

1439

COLINESTERASES

DR. REYNALDO PASCHOAL RUSSO, E.A. (*)

AP1813

A utilização de drogas de ações colinérgicas, bem como as intoxicações agudas ou crônicas decorrentes do emprego dos organo-fosforados, justifica uma revisão atualizada sobre as principais características das Colinesterases, assim como do mecanismo de ação e das ações farmacológicas das drogas inibidoras destas enzimas, visando o diagnóstico e terapia das alterações decorrentes.

A acetilcolina (ACO) é um agente neurohumoral, e como tal, depois de exercer sua ação nas transmissões colinérgicas (gânglios do sistema nervoso autônomo, fibras pós ganglionares do parasimpático, junção neuro-muscular e sinapses do sistema nervoso central), deve ser inativada dentro de tempos extremamente curtos, variáveis entre 1 segundo e 1 microsegundo.

Os tecidos e os fluídos orgânicos contém enzimas denominados colinesterases, que catalizam a hidrólise dos estéres da colina, resultando em colina e ácido acético de acordo com a equação: éster da colina + colinesterase + H₂O → colina + ácido acético + colinesterase.

A existência da colinesterase no soro humano foi demonstrada por Valquist em 1935. Allen em 1940 demonstrou a existência de outra colinesterase nas hemáceas, diferente daquela do soro. Existem, portanto, dois tipos de colinesterases, cada uma com um comportamento distinto (Tab. 1).

A acetilcolinesterase (ACOE) tem um ótimo de concentração do substrato, após o que se aumentarmos a sua concentração, a velocidade de hidrólise diminui. A pseudocolinesterase (PSDCOE) não tem esse ótimo de substrato; a

(*) Chefe da Clínica de Anestesia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo e do Hospital Nossa Senhora do Carmo.

TABELA I

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS DUAS COLINESTERASES

Colinesterase hemática	Colinesterase plasmática
Colinesterase verdadeira	Colinesterase do soro; pseudocolinesterase
Colinesterase Tipo C	Colinesterase Tipo S
Acetilcolinesterase	Butirocolinesterase
Colinesterase específica	Colinesterase não específica
Ocorrência: hemácias, nervos, cérebro, músculos	Ocorrência: soro, tecido glial e fígado
Hidrolisa a ACO	Hidrolisa os estéres da colina
A velocidade de hidrólise diminui com o aumento da cadeia acíclica	A velocidade de hidrólise aumenta com o aumento da cadeia acíclica
Responsável pela hidrólise da ACO liberada nos processos de transmissão neuro-humoral	Papel fisiológico discutido
Hidrolisa a ACO em maior velocidade que outros estéres	Hidrolisa a butirilcolina em velocidade máxima
Não hidrolisa a benzilcolina	Hidrolisa e benzilcolina
Hidrolisa a acetil B metilcolina	Não hidrolisa a acetil B metilcolina
Inibida seletivamente por baixas concentrações de bases nitrogenadas quaternárias	Muito mais sensível à inibição pelos organofosforados que a acetilcolinesterase

hidrólise aumenta indefinidamente se aumentarmos o substrato (fig. 1).

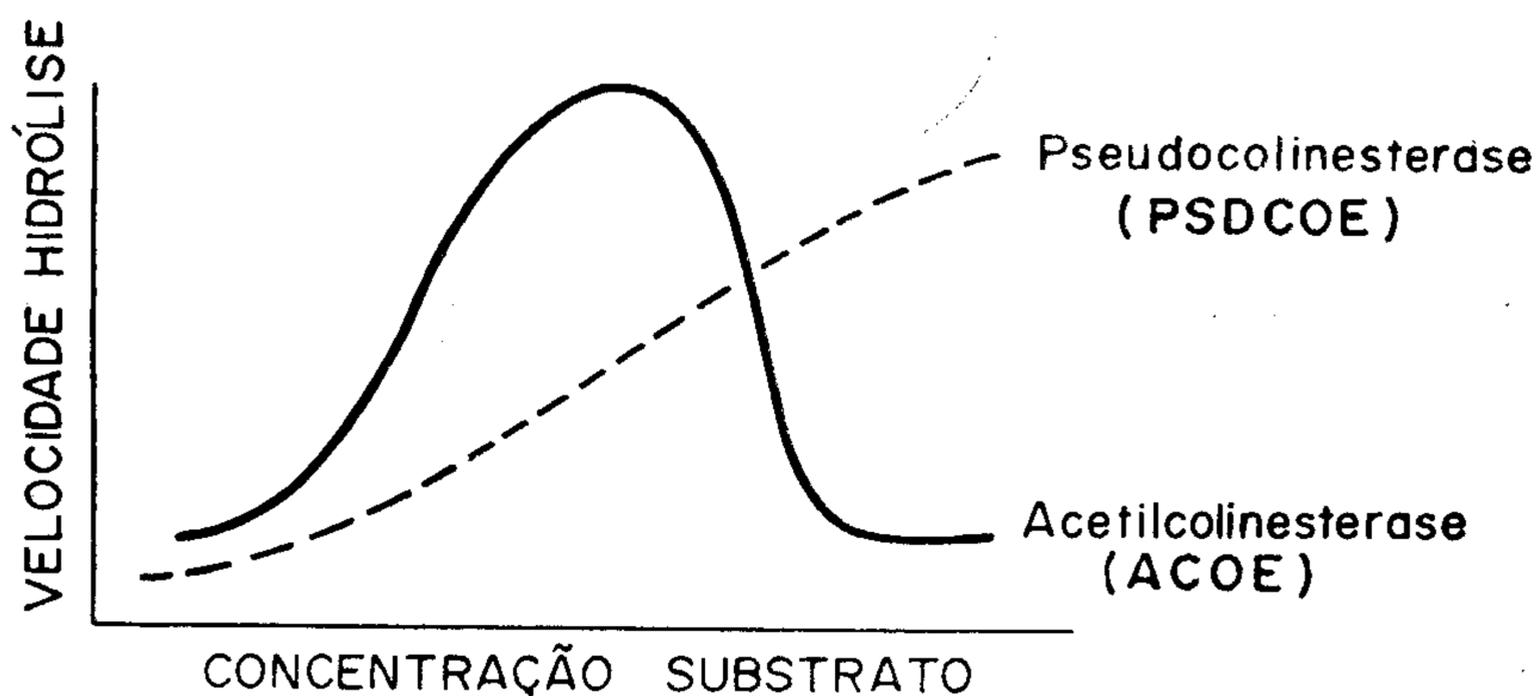


FIGURA 1

Velocidades de hidrólise da ACOE e PSDCOE, frente à concentrações crescentes de substrato.

A explicação da inibição da ação da ACOE por elevadas concentrações de substrato (ACO) foi dada por Haldane em 1930. Este autor postulou que uma molécula do substrato

deve fixar-se a dois pontos da enzima antes que a reação ocorra (Fig. 2).

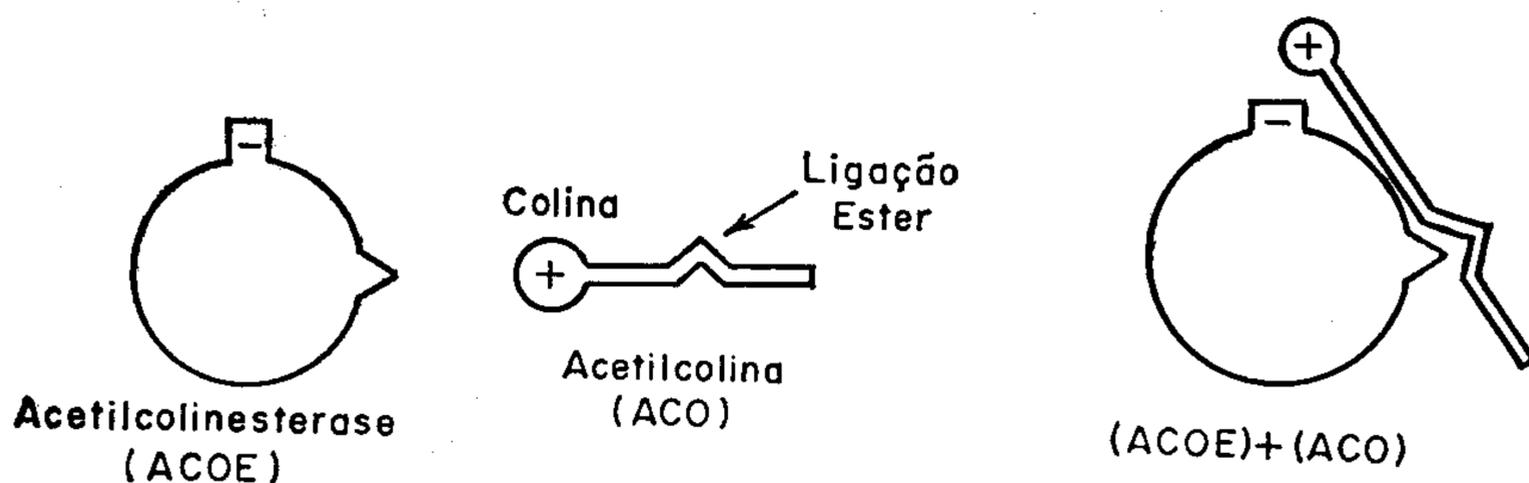


FIGURA 2

Postulado de Haldane. A fixação da molécula de acetilcolina deve ser feita em dois pontos da molécula de ACOE, para que ocorra reação.

Havendo numerosas moléculas de substrato (ACO) a enzima combina-se com duas moléculas do substrato, cada uma se ligando por um ponto à enzima, de tal forma que não se processa a atividade enzimática (Fig. 3).

