

LOCAL DE AÇÃO DOS RELAXANTES MUSCULARES

Aspectos da transmissão ao nível da junção neuromuscular

DR. ANIBAL GALINDO (*)

Embora se saiba que os relaxantes musculares possuem efeito pré e pós sinápticos, ainda é difícil explicar de forma precisa o mecanismo de ação, bem como o processo de transmissão sináptica.

É feita uma revisão a luz dos conhecimentos atuais, deste mecanismo, que por não ser totalmente conhecido, permite uma crítica a classificação dos relaxantes em despolarizantes e não despolarizantes. Em seqüência, mostra-se em resumo os prováveis mecanismos de ação da d.tubocurarina e da succinilcolina, como exemplos clássicos destes relaxantes.

Finalmente em conclusão, comenta-se os efeitos depressores nos terminais nervosos e o uso dos termos Fase I e Fase II.

AP 2323

A transmissão dos impulsos elétricos dos nervos motores para a fibra muscular estriada, através um espaço de 200 Å, é um processo complexo. A fibra nervosa termina por uma estrutura denominada filamento terminal. Este filamento, é desprovido de mielina em seus últimos 100 µ e por estar localizado antes da sinapse denomina-se estrutura "pré-sináptica". Do outro lado da fenda sináptica, formando parte da membrana muscular, encontra-se a membrana pós-juncional que por sua localização especial denomina-se estrutura "pós-sináptica". Acredita-se que a chegada do impulso nervoso ao filamento nervoso terminal libera acetilcolina (Ach), a qual atuaria como um "transmissor" de informação entre as estruturas pré e pós-sinápticas. A acetilcolina entra em contato com lipoproteínas especiais da placa motora (1), chamadas receptores colinérgicos, determinando uma alteração momentânea da permeabilidade da membrana pós-juncional ao Na⁺ e ao K⁺ (2). Em outras palavras, a acetilcolina des-

(*) Professor Associado do Departamento de Anestesiologia e do Centro de Pesquisa de Anestesia da Escola de Medicina da Universidade de Washington - Seattle, Washington.

polariza a placa motora gerando assim uma resposta localizada (end plate potential: epp). Este potencial se propaga então pela fibra muscular constituindo-se no "potencial de ação da fibra muscular".

Clássicamente se um relaxante muscular deprime o potencial de placa, evitando desta forma sua propagação pela fibra muscular, sem afetar o potencial intracelular, diz-se que esta substância é um "relaxante não-despolarizante". Por outro lado, se a placa motora está tão despolarizada que os potenciais de placa não se podem propagar, pois que a fibra muscular encontra-se "adaptada", o bloqueio neuromuscular é denominado por "despolarização". Como exemplos de bloqueadores "não-despolarizantes", temos o curare (d-tubocurarina). Como bloqueadores "despolarizantes" temos a succinilcolina (Sch) e o decametônio (C₁₀).

Esta classificação simplifica, erradamente, a farmacologia da transmissão neuro-muscular, pois que se baseia na crença de que os relaxantes musculares atuam exclusivamente nos receptores pós-sinápticos. Entretanto, sabe-se desde algum tempo, que estas substâncias também atuam na estrutura pré-sináptica (3,5). A história desta simplificação atual é fácil de ser entendida. Inicialmente era suficiente referir-se à junção neuromuscular, apenas como sendo uma região especial do ponto de vista farmacológico. A descoberta de receptores colinérgicos dirigiu a investigação quase toda sobre estas estruturas. Pouca atenção passou a se prestar na função da membrana terminal no mecanismo de liberação da acetilcolina, embora muitos pesquisadores tenham demonstrado efeitos produzidos pelos relaxantes musculares, nessas estruturas, que podiam ser relacionados às suas propriedades farmacológicas (3,5). Infortunadamente, os trabalhos nas terminações nervosas se basearam em experimentos indiretos que deixam dúvidas quanto aos resultados (6).

Como consequência destas limitações técnicas, tem havido grande controvérsia entre aqueles pesquisadores que acreditam que os bloqueadores neuromusculares agem principalmente na placa motora, e aqueles que acreditam em uma ação preponderante sobre a membrana terminal.

Esta controvérsia obscureceu o fato de que essas substâncias têm ação bilateral. Ainda mais, os resultados que apontam um papel principal para os receptores colinérgicos pós-sinápticos, foram obtidos em músculo paralizado e portanto têm valor relativo. Devido a esta confusão na farmacologia dos relaxantes musculares, decidimos desenvolver preparação experimental baseada em técnicas diretas e reali-

zada em músculos não paralizados previamente. Os resultados destas experiências foram publicados recentemente (6,9).

