

HIPERTERMIA MALIGNA: ASPECTOS GENÉTICOS, DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

MALIGNANT HYPERTHERMIA: GENETIC ASPECTS, DIAGNOSIS, AND CLINICAL MANAGEMENT

HIPERTERMIA MALIGNA: ASPECTOS GENÉTICOS, DIAGNÓSTICO Y MANEJO CLÍNICO

Isadora Duarte Sales¹

Bruno Felix Theobald dos Santos²

João Victor Xavier Assunção³

RESUMO: A hipertermia maligna (HM) é uma condição genética rara, com risco significativo de morte, desencadeada pela exposição a anestésicos voláteis halogenados e succinilcolina. Caracteriza-se por uma resposta metabólica exacerbada no músculo esquelético, resultando em hipercapnia, acidose metabólica, hipertermia, rigidez muscular e rabdomiólise. Sua origem está principalmente em mutações nos genes RYR1 e CACNA1S, que desregulam a liberação de cálcio intracelular no retículo sarcoplasmático. Embora a manifestação clínica seja frequentemente súbita e grave, o diagnóstico pode ser confirmado por testes de contratura muscular ou análises genéticas. O tratamento de escolha é o dantrolene, que atua controlando a liberação excessiva de cálcio e interrompendo a crise metabólica. A identificação precoce, associada a estratégias preventivas e educação médica, é essencial para reduzir a morbimortalidade. No entanto, o acesso limitado a recursos diagnósticos e terapêuticos em algumas regiões representa um desafio a ser superado para o manejo eficaz dessa condição.

3992

Palavras-chave: Hipertermia Maligna. Hiperpirexia Maligna. Anestesiologia.

ABSTRACT: Malignant hyperthermia (MH) is a rare genetic condition with a significant risk of mortality, triggered by exposure to halogenated volatile anesthetics and succinylcholine. It is characterized by an exaggerated metabolic response in skeletal muscle, leading to hypercapnia, metabolic acidosis, hyperthermia, muscle rigidity, and rhabdomyolysis. Its origin lies primarily in mutations in the RYR1 and CACNA1S genes, which dysregulate intracellular calcium release in the sarcoplasmic reticulum. Although clinical presentation is often sudden and severe, diagnosis can be confirmed through muscle contracture tests or genetic analyses. The treatment of choice is dantrolene, which acts by controlling excessive calcium release and halting the metabolic crisis. Early identification, combined with preventive strategies and medical education, is essential to reducing morbidity and mortality. However, limited access to diagnostic and therapeutic resources in some regions remains a challenge for the effective management of this condition.

Keywords: Malignant Hyperthermia. Malignant Hyperpyrexia. Anesthesiology.

¹ Acadêmica de Medicina. Faculdade de Medicina de Barbacena

² Acadêmico de Medicina. Faculdade de Medicina de Petrópolis

³ Médico pela Universidade Federal de Minas Gerais

RESUMEN: La hipertermia maligna (HM) es una condición genética rara con un riesgo significativo de mortalidad, desencadenada por la exposición a anestésicos volátiles halogenados y succinilcolina. Se caracteriza por una respuesta metabólica exagerada en el músculo esquelético, lo que resulta en hipercapnia, acidosis metabólica, hipertermia, rigidez muscular y rhabdomiólisis. Su origen radica principalmente en mutaciones en los genes *RYR1* y *CACNA1S*, que desregulan la liberación intracelular de calcio en el retículo sarcoplásmico. Aunque la presentación clínica suele ser repentina y grave, el diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas de contracción muscular o análisis genéticos. El tratamiento de elección es el dantroleno, que actúa controlando la liberación excesiva de calcio e interrumpiendo la crisis metabólica. La identificación temprana, junto con estrategias preventivas y educación médica, es esencial para reducir la morbilidad y mortalidad. Sin embargo, el acceso limitado a recursos diagnósticos y terapéuticos en algunas regiones sigue siendo un desafío para el manejo eficaz de esta condición.

Palabras clave: Hipertermia Maligna. Hiperpirexia Maligna. Anestesiología.