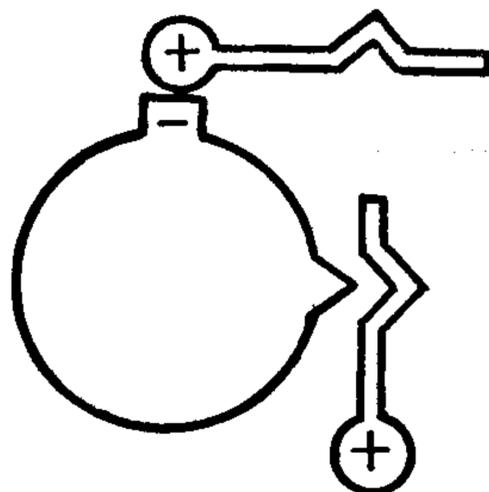


FIGURA 3

Quando há excesso de substrato (ACO) a fixação se faz em um ponto apenas, diminuindo a velocidade de hidrólise.

Ambas as colinesterases hidrolizam a acetilcolina mas a ACOE fá-lo muitíssimo mais rapidamente que a PSDCOE. Os efeitos das chamadas drogas anticolinesterásicas fazem-se sentir sobre a ACOE; ocorre então uma inibição dela e conseqüente acúmulo de ACO. A inibição da PSDCOE não provoca alterações funcionais de acordo com Goodman e Gilman.

ACETILCOLINESTERASE

É a enzima que hidrolisa a ACO liberada nos processos de transmissão neuro-humoral (Fig. 4).

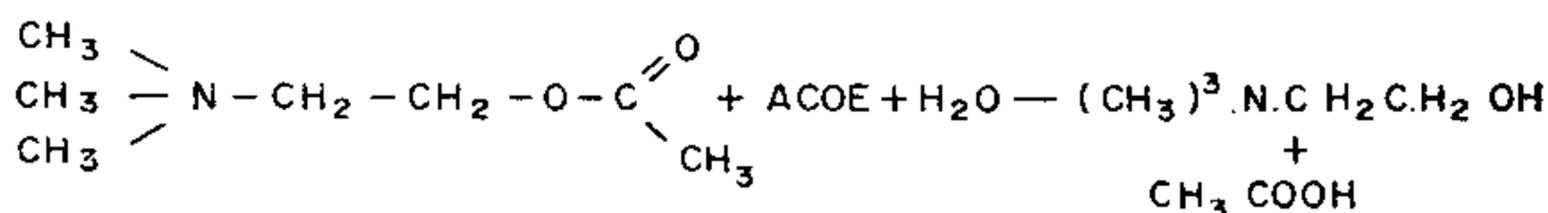


FIGURA 4

Desdobramento da ACO em colina e ácido acético.

Os métodos de estudo altamente sofisticados como a análise microgasométrica de Giacobini e a técnica histoquímica microscópica de Koelle permitiram um estudo bastante preciso, não só da localização como também das concentrações da ACOE em diferentes tecidos. Em razão desses estudos, sabe-se hoje que, os neurônios que dão origem a fibras pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo e fibras motoras somáticas, têm altas concentrações de ACOE em toda a sua extensão: corpo celular, axônio e dentritos. As concentrações de ACOE são menores nas fibras pós ganglionares do simpático e nas fibras aferentes simpáticas.

Existe uma correlação no sistema nervoso central entre quantidades de ACO, ACOE e colinacetilase, exceção feita no cerebelo. As maiores concentrações de ACOE estão localizadas no putamen e núcleo caudado.

Nas placas dos músculos esqueléticos, a ACOE se localiza na superfície e dobras da membrana pós-juncional em posição estratégica, portanto, para hidrolisar a ACO liberada após o impulso nervoso.

Nos gânglios do sistema nervoso autônomo a ACOE se distribui em duas porções: uma ativa na superfície das células, responsável pela hidrólise imediata na ACO, e outra no interior da célula, localizada no retículo endoplasmático constituindo porção de reserva.

A ACOE, existe nos protozoários, invertebrados e vertebrados; os órgãos elétricos de certos peixes e enguias e o veneno da naja contém ACOE em elevadíssimas quantidades.

Nas hemáceas a ACOE localiza-se no estroma celular.

DROGAS ANTICOLINESTERÁSICAS: (AntiCOE)

Denominam-se assim, aquelas drogas que inibem a ação ou inativam a enzima, ocasionando um acúmulo de ACO, cujos efeitos são equivalentes à uma estimulação continuada das fibras colinérgicas. O estudo desses agentes tem uma grande aplicação prática, uma vez que nós os utilizamos diariamente, na reversão do bloqueio provocado pelos relaxantes musculares adespolarizantes.

Da mesma forma, grande número de inseticidas, largamente empregados na agricultura, são drogas pertencentes a este grupo, e com o uso cada vez mais difundido desses inseticidas, tornam-se mais freqüentes os casos de intoxicações por esses agentes. Os assim chamados gases de guerra "modernos", ou "gases de nervos", nada mais são que inibidores potentes e de ação prolongada da ACOE.

As drogas antiCOE denominam-se também drogas inibidoras da ACOE e são divididas em duas categorias:

Inibidores reversíveis

Inibidores irreversíveis ou organofosforados

A inibição é denominada reversível, quando a atividade da ACOE se recupera depois de removido o inibidor. A antigamente denominada inibição irreversível, é hoje chamada mais adequadamente inibição por organofosforados, porque sabe-se que há recuperação da atividade da ACOE, após o emprego de alguns desses agentes.

Antes de 1930, o único inibidor reversível da ACOE conhecido era a fisostigmina (eserina); a farmacologia dos organofosforados foi muito estudada durante a guerra de 1939/1945, pelo possível emprego bélico que poderiam ter; posteriormente à guerra foram aplicados como inseticidas.

Inibidores Reversíveis — A fisostigmina (eserina) é um alcalóide isolado da fava de calabar e foi usada deste 1877 no tratamento do glaucoma, tendo sido sintetizado em 1935 por Julian e col.

A neostigmina foi sintetizada em 1931 por Reinert. Posteriormente, foram desenvolvidos outros inibidores reversíveis da ACOE: a piridostigmina, o ambenônio e um de estrutura muito simples, o edrofônio (Fig. 5).

Há outros inibidores da ACOE: a própria ACO, o azul de metileno, procaína, nicotina, morfina, codeína, quinina, cafeína, uréa, sulfa, clorofórmio, paraldeído, Vit. K, bufotoxina e hexafluorênio.

Sem dúvida, entre os inibidores reversíveis, aquele mais conhecido nosso é a neostigmina, cujo metil-sulfato é a prostigmina usada principalmente para reversão do bloqueio neuro-muscular por uso de relaxantes musculares adespolarizantes.

É questão pertinente ao assunto, lembrar que até os estudos de Morton em 1958, para se proceder à descurarização do paciente, era obrigatório injetar-se atropina em primeiro lugar, esperar a taquicardia ou um tempo de 2 minutos para em seguida ser administrada a prostigmina. Tal proce-

dimento estava baseado nos trabalhos de Bain e col., que condenavam a administração simultânea das duas drogas, considerando-se perigoso esse procedimento, em consequência da somatória de duas ações bradicardizantes, aquela inicial da atropina e a da prostigmina. Morton, após observar

