

Análise das características da Hipertermia Maligna: uma revisão de literatura

Analysis of the characteristics of Malignant Hyperthermia: a literature review

Análisis de las características de la Hipertermia Maligna: una revisión de la literatura

Pedro Leite Cabral Azevedo¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Hipertermia Maligna (HM). **Revisão bibliográfica:** A HM é uma rara emergência anestésica. Consiste em uma doença farmacogenética dos músculos esqueléticos com risco de vida que se apresenta como uma resposta hipermetabólica exagerada a agentes anestésicos voláteis e relaxantes musculares despolarizantes. Os sinais clínicos de hipermetabolismo, incluindo hipercapnia, taquicardia e rigidez muscular generalizada, seguida de hipertermia, acidose metabólica e respiratória, hipercalemia e resultante arritmia ou parada cardíaca. Essa reação ocorre em indivíduos com certa predisposição genética. Como os pacientes suscetíveis não apresentam alterações fenotípicas antes da anestesia, é impossível diagnosticá-los antes da exposição ou antes da realização de exames específicos. **Considerações finais:** A hipertermia maligna é um transtorno farmacogenético raro, possivelmente letal, do músculo esquelético, que envolve a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático que ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis que têm uma resposta hipermetabólica a certos anestésicos voláteis (como halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, enflurano), isoladamente ou em conjunto com um relaxante muscular despolarizante (especificamente, succinilcolina). O Dantroleno é o medicamento de escolha nesses casos, devendo estar prontamente disponível na sala de cirurgia.

Palavras-chave: Hipertermia maligna, Hipertermia, Anestesiologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Malignant Hyperthermia (MH). **Bibliographic review:** MH is a rare anesthetic emergency. It is a life-threatening pharmacogenetic disease of skeletal muscles that presents as an exaggerated hypermetabolic response to volatile anesthetic agents and depolarizing muscle relaxants. Clinical signs of hypermetabolism, including hypercapnia, tachycardia, and generalized muscle rigidity, followed by hyperthermia, metabolic and respiratory acidosis, hyperkalemia, and resulting arrhythmia or cardiac arrest. This reaction occurs in individuals with a certain genetic predisposition. As susceptible patients do not show phenotypic changes before anesthesia, it is impossible to diagnose them before exposure or before performing specific tests. **Final considerations:** Malignant hyperthermia is a rare, possibly lethal, pharmacogenetic disorder of skeletal muscle involving the release of calcium ions from the sarcoplasmic reticulum that occurs in genetically susceptible individuals who have a hypermetabolic response to certain volatile anesthetics (such as halothane, isoflurane, sevoflurane, desflurane, enflurane), alone or together with a depolarizing muscle relaxant (specifically, succinylcholine). Dantrolene is the drug of choice in these cases and should be readily available in the operating room.

Keywords: Malignant hyperthermia, Hyperthermia, Anesthesiology.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Hipertermia Maligna (HM). **Revisión bibliográfica:** la HM es una emergencia anestésica rara. Es una enfermedad farmacogenética potencialmente mortal de los músculos esqueléticos que se presenta como una respuesta hipermetabólica exagerada a agentes anestésicos volátiles y relajantes musculares despolarizantes. Signos clínicos de hipermetabolismo, que incluyen hipercapnia, taquicardia y rigidez muscular generalizada, seguidos de hipertermia, acidosis metabólica y respiratoria, hiperpotasemia y arritmia o paro cardíaco resultante. Esta reacción se da en individuos con cierta predisposición genética. Como los pacientes susceptibles no muestran cambios fenotípicos antes de la anestesia, es imposible diagnosticarlos antes de la exposición o antes de realizar pruebas específicas.

Consideraciones finales: La hipertermia maligna es un trastorno farmacogenético raro, posiblemente letal, del músculo esquelético que involucra la liberación de iones de calcio del retículo sarcoplásmico que ocurre en individuos genéticamente susceptibles que tienen una respuesta hipermetabólica a ciertos anestésicos volátiles (como halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, enflurano), solos o junto con un relajante muscular despolarizante (en concreto, la succinilcolina). El dantroleno es el fármaco de elección en estos casos y debe estar fácilmente disponible en el quirófano.

Palabras clave: Hipertermia maligna, Hipertermia, Anestesiología.

