

EFEITO MIO-RELAXANTE DO DANTROLENE SÓDICO NO TRATAMENTO DO TÉTANO

Heonir ROCHA (*)

RESUMO

Dantrolene sódico, um novo miorelaxante de ação prolongada, foi usado no tratamento de vinte e cinco pacientes portadores de tétano. O produto foi empregado no início da fase de convalescença em 21 casos, e usado no início da doença em apenas 4. A dose do Dantrolene, dada por via oral, e, em poucos casos, sob a forma de clister, foi de 400 a 600 mg (100 a 150 mg de 6/6 horas) ao dia na maioria dos casos. Houve efeito miorelaxante nítido, permitindo mais fácil movimentação de membros, menor rigidez de nuca e diminuição de trismus em todos os casos tratados. Os efeitos colaterais verificados foram, apenas, leve prurido (2 casos), tontura discreta (3 casos) e aparecimento de traços de albumina (2 casos) no exame sumário de urina. O Dantrolene ofereceu efeito miorelaxante sem sedação do paciente. Pela sua tolerância e eficácia, o produto deverá ter lugar no tratamento do convalescente de tétano ou como adjuvante de outros relaxantes na fase aguda da doença.

INTRODUÇÃO

Um dos aspectos de maior relevância na terapêutica do tétano, é o estabelecimento de relaxamento muscular eficiente e seguro. Na fase aguda da doença, este se constitui em aspecto de vital importância; na convalescença, é o tratamento de base, porque a rapidez da recuperação do doente depende de relaxamento muscular eficaz.

Vários esquemas terapêuticos visando relaxar a musculatura do tetânico têm sido utilizados^{1, 2, 3}. O uso do hidrato de cloral e de barbitúricos é eficaz, mais pelo seu efeito sobre o sistema nervoso central²; o meprobamat, potente miorelaxante, de efeito predominantemente periférico, apresenta efeitos colaterais indesejáveis quando usado em doses elevadas e por longo prazo³; o curare, se bem que de elevado poder relaxante muscular, só pode ser utilizado com segurança nesta condição quando se dispõe de apare-

lhagem completa para respiração artificial, o que exige redobrado cuidado de supervisão especializada por médicos e enfermeiras^{4, 5}; os derivados promazínicos tiveram seu uso limitado pelo grande efeito sedativo e reações colaterais a doses elevadas^{2, 3}; os diazepínicos, de excelente utilidade na fase aguda⁶, não são os agentes ideais para a fase de convalescença, pela sedação exagerada que podem provocar as doses que proporcionam bom relaxamento muscular.

O aparecimento de um novo grupo de miorelaxantes⁷, com características farmacológicas diferentes dos já utilizados, sem efeito sobre o sistema nervoso central, levou-nos a experimentar um dos seus componentes — (1— [5(p-nitrophenyl) furfuryldene amino) hidantoina sódica — no tétano, visando verificar, nesta observação inicial, se o produto poderia ser útil para abreviar a demo-

Trabalho realizado com a ajuda do Commonwealth Fund, New York (Programa Bahia-Cornell) e do Lab. Norwich.

(1) Professor de Medicina. Chefe do Departamento de Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

rada convalescença que se observa nesta condição, ou poderia ajudar o relaxamento muscular na fase aguda da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados 25 pacientes portadores de tétano, internados no Hospital Couto Maia (Hospital de Doenças Infecciosas do Estado da Bahia). Os doentes foram agrupados em graus de severidade da doença de I a V, segundo critério expresso na Tabela II (adaptada de PATEL⁵). Embora a maioria fosse representada por adultos de ambos os sexos (15 masculinos e 10 femininos), quatro doentes tinham menos de 15 anos (9, 13 e 14 anos, respectivamente).

Todos os doentes tiveram observação clínica feita no dia da admissão, e foram acompanhados diariamente para se verificar e anotar a intensidade do trismus, a rigidez muscular, a intensidade das contrações, a variação da temperatura, e a ocorrência de reações colaterais ao *Dantrolene*. No início e no fim do tratamento foram realizados os seguintes exames laboratoriais, visando caracterizar efeitos tóxicos do produto: eritrograma, leucograma, fosfatase alcalina, bilirrubinas, SGOT, SGPT, determinação da uréia e exame sumário de urina.

