

Relaxantes Neuromusculares e Patologias Neuromusculares

J. L. Gomes do Amaral, TSA¹

Gomes do Amaral J L – Neuromuscular relaxants and neuromuscular pathologies.

Some neuromuscular diseases are associated with abnormal responses to neuromuscular blocking agents. Resistance, prolonged recovery, muscle rigidity, hyperkalemia and cardiac arrest have been described.

The author briefly discusses the major clinical features of these disorders and mechanisms possibly involved in the effect of muscle relaxants.

Key Words: NEUROMUSCULAR RELAXANTS; PATHOLOGY

Na análise dos problemas clínicos pertinentes a cada doença será utilizada adaptação da sistemática adotada por Azar¹, que classifica as disfunções neuromusculares conforme a topografia da lesão:

1. Intracraniana
 - a. Hemiplegia
 - b. Doença de Parkinson
 - c. Esclerose múltipla
 - d. Lesões intracranianas difusas
 - e. Tétano
2. Medular
 - a. Paraplegia ou tetraplegia
 - b. Esclerose lateral amiotrófica
 - c. Poliomielite
3. Nervos Periféricos
 - a. Neuropatia periférica
 - b. Denervação muscular
4. Placa mioneural
 - a. Miastenia gravis
 - b. Síndrome miastênica
5. Muscular
 - a. Distrofia muscular
 - b. Paralisia familiar periódica
 - c. Hipertermia maligna
 - d. Rabdomiólise

1a. Hemiplegia

Tem sido observada resistência a ação dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes (BNM-ND) na área afetada. Não há proporcionalidade entre a gravidade do acidente vascular cerebral e o grau desta resistência^{2,3}.

Foi registrada hiperpotassemia pós-succinilcolina, quando a injeção deste agente foi realizada entre uma semana e seis meses decorridos da instalação da doença. Apesar disso, recomenda-se evitar succinilcolina nos pacientes hemiplégicos, não importando qual seja o intervalo entre a hemiplegia e a anestesia¹.

1b. Doença de Parkinson

Doença extrapiramidal caracterizada por degeneração nigro-striatal, manifestando-se com acinesia, rigidez e tremor. Não há evidências de que a ação dos bloqueadores neuromusculares seja afetada por esta doença.

1c. Esclerose múltipla

A fraqueza muscular, os distúrbios visuais e as parestesias são os comensais usuais desta doença desmielinizante do sistema nervoso central. Aqui também não parecem modificados os efeitos dos BNM.

1d. Lesões intracranianas difusas

Neste grupo estão reunidas afecções de natureza diversa: lesões traumáticas, encefalite, aneurismas rotos etc. Embora a atividade dos BNM-ND não esteja alterada, têm sido descritos episódios de parada cardíaca pós-succinilcolina em casos de lesões cerebrais difusas sem sinais neurológicos focais ou paralisia muscular⁴.

¹ Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da Escola Paulista de Medicina

Correspondência para José Luiz Gomes do Amaral
Rua Araguari, 552
04514 - São Paulo, SP

Recebido em 1 de setembro de 1987
Aceito para publicação em 14 de novembro de 1987
© 1988, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

1e. Tétano

O tétano é uma doença do sistema nervoso caracterizada por aumento da atividade dos neurônios motores, causada pela exotoxina (tetanospasmina) do *Clostridium tetani*. A exotoxina é captada pelas terminações nervosas periféricas e se difunde no neurônio, atravessa a fenda sináptica e alcança os terminais pré-sinápticos dos interneurônios inibitórios. Ligando-se a substâncias locais (gangliosídeos), a tetanospasmina impede a liberação de transmissores inibitórios dos neurônios alfa e gama, leva ao aumento do tônus muscular, perda da coordenação motora e contratura simultânea de grupos agonistas e antagonistas, o que vem a constituir os espasmos tetânicos⁵.

Os bloqueadores neuromusculares são comumente empregados nestes pacientes no controle dos espasmos musculares durante a ventilação artificial, ou como parte da anestesia do debridamento cirúrgico das lesões iniciantes. Esta enfermidade não modifica a resposta aos BNM-ND. A injeção de succinilcolina, pelo contrário, poderá ser acompanhada de hiperpotassemia e parada cardíaca⁶.

2a. Paraplegia e tetraplegia

Alterações no metabolismo eletrolítico, sobretudo em relação ao cálcio e ao potássio, são comuns no trauma raquimedular. Receptores extrajuncionais desenvolvidos nesta situação tornam a membrana celular excepcionalmente sensível a despolarização.