INTRODUÇÃO

A hipertermia maligna (HM) é uma rara emergência anestésica. Consiste em uma doença farmacogenética dos músculos esqueléticos com risco de vida que se apresenta como uma resposta hipermetabólica exagerada a agentes anestésicos voláteis e relaxantes musculares despolarizantes. Estima-se que ocorra entre 1:10.000 e 1:150.000 anestésicos gerais e a taxa de mortalidade estimada pode chegar a 70% a 80% sem tratamento adequado (KAUR H, et al., 2019; HOPKINS PM, et al., 2021; MIN JY, et al., 2021; BIN X, et al., 2022).

Do ponto de vista genético, a HM é herdada como um traço autossômico dominante com expressão variável em humanos, embora a maioria dos casos envolva um defeito no receptor de rianodina, que é codificado pelo receptor de rianodina 1 (RYR1) localizado no cromossomo 19q13.1 (SU IM, et al., 2021). Estima-se que 70% dos casos sejam causados por mutações no gene RYR1 (ACOSTA IS, et al., 2021). Outra mutação importante é na CACNA1S (subunidade alfa-1S do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem) (GARCÍA-MURO C, et al., 2020).

O CACNA1S é um gene que codifica a subunidade alfa-1S do canal de cálcio tipo L dependente de voltagem, também conhecido como canal de cálcio dihidropiridina, que é fisicamente acoplado ao canal RYR1. Além disso, variantes nos genes do domínio 3 rico em cisteína (STAC3) que codificam componentes da maquinaria de acoplamento de excitação-contração no músculo também estão associados à HM. Embora a esmagadora maioria das variantes envolva RYR1, aproximadamente 1% envolve variantes em CANCA1S ou STAC3 (BEEBE D, et al., 2020).

Manifesta-se como uma crise hipermetabólica potencialmente letal associada a um aumento rápido e descontrolado do cálcio (Ca^{2+}) mioplasmático nas células do músculo esquelético (RIAZI S, et al., 2018). Os sinais clínicos de hipermetabolismo, incluindo hipercapnia, taquicardia e rigidez muscular generalizada, seguida de hipertermia, acidose metabólica e respiratória, hipercalemia e resultante arritmia ou parada cardíaca (YOO SW, et al., 2021).

O prognóstico da HM depende da rapidez com que é diagnosticada e do início do tratamento. O desenvolvimento de sistemas de monitoramento de pacientes permitiu o diagnóstico precoce e, portanto, o tratamento rápido. Além disso, recentemente foi relatado que o tratamento com Dantroleno Sódico reduz a taxa de mortalidade para menos de 10% (MIN JY, et al., 2021; RUFFERT H, et al., 2021).

Nesse contexto, apesar da raridade da doença ela é extremamente fatal quando não tratada rápida e adequadamente. Dessa forma, torna-se imperativo seu estudo a fim de propiciar manejo adequado para essa condição. O objetivo do estudo foi analisar as características da Hipertermia Maligna.

REVISAO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A hipertermia maligna é um distúrbio farmacogenético incomum, mas com risco de vida, do músculo esquelético, que envolve a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático. Indivíduos suscetíveis têm uma resposta hipermetabólica a certos anestésicos voláteis (ou seja, halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, enflurano), isoladamente ou em conjunto com um relaxante muscular despolarizante (especificamente, succinilcolina). Insolação por esforço, estresse induzido por exercício, infecção, estresse emocional e terapia com estatinas também são conhecidos por precipitar a HM sendo bem menos comuns que a HM precipitada por anestésicos (SU IM, et al., 2021; SMITH JL, et al., 2018).

As substâncias desencadeantes causam liberação descontrolada de cálcio do retículo sarcoplasmático e podem promover a entrada de cálcio extracelular no mioplasma, causando contração da musculatura esquelética, glicogenólise e aumento do metabolismo celular, resultando em produção de calor e excesso de lactato (SU IM, et al., 2021; PATTON K e BORSHOFF DC, 2018). Essa reação ocorre em indivíduos com certa predisposição genética. Como os pacientes suscetíveis não apresentam alterações fenotípicas antes da anestesia, é impossível diagnosticá-los antes da exposição ou antes da realização de exames específicos (ACOSTA IS, et al., 2021; YANG L, et al., 2019).

