

## Hipertemia Maligna

*Sociedade Brasileira de Anestesiologia*

---

**Elaboração Final:** 22 de Julho de 2002

**Autoria:** Amaral JLG, Carvalho RB, Cunha LBP, Batti MAS,  
Issy AM, Habib AK, 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 condutas 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.*

## **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<sup>1</sup>(D). A HM pode ocorrer em extremos de idade<sup>2</sup>(C), mas estes episódios são raros.

A incidência é maior em crianças<sup>1,3</sup>(D). A consangüinidade pode aumentar a densidade de susceptíveis em uma determinada população<sup>4</sup>(C).

A HM relatada em todo o mundo afeta todos os grupos raciais<sup>5,6</sup>(C)<sup>7</sup>(D). A susceptibilidade ocorre igualmente em ambos os sexos, ainda que as crises sejam mais comuns em homens<sup>8</sup>(C). A incidência de HM pode ser maior que a referida na literatura<sup>9</sup>(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<sup>10</sup>(C).

## ETIOLOGIA

A HM foi definida como “herança autossômica dominante com penetrância reduzida e expressão variável”<sup>11</sup>(D). A HM está associada a diferentes mutações genéticas, a maioria localizadas no cromossoma 19, no gene para o receptor rianodina<sup>12</sup>(D)<sup>13-21</sup>(C). Mutações em outros cromossomas também foram descritas: nos cromossomas 1 (gene da sub-unidade alfa-1 do receptor di-hidropiridina), 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)<sup>22,23</sup>(C)<sup>24,25</sup>(D). Em 2000, uma publicação referiu 22 mutações identificadas no receptor rianodina<sup>26</sup>(D). Existe questionamento sobre a consistência da associação da HM com algumas destas mutações<sup>2,27</sup>(C). Na maioria das famílias de afetados não foi possível ainda discernir a alteração causal<sup>28</sup>(D)<sup>13,20</sup>(C).

## 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  $O_2$ , produção de  $CO_2$  e ácido lático, desacoplamento

da fosforilação oxidativa, lise celular e extravasamento do conteúdo do citoplasma<sup>24</sup>(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<sup>29</sup>(C) e Ranklev-Twetman<sup>30</sup>(D) (Quadro 1).

Esta condição é expressa por rigidez muscular, aumento do consumo de oxigênio e

Quadro 1

Classificação das crises de Hipertermia Maligna	
Segundo Ellis <i>et al</i> (1990) <sup>29</sup> (C)	Segundo Ranklev-Twetman (1990) <sup>30</sup> (D)
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Fulminante clássica:</b> potencialmente fatal; múltiplas manifestações metabólicas e musculares.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fulminante</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Moderada:</b> manifestações metabólicas e musculares sem a gravidade da forma fulminante.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Abortivas</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Leve:</b> discretas alterações metabólicas, sem manifestações musculares.</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rigidez de masseter com evidências de lesão muscular (elevação da creatino cinase sérica e mioglobínúria, por exemplo).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Espasmo de masseter</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rigidez de masseter associada a alterações metabólicas (elevação da temperatura, arritmias cardíacas, por exemplo).</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rigidez de masseter isolada.</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Morte súbita ou parada cardíaca inexplicadas durante anestesia.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atípicas</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Outras:</b> febre pós-operatória, rabdomiólise, insuficiência renal, antecedentes familiares suspeitos.</li></ul>	

produção de CO<sub>2</sub>, acidemia (respiratória e metabólica), taquicardia, taquipnéia, hiperpotassemia, rabdomiólise e mioglobínúria. 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, hipercarbica e hipertermia, capazes de deslocar a curva da saturação da hemoglobina para a direita<sup>31</sup>(C). A hipercarbica, já detectada à capnografia, parece preceder as demais manifestações<sup>32</sup>(C) (Quadro 2).

hipotermia podem atenuar a expressão clínica da HM. A hiperventilação pode mascarar o diagnóstico de HM<sup>34</sup>(C). Bloqueadores neuromusculares podem retardar o início das manifestações de uma crise de HM<sup>35</sup>(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<sup>36</sup>(C) <sup>37</sup>(D).

