relaxantes musculares após a administração intravenosa em animais. Os estudos demonstraram que essas propriedades relaxantes são devidas à depressão do acoplamento excitação-contração (E-C). Foi inicialmente usado como relaxante muscular no tratamento a longo prazo da espasticidade da musculatura esquelética ⁴³. Esse medicamento tem sido usado desde 1975, porém hoje seu uso clínico é restrito a hipertermia maligna ^{44,45}.

O dantroleno bloqueia os RyRs, atua diretamente sobre as isoformas RyR1 e RyR3, reduz a ativação do canal pela calmodulina e diminui a sensibilidade do canal ao Ca²⁺. O RyR2 não é bloqueado pelo dantroleno, o que explica o fato do medicamento não ter efeito ionotrópico negativo sobre o coração ^{7,10,46}.

A estrutura molecular do dantroleno, um derivado hidantoinico, é planar. Ele é altamente lipofílico e, portanto, pouco solúvel em água. Isso criou problemas para a sua introdução na prática clínica até a década de 1980. O uso generalizado teve de aguardar uma adequada preparação intravenosa ⁴⁷. Hoje, o dantroleno está disponível para uso intravenoso em frascos contendo 20 mg de dantroleno sódico liofilizado adicionados a 3 g de manitol para melhorar a solubilidade em água. O conteúdo dos frascos deve ser dissolvido em 60 mL de água, o que produz uma concentração final de dantroleno de 0,33 mg.mL⁻¹ em pH 9,5. A solução alcalina resultante é altamente irritante para as veias periféricas e deve ser injetada em uma veia de grande calibre ou ser infundida rapidamente ⁴³.

A preparação e a administração rápidas do dantroleno são imprescindíveis. A terapia é iniciada com a administração de 2,5 mg.kg⁻¹ e deve ser repetida em intervalos de cinco minutos até a normalização do estado hipermetabólico e o desaparecimento de todos os sintomas da HM ⁴⁸. A infusão intravenosa contínua de dantroleno em 10 mg.kg⁻¹ deve ser dada por pelo menos 24 horas após a terapia inicial bem-sucedida. A terapia de apoio inclui resfriamento corporal, administração de bicarbonato de sódio para tratar a acidose, beta-bloqueadores ou lidocaína em caso de persistência das arritmias cardíacas e furosemida e infusão de glicose-insulina no caso de hipercalemia, hipercalcemia e mioglobulinúria. Assim, o diagnóstico precoce gera um tratamento bem-sucedido na maioria dos pacientes ⁴³.

Azumoleno

O azumoleno é 30 vezes mais solúvel em água do que seu análogo dantroleno. Isso se deve à substituição do grupo funcional para-nitrofenol do dantroleno pelo grupo para-bromo-fenil. Quando comparado ao dantroleno, o azumoleno apresenta-se equipotente no tratamento e na prevenção das manifestações clínicas da crise da HM induzida por halotano ou succinilcolina. Em estudos *in vitro*, apresentou-se equipotente em relaxar a musculatura esquelética suína e *in vivo*, foi mais potente em inibir as contrações do músculo gastrocnêmio. Assim, esse medicamento pode ser útil para o tratamento da HM no futuro. No entanto, por razões econômicas, ele ainda não foi introduzido na prática clínica ⁴³.

PERSPECTIVAS

A elucidação da base genética molecular da HM tem como perspectiva a obtenção de um diagnóstico pré-sintomático, sem a necessidade de biópsias, além de um completo entendimento da etiologia da doença. Com o avanço do mapeamento do genoma humano, há um futuro promissor na caracterização de novas mutações relacionadas com essa síndrome e no desvendamento da heterogeneidade genética da HM, já que as variações fenotípicas da síndrome devem ser causadas por interações de diversos genes, ainda desconhecidos, como o gene RyR1.

Nos últimos anos tem havido um grande avanço no entendimento da dinâmica de liberação do Ca²⁺ através do RyR1, a partir de várias proteínas moduladoras desse receptor. Portanto, pesquisas mais aprofundadas sobre essas inúmeras proteínas moduladoras representam potenciais alvos terapêuticos. Diante disso, estudos relacionados às propriedades do RyR1 poderão gerar resultados aplicáveis a prática clínica, como drogas que aumentem ou interrompam as interações dessas proteínas moduladoras ao RyR1, e proporcionar, assim, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da HM.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

1. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F – Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest*, 2005;115:2000-2009.
2. Carpenter D, Robinson RL, Quinnell RJ et al. – Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anaesth*, 2009;1-11.
3. Lueck JD, Goonasekera SA, Dirksen RT – Ryanodinopathies: Muscle Disorders Linked to Mutations in Ryanodine Receptors. *Basic Appl Myol*, 2004;14(5):345-358.
4. Fill M, Copello JA – Ryanodine receptor calcium release channels. *Physiol Rev*, 2002;82:893-922.
5. Gómez JRO – Anestesia en la hipertermia maligna. *Rev Esp Anestesiología Reanim*, 2008;55:165-174.
6. Mackrill JJ – Ryanodine receptor calcium channels and their partners as drug targets. *Biochem Pharmacol*, 2010;79:1535-1543.
7. Balshaw DM, Yamaguchi N, Meissner G – Modulation intracellular Calcium-release channels by calmodulin. *J Memb Biol*, 2002;185:1-8.
8. Kovacs E, Xub L, Pasek, DA et al. – Regulation of ryanodine receptors by sphingosylphosphorylcholine: Involvement of both calmodulin-dependent and -independent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010;401:281-286.
9. Serysheva II, Ludtke SJ, Baker ML et al. – Subnanometer-resolution electron cryomicroscopy-based domain models for the cytoplasmic region of skeletal muscle RyR channel. *Proc Natl Acad Sci*, 2008;105:9610-9615.
10. Meissner G – Molecular regulation of cardiac ryanodine receptor ion channel. *Cell Calcium* 2004;35:621-628.
11. Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T et al. – Primary structure and expression from complementary DNA of skeletal muscle ryanodine receptor. *Nature*, 1989;339:439-445.
12. Zorzato F, Fujii J, Otsu K et al. – Molecular cloning of cDNA encoding human and rabbit forms of the Ca²⁺ release channel (ryanodine receptor) of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem*, 1990;265(4):2244-2256.
13. Du GG, Avila G, Sharma P et al. – Role of the sequence surrounding predicted transmembrane helix M4 in membrane association and function of the Ca (2+) release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum (ryanodine receptor isoform 1). *J Biol Chem*, 2004;279(36):37566-37574.
14. Hamilton SL – Ryanodine receptors. *Cell Calcium*, 2005;38:253-260.
15. Marks AR – Ryanodine Receptors, FKBP12, and Heart Failure. *Front Biosci*, 2002;7:970-977.
16. Samsø M, Wagenknecht T, Allen PD – Internal structure and visualization of transmembrane domains of the RyR1 calcium release channel by cryo-EM. *Nature Struct Biol*, 2005;12(6):539-544.
17. Fessenden JD, Perez CF, Goth S et al. – Identification of a Key Determinant of Ryanodine Receptor Type 1 Required for Activation by 4-Chloro-m-cresol. *J Biol Chem*, 2003;278(31):28727-28735.
18. Paul-Pletzer K, Yamamoto T, Bhat MB et al. – Identification of a dantroleno-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. *J Biol Chem*, 2002;277:34918-34923.
19. Brum G, Piriz N, DeArmas R et al. – Differential Effects of Voltage-Dependent Inactivation and Local Anesthetics on Kinetic Phases of Ca²⁺ Release in Frog Skeletal Muscle. *Biophys J*, 2003;85:245-254.
20. Copello JA, Barg S, Sonleitner A et al. – Differential activation by Ca²⁺, ATP and caffeine of cardiac and skeletal muscle ryanodine receptors after block by Mg²⁺. *J Membr Biol*, 2002;187:51-64.
21. Steele DS, Duke AM – Defective Mg²⁺ regulation of RyR1 as a causal factor in malignant hyperthermia. *Arch Biochem Biophys*, 2007;458:57-64.
22. Voss AA, Lango J, Ernst-Russell M et al. – Identification of hyperreactive cysteines within ryanodine receptor type 1 by mass spectrometry. *J Biol Chem*, 2004;279:34514-34520.
23. Lukyanenko V, Gyorke I, Wiesner TF et al. – Potentiation of Ca(2+) release by cADP-ribose in the heart is mediated by enhanced SR Ca(2+) uptake into the sarcoplasmic reticulum. *Circ Res*, 2001;89:614-622.
24. Reiken S, Lacampagne A, Zhou H et al. – PKA phosphorylation activates the calcium release channel (ryanodine receptor) in skeletal muscle: defective regulation in heart failure. *J Cell Biol*, 2003;160:919-928.
25. Hamilton SL, Serysheva I, Strasburg GM – Calmodulin and Excitation-Contraction Coupling. *News Physiol Sci*, 2000;15:281-284.
26. Beard NA, Sakowska MM, Dulhunty AF et al. – Calsequestrin is an inhibitor of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channels. *Biophys J*. 2002;82:310-320.
27. Bellinger AM, Mongillo M, Marks AR – Stressed out: the skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. *J Clin Invest*, 2008;118(2):445-453.
28. Endo M – Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. *Physiol Rev*, 2009;89:1153-1176.
29. Murayama T, Kurebayashi N – Two ryanodine receptor isoforms in nonmammalian vertebrate skeletal muscle: Possible roles in excitation-contraction coupling and other processes. *Progress in Biophys. and Mol. Biol*, 2010;1-10.
30. Bers DM – Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*, 2002;415:198-205.
31. Islam MS – The ryanodine receptor calcium channel of beta-cells: molecular regulation and physiological significance. *Diabetes*, 2002;51:1299-1309.
32. Zhou H, Lillis S, Loy RE et al. – Multi-minicore disease and atypical periodic paralysis associated with novel mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscular Disorders*, 2010;20:166-173.
33. Rosenberg H, Davis M, James D et al. – Malignant Hiperthermia. *Orphanet encyclopedia*, 2004;1-14.
34. Litman RS, Rosenberg H – Malignant Hyperthermia – Update on Susceptibility Testing. *Am Med Assoc*, 2005;293(23):2918-2924.
35. Amaral JLG, Carvalho RB, Cunha LBP et al. – Hipertermia Maligna. In: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (orgs). Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB/CFM, 2009. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/058.pdf>.
36. Parness J, Bandschapp O, Girard T – The myotonias and susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesth Analg*, 2009;109(4):1054-1064.
37. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H – Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2003;17(4):519-533.
38. Hopkins PM – Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth*, 2000;85(1):118-128.
39. Silva HCA, Bahia VS, Oliveira RAA et al. – Susceptibilidade à hipertermia maligna em três pacientes com síndrome maligna por neuroleptícos. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000;58(3-A):713-719.
40. Hernandez JF, Secrest JA, Hill L et al. – Scientific advances in the genetic understanding and diagnosis of malignant hyperthermia. *J PeriAnesth Nur*, 2009;24(1):19-34.
41. Hors CP, Garicochea B – Bases genéticas da hipertermia maligna. *Rev Bras Anestesiologia*, 1999;49(4):277-281.
42. Rosenberg H, Antognini JF, Muldoon S – Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiol*, 2002;96:232-237.
43. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M et al. – Dantroleno: a review of its pharmacology, therapeutic use, and new developments. *Anaesth*, 2004;59:364-373.
44. Lin CM, Neeru S, Doufas AG et al. – Dantroleno reduces the threshold and gain for shivering. *Anesth Analg*, 2004;98(5):1318-24.
45. Hadad E, Cohen-Sivan Y, Heled Y et al. – Clinical review: treatment of heat stroke: should dantroleno be considered? *Crit Care*, 2005;9(1):86-91.
46. Muehlschlegel S, Sims JR – Dantroleno: mechanisms of neuroprotection and possible clinical applications in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care*, 2009;10(1):103-115.
47. Thorell WE, Leibrock LG, Agrawal SK – Role of RyRs and IP3 receptors after traumatic injury to spinal cord white matter. *J Neurotrauma*, 2002;19(3):335-342.
48. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN – Malignant hyperthermia. Em: Miller RD, ed. *Anesth*, 5th edn. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000;1033-1052.