Do total de 25 doentes tratados, 21 deles se apresentavam na fase de convalescença no início do tratamento; em dois o produto foi usado como o único relaxante muscular; em 4 casos, foi iniciado o *Dantrolene* isoladamente, mas com a rápida progressão do caso, achou-se conveniente associar um diazepínico, via parenteral na fase mais aguda. Todos os doentes receberam, ao serem admitidos, soro anti-tetânico, na dose única de 40.000 a 60.000 unidades, via intramuscular, e foram iniciados em penicilina cristalina, 10 milhões de unidades ao dia, diluídos em 1 1/2 a 2 litros de soro (soro glicosado ou soro fisiológico). A sedação da fase aguda foi feita com diazepam, na dose de 10 mg, via IM de 6/6 ou de 4/4 horas. Apenas nos casos mais severos, o produto foi aplicado por via venosa, e mantido em gota-a-gota durante os dias mais críticos da doença. Na maioria dos casos severos o doente permanecia apenas com alimentação parenteral nos

primeiros dias de tratamento; se o caso era mais leve, iniciava-se, desde o começo, a oferta de líquidos por via oral.

O *Dantrolene* foi usado por via oral, quando o doente já iniciava a alimentação pela boca. A dose habitual variou de 200 mg a 600 mg ao dia; em 3 casos a dose chegou a 800 mg ao dia, e, em apenas um paciente, atingiu 900 mg ao dia. A duração do tratamento foi variável, de acordo com a evolução de cada caso.

RESULTADOS

Os resultados obtidos com o uso de *Dantrolene* no presente estudo se encontra na Tabela I.

Resposta terapêutica — Dos 25 doentes tratados, 23 evidenciaram melhora. Diminuía nitidamente o trismus, permitindo ao doente alimentar-se melhor por via oral; diminuía a intensidade das contrações, que passavam a ser bem mais toleráveis pelo doente; havia evidente relaxamento muscular, que propiciava mais conforto para o paciente respirar e se locomover. Apenas dois doentes morreram no terceiro e quarto dia, respectivamente, do início do tratamento. Nestes casos o *Dantrolene* foi introduzido desde o início por via retal, associado a medicação diazepínica nas doses habitualmente utilizadas — tratava-se de casos graves, de evolução rapidamente fatal, com contraturas frequentes e hipertermia, a despeito do uso do diazepam associado ao *Dantrolene*.

Duração do tratamento — A duração do tratamento variou com a severidade do caso. Em 10 pacientes, o tratamento foi feito por menos de 10 dias; em 13, entretanto, variou de 10 a 20 dias; em apenas 2 casos a duração do tratamento ultrapassou 20 dias. Só houve, na série, um doente classificado como grau II, tendo sido tratado por 8 dias; a média, em dias, do tratamento de doentes grau III foi de 10,9; para os tetânicos enquadrados no grau IV (excluindo-se os dois que morreram no início do tratamento), foi de 16 dias.

Tolerância — Foi considerada excelente a tolerância ao uso do *Dantrolene* em tetâ-

