

Anestesia para suscetíveis à Hipertermia Maligna

Anaesthesia in MH susceptible patients

Luiz Bomfim Pereira da Cunha

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ.

Aspectos farmacológicos do Dantrolene Sódico

Dantrolene

Oscar Pires

Universidade de Taubaté – UNITAU, São Paulo.

1. Introdução

A redução dos índices de mortalidade pela hipertermia maligna (HM) é consequência do emprego de dantrolene sódico, 1-[[[5-(4-nitrofenil)-2-furanil]-metileno]amino]-2-4-imidazolidinodiona, um derivado hidantoínico lipossolúvel, sintetizado em 1967 graças a estudos de Snyder no laboratório Norwich-Eaton-Pharmaceuticals administrado por via oral ou intravenosa¹.

O dantrolene sódico é um relaxante muscular que inibe a liberação de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático durante o acoplamento excitação-contração² causando redução dose dependente das concentrações de cálcio intracelular em suínos³ e em humanos suscetíveis⁴.

A formulação para uso intravenoso é apresentada em frascos-ampola de 70 ml, contendo 20 mg de dantrolene, 3,0g de manitol e hidróxido de sódio. O conteúdo de cada frasco ampola deve se rdiluído em 60 mlde água estéril.

2. Farmacodinâmica

2.1. Músculo esquelético

Estudos experimentais sugerem que o dantrolene atua intracelularmente nas fibras musculares esqueléticas inibindo a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, induzida por cálcio, e conseqüentemente a contração muscular, sem afetar o potencial de ação⁵.

Mutação em um ponto do canal de liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático no músculo esquelético, também chamado de receptor de ryanodine (RYR1) predispõe a HM^{6,7,8}.

2.2. Músculo liso vascular e cardíaco

Estudos realizados com diferentes isoformas de ryanodine sugerem ação seletiva sobre receptores específicos do músculo esquelético (RYR1) e de diversos outros tecidos incluindo cérebro (RYR3), porém sem ação sobre receptores do músculo liso vascular e cardíaco (RYR2)^{2,9,10,11}, outros estudos mais recentes *in vitro* revelaram alterações latentes, no miocárdio de suínos susceptíveis, manifestas durante exposição ao halotano¹². Não obstante, têm se registrado arritmias cardíacas tipo fenômeno de Wenckebach¹³ e bloqueio átrio-ventricular total e, parada cardíaca quando em interação com verapamil e diltiazem¹⁴.

Foi relatado bloqueio de canais de cálcio do músculo liso da artéria mesentérica superior de ratos antagonizando o tromboxane A₂¹⁵. A inibição por dantrolene de Anthopleurin-A, um potente peptídeo cardioestimulante, em ratos e coelhos foi relatada por Bayley¹⁶ e a redução da força de contração de átrio esquerdo de coelhos sem alterar o período refratário efetivo, sugere que o efeito inibitório do dantrolene sobre o músculo cardíaco decorre de ação sobre o retículo sarcoplasmático e não sobre a excitabilidade do sarcolema¹⁷.

Salata demonstrou efeito seletivo de dantrolene sobre a fibra de Purkinje de cães, prolongando a duração do potencial de ação em 90% na repolarização e no período refratário da fibra normal com depressão do plateau e da força de contração¹⁸.

Embora o dantrolene não apresente efeito significativo sobre o potencial transmembrana em repouso, altera a velocidade de condução nas fibras de Purkinje da fase zero interferindo com a corrente lenta para o interior celular¹⁹.

2.3. Outros sistemas e órgãos

Em neurônios o dantrolene atua prevenindo a injúria mediada por excesso de estimulação por glutamato, atuando por longo período, o que sugere processo de depressão de estoques de cálcio intracelular⁷.

Sobre a função respiratória, gatos e ratos anestesiados que receberam dantrolene apresentaram depressão da resposta ao twitch em vários grupos musculares, mas apresentaram pouco efeito sobre a respiração^{20,21}.

A liberação de insulina estimulada por glicose foi inibida por dantrolene em ilhotas pancreáticas isoladas de ratos, não obstante o estímulo por leucina, arginina, ouabaína e potássio não sofreu inibição. Estes resultados sugerem que dantrolene interfere com a mobilização de estoques de cálcio das células β ²². Contudo em outro estudo *in-vitro* dantrolene apresentou efeito oposto potencializando o estímulo à liberação de insulina por glicose²³.

Dantrolene intraperitoneal em ratos, na dose de 25 a 50 mg.kg⁻¹, causou significativo aumento da adrenal, reduzindo os níveis séricos de glicocorticóides e as isoenzimas do citocromo P-450 após 5 dias²⁴.

