

ALERTA CLÍNICO:

GESTÃO PERIOPERATÓRIA E RASTREIO FARMACOGENÉTICO DA VARIANTE MITOCONDRIAL ND4 (m.11232T>C) EM DOENTES COM ASCENDÊNCIA VENEZUELANA

Versão abril 2026

GRUPO DE TRABALHO



SOCIEDADE PORTUGUESA DE ANESTESIOLOGIA

Secção de Anestesiologia Pediátrica:

Dra. Amélia Ferreira

Secção de Medicina Perioperatória:

Dra. Magna Fortunato



SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA HUMANA

Prof. Dra. Célia Nogueira

Prof. Dra. Célia Azevedo Soares

Prof. Dra. Margarida Coelho

1. ENQUADRAMENTO CLÍNICO

A Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA), em articulação com a Sociedade Portuguesa de Genética Humana (SPGH), emite o presente alerta clínico nacional, na sequência de comunicações recentes de várias sociedades científicas internacionais que reportam complicações neurológicas graves e morte inesperada em crianças e adultos previamente saudáveis com ascendência materna venezuelana, após anestesia geral em procedimentos de rotina.

De acordo com a informação atualmente disponível, não existem, até à data, casos reportados em Portugal. No entanto, face à gravidade potencial desta condição, a SPA e a SPGH consideram fundamental a emissão deste alerta e a elaboração de orientações clínicas suscetíveis de atualização à luz da evolução do conhecimento científico.

2. BASE CIENTÍFICA ATUAL

Os casos descritos envolvem crianças e adultos sem comorbilidades conhecidas que, no pós-operatório imediato, apresentaram deterioração neurológica grave, nomeadamente lesões dos gânglios da base, e, em alguns casos, evolução fatal, após exposições anestésicas consideradas de rotina.

Da investigação efetuada em alguns dos doentes afetados foi identificada uma variante genética no ADN mitocondrial, conhecida como m.11232T>C, localizada no gene *MT-ND4*, que codifica a NADH desidrogenase 4, uma subunidade do Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, essencial para a produção de energia celular. Dados experimentais sugerem que o sevoflurano, em concentrações observadas durante procedimentos clínicos, inibe o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, comprometendo a fosforilação oxidativa. Este fenómeno resulta numa redução significativa do consumo celular de oxigénio e da produção de energia cerebral, o que torna estes indivíduos altamente vulneráveis ao stress metabólico. Estes achados constituem uma explicação fisiopatológica plausível para a

suscetibilidade genética responsável pela neurotoxicidade observada após exposição a determinados agentes anestésicos (**Figura 1**).

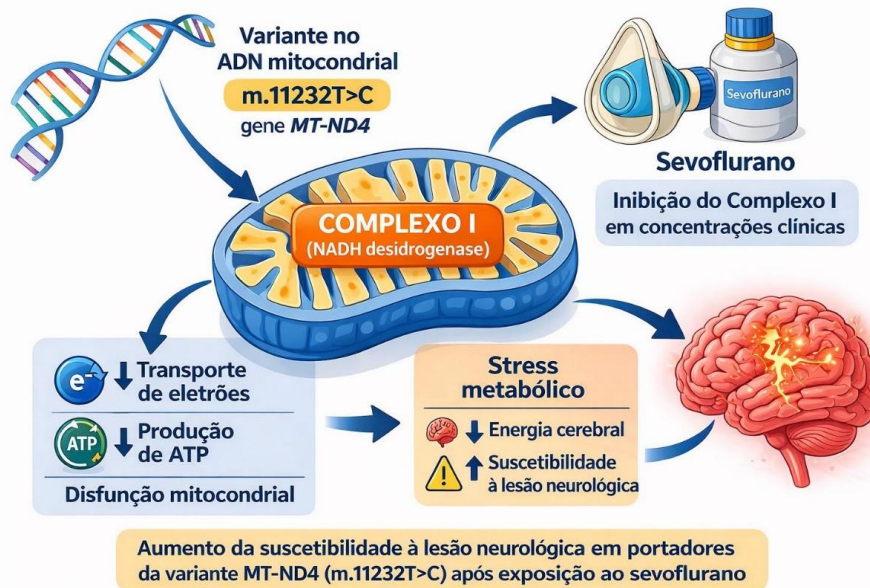


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico. A variante m.11232T>C (MT-ND4), em combinação com a inibição do Complexo I pelo sevoflurano, origina disfunção mitocondrial, stress metabólico e aumento da suscetibilidade à lesão neurológica.

