

# BMJ Best Practice

## Hipertermia maligna

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	23
<b>Tratamento</b>	<b>25</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	25
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	28
<b>Acompanhamento</b>	<b>34</b>
Recomendações	34
Complicações	34
Prognóstico	37
<b>Diretrizes</b>	<b>39</b>
Diretrizes de diagnóstico	39
Diretrizes de tratamento	39
<b>Recursos online</b>	<b>40</b>
<b>Referências</b>	<b>41</b>
<b>Imagens</b>	<b>49</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>52</b>

## Resumo

- ♦ Uma síndrome potencialmente fatal geralmente desencadeada por inalação de anestésicos ou suxametônio.
- ♦ A suscetibilidade genética subjacente é mais frequentemente devido a uma variedade de mutações autossômicas dominantes no gene do receptor de rianodina (RyR1).
- ♦ É causada por um aumento na taxa metabólica impulsionado por um aumento nos níveis intracelulares de cálcio nos músculos.
- ♦ Apresenta-se com aumento de produção de dióxido de carbono, hipertermia, rigidez muscular, taquicardia e acidose metabólica.
- ♦ Um diagnóstico definitivo requer repetição de testes após a remissão do episódio agudo. O teste genético pode ser o primeiro teste realizado em determinados pacientes; ele pode fazer parte da autópsia se houver suspeita de hipertermia maligna (HM) como causa da morte. O teste de contratura muscular pode ser usado para descartar suscetibilidade à HM.
- ♦ A base do tratamento inclui descontinuação do agente desencadeante, administração de dantroleno intravenoso e manutenção da temperatura central normal.
- ♦ Frequentemente, observa-se rabdomiólise, insuficiência renal, hipercalemia e coagulação intravascular disseminada.
- ♦ Se o diagnóstico for confirmado, os parentes de primeiro grau devem ser contatados e submetidos a testes.

## Definição

A hipertermia maligna (HM) é uma síndrome que geralmente sucede à exposição a um anestésico inalatório forte e/ou succinilcolina (suxametônio) em indivíduos susceptíveis.[1] Essa exposição produz um aumento acentuado no metabolismo, que causa elevação crítica da temperatura e rabdomiólise com potencial hipercalemia. Na ausência de uma doença do núcleo central, a suscetibilidade à HM é uma condição subclínica. No entanto, algumas pessoas susceptíveis à HM podem sentir desconforto ao realizar exercícios com calor, e queixas de câibras musculares não são incomuns.[2]

## Epidemiologia

A incidência de hipertermia maligna (HM) aguda associada a anestesia varia de 1 em 4000 a 1 em 250,000 anestésias em um período de 6.5 anos, dependendo dos detalhes da definição clínica da HM e dos tipos de medicamentos anestésicos aos quais o paciente foi exposto.[15] Foi estimado que a prevalência de um substrato genético responsável pela suscetibilidade à HM é de pelo menos 1 em 3000 pessoas.[16] [17] [18] [19] Isso baseia-se em parte na observação das variações de heterozigotos compostos do gene do receptor de rianodina tipo 1 (RyR1) que foram encontradas em pessoas susceptíveis à HM na Europa, América do Norte e Japão.[20] As variações do RyR1 também foram encontradas em famílias onde ocorreram eventos e mortes por HM na América do Sul, África do Sul, Austrália, Nova Zelândia, Coreia e China.[21] [22] No entanto, como as mutações do RyR1 podem representar apenas 50% dos casos de HM, é provável que ocorra subestimação da prevalência quando esta é medida usando apenas as mutações do RyR1.[23] [24] Os resultados relatados variam de acordo com a população selecionada e as particularidades do teste genético.[19] Os episódios de HM são relatados mais frequentemente em homens que em mulheres.[4] [5] [25] [26] [The North American Malignant Hyperthermia Registry] Os homens são mais susceptíveis do que as mulheres a serem diagnosticados com HM pelo teste de contratura a cafeína-halotano (TCCH).[27]

## Etiologia

A HM foi descrita pela primeira vez durante a anestesia em 1962.[28] Acredita-se que indivíduos susceptíveis à HM possam ser diferentes com relação a desempenho muscular e sensibilidade ao calor. A suscetibilidade à HM é decorrente de um padrão de herança autossômica dominante com penetrância altamente variável. Por isso, uma história familiar positiva aumenta muito o risco de um indivíduo desenvolver HM. A suscetibilidade à HM é subclínica e a HM em si é desencadeada por um fator de exacerbação.[9]

O fator desencadeante mais comum é a exposição a um anestésico inalatório forte.[5] Qualquer anestésico inalatório forte pode causar HM, incluindo os medicamentos mais recentes desflurano e sevoflurano.[1] [29] A succinilcolina (suxametônio) acentua o efeito do anestésico e pode às vezes desencadear sozinha a HM.[4] [5] [15] [26] Fatores desencadeantes mais raros incluem atividade física intensa,[7] [11] rabdomiólise induzida pelo exercício,[10] doença febril[12] ou episódios repetidos de doença relacionada ao calor. Relatos de casos de episódios de HM não desencadeados por anestésicos[8] [13] estimularam uma pesquisa da ligação entre rabdomiólise induzida por exercício, hipertermia maligna induzida pelo estresse e suscetibilidade a hipertermia maligna.[30] Análises computacionais das variações da sequência molecular do gene do receptor de rianodina (RyR1) mostram que algumas variações na sequência do RyR1 estão associadas com esses três fenótipos. Essa característica compartilhada entre os fenótipos ressalta a importância de rastrear as variações do RyR1 nesses pacientes para estabelecer uma possível suscetibilidade à hipertermia maligna.[18] [30] [31] Longas exposições e doses mais altas de anestésicos inalatórios aumentam o risco de desencadear um episódio de HM.[26]

O risco de HM pode ser alterado pela presença de outras patologias musculares. Algumas miopatias, como a doença do núcleo central,[32] a miopatia dos múltiplos minifocos e síndromes como a síndrome de King-Denborough, estão associadas à HM e, portanto, deve-se utilizar técnicas anestésicas não desencadeantes, como a anestesia intravenosa total.[6] [32] [33] Há também relatos de algumas coortes de pacientes com distrofinopatia que não apresentam HM.[34] No entanto, como os detalhes dos anestésicos usados nessas coortes não estiveram sempre disponíveis, conclusões definitivas não puderam ser tiradas.[35] Uma análise retrospectiva de dois grandes bancos de dados tentou determinar se certos fatores de risco ou comorbidades clínicas apresentaram uma associação maior à HM em pacientes pediátricos.[36] As distrofias musculares foram a comorbidade mais comumente reportada em pacientes pediátricos hospitalizados com HM, mas essa associação pode ter surgido por erro de codificação clínica devido a quadros clínicos semelhantes.[36] Em um estudo retrospectivo investigando o motivo do encaminhamento para teste de HM em casos não anestésicos, um teste de contratura após administração de cafeína-halotano (TCH) positivo aos probandos sugeriu a presença de um distúrbio muscular subjacente no qual pacientes podem exibir sintomas musculares sem exposição a anestésicos desencadeantes de HM.[37]

## Fisiopatologia

O processo que causa hipertermia maligna (HM) é iniciado por um aumento nos níveis sarcoplasmáticos de cálcio. Isso pode ser produzido por vários mecanismos, principalmente por mutações de ganho de função nas proteínas que constituem o mecanismo de pareamento da excitação-contração no músculo esquelético:[38]

- Aumento do influxo de cálcio basal: os canais do receptor de rianodina (RyR1), presentes nos músculos suscetíveis à HM, possuem uma probabilidade de abertura aumentada e, portanto, permitem um influxo de cálcio basal anormalmente alto.[39]
- Aumento do influxo de cálcio estimulado: os canais do RyR1 suscetíveis à HM são mais sensíveis a ativadores como anestésicos inalatórios e menos sensíveis a inibidores como o magnésio. Isso produz um influxo de cálcio mais facilmente desencadeado e prolongado em resposta à estimulação.[40]
- O estado redox das células musculares pode alterar o funcionamento do canal do RyR1.[41]
- A temperatura elevada também pode alterar o funcionamento dos canais do RyR1.[42] A elevação da temperatura em um paciente suscetível à HM poderia, desta forma, acelerar a HM ao produzir um aumento maior no influxo de cálcio.
- Outras vias intracelulares implicadas na regulação do reservatório de cálcio intra e extracelular incluem a entrada capacitiva de cálcio (SOCE) e as proteínas de ligação ao cálcio, como a calsequestrina-1, que influenciam o funcionamento do receptor do RyR1 no retículo sarcoplasmático.[43]
- Variantes genéticas no CACNA1S (que codifica a subunidade da alfa 1 do receptor de di-hidropiridina) foram identificadas como causa de HM, embora elas sejam responsáveis por 1% dos casos de MH.[6] [22] Durante a excitação-contração, a despolarização do DHPR é seguida pela abertura do canal RyR1.
- A STAC3 é uma proteína que interage com a subunidade alfa 1 do DHPR e com o RyR1 nas tríades musculares.[44] As mutações na STAC3, o gene que codifica esta proteína, foram encontradas nas pessoas miopáticas que sofreram episódios de HM.[44] [45]

A entrada extra de cálcio permitida pelos canais anormais do RyR1 precisa ser direcionada para o retículo sarcoplasmático. Esse processo requer adenosina trifosfato (ATP) e, desta forma, leva a um aumento no

metabolismo.[46] [47] [48] Conforme o metabolismo aumenta, a produção de calor e de dióxido de carbono também aumenta. Uma vez que o metabolismo tenha elevado a temperatura central a níveis críticos, a falência de múltiplos órgãos pode se desenvolver como resultado dos efeitos do calor isoladamente.[49]

Tecidos suscetíveis à HM também podem ser mais suscetíveis a lesão por calor, como tem sido às vezes notado que a lesão do sistema nervoso central (SNC) após um episódio de HM é maior que a esperada dada a condição da circulação e a avaliação da temperatura central.

## Rastreamento

Não há um teste de rastreamento para suscetibilidade à hipertermia maligna (HM) que seja aplicável à população geral. No entanto, deve-se perguntar a todos os pacientes que precisam de uma anestesia, como parte de sua avaliação, se alguém na família apresentou problemas com qualquer medicamento anestésico.[6] Se forem encontrados problemas, deve-se perguntar aos pacientes se aquela pessoa deu entrada na unidade de terapia intensiva inesperadamente após cirurgia. Essas perguntas não são específicas para a HM, mas levam a um exame mais detalhado da história familiar. Idealmente, essas perguntas devem ser feitas ao paciente logo no começo pelo médico de atenção primária, porque pode levar meses para se analisar os históricos e avaliar completamente o potencial problema.

Se há uma história familiar de doença muscular ou suscetibilidade à HM, é adequado obter uma avaliação de um neurologista que cuida de pacientes com doenças musculares antes de agendar uma avaliação anestésica para cirurgia. Se há uma história de elevação da creatina quinase na família, pode ser útil testá-la no pré-operatório.[6]

## Prevenção secundária

Os indivíduos que apresentam suscetibilidade à HM não devem ser expostos a anestésicos inalatórios ou succinilcolina (suxametônio). A exposição prévia segura a um anestésico inalatório forte não deve ser considerada evidência de que futuras exposições serão seguras;[5] em média, a HM não se apresenta antes da terceira exposição a anestésicos por via inalatória em um paciente vulnerável à HM.[6] Alguns pacientes miopáticos podem receber anestésicos inalatórios de uma forma segura. Todos os anestesistas devem ter um esquema para identificar e tratar a HM em um paciente em que o aumento do risco foi detectado no pré-operatório.

Os históricos clínicos gerais e anestésicos de indivíduos com suspeita de episódios de HM anteriores ou de suscetibilidade à HM devem ser analisados, preferencialmente por um anesthesiologista experiente e idealmente pelos médicos no centro de diagnóstico de HM. O médico de atenção primária do paciente deve estar envolvido neste processo, e uma consulta com um neurologista ou outro especialista também pode ser indicada.

A escala de classificação clínica (ECC) [59] baseia-se em observações do tônus muscular, respiração, temperatura central, história familiar e exames laboratoriais. Todos esses dados devem ser coletados porque a ECC pode ser usada para estimar a probabilidade de que o episódio observado é decorrente da HM. No entanto, uma ECC baixa por si só não indica que o evento não foi decorrente da HM. A ECC atribui uma pontuação com base principalmente na evidência de (1) rigidez muscular, (2) ruptura muscular (creatina quinase, mioglobínúria, hipercalemia), (3) hipercapnia inesperada, (4) aumento inadequado da temperatura, (5) taquicardia inapropriada e (6) história familiar de HM. A maioria dos itens alcança 15 pontos e um escore >35 torna muito provável a HM.[59] Curiosamente, a reversão rápida dos sinais de HM após o dantroleno intravenoso soma apenas 5 pontos na ECC. Claramente, uma biópsia muscular com teste de contratura e/ou análise genética são importantes para confirmar a presença de suscetibilidade à HM.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um menino de 8 anos de idade apresenta dificuldade para respirar ao receber sevoflurano. Ele não reage à colocação de um cateter intravenoso. Seus braços estão rígidos, como é comum nesse tipo de indução anestésica com máscara. O anestesista observa um alto valor de dióxido de carbono exalado e procura aumentar a ventilação para atingir níveis normais deste dióxido de carbono exalado. Após a administração de um bloqueador neuromuscular não despolarizante e colocação de um tubo endotraqueal para respiração, a pressão parcial do dióxido de carbono exalado é de  $>65$  mmHg. Não há resposta para a sequência de 4 estímulos ao nervo ulnar (um método em que a resposta à estimulação elétrica nervosa é usada para avaliar o grau de bloqueio neuromuscular). A gasometria revela acidose mista, potássio de 5 mmol/L e lactato de 3 mmol/L.

### Caso clínico #2

Um homem de 68 anos de idade está sendo submetido a cirurgia laparoscópica. Na terceira hora sob anestesia com isoflurano, o cirurgião nota que o abdome do paciente está rígido. O anestesista tinha administrado recentemente um bloqueador neuromuscular não despolarizante e nenhum movimento foi observado após a estimulação de um nervo motor em "sequência de 4 estímulos". Um betabloqueador intravenoso falha em manter a frequência cardíaca abaixo de 80 batimentos/minuto. A ventilação-minuto dobrada falha em atingir uma pressão parcial de dióxido de carbono exalado de  $<45$  mmHg. O aparelho aquecedor é desligado após a temperatura esofágica atingir  $37^{\circ}\text{C}$  ( $98.6^{\circ}\text{F}$ ), mas a temperatura continua a subir. A anestesia inalatória é interrompida.

