

Hipertermia Maligna

Elaboração Final:

Autoria: Amaral JLG, Cunha LBP, Batti MACSB, Issy AM, Hirano MT, Cagnolatti DC, Simões CM, Silva HCA.

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar contudas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Considerada a natureza da hipertermia maligna, sua incidência limitada e intrínseca mortalidade, não é viável aplicar estudos clínicos randomizados e controlados para definir alternativas de diagnóstico ou tratamento desta síndrome. As informações disponíveis baseiam-se em conclusões obtidas de séries limitadas de casos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.

C: Relatos ou séries de casos.

D: Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVO:

Reunir subsídios para orientação do diagnóstico e tratamento da hipertermia maligna.

DEFINIÇÃO

A HM é afecção hereditária e latente, caracterizada por resposta hipermetabólica aos anestésicos voláteis (halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano) e succinilcolina.

INCIDÊNCIA

Em geral, a HM incide a cada 50 mil anestésias realizadas em adultos e a cada 15 mil anestésias aplicadas a crianças ¹(D). A HM pode ocorrer em extremos de idade ²(C), mas estes episódios são raros.

A incidência é maior em crianças ^{1,3} **(D)**. A consangüinidade pode aumentar a densidade de susceptíveis em uma determinada população ^{4,5} **(C)**.

A HM relatada em todo o mundo afeta todos os grupos raciais ^{6,7} **(C)** **(D)**. A susceptibilidade ocorre igualmente em ambos os sexos, ainda que as crises sejam mais comuns em homens ⁹ **(C)**. A incidência de HM pode ser maior que a referida na literatura ¹⁰ **(C)**, visto que em muitos episódios o quadro clínico é discreto e cerca de 50% dos susceptíveis têm antecedentes de exposição a agentes desencadeantes, sem qualquer manifestação da doença ¹¹ **(C)**.

ETIOLOGIA

A HM foi definida como “herança autossômica dominante com penetrância reduzida e expressão variável” ¹² **(D)**. A HM está associada a diferentes mutações genéticas, a maioria localizadas no cromossoma 19, no gene para o receptor rianodina ¹³ **(D)** ¹⁴⁻²² **(C)**. Mutações em outros cromossomas também foram descritas: nos cromossomas 1 (gene da sub-unidade alfa-1 do receptor di-hidropiridina, Gene da Carnitina-Palmitoyl Transferase -CPTII), 5 (gene não identificado), 7 (gene da sub-unidade alfa2/delta do receptor di-hidropiridina), 3 (gene não identificado), 17 (gene do canal de sódio do músculo esquelético adulto) ^{23,24,25} **(C)** ^{26,27} **(D)**. Já foram descritas até o momento mais de 100 mutações no receptor rianodina ²⁸ **(D)**. Quando se realiza o estudo de todo o gene rianodina, é possível encontrar mutações em até 70% dos indivíduos suscetíveis à HM ²⁹ **(C)**, mas no restante das famílias de afetados não foi possível ainda discernir a alteração causal ³⁰ **(D)** ^{14,21} **(C)**. Existe questionamento sobre a consistência da associação da HM com algumas destas mutações ^{2,31} **(C)**. Dessa forma, em 2008, a seção de Genética do Grupo Europeu de Hipertermia Maligna aceitava 33 dessas mutações no receptor rianodina como efetivamente causadoras de HM, em decorrência da demonstração de alterações da dinâmica do cálcio intracelular *in vitro* ³² **(D)**.

FISIOPATOLOGIA

A HM é uma afecção farmacogenética cujo substrato é a liberação descontrolada de Ca⁺⁺ pelo retículo sarcoplasmático. Em condições normais, os níveis de Ca⁺⁺ no mioplasma são controlados pelo receptor rianodina do retículo sarcoplasmático, o receptor di-hidropiridina do túbulo transverso e pelo sistema Ca⁺⁺-adenosina trifosfatase (Ca⁺⁺-ATPase). Na crise de HM, o desarranjo da homeostase intracelular do Ca⁺⁺ desencadeia hiperatividade contrátil, hidrólise do ATP, hipertemia, aumento do consumo de O₂, produção de CO₂ e ácido lático, desacoplamento da fosforilação oxidativa, lise celular e extravasamento do conteúdo do citoplasma ²⁶ **(D)**.

QUADRO CLÍNICO

A expressão clínica da HM é variável, e compreende manifestações de alterações metabólicas, de lesão muscular e das complicações secundárias. As crises de HM são classificadas conforme sua apresentação clínica, segundo Ellis ³³ **(C)** e Ranklev-Twetman ³⁴ **(D)** (Quadro 1).

Esta condição é expressa por rigidez muscular, aumento do consumo de oxigênio e produção de CO₂, acidemia (respiratória e metabólica), hiperpotassemia, rabdomiólise e

Classificação das crises de Hipertermia Maligna	
Segundo Ellis <i>et al</i> (1990) ³⁸ (C)	Segundo Ranklev-Twetman (1990) ³⁴ (D)
<ul style="list-style-type: none"> Fulminante clássica: potencialmente fatal; múltiplas manifestações metabólicas e musculares 	<ul style="list-style-type: none"> Fulminante
<ul style="list-style-type: none"> Moderada: manifestações metabólicas e musculares sem a gravidade de forma fulminante 	<ul style="list-style-type: none"> Abortivas
<ul style="list-style-type: none"> Leve: discretas alterações metabólica, sem manifestações musculares 	
<ul style="list-style-type: none"> Rigidez de masseter com evidências de lesão muscular (elevação da creatino cinase sérica e miogloblinúria, por exemplo) 	<ul style="list-style-type: none"> Espasmo de masseter
<ul style="list-style-type: none"> Rigidez de masseter associada a alterações metabólicas (elevação da temperatura, arritmias cardíacas, por exemplo) 	
<ul style="list-style-type: none"> Rigidez de masseter isolada 	
<ul style="list-style-type: none"> Morte súbita ou parada cardíaca inexplicadas durante anestesia 	<ul style="list-style-type: none"> Atípicas
<ul style="list-style-type: none"> Outras: febre pós-operatória, rabdomiólise, insuficiência renal, antecedentes familiares suspeitos 	

miogloblinúria. A dessaturação da hemoglobina do sangue arterial pode ser identificada à oximetria de pulso. Entre os diversos fatores que potencialmente contribuem para a dessaturação persistente, encontram-se acidemia, hipercarbia e hipertermia, capazes de deslocar a curva da saturação da hemoglobina para a direita ³⁵ **(C)**. A hipercarbia, já detectada à capnografia, parece preceder as demais manifestações ³⁶ **(C)** (Quadro 2). Outros sinais também podem ter aparecimento precoce, como taquicardia e taquipnéia ³⁷ **(C)**.

