Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.12, 2024
ISSN 2178-6925

COMPLICAÇÕES INTRAOPERATÓRIAS CAUSADAS POR ANESTÉSICOS INDUTORES DA HIPERTERMIA MALIGNA PEDIÁTRICA

INTRAOPERATIVE COMPLICATIONS CAUSED BY ANESTHETICS INDUCING PEDIATRIC MALIGNANT HYPERTHERMIA

Jefferson Gomes de Araújo
Acadêmico de Medicina, Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: jeffersonaraujo@med.fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa
Pós-doutorado em Promoção de Saúde, Centro Universitário de Patos, Brasil
E-mail: milenanunes@med.fiponline.edu.br

Resumo

Objetivou-se analisar a frequência das complicações intraoperatórias por anestésicos causadores da hipertermia maligna em pacientes pediátricos, avaliando também o procedimento cirúrgico relacionado ao episódio e o desfecho clínico (sobrevivência ou óbito). Foi realizada uma revisão sistemática do tipo integrativa cujos critérios de inclusão foram: as publicações nos últimos 20 anos e aquelas que trabalhavam com pacientes pediátricos. Ademais, excluíram-se as produções repetidas e as não aplicáveis à temática proposta. Foram reunidos previamente 1.913 artigos e, após aplicação dos fatores de elegibilidade, 25 artigos constituíram a amostra. Considerando-se os 42 casos clínicos de hipertermia maligna registrados entre os artigos selecionados, percebeu-se que dentre as operações relacionadas a esses episódios de hipertermia maligna, 21,4% (n=9) delas foram cirurgias ortopédicas e dentre as complicações intraoperatórias destacaram-se a temperatura perioperatória > 38,8ºC (n=25, 59,5%), a taquicardia sinusal inesperada (n=24, 57,1%), a $PETCO_2$ > 55mmHg, em ventilação mecânica (n=18, 42,9%) e o pH <7,25 (n=16, 38,1%), ademais, entre os pacientes que foram sucumbidos por esses episódios, 39 (92,9%) sobreviveram. Constatou-se que a maioria dos pacientes pediátricos com a hipertermia maligna sobrevivem, mesmo que estes possam potencialmente apresentar morbidades associadas. Evidenciou-se que as cirurgias mais envolvidas nos casos de hipertermia maligna pediátrica são as ortopédicas e que as complicações clínicas intraoperatórias mais prevalentes nesses casos são o aumento importante da temperatura intraoperatória e do $PETCO_2$, além do rebaixamento substancial do pH.

Palavras-chave: Temperatura Alta; Taquipneia; Hipercapnia; Crianças.

Abstract

The aim of this study was to analyze the frequency of intraoperative complications due to anesthetics that cause malignant hyperthermia in pediatric patients, also evaluating the surgical procedure related to the episode and the clinical outcome (survival or death). A systematic integrative review was carried out, with the inclusion criteria being: publications published in the last 20 years and those that worked with pediatric patients. Furthermore, repeated productions and those not applicable to the proposed theme were excluded. A total of 1,913 articles were previously collected and, after applying the eligibility factors, 25 articles constituted the sample. Considering the 42 clinical cases of malignant hyperthermia recorded among the selected articles, it was noted that among the operations related to these episodes of malignant hyperthermia, 21.4% (n = 9) of them were orthopedic surgeries and among the intraoperative complications the following stood out: perioperative temperature > 38.8ºC (n = 25, 59.5%), unexpected sinus tachycardia (n = 24, 57.1%), $PETCO_2$ > 55 mmHg, mechanical ventilation (n = 18, 42.9%) and pH <7.25 (n = 16, 38.1%). Furthermore, among the patients who succumbed to these episodes, 39 (92.9%) survived. It was found that the majority of pediatric patients with malignant hyperthermia survive, even though they may potentially present associated morbidities. It was evident that the surgeries most involved in cases of pediatric malignant hyperthermia are orthopedic and that the most prevalent intraoperative clinical complications in these cases are the significant increase in intraoperative temperature and $PETCO_2$, in addition to the substantial decrease in pH.

Keywords: High Temperature; Tachypnea; Hypercapnia; Children.

1. Introdução

A hipertermia maligna é uma doença genética caracterizada por uma crise hipermetabólica na qual os indivíduos suscetíveis, quando submetidos a anestésicos voláteis e à succinilcolina, apresentam acentuados fluxos de entrada de cálcio em suas células, gerando contração muscular exagerada e contínua, a qual culmina em uma desregulada produção interna de calor (Rodrigues *et al.*, 2023; Rosenbaum; Rosenberg, 2022).

A estimativa de casos no mundo varia de 1 para cada 10.000 anestesias gerais a 1 para cada 150.000 anestesias gerais, a depender do país ou da região de análise, porém é unanimidade entre as instituições que coletam esses dados referirem que esses números podem ser maiores devido à imprecisão de dados de muitas ocorrências anestésicas (Hopkins *et al.*, 2021; Pandit *et al.*, 2014; Rosenberg *et al.*, 2007).

Além disso, a incidência da hipertermia maligna é maior em crianças (1:10.000) quando comparada a adultos (1:50.000), além de acontecer 2,5 a 4,5 vezes mais em homens do que em mulheres (Rosenberg *et al.*, 2015). Em relação à realidade brasileira, o panorama da

hipertermia maligna torna-se preocupante com a desatualização e a falta de conhecimento por parte de uma parcela importante das equipes de saúde em lidar com essa patologia, especialmente na sua identificação/diagnóstico e em seu manejo (Silva *et al.*, 2013).

Por conseguinte, os mecanismos fisiopatológicos e farmacogenéticos que levam ao quadro clínico da hipertermia maligna não são totalmente esclarecidos, constituindo-se em uma problemática relevante que escancara a necessidade da continuação das discussões e do desenvolvimento dos estudos referentes ao agravo (Rosenbaum; Rosenberg, 2022).

No que concerne aos seus sinais e sintomas, apresenta hipercarbia, rigidez em diferentes grupos musculares (com destaque para o músculo masseter), hipertermia, taquipneia, rabdomiólise e acidose metabólica (Almeida; Colleti Junior, 2020; Costa *et al.*, 2017), embora tais autores afirmem haver uma variabilidade clínica importante entre os acometidos.

A maioria dos casos só é identificada no momento da aplicação anestésica inoportuna. Isso se explica pelo fato de que quase todos os indivíduos afetados desenvolvem sintomas típicos apenas na crise em si. Portanto, a investigação clínica pelo histórico familiar é relevante, além da realização de até dois exames para confirmação diagnóstica, ou seja, o teste sanguíneo genético molecular e o exame de contratura muscular para exposição ao halotano-cafeína, sendo este último mais acurado (Lima; Barauna; Nunes, 2020; Miranda *et al.*, 2021).

Logo, o paciente acometido pela crise hipermetabólica inerente à hipertermia maligna apresenta uma depleção de suas funções vitais e, com isso, requer uma rápida e eficiente atuação das equipes em saúde. O tratamento internacionalmente estabelecido e preconizado é baseado em ações sequenciais, a saber: (1) eliminação da droga anestésica causadora; (2) administração do dantrolene sódico; (3) resfriamento corporal ativo (Hopkins *et al.*, 2023; Nimmo *et al.*, 2019).

Caso os portadores ou os pacientes diagnosticados com susceptibilidade à hipertermia maligna necessitem passar por procedimentos ambulatoriais e cirúrgicos que requerem algum tipo de anestesia, podem ser administrados neles determinadas opções de anestésicos regionais e gerais, desde que sejam garantidas as devidas precauções e o conhecimento gerencial pelas equipes de saúde responsáveis (Miranda *et al.*, 2021; Rodrigues; Silva, 2021).