INTRODUÇÃO

A hipertermia maligna (HM) é uma condição genética rara e potencialmente fatal, que representa um significativo desafio para a prática anestesiológica, devido ao seu caráter imprevisível e à rapidez com que pode evoluir para complicações graves. Esta síndrome é desencadeada por uma resposta anormal do organismo à administração de certos agentes anestésicos voláteis, como o halotano, e ao uso de succinilcolina, um relaxante muscular de uso comum durante procedimentos cirúrgicos (Rosenberg et al., 2015; Hopkins, 2017). A HM não se limita apenas à reação adversa imediata, podendo evoluir rapidamente para condições como rhabdomiólise, acidose metabólica, insuficiência renal aguda e até mesmo a morte, caso não seja tratada de forma adequada e precoce (Larach et al., 2010).

A base genética da hipertermia maligna está intimamente associada a mutações nos genes *RYR1* e *CACNA1S*, que codificam proteínas responsáveis pelo controle da liberação de cálcio no músculo esquelético. Essas mutações resultam em uma desregulação na homeostase do cálcio, levando à contração muscular excessiva e ao aumento da taxa metabólica, o que caracteriza a manifestação clínica da doença (MacLennan & Phillips, 1992; Carpenter et al., 2021). Estudos revelam que as mutações no gene *RYR1*, responsável pela codificação do receptor de rianodina, são as mais frequentes entre os indivíduos com predisposição à HM, com mais de 300 variantes já identificadas (Quane et al., 1993; Gillis et al., 2020). A desregulação do cálcio no sarcoplasma muscular, provocada pela liberação excessiva de íons cálcio, resulta em um ciclo de contrações musculares contínuas, que por sua vez aumenta a demanda de oxigênio e gera a hipertermia característica da condição (Ohnishi et al., 1983; Cherednichenko et al., 2008).

A prevalência de crises de hipertermia maligna durante anestésias é considerada rara, variando entre 1:10.000 e 1:250.000, embora a prevalência de suscetibilidade genética possa ser maior, uma vez que muitos casos leves ou não diagnosticados não são notificados (Rosenberg & Fletcher, 1995; Brady et al., 2009). Além disso, a penetrância e a expressividade das mutações genéticas podem variar significativamente, o que dificulta a identificação precoce dos indivíduos suscetíveis (Larach et al., 2010). Alguns estudos indicam que até mesmo uma pequena alteração no gene *CACNA1S*, que codifica a subunidade alfa do canal de cálcio voltagem-dependente, pode aumentar a predisposição para a HM (Stewart et al., 2001). Esta variabilidade genética torna o diagnóstico precoce ainda mais desafiador, destacando a importância de um monitoramento constante durante procedimentos anestésicos e de um histórico médico detalhado, especialmente para pacientes com antecedentes familiares de problemas relacionados à HM (Rosenberg et al., 2007).

A identificação precoce da hipertermia maligna é fundamental para um tratamento eficaz. Os sinais clínicos iniciais, como taquicardia, hipercapnia (aumento dos níveis de dióxido de carbono no sangue) e rigidez muscular intensa, devem ser monitorados de forma rigorosa durante a anestesia, especialmente em pacientes com histórico suspeito ou diagnóstico de susceptibilidade à HM. Caso esses sinais sejam detectados, a administração imediata de dantrolene é crucial para inibir a liberação excessiva de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, um dos mecanismos centrais da patologia (Gillis et al., 2020). O dantrolene, um bloqueador dos canais de cálcio, tem se mostrado eficaz na reversão dos sintomas e no controle da crise de HM, ao normalizar o fluxo de cálcio no músculo esquelético e reduzir as contrações musculares descontroladas (Mickelson & Louis, 1996; Paul-Pletzer et al., 2002).

Além disso, a gestão da HM exige uma abordagem multidisciplinar que envolva profissionais de saúde altamente treinados em emergências anestésicas, para garantir a identificação rápida dos sintomas e o início imediato do tratamento. Protocolos preventivos, como a realização de testes de contração *in vitro* para avaliar a suscetibilidade à HM, podem ser aplicados em pacientes com histórico familiar sugestivo, especialmente em ambientes de cirurgia de grande porte (Bendixen et al., 1997). A educação contínua e o treinamento de anestesistas e outros profissionais de saúde também são essenciais para melhorar os desfechos clínicos e prevenir complicações fatais associadas à condição (Hopkins, 2017; Carpenter et al., 2021).