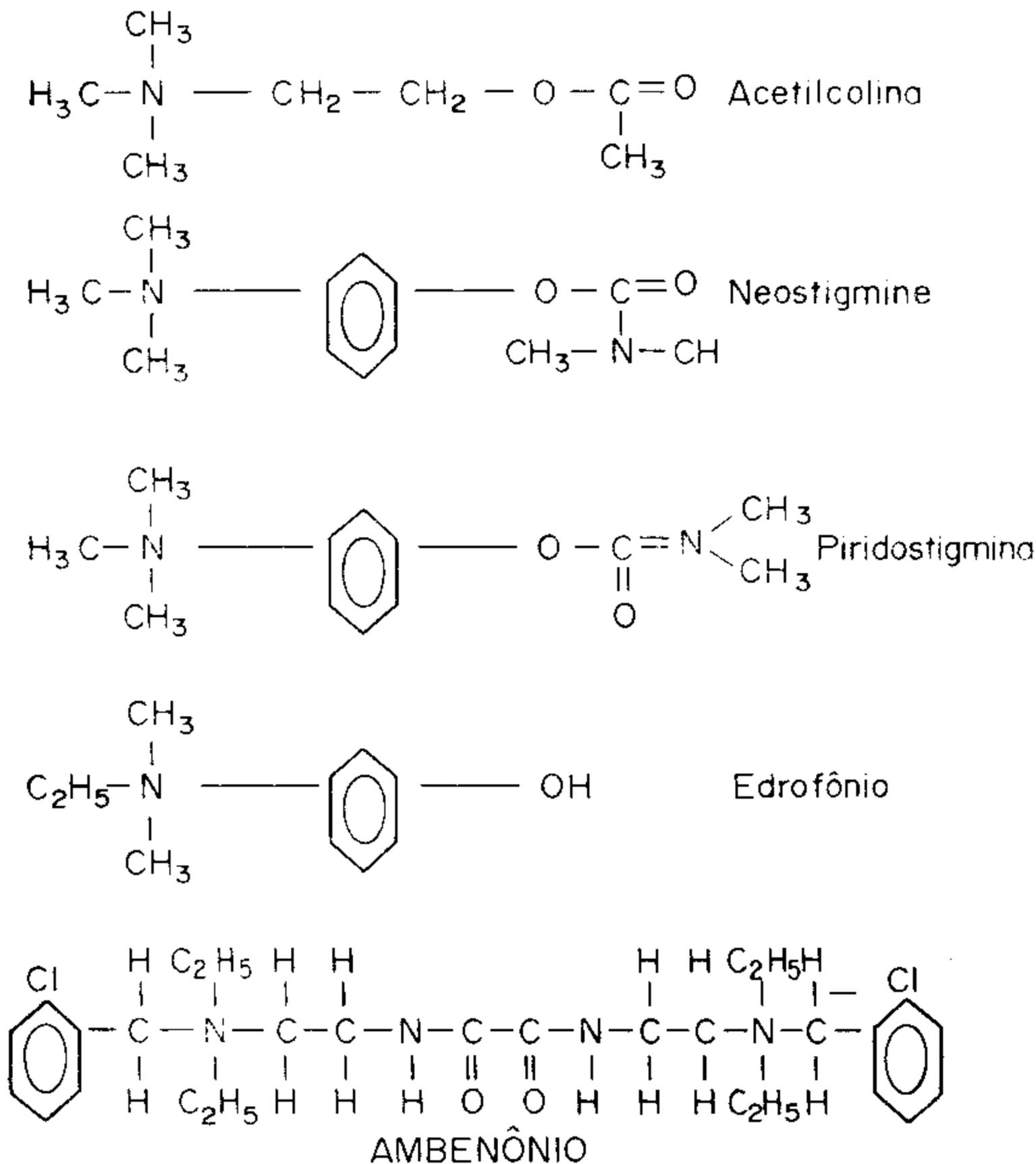


FIGURA 5

Estrutura química de alguns inibidores reversíveis da ACOE.

que a atropina I.V., não provocava bradicardia inicial, mostrou que na injeção das duas drogas associadas à ação da atropina precede a ação da prostigmina sobre a fibra cardíaca. Assim, de acordo com o autor, pode-se, para uso clínico, associar as duas drogas, na proporção de 1 mg, de atropina e 2,5 mg de prostigmina, exceto quando há bradicardia pré-

via. A administração conjunta é sempre feita lentamente, em cerca de 5 minutos.

Todos os pacientes que recebem drogas adespolarizantes necessitam de drogas para reverter o bloqueio? O conhecimento da farmacologia do relaxante, associado à observação clínica e as mensurações que sejam efetuadas (ventilometria), determinam a necessidade do emprego. Admite-se que a dose máxima de atropina utilizável seja de 2 mg e de 5 mg a da neostigmina.

A ação da neostigmina inicia-se 2 minutos após a administração I.V. e o efeito neuromuscular máximo é alcançado 20 minutos depois, durando mais de 60 minutos.

O edrofônio também é um composto de amônio quaternário, com ação antiCOE, com ação despolarizante direta sobre placa motora. Sua atividade é, em média, 1/10 daquela da neostigmina. Em razão de sua ação fugaz, é empregado com finalidade diagnóstica. Após injeção I.V. de 10 mg da droga num paciente sob ação de relaxante adespolarizante, dentro de 30 a 45 segundos ocorre melhora da força muscular, revertendo novamente ao estado de paralisia 2 a 3 minutos depois.

Assim, é uma droga útil para diferenciar entre uma crise colinérgica da miastenia e um ataque de miastenia: num paciente em apnéia após uso prolongado do relaxante muscular despolarizante permite conhecer se há ou não bloqueio duplo.

A piridostigmina cuja estrutura é muito semelhante a da neostigmina, tem ações menos intensas sobre miocárdio e intestino. Em clínica é usada para tratamento da miastenia grave.

Inibidores Organo-Fosforados (I.O.F.) — É interessante notar que o primeiro organofosforado (O.F.) foi sintetizado por Clermont em 1854, o tetraetilpirofosfato. Como curiosidade conta-se que esse autor sobreviveu, após pingar duas gotas do composto em sua língua para saber do gosto da droga.

Os compostos O.F., foram estudados em 1938, por Schader na Alemanha, como inseticida. Verificada a alta toxicidade e o seu potencial como arma de guerra, os estudos foram aprofundados pelo mesmo autor e por Saunders na Inglaterra. As pesquisas dos aliados conduziram ao diisopropil fluorosfosfato (D.F.P.) que foi sintetizado por Saunders em 1946. Hoje é superior a quarenta ou 50.000 o número de compostos O.F. sintetizados, cerca de 40 comercializados como inseticidas e alguns armazenados como arma de guerra, como sarin, soman, e o tabum.

Os O.F., conduzem à inativação ou à inibição prolongada da ACOE, nos locais de transmissão colinérgicas, com conseqüente acúmulo de ACO liberada pelos impulsos colinérgicos. São compostos de estruturas simples e obedecem à fórmula geral (Fig. 6).

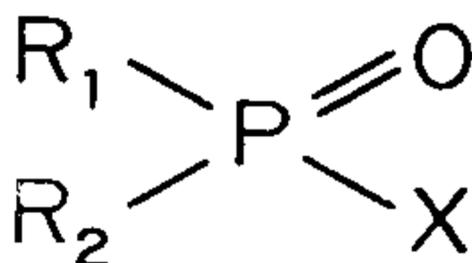


FIGURA 6

Fórmula geral dos inibidores Organo-fosforados da ACOE.

onde R1 e R2 são radicais orgânicos, e o composto X pode ser:

- a — Alogeno, tiocianato ou cianeto (D.F.P.), Tabum, Soman e Sarin).
- b — Alkila (Paraoxom)
- c — Tiol e compostos tiofosforados (Paration e Malation).
- d — Pirofosfato (Tetraetilpirofosfato, octametilpirofosforamida).
- e — Compostos de N quartenário (Ecotiofato, Fosfoline)

Os compostos O.F. menos voláteis são empregados como inseticida na agricultura, sobre forma de pó. São todos lipossolúveis exceto o ecotiofato que é utilizado no tratamento de glaucoma. São absorvidos por todas as vias (pele mucosa, árvores respiratória e tracto gastrointestinal e quase totalmente excretados pela urina. Durante o intervalo de tempo absorção-excreção, ligam-se à proteínas orgânicas determinando sintomatologia clínica.

Os compostos O.F. são hidrolizados no organismo por um grupo de enzimas conhecidas como fosforilfosfatases, que agem rompendo a ligação entre o P e o radical X e não são inibidas pelo composto O.F.; não ocorre inibição porque a enzima fosforilada reage rapidamente com a água, refazendo a enzima que fica livre; este fato contrasta com a grande estabilidade da enzima fosforilada no caso da ACO.

Os compostos O.F. são hidrolizados no organismo por um grupo de enzimas conhecidas como fosforilfosfatases, que agem rompendo a ligação entre o P e o radical X e não são inibidas pelo composto O.F.; não ocorre inibição porque o enzima fosforilada reage rapidamente com a água, refazendo a enzima que fica livre; este fato contrasta com a grande estabilidade da enzima fosforilada no caso da ACO.

Sabe-se que certos insetos desenvolvem resistência a ação de certos inseticidas em razão de um desenvolvimento adaptativo da ACOE.

A administração simultânea de dois O.F. provoca potencialização dos efeitos.

Os O.F., possuem, potencialmente, os seguintes efeitos:

- a — uma ação colinomimética do tipo muscarínico no órgão efetor autônomo;
- b — uma estimulação seguida de depressão e paralisia (ação nicotínica) nos gânglios autônomos e músculos esqueléticos;
- c — estimulação e depressão subsequente, nos locais colinoceptivos do sistema nervoso central.

Mecanismo de ação das drogas antiCOE — O estudo em base moleculares dessas drogas, levou não só ao desenvolvimento de novos compostos, como também ao desenvolvimento de compostos úteis capazes de reverter a ação dos compostos organofosforados.

Sabe-se que a ACOE é uma proteína de peso molecular de 80.000, e que sua superfície ativa é composta de duas porções: uma aniônica e uma esterásica, cuja constituição, em esquema, como se vê na fig. 7:

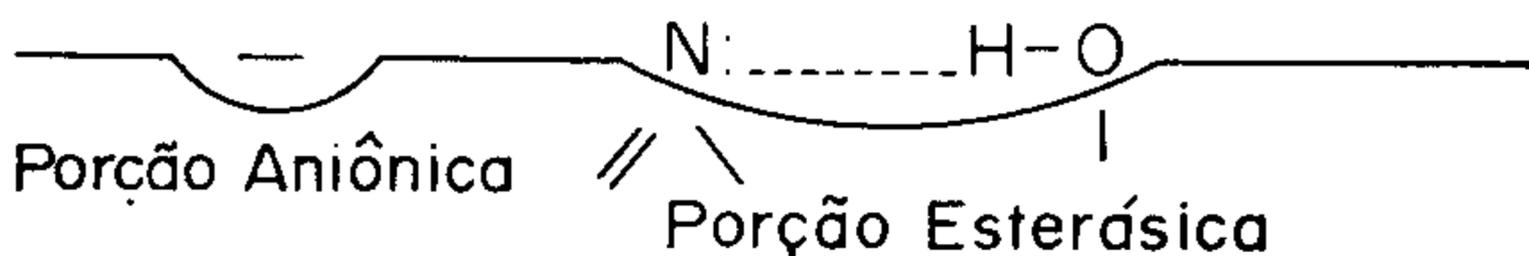


FIGURA 7

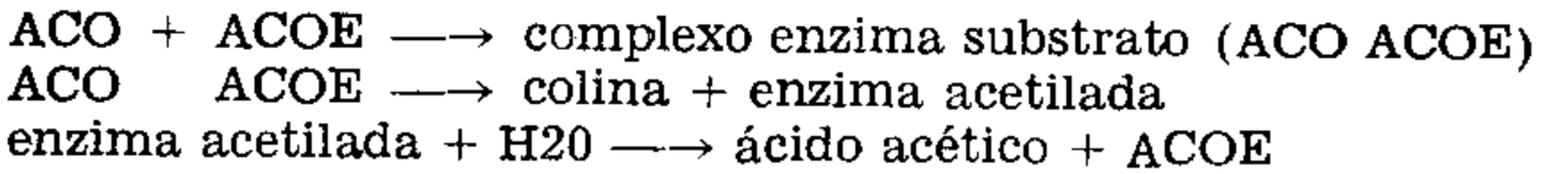
Superfície ativa da molécula de ACOE com as duas porções, aniônica e esterásica.