Pelas exposições, torna-se evidente a necessidade de mais investigações clínicas e estudos acerca das complicações relacionadas ao uso dessas opções anestésicas nestes pacientes - em especial os pediátricos, epidemiologicamente mais castigados pela patologia - para assim, auxiliar as equipes anestésicas e os grupos médicos de um modo geral, na formulação de melhores escolhas desses fármacos e, por conseguinte, possibilitando melhor prognóstico a esses indivíduos.

1.1 **Objetivo Geral**

Portanto, este estudo tem como objetivo analisar a frequência das complicações intraoperatórias por anestésicos causadores da hipertermia maligna em pacientes pediátricos, avaliando também o procedimento cirúrgico relacionado ao episódio e o desfecho clínico (sobrevivência ou óbito), uma ferramenta oportuna para orientar condutas clínicas mais assertivas e propiciar melhor qualidade de vida para esses pacientes acometidos por tal condição.

2. Metodologia

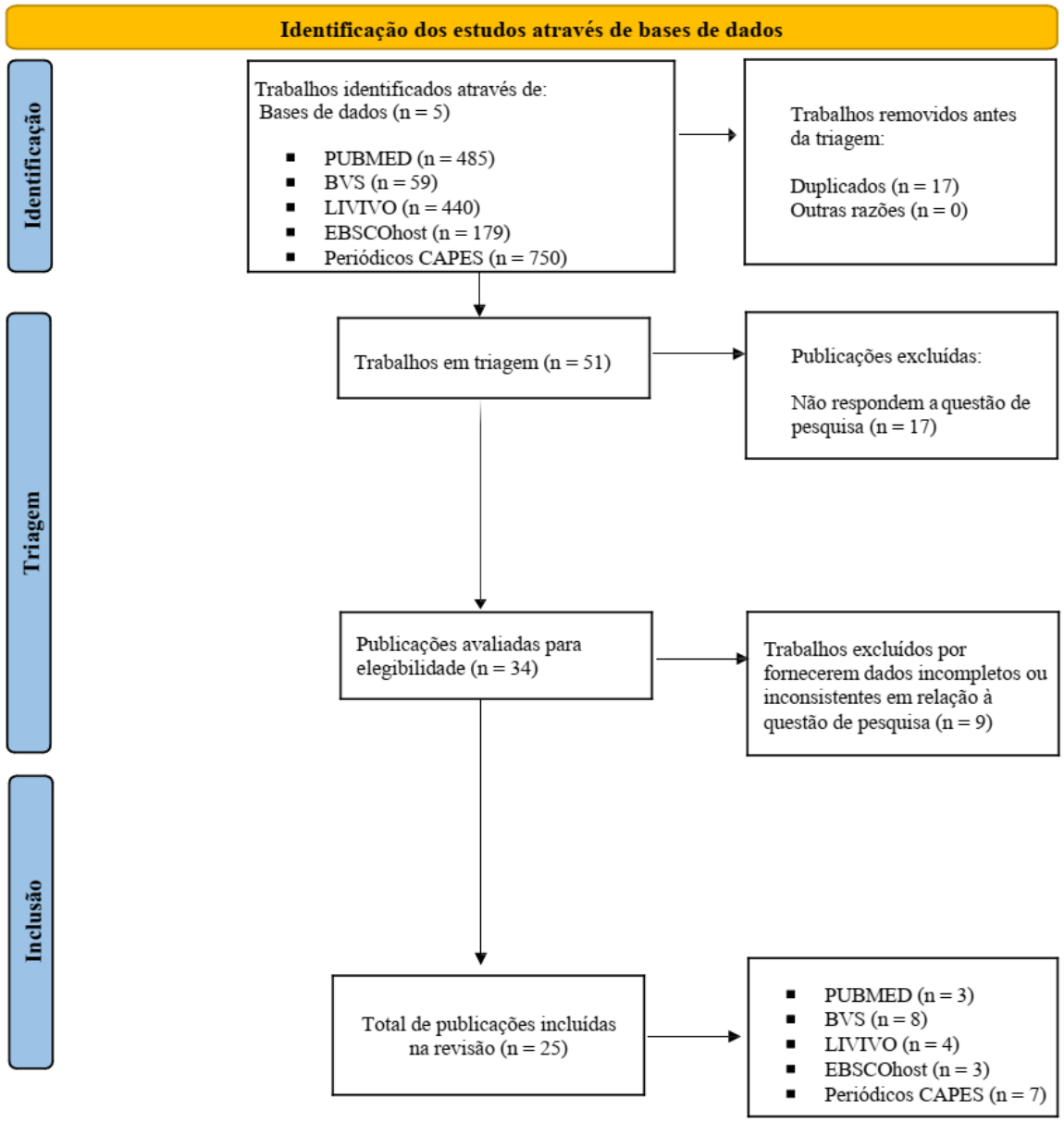
Foi realizada uma revisão sistemática do tipo integrativa embasada a partir da análise qualitativa e descritiva de um robusto conjunto de produções científicas, sintetizando-se a partir disso evidências atualizadas e pertinentes acerca da temática em questão (Okoli, 2019).

A elaboração dessa revisão se deu através de seis etapas: (1) formulação da pergunta de pesquisa; (2) escolha das ferramentas para a coleta de dados ou pesquisa na literatura, relacionada à questão norteadora; (3) recrutamento das publicações científicas em diversas bases de dados (pré-seleção e seleção); (4) representação das características dos estudos e organização dos dados, para a sua categorização; (5) avaliação e discussão dos dados coletados; (6) exposição ou síntese da revisão (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

Em relação à pergunta norteadora, questionou-se: “Qual a frequência das complicações intraoperatórias por anestésicos causadores da hipertermia maligna, considerando o procedimento cirúrgico relacionado ao episódio e o desfecho clínico (sobrevivência ou óbito) entre os pacientes pediátricos afetados?”. A partir dessa indagação, realizou-se uma busca sistematizada em cinco bases de dados eletrônicas, a saber: *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine* (NIH/NLM - PUBMED), *Elton Bryant Stephens Host* (EBSCOhost), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ZB MED *Search Portal for Life Sciences* (LIVIVO).

Em continuidade, utilizou-se os Descritores em Ciências Saúde (DeCS/MeSH) *“Anesthetics”* e *“Malignant Hyperthermia”*, além do operador lógico booleano *“AND”*, tendo sido adotados como critérios de inclusão os artigos científicos publicados nos últimos 20 anos e aqueles que trabalhavam com pacientes pediátricos. Ademais, excluíram-se as produções repetidas e as que não contemplam a temática proposta. Destarte, foram reunidos previamente 1.913 artigos, sendo 485 artigos na PUBMED, 59 artigos na BVS, 440 artigos na LIVIVO, 179 artigos na EBSCOhost e 750 artigos no Periódicos CAPES. Como ferramenta de filtragem, contou-se com o fluxograma do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), promovendo a independência necessária em relação à inclusão dos devidos estudos (Page *et al.*, 2022). Ao final da aplicação desses métodos de seleção, restaram 25 artigos (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No que concerne à coleta dos dados, foram usadas três quadros visando à organização dos artigos escolhidos de acordo com seus autores, ano de publicação, título, base de dados eletrônica, periódico, país de origem, idade e sexo do(s) paciente(s) acometido(s), tipo de operação em que ocorreu o episódio de hipertermia maligna, as complicações intraoperatórias, além do anestésico causador e se o paciente acometido sobreviveu ou houve morte devido o quadro.

