

ATUALIZAÇÃO

FARMACOLOGIA DA UNIDADE MOTORA

ASPECTOS DE INTERESSE EM NEUROLOGIA

PAULINA SANNOMIYA *

LUIZ AICIDES MANREZA **

ANTONIO CARLOS ZANINI ***

Pretendemos focalizar a unidade motora em seu aspecto morfológico e fisiológico como base para o estudo e tratamento da miastenia grave e síndrome miastênica. Ainda como contribuição ao estudo da unidade motora faremos alguns comentários sobre venenos.

Morfologia — As terminações nervosas somáticas atingem a musculatura estriada e constituem as placas motoras terminais; estas são representadas por arborizações últimas do axônio que, com suas expansões, ocupam porções de sarcoplasma altamente especializado, situado na superfície da fibra muscular, sendo facilmente observadas ao microscópio eletrônico. A estrutura diferenciada de conexão axônio-músculo denominava-se placa terminal.

Segundo Engel & Santa² a análise histoquímica de uma dada região da placa terminal consiste em se determinar: *a*) a área do nervo terminal (μ^2); *b*) o número de vesículas sinápticas por unidade de área ($n.^o/\mu^2$); *c*) o diâmetro médio da vesícula sináptica ($A.^o$); *d*) a percentagem de área do nervo terminal ocupado por mitocôndrias; *e*) o comprimento da membrana pré-sináptica, isto é, o segmento da membrana axoplásmica não coberta pela célula de Schwann (μ); *f*) a área de dobras sarcoplasmáticas pós-sinápticas e fendas secundárias em cada nervo terminal (μ^2); *g*) a concentração do contorno da membrana pós-sináptica (μ/μ^2).

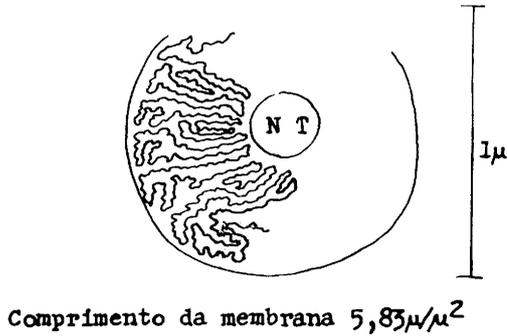
Deve-se acentuar que podem existir notáveis diferenças morfológicas entre as placas terminais em diferentes regiões, tornando-se necessário o exame de muitas placas terminais e seu tratamento estatístico, para o reconhecimento de desvios patológicos do estado normal.

* Auxiliar de Ensino de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP; ** Médico Assistente da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; *** Professor Adjunto de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

Segundo Engel & Santa², finas estruturas da placa motora do músculo intercostal externo foram analisadas em 32 indivíduos normais, em 68 indivíduos com miastenia grave e em 42 indivíduos com síndrome miastênica. Na miastenia grave estão diminuídos: a) a área média do nervo terminal; b) a concentração do contorno da membrana pós-sináptica; por outro lado, não estão significativamente afetados: a) o diâmetro médio das vesículas sinápticas; b) a vesícula sináptica contada por unidade de área nervosa terminal. Na síndrome miastênica estão marcadamente aumentados: a) a área média das dobras juncionais pós-sinápticas e fendas secundárias em cada nervo terminal; b) a relação entre o comprimento da membrana pós-sináptica e pré-sináptica; por outro lado, não estão significativamente alterados: a) a área média do nervo terminal; b) a vesícula sináptica contada por unidade de área nervosa terminal.

Fisiologia — O processo de transmissão dos impulsos nervosos na junção neuro-muscular compreende as seguintes etapas¹⁰: chegada do potencial de ação às terminações nervosas; liberação do mediador-acetilcolina na forma de “quanta” (cada “quantm” se constitui de centenas de moléculas de acetilcolina); fixação da acetilcolina nos receptores colinérgicos; alteração da permeabilidade iônica da membrana subsináptica e consequente redução local do potencial de repouso da fibra muscular; deflagração do potencial de ação muscular quando a redução do potencial de repouso atinge um nível crítico; ativação do mecanismo contrátil da fibra muscular.

Fig. 1 — Esquema da placa terminal normal:
NT = nervo terminal.