Na parte esterásica, o grupamento N provém da histidina e é um grupamento potencialmente básico; o grupamento H.O., provém da serina e é um grupamento potencialmente ácido.

Em 1913, Mentem e Michaelis, estabeleceram os princípios que permitiram o conhecimento da ação das enzimas, de acordo com a reação:

- 1) enzima + substrato \longrightarrow complexo enzima substrato
- 2) complexo enzima substrato + H₂O \longrightarrow produtos do substrato + enzima livre

1. Reação acetilcolina — acetilcolinesterase:



O substrato ACO combina-se com a parte ativa da enzima ACOE em razão da atração por força eletrostática do N quaternário com carga positiva na porção aniônica, e por interação do C eletrofílico do grupo carbonila da molécula de ACO com o grupo H-O serina, da porção esterásica da ACOE (Fig. 8).

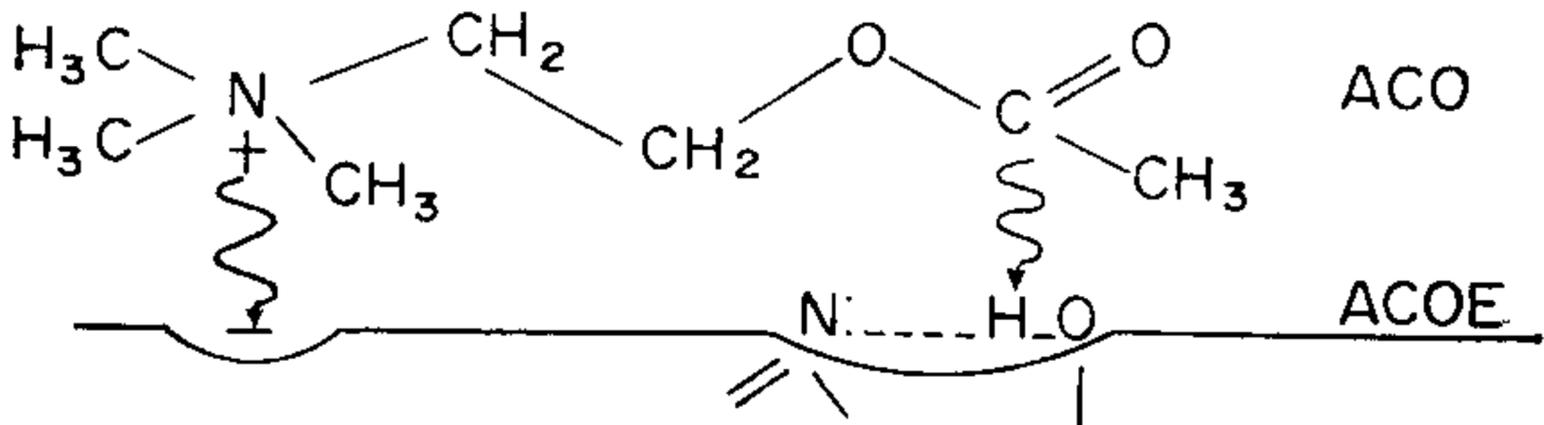


FIGURA 8
Reação ACO — ACOE.

O complexo substrato-enzima numa primeira fase, libera a colina e forma-se a enzima acetilada. Numa segunda fase, esta reage rapidamente com a água formando ácido acético e deixando a enzima livre. A reação total processa-se em 80 microssegundos.

De acordo com o diagrama da parte ativa da molécula da ACOE dividida em porção aniônica a porção esterásica, e de acordo com a reação ACO ACOE os inibidores da ACOE podem ser ordenados em três grupos:

Grupo I: Os inibidores da ACOE que ligam à porção aniônica da ACOE, por exemplo: edrofônio (Fig. 9).

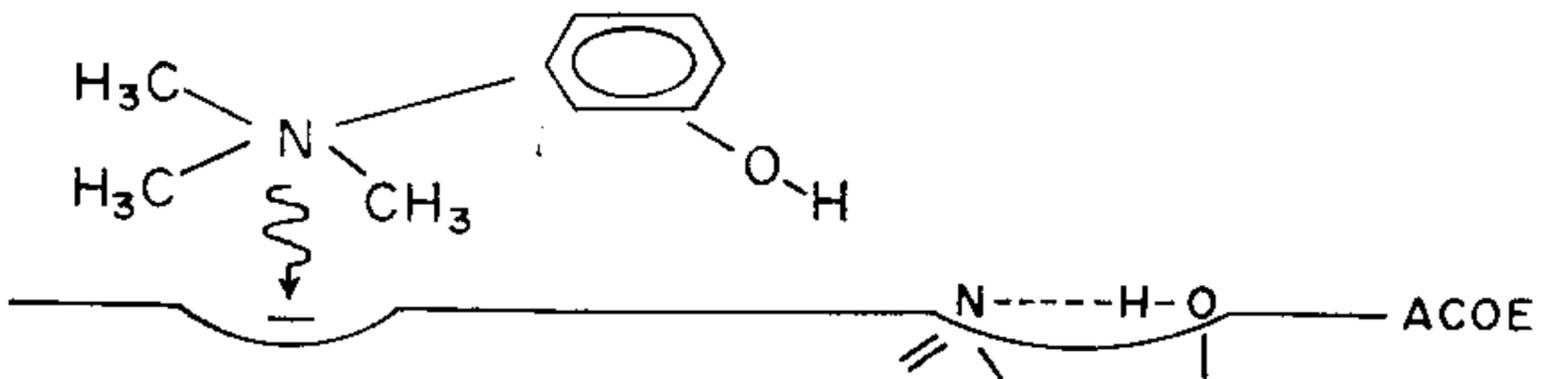


FIGURA 9
Inibidores da ACOE (Grupo I).
Reação Edrofônio-ACOE. Fixação do inibidor apenas na porção aniônica da molécula da ACOE.

O N da molécula de edrofônio ligar-se-ia apenas à porção aniônica da ACOE de acordo com Lehman e cols.; de acordo com outros ligar-se-ia também no sítio esterásico por ligação do H do grupamento OH do edrofônio com o grupamento imidazólico da histidina, da porção esterásica da molécula da ACOE (Fig. 10).

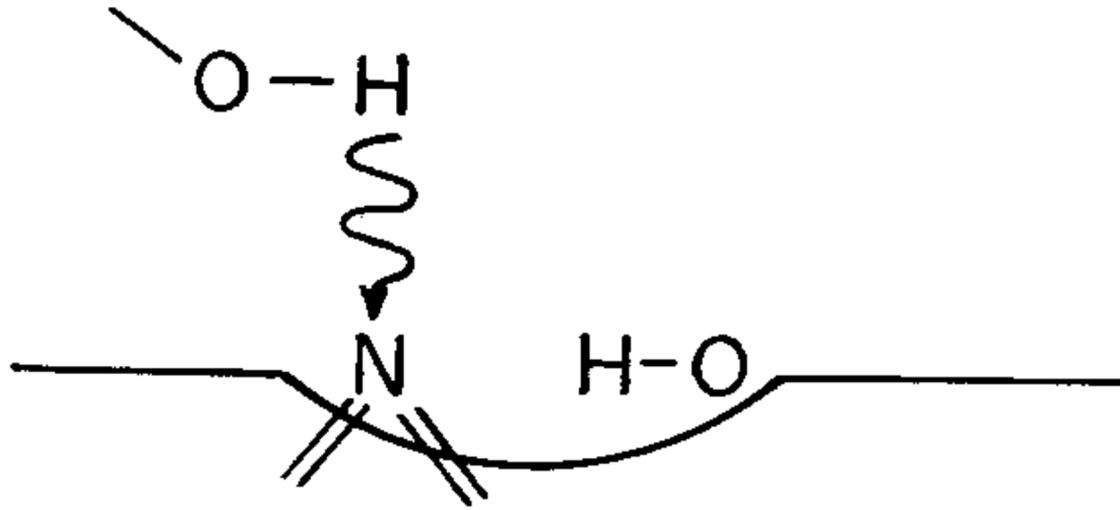


FIGURA 10

Inibidores da ACOE (Grupo I).

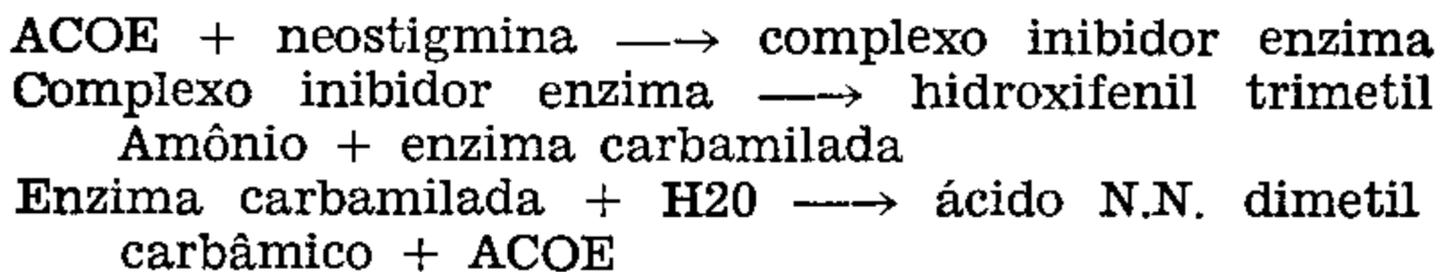
Reação Edrofônio-ACOE segundo outros autores. Nota-se a fixação do agente também na porção esterásica da ACOE.