Ademais, fez-se uso da escala de Larach *et al.* (1994) como ferramenta de auxílio em uma melhor descrição e padronização das complicações intraoperatórias que podem se apresentar nos quadros de hipertermia maligna, sendo essa escala um item fundamental no reconhecimento da patologia e, por conseguinte, nas melhores condutas e estadiamentos dos episódios de hipertermia maligna (Tabela 1).

Tabela 1: Critérios clínicos usados na avaliação dos casos suspeitos de hipertermia maligna (HM).

Sinais clínicos	Indicadores clínicos
Rigidez muscular	Rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após administração da anestésico
	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina
Rabdomiólise ou lise muscular	Creatina quinase (CK) > 20.000 UI após administração de succinilcolina
	CK > 10.000 UI após anestesia sem succinilcolina
	Mioglobinúria no pós-operatório
	Mioglobina urinária > 60 mcg/L
	Mioglobina sérica > 170 mcg/L
	K+ > 6 meq/L, sem insuficiência renal
Acidose respiratória	$PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica)
	$PETCO_2$ > 60 mmHg (em ventilação)
	$PETCO_2$ > 60 mmHg (espontâneo)
	$PETCO_2$ > 65 mmHg (espontâneo)
	Hipercapnia inapropriada (julgamento clínico pelo anestesiologista)
	Taquipneia inapropriada
Aumento da temperatura	Rápida elevação de temperatura corporal
	Temperatura perioperatória > 38.8°C
Envolvimento cardíaco	Taquicardia sinusal inapropriada
	Taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular
História familiar	História familiar positiva de HM em parentes de primeiro grau
	História familiar positiva de HM am parentes de outro grau (estes parâmetros são utilizados apenas na determinação de suscetibilidade à HM)
Outros fatores	Base excess < -8 mEq/L
	Potencial hidrogeniônico (pH) arterial < 7.25
	História familiar positiva associada a outro fator que leve a suspeição de HM do próprio paciente durante ato anestésico prévio, exceto elevação sérica da CPK em repouso

	História familiar positiva em paciente com passado de elevação sérica da CPK em repouso
	Reversão rápida da acidose metabólica e/ou respiratória com o uso venoso de dantrolene

Fonte: Larach *et al.*, 1994.

Por fim, concluiu-se tal revisão com a análise e interpretação dos dados selecionados e, por conseguinte, sua apresentação e síntese final.

3. Resultados

Segundo o quadro 1, verifica-se que os anos de maior produção científica acerca da temática em questão foram 2017 e 2020, ambos representando 12,0% (n=3) dos estudos selecionados, cada. Entre os periódicos cujos artigos selecionados foram publicados, destacaram-se o *Saudi Journal of Anaesthesia* e o *Anesthesia Progress*, ambos com fatia de 8,0% (n=2) dessa seleção de estudos.

Referindo-se à produção científica por cada país, os Estados Unidos obtiveram destaque com 5 artigos (20,0%), seguido da China e da Índia, ambas dessas nações com 4 publicações (16,0%, cada). Além disso, 21 dos artigos selecionados (84,0%) registraram 1 caso de hipertermia maligna, já os outros 4 restantes (16,0%) abordaram mais de 1 caso dessa patologia em seus registros (Quadro 1).

Quadro 1: Descrição dos artigos de acordo com autor/ano, título, periódico, país de origem e número de casos de hipertermia maligna (HM) presentes em cada um deles.

Autores/ano	**Título**	**Periódico**	**País**	**Nº de casos**
Abolkhair e Seefelder (2011)	Malignant hyperthermia resolving with discontinuation of sevoflurane alone	Saudi Journal of Anaesthesia	Estados Unidos	1
Ali *et al.* (2015)	Survival of a Malignant Hyperthermia patient	Pakistan Armed Forces Medical Journal	Paquistão	1
Altuğ *et al.* (2017)	A Child Case Developing Fatal Malignant Hyperthermia During Pes Equinovarus Operation	Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine	Turquia	1
An *et al.* (2020)	Nursing Interventions of Intraoperative Malignant Hyperthermia in Patients with Scoliosis: A Report of 3 Cases	Journal of Neuroscience Nursing	China	2
Barbier *et al.* (2009)	A case of malignant hyperthermia arising five hours after the beginning of anaesthesia with sevoflurane and after five uneventful surgical procedures	Annales Francaises D'anesthesie et de Reanimation	França	1
Bonciu *et al.* (2017)	Minor increase of endtidal CO2 during sevoflurane-induced malignant hyperthermia	Pediatric Anesthesia	França	1
Evans *et al.* (2015)	Malignant Hyperthermia in a 3-Year-Old Child with Microstomia	The Journal of Craniofacial Surgery	Estados Unidos	1
Fang *et al.* (2021)	Continuous Veno-Venous Hemofiltration for Massive Rhabdomyolysis After Malignant Hyperthermia: Report of 2 Cases	Anesthesia Progress	China	1
Ferhi *et al.* (2019)	Malignant hyperthermia in a 4-year-old girl during anesthesia induction with sevoflurane and succinylcholine for congenital ptosis surgery	Saudi Journal of Ophthalmology	Tunísia	1
Fernandes *et al.* (2013)	Recrudescência Fatal de Hipertermia Maligna em Lactente com Síndrome de Moebius. Relato de Caso	Revista Brasileira de Anestesiologia	Brasil	1

Fukami e Ganzberg (2005)	A Case Report of Malignant Hyperthermia in a Dental Clinic Operating Room	Anesthesia Progress	Estados Unidos	1
García-Muro *et al.* (2020)	Malignant hyperthermia syndrome: A rare entity	Boletín Médico del Hospital Infantil de México	México	1
Gopalakrishnan, Suparna e Arun (2010)	A rare case of malignant hyperthermia in the Indian subcontinent	Anaesthesia	Índia	1
Kim e Kim (2009)	Malignant hyperthermia during general anesthesia for a surgery of idiopathic scoliosis: a case report	Korean Journal Anesthesiology	Coreia do Sul	1
Laha *et al.* (2019)	Life-threatening Episodes of Malignant Hyperthermia Following Halothane Anesthesia in Three Children: A Case Series and Review of Literature	Indian Journal of Critical Care Medicine	Índia	1
Lan *et al.* (2023)	Malignant hyperthermia: Report on a successful rescue of a case with the highest temperature of 44.2°C	Open Medicine	China	1
Liu, Liu e Wang (2017)	Treatment of Malignant Hyperthermia without Dantrolene in a 14-year-old Boy	Chinese Medical Journal	China	1
Mathur *et al.* (2016)	Malignant hyperthermia in a 6-month-old infant	Saudi Journal of Anaesthesia	Índia	1
Minami *et al.* (2023)	Pediatric fulminant malignant hyperthermia with severe electroencephalographic abnormality and brain damage: a case report	Journal of Medical Case Reports	Japão	1
Nnamani e Moss (2014)	Babies in Distress: Malignant Hyperthermia in Infancy Explored	Clinical Pediatrics	Estados Unidos	7
Plurad *et al.* (2008)	A Case of Malignant Hyperthermia in a Child Encountered during a Humanitarian Assistance Mission to the Philippines	Military Medicine	Estados Unidos	1

Riazi *et al.* (2014)	Malignant Hyperthermia in Canada: Characteristics of Index Anesthetics in 129 Malignant Hyperthermia Susceptible Probands	Anesthesia & Analgesia	Canadá	9
Schuster *et al.* (2013)	Evaluation of suspected malignant hyperthermia events during anesthesia	BMC Anesthesiology	Alemanha	3
Srinivasan, Eldo e Nair (2020)	Malignant hyperthermia during pediatric kidney transplantation—A medical and ethical quandary	Pediatric Transplantation	Índia	1
Tsutsumi *et al.* (2021)	Malignant hyperthermia in a 16-day-old infant with congenital diaphragmatic hernia: a case report	Journal of Anesthesia	Japão	1

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Adentrando-se aos 42 casos clínicos de hipertermia maligna registrados entre os artigos selecionados, 12 deles (28,6%) acometeram lactentes (entre 29 dias até 2 anos de vida) e 11 deles (26,2%) se passaram entre pacientes escolares (com idade entre 6 a 12 anos). Ademais, 57,1% dos casos (n=24) ocorreram com pacientes do sexo masculino e dentre as operações relacionadas a esses episódios de hipertermia maligna, 21,4% (n=9) delas foram cirurgias ortopédicas (Quadro 2).