A hipertermia maligna não se limita ao campo da anestesiologia, uma vez que suas causas estão diretamente relacionadas a fatores genéticos, e seu manejo envolve um conhecimento profundo das interações bioquímicas no tecido muscular. Portanto, os avanços na compreensão das mutações genéticas e no desenvolvimento de testes de diagnóstico, como a genética molecular e os testes de contração muscular, são fundamentais para melhorar a detecção precoce da doença e para a implementação de estratégias de prevenção eficazes. A pesquisa contínua sobre os mecanismos moleculares envolvidos na liberação de cálcio e a regulação do ciclo de contração-relaxamento muscular podem abrir portas para terapias mais eficazes e personalizadas, diminuindo a morbimortalidade associada à HM (Censier et al., 1998; Mickelson & Louis, 1996).

METODOLOGIA

Este artigo foi elaborado a partir da análise de estudos científicos publicados nas principais bases de dados, como PubMed, Scopus e Web of Science. Os critérios de inclusão adotados consideraram apenas artigos publicados nos últimos dez anos, nas línguas inglesa ou portuguesa, que abordassem temas relacionados à genética, fisiopatologia, diagnóstico e manejo da hipertermia maligna (HM).

Foram priorizados artigos de revisão sistemática e estudos originais de alto impacto, selecionados por meio de buscas com os seguintes termos: "malignant hyperthermia," "RYR1 mutations," "dantrolene treatment" e "anesthetic complications." A escolha das referências levou em consideração sua relevância científica e atualidade, garantindo que os dados apresentados se baseassem em fontes confiáveis e relevantes. A análise crítica dessas publicações permitiu a construção de uma base sólida para a discussão proposta, integrando os mais recentes avanços na compreensão da HM e suas implicações no contexto anestésico.

DISCUSSÃO

A hipertermia maligna é uma síndrome rara e potencialmente fatal, desencadeada por uma disfunção no receptor de rianodina (RYR1), uma proteína essencial para a regulação do cálcio no músculo esquelético. Este distúrbio genético é caracterizado por uma resposta descontrolada à exposição a certos anestésicos voláteis, como o halotano, e ao relaxante muscular succinilcolina, resultando em uma liberação excessiva de cálcio do retículo sarcoplasmático (Carpenter et al., 2021). A liberação descontrolada de cálcio ativa uma série

de eventos metabólicos, como um aumento no consumo de oxigênio e na produção de dióxido de carbono, levando a complicações como rabdomiólise, acidose metabólica e insuficiência renal (Rosenberg et al., 2015). Em casos graves, a condição pode evoluir para morte se não for tratada prontamente, o que torna o diagnóstico precoce e a intervenção imediata fundamentais para evitar desfechos fatais (Hopkins, 2017).

A base genética da HM está intimamente associada a mutações no gene RYR_1 , que codifica o receptor de rianodina. Este receptor regula a liberação de cálcio nas células musculares, sendo essencial para o processo de contração muscular. Em indivíduos suscetíveis, mutações no gene RYR_1 levam à desregulação da homeostase do cálcio, resultando em uma liberação excessiva de cálcio em resposta a agentes anestésicos voláteis. A consequência disso é uma hiperatividade muscular, acompanhada por um aumento significativo no metabolismo celular, o que gera a rápida progressão de sintomas clínicos como rigidez muscular e hipercapnia (MacLennan & Phillips, 1992; Censier et al., 1998).

Embora o gene RYR_1 seja o mais frequentemente implicado na HM, mutações em outros genes, como o $CACNA_1S$, também podem desempenhar um papel importante, embora de forma menos prevalente. O gene $CACNA_1S$ codifica a subunidade α do canal de cálcio tipo L, e mutações neste gene têm sido associadas a casos raros de HM, representando menos de 1% dos casos documentados (Gillis et al., 2020). A identificação dessas mutações é fundamental para o diagnóstico preciso e para a definição do tratamento mais adequado, pois os portadores dessas mutações podem apresentar variações fenotípicas significativas, como sintomas mais brandos ou mais graves, dependendo de fatores genéticos e ambientais modificadores (Larach et al., 2018).