A incidência estimada de HM está entre 1:10.000 e 1:250.000 procedimentos anestésicos. Todos os grupos étnicos são afetados, em todo o mundo. A incidência em pediatria está entre 1:10.000 e 1:15.000 procedimentos cirúrgicos. No entanto, a prevalência real de suscetibilidade à HM é muito maior porque a maioria das pessoas com mutações genéticas relacionadas à HM nunca passa por nenhuma anestesia durante a vida (CIENIEWICZ A, et al., 2019; GONG X, 2021; GARCÍA-MURO C, et al., 2020). Na maioria dos pacientes suscetíveis à HM (MHS), a doença permanece subclínica até que sejam expostos a agentes farmacológicos desencadeantes (ALTAMIRANO F, et al., 2019). A prevalência real é difícil de definir porque há pacientes sem reações clínicas ou com reações leves. Além disso, a penetrância do traço herdado é variável e incompleta (ACOSTA IS, et al., 2021).

A HM se desenvolve mais frequentemente em indivíduos jovens e em homens do que em mulheres. Todas as raças são igualmente suscetíveis em todo o mundo. Acredita-se que a suscetibilidade à HM seja herdada como um traço autossômico dominante. A prevalência genética prevista é relatada entre 1/2000 e 1/3000, e outro estudo relatou que a prevalência pode ser tão alta quanto 1/400 (SMITH JL, et al., 2018; GONG X, 2021; CIENIEWICZ A, et al., 2019). Crianças e adultos jovens estão especialmente em risco, com crianças menores de 15 anos representando mais da metade de todos os casos. Além disso, a idade média dos pacientes com HM é de 18,3 anos (SMITH JL, et al., 2018).

Na década de 70, a mortalidade após uma crise de hipertermia maligna era de 64%. Graças à introdução do Dantroleno e aos avanços nas técnicas de monitoramento intraoperatório, as taxas de mortalidade diminuíram significativamente. Com base nos dados de 1987-2006, avaliaram a mortalidade na América do Norte em 1,4%. No Japão, a mortalidade foi reduzida de 40% para 5,9% ao longo de quatro décadas (CIENIEWICZ A, et al., 2019; RAMANUJAM M, et al., 2019).

A HM é um evento assustador por causa de sua raridade e por causa de sua alta taxa de mortalidade, a menos que seja reconhecido precocemente e tratado adequadamente. Quando a temperatura corporal é superior a 41°C, a coagulação intravascular disseminada (CIVD) é a causa mais comum de morte. A possibilidade de qualquer complicação quase triplica por dois graus Celsius de aumento na temperatura corporal máxima (WONG CA, 2018; GONG X, 2021).

Os eventos de hipertermia maligna estão associados a taxas de morbidade significativas que variam de 20 a 35%. Para cada atraso de 10 minutos na administração de dantroleno, as complicações aumentam substancialmente. Se a administração de dantroleno for atrasada além de 50 min, as taxas de complicações aumentam para 100%. As complicações relacionadas à HM incluem disfunção neurológica, cardíaca, renal e hepática, edema pulmonar, coagulação intravascular disseminada e síndrome compartimental (WONG CA, 2018; LARACH MG, 2018).

Genética e fatores de risco

A suscetibilidade à hipertermia maligna (MHS) é uma doença autossômica dominante. A maioria dos indivíduos diagnosticados com MHS tem um pai com MHS, embora o pai possa não ter experimentado um episódio de HM. A proporção de indivíduos com MHS causada por uma variante patogênica *de novo* é desconhecida. Cada filho de um indivíduo com MHS tem 50% de chance de herdar uma variante patogênica causadora. O teste pré-natal para uma gravidez de risco aumentado é possível se houver uma variante patogênica conhecida da HM na família. A prevalência de mutações de genes associados à suscetibilidade à HM varia de 1: 2.000 a 1: 3.000 (CIENIEWICZ A, et al., 2019; MUNGUNSUKH O, et al., 2019; YANG L, et al., 2019).

A suscetibilidade à hipertermia maligna está principalmente associada a variantes no canal de cálcio intracelular do receptor de rianodina tipo 1 (RYR1) ou na subunidade alfa 1S (CACNA1S) do canal de Ca^{2+} tipo L dependente de voltagem. A doença é hereditária, mas nem sempre é hereditária: casos raros foram demonstrados como sendo devidos à doença *de novo* eventos de mutação. Outro gene associado às reações de hipertermia maligna é o STAC3 (BIESECKER LG, et al., 2020).