MECANISMO DE AÇÃO DA D-TUBOCURARINA (CURARE)

A d-tubocurarina compete com a acetilcolina pelos receptores colinérgicos, aumenta o período refratário dos terminais nervosos, e reduz os depósitos e por conseguinte a liberação pré-sináptica de acetilcolina. Propõe-se atualmente que doses clínicas de curare, deprimam a placa terminal e as terminações nervosas motoras. Este efeito combinado não seria entretanto suficiente para reduzir a amplitude dos potenciais da placa terminal abaixo do limiar necessário para iniciar um potencial de ação na fibra muscular. Entretanto, uma série de impulsos nervosos em frequências fisiológicas (20-50; sec) encontraria deprimido o mecanismo de liberação e síntese da acetilcolina e por isso a maioria dos impulsos seria bloqueada. Este efeito explicaria a fadiga observada nos músculos curarizados.

Várias hipóteses foram postuladas para explicar o mecanismo da ação pré-sináptica do curare. Esta substância estabilizaria a membrana das terminações nervosas motoras (5) ou poderia interferir com a utilização da colina na formação do transmissor sináptico (10).

A ação pré-sináptica do curare poderia explicar a susceptibilidade maior a esta substância, demonstrada por pacientes com limitação de liberação de acetilcolina (11,12) — tais como aqueles com miastenia gravis ou com síndrome pseudomiastênica. O sinergismo do curare com a chamada "fase II" do bloqueio pela succinilcolina e pelo decametônio, poderia também explicar-se por um efeito pré-sináptico destas substâncias, como se discutirá a seguir.

MECANISMO DE AÇÃO DOS RELAXANTES «DESPOLARIZANTES»

A despolarização da placa motora como mecanismo de bloqueio neuro-muscular foi proposta por Burns e Paton em 1951 (13). Observaram êsses autores, com eletródios extracelulares, que o decametônio e a acetilcolina despolarizavam a placa terminal e impediam a passagem do impulso nervoso através a junção neuromuscular. Entretanto, nestes experimentos foram usadas doses de decametônio 10 a 100 vezes maiores que as normalmente necessárias para produzir paralisia muscular. Por outro lado, Burns e Paton relacionaram

suas observações com resultados experimentais sobre força de contração muscular feitos por outros autores em diferentes experimentos (14). Observações feitas em músculos não paralizados e nos quais se registraram simultaneamente a força de contração muscular e os eventos intracelulares, indicaram presença de dois tipos de resposta à administração de succinilcolina e decametônio.

Em 1.º lugar um efeito "inicial" caracterizado por: 1) aumento transitório na força de contração muscular; 2) 5 a 10 mV de despolarização da placa (motora); 3) desaparecimento súbito do potencial de placa com preservação dos potenciais miniatura espontâneos da placa terminal; 4) manutenção da força de contração durante a estimulação tetânica (100 est./seg, por 3 seg). Em 2.º lugar, um efeito diferente, "tardio", se observa quando a succinilcolina ou decametônio são administrados: a) de forma repetida a intervalos curtos (taquifilaxia), 2) em administração prolongada, 3) por longos períodos em concentrações baixas. As duas últimas circunstâncias foram associadas com a "fase II" da paralisia pelos agentes "despolarizantes".

Testes feitos com administração eletroforética de acetilcolina na placa terminal indicaram que é improvável que a "fase II" seja determinada por perda da sensibilidade à acetilcolina pelos receptores colinérgicos. Em outras palavras, não se confirmou que a "fase I" dos agentes despolarizantes seja produzida por despolarização da placa motora, nem que a "fase II" seja devida a uma desensibilização dos receptores colinérgicos à acetilcolina. Além disso, através experimentos feitos em ratas desnutridas, pôde-se demonstrar que não é necessária a seqüência "fase I" → "fase II". Esta última pode aparecer, se as condições fôrem adequadas, imediatamente após a administração destas substâncias.

De acôrdo com êstes resultados, propõe-se que a "fase I" seja resultante do fato do potencial de ação nervosa não invadir o filamento terminal. Êste efeito pode ser causado por uma despolarização destas estruturas. Taquifilaxia seria um período de transição entre o efeito inicial dos despolarizantes e um efeito secundário no qual as terminações nervosas se tornam resistentes à ação inicial dessas substâncias e em que na redução da liberação de acetilcolina.