Quadro 2

Manifestações clínicas de crises de HM (adaptado de Krivosic-Horber) <sup>41</sup> (D)	
INICIAIS	
<b>Clínicas</b> Taquicardia Elevação progressiva do CO <sub>2</sub> exalado Taquipneia Rigidez muscular localizada (incluindo rigidez de masseter) Cianose Arritmias Hipertermia Sudorese profusa	<b>Laboratoriais</b> Hipercapnia (acidose respiratória) Acidose metabólica Hiperlactidemia Hiperpotassemia  Dessaturação venosa central
TARDIAS	
Febre acima de 40 °C Cianose Má perfusão cutânea Instabilidade pressórica Rigidez muscular generalizada	<b>Mioglobinemias</b> Elevação da creatinocinase plasmática Elevação da creatinemia Coagulação intravascular disseminada

A forma fulminante da HM é caracterizada por hipercapnia, rigidez muscular, hipertermias graves e rabdomiólise<sup>33</sup>(D), mas situações como a cirurgia cardíaca sob circulação extracorpórea (CEC) com

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<sup>38</sup>(D). A crise de HM pode manifestar-se tardiamente, mesmo após a

interrupção da administração do agente desencadeante<sup>37(D)</sup><sup>39,40(C)</sup>. 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, vêm-se potencializadas à liberação intracelular de cálcio e seus efeitos metabólicos<sup>24,37(D)</sup>.

Todos os halogenados, incluindo os novos agentes como o sevoflurano e o desflurano, são capazes de desencadear HM em suínos<sup>7,42(D)</sup> e em humanos<sup>43-48(C)</sup> <sup>49(B)</sup> <sup>50,51(D)</sup>.

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<sup>7(D)</sup>. A exposição ao isoflurano pode associar-se à crise de HM de início tardio<sup>52(C)</sup>. Em estudo realizado em fibras musculares desnudas<sup>50(D)</sup>, 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<sup>53(D)</sup>. Confirmam esta impressão os resultados de outros autores<sup>54(D)</sup> que estudaram nove porcos Pietrain dignosticados como susceptíveis a HM, através de análise genética (mutação RYR1 Arg 615 Cis), anestesiados com xenônio a 70% em  $O_2$  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<sup>55(D)</sup>.

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<sup>55(C)</sup>. 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<sup>56(C)</sup>, sendo que é a mais comum manifestação de HM, principalmente em crianças estrábicas<sup>57(C)</sup>, com idade entre 8 e 12 anos<sup>38(D)</sup>. Incide em cerca de 1% das anestésias com halotano<sup>58(C)</sup> <sup>59(B)</sup>. 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<sup>60(C)</sup> e em 25% dos adultos<sup>61(C)</sup> com rigidez de masseter.

A HM é relacionada à síndrome de King-Denborough (baixa estatura e anormalidades músculo-esqueléticas)<sup>62,63(C)</sup>.

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<sup>24,26(D)</sup>. A associação da CCD com HM obriga a adoção dos cuidados para HM nos afetados<sup>64(C)</sup>. Da mesma forma, familiares de portadores de CCD são suspeitos de susceptibilidade à HM<sup>65(C)</sup>.

## 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<sup>66</sup>(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<sup>67</sup>(D).

Níveis inadequados de hipnose e analgesia<sup>68</sup>(C) e bacteremia peri-operatória<sup>69</sup>(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<sup>70</sup>(C), tireotoxicose<sup>71</sup>(C), feocromocitoma, osteogênese imperfecta, infecção, reação pirogênica, lesão hipotalâmica, reação a drogas, como anfetaminas, inibidores da monoaminoxidase, atropina, glicopirrolato, cocaína, anfetamina, droperidol, metoclopramida, cetamina, síndrome neuroléptica maligna e interrupção do uso de levodopa<sup>72,73</sup>(C).