Quadro 2: Caracterização dos artigos segundo idade, sexo e operação dos pacientes acometidos por hipertermia maligna (HM).

Autores/Ano	**Idade**	**Sexo**	**Operação(ões) em que ocorreu episódio de HM**
Abolkhair e Seefelder (2011)	13 anos	Feminino	Cirurgia de reparo ortopédico em antebraço direito
Ali *et al.* (2015)	8 anos	Masculino	Orquidopexia
Altuğ *et al.* (2017)	4 anos e 6 meses	Masculino	Cirurgia para pé equinovaro
An *et al.* (2020)	12 anos (caso 1)	Masculino	Liberação espinhal anterior para correção de escoliose congênita
	15 anos (caso 2)	Feminino	Cirurgia corretiva de escoliose idiopática

Barbier *et al.* (2009)	16 anos	Masculino	Cirurgia corretiva para colapso torácico
Bonciu *et al.* (2017)	7 anos	Masculino	Timpanoplastia
Evans *et al.* (2015)	3 anos	Feminino	Comissuroplastia
Fang *et al.* (2021)	15 anos	Masculino	Ressecção de nódulo paratireoideo
Ferhi *et al.* (2019)	4 anos	Feminino	Cirurgia corretiva de ptose congênita unilateral
Fernandes *et al.* (2013)	7 meses	Masculino	Cirurgia corretiva para pé torto congênito
Fukami e Ganzberg (2005)	5 anos	Masculino	Cirurgia de redução fechada com fixação intermaxilar e parafisária mandibular diretas
García-Muro *et al.* (2020)	6 anos	Feminino	Adenoidectomia
Gopalakrishnan, Suparna e Arun (2010)	9 anos	Masculino	Craniotomia
Kim; Kim (2009)	11 anos	Feminino	Cirurgia corretiva de escoliose idiopática
Laha *et al.* (2019)	1 ano	Masculino	Cirurgia de correção definitiva da doença de Hirschsprung
Lan *et al.* (2023)	13 anos	Masculino	Apendicectomia laparoscópica
Liu, Liu e Wang (2017)	14 anos	Masculino	Cirurgia de redução de fratura em úmero superior direito
Mathur *et al.* (2016)	6 meses	Feminino	Laparotomia
Minami *et al.* (2023)	15 meses	Masculino	Cirurgia cardíaca de Rastelli
Nnamani e Moss (2014)	1 mês e 3 semanas (Caso 1)	Masculino	Cirurgia reparatória de hérnia inguinal
	2 meses (Caso	Masculino	Anastomose ileocólica

	2)		
	2 meses e 2 semanas (Caso 3)	Feminino	Fechamento de Patch para septos ventricular pré-membranoso eatrial secundum e ligadura do ducto arterioso patente
	3 meses e 2 semanas (Caso 4)	Não informado	Cirurgia corretiva de defeito em septo ventricular e estenose ventricular
	5 meses (Caso 5)	Masculino	Cirurgia reparatória de hérnia inguinal
	6 meses (Caso 6)	Não informado	Cirurgia de reparo de fissura labiopalatina
	6 meses (Caso 7)	Feminino	Cirurgia corretiva de lábio leporino congênito
Plurad *et al.* (2008)	13 meses	Feminino	Cirurgia de reparo de fissura labiopalatina
Riazi *et al.* (2014)	3 anos (Caso 1)	Feminino	Não informado
	3 anos (Caso 2)	Masculino	Não informado
	8 anos (Caso 3)	Feminino	Não informado
	8 anos (Caso 4)	Feminino	Não informado
	9 anos (Caso 5)	Masculino	Não informado
	10 anos (Caso 6)	Feminino	Não informado
	10 anos (Caso 7)	Feminino	Não informado
	13 anos (Caso 8)	Masculino	Não informado
	15 anos (Caso 9)	Masculino	Não informado

Schuster *et al.* (2013)	3 anos (Caso 1)	Masculino	Tonsilectomia
	3 anos (Caso 2)	Masculino	Orquidopexia
	14 anos (Caso 3)	Masculino	Cirurgia para fratura em perna
Srinivasan, Eldo e Nair (2020)	5 anos	Masculino	Nefrectomia laparoscópica direita
Tsutsumi *et al.* (2021)	16 dias	Feminino	Laparoscopia radical para hérnia diafragmática congênita

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Referindo-se ao quadro 3, dentre as complicações intraoperatórias dos casos clínicos de hipertermia maligna em questão destacam-se temperatura perioperatória > 38,8ºC (n=25, 59,5%), taquicardia sinusal inesperada (n=24, 57,1%), $PETCO_2$ > 55mmHg, em ventilação mecânica (n=18, 42,9%) e pH <7,25 (n=16, 38,1%).

Ademais, no que concerne aos anestésicos causadores desses episódios, sevoflurano e succinilcolina estiveram envolvidos em 18 (42,9%) deles, cada. Desse modo, em 52,4% (n=22) dos casos houve aplicação de mais de 1 anestésico causador. Por fim, dos pacientes que foram suncubidos por esses episódios, 39 (92,9%) deles sobreviveram (Quadro 3).

Quadro 3: Complicações intraoperatórias dos casos de hipertermia maligna (HM) relatados nos artigos selecionados referenciando também seus anestésicos causadores e se houve sobrevivência ou morte com esses episódios.

Autores/Ano	**Complicações intraoperatórias**	**Anestésico(s) causador(es)**	**Sobrevi veu ou morreu devido quadro de HM**
Abolkhair e Seefelder (2011)	Rápida elevação de temperatura corporal, taquicardia sinusal inesperada e $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica).	Rocurônio e sevoflurano	Sobreviveu
Ali *et al.* (2015)	Rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico, temperatura perioperatória > 38.8°C, rápida elevação de temperatura corporal, taquicardia sinusal inesperada e $PETCO_2$ > 55 mmHg (em	Isoflurano	Sobreviveu

	ventilação mecânica).		
Altuğ et *al.* (2017)	Temperatura perioperatória > 38.8°C, base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Sevoflurano	Morreu
An *et al.* (2020)	Rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico, mioglobina sérica > 170 mcg/L, K+ > 6 meq/L, sem insuficiência renal, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica), temperatura perioperatória > 38.8°C, rápida elevação de temperatura corporal e taquicardia instável (Caso 1).	Isoflurano	Sobreviveu
	K+ > 6 meq/L, sem insuficiência renal, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica), temperatura perioperatória > 38.8°C, rápida elevação de temperatura corporal, taquicardia instável e pH arterial < 7.25 (Caso 2).	Cisatracúrio, isoflurano e vecurônio	Sobreviveu
Barbier *et al.* (2009)	Rápida elevação de temperatura corporal, temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia sinusal inesperada, taquipneia inapropriada, $PETCO_2$ > 60 mmHg (em ventilação), base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Sevoflurano	Sobreviveu
Bonciu *et al.* (2017)	K+ > 6 meq/L, sem insuficiência renal, temperatura perioperatória > 38.8°C e taquicardia sinusal inesperada.	Sevoflurano	Sobreviveu
Evans *et al.* (2015)	$PETCO_2$ > 60 mmHg (em ventilação), Base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Sevoflurano	Sobreviveu
Fang *et al.* (2021)	Rápida elevação de temperatura corporal e temperatura perioperatória > 38.8°C.	Isoflurano e vecurônio	Sobreviveu
Ferhi *et al.* (2019)	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina, rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico, taquicardia sinusal inesperada, hipercapnia e taquipneia inapropriadas, base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Sevoflurano e succinilcolina	Sobreviveu
Fernandes *et al.* (2013)	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina, rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico, rápida elevação de temperatura corporal, taquicardia sinusal inesperada, $PETCO_2$ > 60 mmHg (em ventilação), base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Rocurónio, sevoflurano e succinilcolina	Morreu

