



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Recrudescência Fatal de Hipertermia Maligna em Lactente com Síndrome de Moebius. Relato de Caso

Cláudia Regina Fernandes* ², Washington Aspicleta Pinto Filho ¹,
Lia Cavalcante Cezar ³, Josenília Maria Alves Gomes ⁴,
Glauco Kleming Florencio da Cunha ⁵

1. TSA; Professora Doutora do Curso de Medicina, Universidade de Fortaleza (Unifor); Responsável pelo CET/MEC/SBA/ Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil
2. TSA; Corresponsável pelo CET/MEC/SBA/ Hospital Universitário Walter Cantídio, UFC; Anestesiologista do Hospital Infantil Albert Sabin, Secretaria de Saúde do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil
3. Médica em especialização em Anestesiologia, CET/MEC/SBA; Hospital Universitário Walter Cantídio, UFC, Fortaleza, Ceará, Brasil
4. TSA; Professora Doutora da Faculdade de Medicina, UFC; Supervisora Pedagógica do Curso de Medicina, Unifor; Responsável pelo CET/MEC/SBA/Oziel de Sousa Lima, Santa Casa de Misericórdia de Sobral, UFC, Fortaleza, Ceará, Brasil
5. TSA; Mestrado em Saúde Pública pela Universidade Estadual do Ceará; Corresponsável pelo CET/MEC/SBA, Hospital Universitário Walter Cantídio, UFC; Chefe do Centro Cirúrgico do Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brasil

Submetido em 7 de abril de 2012. Aprovado para publicação em 12 de junho de 2012.

UNITERMOS:

Hipertermia Maligna;
ANESTÉSICOS, Volátil,
sevoflurano;
BOQUEADOR MUSCULAR,
Succinilcolina;
Síndrome de Möbius.

Resumo

Justificativa e objetivos: A hipertermia maligna (HM) é uma desordem farmacogenética da musculatura esquelética, caracterizada por estado hipermetabólico após anestesia com succinilcolina e/ou agentes anestésicos voláteis. Várias síndromes neuromusculares estão associadas com susceptibilidade, no entanto a síndrome de Moebius não é descrita. O dantrolene é o fármaco de escolha para o tratamento. Recrudescência pode ocorrer em até 20% dos casos após o tratamento do evento inicial.

Relato do Caso: Lactente, masculino, primeiro gemelar, sete meses, 6,5 kg. Portador da síndrome de Moebius. Internado para correção de pé torto congênito. Apresentou HM após exposição à sevoflurano e succinilcolina, prontamente revertida com dantrolene, sendo o fármaco mantido por 24 horas. Dez horas após a interrupção do dantrolene, houve recrudescência da HM, a qual não respondeu satisfatoriamente ao tratamento, evoluindo para óbito.

Discussão: Doenças musculoesqueléticas em crianças estão associadas a aumento de risco para desenvolvimento de MH, embora a síndrome de Moebius ainda não tenha sido descrita. O dantrolene é fármaco de eleição para o tratamento da síndrome, está indicada profilaxia durante as primeiras 24-48 horas do episódio inicial. Os principais fatores associados à recrudescência são: tipo muscular, longa latência após exposição anestésica e aumento da temperatura. A criança tinha apenas um fator de risco. Este caso nos remete à reflexão de que devemos estar atentos a crianças com doença musculoesquelético e que devemos manter o tratamento durante 48 horas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

*Correspondência para: E-mail: claugifer@gmail.com

Introdução

A hipertermia maligna (HM) é uma desordem farmacogenética da musculatura esquelética, de caráter hereditário, caracterizada por estado hipermetabólico após anestesia com succinilcolina e/ou agentes anestésicos voláteis¹⁻³.

O diagnóstico inicial é clínico, caracterizado principalmente por taquicardia e aumento do dióxido de carbono expirado. Na fase tardia há rápido aumento da temperatura corporal e extrema acidose. Há perda aguda do controle dos níveis do íon cálcio intracelular e aumento descontrolado do metabolismo da musculatura esquelética, que pode progredir para grave rhabdomiólise⁴.