A inibição da enzima é rapidamente reversível e a duração de ação da droga é de curta duração.

Grupo II: Neste grupo estão inibidores da ACOE que se ligam às porções esterásicas e aniônica da sua molécula.

Ex.: neostigmina.

A neostigmina reage com a ACOE de acordo com a reação:



A reação entre enzima carbamilada e água é cerca de 1 milhão de vezes mais lenta que a reação da enzima acetilada com água (Fig. 11).

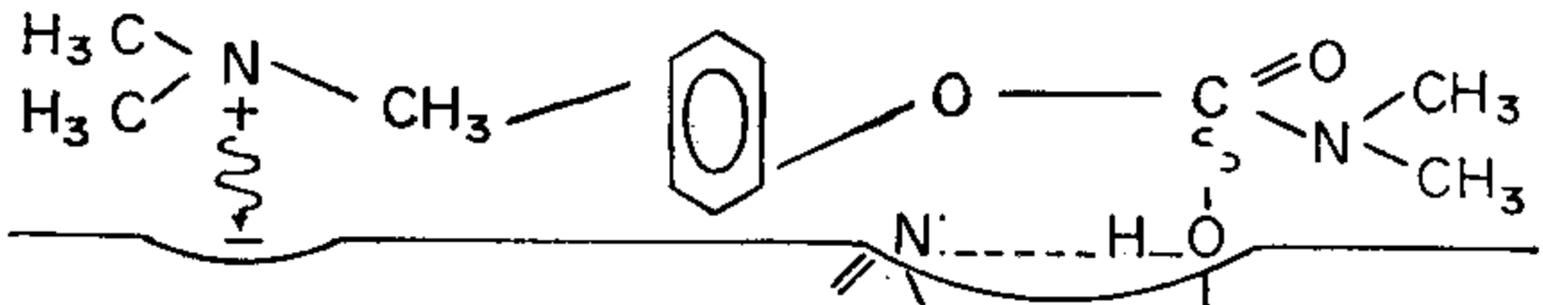


FIGURA 11

Inibidores da ACOE (Grupo II).

Reação prostigmine ACOE. O inibidor fixa-se às porções aniônica e esterásica da molécula.

A vida média da enzima carbamilada é de 40 milhões de vezes maior que a da enzima acetilada: 30 minutos para a primeira e 42 microsegundos para a segunda.

A neostigmina reage com ACOE da seguinte maneira: o N com carga +, liga-se à porção aniônica e o C, liga-se ao O o N com carga +, liga-se à porção aniônica e o C, liga-se ao O do grupamento da serina.

Grupo III: Os inibidores deste grupo ligam-se apenas à porção esterásica da molécula de ACOE. Neste grupo estão os O.F. que através daquela ligação, determinam formação da enzima fosforilada (Fig. 12).

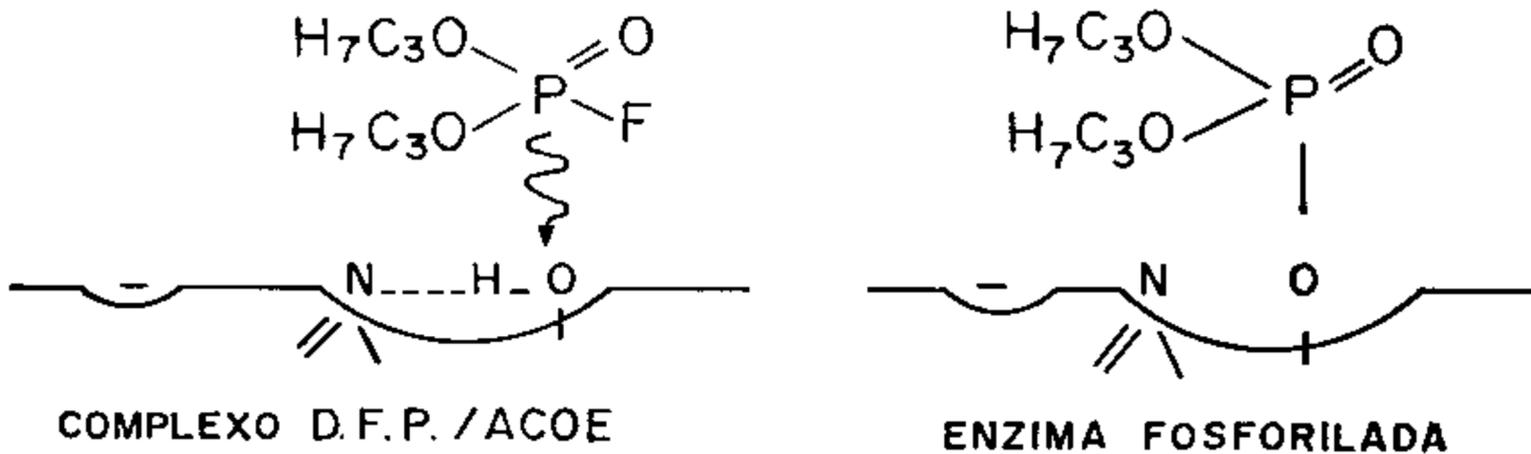


FIGURA 12

Inibidores da ACOE (Grupo III).

Notar o complexo D.F.P./A.C.O.E. e a enzima fosforilada.

Esta enzima fosforilada que deveria reagir com água, para regenerar a molécula de ACOE, não reage, ou fá-lo de maneira extremamente lenta, uma vez que a enzima fosforilada é estável.

O diisopropilfluorofosfato por exemplo:

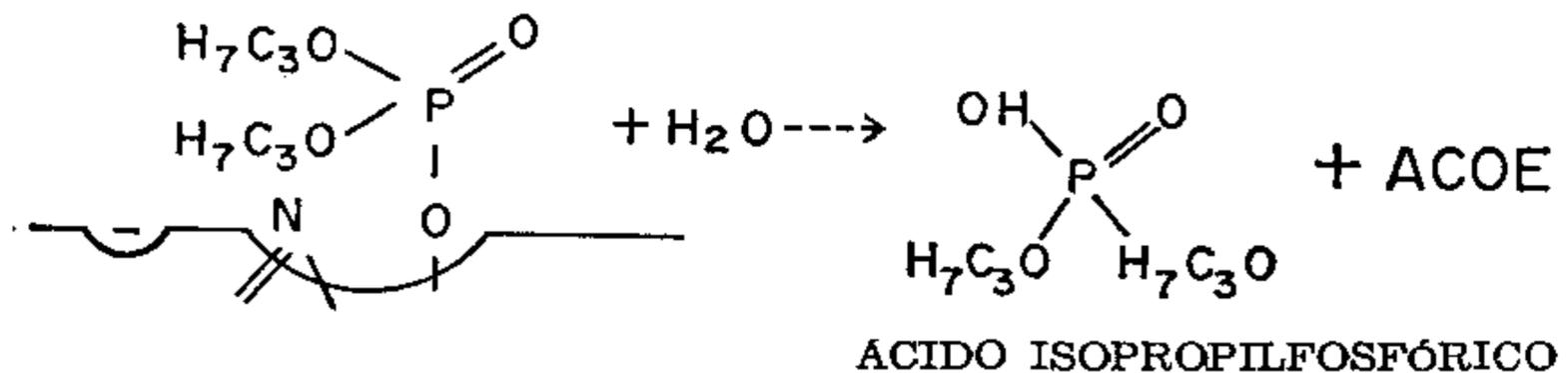
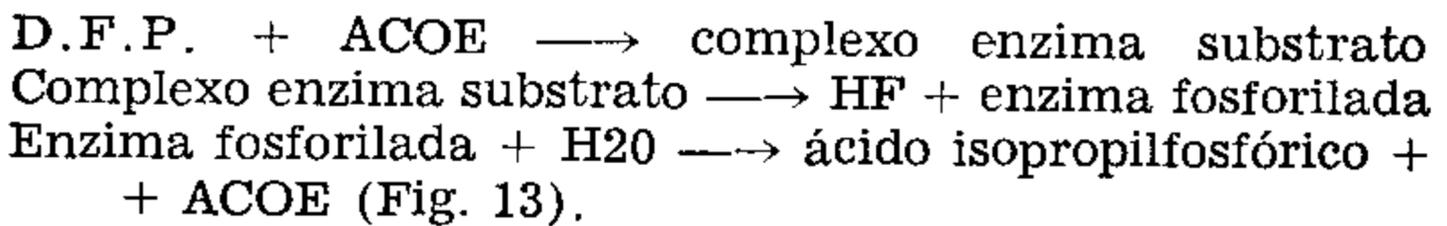


FIGURA 13

Reação muito lenta da enzima fosforilada com a água.

Se a enzima fosforilada contiver CH₃ ou C₂H₅, após várias horas ocorre regeneração hidrolítica; se contiver grupa-

mento isopropil não há regeneração da ACOE porque não ocorre hidrólise. Neste caso o retorno a atividade da ACOE depende de nova síntese da enzima pelo organismo, — processo lento e que dura dias ou meses.

O ecotiofato, um composto O.F., é uma exceção à regra dentro desse grupo: ele se liga às duas porções ativas da molécula da ACOE. É um medicamento usado no tratamento do glaucoma.