Hepatotoxicidade atribuída ao dantrolene atinge aproximadamente 1,0% dos usuários e é observada com o uso oral²⁵.

Fêmeas de ratos Sprague-Dawley tratadas com dantrolene sódico durante 18 meses na dosagem de 15, 30 e 60 mg.dia⁻¹ apresentaram aumento da incidência de tumores mamários benignos e malignos comparadas com controles paralelos, além de, na dose mais elevada haver aumento na incidência de linfangiomas e angiosarcomas hepáticos²⁶. Contraria esses dados, outros estudos com tratamento por 30 meses em 344 ratos Sprague-Dawley ou Fischer ou em camundongos da cepa HaM/ICR²⁶.

A segurança para utilização na gravidez não foi estabelecida, sendo classificado pela FDA (Food and Drug Administration) como fármaco de categoria C, cuja segurança na gestação em humanos não foi determinada e em estudos animais foram positivos para risco fetal ou não foram realizados e o fármaco não deve ser administrado, a não ser em condições onde os benefícios compensem os potenciais riscos²⁶. No pós-parto determina atonia uterina²⁷.

Outros efeitos adversos do dantrolene incluem náuseas, vômitos, mal estar, tonturas e irritação local devido ao elevado pH da solução após preparo (9,5)²⁸.

3. Farmacocinética

A baixa solubilidade do dantrolene e de seus metabólitos em muitos solventes, incluindo água e sua degradação pela luz são fatores que alteram a análise farmacocinética²⁹. Como resultado o pré-tratamento com dantrolene por via oral não é freqüentemente recomendado e não provisiona o mesmo resultado que dantrolene por via intravenosa³⁰.

3.1. Absorção e Concentração plasmática

Estudos em animais demonstram que o intestino delgado é o maior sítio de absorção do dantrolene. Baseado em dados de excreção urinária e biliar, aproximadamente 70%, da dose administrada, é absorvida³¹.

Após administração oral de 100 a 125 mg de dantrolene em 24 voluntários saudáveis, o pico de concentração plasmática foi de 0,7 a 1,7 mg.L⁻¹ em período de 3 a 6 horas após administração^{32,33}. Entretanto, estas concentrações são falsamente elevadas devido a não separação seu metabólito, 5-hydroxy³⁴. Estudos mais recentes, após administração oral de 50mg a voluntários saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas de dantrolene e de 5-hydroxydanrolene variaram de 0,5 a 0,95 mg.L⁻¹ e 0,11 a 0,3 mg.L⁻¹ entre 4 a 8 horas e 6 a 8 horas respectivamente³⁵. Tratamento profilático com 2,5 mg.kg⁻¹ de dantrolene em seis pacientes com suspeita ou comprovação da síndrome de hipertermia maligna demonstrou concentração plasmática máxima de 4,3 a 6,5 mg.L⁻¹³⁶. Concentrações plasmáticas proporcionalmente semelhantes de dantrolene e 5-hydroxy-dantrolene foram relatadas por Meyler³⁷ e Wuis³⁸ após 100 mg de dantrolene por via oral em voluntários saudáveis.

A administração de dantrolene nas doses de 50, 100, 200 ou 400 mg.dia⁻¹ e a medida de sua concentração sanguínea e de 5-hydroxydanrolene não se elevou após 2 semanas de tratamento³⁹. Em contraste foi relatado que a concentração plasmática de metabólitos de dantrolene (5-hydroxydanrolene e dantrolene acetilado reduzido) elevou-se após tratamento prolongado por mais de dois meses⁴⁰. Ambos os estudos demonstraram elevação da concentração plasmática de dantrolene após tratamento por longo período e a não elevação quando o tratamento foi com administração de dose única^{39,40}.

Em gestantes susceptíveis à hipertermia maligna, a administração oral de dantrolene resultou em relação plasmática fetal-materna de 0,4 mg.dl⁻¹, indicando transferência placentária, o que é explicado pelas características lipofílicas do fármaco⁴¹. A secreção de dantrolene no leite materno após administração de doses terapêuticas com bolus de 160mg repetidos totalizando 760mg em episódio suspeito durante cesariana foi confirmada com pico (1,2 mg.ml⁻¹) 36 h após administração, com meia vida (T_{1/2}) no leite materno de 9,02 h sugerindo segurança para o recém nascido na amamentação após 2 dias do término da administração do dantrolene intravenoso⁴².