O propofol também pode inibir a função mitocondrial em múltiplos locais incluindo o complexo I; no entanto, nos casos descritos até ao momento em que foi usado não foram reportados eventos adversos.

Esta variante é herdada exclusivamente por via matrilinea (ADN mitocondrial, mtADN) e encontra-se em homoplasmia (100% do ADN das mitocôndrias afetado) nos casos documentados. Os portadores são assintomáticos até à exposição anestésica, tornando o rastreio clínico convencional por antecedentes pessoais e familiares insuficiente.

LIMITAÇÃO DA EVIDÊNCIA

A evidência atualmente disponível é limitada, heterogénea e não conclusiva, baseando-se em séries de casos, comunicações institucionais e investigação translacional em curso. Não existe, até ao momento, prova de causalidade definitiva. As recomendações presentes baseiam-se no princípio da precaução e no consenso de especialistas.

3. LINHAS DE ORIENTAÇÃO

Objetivos:

- > Identificar mediante anamnese dirigida, os potenciais doentes de risco;
- > Estabelecer a exclusão de agentes anestésicos possivelmente implicados na fisiopatologia da reação adversa;
- > Recomendar técnicas e fármacos anestésicos com perfil de segurança mais favorável;
- > Assegurar o registo detalhado da técnica anestésica e dos eventos perioperatórios;
- > Orientar as equipas perante casos suspeitos ou confirmados e facilitar o seu estudo diagnóstico.

4. IDENTIFICAÇÃO DE DOENTES DE RISCO

A estratificação de risco deve ser integrada na avaliação pré-operatória de forma individualizada, sensível e não discriminatória, evitando generalizações baseadas exclusivamente na nacionalidade ou origem geográfica.

NÍVEL DE RISCO	CRITÉRIOS
<p style="text-align: center;">ALTO RISCO <i>(Requer ação imediata)</i></p>	<p>Critério obrigatório:</p> <ul style="list-style-type: none"> > Ascendência matrilinear venezuelana em qualquer grau, particularmente se: <ul style="list-style-type: none"> > Casos confirmados na família da variante <i>MT-ND4 (m.11232T>C)</i>; > Antecedentes pessoais ou familiares de complicações inesperadas associadas a anestesia geral, nomeadamente, atraso no despertar, eventos neurológicos ou morte de causa indeterminada, na ausência de diagnóstico prévio de doença neurológica ou metabólica.

ℹ Herança matrilinear

A hereditariedade matrilinear significa que o ADN mitocondrial é transmitido exclusivamente pela mãe a todos os seus filhos, independentemente do sexo. Assim, qualquer pessoa cuja linha de ascendência materna (mãe, avó materna, bisavó materna, etc.) seja venezuelana é potencialmente portadora da variante.

⚠ Nota sobre rastreio sistemático

O rastreio da variante m.11232T>C na população de ascendência venezuelana não deve ser realizado de forma sistemática, salvo em casos com indicação para avaliação de risco anestésico específico.

Ação perante doente de alto risco

CONTEXTO	ACÇÃO RECOMENDADA
Doente de alto risco - cirurgia eletiva	Solicitar estudo genético <i>MT-ND4 (m.11232T>C)</i> antes do procedimento. Aguardar resultado se possível.
Doente de alto risco - cirurgia URGENTE (sem resultado genético)	Orientar o procedimento anestésico como se fosse portador confirmado da variante (protocolo de alto risco).

5. AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA EM CONTEXTO DE PROCEDIMENTO ELETIVO

5.1 Anamnese

- > A avaliação deve ser individualizada e integrada no contexto clínico global do doente;
- > Nos doentes considerados de risco, a consulta de Anestesiologia é fundamental para a colheita detalhada da história pessoal e familiar, bem como, para a ponderação da necessidade de realização do estudo farmacogenético dirigido à identificação da variante *MT-ND4* (m.11232T>C);
- > Considerar, de forma sensível e não discriminatória, a eventual existência de ascendência venezuelana por via materna e evitar generalizações baseadas exclusivamente na nacionalidade ou origem geográfica;
- > Investigar antecedentes pessoais ou familiares relevantes, incluindo complicações anestésicas prévias, eventos neurológicos inexplicados ou mortes perioperatórias de causa indeterminada;
- > Reconhecer que a ausência de antecedentes familiares conhecidos não exclui risco potencial.

5.2 Pedido de Estudo Farmacogenético

INFORMAÇÃO OPERACIONAL	
Pesquisa solicitada	Variante m.11232T>C no gene <i>MT-ND4</i> (ADN mitocondrial). Especificar explicitamente no pedido laboratorial. Historicamente esta variante não era reportada por não ser conhecida associação a complicações anestésicas.
Laboratório de referência	Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética (URN) — Departamento de Genética Humana, INSA.
Colheita	Sangue periférico em EDTA (1–2 mL). Em alternativa: sangue seco em cartão de Guthrie ou mucosa bucal (zaragatoa). Armazenamento e transporte a temperatura ambiente.
Tempo de resposta	10 a 15 dias. Planear antecipadamente em cirurgias eletivas.
Resultado reportado	Presença ou ausência da variante m.11232T>C, com indicação do estado de homoplasmia/heteroplasmia, se aplicável.
Arquivo e confidencialidade	Os resultados de farmacogenética podem ser incluídos no processo clínico (Lei 12/2005, artigo 6.º e artigo 3.º, n.º 4). Deve ser partilhada cópia do estudo genético com o doente.
Comunicação aos familiares	Identificado um portador, toda a linhagem materna está potencialmente em risco se expostos a determinados fármacos anestésicos. O aconselhamento genético deve incluir orientação para comunicação dos resultados aos familiares, respeitando a autonomia do doente quanto à divulgação.

6. ABORDAGEM ANESTÉSICA EM DOENTES DE ALTO RISCO (NA AUSÊNCIA DE TESTE GENÉTICO DEFINITIVO) OU CASO CONFIRMADO DE VARIANTE *MT-ND4* (M.11232T>C)

Quando o procedimento é urgente, em doentes considerados potencialmente em risco, na ausência de resultados genéticos definitivos, ou nos casos com confirmação da variante *MT-ND4* (m.11232T>C), o manuseio anestésico deve ser cuidadosamente ponderado.

6.1 Considerações gerais

- > O jejum pré-operatório prolongado deve ser evitado, devendo estes doentes ser agendados para primeiro tempo cirúrgico. Durante este tempo, deve ser fornecida uma fonte de glicose de forma a manter a hidratação e normoglicemia.
- > Discussão prévia com a equipa multidisciplinar;
- > Definição de plano de resposta para eventuais complicações.

6.2 Preparação da máquina de anestesia

- > Utilizar máquina livre de agentes anestésicos voláteis;
- > Remover os vaporizadores;
- > Substituir os filtros do circuito anestésico;
- > Purgar o circuito e ventilador com fluxo elevado (≥ 10 L/min) durante, pelo menos, 10 minutos.
- > Evitar baixos fluxos de gás fresco e uso de FiO_2 ligeiramente aumentada;

6.3 Monitorização

- > Monitorização *standard* da ASA;
- > Consideração de monitorização hemodinâmica avançada para evitar episódios de hipotensão e hipoperfusão cerebral, suscetíveis de agravar o caso;
- > Monitorização da função cerebral (BIS[®], SedLine[®]) e análise da matriz espectral. Evitar depressão excessiva da atividade cerebral e identificar padrões de *burst supression* com doses baixas que podem constituir um sinal de alerta precoce;
- > Monitorização da perfusão cerebral com NIRS (Near-infrared spectroscopy) frontal bilateral para controlo da oximetria cerebral regional e deteção de episódios de hipoperfusão associados a hipotensão;
- > Monitorização quantitativa do bloqueio neuromuscular;
- > Consideração de utilização de doppler transcraniano em caso de disponibilidade e experiência no seu uso;
- > Monitorização da glicemia capilar;
- > Avaliação de biomarcadores metabólicos (lactato ≥ 3 mmol/L, sugere disfunção mitocondrial; *anion-gap* elevado sugere aumento de ácidos orgânicos);
- > Manutenção da normotensão, normotermia, normoglicemia, normocapnia e normoxia;
- > Manutenção do equilíbrio hidroelectrolítico.