Ações farmacológicas dos antiCOE: Os efeitos farmacológicos dos antiCOE devem-se às inibições ou à inativação da ACOE nos locais de transmissão colinérgica. Como consequência, há acúmulo de ACO liberada pelos impulsos nervosos colinérgicos.

Os efeitos farmacológicos são de 3 ordens:

- a — ação colinomimética muscarínica no órgão efector autônomo.
- b — estimulação seguida de depressão e paralisia (ação nicotínica) nos gânglios, sistema nervoso autônomo e musculatura esquelética.
- c — estimulação e subsequente depressão nos locais colinoceptivos do sistema nervoso central.

Os efeitos muscarínicos das drogas antiCOE nas células efectoras no sistema nervoso central e gânglios, são bloqueados pela atropina, mas a ação nicotínica não é bloqueada.

As ações mais importantes dos antiCOE fazem-se sentir nos olhos, aparelho gastro-intestinal e junção neuromuscular.

Olhos: hiperemia conjuntival
pupila puntiforme
queda da pressão ocular por facilidade na absorção do humor aquoso.

Aparelho Gastro-intestinal:

Estômago: facilita as contrações
aumenta a secreção de ácido clorídrico
não aumenta tônus e peristaltismo após vagectomia

Esôfago: aumento do tônus e peristaltismo (acalásia)

Intestino: aumento da atividade motora do delgado e do grosso, especialmente do colon (ileo paralítico)

Junção neuro muscular: normalmente um impulso nervoso libera um quanta de acetilcolina, suficiente para deter-

minar uma despolarização localizada e um potencial de placa, suficientes para iniciar a contração neuro-muscular sendo a ACOE destruída dentro de microsegundos.

A ACOE estando inibida, não se processa destruição da ACOE que se difunde às fibras vizinhas iniciando outros potenciais de ação com conseqüentes contrações não sincrônicas ou fibrilações. De outro lado, a ação persistente da ACOE na junção neuromuscular, inicia a ativação do neurônio motor, levantando a contração sincrônica das fibras musculares ou fasciculação.

Após uma dose suficiente de antiCOE, a concentração na terminal pode ser tão elevada que provoca um bloqueio por despolarização (Fig. 14).

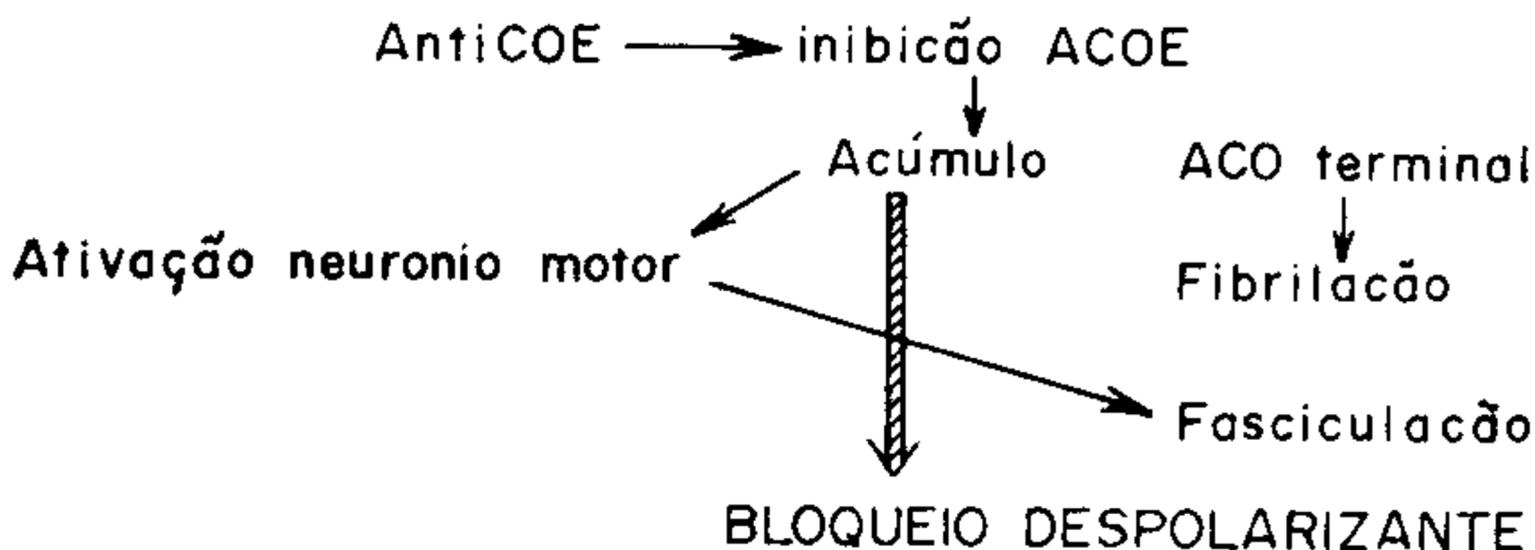
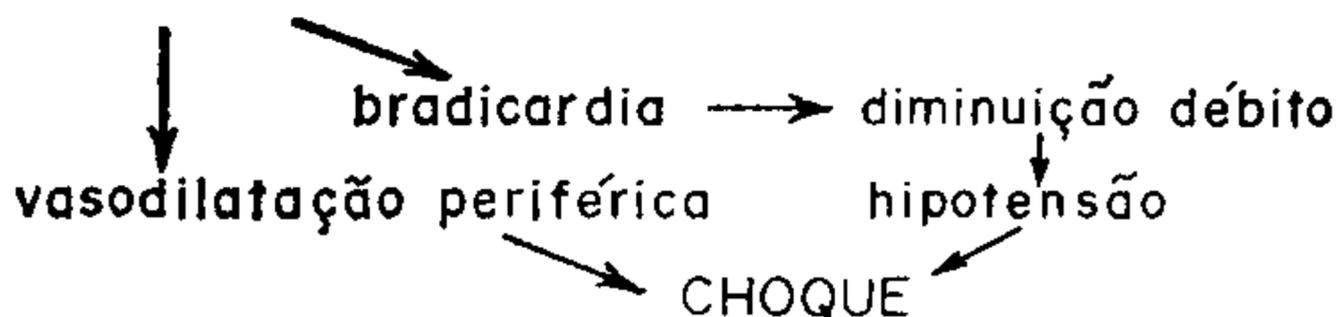


FIGURA 14

Efeito da droga anti-COE sobre o neurônio motor.

glândulas secretoras: efeito nicotínico
 musculatura bronquiolar e ureteral: contração
 ação cardiovascular



sistema nervoso central: em pequenas doses ocorre estimulação, (efeito antagonizado pela atropina). Ocorre inibição e paralisia com doses maiores,

Usos Terapêuticos dos Anticolinesterásicos:

Em razão de suas propriedades os antiCOE são utilizados:

- 1 — reversão do bloqueio neuromuscular por agentes adespolarizantes;

- 2 — miastenia gravis (piridostigmina, ambenônio, OMPA);
- 3 — intoxicação pela atropina;
- 4 — taquicardia paroxística supraventricular;
- 5 — glaucoma primário crônico e certos tipos de glaucoma secundário. Não tem indicação no glaucoma de ângulo agudo e no glaucoma congênito;
- 6 — atonias da musculatura lisa de aparelho digestivo (acalásia do esôfago, megas, ileo paralítico não obstrutivo e do aparelho urinário (uretral e do detrusor vesical).

Intoxicações pelas drogas antiCOE:

As intoxicações pelas drogas anticolinesterásicas, dizem respeito primordialmente às intoxicações pelos O.F. e podem ser:

- 1 — agudas, decorrentes da atividade profissional, com finalidades suicidas ou homicidas;
- 2 — crônicas resultantes de ingestões repetidas desses compostos. Os óleos lubrificantes contém O.F.. quando os óleos comestíveis são contaminados por eles — por exemplo; transporte de óleo comestível em tanques que continham óleo lubrificante. Há também casos de contaminação de bebidas pelo triortocresilfosfato que é um adulterante de bebida alcoólica, levando a um síndrome neurológico de polirradículo neurite, tremores musculares e fadiga de braços e pernas.

Sintomatologia da intoxicação aguda: Deve ser conhecida, pois, com o uso cada vez mais difundido dos O.F. como inseticidas, seu número aumenta, e se não se conhecer o quadro clínico, o paciente não receberá, obviamente, o tratamento adequado. Embora pela profissão, possa se suspeitar, por vezes, como é nossa experiência no Pronto Socorro Municipal de São Paulo, ele chega em coma, recolhido em via pública e transportado ao hospital sem nenhuma outra informação.

O quadro clínico, decorrente das ações farmacológicas dos O.F., inclui: miose, aumento das secreções salivar e brônquicas, broncorréa e espasmo da musculatura bronquiolar. Aumento de atividade motora de intestino e bexiga, com perda de fezes e urina. Se o paciente está consciente ele fala “arrastado” como bêbado; caso contrário, pode se apresentar

em coma, por vezes encontra-se em fase de excitação. Reflexos nervosos deprimidos ou ausentes. Presença de fasciculações musculares, sinal que deve alertar para suspeita diagnóstica. Paralisia ou paresia intercostal e diafragmática, com depressão respiratória e todos os sinais conseqüentes. Hiper ou hipotensão arterial, bradicardia e cianose. A morte ocorre por insuficiência respiratória.

Tratamento da intoxicação aguda pelos O.F.

As seguintes medidas são indicadas:

1 — *Tratamento de suporte:*

- 1.1 — Lavar o doente com água corrente e sabão.
- 1.2 — Tratamento do choque
- 1.3 — Tratamento das convulsões.
- 1.4 — Aspiração de secreções.
- 1.5 — Cuidados com o estado geral.