Manifestações clínicas de crises de HM (adaptado de Krivosic-Horber) ⁴⁷ (D)	
INICIAIS	
<p>Clinicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Taquicardia Elevação progressiva do CO₂ exalado Taquipnéia Rigidez muscular localizada (incluindo rigidez de masseter) Cianose Arritmias Hipertermia Sudorese profusa 	<p>Laboratoriais</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipercapnia (acidose respiratória) Acidose metabólica Hiperlactacidemia Hiperpotassemia Dessaturação venosa Central
TARDIAS	
<ul style="list-style-type: none"> Febre acima de 40°C Cianose Má perfusão cutânea Instabilidade pressórica Rigidez muscular generalizada 	<ul style="list-style-type: none"> Miogloblinemia Elevação da creatinocinase plasmática Elevação da creatininemia Coagulação intravascular disseminada

A forma fulminante da HM é caracterizada por hipercapnia, rigidez muscular, hipertermias graves e rhabdomiólise ³⁸(D), mas situações como a cirurgia cardíaca sob circulação extracorpórea (CEC) com hipotermia podem atenuar a expressão clínica da HM. A hiperventilação pode mascarar o diagnóstico de HM ³⁹(C). Bloqueadores neuromusculares podem retardar o início das manifestações de uma crise de HM ⁴⁰(D).

Convém destacar que nem sempre hipertermia é manifestação inicial ou proeminente da HM. A rigidez muscular pode inexistir em 25% dos casos e a hipertermia ser registrada em apenas um terço deles ⁴¹(C) ⁴²(D).

A HM surge a qualquer momento durante a anestesia, tendo sido descrita a sua ocorrência até 3 horas após a interrupção da exposição ao agente desencadeante ^{43,44}(D). A crise de HM pode manifestar-se tardiamente, mesmo após a interrupção da administração do agente desencadeante ⁴²(D) ^{45,46}(C). Talvez a imobilidade determinada pela própria anestesia limite a liberação de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático. Ao acordar, aumenta a atividade muscular e, na presença de resíduos anestésicos, vêem-se potencializadas à liberação intracelular de cálcio e seus efeitos metabólicos ^{26,42}(D).

Todos os halogenados, incluindo os novos agentes como o sevoflurano e o desflurano, são capazes de desencadear HM em suínos ^{8,48}(D) e em humanos ⁴⁹⁻⁵⁴(C) ⁵⁵(B) ^{56,57}(D).

Tem-se a impressão de haver diferenças entre os halogenados com relação ao seu potencial para desencadear crises de HM (D). O halotano parece ser o agente de maior risco ⁸(D). A exposição ao isoflurano pode associar-se à crise de HM de início tardio ⁵⁸(C). Em estudo realizado em fibras musculares desnudas ⁵⁶(D), demonstrou-se que sevoflurano, isoflurano e halotano induzem liberação de Ca⁺⁺ do retículo sarcoplasmático, porém este efeito é menos intenso para o primeiro agente.

Sugere-se que o xenônio seja um agente anestésico seguro no que concerne HM ⁵⁹(D). Confirmam esta impressão os resultados de outros autores ⁶⁰(D) que estudaram nove porcos Pietrain diagnosticados como susceptíveis a HM, através de análise genética (mutação RYR1 Arg 615 Cis), anestesiados com xenônio a 70% em O₂ durante 2 horas sem manifestações clínicas. Depois de 30 minutos de eliminação do xenônio, os animais foram expostos a 1% de halotano e succinilcolina, todos eles desenvolvendo, em até 20 min, crises fatais de HM ⁶¹(D). Outros anestésicos considerados seguros na HM são Ketamina, Propofol, Procaína, Tetracaína, Lidocaína, Midazolam, Cloroprocaína, Benzodiazepinas, Anfentanil, Barbitúricos, Neurolépticos, Opióides e relaxantes musculares não despolarizantes ^{62,63}(D).

Com relação a outros agentes capazes de desencadear crises de HM, assinala-se um caso de coma diabético tratado com insulina, em preparação contendo como preservante o cresol ⁶¹(C). Nesta situação, o cresol foi apontado como provável agente provocador.

DOENÇAS ASSOCIADAS

Intensa rigidez de masseter, a ponto de dificultar a intubação traqueal, tem sido descrita por preceder muitos episódios de HM ⁶⁴(C), sendo que é a mais comum manifestação de HM, principalmente em crianças estrábicas ⁶⁵(C), com idade entre 8 e 12 anos ⁴⁴(D). Incide em cerca de 1% das anestésias com halotano ⁶⁶(C) ⁶⁷(B). Em 15%

destes pacientes, a creatino-fosfocinase (CPK) eleva-se a níveis compatíveis com HM. A susceptibilidade à HM, diagnosticada através de biópsia muscular, é encontrada em 50% dos casos de crianças ⁶⁸(C) e em 25% dos adultos ⁶⁹(C) com rigidez de masseter.

A HM é relacionada à síndrome de King-Denborough (baixa estatura e anormalidades músculo-esqueléticas)^{70,71}(C).

Tanto a HM como doença *Central Core* (*Central Core Disease*), miopatia hereditária dominante de gravidade leve a moderada, são doenças relacionadas à regulação do cálcio no músculo esquelético ^{26,29}(D). A associação da CCD com HM obriga a adoção dos cuidados para HM nos afetados ⁷²(C). Da mesma forma, familiares de portadores de CCD são suspeitos de susceptibilidade à HM ⁷³(C).

DIAGNÓSTICO

CRISE DE HM

Nas crises, o diagnóstico de HM é fundamentado no quadro clínico. Os exames complementares têm maior utilidade na avaliação das complicações e da resposta ao tratamento. A partir da opinião de *experts*, foram atribuídos pesos às diversas manifestações associadas à HM e assim elaborada uma escala de probabilidade de um evento corresponder a esta síndrome ⁷⁴(D) (Quadro 3). Considerando a ampla variabilidade das manifestações clínicas da HM e a diversidade de diagnósticos diferenciais, a aplicação desta escala tem valor relativo e não deve prevalecer sobre o julgamento clínico (D).

As manifestações clínicas e laboratoriais da HM são inespecíficas e ocorrem em incidência variável. Taquicardia, taquipnéia, hipercarbia, acidose respiratória, acidose metabólica, rigidez de masseter, rigidez muscular generalizada, mioglobínúria (rabdomiólise), arritmias, cianose, má perfusão cutânea, diaforese, elevação da temperatura, instabilidade hemodinâmica e sangramento (alterações da coagulação) confundem-se com diversas situações clínicas ⁷⁵(D).

Níveis inadequados de hipnose e analgesia ⁷⁶(C) e bacteremia peri-operatória ⁷⁷(C) são exemplos de condições que podem mimetizar a crise de HM.

A elevação da temperatura pode também resultar de sistemas de aquecimento mal ajustados ⁷⁸(C), tireotoxicose ⁷⁹(C), feocromocitoma, osteogênese imperfeita, infecção, reação pirogênica, lesão hipotalâmica, reação a drogas, como anfetaminas, inibidores da monoamino oxidase, atropina, glicopirrolato, cocaína, anfetamina, droperidol, metoclopramida, cetamina, síndrome neuroléptica maligna e interrupção do uso de levodopa ^{80,81}(C).

A capnografia tem grande valor no diagnóstico precoce da HM e na avaliação da resposta ao tratamento. Aumento da concentração de CO₂ no gás expirado (EtCO₂) acima de 5 mmHg merece investigação. De fato, elevações acentuadas do EtCO₂, da concentração de CO₂ no sangue venoso (PvCO₂), sangue arterial (PaCO₂) e diferença veno-arterial de CO₂ são observadas precocemente nos casos fulminantes, mas podem ser atenuadas por hiperventilação nas crises moderadas ⁸²(D) ^{36,83}(C).