Estes estados são acompanhados de aumento da sensibilidade à ação dos BNM-ND e de resposta hiperpotassêmica à succinilcolina. O risco de reação anormal aos agentes despolarizantes é significativo, tanto na fase aguda, como na fase crônica da lesão⁷.

2b. Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica é uma doença degenerativa do gânglio motor no corno anterior da medula e dos tratos piramidais. Manifesta-se por atrofia e fraqueza nas mãos e braços e atrofia e espasticidade nas pernas. A eletromiografia observa-se diminuição do número de unidades motoras e aumento do potencial muscular individual. Além disso, existe fraqueza muscular progressiva. Com o exercício, fadiga pós-tetânica, resposta aumentada a d-tubocurarina e melhora clínica com anticolinesterásicos. Sugere-se que, nesta enfermidade, haja redução da produção de colinacetiltransferase no corno anterior da medula

e, conseqüentemente, diminuição da síntese de acetilcolina na terminação nervosa¹.

Na esclerose lateral, verifica-se acentuação dos efeitos dos BNM-ND nas áreas afetadas¹.

Ainda que não tenham sido descritas complicações associadas ao uso de succinilcolina, parece lícito supor que, em função da atrofia muscular, estes pacientes possam eventualmente apresentar uma resposta hiperpotassêmica.

2c. Poliomielite

Na poliomielite, a infecção viral do gânglio motor no corno anterior da medula determina paralisia flácida das áreas associadas. As alterações da transmissão neuromuscular encontradas na poliomielite são semelhantes daquelas descritas na esclerose lateral. Com relação ao emprego de BNM, são aqui também pertinentes as mesmas considerações feitas para a tetraplegia ou a esclerose lateral amiotrófica.

3a. Neuropatia periférica

SÃO diversas as condições clínicas associadas a neuropatia periférica: o diabetes mellitus, a insuficiência vascular, as metastases, as facomatoses, o alcoolismo, as deficiências vitamínicas, o envenenamento por metais pesados, entre outras.

Na neuropatia periférica observa-se perda sensitiva, parestesias, fraqueza muscular e atrofia. Embora o padrão eletromiográfico lembre a miastenia, não há resposta à administração de anticolinesterásicos¹.

A resposta aos BNM é normal, exceto na neurofibromatose. Em alguns casos desta doença, têm sido observadas respostas anormais à succinilcolina (resistência e também sensibilidade exagerada) e aumento da atividade dos BNM-ND⁸.

3b. Denervação muscular

A denervação e consequência da lesão traumática do nervo periférico, culminando com atrofia muscular.

A denervação não afeta a resposta aos agentes não despolarizantes¹. A administração de succinilcolina, todavia, podem suceder-se contratura muscular acentuada e hiperpotassemia. A hiperpotassemia pós-succinilcolina tem sido registrada a partir de 22 até 192 dias da denervação. O tratamento prévio com um não despolarizante atenua (ainda que não previna completamente) esta resposta anormal¹.

4a. Miastenia gravis

A miastenia gravis é uma doença de etiologia

desconhecida, associada à presença, na circulação de anticorpos anti-receptor colinérgico. Ela se manifesta por fraqueza e fadiga musculares, particularmente afetando os músculos oculares e cranianos (ptose palpebral, diplopia, disfonia, disfagia). A evolução clínica é sujeita a flutuações freqüentes, observando-se consistente resposta a medicação anticolinesterásica. Ocasionalmente pode haver grave comprometimento dos músculos respiratórios e insuficiência ventilatória.

A miastenia é três vezes mais comum em mulheres, atingindo freqüentemente estas pacientes entre a 3ª e 4ª décadas da vida. Em cerca de 5% dos casos a miastenia é precedida ou acompanhada de tireotoxicose¹⁰.

Nos pacientes miastênicos isentos de neoplasia tímica, a timectomia tem-se acompanhada de 85% de melhora ou remissão das manifestações clínicas¹⁰.

Este recurso terapêutico é largamente empregado e constitui a principal razão da administração de anestesia a pacientes miastênicos.

Em função da disfunção neuromuscular induzida pela doença raramente os bloqueadores neuromusculares vêm a ser necessários. Observa-se na miastenia acentuação dos efeitos dos agentes não despolarizantes e resistência e aparecimento precoce de bloqueio fase 2 após a administração de succinilcolina¹⁰.