6.4 Gestão intraoperatória

- > A evidência atual não suporta a implementação de medidas preventivas ou atenuantes, além da adequada seleção dos fármacos anestésicos;
- > Os agentes halogenados, em particular o sevoflurano, são os agentes mais consistentemente implicados na reação adversa;
- > Considerar evitar anestésicos halogenados, em particular o sevoflurano, até existir evidência mais robusta;
- > Privilegiar anestesia locorregional, sempre que clinicamente adequada;
- > A anestesia intravenosa total pode ser considerada, reconhecendo que persistem incertezas, sobretudo com perfusões prolongadas com propofol. Neste contexto, está recomendado o uso de sistemas de infusão contínua associados a modelos farmacocinéticos (*target controlled infusion – TCI*);
- > Nos doentes de risco sujeitos previamente a anestesia com agentes halogenados sem ocorrência de eventos adversos, não existe evidência que permita garantir segurança em exposições futuras;
- > Recomenda-se proceder ao manuseio anestésico de acordo com a idade, comorbilidades e o tipo de procedimento, considerando a tabela de perfil de segurança dos fármacos descrita (Tabela1);
- > Assegurar a administração adequada de fluidos, de forma a manter boa perfusão tecidual e evitar o risco de acidose metabólica, preferencialmente com fluidos balanceados glicosados para aporte energético, e evitando soluções com lactato.
- > Evitar o uso prolongado de garrotes.

Tabela 1. Recomendações farmacológicas em doentes de risco

RECOMENDAÇÕES FARMACOLÓGICAS EM DOENTES DE RISCO		
PERFIL DE SEGURANÇA	FÁRMACOS	CONSIDERAÇÕES
SEM RISCO	Midazolam, dexmedetomidina, fentanil, remifentanil, rocurónio, vecurónio, atracúrio, óxido nitroso	Preferir na indução, manutenção e analgesia; Rocurónio: reversível com sugamadex em qualquer momento
RISCO MODERADO	Propofol, cetamina, morfina, metadona	Usar com reservas; Ponderação risco/benefício; Propofol: fármaco que se propõe nos doentes de risco. Em caso de variante confirmada não ocorreu dano neurológico – Nível de evidência baixo Cetamina: evidência contraditória em citopatias mitocondriais Morfina: titulação cuidadosa
RISCO ELEVADO	Sevoflurano, desflurano, isoflurano	EVITAR COMPLETAMENTE Halogenados: inibição direta do complexo I mitocondrial - Elevado risco de neurotoxicidade aguda e complicações neurológicas graves

(adaptado de ⁹ Marquez P., Fajardo M, Monsalve M, Canepa P, Cavallieri S, Epulef V, Repetto G Anesthetic recommendations regarding a rare genetic variant in a population with Venezuelan ancestry, with a possible association with severe neurological complications following general anesthesia, Revista chilena de anestesia, DOI: 10.25237/revchil anestv55n2-18)

6.5 Gestão pós-operatória

6.5.1 Monitorização neurológica sistemática e seriada com especial atenção a:

- > Nível de consciência e cognição;
- > Capacidade de resposta a ordens simples;
- > Resposta motora;
- > Padrão respiratório.

6.5.2 Perante evento neurológico adverso:

- > Avaliação urgente por especialidade de Neurologia;
- > Pedido de estudo laboratorial alargado: glicemia, gasometria e exames laboratoriais gerais (avaliação de biomarcadores metabólicos: lactacidemia, ratio lactato/piruvato e amonemia);
- > Realizar estudo imagiológico por ressonância magnética cerebral logo que possível, preferencialmente com espectroscopia;
- > Colheita de amostra de sangue venoso para estudo farmacogenético, caso ainda não tenha sido previamente estudado;
- > Considerar transferência para Unidade de Cuidados nível II/III.