Comprimento da membrana $3,95\mu/\mu^2$

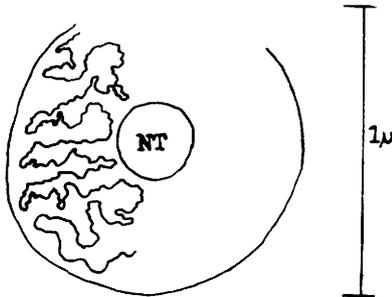
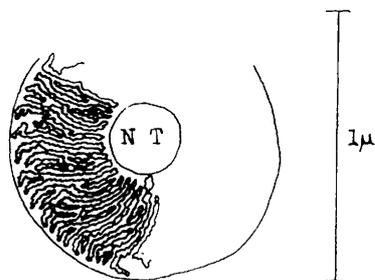


Fig. 2 — Placa terminal na miastenia grave.

Fig. 3 — Placa terminal na síndrome miastênica.



Comprimento da membrana $6,47\mu/\mu^2$

Atividade espontânea — Segundo Grob⁶ foi registrada a atividade espontânea da placa motora em indivíduos normais e indivíduos com miastenia grave. Durante 10 dias, 5 indivíduos com miastenia grave generalizada mostraram descargas negativas espontâneas sucessivas que foram mais difíceis de localizar do que em indivíduos normais (um técnico treinado demora em média 9 minutos para localizar uma placa motora em indivíduos normais, enquanto necessita de, em média, 111 minutos para localizar uma placa terminal em indivíduos com miastenia grave. Entretanto, uma vez localizadas, as descargas negativas não diferem significativamente em amplitude e frequência daquelas registradas em indivíduos normais, ainda que a sua duração média seja ligeiramente maior.

Indivíduos	N.º	Dias	Tempo médio em min. p/ localizar ativ. espont.	Amplit. média (μV)	Freq. média (pot/seg)	Duração média (m/seg)
Normais	10	30	9	20	45	2,5
Miastênicos	5	10	111	18	48	3,3

Tabela 1 — Potenciais espontâneos negativos registrados no oponente do polegar com eletrodo de 0,1 mm em indivíduos normais e em pacientes com miastenia grave, segundo Grob⁶.

Além disso, a redução gradual da frequência e amplitude que ocorre com o tempo não parece ser diferente daquela que ocorre em indivíduos normais^{1,6}.

Özdemir & Young⁸ afirmam que testes que utilizam o registro do potencial de ação muscular e suas modificações com a repetição são bastante úteis no diagnóstico da miastenia grave. Estes testes utilizam aparelhos e técnicas disponíveis em todos os laboratórios de eletromiografia e podem ser simples, sem causar dor ou dano ao paciente, e não requerem frequências tetânicas para a estimulação, anestesia local do nervo, cessação da terapia

anticolinesterásica por mais que poucas horas, ou a administração de curare e de decametônio. Em particular, recomenda-se estudar múltiplos músculos inclusive o deltóide e a baixa frequência de estimulação.

A estimulação repetitiva leva, muitas vezes, a um aumento na amplitude. Isto se refere à facilitação; mas prefere-se o termo "incremento", desde que a mudança possa ser devida a outros processos em adição à facilitação pós-tetânica. Um incremento de 10-30% é a regra entre indivíduos normais.

N.º de indivíduos	Frequência	Incremento máximo
26	10-25/s	10-30%
2	10-25/s	30-40%
2	—	nenhum

Tabela 2 — Incremento em indivíduos normais.

A diminuição da amplitude-decremento é rara e foi observada em somente dois indivíduos controle com a frequência de 8 estímulos/seg, sempre menor que 10%. Nenhum outro controle mostrou resposta decremental em qualquer músculo testado em várias frequências de estimulação.

Considera-se o decremento como anormal quando é maior que 10%. Por este critério, 26 de 30 (87%) dos pacientes com miastenia grave mostraram um decremento anormal ou miastênico em pelo menos um músculo da perna de três testados; 5 pacientes mostraram decremento em todos os três músculos; 11 mostraram decremento em dois músculos e 10 pacientes em somente um músculo.

Segundo Lambert & Elmquist⁷, uma das principais características clínicas e eletromiográficas do bloqueio neuro-muscular na síndrome miastênica é a facilitação como atividade nervosa repetitiva.

Este comportamento é completamente diferente daquele observado na miastenia grave ou no músculo paralisado pelo curare, mas é similar àquele observado no bloqueio neuro-muscular produzido pelo magnésio. A causa da liberação deficiente do transmissor é desconhecida. Entretanto, como o cálcio é essencial ao mecanismo de liberação, acredita-se que alguma substância interfira com a utilização do cálcio pelas terminações nervosas.