## Outras apresentações

A hipertermia maligna (HM) frequentemente não apresenta rigidez muscular ou acidose metabólica, e o tratamento antes do aparecimento desses sinais pode abortar a síndrome sem complicações. Também pode ocorrer pós-anestesia na sala de recuperação.[3] Os sinais físicos e dados laboratoriais serão parecidos com aqueles encontrados durante a anestesia inalatória, mas pode ser mais difícil documentar as mudanças na ventilação-minuto em um paciente com respiração espontânea. A HM também pode apresentar rabdomiólise sem alterações metabólicas. Isso tem sido verificado em pacientes que receberam succinilcolina (suxametônio) sem exposição a anestésicos inalatórios fortes e em alguns que receberam anestesia inalatória de curta duração.[4] A HM pode aparecer durante a anestesia geral sem exposição a fatores desencadeantes (anestesia inalatória forte e/ou succinilcolina).[5] Raramente, a HM pode ocorrer sem exposição a anestésicos.[2] [6] Na maioria desses casos, houve atividade física intensa,[7] [8] [9] rabdomiólise induzida pelo exercício,[10] [11] doença febril[12] ou episódios repetidos de doença relacionada ao calor antes de eventos de HM fatais.[12] [13] A HM também é conhecida por ocorrer em lactentes.[14]

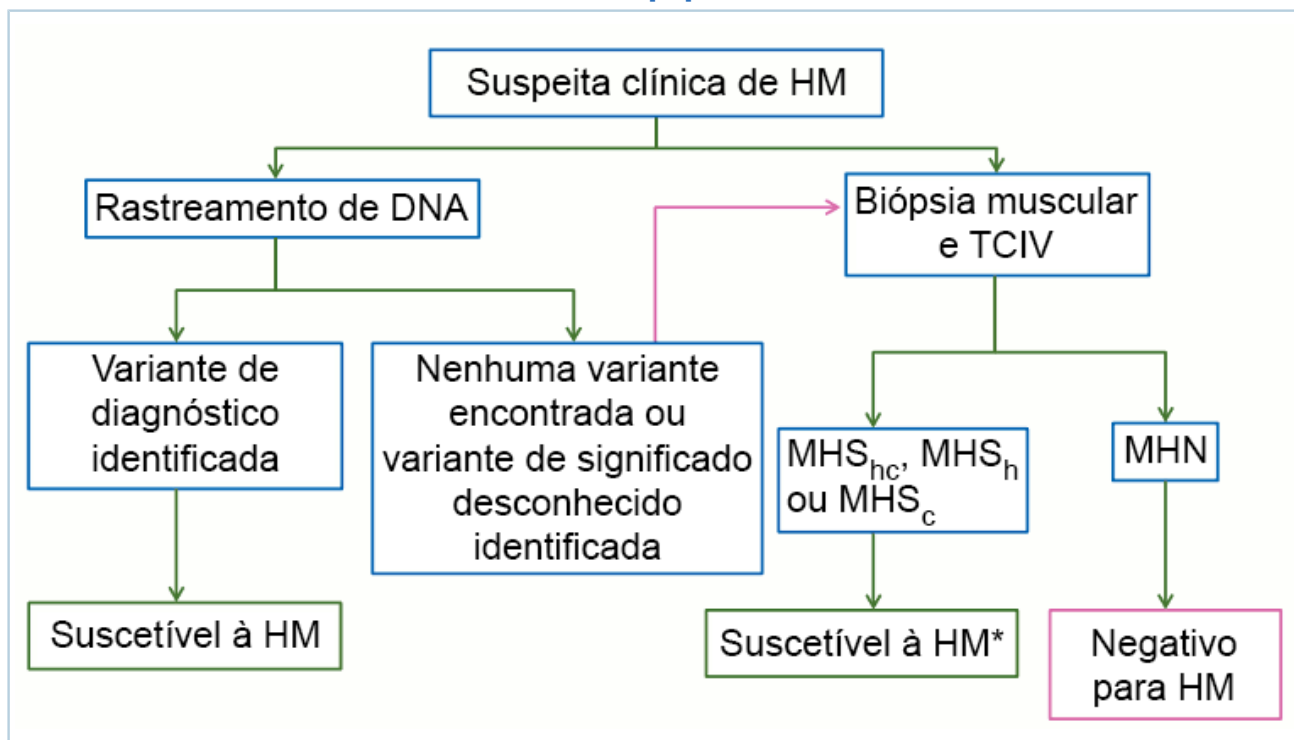
## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Existem dois aspectos para o diagnóstico: o reconhecimento de um episódio agudo de HM e a identificação dos pacientes com susceptibilidade à HM. A susceptibilidade à HM é uma condição subclínica, apesar



de os pacientes sentirem desconforto com os exercícios com calor, e alguns se queixarem de câibras musculares.[11]

Os testes de suscetibilidade à HM por meio de teste de contratura muscular e/ou rastreamento genético fazem parte da manutenção básica da saúde para as famílias afetadas pela HM. Pode haver discordância entre os resultados do teste genético e os do teste de contratura muscular.[6] [54] Deve-se confiar nos resultados do teste de contratura muscular para fins de diagnóstico. No entanto, quando uma variante genética causativa é identificada, deve-se aplicar um diagnóstico de suscetibilidade à hipertermia maligna, não sendo necessário o teste de contratura muscular.[55]



*Conduta diagnóstica para a investigação de suscetibilidade à HM. TCIV, teste de contratura in vitro; HM, hipertermia maligna; NHM (HM negativa ou normal), classificação aplicada quando todos os testes de contratura apresentam resultados negativos; MHS<sub>hc</sub>, MHS<sub>h</sub> e MHS<sub>c</sub>, classificações aplicadas quando as respostas de contratura ao halotano e à cafeína são anormais, apenas a resposta ao halotano é anormal ou apenas a resposta à cafeína é anormal, respectivamente. \*Pacientes que devem ser chamados a participar em estudos de pesquisa sobre a base genética da hipertermia maligna*

*Hopkins PM et al. Br J Anaesth. 2015 Oct;115(4):531-9. Usado com permissão*

Os principais fatores de risco incluem exposição a anestésicos inalatórios fortes e/ou succinilcolina (suxametônio), suscetibilidade à hipertermia maligna (HM), um episódio de HM prévio e uma história familiar positiva.

## Reconhecimento de um episódio agudo de HM

A HM geralmente ocorre durante o período intraoperatório ou, menos comumente, no pós-operatório. O reconhecimento de um episódio agudo depende de monitoramento intra e pós-operatório adequado:

- A ventilação-minuto, o dióxido de carbono exalado e as concentrações de oxigênio devem ser documentados. A ventilação-minuto, a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio estão aumentados na HM.

- A temperatura central deve ser monitorada durante toda a anestesia. Um aumento acentuado na temperatura central ( $>40^{\circ}\text{C}$  [ $>104^{\circ}\text{F}$ ]) pode ser observado na HM.[56] [57] Ênfase no monitoramento da temperatura é importante para todos os pacientes aos quais se administra um anestésico, principalmente quando existe a possibilidade de que este cause alterações na temperatura corporal. Foi relatado um aumento nas mortes em decorrência de HM de 2007 a 2012, provavelmente associado a um monitoramento de temperatura inadequado e impreciso.[57]
- O tônus muscular e o grau de bloqueio neuromuscular devem ser verificados. A rigidez muscular do masseter pode ser um sinal precoce de um episódio de HM.[5]
- Os hábitos e a idade do paciente também deverão ser considerados quando houver suspeita de HM aguda. Uma revisão em pacientes pediátricos revelou diferenças no que diz respeito às características clínicas de episódios de HM aguda entre coortes de idades diferentes na infância.[58] Pacientes mais jovens tem maior probabilidade de apresentar maior grau de acidose láctica, enquanto crianças mais velhas podem apresentar temperatura e níveis de potássio mais altos.

A anestesia inalatória deve ser interrompida se houver suspeita de HM. Sangue venoso é obtido para medir os gases e eletrólitos séricos, especialmente potássio. A colheita deve ser realizada pelo cateter venoso central se possível. Os achados sugestivos de MH incluem  $\text{pCO}_2 > 7.33 \text{ kPa}$  ( $>55 \text{ mmHg}$ ),  $\text{pH} < 7.25$ , excesso de base mais negativo que  $-8 \text{ mEq/L}$ , e potássio  $> 6 \text{ mmol/L}$  ( $6 \text{ mEq/L}$ ).[59]

A hipercapnia, a taquicardia e a rigidez muscular podem regredir após a retirada do anestésico inalatório, é realizada uma tentativa terapêutica com dantroleno e o paciente é esfriado até a normotermia; isso é uma evidência de apoio de que o paciente teve um episódio de HM. No entanto, o dantroleno também pode diminuir o metabolismo, a temperatura, a frequência cardíaca e a acidose em pacientes que não são suscetíveis à HM, então essa resposta não é diagnóstica.

Raramente, a HM pode ser desencadeada sem exposição a anestésicos. Fatores desencadeantes incluem atividade física intensa,[7] [9] rabdomiólise induzida pelo exercício,[10] doença febril[12] ou episódios repetidos de doença relacionada ao calor. Os pacientes apresentam um episódio espontâneo de rigidez muscular intensa.[6] A HM deve ser considerada no diagnóstico diferencial de qualquer paciente com rigidez muscular associada a qualquer um desses fatores desencadeantes.[2] [11]

Deve-se procurar um diagnóstico confirmatório, na forma de um teste genético ou teste de contratura muscular para se obter um diagnóstico definitivo. Em ambientes em que a evidência clínica suporta de modo firme um diagnóstico de HM e um teste de contratura muscular é contraindicado (isto é, paciente pesa  $< 20 \text{ kg}$ ), o teste genético pode preceder o teste de contratura muscular.[55] Nesses pacientes, uma mutação causadora de HM conhecida pode ser encontrada em loci RyR1 (gene do receptor de rianodina), CACNA1S ou STAC3 (uma proteína tubular T específica dos músculos esqueléticos envolvida na regulação de cálcio). Têm sido relatadas outras mutações na literatura.

## Exclusão de outros diagnósticos

Como a maioria dos sinais de HM são inespecíficos, é importante descartar outros diagnósticos. Se os resultados da ventilação e de exames de sangue de rotina estiverem normais, a complicação anestésica é improvavelmente decorrente da HM e outras causas deverão ser consideradas. Os diagnósticos mais importantes a serem descartados dependem das anormalidades observadas.

Se a hipercapnia estiver presente, considerar:

- Alterações no rendimento do sistema ventilador (vazamentos, falhas nas válvulas)

- Mudanças na complacência do sistema respiratório do paciente (vias aéreas superiores comprometidas, pulmões duros, diafragma elevado, retração na direção dos pulmões, rolha de muco)
- Administração de medicamentos que aumentam o limiar apneico (narcóticos, sedativos, anestésicos)
- Fornecimento de dióxido de carbono por laparoscopia
- Metabolismo aumentado devido a outras afecções clínicas (sepse, medicamentos estimulantes, supressão de medicamentos, alergia, endocrinopatia).

Se houver febre,[60] considerar:

- Superaquecimento iatrogênico
- Incapacidade de perder calor devido a roupas oclusivas, alta umidade e temperatura ou vasoconstricção
- Doenças que aumentam o ponto de referência da termorregulação
- Presença de ingestão recente de drogas ilícitas ou sintéticas, também conhecidas como "novas substâncias psicoativas". Elas podem alterar os níveis de neurotransmissores e resultar em hiperatividade, ocasionando temperaturas elevadas.[51]

Se houver evidência de lesão muscular (incluindo potássio elevado), considerar:

- Afecções que produzem isquemia muscular
- Possível história de doença muscular hereditária, como distrofinopatia
- Medicamentos miopáticos concomitantes como inibidores da HMG-CoA redutase (isto é, estatinas)
- Se houver evidência de que a rabdomiólise persiste, isto pode ser uma indicação de defeitos na enzima no músculo (considerar a deficiência de carnitina-palmitoil transferase [CPT] II e síndrome de McArdle, deficiência de miofosforilase).

## Monitoramento de complicações

### Rabdomiólise

- Urinálise e mioglobina na urina: devem ser realizadas como um exame inicial em todos pacientes para detectar rabdomiólise. Se houver um achado positivo para sangue na tira reagente, a urina deverá ser enviada para análise microscópica e química para diferenciar entre eritrócitos, mioglobina e hemoglobina.
- O débito urinário deve ser monitorado durante o episódio agudo. Uma diminuição no débito urinário acompanhada de mioglobinemia indica uma insuficiência renal iminente.
- A creatina quinase deve ser mensurada no momento de um episódio de HM e depois diariamente até que esteja normal. Se a creatina quinase estiver extremamente elevada e houver sinais mínimos de metabolismo aumentado, miopatias estruturais como a distrofinopatia, ou defeitos enzimáticos como a deficiência de CPT, deverão ser considerados como possíveis causas.[38]

### Lesão renal aguda

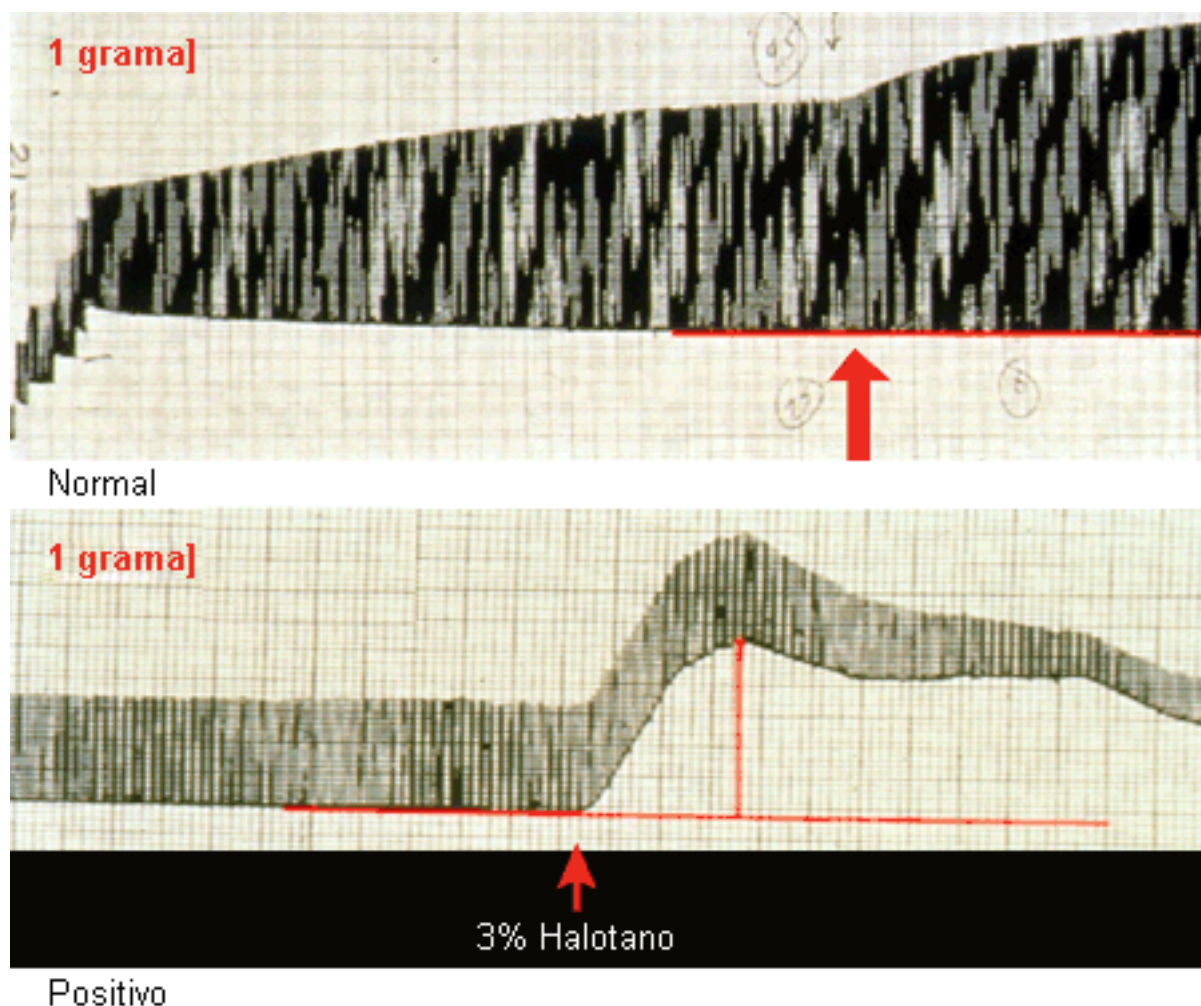
- Creatinina sérica: é mensurada para documentar a função renal, que pode estar prejudicada secundariamente à rabdomiólise.