7. NOTIFICAÇÃO DE CASOS

Recomenda-se:

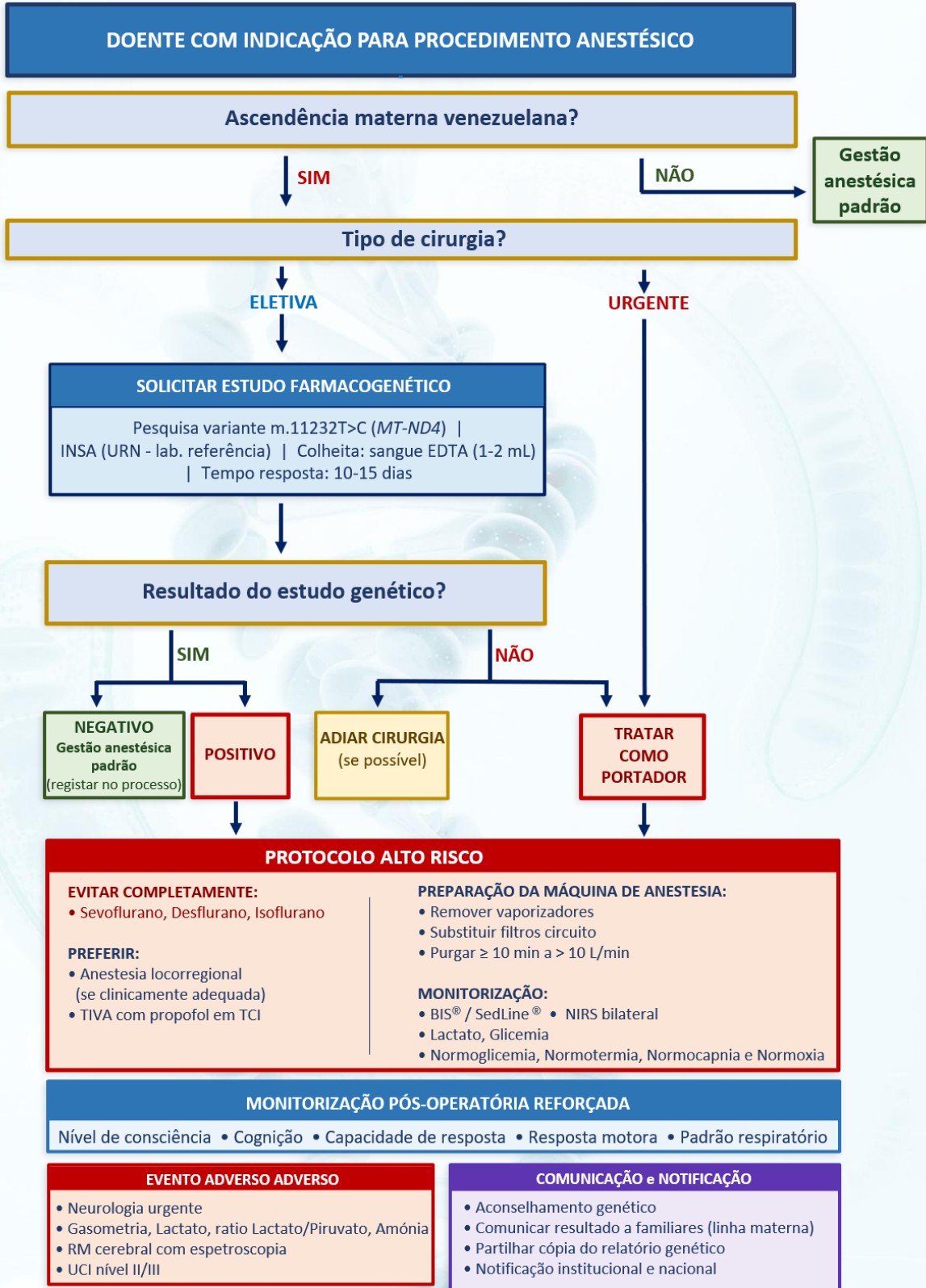
- > Notificação sistemática de qualquer evento neurológico grave inesperado após anestesia, quer a nível institucional quer a nível nacional;
- > Dada a escassez de evidência clínica relativa ao fenótipo da variante m.11232T>C, recomenda-se o encaminhamento dos portadores para um centro de referência em doenças mitocondriais (doenças hereditárias do metabolismo ou genética médica).
- > Colaboração nacional e internacional com sociedades científicas, grupos de investigação e autoridades de saúde.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- > Trata-se de um alerta preventivo, baseado em evidência emergente.
- > A prática clínica deve manter-se centrada no doente, individualizada e baseada no melhor julgamento clínico.
- > A SPA acompanhará de forma contínua a evolução do conhecimento científico e atualizará este comunicado sempre que surjam novos dados relevantes.