Dantrolene foi quantificado em 1,39 µg.ml⁻¹ no sangue venoso do cordão umbilical de recém nascidos sem demonstrar efeitos colaterais (Morison, 1983). Concentração sérica

neonatal de $0,72 \pm 0,36 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e meia vida ($T_{1/2}$) de aproximadamente 20 h não implicaram em efeitos adversos²⁵.

3.2. Níveis terapêuticos

Estudos farmacológicos demonstraram relação inversa entre a concentração plasmática de dantrolene e a contratatura muscular ao *twitch*^{32,43}.

Em seis de sete pacientes com espasticidade, houve melhora dos sintomas após administração do dantrolene, mas não houve correlação entre a concentração plasmática e os efeitos, contudo concentrações menores que $0,3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ foram associadas a efeitos semelhantes a placebo, porém efeitos de sedação e vertigens foram relacionados com o pico de concentração plasmática³⁷.

Pacientes sadios recebendo dantrolene, por via oral e endovenosa, apresentaram correlação entre o aumento da concentração plasmática e depressão do *twitch*³⁷ e da porcentagem da depressão da força de contração¹³.

A dose limiar efetiva administrada ou a concentração plasmática para controle da hipertermia maligna é difícil de ser determinada em suínos e eticamente impossível em humanos¹³. Não obstante, estudos em suínos mostraram que $3,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de dantrolene via intravenosa promoveu 95% da depressão máxima da força muscular, sendo profilática e terapêutica para o uso de halotano e suxametônio⁴⁴.

Estudo multicentrico demonstrou no homem, a dose de dantrolene utilizada com sucesso para o tratamento de hipertermia maligna foi de $2,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ⁴⁵ versus $2,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ em suínos¹³. Esses dados são importantes para a recomendação da dose profilática de dantrolene de 1,0 a $2,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 4 vezes ao dia por um a dois dias no pré-operatório⁴⁶.

3.3. Distribuição

Estudos em animais mostram que o dantrolene possui alto volume de distribuição com altas concentrações nos intestinos e fígado. Ocorre interação entre dantrolene e albumina humana in vitro em pelo menos dois sítios da proteína⁴⁰.

Similar às proteínas plasmáticas, o retículo sarcoplasmático do músculo esquelético de suínos possui duas classes de sítios de ligação ao dantrolene, uma com o dobro de afinidade que a outra⁴⁷.

3.4. Metabolismo e excreção

O dantrolene, no homem é metabolizado pelo sistema microsossomial hepático, principalmente por hidroxilação na posição 5 do anel da hidantoína, por redução do grupo nitro e acetilação do grupo amino^{48,49}.

O metabólito 5-hidroxi-dantrolene (5-OHD) apresentou aproximadamente metade da potência do dantrolene na inibição da contração do músculo gastrocnêmio em ratos⁴⁸.

Em crianças a concentração plasmática de 5-hidroxi-dantrolene após tratamento com múltiplas doses de dantrolene foi 30 a 50% da concentração do dantrolene⁴⁹ e 15 a 20% da dose administrada por via oral é excretada por via renal^{38,49,50}. Aproximadamente 79% da droga é excretada pela urina na forma de 5-hidroxi-dantrolene, 18% na forma acetamido e 4% na forma dantrolene inalterado⁴⁹.

O clearance renal do 5-OHD foi estimado entre 1,8 a 7,8 L/h em voluntários sadios após administração da dose oral de 100 mg, enquanto a eliminação fecal da droga e de seus metabólitos foi insignificante³⁸.

A excreção biliar de dantrolene em pacientes submetidos à colecistectomias após administração de 100 mg de dantrolene por via oral foi menor que 1% da dose administrada⁵⁰.

A meia vida de eliminação ($T_{1/2\beta}$) do dantrolene apresentou variação entre 6 e 9 horas com extremos em 3 e 22 horas^{31,37,38,49}, enquanto que a de seu metabólito (5-OHD) foi de 15,5 h com extremos em 8,1 e 29,4 horas³⁷. Grande variedade individual na meia vida de eliminação do dantrolene ocorre, não pela diferença na eliminação do 5-OHD, mas provavelmente dos metabólitos não detectáveis ou pela lenta eliminação final³⁸. Estudo farmacocinético de pacientes com hipertermia maligna a meia vida de eliminação após administração de 2,5 mg.kg⁻¹ em período de 10 a 30 min foi de 12 horas³⁶.

