

REVISÃO

HIPERTERMIA MALIGNA

1319
DR. CARLOS ALBERTO DA SILVA JUNIOR, E.A. (*)
DR. MARIO JOSÉ DA CONCEIÇÃO (**)

Uma das mais dramáticas e desafiantes emergências dentro da prática anestesiológica é a síndrome de hipertermia maligna.

É feita uma revisão da literatura, onde são focalizados os aspectos mais importantes, tais como: frequência com que aparece a síndrome, o componente genético envolvido, os testes que buscam identificar a susceptibilidade do paciente à síndrome, sua prevenção e o seu tratamento.

São discutidos aspectos etiopatogênicos e são descritas as várias formas de hipertermia maligna, causadas pelo uso de anestésicos ou resultantes de outras etiologias.

São também apontadas as medidas profiláticas e terapêuticas, destacando-se o papel da procainamida e do dantrolene sódico.

Procura-se deixar patente que a disponibilidade imediata do instrumental e das drogas adequadas, permitindo o tratamento intensivo, é o segredo para o sucesso no manuseio da hipertermia maligna.

A hipertermia maligna, dentro do grupo das emergências em Anestesiologia, é a mais dramática e desafiante ocorrência para o anestesiológico clínico. Não só pelo pouco que se sabe a seu respeito, mas também pela extrema gravidade desta síndrome.

(*) Professor Assistente do Departamento de Processos Diagnósticos e Terapêutica Complementar do Centro Biomédico da Universidade Federal de Santa Catarina. Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Infantil Edith Gama Ramos da Fundação Hospitalar de Santa Catarina.

(**) Anestesiológico do Hospital Infantil Edith Gama Ramos da Fundação Hospitalar de Santa Catarina.

recebido em 4/5/78

aprovado em 6/6/78

Moschowitz, em 1916, descreveu a síndrome pela primeira vez (50). Os sintomas foram descritos pela primeira vez por Denbrough (16), que estudou uma família, na qual a transmissão da susceptibilidade ocorria por intermédio de um gen autossômico dominante. Os sintomas descritos por Denbrough, foram: febre, taquicardia, taquipnéia e cianose, que antecediam o coma e morte. Hoje também é sabido, que esta síndrome nem sempre está associada a um gen e que pode aparecer fora das salas cirúrgicas (2,53).

A ocorrência da síndrome, segundo estatísticas apresentadas por Britt e col. (7), está em torno de um para cada mil crianças anestesiadas e de um para cada cinquenta mil adultos anestesiados. A maioria dos casos não tem correlação genética, mas quando isto ocorre, se faz através de um gen autossômico dominante, não ligado ao sexo, ficando 50% da prole com probabilidade de herdar a susceptibilidade à doença (7,11,16,43,63,64). Nos casos de hipertermia maligna estudados por Ryan (63), não se demonstrou respeito pela faixa etária ou sexo. O paciente mais novo atingido tinha apenas dois meses de idade e o mais velho acima de setenta anos.

QUADRO I

AGENTES ANESTÉSICOS RELACIONADOS COM HIPERTERMIA MALIGNA

Halotano (60%)	Enflurano
Succinilcolina (77%)	Isoflurano
Oxido nitroso	D-tubocurarina
Metoxifluorano	Galamina
Éter	Lidocaina
Tricloroetileno	Carbocaina
Ciclopropano	Alfatesin
Etileno	Ketamine

A associação halotano-succinilcolina é a mais poderosa no desencadear da síndrome (17,20,22,23,38), porém quase todos os anestésicos conhecidos, inclusive os anestésicos locais, do grupo amida, são potencialmente capazes de desencadear a hipertermia maligna (4,39,57). Todas as drogas relaxantes, para Ratzlaff e col. (61) devem ser consideradas como perigosas. Britt e col. (8), descrevem várias ocorrências da síndrome durante a associação óxido nitroso-oxigênio e d-tubocurarina concluindo ser esta última, a droga responsável e inocentando o óxido nitroso. Contudo, Ellis e col. (19), relatam casos de hipertermia maligna desencadeados pelo óxido nitroso. No Quadro I, estão relacionados todos os anestésicos, com os quais ocorreram casos de hipertermia maligna e que foram descritos na literatura consultada.