### Coagulopatia

- Mensurações da função de coagulação como contagem plaquetária, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e fibrinogênio devem ser realizadas como um exame inicial em todos os pacientes com suspeita de ter um episódio de HM. As pessoas susceptíveis à HM podem ter um aumento do risco de sangramento sem exposição aos gatilhos farmacológicos da HM.[61] Considerar a tromboelastografia se possível.
- A coagulopatia intravascular disseminada (CIVD), que causa sangramento excessivo, pode ser uma característica complicadora com a evolução da HM.

## Teste de contratura muscular

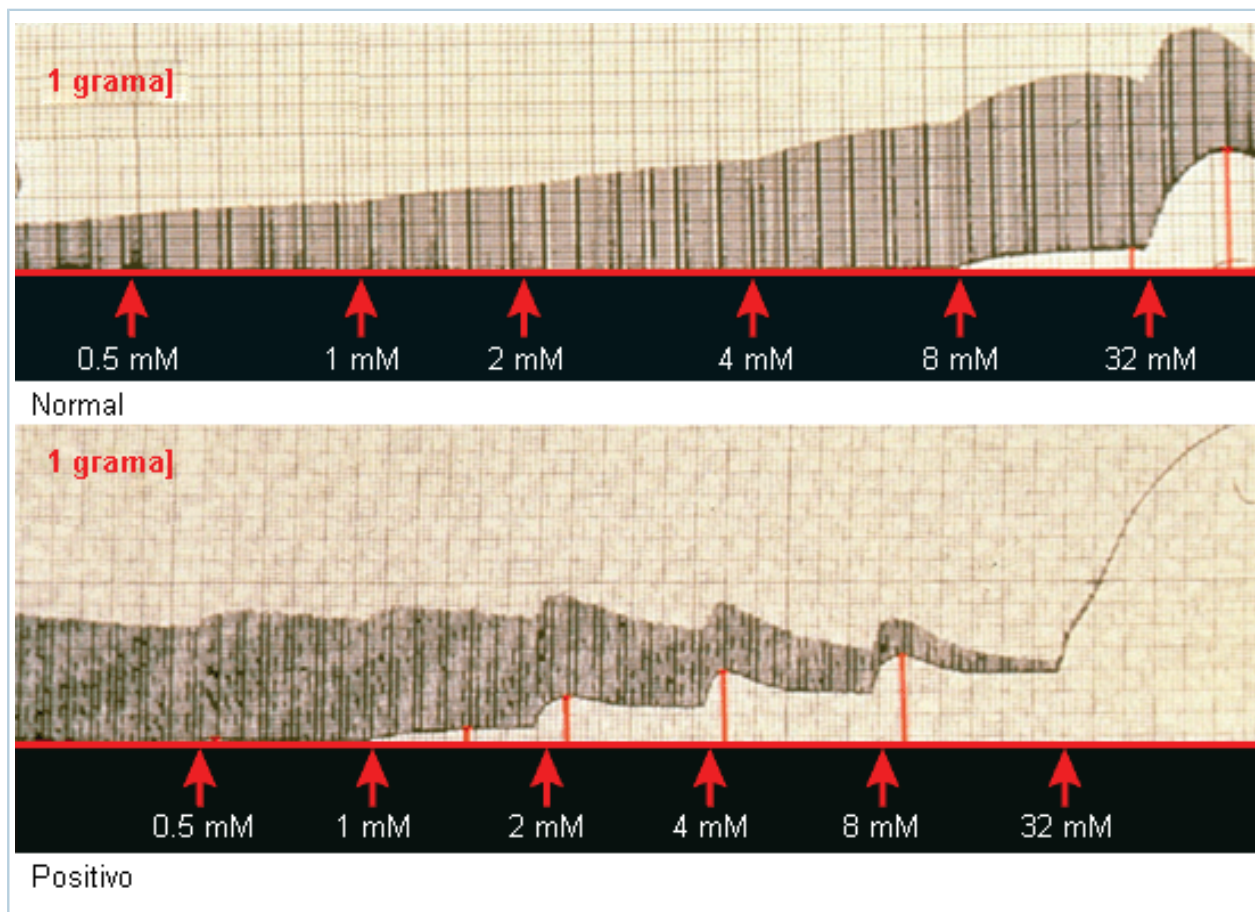
Deve ser realizado em todos os pacientes com suspeita de um episódio recente de HM. Esse é um teste in vitro que deve ser realizado no músculo fresco, obtido através de biópsias musculares. O paciente precisa ter se recuperado do episódio de HM para o teste ser válido. O paciente deve ir até o laboratório onde o teste muscular será realizado. A biópsia muscular e o teste de contratura devem ser realizados como qualquer cirurgia ambulatorial. A administração in vitro de halotano em bolus, ou o aumento incremental da exposição à cafeína na amostra de músculo fresco, produz respostas mecânicas características à estimulação em músculos susceptíveis à HM, que são diagnósticas.[62]



*Resposta mecânica do músculo normal e do músculo suscetível à hipertermia maligna (hipertermia maligna [HM]; positivo) à estimulação direta na presença de uma dose em bolus de halotano a 3%*

*Do acervo da Dra. Sheila Muldoon*





*Resposta mecânica do músculo normal e do músculo suscetível à hipertermia maligna (hipertermia maligna [HM]; positivo) à estimulação direta na presença da administração incremental de cafeína*

*Do acervo da Dra. Sheila Muldoon*

O teste de contratura a cafeína-halotano (TCCH) e o teste de contratura in vitro (TCIV) são os bioensaios padronizados utilizados.[63] Esses testes são desenvolvidos para serem bem sensíveis e são os únicos testes que podem definitivamente descartar o diagnóstico de HM ou suscetibilidade à HM. A resposta característica é quantificada como um aumento no limiar de contratura. Os critérios de diagnóstico diferem dependendo de qual teste é usado:

- TCCH: os pacientes com um limiar de contratura aumentado em resposta à cafeína ou halotano são considerados suscetíveis à HM.
- TCIV: os pacientes com um aumento do limiar de contratura em resposta à cafeína e ao halotano, ou apenas a um desses agentes, são diagnosticados como sendo suscetíveis à HM.[55]

Os valores preditivos positivo e negativo de ambos os testes de contratura dependem da probabilidade prévia de o paciente ser suscetível à HM, o que é estabelecido por meio de uma análise minuciosa da história médica e anestésica pessoal e familiar.[6]

Esses testes necessitam de uma cirurgia pequena e devem ser realizados em um centro de diagnóstico de HM, os quais são numerosos ao redor do mundo. [The European Malignant Hyperthermia Group] [Malignant Hyperthermia Association of the United States] Esses testes não foram padronizados para a população pediátrica e como eles requerem um grande pedaço de músculo eles não são adequados em crianças <20 kg.

## Teste genético

Os indivíduos que foram diagnosticados suscetíveis à HM pelo teste de contratura muscular devem ser submetidos a testes genéticos. Se houver suspeita da HM como causa de um óbito, deverão ser realizados testes genéticos como parte dos exames post-mortem.[22] [64]

Mutações do RyR1 foram encontradas em pessoas suscetíveis à HM na Europa, América do Norte e Japão. As mutações do RyR1 também foram encontradas em famílias onde ocorreram eventos e mortes por HM na América do Sul, África do Sul, Austrália, Nova Zelândia, Coreia e China. Entretanto, as mutações do RyR1 representam apenas 60% a 70% dos casos de HM.[65]

Mutações no gene CACNA1S podem influenciar a suscetibilidade à HM em algumas famílias, embora elas representem menos de 1% dos casos de MH.[6] [22] [66] Heterozigotos compostos também foram identificados.[16] [17] [18]

Muitas famílias apresentam mutações novas no RyR1.[10] [12] [14] [17] [18] [23] [24] [67] Suspeita-se que isso cause HM, mas não há confirmação biológica.[32] [68] Dada a penetrância variável e a prevalência de indivíduos suscetíveis à hipertermia maligna (SHM), novas técnicas genéticas como o sequenciamento do exoma identificaram famílias não suspeitas como SHM.[19] [31] [64]

O aconselhamento genético é indicado em pacientes com mutações suspeitas de causar suscetibilidade à HM, incluindo aquelas de significado desconhecido.[9]

O teste genético é realizado em um centro especializado.[69] [The European Malignant Hyperthermia Group] [Malignant Hyperthermia Association of the United States]

## Rastreamento de parentes de primeiro grau

Se um paciente é diagnosticado como suscetível à HM, os parentes de primeiro grau devem ser rastreados assim que a avaliação do paciente estiver completa.[22] Se o paciente apresentar uma mutação identificável, estudos genéticos em parentes de primeiro grau podem focar num éxon em particular.

Se uma mutação foi identificada em um parente de primeiro grau, este indivíduo deve ser considerado suscetível à HM, e o teste de contratura muscular não é necessário. Se uma mutação não for identificada, o teste de contratura muscular será necessário para descartar definitivamente o diagnóstico.[70]

## Detecção de deficiências de enzimas musculares

A HM é comumente associada com um aumento na creatina quinase, e alguns pacientes com suscetibilidade à HM apresentarão elevações crônicas. Se um paciente apresenta uma elevação recorrente da creatina quinase >5 vezes o limite superior do normal, as deficiências enzimáticas musculares associadas à rabdomiólise devem ser investigadas. O perfil de intolerância ao exercício envolve testes específicos para essas deficiências, incluindo deficiência de carnitina-palmitoil transferase 2 (CPT2), deficiência de miofosforilase e deficiência de mioadenilato deaminase. [Robert Guthrie Biochemical and Molecular Genetics Laboratory]

## Fatores de risco



## Fortes

### exposição a um anestésico inalatório forte e/ou succinilcolina (suxametônio)

- A maioria dos casos ocorre após a exposição a um anestésico inalatório e/ou succinilcolina (suxametônio). Qualquer anestésico inalatório pode causar hipertermia maligna (HM).[1]

### susceptibilidade à HM

- Um teste de contratura muscular positivo é diagnóstico de suscetibilidade à HM.
- Os pacientes com suscetibilidade à HM podem desenvolver a doença se forem expostos a fatores desencadeantes.
- Em pacientes com suscetibilidade à HM, 50% a 70% apresentam mutações no gene do receptor de rianodina (RyR1).[6] [20] [23] [24] Os resultados relatados variam de acordo com a população selecionada e as particularidades do teste genético.[31] [50]

### episódio prévio de HM

- Os pacientes com um episódio prévio de HM confirmado podem apresentar um episódio adicional se a exposição ao fator desencadeante for repetida.

### história familiar positiva

- A suscetibilidade à HM é uma doença autossômica dominante, então parentes de primeiro grau têm 50% de chances de herdarem a predisposição genética.

### exposição a drogas ilícitas ou sintéticas

- Presença de ingestão recente de drogas ilícitas ou sintéticas, também conhecidas como "novas substâncias psicoativas", pode alterar os níveis de neurotransmissores e resultar em hiperatividade, ocasionando temperaturas elevadas.[51]

## Fracos

### doença do esforço por calor

- Cerca de 15% dos pacientes que sofrem de doença do calor por esforço têm suscetibilidade a HM.[52] [53]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem exposição a anestésicos inalatórios fortes e/ou succinilcolina (suxametônio), suscetibilidade à hipertermia maligna (HM), um episódio de HM prévio e uma história familiar positiva.

#### ventilação-minuto aumentada (comum)

- A HM é quase sempre associada a um aumento na ventilação-minuto em um paciente que respira espontaneamente. Se o paciente for incapaz de respirar devido ao bloqueio neuromuscular, observa-se uma elevação significativa no valor do dióxido de carbono exalado.

#### temperatura central elevada (comum)

- O início da hipertermia varia de precoce a várias horas após a exposição a anestésicos inalatórios.
- Ênfase no monitoramento da temperatura é importante para todos os pacientes aos quais se administra um anestésico, principalmente quando existe a possibilidade de que este cause alterações na temperatura corporal. Foi relatado um aumento nas mortes em decorrência de HM de 2007 a 2012, provavelmente associado a um monitoramento de temperatura inadequado e impreciso.[57]

### **rigidez muscular (comum)**

- A rigidez muscular pode resultar da anestesia inadequada: ou seja, o paciente está reagindo à estimulação cirúrgica. Se os anestésicos e os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes em grandes doses não reverterem a rigidez, então esta deve ser decorrente de um processo muscular. Esse processo pode ser HM, doença de Brody ou miotonia.
- Cerca de 40% dos casos de HM apresentam rigidez muscular.[5]

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **taquicardia (comum)**

- Um sinal inespecífico, mas útil para guiar o tratamento.

### **débito urinário diminuído (comum)**

- Um débito urinário diminuído, acompanhado por um aumento na mioglobina urinária, é um sinal de insuficiência renal iminente.

### **sudorese excessiva com exercício (incomum)**

- As pessoas com suscetibilidade à HM podem se sentir desconfortáveis durante os exercícios no calor.

### **cãibras musculares (incomum)**

- Pessoas com suscetibilidade à HM relatam câibras musculares intensas mais frequentemente que pessoas que apresentam uma resposta normal no teste de contratura muscular para diagnóstico de HM.[2]

### **episódios espontâneos de rigidez muscular intensa (incomum)**

- Raramente, os episódios de HM podem ocorrer sem exposição a anestésicos.[71]
- Esses tipicamente se apresentam como episódios espontâneos de rigidez muscular.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>descontinuação do anestésico inalatório</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se houver um alto índice de suspeição de que o paciente desenvolveu HM como consequência da inalação de anestésico, então em primeira instância o anestésico deve ser descontinuado o mais breve possível. Altas taxas de fluxo de oxigênio e ar (totalizando mais do que a ventilação-minuto) devem ser administradas para prevenir a reinalação do agente anestésico.</li> <li>Isso fornece evidência de suporte de que a inalação anestésica foi a causa, e uma tentativa terapêutica com dantroleno deve ser considerada.</li> </ul>	<b>resolução parcial da hipercapnia, taquicardia e rigidez muscular</b>
<b>dióxido de carbono exalado, oxigênio e consumo de oxigênio (diferença de concentração do oxigênio inspirado-expirado)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento da produção de dióxido de carbono e consumo de oxigênio ocorrem precocemente na hipertermia maligna (HM).<sup>[5]</sup></li> </ul>	<b>aumento da produção de dióxido de carbono e aumento da diferença de concentração do oxigênio inspirado-expirado</b>
<b>gasometria venosa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Esse teste é facilmente realizado com aparelhos portáteis e algumas gotas de sangue, e deve ser repetido a cada 15 a 30 minutos até que o paciente esteja estabilizado. O sangue deve ser colhido pelo cateter venoso central se possível.</li> <li>Achados sugestivos de HM incluem <math>pCO_2 &gt; 55</math> mmHg (7.33 kPa), pH <math>&lt; 7.25</math>, e um excesso de base superior a -8 mEq/L.</li> <li>O músculo produz lactato em excesso durante um episódio fulminante de HM. No entanto, a acidose metabólica pode não ser observada precocemente em um episódio de HM.</li> <li>Esses testes não são específicos para HM.</li> </ul>	<b>hipercapnia (isto é, respiratória com acidose metabólica)</b>
<b>eletrólitos séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O potássio sérico <math>&gt; 6</math> mmol/L (6 mEq/L) é sugestivo de HM.<sup>[59]</sup></li> <li>O aumento pode ser decorrente da acidemia, destruição muscular ou insuficiência renal.</li> </ul>	<b>hipercalcemia</b>
<b>creatinina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A função renal pode diminuir como resultado da rabdomiólise, e deve ser monitorada regularmente.</li> </ul>	<b>normal ou elevado</b>
<b>tentativa terapêutica com dantroleno intravenoso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A resolução dos sintomas após a administração de dantroleno fornece uma evidência de suporte de um episódio de HM, mas não é diagnóstica.<sup>[6]</sup></li> <li>O dantroleno apresenta efeitos inespecíficos de diminuição do cálcio intracelular e do metabolismo no músculo. Pode, portanto, diminuir a acidose, frequência cardíaca e temperatura em pacientes não suscetíveis à HM.<sup>[72]</sup></li> </ul>	<b>resolução de todos os sintomas</b>

