

## MÉTODOS DE CORREÇÃO FARMACOLÓGICA DO SÍNDROME NEURO-MUSCULAR DO TÉTANO \*

### Mecanismos de Ação dos Anticonvulsivantes e dos Miorelaxantes

DR. F. PEREZ GOMES \*\*

AP 2515

A causa de morte mais comum no tétano são as convulsões com conseqüente exaustão, alterações eletrolíticas, anóxia etc... Assim o medicamento de escolha no controle da doença deveria ser aquele capaz de controlar as convulsões e reduzir a espasticidade muscular sem interferir na respiração, limitando seus efeitos aos pontos de ação da toxina tetânica. No entanto ainda se está longe de atingir este ideal, pela falta de conhecimento sobre os mecanismos íntimos da ação da toxina.

Dos medicamentos utilizados atualmente na correção do síndrome neuro muscular do tetânico podemos citar os hipnóticos e anestésicos gerais, que deprimem de forma reversível mas inespecífica todos os neurônios.

O segundo grupo, e o de maior importância, é constituído pelos relaxantes musculares de ação central cujo principal representante é o grupo das benzodiazepinas.

Finalmente, temos os agentes bloqueadores neuro musculares que atuam na periferia, constituindo-se ainda na atualidade naqueles fármacos que oferecem maior garantia de um controle seguro das convulsões com um mínimo de ações indesejáveis, requerendo contudo, seu emprego, de centros devidamente equipados e dispendo de pessoal especificado.

Fermece no entanto, a dúvida se estará aí a anulação da mortalidade do tétano, enquanto não se dispuser de um tratamento etiológico, na dependência da descoberta de novos anticonvulsivantes e miorelaxantes, ou se não estarem simplificando toda a patologia do tétano em relacionando-a com uma ação direta da toxina exercida exclusivamente ao nível da medula.

Embora possam intervir outros fatores está hoje fora de dúvida que as convulsões, e por mecanismos diversos

(\*) Apresentado no Simpósio «Tratamento Ventilatório do Tétano» ao II Congresso Luso-Brasileiro de Anestesiologia, Lisboa, setembro de 1968.

(\*\*) Do Laboratório de Farmacologia, Centro de Biologia, Fundação Calouse Gulbenkian.

(exaustação, alterações eletrolíticas, anoxia, etc.), constituem a causa de morte mais comum no tétano e que o seu controle representa a medida mais importante no tratamento desta afecção.

Uma vez que as convulsões e a espasticidade resultam de uma resposta reflexa exagerada aos estímulos aferentes, em consequência da supressão dos mecanismos de inibição central, existe a possibilidade de interromper aqueles reflexos a diversos níveis, mediante utilização de fármacos pertencentes a diferentes grupos. (7).

Idealmente um medicamento a utilizar com tal finalidade deveria controlar as convulsões e reduzir a espasticidade muscular sem interferir na respiração, nos movimentos voluntários, na consciência (embora pudesse ser desejável uma certa ação ansiolítica) e limitar os seus efeitos aos pontos de ação da toxina no SNC, com um mínimo de ações sobre outros sistemas e aparêlhos. Complementarmente, um tal fármaco deveria ser suscetível de administração por via e em dose suficiente, numa situação de emergência, atuar instantaneamente.

Pode afirmar-se que se está ainda longe de atingir êstes "desiderata". Podem apontar-se como maiores dificuldades apresentadas ao progresso neste setor da terapêutica as muitas lacunas de conhecimento ainda existentes sobre os mecanismos íntimos da ação da toxina tetânica e o não se dispor por ora de uma técnica experimental que permita uma avaliação correta de drogas a submeter a ensaio clínico. Por esta última razão muita da informação existente provem de ensaios terapêuticos realizados com material humano muito variável, submetidos a critérios de avaliação dos resultados muito diversos e — importantíssimo — realizados em centros com níveis muito diferentes de assistência médica e de enfermagem e todos sabem quanto pesa êste último fator. Não surpreende, por isso, que tenha havido mesmo alguns cépticos a afirmar que as mais baixas taxas de mortalidade conseguidas após a introdução das novas técnicas de tratamento (por paralisantes e miorelaxantes) se devem mais à regular vigilância dos doentes que à aplicação de tais fármacos exige.