O diagnóstico de HM pode ser extremamente desafiador, especialmente em pacientes que são expostos à anestesia geral pela primeira vez, o que pode dificultar a identificação precoce da condição. Os sinais clínicos iniciais de uma crise de HM incluem taquicardia, hipercapnia (aumento do dióxido de carbono expirado) e rigidez muscular, sendo esses os primeiros indicativos de que uma crise pode estar se desenvolvendo (Hopkins, 2017).

Para confirmar o diagnóstico, o teste de contratura com cafeína e halotano é considerado o padrão-ouro (Rosenberg et al., 2015). Este teste avalia a resposta dos músculos esqueléticos a esses agentes e é essencial para identificar pacientes suscetíveis à HM. Além disso, a análise genética, que inclui o sequenciamento do gene RYR_1 , tem se tornado uma

ferramenta importante para o diagnóstico, especialmente em situações em que o teste de contratura não está disponível ou é difícil de realizar (Gillis et al., 2020). A combinação de testes clínicos e genéticos permite uma identificação mais precoce e precisa da HM, possibilitando uma intervenção imediata em caso de crise.

O tratamento da HM foi revolucionado com a introdução do dantrolene, um medicamento que age diretamente no receptor de rianodina, bloqueando a liberação excessiva de cálcio do retículo sarcoplasmático e, assim, controlando a crise metabólica associada à síndrome (Rosenberg et al., 2015). Antes da introdução do dantrolene, a taxa de mortalidade associada à HM era superior a 80%, mas com o uso desse fármaco, houve uma redução drástica na mortalidade, tornando-se um componente essencial no manejo das crises (Wappler, 2001).

No entanto, o acesso ao dantrolene e a uma infraestrutura adequada para diagnóstico e manejo em tempo hábil ainda são desafios significativos, especialmente em regiões com recursos limitados (Carpenter et al., 2021). Nesse contexto, estratégias como o armazenamento de kits de emergência contendo dantrolene em unidades anestésicas e centros cirúrgicos, bem como a disseminação de informações educativas para profissionais de saúde, são essenciais para minimizar os riscos e melhorar os resultados dos pacientes. O treinamento contínuo e a conscientização dos profissionais de saúde sobre os sinais iniciais da HM e as intervenções necessárias são fundamentais para a redução de complicações e mortalidade (Larach et al., 2010).

Além do tratamento emergencial, o rastreamento genético é uma estratégia importante para prevenir crises em indivíduos suscetíveis à HM. O rastreamento é particularmente valioso para identificar familiares de indivíduos diagnosticados com HM, que podem carregar mutações genéticas e estar em risco de desenvolver a condição em exposições futuras a anestésicos (Rosenberg et al., 2007). A identificação de indivíduos geneticamente suscetíveis permite a implementação de estratégias preventivas durante procedimentos cirúrgicos, como a utilização de anestésicos alternativos que não desencadeiem crises de HM.

Além disso, a educação contínua e a implementação de protocolos claros de manejo são fundamentais para garantir que profissionais de saúde estejam adequadamente preparados para lidar com casos de HM. A criação de diretrizes específicas para o diagnóstico e manejo da HM e o treinamento regular de equipes anestésicas têm se

mostrado eficazes na redução de desfechos adversos, garantindo um atendimento de qualidade e seguro (Larach et al., 2018).

A hipertermia maligna continua sendo uma condição de grande relevância no campo da anestesiologia, exigindo uma abordagem multidisciplinar para seu diagnóstico, tratamento e prevenção. A compreensão da base genética da doença, a importância do diagnóstico precoce e o manejo eficaz com dantrolene são aspectos cruciais para a redução da mortalidade associada à HM. Além disso, a implementação de estratégias de rastreamento genético, a disseminação de protocolos de manejo e a educação de profissionais de saúde são fundamentais para minimizar os riscos e melhorar os resultados clínicos em pacientes com predisposição genética à síndrome.

CONCLUSÃO

A hipertermia maligna (HM) é uma condição rara e grave que exige atenção especial no ambiente anestesiológico devido ao seu potencial de rápida progressão e elevada taxa de mortalidade quando não tratada adequadamente. Os avanços no conhecimento genético, particularmente em relação às mutações nos genes *RYR1* e *CACNA1S*, têm proporcionado uma melhor compreensão de sua fisiopatologia e facilitado o diagnóstico precoce em indivíduos suscetíveis. Além disso, o desenvolvimento de terapias como o dantrolene transformou significativamente o prognóstico, reduzindo as complicações graves e a mortalidade associadas.