Na década de 1980, o teste de contratura cafeína e halotano se tornou o teste diagnóstico padrão-ouro para HM e uma variedade de desordens neuromusculares associadas com suscetibilidade à síndrome. São descritas distrofia muscular de Duchenne, miotonia congênita, distrofia miotônica, miopatias inespecíficas, Central Core Disease, King-Denborough, osteogênese imperfeita e síndrome de Schwartz-Jampel⁵.

A incidência e a prevalência da HM são variáveis, sem diferença quanto ao sexo ou à etnia. A incidência varia de acordo com a idade, aproximadamente 1:50.000 adultos e 1:15.000 crianças⁶⁻¹⁰.

O mecanismo fisiopatológico está associado à mutação do receptor rianodina tipo 1 (RYR1), responsável pela liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. Em aproximadamente 50% das famílias suscetíveis há mutação no RYR1¹¹⁻¹³.

A ocorrência de HM pode ser observada na primeira exposição ou em exposições subsequentes a agentes halogenados^{14,15}.

Atualmente o dantrolene ainda permanece a base primária para o sucesso terapêutico da HM^{16,17}.

Recrudescência da síndrome pode acontecer em até 20% dos casos, a maioria ocorrendo em até 16 horas do quadro clínico inicial¹⁸.

A síndrome de Moebius é uma desordem rara, caracterizada por paralisia facial uni ou bilateral e defeitos de movimentos extraoculares, secundário a paralisia congênita dos nervos facial (VII) e abducente (VI)^{19,20}. Acompanhada de disfunção de outros nervos cranianos, anormalidades orofaciais, hipotonia musculoesquelética e anomalias ortopédicas, dentre elas o pé torto congênito²¹.

Até o presente momento não há descrição na literatura acerca da associação entre síndrome de Moebius e hipertermia maligna. O objetivo deste relato é descrever um caso de hipertermia maligna em lactente portador de síndrome de Moebius, o manejo e o desfecho.

Relato do Caso

Lactente, masculino, primeiro gemelar, sete meses, 6,5 kg, com história de prematuridade, nasceu de 34 semanas de idade gestacional, portador de síndrome de Moebius. Internado para correção cirúrgica de pé torto congênito. Tinha desenvolvimento compatível com a idade. Os exames laboratoriais estavam normais. Negou-se intervenção cirúrgica prévia e na família não havia relatos de intercorrências com anestesia geral. Na chegada à sala de operação, foi monitorado com eletrocardioscópio, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva. Após pré-oxigenação por 5 minutos, iniciou-se indução inalatória com sevoflurano a 3%,

seguido de venóclise. Logo após a exposição ao halogenado, houve hipertonia e agitação do lactente, a qual foi interpretada como ausência de plano anestésico. Como conduta aumentou-se a concentração de sevoflurano para 8%, seguida de administração de atropina 20 mcg.kg⁻¹ e relaxamento muscular com succinilcolina 1 mg.kg⁻¹, incorrendo em hipertonia adicional, contração muscular generalizada, inclusive do músculo masseter, que impossibilitou a intubação orotraqueal e dificultou a ventilação sob máscara, com conseqüente dessaturação. Cogitou-se a hipótese de HM, interrompeu-se a administração de sevoflurano, administrou-se rocurônio 1 mg.kg⁻¹ com o objetivo de facilitar a intubação orotraqueal. A criança foi intubada. A cirurgia foi cancelada. O paciente foi monitorizado com P_{ET}CO₂, temperatura axilar e pressão arterial invasiva. Nos primeiros 10 minutos após exposição aos agentes desencadeadores, houve progressivo aumento do P_{ET}CO₂ (níveis próximos a 80 mm Hg), apesar de hiperventilação; taquicardia (frequência inicial 150 bpm, evoluindo para 180 bpm); hipertensão arterial (120/80 mm Hg) mesmo em uso de midazolam 0,1 mg.kg⁻¹. Após 20 minutos do evento, observou-se hipertermia (T = 38° C). Colhidos exames laboratoriais (gasometria arterial e eletrólitos) e instituídas medidas gerais e específicas para HM.