Fukami e Ganzberg (2005)	Taquicardia sinusal inesperada, taquipneia inapropriada e $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica).	Isoflurano e halotano	Sobreviveu
García-Muro *et al.* (2020)	Rápida elevação de temperatura corporal, temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia sinusal inesperada, hipercapnia inapropriada.	Rocurônio e sevoflurano	Sobreviveu
Gopalakrishnan, Suparna e Arun (2010)	CK > 10.000 UI após anestesia sem Succinilcolina, temperatura perioperatória > 38.8°C, rápida elevação de temperatura corporal e $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica).	Sevoflurano e vecurônio	Sobreviveu
Kim e Kim (2009)	Potássio sérico > 6 meq/L, sem insuficiência renal, rápida elevação de temperatura corporal, temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia sinusal inesperada, Hipercapnia inapropriada, $PETCO_2$ > 60 mmHg (em ventilação), Base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Isoflurano e vecurônio	Sobreviveu
Laha *et al.* (2019)	CK > 10.000 UI após anestesia sem Succinilcolina, K+ > 6 meq/L, sem insuficiência renal, temperatura perioperatória > 38.8°C e pH arterial < 7.25.	Halotano	Morreu
Lan *et al.* (2023)	K+ > 6 meq/L, sem insuficiência renal, temperatura perioperatória > 38.8°C, rápida elevação de temperatura corporal, taquicardia sinusal inesperada, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica), base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Cisatracúrio e sevoflurano	Sobreviveu
Liu, Liu e Wang (2017)	Mioglobina sérica > 170 mcg/L, temperatura perioperatória > 38.8°C, rápida elevação de temperatura corporal, taquicardia sinusal inesperada e $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica).	Cisatracúrio e sevoflurano	Sobreviveu
Mathur *et al.* (2016)	K+ > 6 meq/L, sem insuficiência renal, temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia sinusal inesperada, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica) e pH arterial < 7.25.	Halotano e succinilcolina	Sobreviveu
Minami *et al.* (2023)	Temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia sinusal inesperada e base excess < -8 mEq/L.	Sevoflurano e rocurônio	Sobreviveu
Nnamani e Moss (2014)	Rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico e espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina (Caso 1).	Halotano e succinilcolina	Sobreviveu

	Rápida elevação de temperatura corporal, acidose respiratória (parâmetro não especificado) e pH arterial < 7.25 (Caso 2).	Halotano e succinilcolina	Sobreviveu
	Temperatura perioperatória > 38.8°C, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica) [Caso 3].	Pancurônio e sevoflurano	Sobreviveu
	Temperatura perioperatória > 38.8°C, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica) [Caso 4].	Sevoflurano	Sobreviveu
	Temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia sinusal inesperada, acidose respiratória (parâmetro não especificado) e pH arterial < 7.25 (Caso 5).	Halotano e succinilcolina	Sobreviveu
	Temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia sinusal inesperada, taquipneia inapropriada e pH arterial < 7.25 (Caso 6).	Halotano	Sobreviveu
	Rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico, temperatura perioperatória > 38.8°C e pH arterial < 7.25 (Caso 7).	Halotano	Sobreviveu
Plurad *et al.* (2008)	Temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia sinusal inesperada, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica), base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Sevoflurano	Sobreviveu
Riazi *et al.* (2014)	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina e rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico (Caso 1).	Succinilcolina	Sobreviveu
	Rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico e taquicardia instável (Caso 2).	Succinilcolina	Sobreviveu
	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina, taquicardia sinusal inesperada e $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica) [Caso 3].	Succinilcolina	Sobreviveu
	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina e taquicardia sinusal inesperada (Caso 4).	Succinilcolina	Sobreviveu
	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina, fibrilação ventricular e $PETCO_2$ >	Succinilcolina	Sobreviveu

	55 mmHg (em ventilação mecânica) [Caso 5].		
	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina e taquicardia sinusal inesperada (Caso 6).	Succinilcolina	Sobreviveu
	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina, temperatura perioperatória > 38.8°C e taquicardia sinusal inesperada (Caso 7).	Succinilcolina	Sobreviveu
	Temperatura perioperatória > 38.8°C, taquicardia instável, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica) e pH arterial < 7.25 (Caso 8).	Succinilcolina	Sobreviveu
	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina, CK (creatina quinase) > 20.000 UI após administração de succinilcolina, taquicardia sinusal inesperada e $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica) [Caso 9].	Succinilcolina	Sobreviveu
Schuster *et al.* (2013)	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina e taquicardia instável (Caso 1).	Halotano e succinilcolina	Não informado
	Espasmo do músculo Masseter após administração de succinilcolina e $PETCO_2$ > 60 mmHg (em ventilação) [Caso 2].	Enflurano e succinilcolina	Não informado
	Taquicardia sinusal inesperada, $PETCO_2$ > 60 mmHg (em ventilação) e CK (creatina quinase) > 20.000 UI após administração de succinilcolina (Caso 3).	Sevoflurano e succinilcolina	Não informado
Srinivasan, Eldo e Nair (2020)	K+ > 6 meq/L, sem insuficiência renal, temperatura perioperatória > 38.8°C, rápida elevação de temperatura corporal, taquicardia sinusal inesperada, $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica), base excess < -8 mEq/L e pH arterial < 7.25.	Isoflurano e sevoflurano	Sobreviveu
Tsutsumi *et al.* (2021)	Rigidez generalizada sem calafrios durante ou imediatamente após inalação de anestésico, temperatura perioperatória > 38.8°C, rápida elevação de temperatura corporal, taquicardia sinusal inesperada e $PETCO_2$ > 55 mmHg (em ventilação mecânica).	Sevoflurano e rocurônio	Sobreviveu

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

4. Discussão

A hipertermia maligna é uma emergência anestésica de origem farmacogenética cuja expressão gênica é do tipo autossômica dominante, porém com uma variada quantidade de mutações que podem resultar na expressão desse quadro, destacando-se em 50,0% a 70,0% as mutações que acometem o gene do receptor rianodina 1 (RyR1), as quais influenciam diretamente no funcionamento dos ciclos de excitação-contração dos canais de cálcio dos retículos sarcoplasmáticos das células do portador de hipertermia maligna (Andrade *et al*., 2023; Maciel *et al*., 2021; Rosenberg *et al*., 2020).

Ainda em relação à origem genética da hipertermia maligna há outros padrões de mutação hereditária menos comuns, aqueles que acometem o receptor dihidropiridina (CACNA1S) e outras que afetam a proteína STAC3. Todas culminam na expressão de tal condição. O *locus* gênico predominante dessas alterações é o braço longo do cromossomo 19. Por outro lado, há casos raros em que não foi encontrada a linhagem genética causadora (Ortiz-Bautista; Colin-Hernandez; Leon-Alvarez, 2023; Rosenberg *et al*., 2020).