2 — *Atropina:*

O uso da atropina irá antagonizar os efeitos mascarínicos dos O.F., mas não tem efeitos sobre a junção neuro-muscular. A dose inicial é de 2 a 4 mg I.V. repetidas cada 30 minutos até o desaparecimento dos sintomas muscarínicos. No primeiro dia de tratamento a dose total pode chegar até a 50 mg como está referido na bibliografia.

3 — *Ventilação Artificial*

4 — *Uso de reativador da ACOE:*

Como por exemplo; a pralidoxima, que tem ação na junção neuro-muscular.

Conforme já foi referido a regeneração hidrolítica da enzima fosforilada é feita de maneira extremamente lenta. Wilson em 1951 observou que a hidroxilamina e seu derivado a diacetilmonoxima reativam rapidamente a enzima fosforilada. A pesquisa conduziu ao composto pralidoxima (Protopan^(R)) apresentado em ampolas de 1,0 g e em comprimidos de 500 mg. A injeção intravenosa da droga, tem que ser obrigatoriamente lenta (Fig. 15).

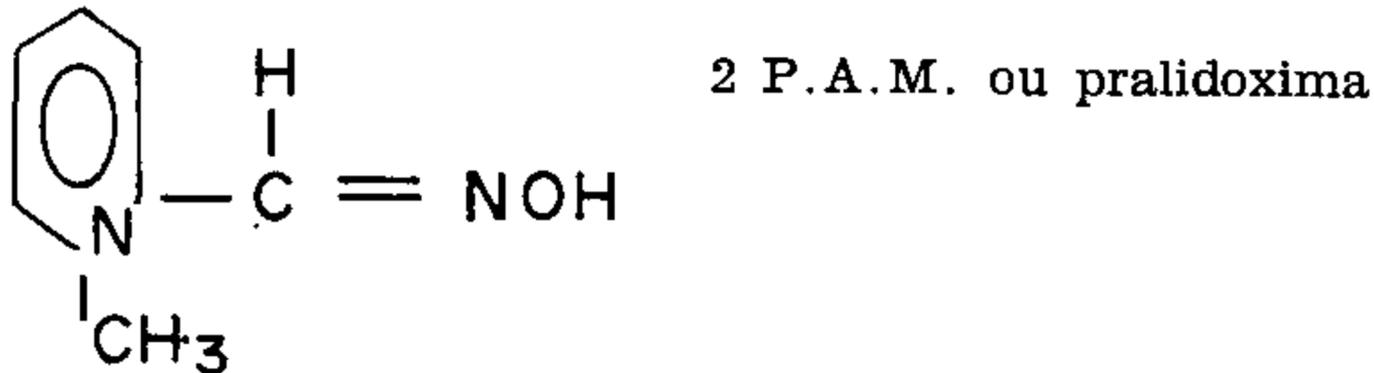
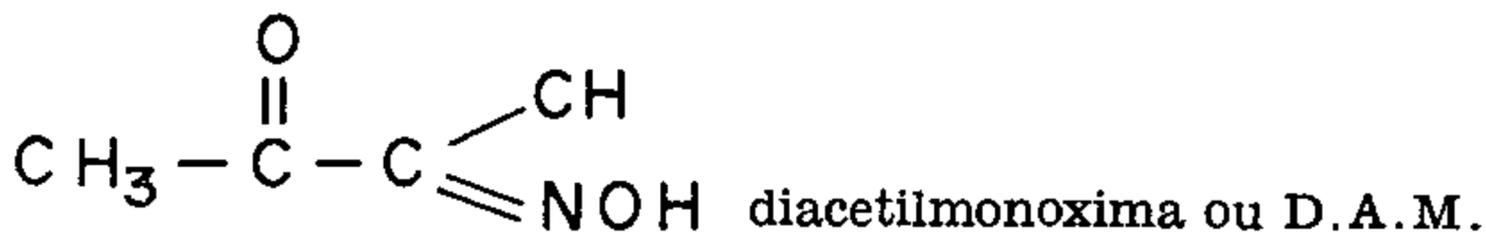


FIGURA 15

Estrutura química de alguns reativadores da ACOE.

Mecanismo de ação da pralidoxima. Esta droga liga-se duplamente à molécula de ACOE fosforilada: à parte aniônica de sua molécula que estava livre e a parte fosforilada formando um complexo.

Este complexo reagindo com a água irá formar o fosfato de oxima a liberar a ACOE (Fig. 16).

PSEUDO COLINESTERASES (PSDCOE)

Este termo engloba toda uma série de enzimas com propriedades semelhantes, capazes de hidrolisar vários estéres da colina, algumas com funções diferentes.

Os mesmos inibidores da ACOE são inibidores da PSDCOE, mas alguns inibem mais poderosamente uma que outra. Como já foi referido, as PSDCOE não são inibidas por excesso de substrato, e por isso admite-se que elas tenham apenas uma porção esterásica na molécula como parte ativa, semelhante àquela da ACOE.

A PSDCOE ainda não foi isolada de forma cristalina, e o único método de detectá-la é através de suas reações com substratos e inibidores; sabe-se apenas que é uma glicoproteína.

Existe no plasma, fígado e tecido glial e em quantidades limitadas em elementos neuronais do sistema nervoso central a ACOE. É bom lembrar que tanto a ACOE como a PSDCOE hidrolisam a ACOE, porém, em diferentes velocidades. Todas as diferenças expostas entre as colinesterases, justificam o emprego do termo PSDCOE.

Há evidência de que a PSDCOE é sintetizada no fígado, e quando ocorre alguma moléstia do órgão, especialmente nas

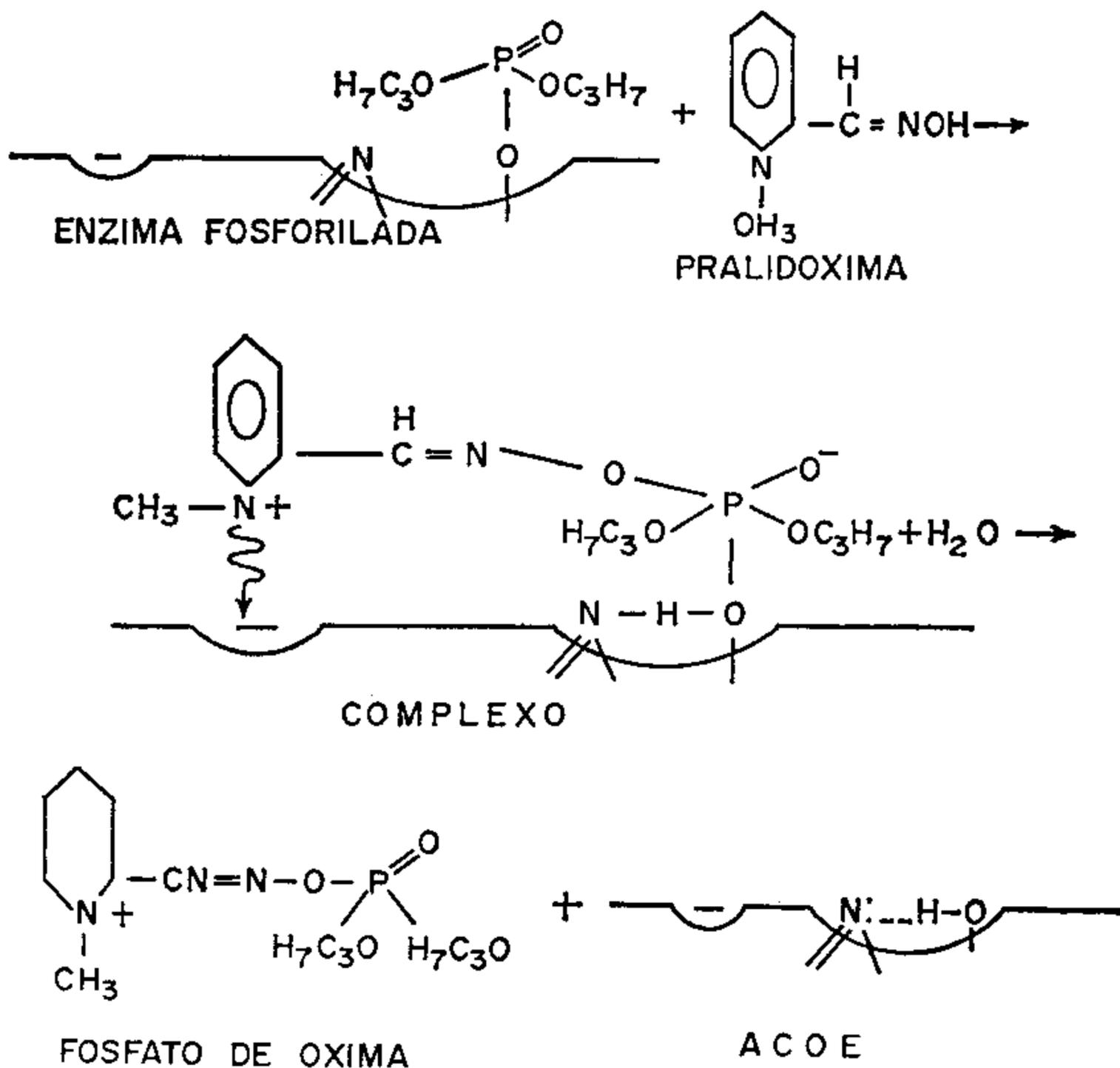


FIGURA 16

Reação do reativador com a enzima fosforilada

icterícias hepato-celulares mais que nas de tipo obstrutivo, deve-se esperar uma concentração plasmática diminuída de PSDCOE.