Além da HM, diversas situações resultam em elevação da EtCO₂: aumento da produção de CO₂ (outras causas de hipermetabolismo e febre), hipoventilação (depressão respiratória por anestesia profunda em ventilação espontânea, disfunção do ventilador

Quadro 3

Estimativa da probabilidade de acerto do diagnóstico clínico de HM ⁷⁴ (D)		
Processo fisiopatológico	Indicadores	Pontos
Rigidez Muscular	Generalizada (exceto calafrio)	15 ou
	Espasmo de masseter após succinilcolina	15
Destruição Muscular	CPK > 20 000 UI com succinilcolina	15 ou
	CPK > 10 000 UI sem succinilcolina	15 ou
	Urina escura	10 ou
	Mioglobiúria > 60 mcg.L ⁻¹	5 ou
	Mioglobiemia > 170 mcg.L ⁻¹	5 ou
	Potassemia > 6 mEq.L ⁻¹	3
Acidose Respiratória	PETCO ₂ > 55 mmHg em ventilação controlada adequada	15 ou
	PETCO ₂ > 60 mmHg em ventilação espontânea	15 ou
	PaCO ₂ > 60 mmHg em ventilação controlada adequada	15 ou
	PaCO ₂ > 65 mmHg em ventilação espontânea	15 ou
	Hipercarbúria inapropriada	15 ou
	Taquipnéia inapropriada	10
Acidose Metabólica	BE arterial < -8 mEq.L ⁻¹	10
Acidemia	pH arterial < 7,25	10
Hipertermia	Elevação rápida e inapropriada da T	15 ou
	T > 38,8 °C (inapropriada)	10
Ritmo Cardíaco	Taquicardia sinusal (inapropriada)	3 ou
	Taquicardia ou fibrilação ventricular	3
Dantroleno e Acidose	Reversão rápida	5
Antecedente familiar	Em familiar de 1º grau	15
	Em familiar outro que não de 1º grau	5
Antecedente Familiar e pessoal	História familiar positiva para HM e outro indicador pessoal sugestivo em experiência anestésica prévia	10
Bioquímica Pré-operatória	CK elevada em repouso (em paciente com antecedente familiar de HM)	10

Não somar pontos de indicadores de um mesmo processo fisiopatológico. Considerar a pontuação máxima de cada processo

Pontuação	Probabilidade	Risco de HM
0	Quase impossível	1
3 a 9	Improvável	2
10 a 19	Algo menos que provável	3
20 a 34	Algo mais que provável	4
35 a 49	Bastante provável	5
50 ou +	Quase certo	6

ou válvulas unidirecionais, vazamentos ou obstrução no circuito de ventilação, balonete do tubo traqueal não insuflado, intubação endobrônquica acidental, broncoespasmo, secreções ou sangue obstruindo a árvore respiratória, edema pulmonar, redução da expansão pulmonar por diminuição da complacência pulmonar, coleções pleurais gasosas ou líquidas, aumento do tono muscular do abdome ou compressão por afastadores). Ao longo das intervenções laparoscópicas, a insuflação peritoneal com CO₂ também pode determinar esperada elevação progressiva da EtCO₂.

Destacam-se ainda aumentos da potassemia, creatininemia e distúrbios da homeostasia. Algumas crises de HM podem ser acompanhadas de elevação dos níveis de creatina-fosfocinase (CPK) acima de 20 000 UI/L (o pico é alcançado entre 12 e 24 horas do início da crise). Todavia, na maioria dos casos, os valores de CPK não excedem este limiar. O tratamento com dantrolene não parece afetar a elevação da CPK plasmática. Em cerca de 30% das crises de HM tratadas com dantrolene, os picos de CPK encontram-se dentro dos níveis associados à maioria dos procedimentos cirúrgicos. A succinilcolina está relacionada a valores mais expressivos de CPK. Quando ela não é usada, os níveis de CPK permanecem dentro do esperado para uma operação não complicada por HM, em 50% dos pacientes com HM ⁸⁴(C).

SUSCEPTIBILIDADE À HM

Sintomas

Manifestações como febre, cansaço muscular, câimbras ou fraqueza são demasiadamente inespecíficas para sugerir susceptibilidade (D).

Antecedentes pessoais e familiares

Assim, suspeita-se da susceptibilidade em razão de antecedentes (crise sugestiva de HM durante exposição a agentes desencadeantes) pessoais ou familiares de HM.

A ausência de crise de HM após exposições anteriores não exclui a susceptibilidade. Cerca de 50% dos casos diagnosticados haviam sido previamente expostos a agentes desencadeantes sem que se tivesse manifestado a HM ¹¹(C). Entre os fatores que possam ter atenuado a resposta aos agentes provocadores são lembrados: temperatura ambiente baixa ⁸⁵(D), barbitúricos, opióides, bloqueadores neuromusculares, a variabilidade da potência que tem os agentes para desencadear as crises ⁹(D), a penetrância genética também variável ¹⁸(C) da HM.

Creatina-fosfocinase (CPK) em repouso

A presença de CPK elevado em repouso, excluídos exercício extenuante ou trauma muscular, tem valor relativo apenas em familiares de casos susceptíveis ⁸⁶(C). Sem outra explicação, níveis elevados de CPK em repouso trazem a suspeita de miopatia ⁸⁷(C). Tais alterações são muito comuns e não justificam a dosagem de CPK plasmático na população geral (D). Há controvérsia na literatura sobre o valor do aumento idiopático de CPK, com um relato de 1997 referindo suscetibilidade à HM em 49% dos pacientes estudados ⁸⁷(C), e outro estudo de 2008 relatando apenas cerca de 5% de suscetíveis ⁸⁸(C).

Teste de contratura 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 familiares dos afetados. O padrão de herança autossômico dominante resulta em pelo menos 50% de probabilidade de positividade nos parentes diretos (pais, filhos e irmãos) de um indivíduo confirmado. Serão, portanto, estes pacientes acometidos de crises provavelmente associadas à HM (ver classificação das crises de HM no Quadro 1) e familiares diretos dos casos confirmados, os candidatos a confirmação diagnóstica através de testes de contração ao halotano e à cafeína em material obtido através de biópsia muscular⁸⁹(D).

Ainda que não se considere necessário aplicar rotineiramente TCHC em todos os portadores de distrofinopatias, considera-se sua realização naqueles vitimados por episódios semelhantes à HM e associados à anestesia⁹⁰(C).

O teste de contratura ao halotano-cafeína (CHCT: *caffeine halothane contracture test* no Protocolo Norte Americano, IVCT: *In Vitro Contracture Test* no Protocolo Europeu) é o padrão adotado internacionalmente para o diagnóstico de HM. Através da análise da resposta contrátil à exposição a concentrações crescentes de cafeína e halotano é possível discriminar susceptíveis e normais. Este método foi padronizado diferentemente na Europa⁹¹(D)⁹²(B) e na América do Norte^{93,94}(D).