A maioria das mutações MHS exibe penetrância incompleta, o que significa que a MH se manifestará em menos de 100% dos indivíduos geneticamente suscetíveis que são expostos a um agente desencadeante a agentes anestésicos. A penetrância geral para as mutações RYR1 é de aproximadamente 40% (BEEBE D, et al., 2020).

As variantes de RYR1 associadas à suscetibilidade à HM são alterações de sentido errado que alteram o receptor de rianodina com mutações de ganho de função. Essas mutações aumentam a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético para o citoplasma. As variantes CACNA1S suprimem o efeito regulador do canal dependente de voltagem de cálcio no RYR1, causando similarmente aumento do fluxo de cálcio através do receptor. As proteínas STAC3 “chaperona” são necessárias para localizar corretamente o receptor dependente de voltagem de cálcio dentro do canal do músculo esquelético. Os receptores STAC3 mutados aumentam a quantidade de cálcio liberada em resposta à cafeína (um agonista de RYR1) e aumentam a quantidade de cálcio armazenada no retículo sarcoplasmático. A herança homocigótica da variante STAC3 p.Trp284Ser leva a uma miopatia congênita associada à suscetibilidade à HM (LARACH MG, 2018; MILLER DM, et al., 2018).

As variantes mais comuns de RYR1 que conferem suscetibilidade à HM resultam de mutações de ganho de função em aminoácidos específicos e regiões da proteína RYR1. Esta mutação está envolvida em 34-86% dos casos relatados. Essas mutações podem surgir *de novo* ou podem ser herdadas, e o fenótipo MH manifesta expressividade variável e penetrância incompleta. Suspeita-se de herança de variantes patogênicas causadoras de HM em indivíduos com história de provável evento clínico de HM ou naqueles pacientes com história familiar de suscetibilidade à HM ou provável evento de HM. A base da prevenção da HM é a identificação desses indivíduos geneticamente suscetíveis para que os médicos possam evitar o desencadeamento de agentes anestésicos (LITMAN RS, et al., 2018; MILLER DM, et al., 2018).

Atualmente, sabe-se que a HM tem uma associação definitiva com 5 distúrbios musculares congênitos: doença do núcleo central, síndrome de King-Denborough, doença multi/minicore, miopatia nemalínica e miopatia de Evans. Outros distúrbios do músculo esquelético que causam rabdomiólise induzida por anestesia, que têm uma apresentação clínica semelhante, não respondem ao dantroleno. Atendendo à base genética, é fundamental perguntar sobre o histórico de complicações anestésicas em pacientes ou parentes próximos. Na prática anestésica clínica, a suscetibilidade à HM tem sido frequentemente assumida em pacientes com fraqueza muscular inespecífica, mas sem um diagnóstico definitivo (YOO SW, et al., 2021; LITMAN RS, et al., 2018; BARBOSA TFG, et al., 2021).

Anestésicos como óxido nítrico, anestésicos locais, propofol, etomidato, tiopental, cetamina, opióides, benzodiazepínicos e relaxantes musculares não despolarizantes são considerados seguros em pacientes suscetíveis à HM (ACOSTA IS, et al., 2021). Pacientes suscetíveis à HM não devem ser expostos a nenhum

dos medicamentos desencadeantes (isoflurano, sevoflurano, desflurano, enflurano, halotano, metoxiflurano, suxametônio). Não há relatos que indiquem que a HM pode ocorrer durante a anestesia quando os medicamentos desencadeantes foram evitados (GUPTA PK, et al., 2021).

A hipertermia maligna do distúrbio farmacogenético é muitas vezes erroneamente considerada como sendo exclusivamente da área de atuação da anestesiologia. Embora isso seja geralmente preciso no caso de anestésicos voláteis potentes, a succinilcolina continua sendo um relaxante muscular de escolha para realizar intubação traqueal de sequência rápida fora da sala de cirurgia (por exemplo, em unidades de terapia intensiva e departamentos de emergência). Dessa forma, é essencial o cuidado com esse distúrbio para muito além da anestesiologia (BLAIS A, 2022).