A capnografia tem grande valor no diagnóstico precoce da HM e na avaliação da resposta

ao tratamento. Aumento da concentração de CO<sub>2</sub> no gás expirado (EtCO<sub>2</sub>) acima de 5 mmHg merece investigação. De fato, elevações acentuadas do EtCO<sub>2</sub>, da concentração de CO<sub>2</sub> no sangue venoso (PvCO<sub>2</sub>), sangue arterial (PaCO<sub>2</sub>) e diferença veno-arterial de CO<sub>2</sub> são observadas precocemente nos casos fulminantes, mas podem ser atenuadas por hiperventilação nas crises moderadas<sup>74</sup>(D)<sup>32,75</sup>(C).

Além da HM, diversas situações resultam em elevação da EtCO<sub>2</sub>: aumento da produção de CO<sub>2</sub> (outras causas de hipermetabolismo e febre), hipoventilação (depressão respiratória por anestesia profunda em ventilação espontânea, disfunção do ventilador 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 CO<sub>2</sub> também pode determinar esperada elevação progressiva da EtCO<sub>2</sub>.

Destacam-se ainda aumentos da potassemia, creatininemia e distúrbios da homeostasia. Algumas crises de HM podem ser acompanhadas de elevação dos níveis de creatina-fosfoquinase (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 a

## Quadro 3

Estimativa da probabilidade de acerto do diagnóstico clínico de HM <sup>66</sup> (D)		
Processo fisiopatológico	Indicadores	Pontos
Rigidez Muscular	Generalizada (exceto calafrio) Espasmo de masseter após succinilcolina	15 ou 15
Destruição Muscular	CPK > 20 000 UI com succinilcolina CPK > 10 000 UI sem succinilcolina Urina escura Mioglobinúria > 60 mcg.L <sup>-1</sup> Mioglobinemia > 170 mcg.L <sup>-1</sup> Potassemia > 6 mEq.L <sup>-1</sup>	15 ou 15 ou 10 ou 5 ou 5 ou 3
Acidose Respiratória	PETCO <sub>2</sub> > 55 mmHg em ventilação controlada adequada PETCO <sub>2</sub> > 60 mmHg em ventilação espontânea PaCO <sub>2</sub> > 60 mmHg em ventilação controlada adequada PaCO <sub>2</sub> > 65 mmHg em ventilação espontânea Hiper carbia inapropriada Taquipnéia inapropriada	15 ou 15 ou 15 ou 15 ou 15 ou 10
Acidose Metabólica	BE arterial < -8 mEq.L <sup>-1</sup>	10
Acidemia	pH arterial < 7,25	10
Hipertermia	Elevação rápida e inapropriada da T T > 38,8 °C (inapropriada)	15 ou 10
Ritmo Cardíaco	Taquicardia sinusal (inapropriada) Taquicardia ou fibrilação ventricular	3 ou 3
Dantrolene e Acidose	Reversão rápida	5
Antecedente familiar	Em familiar de 1º grau Em familiar outro que não de 1º grau	15 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

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<sup>76</sup>(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<sup>10</sup>(C). Entre os fatores que possam ter atenuado a resposta aos agentes provocadores são lembrados:

temperatura ambiente baixa<sup>77</sup>(D), barbitúricos, opióides, bloqueadores neuromusculares, a variabilidade da potência que tem os agentes para desencadear as crises<sup>7</sup>(D), a penetrância genética também variável<sup>17</sup>(C) da HM.

#### Creatino cinase (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<sup>78</sup>(C). Sem outra explicação, níveis elevados de CPK em repouso trazem a suspeita de miopatia<sup>79</sup>(C). Tais alterações são muito comuns e não justificam a dosagem de CPK plasmático na população geral(D).

#### Teste de Contração à exposição ao Halotano-Cafeína

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 muscular<sup>80</sup>(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 anestesia<sup>81</sup>(C).

O teste de contração ao halotano-cafeína (CHCT: *caffeine halothane contracture test*) 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 Europa<sup>82</sup>(D)<sup>83</sup>(B) e na América do Norte<sup>84,85</sup>(D).