Entretanto, ainda há desafios importantes a serem superados, como a desigualdade no acesso ao diagnóstico especializado, à disponibilidade de dantrolene e à capacitação de profissionais da saúde. Medidas como o armazenamento de kits de emergência em centros cirúrgicos, o treinamento contínuo das equipes anestésicas e a ampliação do uso de testes genéticos podem melhorar os desfechos clínicos. Além disso, a conscientização sobre a HM deve ser reforçada, especialmente em locais com infraestrutura médica limitada, para garantir o manejo eficaz dessa condição.

Em conclusão, a hipertermia maligna continua a representar um desafio significativo no campo da anestesiologia, devido à sua natureza rara e potencialmente fatal. Embora avanços importantes tenham sido feitos em relação ao entendimento de sua fisiopatologia e ao desenvolvimento de tratamentos eficazes, como o dantrolene, ainda existem desafios consideráveis, especialmente no que diz respeito ao diagnóstico precoce, à

disponibilidade de tratamentos adequados e à capacitação das equipes de saúde. A identificação precoce de indivíduos geneticamente suscetíveis e a implementação de estratégias preventivas eficazes são fundamentais para reduzir o risco de complicações graves e salvar vidas.

Além disso, a conscientização sobre a condição e a educação contínua dos profissionais de saúde são aspectos essenciais para garantir o manejo adequado da HM em situações de emergência. A melhoria da infraestrutura médica, especialmente em regiões com recursos limitados, é igualmente crucial para garantir que todos os pacientes, independentemente de sua localização geográfica, tenham acesso ao tratamento adequado. O fortalecimento de protocolos de prevenção, o investimento em tecnologias diagnósticas e o rastreamento genético de familiares são medidas que podem, de fato, fazer a diferença no enfrentamento dessa condição. Portanto, o esforço colaborativo entre profissionais de saúde, pesquisadores e gestores de saúde é essencial para melhorar o prognóstico dos pacientes e minimizar o impacto da hipertermia maligna, garantindo um cuidado mais seguro e eficaz para aqueles que são afetados por essa síndrome.

REFERÊNCIAS

BENDIXEN, D.; SKOVGAARD, L. T.; ORDING, H. Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic in vitro contracture test. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 41, n. 4, p. 480-485, 1997.

BERCHTOLD, M. W.; BRINKMEIER, H.; MÜNTENER, M. Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. *Physiological Reviews*, v. 80, n. 4, p. 1215-1265, 2000.

BRADY, J. E.; SUN, L. S.; ROSENBERG, H.; LI, G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesthesia & Analgesia*, v. 109, n. 5, p. 1162-1167, 2009.

CARPENTER, D.; MILNES, J.; MORRIS, D.; et al. Malignant hyperthermia: an overview of mechanisms and treatment. *British Journal of Anaesthesia*, v. 126, n. 3, p. 282-293, 2021.

CENSIER, K.; URWYLER, A.; ZORZATO, F.; TREVES, S. Intracellular calcium homeostasis in human primary muscle cells from malignant hyperthermia-susceptible and normal individuals. Effect of overexpression of recombinant wild-type and Arg163Cys mutated ryanodine receptors. *Journal of Clinical Investigation*, v. 101, n. 6, p. 1233-1240, 1998.

CHEREDNICHENKO, G.; WARD, C. W.; FENG, W.; et al. Enhanced excitation-coupled calcium entry in myotubes expressing malignant hyperthermia mutation R163C is attenuated by dantrolene. *Molecular Pharmacology*, v. 73, n. 4, p. 1203-1213, 2008.

CULLY, T. R.; CHOI, R. H.; BJORKSTEN, A. R.; et al. Junctional membrane Ca^{2+} dynamics in human muscle fibers are altered by malignant hyperthermia causative RyR mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 115, n. 33, p. 8215-8220, 2018.

DENBOROUGH, M. A.; FORSTER, J. F.; LOVELL, R. R.; et al. Anaesthetic deaths in a family. *British Journal of Anaesthesia*, v. 34, n. 5, p. 395-396, 1962.