AP 1744

A hipertermia maligna pode se apresentar sob duas formas (7): a forma rígida e a forma não-rígida.

A forma rígida, apresenta alterações bioquímicas, que repercutem no ciclo contração-relaxamento muscular, tornando o músculo num permanente estado de contração (6). A produção de calor tem sido responsabilidade pela rigidez (20), sendo proveniente do metabolismo muscular alterado. Esta forma ocorre no pós-operatório de anestésias inalatórias, ou após uma dose de succinilcolina; a rigidez é intensa, notadamente nos masséteres, impedindo a laringoscopia e a entubação. Acredita-se que a atropina aumente a rigidez (20).

A forma não-rígida, apresenta alterações bioquímicas menos marcantes (7), a produção de calor desencadeada pelos anestésicos, parece ter seu sítio de ação na membrana citoplasmática, nos meios de transporte ativo.

ETIOPATOGENIA

A etiologia da hipertermia maligna, ainda não está bem esclarecida. Parece que o problema está na incapacidade do retículo endoplasmático em reter íons cálcio (6,9,12,26,28,34,53,55,60).

No músculo normal, a onda elétrica de excitação provoca uma disponibilidade intracelular de cálcio, que provém de fora da fibra muscular e do retículo endoplasmático, área de armazenamento (6,12,34,55,63). Este aumento da concentração de cálcio no sarcoplasma promove o deslizamento da actina e da miosina produzindo a contratura muscular. O defeito, na hipertermia maligna, parece estar na incapacidade do retículo em diminuir os níveis internos de cálcio, através da recaptação (6,29,53,55,63).

Existe pouca dúvida, quanto ao sítio primário da produção de calor na hipertermia maligna: a musculatura esquelética (29). A teoria, de alguns autores (21), segundo a qual o sistema nervoso autônomo, contribuiria primariamente, para a etiologia da hipertermia maligna, através de uma hiperatividade simpática, com níveis elevados de catecolaminas, é refutada por Gronert e col. (24), que demonstraram ser esta hiperatividade simpática secundária aos distúrbios originados na fibra muscular.

O aumento do cálcio mioplasmático ativaria o sistema enzimático da degradação da fosfocreatina e da miosina atpase (miosina mais cálcio é uma poderosa atpase) estimulando a glicogenólise e produzindo fosfatos e calor (38,48,63). Outros autores (48,52,53) sugerem ainda, um outro mecanismo para os níveis intracelulares elevados de cálcio: um defeito adquirido na membrana celular, tornando-a mais permeável ao

cálcio diante de um número elevado de estímulos físico-químicos.

A mitocôndria, num segundo estágio, passa a absorver o cálcio, em níveis excessivamente altos no sarcoplasma, desorganizando a fosforilação oxidativa na mitocôndria (34,60). Eleva-se o metabolismo aeróbico e anaeróbico (6,12,53,54,60,63,65). Quando a temperatura muscular é maior do que 40°C a glicólise aeróbica é incapaz de fornecer calor necessário para o aumento de temperatura observado; logo, uma maciça estimulação da glicólise anaeróbica deve ser responsável pelo aumento adicional da temperatura (29). O desequilíbrio entre a produção e a utilização do ATP, vai conduzir a um esgotamento deste elemento. Este fato, associado aos níveis altos de cálcio intracelular, determina um desarranjo na estabilidade da membrana celular com saída de elementos do interior da célula para o meio extracelular (55,60,63).

DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO

O diagnóstico pré-operatório da susceptibilidade do paciente à síndrome é um fator da maior importância. No entanto é extremamente difícil nos dias atuais.

Dentre os aspectos importantes, destacamos a predisposição genética. Infelizmente, sob este aspecto, a maioria dos casos não têm correlação, mas quando está presente parte da prole dos pais afetados, têm apresentado manifestações da síndrome em três ou mais gerações consecutivas, sendo portanto a transmissibilidade autossômica dominante, mas de reduzida penetrância, pois a transmissão ocorre de um pai aparentemente normal para o seu ou sua descendente (7).

Ainda outros aspectos devem colocar o anestesiolegista de alerta, como por exemplo: fraquezas musculares, distrofias, câimbras freqüentes e anormalidades músculo-esqueléticas: hérnias espontâneas, ptose palpebral, cifoescoliose, peito escavado e estrabismo (3,12,56,66).