Resumen: Correia ACC, Silva PCB, Silva BA – Hipertermia Maligna: Aspectos Moleculares y Clínicos.

Contenido: La hipertermia maligna (HM) es una enfermedad farmacogenética potencialmente letal que afecta a individuos genéticamente predispuestos. Se manifiesta en los individuos susceptibles en respuesta a la exposición a los anestésicos inhalatorios, relajantes musculares despolarizantes o actividad física extrema en ambientes calientes. Durante la exposición a esos agentes desencadenantes, existe un aumento rápido y constante de la concentración de calcio mioplasmático (Ca^{2+}) inducido por la hiperactivación de los receptores de rianodina (RYR1) del músculo esquelético, causando una alteración profunda en la homeostasa de Ca^{2+} , y caracterizando un estado hipermetabólico. RYR1, canales de liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático, es la principal región de susceptibilidad a

la HM. Varias mutaciones en el gen que codifica la proteína RYR1 han sido identificadas, pero otros genes pueden estar involucrados también. Actualmente, el método estándar para el diagnóstico de la sensibilidad a la HM es el test de contractura muscular para la exposición al halotano-cafeína (CHCT) y el único tratamiento es el uso de dantroleno. Sin embargo, con los avances en el campo de la genética molecular, un pleno entendimiento de la etiología de la enfermedad puede ser suministrado, favoreciendo así el desarrollo de un diagnóstico preciso, menos invasivo, con el test de ADN, y también proporcionar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la HM. Por eso, esta breve revisión intenta integrar los aspectos clínicos y moleculares de la HM, reuniendo informaciones para lograr una mejor comprensión de esa canalopatía.

Descriptores: ANESTÉSICOS, Volátil; BLOQUEANTE MUSCULAR; Calcio; Hipertermia Maligna; Rianodina.