Exame	Resultado
<b>creatina quinase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As elevações na creatina quinase são causadas por rabdomiólise.</li> <li>A mensuração deve ser realizada no momento de um episódio de HM e depois diariamente até que esteja normal.[59]</li> <li>A primeira mensuração de creatina quinase deve ser obtida de sangue colhido antes da primeira dose de dantroleno, se possível.</li> <li>Se a creatina quinase estiver extremamente elevada e houver sinais mínimos de metabolismo aumentado, devem estar presentes miopatias estruturais, como a distrofinopatia, ou defeitos enzimáticos, como a deficiência de carnitina-palmitoil transferase (CPT).[73]</li> <li>A creatina quinase talvez não esteja elevada imediatamente e pode atingir a intensidade máxima 24 a 36 horas após o episódio. A creatina quinase não é usada para orientar a terapia. No entanto, uma queda na creatina quinase é geralmente observada após tratamento adequado da anormalidade metabólica da HM com dantroleno.</li> <li>Algumas famílias suscetíveis à HM apresentam a creatina quinase cronicamente elevada.</li> <li>Idealmente, o sangue deve ser colhido sem o uso de um garrote apertado.</li> </ul>	<b>&gt;20,000 unidades internacionais (UI) após anestesia associada a succinilcolina (suxametônio) ou &gt;10,000 UI sem exposição à succinilcolina</b>
<b>urinálise</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O teste com tira reagente é inespecífico e mudará de cor na presença de hemoglobina, eritrócitos ou mioglobina. Se positivo, a urina deverá ser enviada para análise microscópica e química para procurar por eritrócitos e mensurar a hemoglobina e a mioglobina. A ausência de eritrócitos com uma tira reagente positiva sugere mioglobinúria.</li> </ul>	<b>positiva para sangue</b>
<b>mioglobina urinária</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Esse teste deve ser realizado quando houver suspeita de HM, miopatia oculta subjacente ou lesão muscular, ou se a urinálise for positiva para sangue.</li> </ul>	<b>mioglobina na urina &gt;60 microgramas/L</b>
<b>plaquetas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mensurações da função de coagulação, incluindo contagem plaquetária, devem ser realizadas como exame inicial em todos os pacientes.</li> <li>A coagulopatia intravascular disseminada (CIVD), que causa sangramento excessivo, pode ser uma característica complicadora com a evolução da HM.</li> </ul>	<b>normal ou diminuído</b>
<b>tempo de protrombina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser mensurado em todos os pacientes.</li> <li>A coagulopatia intravascular disseminada (CIVD), que causa sangramento excessivo, pode ser uma característica complicadora com a evolução da HM.</li> </ul>	<b>normais ou elevadas</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>teste de contratura a cafeína-halotano (TCCH)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O teste envolve pequena cirurgia para biópsia muscular e deve ser realizado em um centro de diagnóstico de HM, de acordo com o protocolo desenvolvido pelo North American Malignant Hyperthermia Group (NAMHG).<sup>[6]</sup></li> <li>Usado para confirmar ou descartar definitivamente suscetibilidade à HM.<sup>[74]</sup></li> <li>A sensibilidade é de 97% e a especificidade de 78%.<sup>[74]</sup> Os valores preditivos positivo e negativo de ambos os testes dependem da probabilidade prévia de o paciente ser suscetível à HM, o que é estabelecido por meio da história médica e anestésica pessoal e familiar.</li> <li>Se o teste for negativo, a suscetibilidade é excluída e outras causas deverão ser consideradas.</li> </ul>	<b>um limiar de contratura <math>\geq 0.5</math> g com halotano a 3% ou <math>\geq 0.2</math> g com cafeína a 2 mM</b>
<b>teste de contratura in vitro (TCIV)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O teste, conforme desenvolvido pelo European Malignant Hyperthermia Group (EMHG),<sup>[55]</sup> envolve pequena cirurgia e deve ser realizado em um centro de diagnóstico de HM.</li> <li>Usado para confirmar ou descartar definitivamente suscetibilidade à HM.<sup>[74]</sup></li> <li>Se um limiar de contratura aumentado ocorrer somente após a exposição a 1 medicamento, o diagnóstico de HM equívoco é realizado. Para propósitos clínicos, os pacientes equívocos são tratados como se fossem suscetíveis à HM.<sup>[55] [75]</sup></li> <li>A sensibilidade desse teste é de 99% e a especificidade de 94% para o teste com 2 componentes.<sup>[75]</sup></li> <li>Os valores preditivos positivo e negativo de ambos os testes dependem da probabilidade prévia de o paciente ser suscetível à HM, o que é estabelecido por meio da história médica e anestésica pessoal e familiar.</li> <li>Se o teste for negativo, a suscetibilidade é excluída e outras causas deverão ser consideradas.</li> </ul>	<b>um limiar de contratura <math>&gt;0.2</math> g à exposição a halotano a 0.44 mmol/L e cafeína a 2 mM ou concentrações menores desses medicamentos</b>
<b>teste genético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exigido em todos os pacientes diagnosticados com suscetibilidade à HM por TCCH ou TCIV para facilitar a avaliação dos parentes.<sup>[64]</sup></li> <li>Pode ser realizado com sangue ou amostras de músculo.</li> <li>Testa as mutações no gene do receptor de rianodina (RyR1), o gene implicado na maioria dos pacientes. <a href="#">[UK Genetic Testing Network: testing criteria]</a> <sup>[67]</sup> Defeitos na subunidade alfa 1 do receptor de di-hidropiridina (CACNA1S) também foram identificados como causa de HM.<sup>[22]</sup></li> <li>Este teste também deve ser realizado como parte dos exames postmortem se a HM for suspeita como a causa do óbito.</li> <li>Pode haver discordância entre os resultados do teste genético e os do teste de contratura muscular.<sup>[6] [54]</sup></li> </ul>	<b>identificação de uma mutação causadora de HM conhecida ou descoberta de novas mutações</b>
<b>rastreamento de deficiências de enzimas musculares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se um paciente apresenta episódios de elevação da creatina quinase <math>&gt;5</math> vezes o limite superior do normal, as deficiências enzimáticas musculares associadas à rabdomiólise devem ser investigadas.<sup>[38] [52]</sup></li> </ul>	<b>geralmente normal, pode identificar miopatia associada</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Rabdomiólise não associada a hipertermia maligna (HM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma anormalidade eletrocardiográfica (ondas T com picos e/ou bradicardia) evolui para fibrilação ventricular antes da elevação da pressão parcial do dióxido de carbono no sangue ou no gás expiratório final. Com o débito cardíaco diminuído, a pressão parcial do dióxido de carbono diminuirá no gás expiratório.[52]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A mensuração da gasometria e dos eletrólitos revela acidemia e hipercalcemia.</li> <li>• Remite com tratamento da hipercalcemia com cálcio.</li> <li>• A histopatologia do músculo revela uma patologia muscular primária.</li> <li>• Diagnóstico genético de doença muscular, como distrofinopatia.</li> </ul>
<b>Atrofia muscular por desuso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma história de imobilidade ou lesão neuromuscular e exposição à succinilcolina (suxametônio) está geralmente presente.[76]</li> <li>• Uma anormalidade eletrocardiográfica (ondas T com picos e/ou bradicardia) evolui para fibrilação ventricular antes da elevação da pressão parcial do dióxido de carbono no sangue ou no gás expiratório final.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A hipercalcemia extrema pode ocorrer após a administração de succinilcolina a um paciente com atrofia muscular por desuso.</li> <li>• As acidoses metabólica e respiratória são geralmente mais acentuadas que a hipercalcemia em um paciente apresentando um começo de crise de HM.</li> <li>• Remite com tratamento da hipercalcemia com cálcio.</li> <li>• A histopatologia do músculo pode apresentar sinais de denervação ou necrose.</li> </ul>
<b>Miotonia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A rigidez muscular ocorre sem um aumento acentuado do metabolismo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A eletromiografia revela mudanças características.</li> <li>• Em alguns casos, os testes genéticos podem ser usados para diagnosticar a miotonia.</li> </ul>
<b>Sepse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A hiperpirexia induzida por sepsis pode ser suprimida por anestésicos voláteis e estar presente mais profundamente no período pós-anestésico. No entanto, diferentemente da HM, ela apresenta resposta a terapia antipirética, como paracetamol.[6]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Responde a medicamentos antipiréticos. A temperatura frequentemente diminui após a administração de paracetamol na presença de infecção.</li> <li>• A cultura do sangue, urina ou outros materiais revelam uma fonte de infecção.</li> <li>• A contagem de leucócitos está elevada.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Complicações da cirurgia laparoscópica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A pressão aumentada das vias aéreas é necessária para manter a ventilação-minuto, mas o tônus muscular está normal.</li> <li>• Os murmúrios vesiculares estão normais.</li> <li>• Uma crepitação pode estar presente se o dióxido de carbono tiver saído da cavidade corporal para a pele. Isto aumenta a absorção de dióxido de carbono e a produção aparente de dióxido de carbono, mas não está associado com aumento da temperatura, frequência cardíaca ou maior consumo de oxigênio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Reação alérgica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema das vias aéreas, sibilância e urticária podem estar presentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Responde a adrenalina, anti-histamínicos e corticosteroides.</li> <li>• Sem resposta ao dantroleno.</li> <li>• Triptase e imunoglobulinas sanguíneas elevadas.</li> <li>• O teste cutâneo ou exame de sangue identificam o alérgeno.</li> </ul>
<b>Síndrome serotoninérgica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A progressão para uma temperatura intensa e a falência de múltiplos órgãos pode ser mais lenta que durante a HM.</li> <li>• Desencadeada por medicamentos serotoninérgicos em vez de anestésicos inalatórios.[60] [77] [78] [79]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de outras causas de elevação da temperatura e rigidez e presença do medicamento no plasma.</li> </ul>
<b>Síndrome neuroléptica maligna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A progressão para uma temperatura intensa e a falência de múltiplos órgãos pode ser mais lenta que durante a HM.</li> <li>• Desencadeada por antagonistas dos receptores da dopamina em vez de anestésicos inalatórios.[79] [80]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de outras causas de elevação da temperatura e rigidez e presença do medicamento no plasma.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de abstinência de baclofeno</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A exposição crônica ao baclofeno e o término súbito da administração podem ser seguidos, após várias horas, por distonia e temperatura intensas e falência de múltiplos órgãos.[60]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma baixa concentração plasmática ou no líquido cefalorraquidiano (LCR) de baclofeno.</li> </ul>
<b>Tireotoxicose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O tônus muscular está normal.</li> <li>Os aumentos no metabolismo são menos acentuados.[81]</li> <li>O pseudo-hipertireoidismo pode ser induzido por alguns suplementos alimentares para perda de peso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A gasometria para avaliar a pCO<sub>2</sub> e o pH está normal.</li> <li>A tri-iodotironina (T3) está elevada.</li> </ul>
<b>Feocromocitoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cefaleia e perda de peso podem estar presentes.</li> <li>Os membros podem estar frios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As catecolaminas urinárias ou plasmáticas estão elevadas.</li> <li>A tomografia por emissão de pósitrons (PET) do abdome e/ou tórax revela o feocromocitoma.</li> </ul>
<b>Lesão muscular induzida por medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma história de uso de medicamentos desencadeantes conhecidos (geralmente estatinas) está presente.</li> <li>Dor muscular e, às vezes, edema muscular precedem a elevação da temperatura.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Superdosagem de MDMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A depleção de volume também está presente.</li> <li>A história de comparecimento recente a uma "rave" ou uso de MDMA (metilenodioximetanfetamina) está presente.[79]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A temperatura pode declinar após a administração de carvedilol ou dantroleno.[82]</li> </ul>
<b>Uso de drogas sintéticas ou novas substâncias psicoativas (por exemplo, alfa-PVP ou flakka)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rabdomiólise, insuficiência renal profunda aguda, atividade psicomotora aumentada e hipertermia estão presentes.[83]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rastreamento de urina e tóxico sérico para metabólitos de drogas.[51]</li> </ul>
<b>Golpe de calor por esforço</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperventilação e desidratação estão presentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A gasometria revela uma pCO<sub>2</sub> baixa.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Desregulação térmica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma história de exposição recente a um pirogênio geralmente está presente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Superaquecimento iatrogênico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocorre geralmente durante cirurgias em locais superficiais e pequenos, como a orelha, quando o resto do paciente está coberto por cortinas oclusivas.</li> <li>• Administração de calor durante a anestesia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há exames de diferenciação.</li> </ul>
<b>Abuso de cocaína/ inibidores da monoaminoxidase (IMAO)/ meperidina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• História de uso de antidepressivos, dor crônica e comportamento de dependência de substâncias.</li> <li>• Os IMAOs podem aumentar o efeito serotoninérgico da meperidina, resultando na síndrome serotoninérgica (tríade de alterações no estado mental, hiperatividade autonômica e anormalidades neuromusculares).[60] [79]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame toxicológico da urina.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios do American Malignant Hyperthermia Group baseados no teste de contratura a cafeína-halotano[84]

Quando o músculo foi testado de acordo com os métodos descritos por esse grupo, ele é considerado suscetível à hipertermia maligna (HM) ou normal para HM.

- O músculo suscetível à HM apresentou contraturas diagnósticas na presença de halotano ou cafeína. Todos os pacientes com uma contratura diagnóstica são considerados de risco para um episódio com risco de vida durante a exposição a anestésicos inalatórios ou succinilcolina (suxametônio).
- Apenas os pacientes cujos músculos não apresentarem uma contratura diagnóstica à exposição ao halotano ou à cafeína são considerados normais para HM. Esses pacientes podem receber anestésicos inalatórios sem aumento do risco.

### Critérios do European Malignant Hyperthermia Group baseados no teste de contratura in vitro[75]

Quando o músculo foi testado de acordo com os métodos descritos por esse grupo, ele é considerado suscetível à hipertermia maligna (HM) ou normal para HM.

- O músculo suscetível à HM apresenta contraturas diagnósticas na presença de cafeína ou halotano ou de apenas um desses agentes.
- Resposta positiva da HM ao halotano (MHSh): o músculo apresenta contraturas diagnósticas apenas na presença do halotano. Resposta positiva da HM à cafeína (MHSc): o músculo apresenta contraturas diagnósticas apenas na presença da cafeína. Os indivíduos com músculos que apresentam qualquer uma dessas respostas são clinicamente tratados como de risco para um episódio com risco de vida durante a exposição a anestésicos inalatórios ou succinilcolina (suxametônio).[\[55\]](#)
- Apenas os pacientes cujos músculos não apresentarem uma contratura diagnóstica à exposição ao halotano ou à cafeína são considerados normais para HM. Esses pacientes podem receber anestésicos inalatórios sem aumento do risco.