Referencias

1. Leitão FBP, Cançado TOB. Hipertermia maligna. Rev Bras Anesthesiol 1996; 46(4): 302-312.
2. Fruen BR, Mickelson JR, Louis CF. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. J Biol Chemistry 1997; 271:26965-26971.
3. Lopez JR, Allen PD, Alamo L, et al. Myoplasmic free (Ca²⁺) during a malignant hyperthermia episode swine. Muscle Nerve 1988; 11(1): 82-88.
4. Perez C, Linares N, Cordovez G, et al. Câmbios em la (Ca²⁺) inducida por el dantrolene em fibras musculares de sujetos susceptibles a hipertermia maligna. Rev Colomb Anesthesiol 1993; 21: 375-378.

5. Amaral JLG, Carvalho RB. Hipertermia maligna em: Manica J – Anestesiologia, princípios e técnicas, 3ª Ed, Porto Alegre: Artes Médicas 2004; 1207-1224.
6. Morgan KB, Bryant SH. The mechanism of action of dantrolene sodium. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 201(1): 138-202.
7. Lesh RE, Linch III C. Intracellular Ca^{2+} regulation. In: Yaksh TL, et al (eds.) *Anesthesia Biologic Foundations*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997, 105-30.
8. Hogan K. Perspectivas para o diagnóstico pré-sintomático não invasivo da susceptibilidade à hipertermia maligna com técnicas de genética molecular. *Clin Anesthesiol Am N* 1994; 3: 569-95.
9. Ellis KO, Castellion AW, Honkomp LJ, et al. Dantrolene, a direct acting skeletal muscle relaxant. *J Pharm Sci* 1973; 62(6): 948-951.
10. Butterfield JL, Ellis KO. Effects of dantrolene sodium, a skeletal muscle relaxant, on the contractility of cardiac and smooth muscle. *Fed Proc* 1973; 72: 772.
11. Ellis RH, Simpson P, Tatham P, et al. The cardiovascular effects of dantrolene sodium in dogs. *Anaesthesia* 1975; 30(3): 318-322.
12. Roewer N, Dziadzka A, Greim CA, et al. Cardiovascular and metabolic responses to anesthetic-induced malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiol* 1995; 83: 141-159.
13. Flewellen EH, Nelson TE, Jones WT, et al. Dantrolene dose response in awake man: implications for management of malignant hyperthermia. *Anesthesiol* 1983; 59: 275-280.
14. Saltzman LS, Kates RA, Corke BC, et al. Hiperkalemia and cardiovascular collapse after verapamil and dantrolene administration in swine. *Anesthesia Analgesia* 1984; 63(5): 473-478.
15. Ally AL, Horrobin DF, Manku MS, et al. Dantrolene blocks intracellular calcium release in smooth muscle: competitive antagonism of thromboxane A2. *Can J Physiol Pharmacol* 1978; 56(3): 520-523.
16. Bailey LE, Shibata S, Seriguchi DG, et al. Inhibition of the positive inotropic effect of anthopleurin - A by dantrolene. *Life Sciences* 1980; 26(13): 1061-1068.
17. Plizga A, Holl JE. Myocardial depression associated with effective refractory period prolongation after pentobarbital and procainamide but not after dantrolene. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1980; 28(1): 13-26.
18. Salata JJ, Jalife J. Effects of dantrolene sodium on the electrophysiological properties of canine cardiac Purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 220(1): 157-166.
19. Britt BA. Dantrolene – Review Article. *Can Anaest Soc J* 1984; 31(1): 61-75.
20. Bowman WC, Houston J, Khan HH, et al. Effects of dantrolene sodium on respiratory and other muscles and respiratory parameters in the anaesthetised cat. *Eur J Pharmacol* 1979; 55(3): 293-303.
21. Farquhar R, Leslie GC, Part NJ. How is ventilation maintained in the presence of the muscle relaxant dantrolene sodium? A study in the anaesthetised rat. *Bri J Pharmacol* 1986; 88(1): 79-86.
22. Janjic D, Wollheim CB, Sharp GWG. Selective inhibition of glucose stimulated insulin release by dantrolene. *Am J Physiol*, 1982; 243(1): 59-67.