Para o aperfeiçoamento da identificação de sinais clínicos, farmacogenéticos e laboratoriais que envolvem à hipertermia maligna, percebe-se uma tendência no aumento do número de publicações científicas, em especial, nos últimos 10 anos, principalmente a partir de diversos casos e padrões clínicos e, a partir disso, implementando a formalização, a atualização e a consolidação dos protocolos de atendimento a serem seguidos pelas equipes multiprofissionais de saúde em relação ao paciente com hipertermia maligna (Sousa *et al*., 2015; Spagnol *et al*., 2024).

Ressalta-se que a produção científica se destacou tanto em países desenvolvidos, como também em nações emergentes. Mesmo sendo rara, apresenta casos registrados em regiões de realidades socioeconômicas e de estrutura na assistência hospitalar diferentes, reforçando a constante necessidade de protocolos atualizados e condizentes com o perfil de sinais clínicos mais presentes em cada população acometida (Ojeda, 2017; Sousa *et al*., 2015).

O desencadeamento, para os indivíduos com o padrão de susceptibilidade genética outrora descrito, se dá a partir do uso de anestésicos voláteis halogenados (como exemplos: sevoflurano, halotano, isoflurano e desflurano) e de bloqueadores neuromusculares (com destaque para succinilcolina). A atuação desses fármacos nesses pacientes leva a acentuados fluxos de entrada de cálcio nos retículos sarcoplasmáticos de suas células, gerando contração muscular exagerada e contínua, a qual resulta em uma desregulada produção interna de calor (Litman *et al*., 2018; Neshati *et al*., 2017).

Em continuidade, mais de 50,0% dos casos relatados são de pacientes menores de 15 anos, reverenciando a maior distribuição dos casos dentre os portadores pediátricos. Destes casos, destacam-se aqueles menores de 12 anos. Esse grupo possui uma incidência em torno de 1 para 10.000, números expressivamente maiores quando comparados às faixas etárias adultas e senis (1:50.000 a 1:100.000) (Klingler *et al*., 2014; Tan *et al*., 2022).

Além da idade, o sexo também foi apontado como um fator que interfere na apresentação dos casos, sendo mais comum no sexo masculino, em uma proporção de 2:1 em relação às meninas. Outrossim, as explicações para essa distribuição desigual entre idades e sexos ainda são desconhecidas (Almeida; Colleti Junior, 2020; Bamaga *et al*., 2016).

Entre as cirurgias mais associadas aos casos de hipertermia maligna em crianças, destacaram-se as ortopédicas. Isso se deve, em parte, à predominância de alterações ósseas congênitas que, frequentemente, exigem intervenções cirúrgicas na infância. Essas operações parecem aumentar a probabilidade de contato dos pacientes com anestésicos desencadeadores do agravo, já que a suscetibilidade à condição muitas vezes só é descoberta durante a crise. Além disso, procedimentos desse tipo geralmente requerem o uso de anestésicos gerais, cujos anestésicos utilizados estão no grupo causador da hipertermia maligna (Larach *et al*., 2008; Tan *et al*., 2022).

Adentrando-se aos mecanismos fisiopatológicos que levam ao quadro clínico da hipertermia maligna, sabe-se que ainda não foram totalmente elucidados, porém há hipóteses que se consolidaram nas últimas décadas como possíveis explicações: (1) envolve a inibição prejudicada de magnésio na liberação de cálcios dos retículos sarcoplasmáticos das células do doente, culminando na entrada importante de cálcio extracelular, quando se usa anestésicos voláteis; (2) através de estímulos nas placas nervosas motoras, despolarizando os músculos de modo prolongado e, por conseguinte, mantendo-os em rigidez generalizada, na utilização da succinilcolina (Cieniewicz *et al*., 2019; Yang *et al*., 2020).

O quadro clínico característico pode abranger o aumento dos níveis térmicos que podem exceder 41ºC logo após a exposição ao anestésico desencadeador, rigidez sustentada em diferentes grupos musculares, sobretudo a do músculo masseter, taquicardia, taquipneia e acidose metabólica (amparado geralmente pelo aumento substancial da PETCO2, especialmente em parâmetros superiores a 55-60 mmHg), além de uma gama/variabilidade na apresentação desses sinais clínicos entre os casos. Outrossim, na ausência de uma intervenção adequada pela equipe anestésica e interdisciplinar, pode apresentar rabdomiólise, lesões renais, hipercalemia, arritmias e até reações catabólicas musculares muito intensas as quais induzem a consequências respiratórias e cardiovasculares irreversíveis, podendo levar ao óbito (Almeida; Colleti Junior, 2020; Broman; Islander; Müller, 2015; Edwards *et al*., 2023).

Ressalta-se que grande parte dos casos só é identificada no momento do procedimento anestésico, isso porque a maioria dos indivíduos afetados desenvolvem os sintomas característicos apenas na crise. Desses sinais e sintomas clínicos, têm-se aqueles que já se apresentam como complicações intraoperatórias significativas, sendo indispensável seu reconhecimento mais precoce possível, para intervenções cada vez mais oportunas e eficientes. Em consonância, destas complicações as mais presentes dentre os pacientes pediátricos acometidos por hipertermia maligna são: a temperatura intraoperatória > 38,8ºC, a taquicardia sinusal inesperada, o aumento do $PETCO_2$ para parâmetros maiores que 55 mmHg (configurando hipercapnia) e de pH abaixo de 7,25 (Edwards *et al*., 2023; Gong, 2021; Lavezzi *et al*., 2013; Maile *et al.* 2011).

No que concerne às aplicações anestésicas dos casos pediátricos de hipertermia maligna, constata-se uma leve predominância daqueles nos quais foram aplicados mais de 1 anestésico potencialmente causador para essa patologia. Isso é feito geralmente com o intuito de garantir uma menor dose por droga anestésica devido à imaturidade metabólica já característica de crianças e adolescentes no geral, tentando-se assim, gerar um maior conforto e segurança relativos a esses pacientes. Para indivíduos com predisposição genética à hipertermia maligna, o uso de mais de um fármaco associado ao desencadeamento dessa condição pode atuar como um fator agravante. Isso aumenta o risco de ativação dos mecanismos que levam à crise hiperpiréxica, favorecendo o

desenvolvimento do quadro clínico (Gong, 2021; Sumitani *et al*., 2011).

Adentrando-se aos anestésicos mais associados aos eventos, destacaram-se o sevoflurano e a succinilcolina. O organismo dos pacientes pediátricos tem um maior índice relativo de água e uma menor proporção lipídica comparados ao corpo de indivíduos adultos, o que leva à succinilcolina - que é hidrossolúvel - a se dissolver e se distribuir sistematicamente de modo mais rápido, já o sevoflurano - que é lipossolúvel - a menor proporção de gordura dificulta sua absorção, ficando uma quantidade maior de moléculas desse fármaco na corrente sanguínea desses pacientes. Esses 2 fatores, mesmo que bioquimicamente diferentes, resultam no desprendimento dessas partículas no organismo e, por consequência, na facilitação à indução da crise da hipertermia maligna, por serem mais difíceis de serem controladas, além de estarem espalhadas de modo sistêmico em pacientes já geneticamente susceptíveis a tal condição (Edwards *et al*., 2023; Melo *et al*., 2018; Zhang; Hu; Yang, 2020).