## **Crítérios do European Malignant Hyperthermia Group para a identificação de mutações do gene do receptor de rianodina (RyR1)**

São rigorosos os padrões para provar que uma variação no RyR1 ou em outro gene é uma mutação que causa HM. O European Malignant Hyperthermia Group fornece uma lista de mutações de HM e requerimentos para provar quando uma variação deve ser considerada uma mutação diagnóstica de suscetibilidade à HM. [\[The European Malignant Hyperthermia Group\]](#) O aconselhamento genético é indicado se uma mutação do RyR1 é identificada como de significado desconhecido.[\[55\]](#)

## Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo principal do tratamento é normalizar o metabolismo, prevenir ou reverter a hipertermia e prevenir a rabdomiólise. A base do tratamento inclui descontinuação do agente desencadeante, administração de dantroleno intravenoso e restauração de uma temperatura central normal. O paciente deve ser estabilizado na sala cirúrgica e transferido para a unidade de terapia intensiva (UTI) para receber monitoramento e tratamento contínuos. Alguns pacientes podem apresentar hipertermia maligna (HM) na sala de recuperação e não na sala cirúrgica. O tratamento é o mesmo que na sala cirúrgica, com exceção de que pode haver momentos em que a colocação de um tubo endotraqueal não seja necessária. Complicações decorrentes de lesão crítica por calor, como coagulopatia intravascular disseminada (CIVD) e edema cerebral, e complicações decorrentes de rabdomiólise, como parada cardíaca hipercalêmica e insuficiência renal mioglobínica, devem ser previstas. Hematologistas e nefrologistas devem ser consultados conforme indicado.

### Manejo inicial de HM desencadeada por anestésicos inalatórios

A anestesia inalatória deve ser interrompida. A succinilcolina (suxametônio) acentua a doença e não deve ser usada para tratar a rigidez muscular. O tempo levado para que o fator desencadeante seja eliminado depende do tempo de exposição. Modernas estações de trabalho de anestesia possuem uma reserva de anestésicos inalatórios maior que a de máquinas mais antigas.[85] [86] Vestígios de agentes inalatórios podem ser administrados ao paciente por mais de 1 hora após a remoção da fonte do vaporizador de anestesia. Durante uma crise aguda de HM, o uso de filtros de carvão ativado no circuito de conexão das vias aéreas do paciente elimina de maneira confiável a administração de anestésicos voláteis.[87] [88] Os fabricantes recomendam que um filtro de carvão ativado seja colocado no ramo inspiratório e expiratório do circuito. Além disso, deve-se administrar altas taxas de fluxo de oxigênio e ar para diminuir a exposição a gases residuais na estação de trabalho e minimizar um efeito rebote se as taxas de fluxo de gás administrado novamente forem reduzidas;[86] caso contrário, deve-se fornecer uma fonte de oxigênio alternativa. Todas as modernas máquinas de anestesia com absorvedores de dióxido de carbono em uso podem se transformar em não reinaladoras aumentando o fluxo total de gás administrado acima da ventilação-minuto do paciente (volume de gás ventilado em 1 minuto). É necessário o monitoramento do dióxido de carbono exalado e, se possível, da ventilação-minuto.

O dantroleno intravenoso deve ser iniciado assim que houver suspeita do diagnóstico.[89] Como o dantroleno produz fraqueza muscular, é preciso que a aparelhagem para colocação de tubo endotraqueal esteja preparada quando o dantroleno for administrado rapidamente por via intravenosa. A dosagem inicial de dantroleno deve ser repetida até que o tônus muscular retorne ao normal, a acidose remita, e a frequência cardíaca esteja normal.[90] Uma reduzida dosagem profilática de dantroleno deve então ser administrada na UTI nas 36 horas após o episódio inicial, uma vez que os sintomas frequentemente retornam durante esse período.[91]

Na ausência de dantroleno intravenoso, a suspeita de HM foi eliminada com o dantroleno intraoperatório administrado por meio de sonda nasogástrica.[92]

Se a temperatura central é maior que 40 °C (104 °F) ou aumentar rapidamente, é necessário instituir medidas de emergência para reduzir a temperatura. Uma solução salina balanceada, intravenosa e fria, preferencialmente sem potássio, deve ser administrada rapidamente. O paciente deve ser descoberto para permitir a perda de calor por condução e radiação. Compressas frias devem ser colocadas na virilha, axilas, pescoço e em volta da cabeça até que a temperatura central diminua para 38 °C (100.4 °F).[90]

A fluidoterapia em grandes volumes pode ser necessária por causa da translocação de fluidos para dentro do músculo edemaciado. A mensuração do pH sanguíneo, pCO<sub>2</sub> e potássio devem guiar a administração de bicarbonato. A administração intravenosa de cálcio, bicarbonato e glicose com insulina podem ser necessárias para tratar a hipercalcemia. A hiperventilação também pode ajudar reduzindo a acidose. A hipercalcemia pode causar arritmias e parada cardíaca, exigindo uma ressuscitação cardíaca em associação com medidas extremas como hemofiltração venovenosa contínua em casos de rabdomiólise grave.[93] Bloqueadores do canal de cálcio devem ser evitados quando se estiver tratando arritmias na presença de um episódio agudo de HM.[94] A insuficiência cardíaca pode ocorrer por causa da necessidade de um alto débito cardíaco para atender à demanda de oxigênio.

## Continuação do tratamento na UTI

O paciente deve ser observado na UTI e o dantroleno administrado profilaticamente. Há um risco elevado de reaparecimento do metabolismo muscular aumentado nas primeiras 36 horas após o tratamento inicial.[91] A administração de fluidoterapia intravenosa fria e a colocação de compressas frias na virilha, axilas, pescoço e cabeça devem continuar se a temperatura central for maior que 38 °C (100.4 °F).

A presença de mioglobínúria e débito urinário baixo são sinais de insuficiência renal iminente. Se estes ocorrerem, o bicarbonato deve ser administrado e o débito urinário mantido acima de 2 mL/kg/hora. A terapia com bicarbonato alcaliniza a urina e pode diminuir a probabilidade de uma lesão nos túbulos renais mediada pela mioglobina. Se o débito urinário continuar a cair apesar de boa hidratação, manitol deve ser administrado. A flebite é notada em cerca de 10% dos pacientes após a administração de uma formulação de dantroleno intravenosa, que contém manitol.[95] [The North American Malignant Hyperthermia Registry] Não se sabe se é o manitol no dantroleno ou o dantroleno em si que é o mais responsável pela flebite.

A CIVD deve ser tratada como em outros pacientes com lesão por calor. A reposição de fatores de coagulação é comum. A plasmaférese pode ser útil. Uma consulta com um especialista em coagulação deve ser buscada para guiar uma terapia medicamentosa futura se necessária. A CIVD e a insuficiência renal aguda profunda comumente contribuem para o óbito decorrente de HM fulminante. As complicações são mais prováveis em pacientes idosos e naqueles que receberam anestésicos inaláveis por um período de tempo mais longo antes do tratamento com dantroleno.[95]

## Tratamento da rabdomiólise induzida pelo calor ou exercício

Isso é uma apresentação muito rara, porém potencialmente fatal de HM, em que a produção excessiva de calor em pacientes suscetíveis à HM desencadeia uma rabdomiólise aguda.[11] [71] Apresenta-se com rigidez muscular e urina escura após atividade física intensa ou uma doença relacionada ou calor. Os sintomas geralmente remitem quando a temperatura central é reestabelecida. O restabelecimento da temperatura central é geralmente atingido por meio de repouso em um ambiente fresco e aumento da ingestão oral de fluidos. A fluidoterapia intravenosa e o dantroleno podem ser necessários, mas isso é incomum. Esses pacientes correm um risco maior de HM se expostos a anestésicos inalatórios ou succinilcolina (suxametônio), e a exposição a esses agentes deve ser evitada.[38]

## Tratamento da miopatia crônica

Não há tratamento curativo para a miopatia crônica que possa ser observado em pacientes suscetíveis à HM. No entanto, alguns indivíduos susceptíveis à HM relataram benefícios advindos do uso de dantroleno em baixas doses administrado por via oral.[37] [96] A miopatia é geralmente subclínica, manifestando-se através de uma elevação crônica da creatina quinase. Esses pacientes podem preferir



evitar ambientes quentes. A doença do núcleo central pode ser diagnosticada por meio de histopatologia em pacientes com HM com sintomas miopáticos.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
induzida por anestesia inalatória		
	1a	descontinuação do agente desencadeante
	mais	dantroleno intravenoso
	mais	manutenção da normotermia
	mais	cuidados de suporte (incluindo ressuscitação fluídica e controle da hipercalemia) + admissão na unidade de terapia intensiva (UTI)
■ com mioglobínúria e débito renal baixo	mais	consideração de terapia com bicarbonato + monitoramento do débito urinário
	adjunto	manitol
■ com coagulação intravascular disseminada	mais	fatores de coagulação
	adjunto	plasmaférese
induzida pelo exercício ou calor		
	1a	restauração da normotermia
	adjunto	fluidoterapia e dantroleno intravenosos

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### induzida por anestesia inalatória

##### 1a **descontinuação do agente desencadeante**

- » A anestesia inalatória deve ser interrompida.
- » A succinilcolina (suxametônio) acentua a doença e não deve ser usada para tratar a rigidez muscular.
- » O tempo levado para que o fator desencadeante seja eliminado depende do tempo de exposição. Equipamentos modernos de anestesia possuem uma reserva de anestésicos inalatórios maior que a das máquinas mais antigas.[85] [86] Vestígios de agentes inalatórios podem ser administrados ao paciente por mais de 1 hora após a remoção da fonte do vaporizador de anestesia.
- » Deve-se administrar altas taxas de fluxo de oxigênio e ar, totalizando mais do que a ventilação-minuto, para diminuir a exposição a gases residuais na estação de trabalho e minimizar um efeito rebote se as taxas de fluxo de gás administrado forem reduzidas;[86] caso contrário, deve-se fornecer uma fonte de oxigênio alternativa. A aplicação de um filtro de carvão ao ramo inspiratório do circuito de ventilação ajudará a eliminar rapidamente o anestésico volátil inspirado.[87] [88] Também é recomendável a aplicação de um filtro de carvão no ramo expiratório.

##### mais **dantroleno intravenoso**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### **Opções primárias**

- » **dantroleno**: 2.5 mg/kg por via intravenosa em dose única, pode repetir de acordo com a resposta, dose máxima total de 10 mg/kg; seguidos por 1 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas por 48 horas
- O dantroleno está disponível em 2 formulações intravenosas. A formulação intravenosa padrão (20 mg/ampola) requer um volume maior de água esterilizada para injeção para a sua reconstituição e um grande número de ampolas para atingir a

## Agudo

dose em comparação à formulação liofilizada (250 mg/ampola).

- » O dantroleno intravenoso deve ser administrado assim que se suspeitar do diagnóstico. Atendentes extras devem ser chamados para ajudar na preparação e administração do dantroleno.
- » O dantroleno liofilizado pode ser reconstituído, e portanto administrado, mais rapidamente que formulações intravenosas convencionais. As ampolas de dantroleno liofilizado não contêm manitol suficiente para manter diurese; é necessário administrar doses adicionais de manitol concomitantemente.
- » Como o dantroleno produz fraqueza muscular, é preciso que a aparelhagem para colocação de tubo endotraqueal esteja preparada quando o dantroleno for administrado rapidamente por via intravenosa.
- » A dosagem inicial de dantroleno deve ser repetida até que o tônus muscular retorne ao normal, a acidose tenha sido resolvida e a temperatura central e a frequência cardíaca estejam normais.[90]
- » Uma dose profilática reduzida deve então ser administrada nas 36 horas após o episódio inicial, uma vez que os sintomas frequentemente retornam durante esse período.[91] A infusão contínua tem sido recomendada, mas ainda não foi demonstrada como vantajosa.
- » O dantroleno pode provocar edema pulmonar. A incidência desse efeito colateral é desconhecida.

**mais manutenção da normotermia**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Se a temperatura central é maior que 40 °C (104 °F) ou estiver aumentando rapidamente, uma solução salina balanceada, intravenosa e fria, preferencialmente sem potássio, deve ser administrada rapidamente.
- » O paciente deve ser descoberto para permitir a perda de calor por condução e radiação.
- » Compressas frias devem ser colocadas na virilha, axilas, pescoço e em volta da cabeça até que a temperatura central diminua para 38 °C (100.4 °F).[90]

## Agudo

mais

**cuidados de suporte (incluindo ressuscitação fluídica e controle da hipercalemia) + admissão na unidade de terapia intensiva (UTI)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Uma vez estabilizados, todos os pacientes precisarão ser admitidos na UTI. A maioria dos pacientes necessita de intubação, que geralmente já está realizada.
- » A ressuscitação fluídica deve ser fornecida. A fluidoterapia em grandes volumes pode ser necessária por causa da translocação de fluidos para dentro do músculo edemaciado.
- » A administração intravenosa de cálcio, bicarbonato e glicose com insulina podem ser necessárias para tratar a hipercalemia. A hiperventilação também pode ajudar reduzindo a acidose. A hipercalemia pode causar arritmias e parada cardíaca, necessitando de ressuscitação cardíaca.
- » Bloqueadores do canal de cálcio devem ser evitados quando se estiver tratando arritmias na presença de um episódio agudo de HM.[6] [94]
- » A temperatura central, produção de dióxido de carbono, ventilação-minuto e débito urinário devem ser monitorados. A insuficiência cardíaca pode ocorrer por causa da necessidade de um alto débito cardíaco para atender à demanda de oxigênio.
- » A decisão de administrar bicarbonato é guiada pelas mensurações do pH sanguíneo, pCO<sub>2</sub> e potássio.

■ **com mioglobínúria e débito renal baixo**

mais

**consideração de terapia com bicarbonato + monitoramento do débito urinário**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » A presença de mioglobínúria e débito urinário baixo são sinais de insuficiência renal aguda profunda iminente. Um nível de creatina quinase sérica de >5000 unidades internacionais (UI)/L é presuntivo de rabdomiólise grave e mioglobínúria.[97] Se isso ocorrer, a administração de bicarbonato pode ser considerada e o débito urinário mantido acima de 2 mL/kg/hora. A terapia com bicarbonato alcaliniza a urina e pode diminuir a probabilidade de uma lesão nos túbulos renais mediada pela mioglobina.

## Agudo

» A diurese alcalina forçada pode ser tentada somente se: o paciente estabeleceu diurese; pH arterial <7.5; e bicarbonato sérico <30 mmol/L (<30 mEq/L).<sup>[98]</sup> Esse tratamento requer a supervisão por um especialista com experiência no cuidado de tais pacientes.

### adjunto **manitol**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **manitol**: 0.5 a 1 g/kg por via intravenosa inicialmente, seguido por 0.25 a 0.5 g/kg a cada 4-6 horas; ou 0.1 g/kg/hora em infusão intravenosa

» O manitol deve ser administrado se o débito urinário continuar abaixo de 2 mL/kg/hora apesar de hidratação adequada. Apesar de a maioria das formulações de dantroleno conter manitol, a continuação do tratamento com manitol pode ser necessária para manter um débito urinário adequado.

» As ampolas de dantroleno liofilizado não contêm manitol suficiente para manter diurese; é necessário administrar doses adicionais de manitol concomitantemente.

» A dose deve ser ajustada para manter o débito urinário >2 mL/kg/hora.

» O manitol deve ser descontinuado se não houver resposta.

### ■ com coagulação intravascular disseminada

### mais **fatores de coagulação**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O plasma fresco congelado (PFC) é o agente de escolha. Crioprecipitados ou concentrados de fibrinogênio são alternativas de segunda linha.