23. Sharp GWG, Wiedenkeller DE, Pian-Smith M. Unexpected potentiation of glucose-stimulated insulin release by calcium store blockers. *Diabetologia* 1984; 27: 331A-332A.
24. Francis KT, Hanrick ME. Dantrolene inhibition of the hepatic mixed function oxidase system. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1979; 23(1): 69-80.
25. Shime J, Gare D, Andrews J, et al. Dantrolene in pregnancy: Lack of adverse effects on the fetus and newborn infant. *Am J Obstet Anesth* 1995; 4: 197-200.
26. USP DI – Dantrolen systemic in: Drug information for the health care professional, 16th edition, 1996; 1151-54.
27. Weingarten AE, Korsh JL, Neumann GG, et al. Pospartum atony after intravenous dantrolene. *Anesth Analg* 1987; 66: 269-270.
28. Wedwl DJ, Quinlan JG, Laizzo PA. Clinical effects of intravenous dantrolene. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 241-246.
29. Wuis EW, Gut ACML, Vree TB, et al. Simultaneous determination of dantrolene and its metabolites, 5-hydroxydantrolene and nitro-reduced acetylated dantrolene (F-490) in plasma e urine of man and dogsby high-performance liquid chromatography. *J Chrom* 1982; 231(2): 401-409.
30. Ward A, Chaffman MO, Sorkin EM. Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neroleptic malignant syndrome and update of its use in muscle spasticity. *Drugs* 1986; 32: 130-168.
31. Dykes MHM. Evaluation of muscle relaxant: dantrolene sodium. *JAMA* 1975; 231(8): 862-864.
32. Monster AW, Herman R, Meeks S, et al. Cooperative study for assessing the effects of a pharmacological agent on spasticity. *Ame J Phys Med Rehabil*, 1973; 52(4): 163-187.
33. Monster AW, Tamai Y, McHenry J, et al. Dantrolene sodium: its effects on extrafusul muscle fibers. *Arch Phys Med Rehabil* 1974; 55(8): 355-362.
34. Vallner JJ, Honigberg IL, Stewart JT et al. Dantrolene and metabolite levels in six patients on chronic therapy. *Curr Ther Res* 1979; 25(1): 79-91
35. Katogi Y, Tamaki N, Adachi M. Simultaneous determination of dantrolene and its metabolite, 5-hydroxy-dantrolene, in human plasma by high performance liquid chromatography. *J Chrom* 1982; 228: 404-408.
36. Flewellen EH, Nelson TE. Intravenous dantrolene pharmacokinetics in malignant hyperthermia suspect patients. *Anesthesiol* 1985; 63(sup3A): 300.
37. Meyler WJ, Mols-Thurkow HW, Wesseling, H. Relationship between plasma concetration and effect of dantrolene sodium in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16(3): 203-209.
38. Wuis EW, Hendriks HJ, Vree TB, et al. Pharmacokinetics of dantrolene in man after oral administration. *World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983; 5: 12.
39. Meyler WJ, Bakker H, Kok JJ, et al. The effect of dantrolene sodium in relation to blood levels in spastic patients after prolonged administration. *J Neurol Neurosur Psych* 1981; 44:334-39.

40. Vallner JJ, Sternson LA, Parsons DL. Interaction of dantrolene sodium with human serum albumin. *J Pharm Sci* 1976; 675: 873-877.
41. Morison DH. Placental transfer of dantrolene. Correspondence. *Anesthesiol* 1983; 59(3): 265.
42. Fricker RM, Hoerauf KH, Drewe J et al. Secretion of dantrolene into breast milk after acute therapy of a suspected malignant hyperthermia crisis during cesarean section. *Anesthesiol* 1998; 89(4): 1023-25.
43. Herman R, Mayer N, Mecomber SA. Clinical pharmaco-physiology of dantrolene sodium. *Am J Phys Med* 1972; 51(6): 296-311.
44. Flewellen EH, Nelson TE, Bee DE. Porcine malignant hyperthermia – failure of dantrolene dose response to diagnose susceptibility (halotane effect). *Can Anaesth Soc J* 1980b; 27(1): 16-21.
45. Free CW, Jaimon MPC. Pre-anaesthetic administration of dantrolene sodium to a patient at risk from malignant hyperthermia: case report. *N Zeal Med J* 1978; 88: 493-494.
46. Pandit SK, Khotary SP, Cohen P. Orally administered dantrolene for prophylaxis of malignant hyperthermia. *Anesthesiol* 1979; 50(2): 156-158.
47. Sengupta C, Meyer VA, Carafoli E. Binding of dantrolene sodium to muscle intracellular membranes. *FEBS Letters* 1980; 117(1): 37-38.
48. Ellis KO, Wessells FL. Muscle relaxant properties of the identified metabolites of dantrolene. Naunyn-Schmiedeberg's. *Arch Pharmacol* 1978; 301(3): 237-240.
49. Lietman PS, Haslan RHA, Walcher JR. Pharmacology of dantrolene sodium in children. *Arch Phys Med Rehabil* 1974; 55: 388-392.
50. Meyler WJ, Vermeer GA, Agoston S et al. Excretion pattern of dantrolene sodium and metabolites in patients with and without cholecystectomy. *Proceedings of the World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, London, 1980; Abstract 0796.*