Outro aspecto a considerar é o fato de o sevoflurano necessitar passar pelo metabolismo hepático para que haja a complementação de seu correto mecanismo de ação anestésico, porém grande parte dos pacientes pediátricos, em especial os com faixas etárias menores, não completaram o desenvolvimento hepático e molécula que leva a correta utilização do fármaco, o citocromo P450, geralmente está em níveis insuficientes, dificultando a projeção de sua ação a nível sistêmico. Por outro lado, no que se refere à succinilcolina, em crianças (principalmente nas menores de 5 anos) há uma menor quantidade das enzimas pseudocolinesterases responsáveis por sua hidrólise, que permitem a atividade anestésica direcionada de tal fármaco, facilitando, portanto, às reações colaterais de hipertermia maligna, no contexto ideal para instalação em geneticamente susceptíveis (Melo *et al*., 2018; Jiang *et al*., 2024).

O paciente pediátrico afetado pela crise hipermetabólica requer uma rápida e eficiente atuação das equipes anestésica e interdisciplinar em três frentes de tratamento: (1) eliminação da droga anestésica causadora através do desligamento e da remoção dos vaporizadores, do fornecimento de oxigênio 100% - em fluxo máximo - e da hiperventilação, (2) administração do dantrolene sódico por via endovenosa, (3) resfriamento corporal ativo. Ademais, essas ações terapêuticas realizadas em tempo hábil se consolidam como fator decisivo na atual redução da mortalidade, diminuindo de aproximadamente 80%, antes do advento do tratamento internacionalmente preconizado com dantrolene, para 5% quando ele é feito correta e previamente (Hopkins *et al*., 2023; Nimmo *et al*., 2019; Rosenberg *et al*., 2015; Spagnol *et al*., 2024).

Os achados clínicos encontrados neste estudo evidenciaram padrões de apresentação das complicações clínicas intraoperatórias entre os diferentes grupos de pacientes acometidos, em especial, os pediátricos. Reconhecê-los pode acelerar a assistência, além de impactar na redução da mortalidade, mas também na diminuição das morbidades relacionadas às implicações metabólicas da hipertermia maligna.

É importante ressaltar que este estudo, contudo, apresenta como limitação a análise de um número modesto de casos clínicos, contudo, é um primeiro esforço à introdução de futuros estudos que envolvam maiores populações de pacientes acometidos por hipertermia maligna, a fim de avaliar se os padrões encontrados se repetem ou se novas apresentações clínicas são observadas, reverberando em práticas clínicas ainda mais embasadas na medicina baseada em evidências científicas e, com o intuito de potencializar a qualidade de

vida do grupo estudado.

5. Considerações Finais

Constatou-se que a maioria dos pacientes pediátricos com hipertermia maligna sobrevivem, mesmo com potencial presença de morbidades associadas. Por conseguinte, dentre as cirurgias mais envolvidas nos casos de hipertermia maligna pediátrica destacam-se as ortopédicas.

Além disso, os estudos parecem ter evidenciado um padrão de como as complicações clínicas intraoperatórias se apresentam nesse grupo de pacientes, prevalecendo o aumento importante da temperatura intraoperatória e do $PETCO_2$, além da taquicardia inesperada de ritmo sinusal e do rebaixamento substancial do pH. Compreendê-las e reconhecê-las precocemente potencializa a redução da morbimortalidade entre os pacientes acometidos pela condição clínica.

Portanto, a partir de um número modesto de casos clínicos analisados nessa pesquisa, é fundamental a realização de mais investigações para avaliar se os padrões de complicações clínicas se repetem ou se novas apresentações são observadas, a fim de maximizar a redução da morbimortalidade e, por conseguinte, melhorar a qualidade de vida dos pacientes pediátricos com a hipertermia maligna.

Referências

ABOLKHAIR, A.; SEEFELDER, C. Malignant hyperthermia resolving with discontinuation of sevoflurane alone. **Saudi Journal of Anaesthesia**, v. 5, n. 2, p. 229-232, 2011.

ALI, L. *et al.* Survival of a malignant hyperthermia patient. **Pakistan Armed Forces Medical Journal**, v. 65, n. 1, p. 160-161, 2015.

ALMEIDA, C. G. de; COLLETI JUNIOR, J. Hipertermia maligna em criança após exame de ressonância magnética: relato de caso. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, n. 1, p. e2018267, 2020.

ALTUĞ Ü. *et al.* A Case of Fatal Malignant Hyperthermia During Pes Equinovarus Surgery in a Child. **Journal of Pediatric Emergency and Intensive Care Medicine**, v. 5, n. 1, 2018.

AN, X. *et al*. Nursing interventions of intraoperative malignant hyperthermia in patients with scoliosis: a report of 3 cases. **Journal of Neuroscience Nursing**, v. 52, n. 2, p. 66-71, 2020.

ANDRADE, P. V. de *et al.* Fatigue, depression, and physical activity in patients with malignant hyperthermia: a cross-sectional observational study. **Brazilian Journal of**

Anesthesiology, v. 73, n. 2, p. 132-137, 2023.

BAMAGA, A. K. *et al.* Neuromuscular conditions associated with malignant hyperthermia in paediatric patients: A 25-year retrospective study. **Neuromuscular Disorders**, v. 26, n. 3, p. 201-206, 2016.

BARBIER, M. *et al.* A case of malignant hyperthermia arising five hours after the beginning of anaesthesia with sevoflurane and after five uneventful surgical procedures. **Annales Francaises D'anesthesie et de Reanimation**. v. 28, n. 1, p. 983-987, 2009.

BONCIU, M. *et al.* Minor increase of endtidal CO2 during sevoflurane- induced malignant hyperthermia. **Pediatric Anesthesia**, v. 17, n. 2, p. 180-182, 2007.

BROMAN, M.; ISLANDER, G.; MÜLLER, C. R. Malignant hyperthermia, a Scandinavian update. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 59, n. 8, p. 951-961, 2015.

CIENIEWICZ A. *et al*. Malignant hyperthermia - What do we know in 2019? **Anaesthesiology Intensive Therapy**. v. 51, n. 3, 169–177, 2019.

COSTA W. P. da *et al.* Malignant hyperthermia: reviewing important aspects. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 27, n. 2, p. 67-73, 2017.

DE SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A. L. D.; DO EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatório de la Economía Latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023.

EDWARDS, C. *et al*. A Single-Center Retrospective Review of Patients with Suspected Malignant Hyperthermia Susceptibility. **Cureus**, v. 15 n. 9, 2023.

EVANS, T. A. *et al.* Malignant hyperthermia in a 3-year-old child with microstomia. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 26, n. 1, p. 217-219, 2015.

FANG, S. *et al*. Continuous veno-venous hemofiltration for massive rhabdomyolysis after malignant hyperthermia: report of 2 cases. **Anesthesia Progress**, v. 60, n. 1, p. 21-24, 2013.

FERHI, F. *et al.* Malignant hyperthermia in a 4-year-old girl during anesthesia induction with sevoflurane and succinylcholine for congenital ptosis surgery. **Saudi Journal of Ophthalmology**, v. 33, n. 2, p. 183-187, 2019.

FERNANDES, C. R. *et al.* Recrudescencia fatal de hipertermia maligna en lactante con el síndrome de Moebius. Relato de caso. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 63, p. 296-300, 2013.

FUKAMI, M. C.; GANZBERG, S. I. A case report of malignant hyperthermia in a dental clinic operating room. **Anesthesia Progress**, v. 52, n. 1, p. 24-28, 2005.

GARCÍA-MURO, C. *et al*. Síndrome de hipertermia maligna: una patología infrecuente. **Boletín Médico del Hospital Infantil de Mexico**, v. 77, n. 6, p. 337-340, 2020.

GONG, X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. **BMC Anesthesiology**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2021.

GOPALAKRISHNAN, C. V.; SUPARNA, B.; ARUN, V. A rare case of malignant hyperthermia in the Indian subcontinent. **Anaesthesia**, v. 65, n. 11, p. 1141-1142, 2010.