Os níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK), são de utilidade restrita para se estabelecer um diagnóstico pré-operatório da susceptibilidade à síndrome (18,19). Níveis normais de CPK, não excluem a possibilidade de um paciente ser acometido de hipertermia maligna e já foram encontrados níveis normais de CPK em indivíduos sabidamente portadores de susceptibilidade à síndrome (18,19,51). Se contudo, encontrarmos níveis séricos elevados de CPK e história familiar ou anormalidades músculo-esqueléticas, podemos ter nestas combinações um forte indicador de paciente susceptível (9). Lembremos também, que outros fatores podem ser

responsáveis por níveis elevados de CPK: estresse emocional, injúrias musculares, exercícios, infarto do miocárdio, queimaduras e punções venosas (18).

O teste da cafeína, é de grande utilidade, principalmente se há suspeita de susceptibilidade. Realiza-se a biópsia muscular no paciente suspeito, colocando-se o fragmento muscular em contato com a cafeína e observa-se o aparecimento de contraturas anormais (6,13,33,51). Ellis e col. (19), propuseram uma modificação deste teste: os fragmentos musculares dos suspeitos seriam colocados em contato com halotano. Em ambos os casos, contraturas anormais indicam susceptibilidade do paciente à síndrome.

O teste de depleção da adenosinatrifosfato (ATP), introduzido mais recentemente, também pode ser usado, porém tem menor valor o teste da cafeína (13).

DIAGNÓSTICO TRANS-OPERATÓRIO

O diagnóstico é feito pelo reconhecimento clínico e o sucesso da terapêutica depende da precocidade deste diagnóstico (21,63,66,67).

Alguns sintomas evidenciam a instalação da síndrome, por exemplo: uma rigidez brutal após uma dose de succinilcolina (38,59). Neste caso, se levarmos em conta as altas taxas de mortalidade para esta moléstia, está indicado suspender todo e qualquer anestésico iniciando-se o tratamento de imediato (6,8,14,40,50,54,59).

Nem sempre, todavia, estamos diante da forma rígida. Nesta eventualidade, o diagnóstico torna-se difícil pela própria condição do paciente anestesiado. Devemos estar atentos a alguns sinais. O sinal mais precoce e que está presente na quase totalidade dos casos descritos é a taquicardia (63,66).

A elevação da temperatura do paciente é o sintoma que logo se acrescenta ao anterior (20). Podemos tecer algumas considerações a respeito destes achados clínicos: uma taquicardia durante uma anestesia, não é um fato raro, o importante, é fazer o diagnóstico desta taquicardia sem rotulá-la como nível superficial de anestesia. Na hipertermia maligna, a taquicardia pode se acompanhar de arritmias (61,63), taquipnéia e sangue escuro no campo operatório (30,46,63,68).

É sabido, que um aumento da frequência do pulso, pode ser devido a causas bem mais simples e menos catastróficas, mas se associado à taquipnéia, hipertermia e cianose intensa, devemos interromper a anestesia e fazer o diagnóstico destes distúrbios, que bem podem ser os primeiros sinais de uma hipertermia maligna (7,18,20,24,61).

A cianose é devida ao estado hipermetabólico que se estabelece havendo um consumo exagerado de oxigênio pelos tecidos (19,22,27,45,52,68).

As arritmias, notadamente as ventriculares, vêm da hipercalemia associada aos distúrbios da síndrome (63). O calor provém do metabolismo muscular alterado e parece ser um dos responsáveis pela rigidez, sendo um fator contribuinte para o desarranjo metabólico (20).

LABORATÓRIO

As alterações cardíacas e respiratórias são conseqüência da intensa acidose, metabólica e respiratória, que se instala (4,6,12,37,52,58).

Os achados de laboratório mais precoces são: acidose metabólica e respiratória, hipoxemia, hipercalemia, mioglobulinemia, níveis elevados de lactato e piruvato e hipermagnesemia (4,6,10,27,28,29,68). A medida que a síndrome evolue os níveis plasmáticos de cálcio caem rapidamente, o mesmo acontecendo com os fosfatos (37). Em alguns casos os fosfatos podem sofrer elevação (63). A CPK sérica, a desidrogenase lática, e a mioglobina têm seus níveis rapidamente elevados (9,12,13,19,22,47,55). A mioglobina é eliminada pelo rim, conferindo à urina do paciente uma pigmentação avermelhada, semelhante à hemoglobina.