Segundo o protocolo norte-americano, o TCHC consiste em avaliar a resposta contrátil de fascículos musculares (fascículos com 2 mm de diâmetro e 2,5 cm de comprimento, cerca de 2 a 3 g de tecido, dissecados com mínimo trauma) submetidos a tensão de repouso de 2 g e expostos a concentrações crescentes de halotano (1% a 3%) e cafeína (0,125 a 16 mM). O material é imerso em solução de Krebs-Ringer equilibrada com O<sub>2</sub> 95% e CO<sub>2</sub> 5%, mantida a 37 °C durante o teste. Uma resposta contrátil superior a 0,5-0,7 g quando o halotano a 3% é borbulhado no banho, ou acima de 0,2-0,3 g após a adição de 2 mm de cafeína indica positividade. A prévia estimulação supramáxima garante a viabilidade do material biopsiado. O TCHC,

realizado conforme o protocolo norte-americano, tem 97% de sensibilidade e 78% de especificidade<sup>86</sup>(B).

Evita-se realizar a biópsia com peso inferior a 20 kg em pacientes sob tratamento com dantrolene sódico ou bloqueadores de canais de Ca<sup>++</sup> 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 crianças<sup>87</sup>(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 doença<sup>80</sup>(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 (dantroleno sódico) e medidas de suporte ou destinadas à prevenção de complicações associadas.

### FASE AGUDA<sup>88-90</sup>(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 CO<sub>2</sub>.

**Dantroleno 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<sup>91,92</sup>(C). A análise de 117 casos mostrou que os 18 pacientes que receberam dose inicial de dantroleno igual ou superior a 6 mg/kg sobreviveram, enquanto 11 óbitos foram registrados entre os que receberam doses menores<sup>93</sup>(D).

A depressão máxima da contração muscular é obtida com níveis plasmáticos de 4,2  $\mu\text{d.mL}^{-1}$  <sup>94</sup>(C). Doses intravenosas de dantrolene de 1,4 e 1,6 mg.kg<sup>-1</sup> resultam em concentrações plasmáticas de 2,4 e 2,8  $\mu\text{d.mL}^{-1}$  e 93% e 95% da depressão máxima da contração. Daí ter sido estabelecido 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> de dantrolene intravenoso como dose suficiente para obtenção de níveis plasmáticos adequados, isto é, acima de 3  $\mu\text{d.mL}^{-1}$  <sup>94</sup>(C).

O relaxante muscular dantrolene sódico é um derivado hidantoínico, administrado pelas vias oral ou intravenosa. 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)<sup>94</sup>(C) e interação com verapamil e diltiazem<sup>95,96</sup>(D) resultando de parada cardíaca e bloqueio AV total<sup>97,98</sup>(D).

Entre outros efeitos colaterais do dantrolene, incluem-se náusea, vômitos, mal-estar, tonturas e irritação local devido ao elevado pH da solução<sup>99</sup>(C). A hepatotoxicidade atribuída ao dantrolene atinge aproximadamente 1% dos pacientes<sup>100</sup>(C) e é observada naqueles submetidos a tratamento com dantrolene por via oral<sup>41</sup>(D). Não há relatos de insuficiência hepática causada por dantrolene<sup>41</sup>(D). A fraqueza muscular determinada pelo dantrolene pode ser intensa<sup>100</sup>(C) e contribui para depressão respiratória pós-operatória<sup>101</sup>(C). No *post partum*, o dantrolene determina atonia uterina<sup>102</sup>(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<sup>-1</sup> para uso intravenoso):

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

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

Neonatos: ataque 1,5 mg/kg, diluída em SG5% 10 mg.mL<sup>-1</sup> e infundida em 30 min.; manutenção 20 a 80 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

Não usar bloqueadores de canais de Ca<sup>++</sup>, cuja interação com dantrolene resulta em hiperpotassemia e colapso circulatório<sup>103(C)</sup> <sup>97(D)</sup>.

## 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<sup>90(D)</sup>

## Observação

Estudo em 1999<sup>104(C)</sup> 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 HM<sup>61(C)</sup>.