HOPKINS, P. M. *et al.* Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. **Anaesthesia**, v. 76, n. 5, p. 655-664, 2021.

HOPKINS, P. M. *et al*. Tratamento de emergência na hipertermia maligna. **SAMG - Sociedade de Anestesiologia do Estado de Minas Gerais**, v. 1, n. 1, 2023.

JIANG, W. *et al.* Different ethanol exposure durations affect cytochrome P450 2E1-mediated sevoflurane metabolism in rat liver. **BMC Anesthesiology**, v. 24, n. 1. 2024.

KIM, H. Y.; KIM, Y. J. Malignant hyperthermia during general anesthesia for a surgery of idiopathic scoliosis: A case report. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 57, n. 5, p. 656-661, 2009.

KLINGLER W. *et al*. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. **Orphanet Journal Rare Diseases**, v. 1, n. 1, 2014.

LAHA, S. *et al*. Life-threatening episodes of malignant hyperthermia following halothane anesthesia in three children: a case series and review of literature. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 23, n. 1, p. 47, 2019.

LAN, H. *et al.* Malignant hyperthermia: Report on a successful rescue of a case with the highest temperature of 44.2° C. **Open Medicine**, v. 18, n. 1, p. 20230808, 2023.

LARACH M. G. *et al.* A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. **Anesthesiology**, v. 80, n. 4, p. 771-779, 1994.

LARACH, M. G. *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. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 108, n. 4, p. 603-611, 2008.

LAVEZZI, W. A. *et al.* Death in the emergency department: an unrecognized awake malignant hyperthermia-like reaction in a six-year-old. **Anesthesia & Analgesia**, v. 116, n. 2, p. 420-423, 2013.

LIMA, R. A.; BARAUNA, K. C.; NUNES, R. B. S. Hipertermia maligna: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2475-2489, 2020.

LITMAN, R. S. *et al.* Malignant hyperthermia susceptibility and related diseases. **Anesthesiology**, v. 128, n. 1, p. 159-167, 2018.

LIU, S.; LIU, L.; WANG, S. Treatment of malignant hyperthermia without dantrolene in a 14-year-old boy. **Chinese Medical Journal**, v. 130, n. 6, p. 755-756, 2017.

MACIEL, S. F. V. de O. *et al*. Novas Variantes Patogênicas Em Paciente Com Miopatia Do Cerne Central E Susceptibilidade À Hipertermia Maligna. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 25, n. 1, 2021.

MAILE, M. D. *et al.* Um caso de hipertermia maligna capturado por um sistema de gerenciamento de informações de anestesia. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 25, n. 1, p. 109-111, 2011.

MATHUR, P. R. *et al*. Malignant hyperthermia in a 6-month-old infant. Saudi **Journal of Anaesthesia**, v. 10, n. 3, p. 353-355, 2016.

MELO, M. *et al.* Interações medicamentosas no bloqueio neuromuscular despolarizante na anestesia geral. **Revista Terra & Cultura: Cadernos De Ensino E Pesquisa**, v. 32, n. 62, p. 33-42, 2018.

MINAMI, S. *et al.* Pediatric fulminant malignant hyperthermia with severe electroencephalographic abnormality and brain damage: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 17, n. 1, p. 140, 2023.

MIRANDA, T. S. *et al*. Manejo e identificação de pacientes susceptíveis à hipertermia maligna: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 20, n. 1, p. e4751-e4751, 2021.

NESHATI, M. *et al*. Malignant hyperthermia: report of two cases with a neglected complication in cardiac surgery. **The Journal of Tehran University Heart Center**, v. 12, n. 4, p. 175, 2017.

NIMMO, A. F. *et al*. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA) joint guidelines from the association of anaesthetists and the society for intravenous anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 74, n. 2, p. 211-224, 2019.

NNAMANI, N. P.; MOSS, D. R. Babies in distress: Malignant hyperthermia in infancy explored. **Clinical Pediatrics**, v. 54, n. 6, p. 557-562, 2014.

OJEDA, G. *et al.* Hipertermia maligna. Aspectos históricos. **Revista Chilena de Anestesia**, v. 46, n. 1, p. 19-24, 2017.

OKOLI, C. Guia para realizar uma Revisão Sistemática de Literatura. **EAD em Foco**, v. 9, n. 1, 2019.

ORTIZ-BAUTISTA, J. G.; COLIN-HERNANDEZ, J.; LEON-ALVAREZ, E. Hipertermia maligna. **Revista Mexicana de Anestesiología**, v. 46, n. 1, p. 38-45, 2023.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 46, n. 1, p. e112, 2022.

PANDIT, J. J. *et al*. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. **British Journal of Anaesthesia**, v. 113, n. 4, p. 549-559, 2014.

PLURAD, D. *et al.* A case of malignant hyperthermia in a child encountered during a humanitarian assistance mission to the Philippines. **Military Medicine**, v. 173, n. 8, p. 805-808, 2008.

RIAZI, S. *et al*. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. **Anesthesia & Analgesia**, v. 118, n. 2, p. 381-387, 2014.

RODRIGUES, G.; SILVA, H. C. A. da. Elaboração de Manual de Orientações sobre Hipertermia Maligna para Pacientes. **Revista Neurociências**, v. 29, n. 1, p. 1-59, 2021.

RODRIGUES, G. *et al.* Patient suspected susceptibility to malignant hyperthermia: impact of the disease. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 73, n. 2, p. 138-144, 2023.

ROSENBAUM, H. K.; ROSENBERG, H. Malignant hyperthermia: Diagnosis and management of acute crisis. **Edited by Jones SB**, v. 25, n. 1, 2022.

ROSENBERG H. *et al*. Hyperthermia Susceptibility. **GeneReviews**, v. 1, n. 1, 2020.

ROSENBERG H. *et al*. Malignant hyperthermia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 2, n. 21, 2007.

ROSENBERG H. *et al*. Malignant hyperthermia: a review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 10, n. 1, p. 1-19, 2015.

SCHUSTER, F. *et al.* Evaluation of suspected malignant hyperthermia events during anesthesia. **BMC Anesthesiology**, v. 13, p. 1-7, 2013.

SILVA, H. C. A. da *et al*. Hipertermia maligna en Brasil: análisis de la actividad del hotline en 2009. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 63, n. 1, p. 20-26, 2013.

SOUSA, C. S. *et al.* Educational intervention on malignant hyperthermia with nursing professionals of the operating room. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 2, p. 292-297, 2015.

SPAGNOL, D. *et al*. Hipertermia maligna: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 5, p. e72639, 2024.

SRINIVASAN, S. P.; ELDO, N.; NAIR, S. G. Malignant hyperthermia during pediatric kidney transplantation—A medical and ethical quandary. **Pediatric Transplantation**, v. 25, n. 3, p. e13923, 2020.

SUMITANI M. *et al*. Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 114, n. 1, p. 84-90, 2011.

TAN, L. *et al*. Clinical features of suspected malignant hyperthermia in China from 2015 to 2020: a retrospective study from China malignant hyperthermia emergency assistance group. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. 15, n. 1, p. 3005-3013, 2022.

TSUTSUMI, Y. M. *et al.* Malignant hyperthermia in a 16-day-old infant with congenital diaphragmatic hernia: a case report. **Journal of Anesthesia**, v. 35, p. 311-314, 2021.

YANG L. *et al*. The current status of malignant hyperthermia. **Journal of Biomedical Research**, v. 34, n. 2, p. 75–85, 2020.

ZHANG, D.; HU, Y.; YANG, Z. Effects of Isoflurane and Sevoflurane Inhalation Anesthesia on Microcirculatory Leukocyte Activity in Skeletal Muscle of Rats. **Acta Microscopica**, v. 29, n. 5, 2020.