TRATAMENTO

Três aspectos principais vão determinar a eficiência do tratamento da hipertermia maligna: o diagnóstico precoce, o material preparado para enfrentar a crise e a terapia vigorosa (5,14,18,20). O tratamento deve-se constituir de duas etapas: o tratamento sintomático e o tratamento etiológico.

Tratamento Sintomático

- 1 — Parar imediatamente toda e qualquer administração de anestésicos (21,22,33,55,58,62,66).
- 2 — Hiperventilar o paciente com oxigênio à 100%.
- 3 — Iniciar o resfriamento do paciente: apagar as luzes da sala cirúrgica, descobrir o paciente, infundir soluções de Ringer Lactato gelado rapidamente (2,12,55,58). Alguns autores preconizam medidas mais severas de resfriamento, como a diálise peritoneal com líquidos gelados (20), ou a circulação extra-corpórea (66). No caso da diálise peritoneal, seus defensores lhe atribuem uma vantagem, qual seja a de permitir a correção de alguns

distúrbios bioquímicos de acordo com a osmolaridade da solução empregada na diálise (20).

O resfriamento de superfície (bolsa de gelo, colchão térmico) é eficiente nas crianças, mas parece ser de pouca utilidade nos pacientes adultos (61).

- 4 — O pH, particularmente baixo, em virtude da severa acidose, é aumentado pelo bicarbonato de sódio, que deve, sempre que possível, ser usado após monitoragem dos gases sanguíneos (6,20,52,61). A correção da acidose reconduzirá o potássio para o interior da célula, antagonizando a hipercalemia cuja importância na hipertermia maligna já foi enfatizada (6,20,27,61).
- 5 — Administrar 20% de dextrose acrescida de 10 unidades de insulina regular, fornecendo uma fonte de energia importante e transferindo açúcar para dentro da célula (6,7). O estado hipermetabólico pode levar a dez vezes acima os valores normais da demanda metabólica (6).
- 6 — O débito urinário não deve ser negligenciado. Administrar grandes quantidades de líquidos, monitorizando o débito urinário com uma sonda de Foley. Indica-se também o uso de diuréticos tais como a furosemida e o manitol (7,63).

Tratamento Etiológico

Duas drogas estão extenuadamente sendo tentadas no tratamento da etiologia da hipertermia maligna: a procainamida e o dantrolene sódico (1,15,23,25,32,35,49,55,69). As conclusões são contraditórias quanto a real eficácia de uma ou de outra droga.

Beldavs e col. (2) usaram procainamida pela primeira vez, para corrigir uma taquicardia ventricular num portador de hipertermia maligna. Para sua surpresa, houve uma interrupção brusca nos sintomas, passando-se a pesquisar o uso desta droga. A dose de procainamida, preconizada como sagura, é de 1 g/70/kg aproximadamente 15 mg/kg) diluída em 500 ml de soro fisiológico (63). A monitorização com o ECG durante a administração do medicamento é indispensável (23,25,63). O isopropilarterenol pode ser usado para se conseguir estabilidade cardiovascular durante a administração de procainamida (15).

Clarke e col. (15), no entanto, abalaram o prestígio da procainamida, demonstrando, "in-vitro" contraturas anormais em fragmentos musculares de pacientes susceptíveis à síndrome, quando colocados em contato com a procainamida. Observaram também, os mesmos autores, que contraturas anormais induzidas pelo halotano, nestes fragmentos mus-

QUADRO II

PROTOCOLO PARA O TRATAMENTO DA HIPERTERMIA MALIGNA

Temp.	Diagnóstico	Externo	Interno	Metabólico
38 — 39°C	Verifique — Temperatura — História — Laboratório	Esfrie a sala Descubra o paciente Colchão gelado	Instale I. V. Parar o aquecimento do sangue	Aumente fluxo de O ₂ Hiperventile Reduza umidade
39 — 40°C	Verifique — Eritema — Vergões — Rigidez — Taquicardia — Taquipnéia — Arritmias — Sangue escuro Alterações: — Gases arteriais — Eletrólitos — CPK — Mioglobinúria	Use colchão com água gelada Use bolsas com gelo Apague todas as luzes	Lavagem retal e gástrica Irrigue cavidades (tórax e abdome) Pare sangue Pare halotano Pare succinilcolina	Oxigênio 100%
40 — 41°C	E.C.G. P.V.C. Amostra de urina Mioglobina Hemoglobina	Imersão, se possível em gelo protegendo com saco plástico Diálise peritoneal	Irrigue as feridas cirúrgicas Líquidos gelados I.V.	Bic. de sódio Acetaminofeno — 3 mg/kg Procainamida — 15 mg/kg Dantrolene — 10 mg/kg Diuréticos