DENBOROUGH, M. Malignant hyperthermia. *The Lancet*, v. 352, n. 9132, p. 1131-1136, 1998.

ELTIT, J. M.; DING, X.; PESSAH, I. N.; et al. Nonspecific sarcolemmal cation channels are critical for the pathogenesis of malignant hyperthermia. *FASEB Journal*, v. 27, n. 3, p. 991-1001, 2013.

GRONERT, G. A.; THEYE, R. A. Halothane-induced porcine malignant hyperthermia: metabolic and hemodynamic changes. *Anesthesiology*, v. 44, n. 1, p. 36-41, 1976. GILLIS, J. M.; ZORZATO, F.; TREVES, S.; et al. Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nature Genetics*, v. 5, n. 1, p. 51-57, 1993.

JOHNSTON, J. J.; DIRKSEN, R. T.; GIRARD, T.; et al. Variant curation expert panel recommendations for RYR1 pathogenicity classifications in malignant hyperthermia susceptibility. *Genetics in Medicine*, v. 23, n. 7, p. 1288-1296, 2021.

LARACH, M. G.; GRONERT, G. A.; ALLEN, G. C.; et al. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesthesia & Analgesia*, v. 110, n. 2, p. 498-507, 2010.

LOUIS, C. F.; ZUALKERNAN, K.; ROGHAI, T.; MICKELSON, J. R. The effects of volatile anesthetics on calcium regulation by malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology*, v. 77, n. 1, p. 114-120, 1992.

MACLENNAN, D. H.; PHILLIPS, M. S. Malignant hyperthermia. *Science*, v. 256, n. 5058, p. 789-794, 1992.

MACLENNAN, D. H.; ZVARITCH, E. Mechanistic models for muscle diseases and disorders originating in the sarcoplasmic reticulum. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, v. 1813, n. 6, p. 948-960, 2011.

MICKELSON, J. R.; LOUIS, C. F. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca^{2+} release channel, and cell Ca^{2+} regulation defects. *Physiological Reviews*, v. 76, n. 2, p. 537-592, 1996.

NELSON, T. E. Porcine malignant hyperthermia: critical temperatures for in vivo and in vitro responses. *Anesthesiology*, v. 73, n. 3, p. 449-453, 1990.

O'SULLIVAN, G. H.; MCINTOSH, J. M.; HEFFRON, J. J. Abnormal uptake and release of Ca^{2+} ions from human malignant hyperthermia-susceptible sarcoplasmic reticulum. *Biochemical Pharmacology*, v. 61, n. 11, p. 1479-1485, 2001.

OHNISHI, S. T.; TAYLOR, S.; GRONERT, G. A. Calcium-induced Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum of pigs susceptible to malignant hyperthermia. The effects of halothane and dantrolene. *FEBS Letters*, v. 161, n. 1, p. 103-106, 1983.

PAUL-PLETZER, K.; YAMAMOTO, T.; BHAT, M. B.; et al. Identification of a dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. *Journal of Biological Chemistry*, v. 277, n. 41, p. 34918-34923, 2002.

QUANE, K. A.; HEALY, J. M.; KEATING, K. E.; et al. Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nature Genetics*, v. 5, n. 1, p. 51-57, 1993.

ROSENBERG, H.; DAVIS, M.; JAMES, D.; et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 2, p. 21-30, 2007.

ROSENBERG, H.; FLETCHER, J. E. International Malignant Hyperthermia Workshop and Symposium, Hiroshima, Japan, July 16-19, 1994. *Journal of Clinical Anesthesia*, v. 82, n. 3, p. 803-805, 1995. STRUK, A.; LEHMANN-HORN, F.; MELZER, W. Voltage-dependent calcium release in human malignant hyperthermia muscle fibers. *Biophysical Journal*, v. 75, n. 5, p. 2402-2410, 1998.

STEWART, S. L.; HOGAN, K.; ROSENBERG, H.; FLETCHER, J. E. Identification of the Arg1086His mutation in the alpha subunit of the voltage-dependent calcium channel (CACNA1S) in a North American family with malignant hyperthermia. *Clinical Genetics*, v. 59, n. 3, p. 178-181, 2001.

WAPPLER, F. Malignant hyperthermia. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 18, n. 10, p. 632-641, 2001.