O aconselhamento genético é um componente crucial do cuidado em famílias afetadas por essa condição, pois é importante que os pacientes compreendam as nuances dos testes genéticos MHS e tenham perguntas sobre a interpretação dos resultados de seus testes respondidas detalhadamente. Assim, atualmente, é melhor testar apenas as variantes que são os fatores causadores conhecidos para a liberação alterada de Ca^{2+} do RYR. Em geral, o conhecimento sobre a base genética do MHS está aumentando rapidamente e, com avanços adicionais na compreensão, há esperança de que a triagem genética possa um dia ser uma ferramenta de triagem pré-operatória eficaz, não invasiva e amplamente disponível para MHS (BEEBE D, et al., 2020).

Quadro clínico e diagnóstico

A SHM pode aparecer rapidamente durante a indução anestésica (relacionada ao uso de succinilcolina como relaxante muscular) ou posteriormente durante o procedimento anestésico (associada ao uso de anestésicos inalatórios). Uma das primeiras manifestações clínicas da HMS, que deve nos alertar para sua possível presença, é a elevação inexplicável do CO_2 expirado. Também a taquicardia e a rigidez muscular costumam ocorrer precocemente; entretanto, a hipertermia, que pode não aparecer em todos os casos, costuma ser tardia (GARCÍA-MURO C, et al., 2020).

Os sinais clínicos decorrentes dessa exposição em indivíduos suscetíveis incluem hipercapnia, masseter e/ou rigidez muscular generalizada, acidose, picos de ondas T no eletrocardiograma que indicam hipercalemia e hipertermia e são causados pela entrada desregulada de cálcio mioplasmático, que resulta em uma cascata hipermetabólica envolvendo contraturas musculares sustentadas, depleção de trifosfato de adenosina e morte de células musculares (LITMAN RS, et al., 2018; JOHNSTON JJ, et al., 2021).

O receptor de rianodina está localizado na membrana do retículo sarcoplasmático das células do músculo esquelético e é importante para o acoplamento excitação-contração e manutenção da homeostase do cálcio. Nos casos de mutação do receptor RYR, mutação mais comum associada a MH, há liberação do excesso de cálcio uma vez ativado por agentes anestésicos. Isso resulta em contração muscular sustentada, alteração da homeostase do cálcio e estado hipermetabólico, principalmente anaeróbico, com produção de lactato, aumento da temperatura e do consumo de CO_2 e oxigênio. Isso leva a rabdomiólise, hipercalemia, hipocalcemia, mioglobínúria, CK elevada e hipernatremia. Os distúrbios iônicos são devidos à perda de função da membrana celular, por um lado há liberação de enzimas e eletrólitos, principalmente potássio para o espaço intercelular. Por outro lado, essa liberação é compensada por um fluxo de água para o interior celular que provoca um estado de hipovolemia nos pacientes, resultando em uma hemoconcentração de vários analitos como o sódio (GARCÍA-MURO C, et al., 2020; ACOSTA IS, et al., 2021).

Os sinais e sintomas clínicos durante a crise caracterizam-se por taquicardia, hipercapnia, arritmia, contratura muscular, cianose, acidose metabólica e respiratória, acidose láctica, hipertermia, coagulopatia e rabdomiólise. O diagnóstico é puramente clínico, enquanto a confirmação pós-evento é feita pelo teste de contratura do halotano-cafeína (TCCH), indicado três meses após a crise, ou estudo genético das mutações dos genes envolvidos (ACOSTA IS, et al., 2021).

O teste padrão-ouro atual para o diagnóstico de MHS é um teste de contratura in vitro, o TCCH, que envolve a obtenção de uma amostra generosa do músculo *vasto lateral* e a exposição dos feixes musculares recém-obtidos a agentes desencadeantes, como halotano a 3% e concentrações crescentes de cafeína em

um banho muscular. Este teste não é apenas caro, mas é muito invasivo para ser prático como uma ferramenta de triagem generalizada. Como alternativa, vários testes não invasivos, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear para avaliar a depleção de ATP, ensaios de metabólitos, bem como microdiálise de cafeína para examinar a expulsão de CO₂ do tecido muscular têm sido explorados como potenciais telas de MHS (BEEBE D, et al., 2020).