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA
 R I B I A T F A

REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

culares, eram potencializadas pela procainamida. Ainda Clarke e col. (15), observaram em outro grupo de pacientes susceptíveis, que a dose necessária de procainamida, para impedir as contraturas musculares anormais, está muito além das doses preconizadas como seguras, concluindo ser a procainamida uma droga útil em alguns casos da síndrome, mas não em todos, podendo mesmo agravar certos quadros. As estatísticas de Britt e col. (9) são amplamente favoráveis à droga: em 42 pacientes tratados com ela, 30 sobreviveram.

O dantrolene sódico (1), é um derivado da hidantoína, não comercializado no Brasil, e que tem propriedades músculo-relaxantes. Mas o seu uso na clínica anestésiológica, não está fadado a ser o de relaxante muscular e sim uma droga, ao que tudo indica, de grande utilidade no tratamento da hipertermia maligna (1,14,25,30,31,32,35,63).

A dose recomendada desta droga deve ser de 10 mg/kg I. V. (14,30,31,35).

Observa-se após a administração do dantrolene sódico uma diminuição na temperatura do paciente e também da espasticidade.

O mecanismo de ação, tanto da procainamida como do dantrolene sódico envolve o íon cálcio. A procainamida facilitaria, de alguma forma pouco conhecida, a transferência do cálcio para dentro do retículo endoplasmático (4,69). Já o dantrolene sódico inibiria a liberação do cálcio nas áreas de armazenamento (25,32,35).

Além da procainamida e dantrolene sódico, outras drogas já foram usadas para tentar solucionar o estado desesperador que se instala nesta síndrome. Entre elas: o acetaminofeno (58), os esteróides e os glicosídeos cardíacos (9). Nenhuma destas drogas, no entanto, lograram êxito apreciável. Na verdade a polifarmácia apenas agravará o quadro (5).

Já se tentou, em porcos, tratar a hipertermia maligna, induzida pelo halotano, com anestesia peridural (42). A explicação para o fato é que durante o bloqueio nervoso a musculatura esquelética permanece refratária aos estímulos. Há também diminuição do cálcio intracelular, ficando o mecanismo contrátil muscular prejudicado (26,40).

PROFILAXIA

O planejamento de uma anestesia para um paciente com história de um episódio de hipertermia maligna, ou portador de susceptibilidade à síndrome, ou ainda com história familiar comprometedora, não será fácil. Se observarmos que quase todas as drogas anestésicas conhecidas são consideradas

“trigger” (Quadro I), o dilema se torna ainda maior. Mesmo as mais recentes aquisições no arsenal de drogas anestésicas estão implicadas. O althesin (36,44) e o enflurano (58) são dois exemplos típicos. Katz e col. (39) descrevem um episódio febril após raquianestesia, em um paciente sobrevivente de um quadro de hipertermia maligna.

Decididamente a associação halotano-succinilcolina deve ser total e completamente abolida nestes pacientes (2,3,4,5,6,7, 11,12,13,14,15,16,23,26,33,40,41,43,50,62,63,67,70,71,72). Dentre as técnicas, ditas mais seguras estão os bloqueios regionais (42,71,72) e o óxido nítrico, este apesar dos trabalhos de Ellis e col. (19), como já vimos anteriormente. O althesin considerado como um anestésico relativamente seguro em pacientes susceptíveis (36), já não goza deste prestígio depois dos trabalhos de Harrison (31), e de Luske e col. (44).

Na verdade, segundo a conclusão de Ryan e col. (63), não existe nenhuma técnica anestésica, no momento, que possa ser considerada segura para pacientes com susceptibilidade à hipertermia maligna. O sucesso da terapêutica, quando diante deste quadro, depende fundamentalmente da precocidade do diagnóstico e da habilidade do anestesiolegista em ter à mão o equipamento necessário para enfrentar a crise (5,14,18,20).