Foi administrado Ringer lactato com glicose a 1% (20 mL.kg⁻¹) e feito resfriamento com meios físicos (sistema de refrigeração de ar, compressas frias e soro resfriado). O paciente foi hiperventilado com O₂ a 100%, conseguindo-se reduzir o P_{ET}CO₂ a 45 mm Hg. Após obtenção de resultado de gasometria arterial e eletrólitos (Tabela 1), diagnosticou-se acidose metabólica mista associada à hiperpotassemia, administrou-se NaHCO₃ 8,4% 1 mEq.kg⁻¹, gluconato de cálcio 10% 20 mg.kg⁻¹, bolus de Ringer lactato 20 mL.kg⁻¹, sendo feito tratamento específico para HM com dantrolene 2,5 mg.kg⁻¹, o que ocorreu aproximadamente 60 minutos após o início dos sinais e dos sintomas.

Observou-se melhoria do quadro geral após administração do dantrolene. O lactente foi levado intubado e sedado para a Unidade de Terapia Intensiva. O dantrolene foi prescrito em dose de 1 mg.kg⁻¹ de 6/6h. Colheu-se curva laboratorial de exames, para avaliar o grau de destruição muscular, gasometria e eletrólitos (Tabela 2). Os parâmetros clínicos na admissão à UTI eram satisfatórios. Não ocorrendo hipertermia, taquicardia, hipertensão ou dessaturação.

Tabela 1 Resultados de Gasometria Arterial e Eletrólitos.

| Gasometria arterial | | Eletrólitos | |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Ph | 7,17 | Na+ | 139,7mEq.L ⁻¹ |
| pCO ₂ | 55,7 mmHg | K+ | 5,1 mEq.L ⁻¹ |
| pO ₂ | 297 mmHg | Glicemia | 334 mg.dL ⁻¹ |
| SatO ₂ | 99% | | |
| HCO ₃ ⁻ std | 17,4 mEq.L ⁻¹ | | |
| BE | (-8,6) | | |

Tabela 2 Curva Laboratorial de Exames em Terapia Intensiva (UTI).

| Exames | Admissão UTI | 24 h após admissão UTI |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| pH | 7,37 | 7,4 |
| pO ₂ | 135 mm Hg | 132,8 mm Hg |
| pCO ₂ | 45,1 mm Hg | 40 mm Hg |
| HCO ₃ ⁻ | 25,5 mg.dL ⁻¹ | 24 mg.dL ⁻¹ |
| SatO ₂ | 98% | 98% |
| Na ⁺ | 136 mEq.L ⁻¹ | 136 mEq.L ⁻¹ |
| K ⁺ | 5,1 mEq.L ⁻¹ | 3,17 mEq.L ⁻¹ |
| Ca ⁺⁺ | 9,6 mg.dL ⁻¹ | |
| TGO | 78 U.L ⁻¹ | 50 U.L ⁻¹ |
| TGP | 23 U.L ⁻¹ | 25 U.L ⁻¹ |
| LDH | 1.691 U.L ⁻¹ | |
| FA | 452 U.L ⁻¹ | |
| CPK | 524 U.L ⁻¹ | 323 U.L ⁻¹ |
| Glicemia | 524 mg.dL ⁻¹ | 118 mg.dL ⁻¹ |

TGO: Transaminase glutâmico oxalacética; TGP: Transaminase glutâmico pirúvica; FA: Fosfatase alcalina; CPK: Creatinofosfoquinase; LDH: Lactato desidrogenase.

Tabela 3 Resultados na Evolução de Gasometria Arterial e Eletrólitos.

| Gasometria arterial | | Eletrólitos | |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------|-------------------------|
| pH | 6,8 | Na ⁺ | 122 mEq.L ⁻¹ |
| pCO ₂ | 91 mm Hg | K ⁺ | 6,6 mEq.L ⁻¹ |
| pO ₂ | 113 mm Hg | Glicemia | 425 mg.dL ⁻¹ |
| SatO ₂ | 99% | | |
| HCO ₃ ⁻ std | 31 mEq.L ⁻¹ | | |
| BE | (-) 6 | | |

Durante 16 horas de permanência na Unidade de Terapia Intensiva, o paciente foi mantido em ventilação mecânica sob sedação e analgesia contínuas com midazolam e fentanil, apresentando parâmetros fisiológicos. Seguiu-se a administração de dantrolene 1 mg.kg⁻¹ de 6/6h, tendo sido colhidos novos exames 24 horas após a admissão à UTI (Tabela 2). Com base nos parâmetros clínicos, que se apresentavam dentro da normalidade, e laboratoriais, que também se mostravam satisfatórios, decidiu-se por desligar a sedação e interromper o dantrolene 24 horas após o episódio de HM. Porém, decorridas 10 horas da suspensão daqueles e perfazendo 36 horas do episódio de HM, com a criança ainda em ventilação mecânica, evoluiu com hipertensão 120/70 mm Hg e taquicardia 180 bpm, embora afebril. Apresentou insuficiência respiratória, com SatO₂ chegando a 80%, apesar de FiO₂ de

