

# **Espasticidade tratamento com Dantrolene sódico**

# SUMÁRIO

Método de coleta de evidências: .....	4
Dúvida Clínica: .....	5
Grau de recomendação e força de evidência: .....	5
Objetivo: .....	6
Conflito de interesse: .....	6
Introdução.....	6
REFERÊNCIAS .....	10
ANEXO I .....	14

Espasticidade - tratamento com Dantrolene sódico

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Medicina Física e Reabilitação

**Participantes:** Musse C, Lianza S, Silvinato A, Simões R, Bernardo WM.

**Elaboração final:** 29 de junho de 2016.

## Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.<sup>1,2</sup>

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumarizarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.<sup>1,2</sup>

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o P corresponde ao paciente ou população, I de intervenção ou

indicador, C de comparação ou controle, e O de “*outcome*” ou desfecho. A partir da pergunta estruturada identificamos as palavras-chave ou descritores que irão constituir a base da busca da evidência nas diversas bases de dados disponíveis.<sup>1,2</sup> (**Anexo I**)

## Dúvida Clínica:

Qual a eficácia e dano do dantrolene sódico no tratamento da espasticidade?

## Grau de recomendação e força de evidência:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos / estudos não controlados.
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **Objetivo:**

O objetivo desta diretriz é fornecer a melhor evidência disponível na atualidade sobre qual o papel (eficácia e dano) do dantrolene sódico no tratamento da espasticidade.

## **Conflito de interesse:**

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes.

## **Introdução**

O dantrolene sódico é medicamento que atua periféricamente (nível muscular) inibindo a liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático durante o processo

de acoplamento “excitação-contração” na fibra muscular causando, por conseguinte, redução dose-dependente de cálcio intracelular com subsequente inibição da despolarização<sup>3</sup>.

Seus efeitos são mais observados sobre a contração rápida e reduz mais a atividade dos reflexos fásicos do que dos tônicos. É metabolizado pelo sistema microsomal hepático, principalmente por hidroxilação na posição 5 do anel da hidantoína, por redução do grupo nitro e acetilação do grupo amino sendo excretado pela urina. A meia vida de eliminação do dantrolene apresenta variação entre 6 e 9 horas com extremos em 3 e 22 horas<sup>4</sup>.

É medicamento indicado para o tratamento da espasticidade de origem supraespinhal não apresentando os efeitos de sedação e depressão central identificados com o uso do diazepam ou do baclofeno. Contudo, sua utilização

pode ser acompanhada de outros eventos adversos como tontura, sonolência, letargia, diarreia além da redução na força muscular em indivíduos que já a apresentam.

Resultados obtidos a partir de ensaios clínicos randomizados possibilitaram a demonstração de que o emprego do dantrolene sódico por pacientes portadores de espasticidade das mais diversas etiologias tais como esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, trauma crânio encefálico e paralisia cerebral, esteve associado a redução significativa nos espasmos musculares<sup>5-10</sup>(**B**). Todavia, tais resultados são conflitantes, principalmente quando analisamos a população pediátrica, onde o uso deste medicamento por crianças portadoras de espasticidade originada da paralisia cerebral, não esteve relacionado a melhora dos espasmos <sup>11</sup> (**B**). Na avaliação das medidas isocinéticas, identificou-se que



o uso do dantrolene sódico esteve relacionado a comprometimento no torque de extensão e flexão de membros não comprometidos<sup>12</sup>(**B**).

Deve-se deixar claro no entanto que as evidências que sustentam a efetividade do dantrolene sódico no controle dos espasmos, são em grande parte baseadas em comparações não cegadas, na medida em que se originam de estudos cruzados<sup>5-11</sup>(**B**).

**Recomendação:**

O dantrolene sódico possibilita redução na espasticidade. Contudo, não existem evidências suficientes para apoiar ou refutar o seu uso no tratamento da espasticidade em crianças com paralisia cerebral.

## REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Fruen BR, Mickelson JR, Louis CF. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. J Biol Chem. 1997;272(43):26965-71. PubMed PMID: 9341133.
4. Ward A, Chaffman MO, Sorkin EM. Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. Drugs. 1986;32(2):130-68. Review. PubMed PMID: 3527659.

5. Schmidt RT, Lee RH, Spehlmann R. Comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39(4):350-6. PubMed PMID: 778344.
6. Glass A, Hannah A. A comparison of dantrolene sodium and diazepam in the treatment of spasticity. *Paraplegia*. 1974;12(3):170-4. PubMed PMID: 4616209.
7. Ketel WB, Kolb ME. Long-term treatment with dantrolene sodium of stroke patients with spasticity limiting the return of function. *Curr Med Res Opin*. 1984;9(3):161-9. PubMed PMID: 6499510
8. Luisto M, Möller K, Nuutila A, Palo J. Dantrolene sodium in chronic spasticity of varying etiology. A double-blind study. *Acta Neurol Scand*. 1982;65(4):355-62. PubMed PMID: 7102262.
9. Schmidt RT, Lee RH, Spehlmann R. Treatment of spasticity in multiple sclerosis: comparison of dantrolene sodium and diazepam. *Trans Am Neurol Assoc*. 1975;100:235-7. PubMed PMID: 1226625.