Os desvios metabólicos e fisiológicos observados na hipertermia maligna, são essencialmente semelhantes àqueles provocados pelos exercícios e estimulação muscular severos. No caso da hipertermia maligna o problema se fundamenta na inabilidade do indivíduo em controlar o estado catabólico e entrar numa fase de recuperação. A solução deste problema será a base da descoberta da etiologia da hipertermia maligna e dará as normas racionais para o seu tratamento (45).

SUMMARY

MALIGNANT HYPERTHERMIA — A Review

One of the most dramatic and challenging emergencies in the management of patients under anesthesia is the malignant hyperthermia.

A review of the literature concerning this subject is made, calling attention for its frequency, genetic compound, the identification tests for the patient's sensitivity to the syndrome, its prevention and treatment.

Etiopathogenic aspects are discussed, as well as the different forms of malignant hyperthermia caused by, anesthetic drugs or resultant from another causes.

There are also pointed out the prophylactic and therapeutic measures mainly with procainamide and sodium dantrolene.

The authors stresses the importance of immediate availability of adequate drugs, instrumental and intensive care, the most important way to succeed in the management of malignant hyperthermia.

REFERÊNCIAS

1. Anderson I L, Jones E W — Porcine malignant hyperthermia: effect of Dantrolene Sodium on "in vitro" halothane induced contraction of susceptible muscle. *Anesthesiology* 44:57, 1976.
2. Beldavs J, Small V, Cooper D A, Britt B A — Post-operative malignant hyperthermia: a case report *Can Anaest Soc J* 18:202, 1971.
3. Berkebile P E, Pfaffle H H, Brian S R — Succinylcholine induced hyperthermia in patients with strabismus. *C A S J* 20:170, 1973.
4. Borden H, Hummer G J, London C W, Paris J — The use of procaine in a acquired malignant hyperthermia in a patient with malignant melanoma metastatic to the parathyroid gland: a case report *Can Anaest Soc J* 23:616, 1976.
5. Brebner J, Jozefowicz J A — Procainamide therapy of malignant hyperthermia: a case report. *Can Anest Soc J* 21:96, 1974.
6. Britt B A, Kalow W, Gordon A, Humphrey J G, Rewcastle N B — Malignant hyperthermia: an investigation of five patients. *Can Anaest Soc J* 20:431, 1973.
7. Britt B A, Kalow W — Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can Anaest Soc J* 17:293, 1970.
8. Britt B A, Webb E Le Duc C — Malignant hyperthermia induced by curare, *Can Anaest Soc J* 21:371, 1974.
9. Britt B A, Endrenyi L, Barclay R L, Cadman D L — Total calcium content on skeletal muscle isolated from humans and pigs susceptible to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 47:647, 1975.
10. Britt B A, Endrenyi L, Cadman D L, Fan H M, Fung H Y — Porcine malignant hyperthermia: effects of halothane on mitochondrial respiration and calcium accumulation. *Anesthesiology*, 42:292, 1975.
11. Britt B A, Endrenyi L, Cadman D L — Calcium uptake into muscle of pigs susceptible to malignant hyperthermia "in vitro" and "in vivo" studies with and without halothane. *Br J Anaesth* 47:650, 1975.
12. Britt B A, Endrenyi L, Peters P L, Kwong F H, Kadivovial L — Screening of malignant hyperthermia susceptible families by creatine phosphokinase measurement and other clinical investigations. *Can Anaesth Soc J* 23:263, 1976.
13. Britt B A, Endrenyi L, Kalow W, Peters P L — The adenosine triphosphate (ATP) depletion test: comparison with caffeine tests a method of diagnosing malignant hyperthermia susceptibility. *Can Anaesth Soc J* 23-624, 1976.
14. Carballo A S — Aborted malignant hyperthermia: case report. *Can Anaesth Soc J* 22:227, 1975.
15. Clarke I M C, Ellis F R — An evaluation of procaine in the treatment of malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 47:17, 1975.
16. Denborough M A, Forster J F A, Lovell R R H — Anaesthetic details in a family. *Br J Anaesth* 34:395, 1962.
17. De Jong H, Heavner J E, Amory D W — Malignant hyperpyrexia in the cat. *Anesthesiology*, 41:608, 1974.
18. Edelist G — Malignant hyperthermia an ounce of prevention. *Anesthesiology*, 34:387, 1971.
19. Ellis F R, Clarke I M C, Modgill M, Currie S, Harrimann D G F — Evaluation of creatine phosphokinase in screening patients for malignant hyperpyrexia. *Br Med J* 3:511, 1975.
20. Gjessing J, Barsa J, Tomlin P — A possible means of rapid cooling in the emergency treatment of malignant hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 48:469, 1976.
21. Gouveia C, Massa G — A propósito de um caso frustos de hyperthermia maligna. *Rev Bras Anest* 27:261, 1977.
22. Gronert G A, Theye R A — Halothane induced porcine malignant hyperthermia: metabolic and hemodynamic changes. *Anesthesiology*, 44:36, 1976.