## 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<sup>++</sup>, 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<sup>105</sup>(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<sup>92</sup>(C)<sup>90</sup>(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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> dos tecidos aos pulmões) e a ventilação pulmonar. Assim, a monitorização contínua do CO<sub>2</sub> nas vias aéreas proximais permite identificação rápida de processos patológicos agudos e crônicos, aumentando sobremaneira a segurança dos pacientes sob ventilação artificial<sup>106</sup>(C). Visto que a elevação do CO<sub>2</sub> no gás exalado é indicador precoce do estado hipermetabólico que caracteriza a HM<sup>74</sup>(D)<sup>32</sup>(C), a análise do traçado do capnográfico, confirma o diagnóstico, orienta acerca da progressão da crise HM e da resposta ao tratamento<sup>75</sup>(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 continua 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<sup>107-109</sup>(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<sup>99</sup>(C), não há hoje razão para sua administração profilática<sup>110</sup>(C).

### PROGNÓSTICO

Crises fulminantes, associadas a 60% de mortalidade, foram descritas em até 50%

dos casos de HM<sup>111</sup>(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<sup>28,112</sup>(D). A mortalidade de 162 episódios notificados de HM tratados com dantroleno sódico foi 11%, enquanto, no mesmo período, outros 761, cujo tratamento não incluiu este agente, tiveram mortalidade de 39,3%<sup>92</sup>(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. Bailey AG, Bloch EC. Malignant hyperthermia in a 3-month-old American Indian infant. *Anesth Analg* 1987; 66:1043-5.
6. Strazis KP, Fox AW. Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg* 1993, 77:297-304.
7. Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH, Iazzo PA. Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology* 1993; 78:1138-44.
8. 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.
9. Harwood T, Nelson T. Massive postoperative rhabdomyolysis after uneventful surgery : A case report of subclinical malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1998; 88:265-8.
10. 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.
11. Britt BA, Locher WG, Kalow W. Hereditary aspects of malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J* 1969; 16:89-98.
12. MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science* 1992; 256:789-94.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Levitt RC, Nouri N, Jedlicka AE, McKusick V A, Marks AR, Shutack JG, et al. Evidence for genetic heterogeneity in malignant hyperthermia susceptibility. *Genomics* 1991; 11:543-7.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Steinfath M, Sigh S, Scholz J, Becker K, Lenzen C, Wappler F, et al. C1840-T 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. Loke J, MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca<sup>2+</sup> release channels. *Am J Med* 1998; 104:470-86.
  25. Lunardi J. Genetic investigation of a rare disease: malignant hyperthermia. In: Teagazzin V, Pintore G, Vicenti E, eds. *Anesthesia e malattie neuromuscolari*. Torino: Minerva Medica; 1998. p.140-3.
  26. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ. Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2000; 15:410-7.
  27. 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.
  28. Adnet PG, Gronert GA. Malignant hyperthermia: advances in diagnostics and management. *Curr Opin in Anaesth* 1999; 12:353-8.



29. Ellis FR, Halsall PJ, Christian AS. Clinical presentation of suspected malignant hyperthermia during anesthesia in 402 probands. *Anesthesia* 1990; 45:838-41.
30. Ranklev-Twetman E. Malignant hyperthermia: the clinical syndrome. *Acta Anaesthesiol Belg* 1990; 41:79-82.
31. Bacon AK. Pulse oximetry in malignant hyperthermia. *Anesth Intensive Care* 1989; 17:208-10.
32. Baundendistel L, Goudsouzian N, Cote' C, Strafford M. End-tidal CO<sub>2</sub> monitoring. Its use in the diagnosis and management of malignant hyperthermia. *Anesthesia* 1984; 39:1000-3.
33. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN. In: Miller RD, ed. *Malignant hyperthermia, Anesthesia*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1033-52.
34. Karan SM, Crowl F, Muldoon SM: Malignant hyperthermia masked by capnographic monitoring. *Anesth Analg* 1994; 78:590-2.
35. Gronert GA, Milde JH. Variations in onset of porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1981; 60:499-503.
36. Heiman-Patterson TD, Natter HM, Rosenberg HR, Fletcher JE, Tahmoush AJ. Malignant hyperthermia susceptibility in X-linked muscle dystrophies. *Pediatr Neurol* 1986; 2:356-8.
37. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: Important issues for the medical consultant. *Med Clin North Am* 1993; 77: 477-92.
38. Rosenberg H. Malignant Hyperthermia. Refresher Course Lectures. 1990 ASA Annual Meeting. New Orleans; 1990. p. 245 (1-7).
39. Chalkiadis GA, Branch KG. Cardiac arrest after isoflurane anaesthesia in a patient with Duchenne's muscular dystrophy. *Anaesthesia* 1990; 45:22-5.
40. Rubiano R, Chang JL, Carroll J, Sonbolian N, Larson CE. Acute rhabdomyolysis following halothane anesthesia without succinylcholine. *Anesthesiology* 1987; 67: 856-7.
41. Krivosic-Horber R. Malignant hyperthermia. Treatment of the acute episode. *Acta Anaesthesiol Belg* 1990; 41:83-6.
42. Wedel DJ, Iaizzo PA, Milde JH. Desflurane is a trigger of malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1991; 74:508-12.
43. Claussen D, Wuttig K, Freudenberg J, Claussen A. Malignant hyperthermia and sevoflurane – a case report. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32:641-4.
44. Ducart A, Adnet P, Renaud B, Riou B, Krivosic-Horber R. Malignant hyperthermia during sevoflurane administration. *Anesth Analg* 1995; 80:609-11.
45. Fu ES, Scharf JE, Mangar D, Miller WD. Malignant hyperthermia involving the administration of desflurane. *Can J Anaesth* 1996; 43:687-90.