TABELA I

Resultados do uso do "Dantrolene" no tétano

Pacientes	Idade/Sexo	Severidade do tétano	Terapêutica						Toxicidade	
			Dose	Formulação	Via	Duração (Total)	Resultados	Clínica	Laboratorial	
1. JQS	46/M	III	400 mg	100 mg	q. 6h	Oral	14 dias	Melhora	Tontura *	—
2. MJ	42/M	IV	400 mg (5 dias) 600 mg	100 mg 150 mg	q. 6h q. 6h	Oral	16 dias	Melhora	—	—
3. MG	17/F	IV	400 mg	100 mg	q. 6h	Oral	16 dias	Melhora	—	—
4. NSC	30/F	IV	600 mg	150 mg	q. 6h	Oral	15 dias	Melhora	Prurido (leve)	—
5. BAC	17/M	III	400 mg	100 mg	q. 6h	Oral	10 dias	Melhora	—	—
6. NMNC	16/F	IV	400 mg 600 mg	100 mg 100 mg	q. 6h q. 6h	Oral	10 dias	Melhora	Tontura *	—
7. VJL	33/F	IV	400 mg	100 mg	q. 6h	Oral	14 dias	Melhora	—	—
8. JJO	26/M	III	600 mg (5 dias) 400 mg (9 dias)	100 mg 100 mg	q. 4h q. 6h	Oral	14 dias	Melhora	—	—
9. APV	26/M	III	600 mg (7 dias) 400 mg (3 dias)	150 mg 100 mg	q. 6h q. 4h	Oral	10 dias	Melhora	—	—
10. JV	5/M	III	200 mg	50 mg	q. 6h	Oral	9 dias	Melhora	—	—
11. DR	9/M	III	200 mg	50 mg	q. 6h	Oral	10 dias	Melhora	—	—
12. LCS	28/M	IV	900 mg	150 mg	q. 4h	Oral	13 dias	Melhora	—	—
13. LLC	13/F	IV	400 mg	100 mg	q. 6h	Oral	14 dias	Melhora	Prurido ** (leve)	Albuminúria (traços)

— Nenhum efeito colateral observado

* Moderada, desaparecendo espontaneamente

** Não foi necessária a suspensão do tratamento, tendo desaparecido espontaneamente

TABELA I (continuação)

Pacientes	Idade/Sexo	Severidade do tétano	Terapêutica					Toxicidade	
			Dose	Formulação	Via	Duração (Total)	Resultados	Clínica	Laboratorial
14. SPS	20/M	II	400 mg	100 mg q.6h	Oral	8 dias	Melhora	—	—
15. RBS	28/M	IV	600 mg	100 mg q.4h	Oral	14 dias	Melhora	Tontura *	—
16. AAM	14/M	III	400 mg	100 mg q.6h	Oral	12 dias	Melhora	—	—
17. RMC	60/F	III	600 mg	100 mg q.6h	Oral	3 dias	Melhora	—	Albuminúria (traços)
18. AMG	10/F	IV	200 mg	50 mg q.6h	Oral	12 dias	Melhora	—	—
19. MS	27/F	IV	600 mg 800 mg (1 dia)	100 mg q.4h 200 mg q.6h	Oral Retal	3 dias	Óbito **	—	—
20. EFN	42/F	IV	500 mg (3 dias)	50 mg q.4h + 50 mg q.6h	Oral Retal	4 dias	Óbito **	—	—
21. RBR	30/M	IV	800 mg	100 mg q.6h + 100 mg q.6h	Retal Oral	17 dias	Melhora	—	—
22. EM	44/M	III	400 mg	100 mg q.6h	Oral	8 dias	Melhora	—	—
23. VC	39/F	III	400 mg (12 dias) 200 mg (6 dias)	100 mg q.6h 50 mg q.6h	Oral	18 dias	Melhora	—	—
24. ASS	19/M	III	450 mg (6 dias) 400 mg (19 dias)	150 mg q.8h 100 mg q.6h	Oral	25 dias	Melhora	—	—
25. ADF	27/M	IV	800 mg (8 dias) 400 mg (10 dias)	200 mg q.6h 100 mg q.6h	Oral	24 dias	Melhora	—	—

— Nenhum efeito colateral observado

* Moderada, desaparecendo espontaneamente do quarto ao sexto dia da medicação

** O óbito resultou da doença grave, que se apresentou grave

TABELA II

Classificação do tétano utilizada no estudo
(Adaptada de PATEL⁵)

Critérios	Graus
1. Trismus	Grau I — um dos critérios
2. Espasmos (contrações)	Grau II — dois dos critérios
3. Período de incubação de 7 dias	Grau III — três dos critérios
4. Intervalo entre trismus e contrações de 48 horas ou menos	Grau IV — quatro dos critérios
5. Temperatura retal de 38°C ou mais na admissão, ou dentro das primeiras 24 horas	Grau V — todos os critérios

nicos, mesmo em doses elevadas. Dos 25 doentes tratados, apenas dois evidenciaram tontura, que persistiu por três a cinco dias, desaparecendo apesar de não ter sido suspenso o produto. Prurido, de média intensidade, também foi observado em dois doentes, desaparecendo no curso do tratamento. Dois pacientes apresentaram albuminúria discreta. Em nenhum dos casos foi documentada alteração hematológica ou hepática, ou elevação de uréia, pelos exames de laboratório realizados.