Segundo o protocolo do Grupo Europeu⁹²(A),⁹⁵(D), a amostra satisfatória de biópsia muscular para o teste de contratura deve medir 15-25 mm no comprimento e de 2 - 3 mm na espessura; o músculo deve ser colocado imediatamente dentro de uma solução de Krebs-Ringer vaporizada com carbogênio (95% oxigênio e 5% gás carbônico). O tempo entre a biópsia e a conclusão dos testes não deve exceder 5 horas; os testes devem ser executados a 37 °C com o tecido em banho com solução de Krebs-Ringer e carbogênio. O músculo deve ser estimulado com impulsos elétricos com duração de 1 ms, a uma frequência de 0,2 Hz. Os testes incluem dois testes estáticos de cafeína e dois testes de halotano (estáticos ou dinâmicos, ou seja, com estiramento concomitante do músculo). Para os testes estáticos, a tensão do músculo deve ser aumentada gradualmente para produzir uma carga razoável (normalmente 2 g). Para o teste estático de cafeína, a concentração de cafeína deve ser aumentada na cuba de forma cumulativa, como segue: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0 e 32 mmol.L⁻¹. Cada concentração de cafeína deve ser administrada sucessivamente assim que for atingida a contratura máxima, induzida pelas concentrações anteriores de cafeína, ou após a exposição à cafeína durante 3 minutos se não ocorrer contratura. O músculo não é lavado com solução de Krebs entre as concentrações de cafeína. O resultado desse teste será relatado como limiar à cafeína, que é definido como a menor concentração de cafeína, que produz um aumento sustentado de pelo menos 0,2 g na tensão de base. O limiar de halotano é obtido utilizando as concentrações de halotano de 0,5; 1,0; 2,0; e 3,0% v/v. No IVCT do grupo europeu, um indivíduo é diagnosticado como HMS quando pelo menos um teste de halotano e um teste de cafeína são positivos, e HMN quando todos os testes são negativos; quando há positividade somente para o halotano ou somente para a cafeína, o indivíduo é rotulado como HME (equivoco), o que significa que do ponto de vista prático ele é tratado como suscetível, mas se espera que estudos moleculares permitam entender o motivo da resposta parcial. O IVCT, realizado conforme o protocolo europeu, tem 99% de sensibilidade e 94% de especificidade⁶³(D),⁹²(A).

No CHCT do grupo norte americano, um indivíduo é diagnosticado como HMS quando qualquer um dos testes de halotano ou de cafeína é positivo, e HMN quando ambos os testes são negativos. O CHCT, realizado conforme o protocolo norte-americano, tem 97% de sensibilidade e 78% de especificidade^{63,96} **(D)**. A tabela 4 traz outras diferenças adicionais entre os dois protocolos⁹⁷ **(A)**.

Tabela 4: Características diferenciais do protocolo do Grupo Norte americano hipertermia maligna (NAMHG) em relação ao protocolo do Grupo Europeu hipertermia maligna (EMHG) (Adaptado de Islander; Twetman, 1999)⁹⁷ **(A)**.

	Administração de Halotano	Administração de Cafeína	Feixes musculares em cada teste	Músculos aceitáveis	Crítérios diagnósticos
Protocolo NAMHG	Administração de único bolus de halotano a 3%	Administração incremental de cafeína a 0,5, 1, 2, 4, (8), 32 mM	Triplicata	Preferencialmente m. vasto; se não for possível, m. reto abdominal ou outros músculos	* Contratura halotano $\geq 0,7g$ ($\geq 0,5, < 0,7g$ equívoco) (antes HMS $> 0,2 - 0,7g$) * Contratura cafeína $\geq 0,3g$ ($\geq 0,2, < 0,3g$ equívoca) (anterior HMS $\geq 0,2g$)

HMS: suscetível à hipertermia maligna,

Evita-se realizar a biópsia com peso inferior a 20 kg em pacientes sob tratamento com dantrolene sódico ou bloqueadores de canais de Ca^{++} e nos três meses seguintes a uma crise de HM, quando ainda pode ser encontrada lesão muscular residual. Os locais preferenciais para biópsia são os músculos do vasto lateral da coxa e o reto abdominal. Os testes devem estar concluídos antes de 5 horas decorridas da biópsia, o que exige encaminhar os pacientes a serem estudados aos centros de biópsia.

O procedimento é realizado sob anestesia geral ou regional, desde que sejam evitados os agentes desencadeantes e haja dantrolene sódico imediatamente disponível. A combinação do bloqueio dos nervos femoral e fêmoro-cutâneo lateral (com lidocaína, clorprocaína, mepivacaína ou bupivacaína) associada à sedação com agentes seguros tem sido empregada com sucesso em adultos e crianças⁹⁸ **(C)**.

A biópsia muscular é a base do diagnóstico definitivo de HM. Ainda que a anestesia de pacientes com antecedentes não confirmados possa ser conduzida com segurança através da omissão de agentes desencadeantes e atenta monitorização, o TCHC é essencial para a definição do estado de saúde do afetado e seus familiares. O TCHC permite selecionar candidatos para investigação genética, abrindo caminho para ampliação do conhecimento sobre esta doença⁸⁹ **(D)**. Por outro lado, confirmada a susceptibilidade através do TCHC e identificada uma determinada mutação, a pesquisa do gene mutante poderá ser empregada no diagnóstico da susceptibilidade em familiares.

TRATAMENTO

O protocolo de tratamento da HM delineado abaixo é internacionalmente recomendado, baseado na interrupção da exposição a agentes desencadeantes, administração de medicação específica (dantrolene sódico) e medidas de suporte ou destinadas à prevenção de complicações associadas.

FASE AGUDA ⁹⁹⁻¹⁰¹(D)**Interrupção imediata da inalação de anestésicos voláteis e/ou succinilcolina**

A progressão das manifestações HM (formas abortivas) pode ser interrompida com a retirada do agente desencadeante.

Cancelamento da operação

Desde que possível, os procedimentos cirúrgicos devem ser adiados.

Hiperventilação com oxigênio puro

Não há necessidade de troca do circuito circular ou sistema de absorção de CO₂.

Dantrolene sódico

Injeções intravenosas de 2,5 mg/kg, repetidas até o completo controle das manifestações de HM. Ainda que doses maiores sejam eventualmente necessárias, o controle das crises de HM é obtido na maioria dos casos com dose total inferior a 10 mg/kg ^{102,103}(C). A análise de 117 casos mostrou que os 18 pacientes que receberam dose inicial de dantrolene igual ou superior a 6 mg/kg sobreviveram, enquanto 11 óbitos foram registrados entre os que receberam doses menores ¹⁰⁴(D).

A depressão máxima da contração muscular é obtida com níveis plasmáticos de 4,2 µd.mL⁻¹ ¹⁰⁵(C). Doses intravenosas de dantrolene de 1,4 e 1,6 mg.kg⁻¹ resultam em concentrações plasmáticas de 2,4 e 2,8 µd.mL⁻¹ e 93% e 95% da depressão máxima da contração. Daí ter sido estabelecido 2,5 mg.kg⁻¹ de dantrolene intravenoso como dose suficiente para obtenção de níveis plasmáticos adequados, isto é, acima de 3 µd.mL⁻¹ ¹⁰⁵(C).

O relaxante muscular dantrolene sódico é um derivado hidantoínico, administrado pelas vias oral ou intravenosa. O dantrolene é considerado um antitérmico inespecífico ⁶³(D). A formulação para uso intravenoso é apresentada em frascos-ampola de 70 mL, contendo 20 mg de dantrolene, 3 g de manitol e hidróxido de sódio suficientes para elevar o pH a 0,5 após diluição. O conteúdo de cada frasco-ampola deve ser diluído em 60 ml de água estéril (há dificuldade em diluir este agente em outras soluções).