Os depressores gerais do Sistema Nervoso Central, (SNC) e aqui incluem-se os hipnóticos e anestésicos gerais, são suscetíveis de deprimir, por forma reversível mas inespecífica, todos os neurônios e, portanto, capazes de dominar as convulsões tetânicas.

Um segundo tipo de compostos utilizáveis — e teoricamente os de maior interesse — é constituído pelos relaxan-

tes musculares de ação central, um grupo infelizmente ainda com muito poucos representantes merecedores de tal classificação.

Finalmente, atuando à periferia, temos os agentes de bloqueio neuro muscular.

Antes de passarmos a uma revisão sumária de cada um dos grupos não queremos deixar de chamar a atenção para o fato de, excetuado o dos bloqueadores da transmissão neuro muscular, haver uma grande interpenetração de efeitos nos outros grupos citados. Tanto assim é que medicamentos introduzidos em terapêutica pelas suas propriedades sedativas e hipnóticas são agora apresentados como miorelaxantes centrais e proposta a sua utilização no tratamento de diversas afecções espásticas e no tétano.

Dos depressores gerais do SNC, atuando portanto por mecanismos não específicos, poderemos dizer que todos tiveram a sua voga, que todos podem ser relativamente eficazes e que todos apresentam como risco comum e esperado, o de poderem provocar uma indesejável depressão do centro respiratório. O hidrato de cloral, o paraldeído, o tribromoetanol, o próprio álcool etílico, administrados por diversas vias, foram e continuam ainda a ser utilizados no controle das convulsões tetânicas, mas não tem já um emprêgo tão generalizado como os barbitúricos, (7) o meprobamato (1) ou as fenotiazinas. (4). De entre os barbitúricos poderão merecer uma referência particular os de ação rápida, como o tiopental, susceptíveis de utilização numa emergência, desde que se disponha dos meios para intervir no caso de provocarem grande depressão respiratória ou laringoespasmô. De mais fácil manejo que os barbitúricos, as fenotiazinas — e em particular a clorpromazina — controlam satisfatoriamente as convulsões tetânicas como o atestam numerosos trabalhos experimentais e clínicos. Tem, porém, os inconvenientes da rápida taquifilaxia, o poderem ocasionalmente agravar a espasticidade muscular em consequência dos seus efeitos extrapiramidais, e terem muitas outras ações fora do SN que podem ser inconvenientes, como as exercidas sobre o aparelho cardiovascular.

O meprobamato, embora quimicamente aparentado com a mefenesina e, por isso, classificado por alguns entre os miorelaxantes, (3,7,8), está sob o ponto de vista de ações farmacológicas, tanto no animal de experimentação como no homem, muito mais próximo dos barbitúricos sem que se lhe possam reconhecer vantagens nítidas. Se bem que alguns investigadores (1) tenham afirmado que, em relação aos barbitúricos, o mepromato teria um efeito muito mais marcado

e duradouro sobre os reflexos multineuronais, tal propriedade não tem sido unanimemente reconhecida e o seu efeito relaxante muscular é, de um modo geral, considerado secundário, e proeminentes, clinicamente, os efeitos sedativo e ansiolítico. Tal como para os barbitúricos e fenotiazinas — e como seria de esperar de um depressor geral do SNC — encontram-se relatos terapêuticos favoráveis ao seu emprego no tétano.