As condições associadas à anestesia que mimetizam a HM incluem sepse, estresse cirúrgico, profundidade anestésica inadequada, problemas relacionados à transfusão, rigidez do músculo mestre isolado (MMR), tireotoxicose, feocromocitoma e superaquecimento iatrogênico. Especificamente em crianças, hipovolemia, alergias, tratamentos anticolinérgicos e distúrbios do SNC podem apresentar-se de forma semelhante. Outra condição, a rabdomiólise induzida por anestesia (AIR), é induzida pelos mesmos agentes, mas requer manejo diferente. Em homens jovens em particular, a parada cardíaca hipercalêmica súbita é uma síndrome frequentemente confundida com HM (SMITH JL, et al., 2018).

Tratamento

O Dantrolene, um antagonista do receptor de rianodina, é conhecido principalmente como o único tratamento clinicamente aceitável e eficaz para a hipertermia maligna (HM). A inibição do receptor de rianodina (RYR) pelo dantroleno diminui a liberação anormal de cálcio do retículo sarcoplasmático (SR) ou retículo endoplasmático (ER), onde o RYR está localizado (SHI Y, et al., 2019).

O Dantroleno é o único tratamento clínico aceitável para HM. Em 1979, o Dantroleno Sódico foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da HM. Desde então, sabe-se que o Dantrolene reverte os sintomas de forma eficaz e reduz a mortalidade de 70-80% na década de 1970 para <5% hoje em dia, com efeitos colaterais relativamente toleráveis (SHI Y, et al., 2019). O Dantroleno deve estar disponível sempre que for administrada anestesia geral, devido ao risco que isso acarreta de desenvolver MH, e deve ser administrado em caso de suspeita clínica dessa condição (GARCÍA-MURO C, et al., 2020).

O tratamento requer suspensão imediata do agente desencadeante, administração de Dantroleno, resfriamento ativo com o uso de bolsas de gelo e cobertores de resfriamento para reduzir a temperatura corporal, além de medidas de suporte (BARBOSA TFG, et al., 2021; BEEBE D, et al., 2020). A hipercalemia e a arritmia podem ser tratadas com medicamentos padrão. No entanto, é crucial evitar os bloqueadores dos canais de cálcio, pois estes resultarão em parada cardíaca em combinação com dantroleno. Recomenda-se que a gasometria, glicemia, eletrólitos, lactato, creatina quinase, urina e mioglobina sanguínea e estudos de coagulação sejam avaliados no início da HM e repetidos em 30 min, 4 h, 12 h, 24h e 48h (SMITH JL, et al., 2018).

De acordo com as diretrizes do Grupo Europeu de Hipertermia Maligna para o manejo da HM, pelo menos 36 frascos de 20 mg de Dantroleno devem ser preparados em 10 a 15 minutos para tratar a doença de forma eficaz. No entanto, o Dantrolene é caro e tem uma vida útil curta; assim, a preparação de rotina de Dantroleno pode não ser rentável. Em relatório anterior, observou-se que muitos hospitais não estavam preparados para fornecer a dose recomendada de 36 frascos de Dantroleno. Embora a preparação de 36 frascos não seja necessariamente custo-efetiva, a preparação da primeira dose é recomendada para evitar complicações graves que envolvam redução da mortalidade, bem como para dar tempo ao anestesiológico para preparar a segunda dose de Dantroleno (KIM HJ, et al., 2019).

Inicialmente, 2,5 mg/kg devem ser administrados em bolus intravenoso, e esta dose deve ser repetida a cada 3-5 min até que os sinais estejam controlados, mantendo-se a partir daí a administração de 1 mg/kg a cada 6 horas para prevenir a recorrência das crises. Simultaneamente, tratamento de hipertermia, hipercalemia, acidose, insuficiência renal e arritmias devem ser iniciadas. Uma vez controlada a crise, o paciente deve ser monitorado e transferido para a UTI por pelo menos 24 horas, devido ao risco de recidiva (ACOSTA IS, et al., 2021).

Se o Dantrolene não for facilmente acessível, o manejo bem-sucedido da HM pode ser possível por meios alternativos. Medidas como administração de dopamina, dobutamina, hidrocortisona, heparina e furosemida, além de outras terapias coadjuvantes, foram utilizadas com sucesso (SMITH JL, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertermia maligna é um transtorno farmacogenético raro, possivelmente letal, do músculo esquelético, que envolve a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático que ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis que têm uma resposta hipermetabólica a certos anestésicos voláteis (como halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, enflurano), isoladamente ou em conjunto com um relaxante muscular despolarizante (especificamente, succinilcolina). O Dantroleno é o medicamento de escolha nesses casos, devendo estar prontamente disponível na sala de cirurgia.