Registram-se associadas ao dantrolene, arritmias cardíacas (ritmo de Wenckebach) ¹⁰⁵(C) e interação com verapamil e diltiazem ^{106,107}(D) resultando de parada cardíaca e bloqueio AV total ^{108,109}(D).

Entre outros efeitos colaterais do dantrolene, incluem-se náusea, vômitos, mal-estar, tonturas e irritação local devido ao elevado pH da solução ¹¹⁰(C). A hepatotoxicidade atribuída ao dantrolene atinge aproximadamente 1% dos pacientes ¹¹¹(C) e é observada naqueles submetidos a tratamento com dantrolene por via oral ⁴⁷(D). Não há relatos de insuficiência hepática causada por dantrolene ⁴⁷(D). A fraqueza muscular determinada pelo dantrolene pode ser intensa ¹¹¹(C) e contribui para depressão respiratória pós-operatória ¹¹²(C). No *post partum*, o dantrolene determina atonia uterina ¹¹³(C).

Controle da acidose metabólica

Bicarbonato de sódio intravenoso, conforme o bicarbonato sérico (em geral, 1 a 2 mEq/kg).

Resfriamento ativo

Lavagem gástrica, vesical, retal e cavidades (peritoneal ou torácica) eventualmente abertas com NaCl 0,9% gelado; colchão hipotérmico e aplicação de gelo na superfície corporal, até atingir a temperatura de 38°C, para evitar hipotermia.

Tratamento das arritmias cardíacas

Geralmente controladas com o tratamento da hiperpotassemia e acidemia. Procainamida (ampola de 5 mL, 100 mg.mL⁻¹ para uso intravenoso):

Adultos: ataque 10 a 15 mg/kg; manutenção 2 a 4 mg/min. Dose máxima: 50 mg/min;

Crianças: ataque 2 a 6 mg/kg; manutenção 20 a 80 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Dose máxima: 100 mg;

Neonatos: ataque 1,5 mg/kg, diluída em dextrose 10 mg.mL⁻¹ e infundida em 30 min.; manutenção 20 a 80 µg.kg⁻¹.min⁻¹.

Não usar bloqueadores de canais de Ca⁺⁺, cuja interação com dantrolene resulta em hiperpotassemia e colapso circulatório¹¹⁴(C) ¹⁰⁸(D).

Tratamento da hiperpotassemia

Elevação do pH com hiperventilação e/ou infusão de bicarbonato de sódio; Solução com insulina, 0,15 U/kg em glicose 50%, 1 ml/kg

Diurese

Manter diurese acima de 2 ml/kg/hora com hidratação e/ou diuréticos (manitol ou furosemida).

FASE TARDIA ¹⁰¹(D)**Observação**

Estudo em 1999 ¹¹⁵(C) descreveu recidiva de uma crise de HM aparentemente controlada há 18 horas. Assim, face ao risco de recidiva é conveniente observação em Unidade de Tratamento Intensivo durante pelo menos 24 horas.

Recomenda-se ainda pelo menos 24 horas de observação para os pacientes acometidos de rigidez de masseter. Estes casos beneficiam-se dos mesmos controles abaixo propostos para os casos de HM⁶⁹(C)

Dantrolene intravenoso

1 mg/kg a cada 6 horas, durante 48 horas.

Controles a cada 6 horas

Temperatura, gasometria arterial, níveis sanguíneos de creatino-fosfocinase (CPK), potássio e Ca^{++} , coagulograma, mioglobina sérica e urinária.

Orientação do paciente e familiares acerca da doença

Informações acerca da doença devem ser oferecidas verbalmente e por escrito. É imperioso estimular a transmissão do conhecimento sobre a doença entre os familiares dos afetados. Fazê-lo, seja a partir de um caso fatal, seja a partir de uma situação clínica controlada, representa expor paciente e familiares a uma crise adicional. Acrescentam-se à gravidade do problema e suas potenciais implicações as lacunas que persistem sobre diversos aspectos desta doença ¹¹⁶(D).

PREVENÇÃO

Cuidados específicos são exigidos na condução de anestésias em pacientes susceptíveis ou suspeitos de susceptibilidade à HM (D).

Quando possível, considerar-se **confirmação diagnóstica** dos casos suspeitos através de biópsia muscular. Identificado o susceptível, devem ser investigados seus familiares diretos.

Evitar exposição a agentes desencadeantes

Resíduos de anestésicos voláteis podem desencadear crise de HM: recomenda-se evitar circuito de ventilação previamente usado para administração de halogenados.

Monitorização da capnografia e da temperatura central.

As crises de HM nem sempre podem ser evitadas, mas a detecção precoce permitirá o tratamento adequado e melhores resultados ¹⁰³(C)¹⁰¹(D). Assim, termometria central e a capnografia estão indicados quando administrados agentes capazes de desencadear HM.

A capnografia é recurso de monitorização amplamente utilizado em diversas situações clínicas. Ao registrar os teores (concentração ou pressão parcial) de CO_2 inspirado e expirado, a capnografia reflete a qualidade do gás inspirado (presença ou ausência de reinalação), o metabolismo celular, a circulação sistêmica e pulmonar (transporte de CO_2 dos tecidos aos pulmões) e a ventilação pulmonar. Assim, a monitorização contínua do CO_2 nas vias aéreas proximais permite identificação rápida de processos patológicos agudos e crônicos, aumentando sobremaneira a segurança dos pacientes sob ventilação artificial ¹¹⁷(C). Visto que a elevação do CO_2 no gás exalado é indicador precoce do estado hipermetabólico que caracteriza a HM ⁸²(D) ³⁶(C), a análise do traçado capnográfico confirma o diagnóstico, orienta acerca da progressão da crise HM e da resposta ao tratamento ⁸³(C).

Uma vez que a anestesia interfere na termoregulação e as intervenções diagnósticas e cirúrgicas (salas cirúrgicas mantidas em atmosfera resfriadas, superfícies externas e cavidades expostas, lavagem e antisepsia da pele, irrigação, etc.) favoreçam o resfriamento, a termometria central contínua faz parte da monitorização básica do paciente anestesiado. Isto é particularmente significativo em crianças, idosos, doentes

graves ou mesmo adultos sem doença sistêmica associada, porém submetidos a procedimentos com duração superior a uma hora. Situações menos comuns, porém não menos graves, como a HM, estão associadas à hipertermia e, através da termometria, podem ser diagnosticadas.

Garantir disponibilidade imediata, na sala de operação, de tratamento específico: dantrolene sódico.

Observação em pós-anestésico durante pelo menos 3 horas.

Profilaxia com dantrolene

Há controvérsia sobre a natureza dos casos classificados como episódios de HM não associados a agentes desencadeantes ¹¹⁸⁻¹²⁰(C). Assim, dada a improbabilidade de episódios graves de HM sem prévia exposição a agentes desencadeantes e não ser o dantrolene isento de efeitos colaterais ¹¹⁰(C), não há hoje razão para sua administração profilática ¹²²(C).