Conhecem-se muito poucas drogas que atuando centralmente tenham como efeito primário e fundamental um relaxamento muscular. A mefenesina, que foi o primeiro e continua a ser o protótipo desta categoria de drogas, é até o momento o único fármaco utilizável em clínica que, de fato, nas doses terapêuticamente eficazes, está isento de efeitos sedativos e não causa depressão respiratória. Mas por razões diversas — nomeadamente a curta duração dos seus efeitos, a necessidade de administração parentérica de doses elevadas nas situações de urgência, com os inerentes riscos de hemólise — cedo se verificou que, pelo menos inicialmente, não proporcionava resultados brilhantes no tratamento do tétano embora tivessem sido publicadas casuísticas muito otimistas. A relativa ineficácia da mefenesina e a necessidade de se dispor em diferentes setores da terapêutica, de um bom miorelaxante central, tem levado a intensivas pesquisas e, simultaneamente, a um avolumamento bastante discutível deste grupo de fármacos. Num trabalho de revisão, Domino (2) afirmou que a decisão de catalogar uma droga como relaxante muscular por mecanismo central tem sido usualmente baseada "upon a minimum of objective pharmacological evidence and a maximum of wishful drug promotion". Uma tal crítica encerra em si outra crítica que é a dos métodos e técnicas experimentais utilizáveis para a caracterização de tais compostos. Conquanto se possa recorrer a uma larga bateria de testes farmacológicos, nenhum deles é específico e não surpreende, por isso, que dependendo sobretudo da dose e até da espécie animal, haja numerosos fármacos que se mostrem ativos em relação a determinados parâmetros. Mas isso não autoriza a classificá-los entre os miorelaxantes e só favorece a confusão quando da sua aplicação clínica. Dentro de um critério terapêutico a classificação de miorelaxante central só deverá ser aplicada a drogas que permitam obter um bom grau de relaxamento com um mínimo de sedação ou perturbação da consciência. Sob o ponto de vista dos mecanismos de ação, deduzidos de um conjunto de resultados experimentais, uma tal droga deverá modificar mais acentuadamente os reflexos polisinápticos que os monosi-

nápticos, ao contrário dos sedativos e hipnóticos. Alguns derivados e sucedâneos da mefenesina, com propriedades similares, têm sido propostos mas ou porque se não dispõe de experiência suficiente ou porque provocam acções acessórias em elevada porcentagem dos casos, não se justifica que aqui façamos mais que uma referência à sua existência. É o caso do metocarbamol, do estiramato, clorcroxazona, carisoprodol e metaxolona. (8).

Verifica-se em literatura recente uma tendência a incluir entre os miorelaxantes centrais, fármacos do grupo das benzodiazepinas, (9,11) designadamente o clordiazepóxido e diazepam, introduzidos na terapêutica pelas suas propriedades sedativas e ansiolíticas. Este fato por si já indica que a sua classificação de miorelaxantes centrais implica compromissos em relação aos critérios que apontamos. É certo que tais fármacos não possuem reais propriedades hipnóticas, só verificadas em situações particulares, e que apresentem em diversos testes algumas das propriedades características dos miorelaxantes centrais. Faltam-lhe, no entanto, outras. De qualquer modo perante a atividade anticonvulsivante no laboratório, a sua relativamente baixa toxicidade e a possibilidade de administração endovenosa, as benzodiazepinas, e mais intensivamente o diazepam, foram submetidos a ensaio no tratamento do tétano. Da bibliografia que conhecemos ficamos a impressão que, além da experiência havida ser ainda curta, faltam estudos devidamente controlados e objetivos para se poder definir a sua posição em relação a medicamentos anteriormente utilizados.

O curare foi, ao que parece, utilizado pela primeira vez no tratamento do tétano, num equídeo, em 1935 e poucos anos mais tarde no homem. A partir de então foi objeto de numerosas tentativas de emprêgo mas compreende-se que só tivesse sido possível uma aplicação dos curarizantes, sem grandes riscos, quando se passou a dispor de meios eficazes para combater a paralisia respiratória que com facilidade provocam. São, sem dúvida, no momento atual os fármacos que oferecem maior garantia de um controle seguro das convulsões com um mínimo de acções indesejáveis mas, obviamente, só são susceptíveis de aplicação em centros devidamente equipados e dispondo de pessoal especializado.

Dos dois tipos de agentes de bloqueio da transmissão neuro-muscular — os competitivos (de que são protótipos os alcalóides do curare) e os despolarizantes (representados pelo decametónio e a succinilcolina) os primeiros têm tido mais largo emprêgo no tratamento do tétano.