46. Garrido S, Fraga M, Martin MJ, Belda J. Malignant hyperthermia during desflurane-succinylcholine anesthesia for orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:1208-9.
47. 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.
48. Maeda H, Iranami H, Hatano Y. Delayed recovery from muscle weakness due to malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87:425-6.
49. 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.
50. Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca<sup>2+</sup> release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology* 1999; 91:179-86.
51. Scholz J. Sevoflurane in pediatric anesthesia. Malignant hyperthermia. *Anaesthesist* 1998, 47:S43-8.
52. Allen GC, Brubaker CL. Human malignant hyperthermia associated with desflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 86 :1328-31.
53. 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: FP-E.
54. 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.
55. 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.
56. Rosenberg H. Trismus is not trivial. *Anesthesiology* 1987; 67:453-5.
57. Carroll JB. Increased incidence of masseter spasm in children with strabismus anesthetized with halothane and succinylcholine. *Anesthesiology* 1987: 67:559-61.
58. Christian AS, Ellis FR, Halsall PJ. Is there a relationship between masseteric muscle spasm and malignant hyperpyrexia? *Br J Anaesth* 1989; 62:540-4.(C)
59. 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.
60. Rosenberg H, Fletcher JE. Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg* 1986; 65:161-4.

61. Allen GC, Rosenberg H. Malignant hyperthermia susceptibility in adult patients with masseter muscle rigidity. *Can J Anaesth* 1990; 37:31-5.
62. Kaplan AM, Bergeson PS, Gregg AS, Curless RG. Malignant hyperthermia associated with myopathy and normal muscle enzymes. *J Pediatr* 1977; 91:431-4.
63. McPherson EW, Taylor CA Jr. The King syndrome: Malignant hyperthermia, myopathy and multiple anomalies. *Am J Med Genet* 1981; 8:159-65.
64. Frank JP, Harati Y, Butler IJ, Nelson TE, Scott CI. Central core disease and malignant hyperthermia syndrome. *Ann Neurol* 1980; 7:11-7.
65. 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.
66. 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.
67. Kaplan R. Malignant hyperthermia. Refresher Course Lectures. 1991 ASA Annual Meeting. San Francisco; 1991. p. 231 (1-7).
68. Haji-Michael PG, Hatch DL. Smith-Lemli-Opitz syndrome and malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1996; 83:200.
69. 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.
70. Fraser JG. Iatrogenic benign hyperthermia in children. *Anesthesiology* 1978; 48:375.
71. Stevens JJ. A case of thyrotoxic crisis that mimicked malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1983; 59:263.
72. Gerbershagen MU, Ito WD, Wappler F, Fiege M, Schulte am Esch J. Malignant neuroleptic syndrome after haloperidol administration. *Anaesthesist* 2001; 50:329-32.
73. 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.
74. Baugarten RK, Reynolds WJ. Early detection of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1985; 63:123.
75. Ryan JF, Tedeschi LG. Sudden unexplained death in a patient with a family history of malignant hyperthermia. *J Clin Anesth* 1997; 9:66-8.
76. Antognini JF. Creatine kinase alterations after acute malignant hyperthermia episodes and common surgical procedures. *Anesth Analg* 1995; 81:1039-42.
77. Nelson TE. Porcine malignant hyperthermia: critical temperatures for in vivo and in vitro responses. *Anesthesiology* 1990; 73:449-54.