A profilaxia é reservada para situações específicas, como procedimentos com mais de duas horas, que envolvam grande estresse fisiológico, ou pacientes com doença subjacente que não pode tolerar até mesmo um leve estado hipermetabólico (doença vascular cerebral ou coronária) ou uma leve mioglobínúria (insuficiência renal) ¹²²(D).

PROGNÓSTICO

Crises fulminantes, associadas a 60% de mortalidade, foram descritas em até 50% dos casos de HM ¹²³(C), entretanto muitos casos leves, com remissão espontânea, devem passar despercebidos. A difusão do conhecimento sobre HM e a disponibilidade de monitorização mais efetiva têm permitido diagnóstico precoce e rápida instituição de tratamento específico, tornando possível reduzir a mortalidade associada à HM ^{30,124}(D). A mortalidade de 162 episódios notificados de HM tratados com dantrolene sódico foi 11%, enquanto, no mesmo período, outros 761, cujo tratamento não incluiu este agente, tiveram mortalidade de 39,3% ¹⁰³(C).

REFERÊNCIAS

1. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000; 23:4-17.
2. Chamley D, Pollock NA, Stowell KM, Brown RL. Malignant hyperthermia in infancy and identification of novel RYR1 mutation. *Br J Anaesth* 2000; 84:500-4.
3. Rosenberg H, Fletcher JE. An update on the malignant hyperthermia syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:84-97.
4. Viteri M, Vielma de Lizarraga G – Ocho años de experiencia em el diagnóstico y manejo de pacientes susceptibles a hipertermia maligna en el Hospital "J M de Los Rios". *Rev Venezuel Anestesiol* 1999; 4:57-63.
5. Kossugue, P. M., Paim, J. F. O., Navarro, M. M., Silva, H. C. A., Pavanello, R. M. C. M., Gurgel-Gianeti, J., Zatz, M., Vainzof, M. Central core disease due to recessive mutations in RYR1 gene: Is it more common than described?. *Muscle & Nerve*, 2007;35:670 - 674,.

6. Bailey AG, Bloch EC. Malignant hyperthermia in a 3-month-old American Indian infant. *Anesth Analg* 1987; 66:1043-5.
7. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg* 1993; 77:297-304.
8. Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH, Izzo PA. Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology* 1993; 78:1138-44.
9. Littleford JA, Patel LR, Bose D, Cameron CB, McKillop C. Masseter muscle spasm in children: implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg* 1991; 72:151-60.
10. Harwood T, Nelson T. Massive postoperative rhabdomyolysis after uneventful surgery: A case report of subclinical malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1998; 88:265-8.
11. Halsall PJ, Cain PA, Ellis FR. Retrospective analysis of anaesthetics received by patients before susceptibility to malignant hyperpyrexia was recognized. *Br J Anaesth* 1979; 51:949-54.
12. Britt BA, Locher WG, Kalow W. Hereditary aspects of malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J* 1969; 16:89-98.
13. MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science* 1992; 256:789-94.
14. Fagerlund T, Ording H, Bendixen D, Berg K. Search for three known mutations in the RYR1 gene of 48 Danish families with malignant hyperthermia. *Clin Genet* 1994; 46:401-4.
15. Gillard EF, Otsu K, Fujii J, Duff C, de Leon S, Khanna VK, et al. Polymorphisms and deduced amino acid substitutions in the coding sequence of the ryanodine receptor (RYR1) gene in individuals with malignant hyperthermia. *Genomics* 1992; 13:1247-54.
16. Quane KA, Healy JM, Keating KE, Manning BM, Couch FJ, Palmucci LM, et al. Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nature Genet* 1993; 5:51-5.
17. Keating KE, Quane KA, Manning BM, Lehane M, Hartung E, Censier K, et al. Detection of a novel RYR1 mutation in four malignant hyperthermia pedigrees. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1855-8.
18. Levitt RC, Nouri N, Jedlicka AE, McKusick VA, Marks AR, Shutack JG, et al. Evidence for genetic heterogeneity in malignant hyperthermia susceptibility. *Genomics* 1991; 11:543-7.
19. Phillips MS, Khanna VK, De Leon S, Frodis W, Britt BA, MacLennan DH. The substitution of Arg for Gly2433 in the human skeletal muscle ryanodine receptor is associated with malignant hyperthermia. *Hum Mol Genet* 1994; 3:2181-6.
20. Quane KA, Keating KE, Manning BM, Healy JM, Monsieurs K, Heffron JJ, et al. Detection of a novel common mutation in the ryanodine receptor gene in malignant hyperthermia: implications for diagnosis and heterogeneity studies. *Hum Mol Genet* 1994; 3:471-6.
21. Steinfath M, Sigh S, Scholz J, Becker K, Lenzen C, Wappler F, et al. C1840T mutation in the human skeletal muscle ryanodine receptor gene: frequency in northern German families susceptible to malignant hyperthermia and the relationship to in vitro contracture response. *J Mol Med* 1995; 73:35-40.
22. Zhang Y, Chen HS, Khanna VK, De Leon S, Phillips MS, Schappert K, et al. A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nature Genet* 1993; 5:46-50.
23. Taggart RT, Smail D, Apolito C, Vladutiu GD. Novel mutations associated with carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Hum Mutat* 1999; 13:210-20.

24. Iles DE, Lehmann-Horn F, Scherer SW, Tsui LC, Olde Weghuis D, Suijkerbuijk RF, et al. Localization of the gene encoding the alpha 2/delta-subunits of the L-type voltage-dependent calcium channel to chromosome 7q and analysis of the segregation of flanking markers in malignant hyperthermia susceptible families. *Hum Mol Genet* 1994 ; 3:969-75.
25. Sudbrack R, Procaccio V, Klausnitzer M, Curran JL, Monsieurs K, Van Broeckhoven C, et al. Mapping of a further malignant hyperthermia susceptibility locus to chromosome 3q13.1. *Am J Hum Genet* 1995; 56:684-91.
26. Loke J, MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca²⁺ release channels. *Am J Med* 1998; 104:470-86.
27. Lunardi J. Genetic investigation of a rare disease: malignant hyperthermia. In: Teagazzin V, Pintore G, Vicenti E, eds. *Anestesia e malattie neuromuscolari*. Torino: Minerva Medica; 1998:140-3.
28. Mariz Vainzof, Patrícia M. Kossugue. Genética da Hipertermia Maligna e Miopatia Central Core. In Silva HCA, Tsanaclis AMC, Amaral JLG. *Hipertermia Maligna*. Rio de Janeiro: Atheneu. 2008.
29. Sambuughin N, Holley H, Muldoon S, Brandom BW, de Bantel AM, Tobin JR, Nelson TE, Goldfarb LG. Screening of the entire ryanodine receptor type 1 coding region for sequence variants associated with malignant hyperthermia susceptibility in the north american population. *Anesthesiology*. 2005;102:515-21.
30. Adnet PG, Gronert GA. Malignant hyperthermia: advances in diagnostics and management. *Curr Opin in Anaesth* 1999; 12:353-8.
31. Fortunato G, Berruti R, Brancadoro V, Fattore M, Salvatore F, Carsana A. Identification of a novel mutation in the ryanodine receptor gene (RYR1) in a malignant hyperthermia Italian family. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:149-52.
32. European Malignant Hyperthermia Group. Genetics in Malignant Hyperthermia: causative RYR1 Mutations. Disponível em: http://www.emhg.org/index.php?option=com_ryr1&Itemid=66.
33. Ellis FR, Halsall PJ, Christian AS. Clinical presentation of suspected malignant hyperthermia during anesthesia in 402 probands. *Anesthesia* 1990; 45:838-41.
34. Ranklev-Twetman E. Malignant hyperthermia: the clinical syndrome. *Acta Anaesthesiol Belg* 1990; 41:79-82.
35. Bacon AK. Pulse oximetry in malignant hyperthermia. *Anesth Intensive Care* 1989; 17:208-10.
36. Baundendistel L, Goudsouzian N, Cote' C, Strafford M. End-tidal CO₂ monitoring. Its use in the diagnosis and management of malignant hyperthermia. *Anesthesia* 1984; 39:1000-3.
37. Casanova A B, Viezzer R F, Dechen L S, Rigon T. Hipertermia maligna: relato de caso hipertermia malignant. *Rev Med Hosp Pompéia, Caxias do Sul*, 2004; 5(1): 9-23.
38. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN. In: Miller RD, ed. *Malignant hyperthermia, Anesthesia*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000: 1033-52.
39. Karan SM, Crowl F, Muldoon SM: Malignant hyperthermia masked by capnographic monitoring. *Anesth Analg* 1994; 78:590-2.
40. Gronert GA, Milde JH. Variations in onset of porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1981; 60:499-503.