» Doenças hemogênicas de todos os tipos (hepatite, vírus da imunodeficiência humana [HIV]) e reações febris são sempre um risco ao se administrar hemoderivados humanos.

» A rápida infusão de plaquetas, PFC, crioprecipitados ou concentrados de fibrinogênio pode provocar hipotensão.

### adjunto **plasmaférese**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Agudo

» A plasmaférese pode ser benéfica em alguns pacientes se o tratamento da HM e a reposição de fatores de coagulação produzir uma resposta inadequada.

### induzida pelo exercício ou calor

#### 1a restauração da normotermia

» Isso é uma apresentação muito rara, porém potencialmente fatal de HM, em que a produção excessiva de calor em pacientes suscetíveis à HM desencadeia uma miopatia aguda.

» Os pacientes apresentam rigidez muscular e urina escura após exercícios intensos ou uma doença relacionada ou calor.

» Os sintomas geralmente remitem quando a temperatura central é reestabelecida.

» O restabelecimento da temperatura central é geralmente atingido por meio de repouso em um ambiente fresco e aumento da ingestão oral de fluidos.

#### adjunto fluidoterapia e dantroleno intravenosos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

» **dantroleno**: 2.5 mg/kg por via intravenosa em dose única, pode repetir de acordo com a resposta, dose máxima total de 10 mg/kg; seguidos por 1 mg/kg por via intravenosa a cada 6 horas por 48 horas  
O dantroleno está disponível em 2 formulações intravenosas. A formulação intravenosa padrão (20 mg/ampola) requer um volume maior de água esterilizada para injeção para a sua reconstituição e um grande número de ampolas para atingir a dose em comparação à formulação liofilizada (250 mg/ampola).

» O tratamento depende de quão alta está a temperatura e do nível de consciência do paciente. O dantroleno deve ser administrado se a temperatura central for  $>40^{\circ}\text{C}$  ( $>104^{\circ}\text{F}$ ) e estiver aumentando. Se a temperatura for menor que  $40^{\circ}\text{C}$  ( $104^{\circ}\text{F}$ ) e não houver rigidez, a borrifação com água à temperatura ambiente ou a imersão em água fria podem reduzir a temperatura central de maneira adequada. Se o paciente estiver rígido e inconsciente, devem ser administrados dantroleno e fluidoterapia por via intravenosa.



## Agudo

» O dantroleno liofilizado pode ser reconstituído, e portanto administrado, mais rapidamente que formulações intravenosas convencionais. As ampolas de dantroleno liofilizado não contêm manitol suficiente para manter diurese; é necessário administrar doses adicionais de manitol concomitantemente.

» A fluidoterapia intravenosa deve ser administrada para dar suporte à função circulatória, bem como para contribuir para a normotermia. O dantroleno deve ser administrado até que os sintomas de metabolismo aumentado e rigidez remitam.

## Recomendações

### Monitoramento

Nos primeiros 2 dias após um episódio de hipertermia maligna (HM), o paciente requer uma documentação contínua, e depois frequente, dos sinais vitais incluindo frequência e profundidade respiratórias, e temperatura central. O tônus muscular também deve ser frequentemente observado. Dependendo da gravidade da doença, gases sanguíneos (idealmente venosos centrais) e eletrólitos venosos devem ser avaliados em intervalos para o monitoramento da acidose e da concentração de potássio. O equilíbrio hídrico, incluindo o débito urinário, deve ser documentado. Se a terapia intensiva não for necessária e as funções neurológica e muscular estiverem normais, o paciente pode ser transferido para um local de acuidade mais baixa. A creatina quinase deve ser analisada diariamente até que esteja estável.

Exames de acompanhamento para confirmar o diagnóstico de HM e investigar doenças musculares ocultas devem ser planejados. Estes incluem consulta com um neurologista voltado para doença muscular e encaminhamento para um centro de teste de contratura para o diagnóstico de HM. Os testes genéticos serão mais úteis quando guiados pelas recomendações desses especialistas. É muito importante buscar um diagnóstico definitivo para o paciente, porque os sintomas de HM são inespecíficos. O diagnóstico definitivo possui implicações importantes para a família. Os parentes de primeiro grau devem ser informados dos resultados dos testes diagnósticos do paciente para que sejam também submetidos a testes caso indicado.[6]

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem aumentar a atividade física gradualmente para ganhar força e coordenação novamente conforme tolerado, mas se ocorrerem sintomas de hipertermia ou rigidez muscular, eles deverão ser aconselhados a procurar um ambiente fresco e hidratação oral. Ambientes extremamente quentes devem ser evitados. Hidratação por via intravenosa e possivelmente dantroleno intravenoso também podem ser necessários. Os pacientes com suscetibilidade à HM também possuem uma probabilidade maior de sofrer hipertermia.

Os pacientes devem avisar seus médicos e anestesistas que apresentaram HM, e receber uma pulseira de alerta médico no caso de precisarem de uma cirurgia de emergência. O paciente pode ser convidado a fornecer seu histórico pessoal e familiar para uma base de dados de pesquisa para auxiliar em futuras pesquisas sobre a doença. [The North American Malignant Hyperthermia Registry]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>rabdomiólise</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Uma complicação comum da hipertermia maligna (HM), ocorrendo frequentemente durante o episódio agudo.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>coagulação intravascular disseminada (CIVD)</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Uma temperatura criticamente elevada, <math>&gt;41.5^{\circ}\text{C}</math> (<math>&gt;106.7^{\circ}\text{F}</math>), frequentemente produzirá CIVD e lesão hepática. A coagulopatia é produzida pelo consumo de fatores de coagulação e pela produção hepática diminuída. Isso pode ser fatal.<sup>[100]</sup></p> <p>A função da coagulação deve sempre ser mensurada quando se suspeitar de HM, de forma a detectar a coagulopatia precocemente. A presença de uma coagulopatia é uma indicação para transferência para a terapia intensiva para tratamento.</p>		
<b>insuficiência cardíaca</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>No começo de um episódio de HM, o débito cardíaco deve aumentar para atender à demanda aumentada de oxigênio proveniente do metabolismo muscular aumentado. A pós-carga cardíaca pode aumentar devido ao aumento nas catecolaminas circulantes.</p> <p>A hipertensão e a taquicardia estão, às vezes, presente no início de um episódio de HM. A insuficiência cardíaca pode ocorrer mais tarde. O monitoramento deve ser o mesmo que para qualquer outra causa de comprometimento cardíaco.</p> <p>Esta complicação pode ser evitada pela administração precoce de dantroleno, que reduz a taxa metabólica e a demanda do coração.</p>		
<b>arritmia cardíaca</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Contrações ventriculares prematuras, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular podem ocorrer como resultado da hipercalemia devida à rabdomiólise, e geralmente, são resolvidas uma vez que a hipercalemia seja tratada adequadamente.</p> <p>Bloqueadores do canal de cálcio devem ser evitados quando se estiver tratando arritmias na presença de um episódio agudo de HM.<sup>[94]</sup></p>		
<b>parada cardíaca</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Uma complicação da HM fulminante, geralmente resultante da hipercalemia decorrente da rabdomiólise. A incidência exata é desconhecida.</p> <p>O eletrocardiograma mostra alterações compatíveis com hipercalemia (por exemplo, picos de ondas T). A hipercalemia é tratada com a administração intravenosa de cálcio, bicarbonato e glicose com insulina. A adrenalina intravenosa também é útil para mover o potássio para as células. As medidas avançadas de suporte cardiológico devem ser seguidas até que o pulso retorne. Outras causas de parada cardíaca devem ser descartadas.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>edema cerebral com ou sem hérnia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Mais provável que se desenvolva quando a temperatura central for <math>&gt;40^{\circ}\text{C}</math> (<math>&gt;104^{\circ}\text{F}</math>).</p> <p>Essa complicação pode ser evitada em alguns casos por meio de tratamento rápido com dantroleno e resfriamento. No entanto, o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) não é evitável em todos os pacientes mesmo com tratamento rápido.</p>		
<b>fraqueza muscular</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>A fraqueza muscular é observada em cerca de 25% dos pacientes com HM. Assim como no choque térmico, a fraqueza e a câibra musculares podem persistir por meses. Os pacientes geralmente se recuperam no final. O monitoramento da força muscular é geralmente subjetivo e é facilitado pela comunicação com o paciente. O tratamento precoce com dantroleno pode acelerar a normalização da creatina quinase, mas isso não se aplica a todos os pacientes com HM. Não se sabe como a fraqueza muscular pode ser evitada.</p>		
<b>insuficiência hepática aguda</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A incidência de disfunção hepática na HM fulminante provavelmente depende da temperatura máxima e tempo de exposição do fígado ao calor. A disfunção hepática será improvável quando a temperatura central for <math>&lt;39^{\circ}\text{C}</math> (<math>&lt;102.2^{\circ}\text{F}</math>).</p> <p>Essa complicação pode ser detectada pela mensuração das enzimas hepáticas e da albumina, mas esses enzimas podem ser de difícil interpretação, uma vez que também podem ser liberadas do músculo. Além disso, seu aumento pode estar encoberto devido à diluição do plasma com fluidos administrados de forma exógena.</p>		
<b>choque</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A incidência de choque e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos durante a HM provavelmente depende da temperatura máxima e da duração da elevação intensa da temperatura. Durante o choque térmico, endotoxinas são liberadas pelo intestino. Isso pode resultar em vasodilatação e fluxo sanguíneo inadequado em muitos órgãos.</p> <p>O choque pode ser evitado pela administração de dantroleno e resfriamento rápido antes da temperatura central subir acima de <math>40^{\circ}\text{C}</math> (<math>104^{\circ}\text{F}</math>).</p>		
<b>insuficiência respiratória</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A incidência de insuficiência respiratória durante a HM provavelmente depende da temperatura máxima e da duração da elevação intensa da temperatura. Endotoxinas liberadas pelo intestino devido à temperatura intensa, rápidas trocas de fluidos, comprometimento cardíaco e fraqueza muscular, todos contribuem para a insuficiência respiratória. Se essa complicação ocorrer, deve-se fornecer ventilação por pressão positiva.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>morte</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
A hipertermia maligna é potencialmente fatal. A mortalidade pode ser resultado da coagulopatia grave decorrente da lesão no fígado e CIVD, arritmias cardíacas ou insuficiência de múltiplos órgãos.		
<b>edema pulmonar</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A incidência do edema pulmonar é desconhecida.  Pode ser decorrente das endotoxinas liberadas pelo intestino durante a elevação intensa da temperatura e da insuficiência cardíaca.[49]		
<b>síndrome compartimental dos membros</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A síndrome compartimental dos membros pode ocorrer raramente.  Ela pode ser decorrente do extravasamento de manitol ou do edema muscular após a exaustão metabólica causada pela HM.		

## Prognóstico

O prognóstico clínico é variável e reflete a penetrância variável dessa condição. O paciente pode precisar de meses para recuperar a força muscular e obter alívio de sintomas como a dor muscular.[99]

### Hipertermia maligna (HM) abortiva

A remoção do fator desencadeante isoladamente pode resultar na resolução dos sintomas, mas isso não é comum. Pode ocorrer se um paciente suscetível a HM recebeu succinilcolina (suxametônio) sem um anestésico inalatório forte, ou se a exposição ao anestésico inalatório foi apenas por minutos, e não horas, e a eliminação do mesmo ocorreu rapidamente. Nessa situação, os sintomas de HM podem remitir muito rapidamente sem complicações sistêmicas. A gasometria pode revelar uma acidose mista transitória. A rabdomiólise pode produzir uma função renal pós-operatória diminuída.

### HM aguda

Nessa situação, a acidose não será resolvida com a eliminação dos fatores desencadeantes. A administração de dantroleno é necessária para evitar a acidose extrema e a elevação intensa da temperatura. Outros tratamentos sintomáticos também podem ser necessários (resfriamento agressivo e tratamento da hipercalemia).[89] Se os sintomas forem resolvidos antes que a elevação da temperatura seja intensa, a recuperação completa pode ocorrer em um período de horas (para as anormalidades metabólicas) e dias a meses (para fraqueza e dor muscular). Sintomas de metabolismo aumentado podem ocorrer novamente antes ou depois de 12 horas após o tratamento inicial, e o dantroleno profilático é administrado até 48 horas após a resolução do episódio agudo para prevenção.[91]

### HM fulminante

A presença de um aumento rápido da temperatura central e a evolução da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas indica que a intervenção por especialistas em terapia intensiva, hematologistas e especialistas

de suporte de cada órgão principal é necessária. Sem tratamento rápido o paciente morrerá. Mesmo que o dantroleno seja administrado e o corpo seja resfriado, ambos rapidamente, o paciente pode apresentar falência de múltiplos órgãos incluindo edema e hérnia cerebral, colapso cardiovascular e coagulopatia.<sup>[100]</sup> Esses sintomas podem ser tratáveis, mas a não ser que o processo metabólico anormal seja interrompido com dantroleno, o edema, a coagulopatia e a falência de órgãos provavelmente agravarão.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### EMHG guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility

**Publicado por:** European Malignant Hyperthermia Group

**Última publicação em:**  
2015

#### Malignant hyperthermia crisis: AAGBI safety guideline

**Publicado por:** The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

**Última publicação em:**  
2015

#### EMHG guidelines for recognition and treatment of MH crisis

**Publicado por:** European Malignant Hyperthermia Group

**Última publicação em:**  
2010

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Malignant hyperthermia crisis: AAGBI safety guideline

**Publicado por:** The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

**Última publicação em:**  
2015

#### EMHG guidelines for recognition and treatment of MH crisis

**Publicado por:** European Malignant Hyperthermia Group

**Última publicação em:**  
2010

### América do Norte

#### Creation of a guide for the transfer of care of the malignant hyperthermia patient from ambulatory surgery centers to receiving hospital

**Publicado por:** Society for Ambulatory Anesthesiology; Malignant Hyperthermia Association of the United States; Ambulatory Surgery Foundation; Society for Academic Emergency Medicine; National Association of Emergency Medical Technicians

**Última publicação em:**  
2012

#### Malignant hyperthermia: new transfer guidelines

**Publicado por:** Ambulatory Surgery Foundation; Malignant Hyperthermia Association of the United States

**Última publicação em:**  
2010



## Recursos online

1. [The North American Malignant Hyperthermia Registry](#) (*external link*)
2. [The European Malignant Hyperthermia Group](#) (*external link*)
3. [Malignant Hyperthermia Association of the United States](#) (*external link*)
4. [Robert Guthrie Biochemical and Molecular Genetics Laboratory](#) (*external link*)
5. [UK Genetic Testing Network: testing criteria](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. Br J Anaesth. 2011 Jul;107(1):48-56.
- Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. Anesth Analg. 2014 Feb;118(2):381-7.
- Larach MG, Gronert GA, Allen GC, et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg. 2010 Feb 1;110(2):498-507. [Texto completo](#)
- Parness J. Hot on the trail of "I know it when I see it!". Anesth Analg. 2014 Feb;118(2):243-6.
- Levano S, Vukcevic M, Singer M, et al. Increasing the number of diagnostic mutations in malignant hyperthermia. Human Mutat. 2009 Apr;30(4):590-8.
- Migita T, Mukaida K, Kobayashi M, et al. The severity of sevoflurane-induced malignant hyperthermia. Acta Anaesthesiol Scand. 2012 Mar;56(3):351-6.
- Hirshey Dirksen SJ, Larach MG, Rosenberg H, et al. Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. Anesth Analg. 2011 Nov;113(5):1108-19. [Texto completo](#)
- Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. Br J Anaesth. 2015 Oct;115(4):531-9. [Texto completo](#)
- Larach MG, Brandom BW, Allen GC, et al. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. Anesth Analg. 2014 Dec;119(6):1359-66.
- Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict MH susceptibility. Anesthesiology. 1994 Apr;80(4):771-9.
- Larach MG; North American Malignant Hyperthermia Group. Standardization of the caffeine-halothane muscle contracture test. Anesth Analg. 1989 Oct;69(4):511-5.
- Cottro N, Larcher C, Sommet A, et al. The sevoflurane washout profile of seven recent anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible adults and infants: a bench test study. Anesth Analg. 2014 Jul;119(1):67-75.
- Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth. 2010 Oct;105(4):417-20. [Texto completo](#)