Efeitos da acetilcolina na atividade da placa motora — Grob⁶ verificou que, em indivíduos normais e miastênicos, a acetilcolina produz marcante aumento na amplitude e frequência de descargas negativas com início 5-10 segundos após a injeção. Produz ainda o aparecimento de descargas pro-

pagadas (negativas e positivas) seguidas de redução na amplitude e frequência das descargas negativas.

A dose mínima de acetilcolina que aumenta a atividade na zona da placa motora é menor em indivíduos normais (em média 0,03 mg) do que em pacientes miastênicos (em média 0,15 mg).

Após injeções repetidas de acetilcolina houve leve aumento na dose limiar de acetilcolina em indivíduos normais (em média 0,07 mg) e aumento mais marcante em pacientes miastênicos (em média 0,61).

Farmacologia — Várias drogas interferem na transmissão neuromuscular cujo bloqueio é feito por dois mecanismos distintos.

A) *Bloqueio pré-juncional* — As drogas que atuam produzindo bloqueio pré-juncional, ou inibem a síntese da acetilcolina ou diminuem a sua liberação.

A substância mais citada pelos farmacologistas como “modelo” de interferência com a síntese da acetilcolina é o *hemicolinio*, composto farmacologicamente mais ativo de uma série de bases bi-quaternárias que se caracterizam, quimicamente, pela incorporação de componente com estrutura igual ou semelhante à colina, em um anel de 6 átomos pela formação de um semi-acetal. O hemicolinio interfere com o mecanismo ativo de transporte da colina pela membrana neuronal produzindo bloqueio com características especiais, pois o bloqueio somente aparece após latência relativamente longa (40 a 60 minutos), não se manifestando se a frequência dos estímulos aplicados for muito baixa (6 estímulos/min).

Entre as drogas que produzem bloqueio na transmissão neuromuscular por diminuírem a liberação da acetilcolina, são importantes o íon magnésio e antibióticos. Diminuem as quantidades do mediador liberadas pelos impulsos nervosos e diminuem tanto a sensibilidade da placa terminal como a sensibilidade da membrana da fibra muscular à ação despolarizante da acetilcolina.

A toxina botulínica, além de diminuir as quantidades de acetilcolina liberada pelos impulsos nervosos, diminui também a frequência e a liberação dos “quanta” de acetilcolina espontânea.

B) *Bloqueio pós-juncional* — As drogas que produzem bloqueio pós-juncional combinam-se com os receptores colinérgicos de modo reversível, dividindo-se em: *drogas despolarizantes* que, combinando-se com os receptores colinérgicos da região da placa motora terminal, produzem bloqueio por despolarização prolongada; *drogas competitivas* que, combinando-se com os receptores da placa motora terminal, não modificam o potencial de repouso da membrana. Clinicamente, as drogas despolarizantes provocam fasciculações musculares antes do relaxamento. As drogas competitivas provocam diretamente o relaxamento.

Entre as drogas que produzem despolarização prolongada citam-se: a succinilcolina, denominada suxametônio (Taquicurim e Quelicin), sendo rápida a duração do efeito, exigindo para operações prolongadas infusão intravenosa contínua, sendo usada mais comumente na intubação traqueal ou esofágica. As drogas anticolinesterásicas previnem a destruição da succinilcolina e prolongam grandemente a sua ação; o decametônio, composto da série dos metônios, onde $n=10$ (dez átomos de carbono entre os 2 nitrogênios quaternários), que não é afetado pela colinesterase, sendo efetivo em pequenas doses, desprovido de ação muscarínica e tendo pequeno efeito nos gânglios autônomos.

Entre as drogas que produzem bloqueio neuromuscular por competição citam-se: a d-tubocurarina, que é o mais importante alcalóide do curare; a dimetiltubocurarina (Metubine), é 2 a 3 vezes mais potente que a d-tubocurarina, mas a duração do efeito é sensivelmente menor. O derivado semi-sintético da toxiferina (aloferina) é mais potente e de maior tempo de ação do que a d-tubocurarina. Além destes produtos naturais e semi-sintéticos, citamos a galamina (Flaxedil), primeiro composto sintético a ser largamente usado; tem $1/5$ da ação da d-tubocurarina e uma duração de ação ligeiramente menor; possui ação atropínica no coração, mas não em outros tecidos e induz à hipertensão arterial, que pode levar a arritmias cardíacas ¹⁰.