É interessante observar um paralelismo nas reduções da PSDCOE e naquelas de soro-albumina, que também é sintetizada no fígado, paralelismo que deixa de ocorrer lesão renal com proteinúria, quando obviamente os níveis de PSDCOE são mais elevados.

Existem indivíduos aparentemente normais com níveis baixos de PSDCOE, o que leva a supor que além das doenças hepáticas, existem outras causas que promovem a diminuição do seu nível plasmático.

O nível plasmático normal de PSDCOE varia de 40 a 100 unidades.

Nas condições patológicas abaixo assinaladas ocorre nível plasmático baixo de PSDCOE:

- 1 — Doenças hepáticas parenquimatosas.
- 2 — Intoxicações pelos O.F.
- 3 — Desnutrição caquexia e anemia.
- 4 — Outras condições: uremia, febre, doenças infecciosas e tumores malignos do aparelho digestivo.

Como já referimos ocorre também baixos níveis de PSDCOE em indivíduos aparentemente normais. Níveis plasmáticos elevados de PSDCOE foram referidos na obesidade, bócio nodular, nefrose, psoríase e alcoolismo.

Não se conhece o papel fisiológico da PSDCOE, mas sabe-se que sua inibição completa é compatível com a vida. Foram referidas evidências de que PSDCOE fosse essencial à formação e manutenção da bainha de mielina, embora recentemente, essa afirmação seja posta em dúvida. Como o animal cuja PSDCOE esteja completamente inibida, se torna muito sensível à ação de ACO, pensou-se que a PSDCOE apresentava uma defesa contra as ações potentes da ACO. Essa suposição não tem razão de ser, porque a PSDCOE hidroliza lentamente a ACO. Silk e col. em 1953 lançaram a idéia de que a PSDCOE fosse utilizada pelo organismo como uma proteção da ACOE no caso de intoxicação pelos O.F. Outros autores acham que a PSDCOE age como proteção à inibição da ACOE por elevados níveis de ACO.

Para os anestesistas, é importante lembrar que a hidrólise dos anestésicos locais, ésteres do ácido aminobenzóico, se realiza à custa de uma enzima denominada procainesterase, resultando em ácido benzóico e dietilaminoetanol. Várias evidências levam à suposição de que a procainesterase seja idêntica à PSDCOE: distribuição semelhante, ambas são afetadas pelos mesmos inibidores, ambas estão aumentadas no bócio nodular etc.

A succinildicolina, droga que diariamente é utilizada, é um fármaco hidrolisado pela PSDCOE. A droga era conhecida desde 1906, mas somente foi introduzida na prática anestesiológica como um relaxante de ação breve, após os trabalhos de Bovet em 1949. Sua molécula possui 2 radicais acetato e 2 radicais colina de acordo com a seguinte fórmula (Fig. 17):

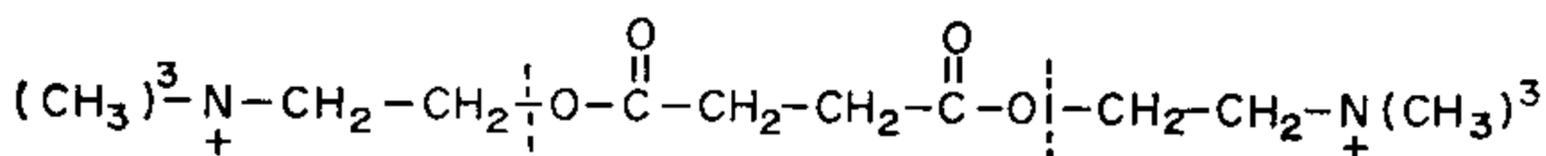


FIGURA 17

Estrutura química da succinildicolina.

Whittakar e Wijensundera em 1951 e Lehmann e Silk em 1953 mostraram que a hidrólise da succinildicolina ocorre

em dois estágios: os trabalhos foram feitos respectivamente em soro de cavalo e em soro humano.

- 1.º Estágio: rápido
succinildicolina \longrightarrow succinilmonocolina + colina
- 2.º Estágio: lento
succinilmonocolina \longrightarrow ácido succínico + colina

O estágio rápido é realizado apenas à custa da PSDCOE; o estágio lento à custa da PSDCOE e de uma enzima específica para a hidrólise da succinilmonocolina, enzima essa também encontrada no fígado.

Após o uso da succinildicolina, quando ocorre apnéa prolongada, uma das hipóteses levantadas é a de acúmulo de succinilmonocolina: Esta droga entretanto, tem apenas em média 1% da atividade paralisante da succinildicolina. Outra hipótese, seria a de um nível plasmático baixo de PSDCOE; entretanto ocorrem casos em indivíduos jovens e aparentemente saudáveis.

Kalow e Davies verificaram que no homem há dois tipos de PSDCOE plasmática, uma normal e outra atípica, e que a vida normal é compatível com qualquer uma delas; apenas quando se injeta succinildicolina é que se pode dizer qual dos dois tipos é o existente.

A pseudocolinesterase plasmática normal hidrolisa rapidamente a succinildicolina. a pseudocolinesterase plasmática atípica não o faz. A diferença entre elas é a intensidade de hidrólise, em razão da afinidade da enzima típica.

A presença de PSDCOE atípica é devida à hereditariedade de um gen anormal. A maioria da população é normal (96,2%) quer dizer com gens homozigotos normais: uma parte bem menor da população é heterozigoto (3,8%) possuindo um gen normal e outro atípico. Os primeiros destroem rapidamente a succinildicolina injetada; nos segundos a destruição leva de 5 a 10 minutos para ser feita. Raramente, em 1:2.800 pessoas encontra-se um homozigoto anormal, formado por dois gens atípicos.

Teste da dibucaína. Verifica-se com este teste a quantidade de inibição de um plasma pela dibucaína.

Calcula-se o número de dibucaína pela fórmula:

$$ND = 100 - \frac{\text{Atividade no tubo com dibucaína}}{\text{Atividade total}} \times 100$$

Pacientes com número de dibucaína (N.D.) abaixo de 60 mostram um leve prolongamento do tempo de ação da succinildicolina injetada; quando esse número é igual ou menor que 20 ocorre apnéa prolongada. São os seguintes os valores normais do N.D.: igual ou maior que 70%:

Homozigotos N.D. igual ou maior que 70%
Heterozigotos N.D. entre 50 e 65%
Homozigotos anormais N.D. 16 a 25%

Estudos feitos em plasma de pacientes que apresentavam respostas prolongadas à administração de succinildicolina revelaram outras variantes genéticas:

- 1 — variante fluoro resistente;
- 2 — gen silente.

Resulta disto que há 4 gens para a hereditariedade da PSDCOE:

- a — normal;
- b — resistente à dibucaína;
- c — resistente à fluor;
- d — gen silente.

Esses gens se associam formando 10 genótipos, 6 dos quais com sensibilidade aumentada à injeção de succinildicolina, sendo que um desses 6 aparece em 1:500 pacientes.

Uma outra droga metabolizada pela PSDCOE é o trime-tafan (arfonad^R); admite-se que seu tempo de ação curto, seja devido, pelo menos em parte, à destruição pela PSDCOE.

Uso clínico dos inibidores da PSDCOE — O hexafluorênio é uma droga que bloqueia a ação da PSDCOE, possuindo também uma ação específica sobre a membrana pós-juncional. Quando associado à succinildicolina, prolonga sua ação, reduzindo deste modo a dose necessária, diminuindo o risco de um bloqueio duplo.

O hexafluorênio inibe também ACOE e é um fraco agente despolarizante. Foi utilizado em anestesiologia em 1960 por Foldes.

Contra o uso da associação succinildicolina-hexafluorênio, existe o fato real de que não há um antídoto, além de que Katz relatou casos de arritmia e broncoespasmo fatais, após sua administração, o que não recomendou seu emprego na prática clínica diária.

SUMMARY**THE CHOLINESTERASES**

This is a review of this group of enzymes with emphasis on the mechanisms of action for the inhibitory drugs and the treatment of acute and chronic intoxications actually very frequent with the use of organo-phosphorus compounds for agricultural purposes.

REFERÊNCIAS

- Alles G A, Hawes R C — Cholinesterases in the blood of man. *J Biol Chem* 133: 375, 1940.
- Lehmann H, Liddell J — *The Cholinesterases in Modern Trends in Anaesthesia.* Ed F T Evans e T C Gray. Butterworth Londres 1962, Vol 2.
- Goodman L S, Gilman A — *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Mac Millan Publ Co New York 5th Ed 1975.
- Symposium on the mechanism of enzyme action — The Johns Hopkins Press Baltimore, 1954.
- Whittaker V P, Wijesundera S — The hydrolysis of succinylcholine by cholinesterase. *Biochem J* 52:475, 1952.
- Lehmann H, Silk E — Succinylmonocholine. *Brit Med J* 1:767, 1953.
- Kallow W — Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Am hum genet* 23:239, 1958.
- Koelle G B, Gilman A — Anticholinesterase drugs. *Pharm Rev* 1:116, 1949.
- Rocha e Silva M — *Fundamentos da Farmacologia*, Vol 1, 2.ª Ed EDART. São Paulo, 1968.
- Katz R L, Katz G J — Clinical use of muscle relaxants. in *Advances in Anesthesiology: Muscle Relaxants.* Ed L C Mark e E M Papper New York, Hoeber, 1967.
- Foldes F F et all — Potentiation of the neuromuscular effect of succinylcholine by hexafluorenum. *Anesthesiology* 21:50, 1960.
- Wylie W D, Churchill-Davidson H C — *Anesthesiologia.* 3.ª Ed 1974. Guanabara Koogan.