- Brandom BW, Kang A, Sivak EL, et al. Update on dantrolene in the treatment of anesthetic induced malignant hyperthermia. SOJ Anesthesiol Pain Manag. 2015 Apr 20;2(2):1-6. [Texto completo](#)

## Referências

1. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. Br J Anaesth. 2011 Jul;107(1):48-56.
2. Sagui E, Montigon C, Abriat A, et al. Is there a link between exertional heat stroke and susceptibility to malignant hyperthermia? PLoS One. 2015 Aug 10;10(8):e0135496. [Texto completo](#)
3. Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, et al. Postoperative malignant hyperthermia: an analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. Anesthesiology. 2008 Nov;109(5):825-9.
4. Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. Anesth Analg. 2014 Feb;118(2):381-7.
5. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg. 2010 Feb 1;110(2):498-507. [Texto completo](#)
6. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, et al. Malignant hyperthermia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2015 Aug 4;10:93. [Texto completo](#)
7. Tobin JR, Jason DR, Challa VR, et al. Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. JAMA. 2001 Jul 11;286(2):168-9.
8. Lavezzi WA, Capacchione JF, Muldoon SM, et al. Case report: death in the emergency department: an unrecognized awake malignant hyperthermia-like reaction in a six-year-old. Anesth Analg. 2013 Feb;116(2):420-3.
9. Parness J. Hot on the trail of "I know it when I see it!". Anesth Analg. 2014 Feb;118(2):243-6.
10. Davis M, Brown R, Dickson A, et al. Malignant hyperthermia associated with exercise-induced rhabdomyolysis or congenital abnormalities and a novel RYR1 mutation in New Zealand and Australian pedigrees. Br J Anaesth. 2002 Apr;88(4):508-15. [Texto completo](#)
11. Groom L, Muldoon SM, Tang ZZ, et al. Identical de novo mutation in the type 1 ryanodine receptor gene associated with fatal, stress-induced malignant hyperthermia in two unrelated families. Anesthesiology. 2011 Nov;115(5):938-45.
12. Brown RL, Pollock AN, Couchman KG, et al. A novel ryanodine receptor mutation and genotype-phenotype correlation in a large malignant hyperthermia New Zealand Maori pedigree. Hum Mol Genet. 2000 Jun 12;9(10):1515-24. [Texto completo](#)

13. Brandom BW, Muldoon SM. Unexpected MH deaths without exposure to inhalation anesthetics in pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2013 Sep;23(9):851-4.
14. Chamley D, Pollock NA, Stowell KM, et al. Malignant hyperthermia in infancy and identification of novel RYR1 mutation. *Br J Anaesth*. 2000 Apr;84(4):500-4. [Texto completo](#)
15. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg*. 1985 Jul;64(7):700-4.
16. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implications for genetics analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 2002 Nov;97(5):1067-74.
17. Ibarra MCA, Wu S, Murayama K, et al. Malignant hyperthermia in Japan: mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. *Anesthesiology*. 2006 Jun;104(6):1146-54.
18. Brandom BW, Bina S, Wong CA, et al. Ryanodine receptor type 1 gene variants in the malignant hyperthermia-susceptible population of the United States. *Anesth Analg*. 2013 May;116(5):1078-86. [Texto completo](#)
19. Gonsalves SG, Ng D, Johnston JJ, et al; NISC Comparative Sequencing Program. Using exome data to identify malignant hyperthermia susceptibility mutations. *Anesthesiology*. 2013 Nov;119(5):1043-53. [Texto completo](#)
20. Kraeva N, Riazi S, Loke J, et al. Ryanodine receptor type 1 gene mutations found in the Canadian malignant hyperthermia population. *Can J Anaesth*. 2011 Jun;58(6):504-13. [Texto completo](#)
21. Chan B, Chen SP, Wong WC, et al. RYR1-related central core myopathy in a Chinese adolescent boy. *Hong Kong Med J*. 2011 Feb;17(1):67-70. [Texto completo](#)
22. Gillies RL, Bjorksten AR, Du Sart D, et al. Analysis of the entire ryanodine receptor type 1 and alpha 1 subunit of the dihydropyridine receptor (CACNA1S) coding regions for variants associated with malignant hyperthermia in Australian families. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Mar;43(2):157-66.
23. Sambuughin N, Holley H, Muldoon S, et al. 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 Mar;102(3):515-21.
24. Levano S, Vukcevic M, Singer M, et al. Increasing the number of diagnostic mutations in malignant hyperthermia. *Human Mutat*. 2009 Apr;30(4):590-8.
25. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H, et al. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology*. 2011 Jan;114(1):84-90.
26. Visoiu M, Young MC, Wieland K, et al. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):388-96.

27. Butala B, Brandom B. Muscular body build and male sex are independently associated with malignant hyperthermia susceptibility. *Can J Anaesth*. 2017 Apr;64(4):396-401.
28. Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, et al. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth*. 1962 Jun;34:395-6.
29. Migita T, Mukaida K, Kobayashi M, et al. The severity of sevoflurane-induced malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Mar;56(3):351-6.
30. Carsana A. Exercise-induced rhabdomyolysis and stress-induced malignant hyperthermia events, association with malignant hyperthermia susceptibility, and RYR1 gene sequence variations. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:531465. [Texto completo](#)
31. Klingler W, Heiderich S, Girard T, et al. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jan 16;9:8. [Texto completo](#)
32. Brislin RP, Theroux MC. Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review. *Paediatr Anaesth*. 2013 Sep;23(9):834-41.
33. Joseph MR, Theroux MC, Mooney JJ, et al. Intraoperative presentation of malignant hyperthermia (confirmed by RYR1 gene mutation, c.7522C>T; p.R2508C) leads to diagnosis of King-Denborough syndrome in a child with hypotonia and dysmorphic features: a case report. *A A Case Rep*. 2017 Feb 1;8(3):55-7.
34. Flick RP, Gleich SJ, Herr MM, et al. The risk of malignant hyperthermia in children undergoing muscle biopsy for suspected neuromuscular disorder. *Pediatr Anesth*. 2007 Jan;17(1):22-7.
35. Breucking E, Reimnitz P, Schara U, et al. Anesthetic complications. The incidence of severe anesthetic complications in patients and families with progressive muscular dystrophy of the Duchenne and Becker types. *Anesthetist*. 2000 Mar;49(3):187-95.
36. Salazar JH, Yang J, Shen L, et al. Pediatric malignant hyperthermia: risk factors, morbidity, and mortality identified from the Nationwide Inpatient Sample and Kids' Inpatient Database. *Paediatr Anaesth*. 2014 Dec;24(12):1212-6.
37. Timmins MA, Rosenberg H, Larach MG, et al. Malignant hyperthermia testing in probands without adverse anesthetic reaction. *Anesthesiology*. 2015 Sep;123(3):548-56.
38. Hirshey Dirksen SJ, Larach MG, Rosenberg H, et al. Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1108-19. [Texto completo](#)
39. Fill M, Coronado R, Mickelson JR, et al. Abnormal ryanodine receptor channels in malignant hyperthermia. *Biophys J*. 1990 Mar;57(3):471-5. [Texto completo](#)
40. Laver DR, Owen VJ, Junankar PR, et al. Reduced inhibitory effect of Mg<sup>2+</sup> on ryanodine receptor Ca<sup>2+</sup> release channels in malignant hyperthermia. *Biophys J*. 1997 Oct;73(4):1913-24. [Texto completo](#)

41. Durham WJ, Aracena-Parks P, Long C, et al. RyR1 S-nitrosylation underlies environmental heat stroke and sudden death in Y522S RyR1 knockin mice. *Cell*. 2008 Apr 4;133(1):53-65.
42. Chelu MG, Goonasekera SA, Durham WJ, et al. Heat- and anesthesia-induced malignant hyperthermia in an RyR1 knock-in mouse. *FASEB*. 2006 Feb;20(2):329-30.
43. Zhao X, Min CK, Ko JK, et al. Increased store-operated Ca<sup>2+</sup> entry in skeletal muscle with reduced calsequestrin-1 expression. *Biophys J*. 2010 Sep 8;99(5):1556-64. [Texto completo](#)
44. Horstick EJ, Linsley JW, Dowling JJ, et al. Stac3 is a component of the excitation-contraction coupling machinery and mutated in Native American myopathy. *Nat Commun*. 2013;4:1952. [Texto completo](#)
45. Telegrafi A, Webb BD, Robbins SM, et al. Identification of STAC3 variants in non-Native American families with overlapping features of Carey-Fineman-Ziter syndrome and Moebius syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 Oct;173(10):2763-71.
46. Lopez JR, Allen PD, Alamo L, et al. Myoplasmic free [Ca<sup>2+</sup>] during a malignant hyperthermia episode in swine. *Muscle Nerve*. 1988 Jan;11(1):82-8.
47. Ohta T, Endo M, Nakano T, et al. Ca-induced Ca release in malignant hyperthermia-susceptible pig skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1989 Feb;256(2 Pt 1):C358-67.
48. Ryan JF, Lopez JR, Sanchez VB, et al. Myoplasmic calcium changes precede metabolic and clinical signs of porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 1994 Nov;79(5):1007-11.
49. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20;346(25):1978-88.
50. Rosenberg H. Mining for mutations in malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):975-6. [Texto completo](#)
51. Smith JP, Sutcliffe OB, Banks CE. An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). *Analyst*. 2015 Aug 7;140(15):4932-48. [Texto completo](#)
52. Landau ME, Kenney K, Deuster P, et al. Exertional rhabdomyolysis: a clinical review with a focus on genetic influences. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012 Mar;13(3):122-36.
53. Zhao X, Song Q, Gao Y. Hypothesis: exertional heat stroke-induced myopathy and genetically inherited malignant hyperthermia represent the same disorder, the human stress syndrome. *Cell Biochem Biophys*. 2014 Nov;70(2):1325-9.
54. Robinson RL, Anetseder MJ, Brancadoro V, et al. Recent advances in the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: how confident can we be of genetic testing? *Eur J Human Genet*. 2003 Apr;11(4):342-8. [Texto completo](#)
55. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2015 Oct;115(4):531-9. [Texto completo](#)
56. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, et al. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia



- registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg*. 2014 Dec;119(6):1359-66.
57. Shafer SL, Dexter F, Brull SJ. Deadly heat: economics of continuous temperature monitoring during general anesthesia. *Anesth Analg*. 2014 Dec;119(6):1235-7.
58. Nelson P, Litman RS. Malignant hyperthermia in children: an analysis of the North American malignant hyperthermia registry. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):369-74.
59. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict MH susceptibility. *Anesthesiology*. 1994 Apr;80(4):771-9.
60. Herlich A. Perioperative temperature elevation: not all hyperthermia is malignant hyperthermia. *Paediatr Anaesth*. 2013 Sep;23(9):842-50.
61. Lopez RJ, Byrne S, Vukcevic M, et al. An RYR1 mutation associated with malignant hyperthermia is also associated with bleeding abnormalities. *Sci Signal*. 2016 Jul 5;9(435):ra68.
62. Metterlein T, Schuster F, Kranke P, et al. In-vitro contracture testing for susceptibility to malignant hyperthermia: can halothane be replaced? *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Apr;28(4):251-5.
63. Islander G, Twetman ER. Comparison between the European and North American protocols for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility in humans. *Anesth Analg*. 1999 May;88(5):1155-60. [Texto completo](#)
64. Stowell KM. DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):397-406.
65. Lanner JT. Ryanodine receptor physiology and its role in disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;740:217-34.
66. Robinson RL, Curran JL, Ellis FR, et al. Multiple interacting gene products may influence susceptibility to malignant hyperthermia. *Ann Hum Genet*. 2000 Jul;64(Pt 4):307-20.
67. Schiemann AH, Paul N, Parker R, et al. Functional characterization of 2 known ryanodine receptor mutations causing malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):375-80.
68. Kaufmann A, Kraft B, Michalek-Sauberer A, et al. Novel double and single ryanodine receptor 1 variants in two Austrian malignant hyperthermia families. *Anesth Analg*. 2012 May;114(5):1017-25.
69. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, et al, and the European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2001 Feb;86(2):283-7. [Texto completo](#)
70. Girard T, Treves S, Voronkov E, et al. Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*. 2004 May;100(5):1076-80.
71. Gronert GA, Tobin JR, Muldoon S. Malignant hyperthermia: human stress triggering. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Dec;1813(12):2191-2.

72. Schütte JK, Becker S, Burmester S, et al. Comparison of the therapeutic effectiveness of a dantrolene sodium solution and a novel nanocrystalline suspension of dantrolene sodium in malignant hyperthermia normal and susceptible pigs. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Apr;28(4):256-64.
73. Newmark JL, Voelkel M, Brandom BW, et al. Delayed onset of malignant hyperthermia without creatine kinase elevation in a geriatric, ryanodine receptor type 1 gene compound heterozygous patient. *Anesthesiology*. 2007 Aug;107(2):350-3.
74. Allen GC, Larach MG, Kunselman AR, and the North American MH Registry of MHAUS. The sensitivity and specificity of the caffeine-halothane contracture test. *Anesthesiology*. 1998 Mar;88(3):579-88.
75. Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, 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. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Sep;41(8):955-66.
76. Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):158-69.
77. Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Safety*. 2008 Sep;7(5):587-96.
78. Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses, and management. *Ann Clin Psychiatry*. 2012 May;24(2):155-62.
79. Paden MS, Franjic L, Halcomb SE. Hyperthermia caused by drug interactions and adverse reactions. *Emerg Med Clin North Am*. 2013 Nov;31(4):1035-44.
80. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry*. 2011 Sep;72(9):1222-8.
81. Shailesh Kumar MV, Carr RJ, Komanduri V, et al. Differential diagnosis of thyroid crisis and malignant hyperthermia in an anesthetized porcine model. *Endocr Res*. 1999 Feb;25(1):87-103.
82. Grunau BE, Wiens MO, Brubacher JR. Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review. *CJEM*. 2010 Sep;12(5):435-42.
83. Sykutera M, Cychowska M, Bloch-Boguslawska E. A fatal case of pentedrone and  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone poisoning. *J Anal Toxicol*. 2015 May;39(4):324-9.
84. Larach MG; North American Malignant Hyperthermia Group. Standardization of the caffeine-halothane muscle contracture test. *Anesth Analg*. 1989 Oct;69(4):511-5.
85. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. *Anesthesiology*. 2011 Jan;114(1):205-12.