9. DIAGRAMA DE DECISÃO CLÍNICA

DIAGRAMA DE DECISÃO CLÍNICA Variante Mitocondrial m.11232T>C (MT-ND4) — Gestão Perioperatória | SPA & SPGH, Abril 2026



Nota: Este diagrama é um instrumento de apoio clínico. A decisão final deve ser sempre individualizada e baseada no melhor julgamento clínico, após discussão multidisciplinar quando possível. SPA & SPGH — Versão Abril 2026

10. NÍVEL DE EVIDÊNCIA

A evidência disponível baseia-se em séries de casos, investigação translacional e consenso de especialistas. Não existem ensaios controlados randomizados. A classificação abaixo segue um esquema adaptado de GRADE para contextos de evidência emergente.

NÍVEL	DESCRIÇÃO
C	Baixo: Séries de casos multinacionais e/ou dados experimentais/translacionais com plausibilidade biológica, sem grupo de controlo.
D	Muito Baixo / Opinião de Especialistas: Consenso de especialistas, analogia com outras doenças mitocondriais, raciocínio fisiopatológico.

RECOMENDAÇÃO	NÍVEL	FUNDAMENTAÇÃO
Rastreio de ascendência materna venezuelana em consulta pré-anestésica	C	<i>Séries de casos multinacionais 2025–2026</i>
Evitar agentes anestésicos voláteis (sevoflurano, desflurano, isoflurano) em portadores confirmados ou suspeitos	C	<i>Dados experimentais in vitro + associação epidemiológica em séries de casos</i>
TIVA com propofol em TCI como alternativa preferencial	C	<i>Séries de casos sem eventos adversos documentados; plausibilidade biológica</i>
Privilegiar anestesia locoregional quando adequada	D	<i>Ausência de mecanismo de inibição mitocondrial relevante; consenso</i>
Preparação da máquina anestésica sem vaporizadores + purga ≥10 min a >10 L/min	D	<i>Dados de contaminação cruzada por halogenados; consenso de especialistas</i>
Solicitar estudo farmacogenético antes de cirurgia eletiva em doentes de alto risco	D	<i>Consenso de especialistas</i>
Gerir como portador na urgência sem resultado genético disponível	D	<i>Princípio da precaução; consenso de especialistas</i>
Monitorização cerebral avançada (BIS®/SedLine® + NIRS)	D	<i>Opinião de especialistas; analogia com citopatias mitocondriais</i>
Evitar jejum prolongado; manter normoglicemia perioperatoriamente	D	<i>Analogia com doenças mitocondriais; fisiopatologia OXPHOS</i>
Vigilância de biomarcadores metabólicos (lactato, <i>ratio</i> lactato/piruvato, amónia)	D	<i>Analogia com citopatias; fisiopatologia Complexo I</i>
Referenciação para consulta de centro de referência em doenças mitocondriais	D	<i>Opinião de especialistas. Orientação ERNs</i>
Notificação sistemática de eventos adversos a nível institucional e nacional	D	<i>Consenso de especialistas; interesse de saúde pública</i>