23. Gronert G A, Milde J T, Theye R A — Porcine malignant hyperthermia induced by halothane and succinylcholine-failure of treatment with procaine or procainamide. *Anesthesiology*, 44:124, 1976.
24. Gronert G A, Milde J H, Theye R A — Role of sympathetic activity in porcine malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 47:411, 1977.
25. Gronert G A, Milde J H, Theye R A — Dantrolene in porcine malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, 44:488, 1976.
26. Gronert G A, Theye R A — Suxamethonium-induced porcine malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 48:513, 1976.
27. Gronert G A, Heffrom J J A, Milde J H, Theye R A — Porcine malignant hyperthermia: role of skeletal muscle in increase oxygen consumption. *Can Anaesth Soc J* 24:103, 1977.
28. Gullotta F, Helpap B — Histological, histochemical and ultrastructural findings in malignant hyperthermia. *Virchows Arch. (Pathol Anat Histol)* 367:181, 1975.
29. Hall G M, Bendell J A, Lucke J H, Lister D — Porcine malignant hyperthermia II: heat production. *Br J Anaesth* 48:305, 1976.
30. Harrison G G — Anaesthetic-induced malignant hyperthermia: a suggested method of treatment. *Br Med J* 3:454, 1971.
31. Harrison G G — Althesin and malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 45:1019, 1973.
32. Harrison G G — Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolone sodium. *Br J Anaesth* 47:62, 1975.
33. Halevys S, Marx G F — Hyperthermia during a second anesthesia. *Anesthesiology*, 35:444, 1971.
34. Hoch F L, Ogon F P — Hyperthermia muscle rigidity and uncoupling in skeletal muscle mitochondria in rats treated with halothane and 2,4-dinitrophenol. *Anesthesiology*, 38:237, 1973.
35. Homma I, Kurithara S, Sakai T — Effect of dantrolene sodium on excitation-contraction coupling of frog toes muscles. *Jap J Physiol* 26:53, 1976.
36. Honda N, Konno K, Itohda Y, Nishino M, Matsushima S, Haseba S, Honda Y — Malignant hyperthermia and althesin. *Can Anaesth Soc J* 24:514, 1977.
37. Isaacs H, Heffron J J A — Morphologic and biochemical defects in muscles of human carriers of the malignant hyperthermia syndrome. *Br J Anaesth* 47:475, 1975.
38. Jones E W, Nelson T E, Anderson I L, Kerr D D, Burnop T K — Malignant hyperthermia of swine. *Anesthesiology*, 36:42, 1972.
39. Katz J D, Krich L B — Acute febrile reaction complicating spinal anaesthesia in a survivor of malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J* 23:285, 1976.
40. King J D, Denborough M A — Anesthetic-induced malignant hyperpyrexia in children. *J Pediatric* 83:37, 1973.
41. King J D, Denborough M A — Malignant hyperpyrexia in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 1:525, 1973.
42. Kerr D D, Wingard D W, Gatz E E — Prevention of porcine malignant hyperpyrexia by epidural block. *Anesthesiology*, 42:307, 1975.
43. Lewandowski K B, Hollmen A, Reunanen M — Malignant hyperpyrexia: study of an affected family. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 64:112, 1975.
44. Luke J N, Lister D — Althesin and malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 47:419, 1975.
45. Lucke J N, Hall G M, Lister D — Porcine malignant hyperthermia I: metabolic and physiologic changes. *Br J Anaesth* 48:297, 1976.
46. Mcknight D J, Marchall B M — Catamenial pneumothorax and malignant hyperthermia: a case report. *Can Anaesth Soc J* 25:60, 1978.
47. Meltzen H Y, Hassan S Z, Russo P, Cho H W — Isoenzymes of creatine phosphokinase in serum of families with malignant hyperpyrexia. *Anesth Analg* 55:797, 1976.