78. McPherson E, Taylor CA Jr. The genetics of malignant hyperthermia: evidence of heterogeneity. *Am J Med Genet* 1982; 11:273-85.
79. Weglinski MR, Wedel DJ, Engel AG. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg* 1997; 84:1038-41.
80. Hogan K. Prospects for the noninvasive presymptomatic diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular genetic techniques. *Anesthesiol Clin North Am* 1994; 12:571-7.
81. Kleopa KA, Rosenberg H, Heiman-Patterson T. Malignant hyperthermia-like episode in becker muscular dystrophy. *Anesthesiology* 2000; 93:1535-7.
82. European Malignant Hyperpyrexia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 1984; 56:1267-9.
83. 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.
84. Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. *Anesth Analg* 1989; 69:511-5.
85. Nelson TE. Current diagnostic testing for Malignant Hyperthermia. *ASA Newsletter* 1997; 61:11-2.
86. Allen GC, Larach MG, Kunselman AR. The sensitivity and specificity of the 7caffeine-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.
87. 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.
88. Krivosic-Horber R. Optimal treatment for malignant hyperthermia today. *Acta Anaesthesiol Belg* 1988; 39:255-9.
89. Ryan JF. Malignant Hyperthermia. In: Coté CJ, Ryan JF, Todres ID, Goudzouzian NG. *A practice of anesthesia for infants and children*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1993. p. 417-28.
90. Wedel DJ. Malignant Hyperthermia – Prevention and treatment. *ASA Newsletter* 1997; 61:13-5.
91. Cain AG, Bell AD. How much dantrolene? A case of fulminant malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 1989; 17:500-2.
92. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1982; 56:254-262.

93. Britt BA (ed) Malignant Hyperthermia. Martinus Nijhoff Publishing, Boston. 1987.
94. Flewelling 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.
95. Durbin CG, Fisher NA, Lynch C. Cardiovascular effects in dogs of intravenous dantrolene alone and in the presence of verapamil. *Anesthesiology* 1983; 59: A227.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Wedel DJ, Quinlan, JG, Iaizzo PA. Clinical effects of intravenous administered dantrolene. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:241-6.
100. 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.
101. Watson CB, Reiersen N, Norfleet EA. Clinically significant muscle weakness induced by dantrolene sodium prophylaxis for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1986; 65:312-4.
102. Weingarten AE, Korsh JI, Neumann GG, Stern SB. Postpartum uterine atony after intravenous dantrolene. *Anesth Analg* 1987; 66:269-70.
103. Rubin AS, Zablocki AD. Hyperkalemia, verapamil and dantrolene. *Anesthesiology* 1987; 66:246-9.
104. 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.
105. Mulrooney L. Counselling on malignant hyperthermia. *Anesthesia* 1988; 43:727-8.
106. 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.
107. Fitzgibbons DC. Malignant hyperthermia following preoperative oral administration of dantrolene. *Anesthesiology* 1981; 54:73-5.
108. Grinberg R, Edelist G, Gordon A. Postoperative malignant hyperthermia episodes in patients who received "safe" anaesthetics. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30:273-6.

## Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

---

109. 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.
110. Mauritz W, Hackl W, Winkler M, Sporn P, Steinbereithner K. Anesthesia in malignant hyperthermia susceptible patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 1990; 41:87-94.
111. Neira V. Hipertermia maligna en Bogotá. *Rev Colomb Anesthesiol* 1993; 21:385-6.
112. Britt BA. Dantrolene. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31:61-75.