O mecanismo de ação dos curarizantes competitivos pode considerar-se bem conhecido e consiste, resumidamente, na ocupação dos receptores colinoceptivos na membrana pós-juncional, bloqueando-os e deste modo impedindo a fixação da acetilcolina libertada das terminações nervosas. São antagonizados pelos inibidores das colinesterases — como a neostigmina — sendo por isso e pela sua relativamente curta duração de efeitos facilmente controlável a profundidade da paralisia por eles produzida. Embora se tenha demonstrado experimentalmente a possibilidade de exercerem bloqueio sináptico em vários pontos do SNC podem, para fins práticos, considerar-se desprovidos de efeitos sobre o sensorio. Este é um aspecto que tem de estar sempre presente e que se lhes associem sedativos quando, como no tratamento do tétano, se impoem longos períodos de paralisia. Também, embora atuem ao nível das sinapses dos gânglios autônomos, as doses necessárias para produzir tais efeitos, são muito superiores às que provocam paralisia muscular e não são, por isso, de considerar quando de uma administração correta. As alterações cardiovasculares observadas após a administração de tubocurarina e alguns outros curarizantes são sobretudo devidas a uma libertação de histamina tendo um papel insignificante o bloqueio dos gânglios simpáticos. Aquela libertação não se verifica com a galamina nem, aparentemente, com um derivado semi-sintético das toxiferinas — a aloferina — uma das razões para a preferência que lhe tem sido dada ultimamente.

Contrariamente ao que se passa com os curarizantes competitivos, há ainda muitas lacunas no conhecimento dos mecanismos de ação dos agentes despolarizantes, assim chamados por se admitir que, pelo menos numa primeira fase, a paralisia por eles produzida seja devida a despolarização persistente da placa terminal e áreas circunvizinhas. Os seus efeitos são agravados pela administração de anticolinesterásicos e não se dispõe de antagonistas, como no caso dos competitivos. Tem-se apontado como vantagem para o decametônio, em relação a tubocurarina, o permitir um perfeito relaxamento muscular com doses em que é poupado o centro respiratório, mas tal vantagem não tem grande peso quando a aplicação do paralisante é feita, como o deve ser, num centro com recursos às técnicas de ventilação artificial. Dentro deste grupo de paralisantes aliás o mais utilizado ainda tem sido a succinilcolina que, à diferença do decametônio, extremamente estável no organismo, é rapidamente hidrolisado pelas pseudo-colinesterases e daí o ter efeitos muito pouco duradouros. Aparentemente a succinilcolina não apre-

senta vantagens especiais sobre os alcalóides do curare e seus derivados no caso de um tratamento paralisante prolongado e, inclusivamente, tem-se registrado com o seu emprego alterações circulatórias importantes, atribuíveis a uma ação ao nível dos gânglios autônomos.

Descritos assim e de uma forma excessivamente abreviada, por razões de tempo disponível, os três grupos de fármacos utilizáveis no tratamento anticonvulsivante do tétano, dispensamo-nos de referir as inúmeras associações que tem sido propostas e empregadas, numa tentativa de corrigir inconvenientes apresentados por todos êles. Tomemô-las como índice muito significativo da necessidade de se encontrarem novos medicamentos mais eficazes dos que atualmente podemos dispor.

E para terminar não resisto a formular algumas dúvidas que, se o nosso moderador considerar pertinente e o tempo o permitir, gostaria fôsem objeto de discussão, no final.

Será que a anulação da mortalidade do tétano, e enquanto se não dispuser, de um tratamento etiológico, está dependente apenas ou sobretudo da descoberta de novos e mais eficazes anticonvulsivantes e miorelaxantes? Ou posta a pergunta sob outra forma: não será uma sobresimplificação aceitar que toda a patologia do tétano está apenas em relação com uma ação direta da toxina, exercida exclusivamente ao nível da medula? <sup>(10)</sup>.

Estão publicados e não contraditados resultados de experiências de circulação cruzada e outras realizadas em animais parabióticos a sugerirem que possam ser libertadas secundariamente no organismo infectado, substâncias tóxicas responsáveis pela depressão respiratória. Por outro lado, certas observações clínicas permitem admitir que a intoxicação bulbar possa ser responsável por crises de paragem respiratória ocorridas na ausência de convulsões.