REFERÊNCIAS

1. ACOSTA IS, et al. Malignant Hyperthermia Syndrome: A Clinical Case Report. *EJIFCC*, 2021; 32(2): 286-291.
2. ALTAMIRANO F, et al. Is malignant hyperthermia associated with hyperglycaemia? *Br J Anaesth*, 2019; 122(1): e3-e5.
3. BARBOSA TFG, et al. Malignant hyperthermia: a case report with good outcome. *Porto Biomed J*, 2021; 6(1): e080.
4. BEEBE D, et al. Genetics of Malignant Hyperthermia: A Brief Update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2020; 36(4): 552-555.
5. BIESECKER LG, et al. Genomic Screening for Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology*, 2020; 133(6): 1277-1282.
6. BLAIS A. Succinylcholine, malignant hyperthermia and rhabdomyolysis. *CMAJ*. 2022; 194(25): E878.
7. BIN X, et al. Malignant Hyperthermia: A Killer If Ignored. *J Perianesth Nurs*, 2022; 37(4): 435-444.
8. CIENIEWICZ A, et al. Malignant hyperthermia - what do we know in 2019? *Anesthesiol Intensive Ther*, 2019; 51(3):169-177.
9. GARCÍA-MURO C, et al. Malignant hyperthermia syndrome: A rare entity. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2020; 77(6): 337-340.
10. GONG X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. *BMC Anesthesiol*, 2021; 21(1): 119.
11. GUPTA PK, et al. Anaesthetic management of a known or suspected malignant hyperthermia susceptible patient. *BJA Educ*, 2021; 21(6): 218-224.
12. HOPKINS PM, et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*, 2021; 76(5): 655-664.
13. JOHNSTON JJ, et al. Variant curation expert panel recommendations for RYR1 pathogenicity classifications in malignant hyperthermia susceptibility. *Genet Med*, 2021; 23(7): 1288-1295.
14. KIM HJ, et al. Malignant hyperthermia and dantrolene sodium. *Korean J Anesthesiol*, 2019; 72(1): 78-79.
15. LARACH MG. A Primer for Diagnosing and Managing Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology*, 2018; 128(1): 8-10.
16. LITMAN RS, et al. Malignant Hyperthermia Susceptibility and Related Diseases. *Anesthesiology*, 2018; 128(1): 159-167.
17. KAUR H, et al. Malignant Hyperthermia. *Mo Med*, 2019; 116(2): 154-159.
18. MILLER DM, et al. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK. *Br J Anaesth*, 2018; 121(4): 944-952.
19. MIN JY, et al. Delayed-onset malignant hyperthermia in the postanesthetic care unit: a case report. *J Int Med Res*, 2021; 49(9): 3000605211044201.
20. MUNGUNSUKH O, et al. Estimating prevalence of malignant hyperthermia susceptibility through population genomics data. *Br J Anaesth*, 2019; 123(3): e461-e463.
21. PATTON K, BORSHOFF DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, 2018; 73(1): 76-84.
22. RAMANUJAM M, et al. Malignant hyperthermia: An Indian perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2019; 35(4): 557-558.
23. RIAZI S, et al. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology*, 2018; 128(1): 168-180.
24. RUFFERT H, et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*, 2021; 126(1): 120-130.
25. SHI Y, et al. Dantrolene : From Malignant Hyperthermia to Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019; 18(9): 668-676.
26. SMITH JL, et al. A comprehensive review of malignant hyperthermia: Preventing further fatalities in orthopedic surgery. *J Orthop*, 2018; 15(2): 578-580.
27. SU IM, et al. Rapid screening for mutations associated with malignant hyperthermia using high-resolution melting curve analysis. *Tzu Chi Med J*, 2021; 33(4): 399-405.
28. YANG L, et al. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res*, 2019; 34(2): 75-85.
29. YOO SW, et al. A case report of malignant hyperthermia in a patient with myotonic dystrophy type I: A CARE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*, 2021; 100(23): e25859.
30. WONG CA. Dantrolene and Malignant Hyperthermia Carts: Do We Need Them on Maternity Units? *Anesthesiology*, 2018; 129(2): 225-227.