10. Chipman M, Kaul S, Lambie M. Efficacy of dantrolene sodium in the treatment of spasticity. *Dis Nerv Syst.* 1974;35(9):427-31. PubMed PMID: 17894068.
11. Joynt RL, Leonard JA Jr. Dantrolene sodium suspension in treatment of spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1980;22(6):755-67. PubMed PMID: 7004956.
12. Katrak PH, Cole AM, Poulos CJ, McCauley JC. Objective assessment of spasticity, strength, and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: a randomized double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(1):4-9. PubMed PMID: 1729971.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12. PMID: 2513979
14. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

15. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
16. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm).

# ANEXO I

## 1. Dúvida Clínica

Qual a eficácia e dano do dantrolene sódico no tratamento da espasticidade?

## 2. Pergunta Estruturada

P: Espasticidade
I: Dantrolene sódico
C: -----
O: Eficácia ou Dano

## 3. Estratégia de Busca de Evidência

### 3.1. PubMed-Medline

#1 – (Spastic OR Clasp Knife Spasticity OR Muscle Spasticity OR Spasticity OR Cerebral Palsy OR Craniocerebral Trauma OR Muscle Contraction OR Multiple Sclerosis OR Muscle Hypertonia OR Muscle Rigidity OR Paralysis OR Paraplegia OR Quadriplegia OR Spinal Cord Diseases OR Spinal Cord Injuries OR Stroke)

#2 – (Dantrolene OR Dantrolene Sodium OR Dantrium)

#3 - (Therapy/broad[filter] OR comparative study)

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 468

((Spastic OR Clasp Knife Spasticity OR Muscle Spasticity OR Spasticity OR Cerebral Palsy OR Craniocerebral Trauma OR Muscle Contraction OR Multiple Sclerosis OR Muscle Hypertonia OR Muscle Rigidity OR Paralysis OR Paraplegia OR Quadriplegia OR Spinal Cord Diseases OR Spinal Cord Injuries OR Stroke) AND (Dantrolene OR Dantrolene Sodium OR Dantrium) AND (Therapy/broad[filter] OR comparative study)

### **3.2. Cochrane**

Muscle Spasticity AND Dantrolene

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = 38

### **4. Trabalhos Recuperados**

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da questão clínica seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.



As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

## **5. Critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos**

Foram incluídos estudos dentro dos limites do PICO.

**Paciente:** Pacientes com espasticidade por lesão congênita ou adquirida do sistema nervoso central (acidente vascular cerebral, paralisia cerebral, lesões medulares, neoplasias, trauma crânioencefálico, doenças heredo-degenerativas e desmielinizantes).

**Intervenção:** Dantrolene sódico

**Comparação:** Qualquer tratamento medicamentoso para espasticidade ou placebo.

**“Outcome” (Desfecho):** Foram considerados indicadores qualitativos e quantitativos que objetivam tanto a mensuração da espasticidade (tônus muscular) quanto repercussão funcional, sendo a espasticidade o desfecho primário analisado. Para tanto, apreciou-se a escala de Ashworth, goniometria, dinamômetro isocinético, escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS), escala de avaliação motora (MAS), status funcional reportado pelo paciente e índice de Barthel. Efeitos adversos foram também apreciados nos desfechos.

### **5.1 Segundo os desenhos de estudo**

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Os ensaios clínicos

controlados foram avaliados segundo o escore JADAD<sup>13</sup> e/ou o escore GRADE<sup>14</sup>.

## **5.2 Idioma**

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

## **5.3 Segundo a publicação**

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## **6. Método de avaliação crítica**

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era

submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>11</sup>, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE<sup>12</sup> (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore *NEW CASTLE OTAWA SCALE*<sup>15</sup>, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

<b>Dados do estudo</b>	<b>Cálculo da amostra</b>
Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes

<p><b>Seleção dos pacientes</b></p> <p>Critérios de inclusão e exclusão</p>	<p><b>Pacientes</b></p> <p>Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas</p>
<p><b>Randomização</b></p> <p>Descrição e alocação vendada</p>	<p><b>Seguimento dos pacientes</b></p> <p>Tempo, perdas, migração</p>
<p><b>Protocolo de tratamento</b></p> <p>Intervenção, controle e cegamento</p>	<p><b>Análise</b></p> <p>Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle</p>
<p><b>Desfechos considerados</b></p> <p>Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse</p>	<p><b>Resultado</b></p> <p>Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média</p>

**Tabela 1** - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

<p><b>Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos</b> (máx. 2 pontos)</p>	<p><b>Definição da exposição</b> (máx. 1 ponto)</p>	<p><b>Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo</b> (máx. 1 ponto)</p>	<p><b>Comparabilidade na base do desenho ou da análise</b> (máx. 2 pontos)</p>	<p><b>Avaliação do desfecho</b> (máx. 1 ponto)</p>	<p><b>Tempo apropriado de seguimento</b> (máx. 2 pontos)</p>	<p><b>Escore e nível da evidência</b></p>
--	---	--	--	--	--	---

**Tabela 2** - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

## 7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 3).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados

Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média
---

**Tabela 3** - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

## 8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford<sup>16</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>14</sup>.