100%, apesar de ventilação mecânica apropriada e radiografia de tórax sem alterações. Feitos novos exames laboratoriais (Tabela 3), a gasometria arterial evidenciou acidose respiratória importante, hipercalemia e hiperglicemia. Sobrevieram arritmias cardíacas (extrassístoles), dessaturação e bradicardia com parada cardiorrespiratória (PCR). Empreendido protocolo de PCR e reintroduzido dantrolene 1 mg.kg⁻¹, sem êxito. O lactente evoluiu a óbito por PCR em assistolia.

Discussão

A HM é uma situação clínica potencialmente fatal. Os critérios usados na Escala de Gradação Clínica para HM são: acidose respiratória caracterizada por CO₂ expirado (ETCO₂) > 55 mm Hg; PaCO₂ observada na gasometria arterial > 60 mm Hg; manifestação cardíaca inexplicada, caracterizada por taquicardia sinusal, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular; acidose metabólica demonstrada por déficit de base > 8 mEq.L⁻¹; pH < 7,25; rigidez muscular generalizada; importante rigidez do músculo masseter; lise muscular, representada por concentração sérica de creatinofosfoquinase (CPK) > 20.000 unidades.L⁻¹; urina escura; excesso de mioglobina dosado na urina ou no plasma; potássio plasmático > 6 mEq.L⁻¹; elevação rápida da temperatura; temperatura > 38,8°C; reversão rápida dos sinais de HM com administração de dantrolene; elevação da concentração sérica de creatinofosfoquinase em repouso; história familiar consistente com herança autossômica dominante²². O lactente em questão apresentava critérios diagnósticos clínicos clássicos para HM.

Em estudo americano que analisou 286 casos de HM entre 1987 e 2006 observou-se que os sinais clínicos que se manifestaram com mais frequência foram: hipercalemia (92,2%), taquicardia sinusal (72,9%), rápido aumento da temperatura central (64,7%), rigidez muscular generalizada (40,8%), espasmo de masseter (26,7%) e sudorese (17,6%)²³. Corroborando com as manifestações clínicas do lactente em questão.

O ponto essencial do manejo e do tratamento da crise aguda é a imediata descontinuação do agente desencadeante, seguida de hiperventilação, associada à administração de dantrolene na dose 2,5 mg.kg⁻¹, que pode ser repetida até abortar a crise de HM, sendo 10 mg.kg⁻¹ a dose limite sugerida, podendo-se aumentar essa dosagem dependendo do caso. Recomenda-se iniciar medidas de resfriamento; tratar arritmias se necessário; não usar bloqueador de canal de cálcio; solicitar exames: gasometria arterial, eletrólitos, creatinofosfoquinase (CPK), mioglobina plasmática e urinária, checar perfil de coagulação a cada 6 a 12 horas; tratar hipercalemia quando indicado; continuar dantrolene na dose de 1 mg.kg⁻¹ a cada 4 a 8 horas durante 24 a 48 horas. O débito urinário desejado é de 2 mL.kg.min⁻¹, podendo-se estimular com manitol, furosema e fluidos, se necessário; avaliar a necessidade para monitoração invasiva e ventilação controlada mecânica; observar o paciente em Unidade de Terapia Intensiva por pelo menos 36 horas. Recomenda-se referenciar o paciente e parentes para centro que faça teste de contratura cafeína-halotano ou teste de DNA. Pacientes que foram acometidos de HM devem receber dantrolene e ser monitorizados de perto por 48 a 72 horas, uma vez que, mesmo a despeito do tratamento com dantrolene, 20% desses pacientes podem apresentar recrudescência da síndrome^{18,22}.

No caso do lactente descrito, foram seguidas todas as recomendações, sendo administrado dantrolene a intervalos de 6/6 horas durante as 24 horas após o quadro inicial, conforme recomendado na literatura, havendo recrudescência 10 horas após a interrupção do tratamento medicamentoso.