41. Heiman-Patterson TD, Natter HM, Rosenberg HR, Fletcher JE, Tahmouh AJ. Malignant hyperthermia susceptibility in Xlinked muscle dystrophies. *Pediatr Neurol* 1986; 2:356-8.
42. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: Important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am* 1993; 77: 477-92.
43. Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology*. 2008;109:825-9
44. Rosemberg H. Malignant Hyperthermia. Refresher Course Lectures. 1990 ASA Annual Meeting. New Orleans; 1990. p. 245 (1-7).
45. Chalkiadis GA, Branch KG. Cardiac arrest after isoflurane anaesthesia in a patient with Duchenne's muscular dystrophy. *Anaesthesia* 1990; 45:22-5.
46. Rubiano R, Chang JL, Carroll J, Sonbolian N, Larson CE. Acute rhabdomyolysis following halothane anesthesia without succinylcholine. *Anesthesiology* 1987; 67: 856-7.
47. Krivosic-Horber R. Malignant hyperthermia. Treatment of the acute episode. *Acta Anaesthesiol Belg* 1990; 41:83-6.
48. Wedel DJ, Iazzo PA, Milde JH. Desflurane is a trigger of malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1991; 74:508-12.
49. Claussen D, Wuttig K, Freudenberg J, Claussen A. Malignant hyperthermia and sevoflurane – a case report. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32:641-4.
50. Ducart A, Adnet P, Renaud B, Riou B, Krivosic-Horber R. Malignant hyperthermia during sevoflurane administration. *Anesth Analg* 1995; 80:609-11.
51. Fu ES, Scharf JE, Mangar D, Miller WD. Malignant hyperthermia involving the administration of desflurane. *Can J Anaesth* 1996; 43:687-90.
52. Garrido S, Fraga M, Martin MJ, Belda J. Malignant hyperthermia during desfluranesuccinylcholine anesthesia for orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:1208-9.
53. Kinouchi K, Okawa M, Fukumitsu K, Tachibana K, Kitamura S, Taniguchi A. Two pediatric cases of malignant hyperthermia caused by sevoflurane. *Masui* 2001; 50:1232-5.
54. Maeda H, Iranami H, Hatano Y. Delayed recovery from muscle weakness due to malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:425-6.
55. Snoeck MM, Gielen MJ, Tangerman A, van Egmond J, Dirksen R. Contractures in skeletal muscle of malignant hyperthermia susceptible patients after in vitro exposure to sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:334-7.
56. Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology* 1999; 91:179-86.
57. Scholz J. Sevoflurane in pediatric anesthesia. Malignant hyperthermia. *Anaesthesist* 1998, 47:543-8.
58. Allen GC, Brubaker CL. Human malignant hyperthermia associated with desflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 86 :1328-31.
59. Baur CP, Marx T, Klingler W, Georgieff M, Lehmann-Horn F. Xenon and malignant hyperthermia susceptibility. In vitro results [abstract 304.11]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: FPE.

60. Froeba G, Marx T, Pazhur J, Baur C, Baeder S, Calzia E, et al. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1999; 91:1047-52.
61. Wappler F, Roewer N, Kochling A, Braune H, Reissinger T, Schulte am Esch J. Fulminant malignant hyperthermia associated with ketoacidotic diabetic coma. *Intensive Care Med* 1996 ; 22:809-12.
- 62- Rojas E. Terapia de Urgencia en Hipertermia Maligna. *Rev. Col Anest.* 25: 97, 1998
- 63- Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N and Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:21.
64. Rosenberg H. Trismus is not trivial. *Anesthesiology* 1987; 67:453-5.
65. Carroll JB. Increased incidence of masseter spasm in children with strabismus anesthetized with halothane and succinylcholine. *Anesthesiology* 1987: 67:559-61.
66. Christian AS, Ellis FR, Halsall PJ. Is there a relationship between masseteric muscle spasm and malignant hyperpyrexia? *Br J Anaesth* 1989; 62:540-4.
67. Lazzell VA, Carr AS, Lerman J, Burrows FA, Creighton RE. The incidence of masseter muscle rigidity after succinylcholine in infants and children. *Can J Anaesth* 1994; 41:475-9.
68. Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg* 1986; 65:161-4.
69. Allen GC, Rosenberg H. Malignant hyperthermia susceptibility in adult patients with masseter muscle rigidity. *Can J Anaesth* 1990; 37:31-5.
70. Kaplan AM, Bergeson PS, Gregg AS, Curless RG. Malignant hyperthermia associated with myopathy and normal muscle enzymes. *J Pediatr* 1977; 91:431-4.
71. McPherson EW, Taylor CA Jr. The King syndrome: Malignant hyperthermia, myopathy and multiple anomalies. *Am J Med Genet* 1981; 8:159-65.
72. Frank JP, Harati Y, Butler IJ, Nelson TE, Scott CI. Central core disease and malignant hyperthermia syndrome. *Ann Neurol* 1980; 7:11-7.
73. Islander G, Henriksson KG, Ranklev-Twetman E. Malignant hyperthermia susceptibility without central core disease (CCD) in a family where CCD is diagnosed. *Neuromuscul Disord* 1995; 5:125-7.
74. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994, 86:771-9.
75. Kaplan R. Malignant hyperthermia. Refresher Course Lectures. 1991 ASA Annual Meeting. San Francisco; 1991: 231 (1-7).
76. Haji-Michael PG, Hatch DL. Smith-Lemli-Opitz syndrome and malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1996; 83:200.
77. Strecker G, Adnet P, Forget AP, Krivosic-Horber R. Hyperthermie maligne et état infectieux d'origine appendiculaire: peut-on les différencier en cours d'intervention? *Ann Franc Anesth Reanim* 1997; 16:234-8.
78. Fraser JG. Iatrogenic benign hyperthermia in children. *Anesthesiology* 1978; 48:375.
79. Stevens JJ. A case of thyrotoxic crisis that mimicked malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1983; 59:263.