Antagonismo — A presença do ion cálcio é indispensável ao mecanismo de transmissão neuromuscular. O ion cálcio produz acentuado e constante efeito antagonístico de bloqueio neuromuscular que resulta da diminuição do mediador, por exemplo no caso do ion magnésio e antibióticos como neomicina, estreptomina e kanamicina. As drogas anticolinesterásicas, por inibirem a enzima que hidrolisa a acetilcolina, propiciam maior concentração desta substância nas placas terminais após cada impulso nervoso e sua permanência por muito maior espaço de tempo ao nível dos receptores na membrana subsináptica. As drogas anticolinesterásicas, por sua vez, restauram a transmissão neuromuscular bloqueada pelas drogas que atuam por competição, em virtude de condicionarem um aumento na amplitude do potencial da placa terminal em fibras musculares curarizantes. Algumas drogas anticolinesterásicas, como neostigmina e edrofônio, são mais empregadas em clínica, o ambenônio (Mitelase) e a piridostigmina (Mestinon) ¹⁰.

Alterações musculares — Segundo Eugel & Warmolts ³ a anormalidade neuromuscular responsável pela miastenia grave não é causada por um defeito limitado à junção neuromuscular, mas reflete distúrbios no mecanismo metabólico do neurônio motor alfa. É razoável admitir que, quando o soma não nutre adequadamente todos os galhos da árvore axonal, algumas das extremidades dos seus axônios mais sensíveis e as fibras musculares que eles suprem não funcionam convenientemente.

Segundo trabalhos de Goldstein ⁵, diversos dados eletromiográficos, farmacológicos e eletrofisiológicos sugerem que a timite autoimune é a lesão

tímica básica na miastenia grave. Estudos em animais com timite autoimune experimental indicam que o bloqueio neuromuscular é causado por uma substância humoral liberada do timo em excesso. Estudos da função neuromuscular em animais timectomizados e enxertados com timo indicam que esta substância denominada timina constitui secreção fisiológica normal do timo. Quando ocorre, o bloqueio neuromuscular causado pela timina está associado a uma diminuição da sensibilidade pós-juncional à acetilcolina, como é o bloqueio neuromuscular de ratos com timite autoimune experimental. Estes dados são sustentados por achados similares na miastenia grave humana. A timotoxina, encontrada no extrato do timo, tem seu efeito causador de miosite. É sugerido que a timotoxina possa causar a miopatia, que está consistentemente presente na miastenia grave em adição ao bloqueio neuromuscular.

Características especiais da miastenia grave — Foi verificado que indivíduos com miastenia grave apresentam maior sensibilidade a agentes bloqueadores neuromusculares competitivos e menor sensibilidade a agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes, o que serviu de base para confirmar ou rejeitar o diagnóstico da miastenia grave. A resposta de pacientes miastênicos à administração sistêmica de pequenas doses de músculo-relaxantes é imprevisível; portanto, o seu uso para fins diagnósticos, exige uma série de cuidados que incluem pessoal especializado e todo equipamento necessário para a ressuscitação respiratória e circulatória.

Os testes diagnósticos usados mais comumente consistem na observação da atividade muscular voluntária antes e depois da administração intravenosa de um anticolinesterásico de curta ação, por exemplo o cloreto de edrofônio (Tensilon).

Pode ser utilizado também o teste diagnóstico baseado na administração intravenosa de músculo-relaxantes a uma extremidade com a circulação interrompida. A resposta à estimulação indireta resulta em tão acentuada diminuição das contrações que a simples observação visual será suficiente para confirmar, ou não, o diagnóstico da miastenia grave. O teste é também positivo em pacientes miastênicos, nos quais o teste com edrofônio foi negativo. É igualmente útil na diferenciação entre miastenia grave e fadiga psiquiátrica. Um simples estimulador comumente usado em anestesiologia é suficiente para a realização do teste diagnóstico, não havendo necessidade de equipamento de registro mais sofisticado⁴.

Características especiais da síndrome miastênica — Registros intracelulares da região da placa motora de fibras musculares isoladas mostraram que o potencial em miniatura da placa motora tem uma amplitude normal, indicando que a quantidade de acetilcolina em cada quantum era normal e que a sensibilidade da placa motora também era normal. Entretanto, a amplitude do potencial de placa terminal produzido por estimulação nervosa foi reduzido e a maior parte dos potenciais de placa terminal era pequena demais para dar origem ao potencial de ação da fibra muscular.

A amplitude do potencial de placa motora varia muito durante a estimulação repetitiva do nervo, indicando que o número dos “quanta” de acetilcolina liberados pelo potencial de ação do nervo foi muito reduzido. O conteúdo em “quanta” do potencial de placa terminal aumenta durante a estimulação nervosa repetitiva — com aumento na concentração do íon cálcio externo e com a adição de guanidina — condições que também melhoram a transmissão neuromuscular *in vivo*.