Na avaliação laboratorial após o evento, testes para coagulação intravascular disseminada (CID) devem estar incluídos, bem como a observação de mioglobinúria e função renal. A CID é mais frequente quando a temperatura corporal excede a 41°C²². No caso descrito, a lise muscular não foi intensa, como demonstrado nos exames iniciais, e também não houve mioglobinúria, provavelmente porque o tratamento foi instituído precocemente.

Atualmente o dantrolene é o único tratamento específico para HM. Em virtude de essa síndrome se apresentar com sinais inespecíficos e da demora no tratamento resultar em êxito letal, esse fármaco deve ser administrado tão logo haja suspeita de HM. Porém o dantrolene não está isento de complicações, sendo a hepatotoxicidade um de seus potenciais efeitos adversos^{15,24}. Em uma análise de 368 pacientes que receberam dantrolene para tratamento de HM, as complicações mais frequentes foram: fraqueza muscular (21,7%), flebite (9%), desconforto gastrointestinal (4,1%) e falência respiratória (3,8%)²⁵. Há relatos de apneia em recém-nascidos e lactentes após uso desse fármaco^{26,27}.

Levando em conta a toxicidade potencial do dantrolene e seus efeitos relacionados à depressão respiratória no lactente, somadas as complicações associadas à ventilação mecânica prolongada²⁸, decidiu-se por interromper o dantrolene 24 horas após. Infelizmente incorreu em recrudescência da síndrome 10 horas após a interrupção do tratamento.

Recrudescência é definida como o desenvolvimento de sinais de HM 2 horas após o tratamento do evento inicial. Sinais clínicos de recrudescência incluem aumento da frequência cardíaca, da ventilação minuto para manutenção do PaCO₂ e aumento da temperatura. Em estudo caso-controle foram coletados dados de 308 pacientes que apresentaram HM, 63 recrudescentes e 245 do grupo controle. A recrudescência ocorreu entre 2,5 a 72 horas após o episódio de HM, com 80% dos casos nas 16 horas iniciais. Os três principais fatores associados à recrudescência foram tipo muscular, longa latência do episódio de HM após indução anestésica e aumento da temperatura¹⁸. O lactente do caso em questão apresentava apenas um fator de risco para recrudescência (aumento da temperatura na ocasião do episódio inicial), ocorrendo 36 horas após o episódio inicial e 10 horas após a interrupção do tratamento com dantrolene.

Tendo a HM forte caráter genético e tendo o paciente em questão um irmão gêmeo univitelino, o teste de contratura em seu gemelar seria extremamente benéfico no diagnóstico da síndrome. Porém, a não recomendação desse exame diagnóstico em crianças abaixo de 20 kg impede a feitura²⁹. Dessa forma, o esclarecimento e o aconselhamento da família foram adotados como via de prevenção da morbidade no outro gemelar.

Em estudo que avaliou quantitativamente a existência de comorbidades e o diagnóstico HM, foi observado que quando comparadas com a população pediátrica geral, crianças com diagnóstico de HM tiveram significativamente comorbidades do tipo: doenças do sistema musculoesquelético e tecido conectivo, doenças do sistema circulatório e

anomalias congênitas. O diagnóstico específico que esteve mais fortemente associado à HM foi distrofia muscular³⁰. A criança descrita tinha uma síndrome musculoesquelética que corroborava os achados do estudo citado.

Após reflexão acerca do caso, entendemos que devemos ficar atentos para crianças que apresentam comorbidades, especialmente síndromes musculoesqueléticas e distrofias musculares. Compreendemos a importância da administração do dantrolene por um tempo superior a 24 horas. Refletimos que é necessário maior entendimento dessa síndrome por parte dos anestesiológicos, da equipe de terapia intensiva e de outros profissionais e que a possibilidade de recrudescência da HM deve ser sempre aventada. Além disso, a disponibilização do dantrolene em todos os hospitais é essencial para o manejo dos casos, sendo também importante o desenvolvimento de pesquisas por novos fármacos específicos para HM, como o azumolene, possivelmente menos tóxico³¹.