Esta última ação (fase II) seria semelhante àquela produzida pelo curare, embora os mecanismos sejam diferentes.

Esta nova interpretação do mecanismo de ação dos relaxantes por despolarização tem implicações clínicas. Ela explica a susceptibilidade apresentada por pacientes miastênicos, pseudomiastênicos, ou tratados com alguns antibióticos e nos

quais estas substâncias produzem uma fase II desde o princípio, sem haver fase I^(15,16). Esta é uma situação que pode ser comparada com os resultados obtidos em ratas desnutridas.

CONCLUSÕES

Os relaxantes musculares têm efeitos pré e pós-sinápticos, mas devido a limitações técnicas e a nossa ignorância do processo da transmissão sináptica, é difícil por hora explicar de forma precisa o modo pelo qual estas substâncias atuam. Os efeitos depressivos nos terminais nervosos motores, devido à complexidade e multiplicidade das funções destas estruturas, exercem, provavelmente, um papel mais importante na explicação do bloqueio neuromuscular produzido pelos relaxantes musculares.

O uso dos termos "fase I" e "fase II", quando se fala da succinilcolina e do decametônio, tem uma aplicação clínica que ajuda à identificação da ação farmacológica. Igualmente, os termos "despolarizantes" e "não-despolarizantes" servem para identificar a substância administrada, pelo seu efeito na placa motora, mas não devem ser usados para identificar mecanismos de ação, já que o bloqueio neuromuscular pode não ter relação com as alterações no potencial intracelular da placa terminal. "Bloqueio duplo" e "bloqueio por dessensibilização", são termos vagos e possivelmente não relacionados com o mecanismo de ação das substâncias despolarizantes.

SUMMARY

SITE OF ACTION OF THE MUSCLE RELAXANTS

The precise mechanism of the action of muscle relaxants is unknown, although their presynaptic and postsynaptic effects are known, as well as their effects on synaptic transmission.

In the light of presently known facts the classification of relaxants into depolarisers or non-depolarisers is not correct. The mechanism of action of d-tubocurarine and succinylcholine are reviewed in the light of present knowledge. The terms phase I and phase II block, although of clinical importance is also incomplete.

REFERÊNCIAS

1. de Robertis, E., and Bennett, H. S. — Some microscopic fascicular components in the synapse. *Fed. Proc.* 13:53, 1954.
2. Takeuchi, A., and Takeuchi, N. — On the permeability of endplate membrane during the action of transmitter. *J. Physiol.* 154:52-67, 1960.
3. Langley, J. N., and Kato, T. — The physiological action of physostigmine and its action on denervated skeletal muscle. *J. Physiol.* 49:410-431, 1915.

4. Standaert, F. G., and Adams, J. E. — The actions of succinylcholine on the mammalian motor nerve terminal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149:113-123, 1965.
5. Riker, W. F., Jr., and Okamoto, M. — Pharmacology of motor nerve terminals. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9:173-208, 1969.
6. Standaert, F. G. — Post-tetanic repetitive activity in the cat soleus nerve. *J. Gen. Physiol.* 47:53-70, 1963.
7. Galindo, A. — Prejunctional effect of curare: Its relative importance. *J. Neurophysiol.* 34:289-301, 1971.
8. Galindo, A. — Mode of action of 'depolarizing' neuromuscular blockers. *J. Physiology* 211:42P-43P, 1970.
9. Galindo, A. — Depolarizing Neuromuscular Block, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 1971, in press.
10. Bhatnagar, S. P. and MacIntosh, F. C. — Effects of quaternary bases and inorganic cations on acetylcholine synthesis in nervous tissue. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 45:249-268, 1967.
11. Dahlback, O., Elmquist, D., Johns, T. R., Radner, S., and Thesleff, S. — An electrophysiologic study of the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *J. Physiol. (London)* 156:336-343, 1961.
12. Elmquist, D. and Lambert, E. H. — Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* 43:689-713, 1968.
13. Burns, B. D. and Paton, W. D. M. — Depolarization of the motor end-plate by decamethonium and acetylcholine. *J. Physiol. (London)* 115:41-73, 1961.
14. Jenden, D. J. — The effect of drugs upon neuromuscular transmission in the isolated guinea pig diaphragm. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 114:398-408, 1955.
15. Croft, P. B. — Abnormal responses to muscle relaxants in carcinomatous neuropathy. *Brit. Med. J.* 1:181-187, 1958.
16. Churchill-Davidson, H. C. and Richardson, A. T. — Neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J. Physiol. (London)* 122:252-263, 1953.