80. Gerbershagen MU, Ito WD, Wappler F, Fiege M, Schulte am Esch J. Malignant neuroleptic syndrome after haloperidol administration. *Anaesthesist* 2001; 50:329-32.
81. Hanel RA, Sandmann MC, Kranich M, De Bittencourt PR. Síndrome neuroléptica maligna. Relato de caso com recorrência associada ao uso de olanzapina. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56:833-7.
82. Baugarten RK, Reynolds WJ. Early detection of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1985; 63:123.
83. Ryan JF, Tedeschi LG. Sudden unexplained death in a patient with a family history of malignant hyperthermia. *J Clin Anesth* 1997; 9:66-8.
84. Antognini JF. Creatine kinase alterations after acute malignant hyperthermia episodes and common surgical procedures. *Anesth Analg* 1995; 81:1039-42.
85. Nelson TE. Porcine malignant hyperthermia: critical temperatures for in vivo and in vitro responses. *Anesthesiology* 1990; 73:449-54.
86. McPherson E, Taylor CA Jr. The genetics of malignant hyperthermia: evidence of heterogeneity. *Am J Med Genet* 1982; 11:273-85.
87. Weglinski MR, Wedel DJ, Engel AG. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg* 1997; 84:1038-41.
88. Malandrini A, Omico A, Gaudiano C, Gambelli S, Galli L, Bertì G, Tegazzin V, Dotti MT, Federico A, Sorrentino V. Muscle biopsy and in vitro contracture test in subjects with idiopathic HyperCKemia. *Anesthesiology* 2008; 109:625-8.
89. Hogan K. Prospects for the noninvasive presymptomatic diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic techniques. *Anesthesiol Clin North Am* 1994; 12:571-7.
90. Kleopa KA, Rosenberg H, Heiman-Patterson T. Malignant hyperthermia-like episode in becker muscular dystrophy. *Anesthesiology* 2000; 93:1535-7.
91. European Malignant Hyperpyrexia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 1984; 56:1267-9.
92. Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:955-66.
93. Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. *Anesth Analg* 1989; 69:511-5.
94. Nelson TE. Current diagnostic testing for Malignant Hyperthermia. *ASA Newsletter* 1997; 61:11-2.
95. The European Group protocol for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. http://www.emhg.org/index.php?option=com_remository&Itemid=94&func=fileinfo&id=10.
96. Allen GC, Larach MG, Kunselman AR. The sensitivity and specificity of the 7 caffeine-halothane contracture test: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. The North American Malignant Hyperthermia Registry of MHAUS. *Anesthesiology* 1998; 88 : 579-88.
97. Islander G and Twetman E,R. Comparison Between the European and North American Protocols for Diagnosis of Malignant Hyperthermia Susceptibility in Humans. *Anesth Analg* 1999;88:1155-1160.
98. Maccani RM, Wedel DJ, Melton A, Gronert GA. Femoral and lateral femoral cutaneous nerve block for muscle biopsies in children. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 223-7.

99. Krivosic-Horber R. Optimal treatment for malignant hyperthermia today. *Acta Anaesthesiol Belg* 1988; 39:255-9.
100. Ryan JF. Malignant Hyperthermia. In: Coté CJ, Ryan JF, Todres ID, Goudzouzian NG. *A practice of anesthesia for infants and children*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1993: 417-28.
101. Wedel DJ. Malignant Hyperthermia – Prevention and treatment. *ASA Newsletter* 1997; 61:13-5.
102. Cain AG, Bell AD. How much dantrolene? A case of fulminant malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 1989; 17:500-2.
103. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1982; 56:254-262.
104. Britt BA (ed) *Malignant Hyperthermia*. Martinus Nijhoff Publishing, Boston; 1987.
105. Flewellen EH, Nelson TE, Jones WP, Arens JF, Wagner DL. Dantrolene dose response in the awake man: implications for management of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1983; 59:275-80.
106. Durbin CG, Fisher NA, Lynch C. Cardiovascular effects in dogs of intravenous dantrolene alone and in the presence of verapamil. *Anesthesiology* 1983; 59: A227.
107. Roewer N, Rumberger E, Bode H, Schulte am Esch J. Electrophysiological and mechanical interactions of verapamil and dantrolene on isolated heart muscle. *Anesthesiology* 1985; 63:A274.
108. Saltzman LS, Kates RA, Corke BC, Norfleet EA, Heath KR. Hyperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in swine. *Anesth Analg* 1984; 63:473-8.
109. Williams CH, Dozier SE, Ilias WK, Fulfer RT, Zukaitis MG, Hoech GP Jr. Treatment of malignant hyperthermia with diltiazem. *Fed Proc* 1985; 44:1638-41.
110. Wedel DJ, Quinlan, JG, Iazzo PA. Clinical effects of intravenous administered dantrolene. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:241-6.
111. Shime J, Gare D, Andrews J, Britt B. Dantrolene in pregnancy: lack of adverse effects on the fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:831-4.
112. Watson CB, Reiersen N, Norfleet EA. Clinically significant muscle weakness induced by dantrolene sodium prophylaxis for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1986; 65:312-4.
113. Weingarten AE, Korsh JI, Neumann GG, Stern SB. Postpartum uterine atony after intravenous dantrolene. *Anesth Analg* 1987; 66:269-70.
114. Rubin AS, Zablocki AD. Hyperkalemia, verapamil and dantrolene. *Anesthesiology* 1987; 66:246-9.
115. Short JA, Cooper CM. Suspected recurrence of malignant hyperthermia after post-extubation shivering in the intensive care unit, 18 h after tonsillectomy. *Br J Anaesth* 1999; 82:945-7.
116. Mulrooney L. Counselling on malignant hyperthermia. *Anesthesia* 1988; 43:727-8.
117. Cote CJ, Liu LM, Szyfelbein SK, Firestone S, Goudsouzian NG, Welch JP, et al. Intraoperative events diagnosed by expired carbon dioxide monitoring in children. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33:315-20.
118. Fitzgibbons DC. Malignant hyperthermia following preoperative oral administration of dantrolene. *Anesthesiology* 1981; 54:73-5.

119. Grinberg R, Edelist G, Gordon A. Postoperative malignant hyperthermia episodes in patients who received "safe" anaesthetics. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30:273-6.
120. Ruhland G, Hinkle AJ. Malignant hyperthermia after oral and intravenous pretreatment with dantrolene in a patient susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1984; 60:159-60.
121. Mauritz W, Hackl W, Winkler M, Sporn P, Steinbereithner K. Anesthesia in malignant hyperthermia susceptible patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 1990; 41:87-94.
122. J. Camboulives. Preventive management of malignant hyperthermia susceptible patients. In: Aubert M, Borsarelli J, Kozak-Ribbens G, Khambatta H.J. Malignant Hyperthermias. International Congress, Marseille, France, January 31 - February 1, 1992. Bad Homburg; Englewood, N.J; Madrid: Normed-Verlag, 1993:67-77.
123. Neira V. Hipertermia maligna en Bogotá. *Rev Colomb Anesthesiol* 1993; 21:385-6.
124. Britt BA. Dantrolene. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31:61-75.