11. REFERÊNCIAS

1. American Society of Anesthesiologists; Society for Pediatric Anesthesia. (2026, January 27). Updated joint communication: Severe neurological complications and death after general anesthesia in adult and pediatric patients of Venezuelan ancestry. <https://www.asahq.org/advocating-for-you/guidance/asa-spa-neurological>
2. Sanz-Pons, J., Aladren-Herrer, C., Ortigoza-Escobar, J. D., et al. (2026). Effects of a mitochondrial genetic variant on sevoflurane hypersensitivity. *Anesthesiology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000005935>
3. Yanez-Hinojosa, C. I., Anriquez Jimenez, S., Lara Roman, C. F., Fuentes Contreras, J. E., & Pacheco Jara, J. F. (2026). Potential mitochondrial pharmacogenetic susceptibility to severe neurologic events after general anesthesia: Report from the Chilean Ministry of Health. *Anesthesiology*. Advance online publication.
4. ERN EURO-NMD, European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), & European Society of Paediatric Anaesthesia (ESPA). (2026, March 23). Joint statement on anaesthesia-related mitochondrial pharmacogenetic risk in individuals with Venezuelan maternal ancestry. <https://ern-euro-nmd.eu>
5. Anesthesia Patient Safety Foundation. (2026, March). Perioperative practices for patients of Venezuelan ancestry. APSF Newsletter. <https://www.apsf.org/article/perioperative-practices-for-patients-of-venezuelan-ancestry/>
6. Portugal. Assembleia da República. (2005). Lei n.º 12/2005, de 26 de janeiro: Informação genética pessoal e informação de saúde. *Diário da República, Série I-A*, n.º 18, 606–611.
7. Portugal. Ministério da Saúde. (2014). Decreto-Lei n.º 131/2014, de 29 de agosto: Regulamenta a Lei n.º 12/2005 quanto à proteção da informação genética e condições de realização de testes genéticos. *Diário da República*.
8. I. Arranz Chamorro, P. Blanco-Schweizer, E. Ruiz Pesini et al., Encefalopatía aguda asociada a anestesia general en un paciente adulto portador de la variante m.11232T>C en el gen MT-ND4, *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, <https://doi.org/10.1016/j.redar.2026.502103>
9. Marquez P., Fajardo M, Monsalve M, Canepa P, Cavallieri S, Epulef V, Repetto G Anesthetic recommendations regarding a rare genetic variant in a population with Venezuelan ancestry, with a possible association with severe neurological complications following general anesthesia, *Revista chilena de anestesia*, DOI: 10.25237/revchilanestv55n2-18.
10. Sociedad Española de Aestesiología y Reanimación (SEDAR). Alerta médica: mutación genética en niños de procedencia venezolana y complicaciones anestésicas. Documento informativo. https://www.sedar.es/images/images/site/ACTUALIZACIONES/2025/SEPTIEMBRE/draft_V8def_v02.pdf.

12. ANEXOS

CENTROS DE REFERÊNCIA DE DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO (DHM)

Unidade Local de Saúde de Coimbra

Av Bissaya Barreto 3000-075 Coimbra; Portugal
Coordenador (a) Luísa Maria de Abreu Freire Diogo Matos
Centro de Desenvolvimento da Criança
ld@chuc.min-saude.pt
Telef.: 239 480 325

Unidade Local de Saúde de São José

Hospital Dona Estefânia
Alameda Santo António dos Capuchos, 1169-050 Lisboa
Coordenador(a) Ana Cristina Ferreira
Serviço de Pediatria Médica
sec.adm.hde@chlc.min-saude.pt
Telf.: 213 126 649

Unidade Local de Saúde de Santa Maria

Av. Prof. Egas Moniz s/n, 1649-035 Lisboa
Coordenador (a) Ana Maria Simões Mendes Gaspar
Serviço de Pediatria / Unidade de Doenças Metabólicas
ana.m.gaspar@chln.min-saude.pt
Telef.: 217 805 202

Unidade Local de Saúde de Santo António

Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto
Coordenador (a) Esmeralda Emilia Gomes Martins
Serviço de Pediatria
esmeralda.martins@chporto.min-saude.pt
Telef.: 222 077 500

Unidade Local de Saúde de São João

Alameda Prof. Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal
Coordenador (a) Esmeralda Maria Ferreira Rodrigues Silva
Serviço de Pediatria / Unidade de Doenças Metabólicas
esmeralda.rodrigues@ulssjoao.min-saude.pt
dhmetabolismo@ulssjoao.min-saude.pt
Telef.: 964 434 864