[Texto completo](#)

86. Cotttron N, Larcher C, Sommet A, et al. The sevoflurane washout profile of seven recent anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible adults and infants: a bench test study. *Anesth Analg*. 2014 Jul;119(1):67-75.
87. Block FE Jr. Malignant hyperthermia and charcoal absorbent: too hot to handle. *Anesth Analg*. 2011 Jun;112(6):1270-1.
88. Bilmen JG, Gillies RI. Clarifying the role of activated charcoal filters in preparing an anaesthetic workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Anaesth Intensive Care*. 2014 Jan;42(1):51-8.
89. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Malignant hyperthermia crisis: AAGBI safety guideline. 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
90. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*. 2010 Oct;105(4):417-20. [Texto completo](#)
91. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):901-6.
92. Kang BJ, Song J, Kim SK, et al. A suspected case of malignant hyperthermia that was successfully treated with dantrolene administration via nasogastric tube. *Korean J Anesthesiol*. 2012 Oct;63(4):378-80. [Texto completo](#)
93. Fang S, Xu H, Zhu Y, et al. Continuous veno-venous hemofiltration for massive rhabdomyolysis after malignant hyperthermia: report of 2 cases. *Anesth Prog*. 2013 Spring;60(1):21-4. [Texto completo](#)
94. Migita T, Mukaida K, Yasuda T, et al. Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis. *J Anesth*. 2012 Aug;26(4):579-84.
95. Brandom BW, Kang A, Sivak EL, et al. Update on dantrolene in the treatment of anesthetic induced malignant hyperthermia. *SOJ Anesthesiol Pain Manag*. 2015 Apr 20;2(2):1-6. [Texto completo](#)
96. Butala BN, Kang A, Guron J, et al. Long term oral dantrolene improved muscular symptoms in a malignant hyperthermia susceptible Individual. *J Neuromuscul Dis*. 2016 Mar 3;3(1):115-9.
97. Brown CV, Rhee P, Chan L, et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma*. 2004 Jun;56(6):1191-6.
98. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest*. 2013 Sep;144(3):1058-1065.
99. Werneid K, Brandom B. Survey of long-term sequelae in survivors of a malignant hyperthermia reaction. *Open J Anesthesiol*. 2016 Jan;6(1):1-7. [Texto completo](#)
100. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, et al. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesiology*. 2008 Apr;108(4):603-11.

## Imagens

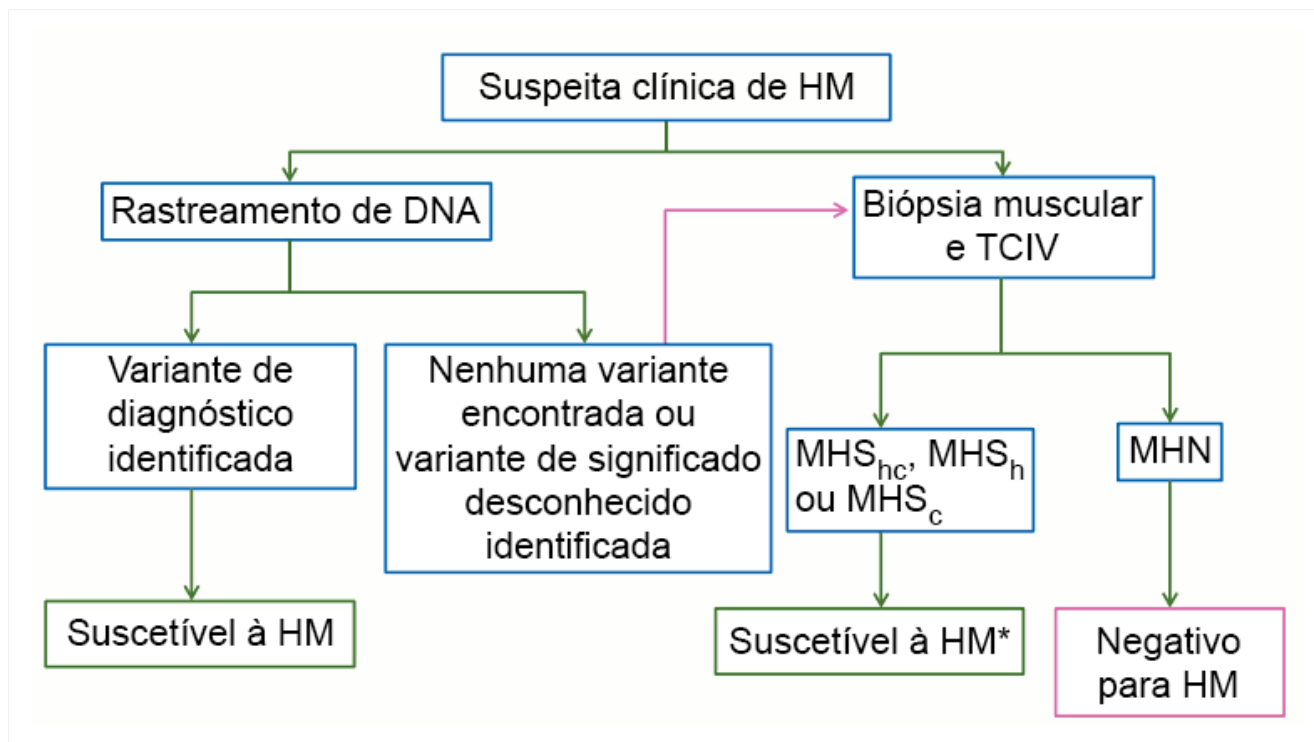


Figura 1: Conduta diagnóstica para a investigação de suscetibilidade à HM. TCIV, teste de contratura in vitro; HM, hipertermia maligna; NMH (HM negativa ou normal), classificação aplicada quando todos os testes de contratura apresentam resultados negativos; MHS<sub>hc</sub>, MHS<sub>h</sub> e MHS<sub>c</sub>, classificações aplicadas quando as respostas de contratura ao halotano e à cafeína são anormais, apenas a resposta ao halotano é anormal ou apenas a resposta à cafeína é anormal, respectivamente. \*Pacientes que devem ser chamados a participar em estudos de pesquisa sobre a base genética da hipertermia maligna

Hopkins PM et al. Br J Anaesth. 2015 Oct;115(4):531-9. Usado com permissão

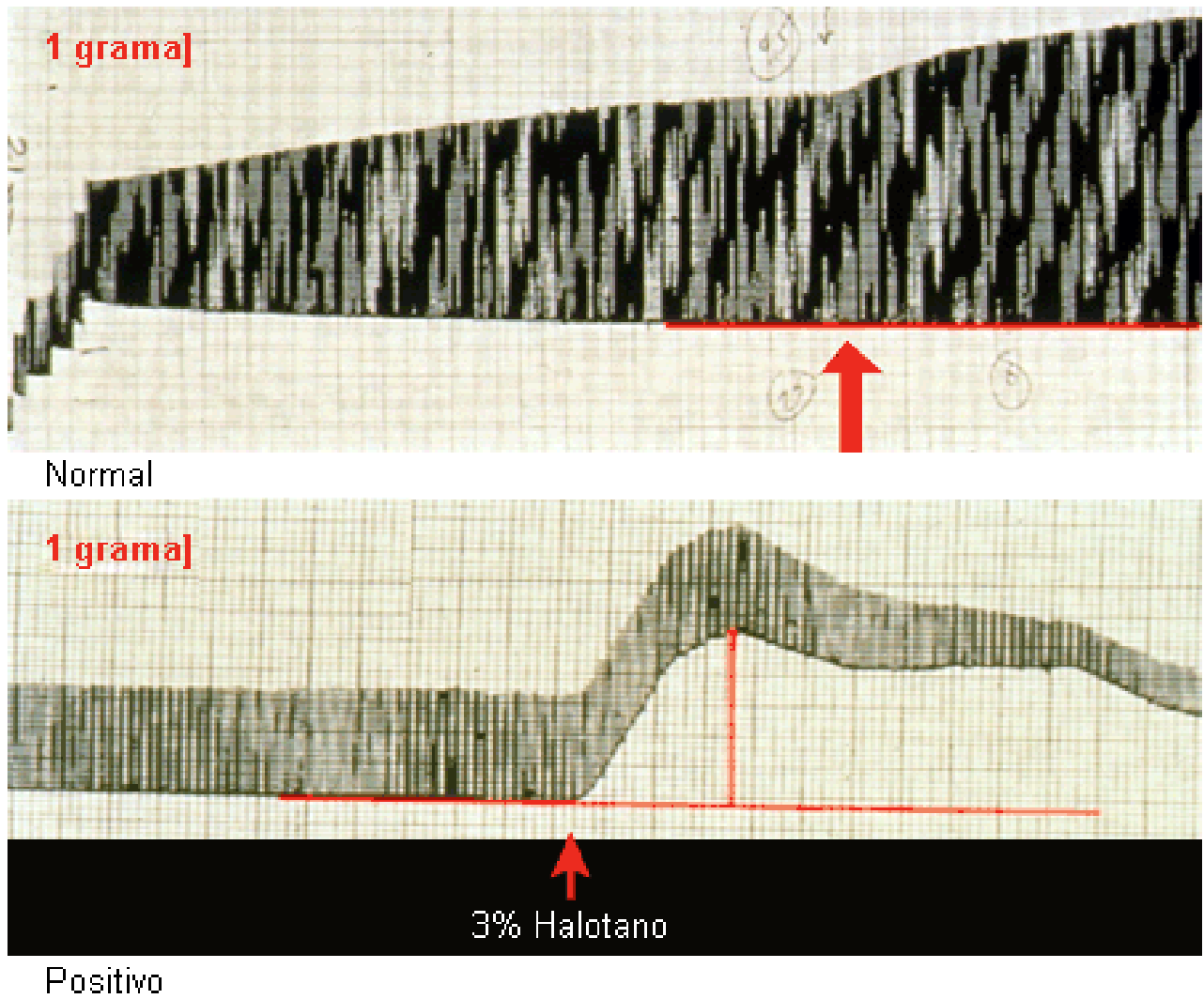


Figura 2: Resposta mecânica do músculo normal e do músculo suscetível à hipertermia maligna (hipertermia maligna [HM]; positivo) à estimulação direta na presença de uma dose em bolus de halotano a 3%

Do acervo da Dra. Sheila Muldoon

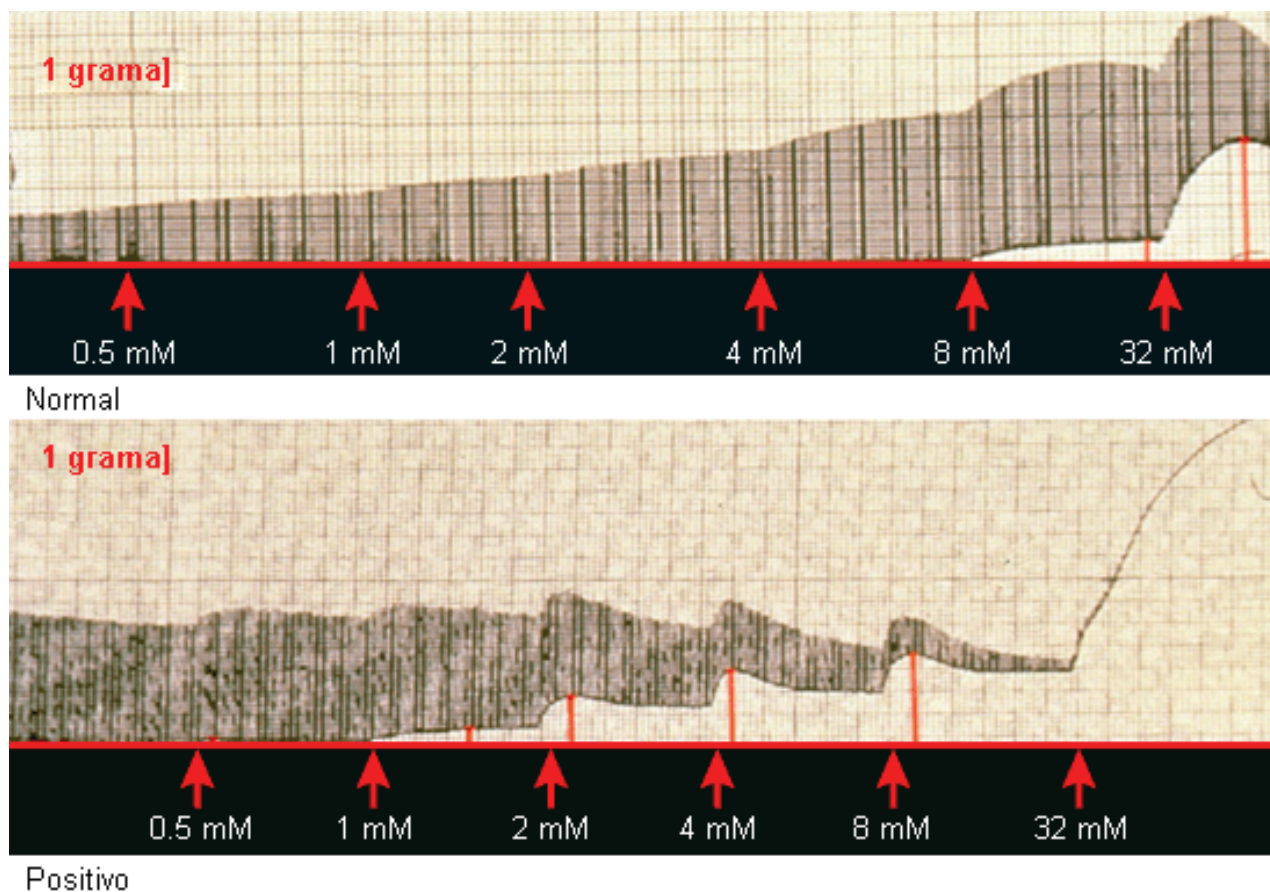


Figura 3: Resposta mecânica do músculo normal e do músculo suscetível à hipertermia maligna (hipertermia maligna [HM]; positivo) à estimulação direta na presença da administração incremental de cafeína

Do acervo da Dra. Sheila Muldoon



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Nikolaus Gravenstein, MD**

---

Professor and Chair

Department of Anesthesiology, University of Florida at Gainesville, Gainesville, FL

DIVULGAÇÕES: NG declares that he has no competing interests.

#### **Barbara W. Bandom, MD**

---

Retired Professor

Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: BWB has been reimbursed by the not-for-profit sponsor of the North American MH Registry (NAMHR), the Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) for attending meetings related to the management of the NAMHR. For the past 16 years, BWB received grants from MHAUS to maintain the NAMHR. BWB has given lectures and prepared educational materials for her previous employer, the Department of Anesthesiology in the University of Pittsburgh. As of 1 July, 2016, BWB retired from that employment. BWB has published papers and prepared educational materials for MHAUS, with the help of other volunteers for MHAUS. BWB sponsored LM for an award granted by the American Society of Anesthesiologists. This award allowed LM to travel to several medical centers that were active in the diagnosis of MH, as well as to the NAMHR to improve her understanding of this syndrome. This is part of BWB's mentoring of younger anesthesiologists. BWB is also an author of a number of references cited in this topic.

### // Reconhecimentos:

Professors Nikolaus Gravenstein and Barbara W. Bandom would like to gratefully acknowledge Dr Lena Mayes, a previous contributor to this topic. LM declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Henry Rosenberg, MD**

---

Director

Department of Medical Education and Clinical Research, Saint Barnabas Medical Center, Livingstone, NJ

DIVULGAÇÕES: HR declares that he has no competing interests.

#### **Philip Hopkins, MD**

---

Professor of Anesthesia

University of Leeds, Academic Unit of Anesthesia, St James's University Hospital, Leeds, UK

DIVULGAÇÕES: PH is an author of a number of references cited in this monograph.

#### **Thierry Girard, MD**

---

Associate Professor

Perioperative Patient Safety, Department of Biomedicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

DIVULGAÇÕES: TG declares that he has no competing interests.

#### **Joseph Tobin, MD, FAAP, FCCM**

---

Professor and Chairman

## Colaboradores:

---

Department of Anesthesiology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC  
DIVULGAÇÕES: JT is an author of a number of references cited in this monograph.