DISCUSSÃO

Não resta dúvida que o *Dantrolene* exerce efeito miorelaxante no tétano. A ação do produto nos pareceu de intensidade moderada, prestando-se, essencialmente, para a fase de convalescença, e, talvez, sendo um bom coadjuvante na fase aguda da doença. Como o *Dantrolene* não exibe efeito hipnótico, e é de ação menos intensa que os diazepínicos, não creio que possa sobrepujá-los na fase inicial do tétano, quando ocorrem contrações freqüentes, com perigo de asfixia e quando o paciente necessita contínua sedação para diminuir a ansiedade e o efeito

de estímulos extrínsecos. O fato do produto se apresentar, no momento, apenas por via oral, também limita seu uso na fase aguda inicial da doença, a não ser que se utilize a via retal. Em nossa experiência, doses em torno de 400 mg ao dia foram eficazes e muito bem toleradas.

O *Dantrolene* também tem sido usado com sucesso como relaxante muscular em outras condições neurológicas. Os efeitos colaterais (tontura e prurido) observados foram moderados e não exigiram a suspensão do tratamento. A ocorrência de vestígios de albumina em dois pacientes no curso do tratamento, um deles na fase febril, com contrações repetidas, pode até não ter sido relacionada ao uso do *Dantrolene*, se bem que este aspecto merece maior investigação no futuro. É admissível que alguns efeitos subjetivos indesejáveis do produto podem não ter ficado evidentes porque utilizados em pacientes em repouso ao leito, ou com queixas múltiplas relacionadas à doença básica. De qualquer modo, a excelente tolerância exibida pelos doentes, mesmo a doses elevadas, representa mais uma indiscutível vantagem.

SUMMARY

Myo-relaxant action of sodic Dantrolene in the treatment of tetanus

Dantrolene sodium, a new long-acting skeletal muscle relaxant, was used in twenty five patients with tetanus. The drug was used at the beginning of the convalescent phase in 21 patients, and in the acute phase in 4. In most instances the drug was given orally (or occasionally as retention enemas) in a daily dose of 400 to 600 mg. The muscle relaxing action was demonstrated in all patients, allowing more relation of the contracted muscles in the legs, arms, neck and thorax, as well as a considerable decrease in trismus. In the acute phase of the disease *Dantrolene* was used in association with parenteral diazepam; in only two patients the drug was the single muscle-relaxant used throughout the course of the disease. Side-effects were mild and transient (dizziness in three, pruritus in two and the occurrence of traces of albumin in the

urine of two). Due to its efficacy and tolerance, Dantrolene sodium apparently as a good muscle relaxing agent in the convalescent phase of tetanus, and probably acts as an adjuvant in the acute phase of this disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, E. B.; LAWRENCE, D. R. & SMITH, J. W. G. — *Tetanus*. 1st ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1969.
2. CHRISTENSEN, N. A. — Treatment of the patient with severe tetanus. *Yurg. Clin. N. Amer.* 49:1183-1193, 1969.
3. COLE, L. & YOUNGMAN, H. — Treatment of tetanus. *Lancet* 1:1017-1020, 1969.
4. PATEL, J. C. — In *Principles on Tetanus*. Hans Huber Pub., Bern & Stuttgart, 1967.
5. PERLESTEIN, M. A. — Control of tetanus spasmus by administration of meprobamate. *JAMA* 170:1902-1908, 1959.
6. SNYDER, H. R. et al. — 1-5-Arylfurfurildene amino hydantoine. A new class of muscle relaxants. *J. Med. Chem.* 10:807-810, 1967.
7. TEMPERO, K. F. — The use of diazepam in the treatment of tetanus. *Amer. J. Med. Sci.* 266:4-12, 1973.
8. VERONESI, R. — Clinical observations on 712 cases of tetanus subject to four different methods of treatment: 18.2% mortality rate under a new method of treatment. *Amer. J. Med. Sci.* 232:629-647, 1956.

Recebido para publicação em 8/8/1974.