Referências

1. Denborough M - Malignant hyperthermia. *Lancet*. 1998;3:1131-1136.
2. Stratman RC, Flynn JD, Hatton KW - Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. *Orthopedics*. 2009;32:835.
3. Uchoa RB, Fernandes CR - Rabdomiólise induzida por exercício e risco de hipertermia maligna. Relato de caso. *Rev Bras Anestesiol*. 2003;53:63-68.
4. Denborough MA - Malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 2008;108:156-157.
5. Heiman-Patterson TD, Rosenberg H, Fletcher JE et al. - Halothane-caffeine contracture testing in neuromuscular diseases. *Muscle Nerve*. 1988;11:453-457.
6. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H et al. - Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology*. 2011;114:84-90.
7. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H et al. - Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesth Analg*. 2009;109:1162-1166.
8. Ording H - Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg*. 1985;64:700-704.
9. Pollock AN, Langton EE, Couchman K et al. - Suspected malignant hyperthermia reactions in New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:453-461.
10. Simões CM, Koishi GN, Rozatti M et al. - Estamos preparados para diagnosticar e conduzir um episódio de hipertermia maligna? *Rev Bras Anestesiol*. 2003;53:248-257.
11. Carpenter D, Ringrose C, Leo V et al. The role of CACNA1S in predisposition to malignant hyperthermia. *BMC Med Genet*. 2009;10:104.
12. Carpenter D, Morris A, Robinson RL et al. Analysis of RYR1 haplotype profile in patients with malignant hyperthermia. *Ann Hum Genet*. 2009;73:10-18.
13. Lanner JT. Ryanodine receptor physiology and its role in disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;740:217-234.
14. Chen PL, Day YJ, Su BC et al. - Delayed onset of sevoflurane-induced juvenile malignant hyperthermia after exposure. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2007;45:189-193.
15. Fernandes CR, Azevedo DM, Gomes JM et al. - Malignant hyperthermia in a liver transplant patient: a case report. *Transplant Proc*. 2007;39:3530-3532.
16. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M et al. - Dantrolene: a review of its pharmacology, therapeutic use, and new developments. *Anaesthesia*. 2004;59:364-373.

17. Inan S, Wei H - The cytoprotective effects of dantrolene: a ryanodine receptor antagonist. *Anesth Analg*. 2010;111:1400-410.
18. Burkman JM, Posner KL, Domino KB - Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology*. 2007;106:901-906.
19. Gondipalli P, Tobias JD - Anesthetic implications of Möbius syndrome. *J Clin Anesth*. 2006;18:55-59.
20. Hobaika AB, Neves BS, Fernandes ML et al. - Anestesia para paciente portador da síndrome de Moebius. Relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59:341-343.
21. Almeida MBV, Brandt CT, Lima JA et al. - A incidência de anomalias ortopédicas em portadores da síndrome de Moebius e sua associação com o uso do misoprostol. *Rev Bras Ortop*. 2007;42:10-16.
22. Rosenberg H, Davis M, James D et al. - Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;24;2:21.
23. Larach MG, Gronert GA, Allen GC et al. - Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg*. 2010;110:498-507.
24. Fernandes CR, Marinho DS, Cavalcante FP. - Malignant hyperthermia in liver transplantation. In: Abdeldayem H, Allam N. *Liver transplantation - Basic issues*. Rijeka: Intech, 2012;397-418.
25. Brandom BW, Larach MG, Chen MS et al. - Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg*. 2011;112:1115-1123.
26. Pollock N, Langtont E, Stowell K et al. - Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anesth Intensive Care*. 2004;32:502-509.
27. Lerman J, McLeod ME, Strong HA - Pharmacokinetics of intravenous dantrolene in children. *Anesthesiology*. 1989;70:625-629.
28. Monteverde E, Fernández A, Poterala R et al. - Characterization of pediatric patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:287-91.
29. Maccani RM, Wedel DJ, Melton A et al. - Femoral and lateral femoral cutaneous nerve block for muscle biopsies in children. *Paediatr Anaesth*. 1995;5:223-227.
30. Li G, Brady JE, Rosenberg H et al. - Excess comorbidities associated with malignant hyperthermia diagnosis in pediatric hospital discharge records. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:958-963.
31. Sudo RT - **Effects of azumolene on normal and malignant hyperthermia-susceptible skeletal muscle**. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:308-316.