Em pequenas doses, o pancurônio tem sido utilizado, sem complicações, em miastenia gravis. Nestes pacientes, cerca de 90% de inibição da contração muscular pode ser conseguida com 0,005 mg.kg⁻¹ de pancurônio¹².

4b. Síndrome miastênica

Esta síndrome, que em muitos aspectos se assemelha à miastenia gravis, usualmente se apresenta na evolução tardia de doenças neoplásicas. No carcinoma "oat cell" brônquico esta manifestação tem sido vista em até 1% dos casos¹³.

Estudos com microeletrodos demonstraram que, nestes pacientes, a disfunção reside no bloqueio da liberação de acetilcolina nas terminações nervosas. Sugere-se que a atividade de anticorpos contra componentes destas terminações nervosas esteja envolvida no processo¹⁴.

Na síndrome miastênica, a resposta aos agentes não despolarizantes e despolarizantes é acentuada em intensidade e duração^{15,16}.

5a. Distrofia muscular

Tomando por base suas características genéti-

cas e clínicas, as distrofias musculares podem ser classificadas em distrofia de Duchenne, Distrofia fâscio-escápulo-umeral, distrofia da cintura pélvica e distrofia miotônica¹⁷.

Miocardiopatia (Duchenne), disritmias cardíacas, catarata e atrofia testicular (miotonia) acompanham a distrofia muscular. Todas estas doenças, e particularmente a distrofia de Duchenne, podem estar associada a níveis plasmáticos elevados de enzimas musculares¹⁷. A distrofia muscular parece não afetar a intensidade do bloqueio induzido por agentes não despolarizantes. Brown & Charlton² encontraram prolongamento da ação dos BNM-ND.

A injeção de succinilcolina, pelo contrário, tem sido associada a parada cardíaca (provavelmente induzida por hiperpotassemia), a elevações nos níveis plasmáticos de CPK e a outras enzimas intracelulares¹. A succinilcolina deve ser evitada nestes pacientes. Os efeitos da administração de succinilcolina ao paciente miotônico são imprevisíveis: tanto resposta normal como contração miotônica generalizada são encontradas¹. Destarte, nestes casos, é conveniente evitar agentes despolarizantes.

5b. Paralisia familiar periódica

Em sua forma menos rara, esta doença se apresenta como crises de fraqueza sucedendo refeições copiosas e ricas em hidrocarbonetos. Acredita-se que a insulina liberada promova a entrada do potássio para o compartimento intracelular. A hiperpolarização da membrana dificultaria a condução neuromuscular¹⁸. Durante as crises, os pacientes podem mostrar sensibilidade exagerada aos BNM-NDI¹¹.

Outra forma da doença associa-se à perda de potássio a partir do compartimento intracelular. Ela ocorre na adolescência e se manifesta por câibras. Nestes casos pode haver resistência aos agentes não despolarizantes¹¹.

5c. Hipertermia maligna

Na hipertermia maligna observa-se rigidez muscular, rápida elevação da temperatura, acidose láctica, hiperpotassemia e mioglobínúria subsequentes à administração de agentes desencadeantes, notadamente a succinilcolina e o halotano. As manifestações desta doença associam-se à atividade enzimática aumentada no retículo sarcoplasmático, acompanhando-se de elevada mortalidade.

Em alguns casos é possível demonstrar o substrato genético desta entidade clínica: deficiência de fosforilase, fosfofrutokinase, carnitina-pal-

mitoil-transferase, fosfogliceratokinase, fosfogliceratomutase ou de lactatodesidrogenase¹⁹.

5d. Rabdomiólise

Nesta condição (também denominada mioglobi-

núria esporádica), observa-se mioglobinúria após exercício muscular intenso (corridas, marchas forçadas etc.).

A succinilcolina, nestes pacientes susceptíveis, também pode desencadear a síndrome¹⁹.

Gomes do Amaral J L – Relaxantes neuromusculares e patologias neuromusculares.

Gomes do Amaral J L – Relajantes neuromusculares y patologías neuromusculares.

Algumas doenças neuromusculares modificam sensivelmente a resposta am relaxantes musculares. Nestas afecções, podem ser encontradas resistência ou sensibilidade exagerada a estas drogas. Em algumas delas, complicações graves, como a rigidez muscular, a hiperpotassemia e a parada cardíaca, também sido descritas.