48. Miller R N, Hunter F E — Is halothane a true uncoupler of oxidative phosphorylation? *Anesthesiology*, 35:256, 1971.
49. Mitchell G, Heffron J J A — Procaine porcine malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 46:667, 1975.
50. Moschowitz A V — Postoperative heat stroke. *Surg Gyn Obst* 23:443, 1916.
51. Moulds R F W, Denbrough M A — Identification of susceptibility to hyperpyrexia. *Br Med J* 2:245, 1974.
52. Moulds R F W, Denbrough M A — Biochemical basis of malignant hyperpyrexia. *Br Med J* 2:241, 1974.
53. Nelson T E, Jones E W, Venable J H, Kerr U D — Malignant hyperthermia of Poland chine swine: studies of a myogenic etiology. *Anesthesiology*, 36:52, 1972.
54. Nelson T E, Bedeel D V W — Porcine malignant hyperthermia effects of temperature and extracellular calcium concentration on halothane-induced contracture on susceptible skeletal muscle. *Anesthesiology* 42:301, 1976.
55. Noble W H, McKee D, Gates B — Malignant hyperthermia with rigidity contracture on susceptible skeletal muscle. *Anesthesiology*, 42:301, 1975.
56. Owen G, Kerry R J — Anesthesia during raised creatine phosphokinase activity. *Br Med J* 4:75, 1974.
57. Page P, Morgan M, Loh L — Ketamine anesthesia in paediatric procedures. *Acta Anaesth Scand* 16:155, 1972.
58. Pan T H, Wollack A R, De Marco J A — Malignant hyperthermia associated with enflurane anesthesia: a case report. *Anesth Analg* 54:47, 1975.
59. Pereira J B, De Castro D L, Luchesi N D — Hipertermia maligna durante anestesia para estapedectomia. *Rev Bras Anest* 25:3, 1975.
60. Pollock B A, Watson R C — Malignant hyperthermia associated with hypocalcemia. *Anesthesiology*, 34:188, 1971.
61. Ratzlaff E N, Jenkins L C — Malignant hyperthermia: a case report of successful management. *Can Anaesth Soc J* 19:549, 1972.
62. Relton J E S, SteWard D J, Creighton R E, Britt B A — Malignant hyperpyrexia a therapeutic and investigative regimen. *Can Anaesth Soc J* 19:200, 1973.
63. Ryan J F — Malignant Hyperthermia. ASA — Refresher Courses in Anesthesiology, 4:87, 1976.
64. Ryan D W, Appleyard T U — Malignant hyperpyrexia: investigation of a family after a fatal case. *Br J Anaesth* 4:1001, 1975.
65. Short C E, Paddleford R R — Malignant hyperthermia in the dog. *Anesthesiology*, 39:462, 1973.
66. Sonnenklar L, Krasna I H — Clinical management of malignant hyperpyrexia. *J Pediat Surg* 11:617, 1976.
67. Stouner J, Innes K R, Holen A — Ten cases of malignant hyperthermia in Norway. *Can Anaesth Soc J* 23:518, 1976.
68. Stoyka W W, Garvey M B — Haematological and cardiorespiratory responses to induced hyperpyrexia. *Can Anaesth Soc J* 21:325, 1974.
69. Strobel G E, Bianchi C P — An "in vitro" model of anesthetic hypertonic hyperpyrexia, halothane-induced caffeine muscle contracture: prevention of contracture by procainamide. *Anesthesiology*, 35:465, 1971.
70. Wadhwa R K, Tantisira B — Parotidectomy in a patient with a family history of hyperthermia. *Anesthesiology*, 40:191, 1974.
71. Wadhwa R K — Obstetric anesthetic for a patient with malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology*, 46:63, 1977.
72. Wolfe B M, Gaston L W, Keltner R M — Malignant hyperthermia of anesthesia. *Am J Surg* 126:717, 1973.