A intoxicação de centros nervosos superiores têm sido atribuídas alterações verificadas na termoregulação e distúrbios circulatórios e para êstes ainda parecem poder contribuir alterações miocárdicas, segundo alguns com tradução histológica e eletrocardiográfica.

Alguns investigadores, como van Heyningen <sup>(11)</sup>, afirmam que as possibilidades, hoje existentes, de prevenção da morte em consequência de espasmos, veio pôr a descoberto outros pontos de ação da toxina tetânica até então menos conhecidos, e que certas alterações circulatórias (taquicardia, hipertensão, vasoconstrição generalizada) traduzam a afetação do sistema nervoso autônomo e possam constituir causa de morte.

A importância ou a realidade destes aspectos da fisiopatologia do tétano terão de ser devidamente esclarecidos e provavelmente tomados em consideração no ensaio clínico de qualquer nova droga. Isto porque é de admitir que alguns dos efeitos que porventura exerçam, quer ao nível do SNC quer noutros pontos, possam ser indesejáveis e, em casos particulares, contribuam inclusive para um agravamento da afecção que se tem em vista tratar.

### SUMMARY

#### PHARMACOLOGICAL CONTROL OF THE NEUROMUSCULAR SYNDROME OF TETANUS

Convulsion are the common cause of the demise of the tetanic patient leading, to physical exhaustion, eletrolyte imbalance, anoxia etc... Thus the ideal therapy for tetanus includes the adequate control of spasticity, without interfering with the respiration; only at the sites of action the effects of the tetanus toxin would be neutralized. As nothing is known of the mechanism of the action of this toxin, we are far away of the ideal treatment. The hypnotics and general anesthetics have been utilized in the treatment of the neuromuscular syndrome of tetanus, which produce a reversible depression of all neurones.

The second group af agents, and the most useful are the central acting muscle relaxants, such as the benzodiazepine derivatives.

Finally we have the peripherally acting muscle relaxants which permit a safe control of convulsion with a miminum of side affects, but requiring a specially equipped and well staffed respiratory unit to assist pulmonary ventilation.

But the doubt still persists if mortality can be reduced without a mere ethiologic treatment, depending on the discovery of new anticonvulsive or muscle relaxant drugs or aren't we perhaps simplifying the pathology of tetanus by relating the action of the toxin only to its medullary sites.

### REFERÊNCIAS

1. Berger, F. M. e Ludwig, B. J. — Meprobamate and related compounds. *Psychopharmacological Agents*, vol. I, pág. 103, Academic Press, N. Y., 1964.
2. Domino, E. — Centrally acting skeletal muscle relaxants. *Evaluation of drug activities: Pharmacometrics*, vol. I, pág. 313, Academic Press, N. Y., 1964.
3. F. F. Foldes — *Muscle relaxants*. Blackwell Scient. Publ., Oxford, 1966.
4. Gordon, M. — Phenothiazines. *Psychopharmacological Agents*. vol. II, pág. 2, Academic Press, N. Y., 1967.
5. Van Heyningen, W. E. — Tetanus, *Sc. Amer.* 218:69, 1968.
6. Laurence, D. R. e Webster, R. A. — Pathologic physiology, pharmacology and therapeutics of tetanus, *Clin. Pharmacol. Ther.* 4:36, 1963.
7. Millichap, J. G. — Anticonvulsant drugs, *Physiological Pharmacology*, vol. II, Part B, pág. 97, Academic Press, N. Y., 1965.
8. Smith, C. M. — Relaxants of skeletal muscle. *Physiological Pharmacology*, vol. II, Part B, pág. 1, Academic Press, N. Y., 1965.
9. Sternbach, L. H., Randall, L. O. e Gustafson, S. R. — 1,4-Benzodiazepines. *Psychopharmacologic agents*, vol. I, pág. 137, Academic Press, N. Y., 1964.
10. Wright, G. P. — Neurotoxins of clostridium botulinum and C1. tetani, *Pharmacol. Rev.*, 7:413, 1955.
11. Zbinden, G. e Randall, L. O. — Pharmacology of benzodiazepines: laboratory and clinical correlations, *Adv. in Pharmacology* 5:213, 1967.