Algunas enfermedades neuromusculares modifican sensiblemente la respuesta a los relajantes musculares. En estas afecciones pueden ser encontradas resistencia o sensibilidad exagerada a estas drogas. En alguna de ellas, graves complicaciones como la rigidez muscular, la hiperpotasemia y la parada cardíaca, han sido descritas.

O autor discute alguns aspectos da natureza destas doenças neuromusculares e a fisiopatologia dos efeitos anormais dos bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não despolarizantes nestas enfermidades.

El autor discute algunos aspectos de la naturaleza de estas enfermedades neuromusculares y la fisiopatología de los efectos anormales de los bloqueadores neuromusculares despolarizantes y no despolarizantes en estas dolencias.

Unitermos: RELAXANTES NEUROMUSCULARES; PATOLOGIAS

REFERÊNCIAS

1. Azar I I – The response of patients with neuromuscular disorders to muscle relaxants. *Anesthesiology*, 1984; 61: 173-187.
2. Brown J C & Charlton J E - Study of sensitivity to curare in certain neurological disorders using a regional technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1975; 38: 34-45.
3. Grahan G H - Monitoring neuromuscular block may be unreliable in patients with upper motor neurone lesions. *Anesthesiology*, 1980; 52: 74-75.
4. Smith R B & Grenvik A – Cardiac arrest following succinylcholine in patients with central nervous system injuries. *Anesthesiology*, 1970; 33: 558-560.
5. Kerr J H – Tetanus. In Wyngaarden J B & SMith L H Jr. *The Cecil Textbook of Medicine*, 17thed. Philadelphia, W .B. Saunders Co., 1985; Ch. 280, pp. 1579-82.
6. Roth F & Wuthrich H – The clinical importance of hyperkalemia following suxamethonium administration. *Br J Anaesth*, 1969; 41: 311-316.
7. Gronert G A & Theye R A – Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology*, 1975; 43: 89-99.
8. Baraka A – Myasthenic response to muscle relaxants in Von Recklinhausen's disease. *Br J Anaesth*, 1974; 46: 701-703.
9. Tobey R E, Jacobsen P M, Kahle C T, Clubb R J, Dean M A – The serum potassium response to muscle relaxants in neural injury. *Anesthesiology*, 1972; 37: 332-337.
10. Rowland L P - Myasthenia Gravis. *Diseases of muscle of neuromuscular junction - Sporadic disorders*. In Wyngaarden J B & Smith L H Jr. *The Cecil Textbook of Medicine*. 17thed. Philadelphia, W .B. Saunders Co. 1985; Ch. 539, pp. 2211-15.
11. Feldman S – Muscle relaxants in pathologic states. In Feldman S. *Muscle relaxants*. 2nded. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1979; Ch. 10, pp. 108-26.
12. Brown J C & Charlton J E – A study of sensitivity to curare in myasthenic disorders using regional technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1975; 38: 27-33.
13. Eaton L M & Lambert E H – Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit. Observations in myasthenic syndrome associated with malignant tumours. *JAMA*, 1957; 163: 1117.
14. Rowland L. P – Eaton lambert syndrome. In Wyngaarden JB & Smith L H Jr. *The Cecil Textbook of Medicine*. *Diseases of muscle and neuromuscular junction — Sporadic disorders*. 17thed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1985; Ch. 539, p. 2215.
15. Miller R D & Savarese J J – Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller R R. *Anesthesia*. 2nded. New York, Churchill-Livingstone, 1986; Ch. 27, pp. 889-943.
16. Wise R P & MacDermot V – A myasthenic syndrome associated with bronchial carcinoma, *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1962; 25: 31-39.
17. Rowland L P – Muscles dystrophies. *Diseases of muscle and neuromuscular junction – inherited diseases*. In Wyngaarden J B & Smith L H Jr. *The cecil textbook of medicine*. 17thed. Philadelphia. W .B. Saunders Co., 1985; Ch. 538, p. 2201-4.
18. Van't Hoff W – Familial myotonic periodic paralysis. *Q J Med*, 1962; 31: 385-402.
19. Rowland L P – Sporadic myoglobinuria. *Diseases of muscle and neuromuscular junction – Sporadic disorders*. In Wyngaarden J B & Smith L H Jr. *The cecil textbook of medicine*. 17thed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1985; Ch. 539, p. 2210-11.