Dados experimentais mostram que o defeito na transmissão neuromuscular na síndrome miastênica é diferente daquele observado na miastenia grave e tem muitas características em comum com o bloqueio neuromuscular produzido por íons magnésio e outros agentes conhecidos por diminuírem o número dos “quanta” de acetilcolina liberados pelos impulsos nervosos⁷.

Venenos ativos na junção neuromuscular — Certos sinais e sintomas são comuns no envenenamento por elapídeos, como as cobras corais americanas, australianas e da Nova Guiné, semelhantes àqueles causados por drogas neuromusculares tipo competitivas no homem e no macaco, tais como: distúrbios visuais caracterizados por embaçamento da visão e diplopia; ptose palpebral bilateral; paralisia de outros músculos faciais e cervicais (a síndrome do pescoço quebrado de Reid), assim como paralisia dos músculos da faringe e da laringe; perda da força muscular com incoordenação no andar e, algumas vezes, impossibilidade no levantar; completa paralisia do aparelho locomotor e da respiração diafragmática nos casos mais severos.

Pacientes picados por *Crotalus durissus terrificus*, a cascável da América do Sul, apresentam em geral sinais e sintomas descritos para a intoxicação elapídica, em particular distúrbios visuais, ptose palpebral bilateral, paralisia de outros músculos da face e do pescoço, dificuldade na deglutição e, em alguns casos, paralisia total. Estes efeitos podem ser atribuídos à ação da crotóxina, inibidora da transmissão neuromuscular. A rigidez dos músculos esqueléticos que ocorre curto tempo depois da picada, referida por alguns pacientes, pode ser devido à ação da crotamina⁹.

RESUMO

Os AA fazem revisão sobre a unidade motora em seu aspecto morfofisiológico, fisiológico e farmacológico como base para o estudo e tratamento da miastenia grave e da síndrome miastênica. Estudos eletromiográficos, farmacológicos e eletrofisiológicos, realizados por diversos autores, determinam características especiais que definem a miastenia grave e a síndrome miastênica. Certos sinais e sintomas, comumente observados em casos de envenenamento por elapídeos, são semelhantes aos causados por drogas bloqueadoras neuromusculares.

SUMMARY

Pharmacology of motor end-plate: aspects related to neurology

In order to understand the treatment of miasthenia gravis and miasthenic syndrome, the morphology, physiology and pharmacology of the motor unit were reviewed. Electromiographic, pharmacologic and electrophysiologic studies accomplished by several authors have special characteristics which define miasthenia gravis and miasthenic syndrome. Certain venoms such as those from *Elapidæ* can produce signals and symptoms resembling those produced by neuromuscular blocking drugs.

REFERÊNCIAS

1. BALLANTYNE, J. P. & HANSEN, S. — Myopathies: the neurogenic hypothesis. *Lancet* 1:1060, 25 May 74.
2. ENCEL, A. G. & SANTA, T. — Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:46, 1971.
3. ENCEL, W. K. & WARMOLTS, J. R. — Myasthenia gravis: a new hypothesis of the pathogenesis and a new form of treatment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:72, 1971.
4. FOLDES, F. F. & GLASER, G. H. — Diagnostic tests in myasthenia gravis: an overview. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:275, 1971.
5. GOLDSTEIN, G. & MANGANARO, A. — Thymin: a thymic polypeptide causing the neuromuscular block of myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:230, 1971.
6. GOB, D. — Spontaneous end plate activity in normal subjects and in patients with myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:248, 1971.
7. LAMBERT, E. H. & ELMQUIST, D. — Quantal components of end plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:199, 1971.
8. ÖZDEMİR, C. & YOUNG, R. R. — Electrical testing in myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 183:278, 1971.
9. VITAL BRASIL, O. — Venoms: their inhibitory action on neuromuscular transmission. In Cheymol, J. ed. — *Neuromuscular Blocking and Stimulating Agents*. Pergamon Press, Oxford & New York, 1972. p. 145-167.
10. VITAL BRASIL, O. — Farmacologia da junção neuromuscular. In Corbert, C. E., ed. — *Farmacodinâmica*, 4.ª ed. Artes Médicas, São Paulo, 1973, p. 105-126.

Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo — Departamento de Farmacologia — Cidade Universitária — São Paulo, SP — Brasil.