

INFLUÊNCIA DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE E ATIVIDADE DA SUCCINILCOLINA NA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR (*)

DR. I. VASSILIEFF (**)

DR. A. O. RAMOS (***)

AP 2109

Tanto em animal "in situ", como em preparação isolada frênico-diafragma, a estimulação indireta, respectivamente, através do nervo ciático popliteo externo e frênico, o aumento da concentração hidrogeniônica pelo uso de HCl a 5 por cento produziu significativa redução da contração muscular e também redução da ação curarizante da SSc aumentando o seu tempo de duração. Outrossim, a diminuição da concentração hidrogeniônica pelo uso de NaHCO a 10 por cento induziu significativa aumento inicial e posterior diminuição da amplitude da contração muscular com o decorrer do tempo, intensificou a curarização e não alterou de modo significativa o tempo de recuperação após a ação da SSc.

Com o uso dos bloqueadores neuromusculares em anestesia tem-se observado que o tempo de ação destas drogas pode ser controlado com a ventilação do paciente (2). Acidentes pós-anestésicos podem resultar do uso destes bloqueadores na vigência de modificações de equilíbrio ácido-base (8,20).

O aumento da concentração hidrogeniônica pode influenciar de "per si" a contração muscular resultante da estimulação indireta através do nervo (19,27).

Vários autores, (1,3,5,6,7,8,9,10,11,12,16,17,18,24,25) em investigações quer em animais quer no próprio homem, têm obtido resultados nem sempre concordantes quanto à influência do pH e da tensão de CO₂ sanguíneo sobre a ação de drogas bloqueadoras da junção neuromuscular.

(*) Trabalho realizado no Laboratório da Disciplina de Farmacologia do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.

(**) Professor Assistente Doutor da Disciplina de Farmacologia.

(***) Professor Titular da Disciplina de Farmacologia e Vice-Diretor da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.

O presente trabalho visa estudar a atividade neuromuscular da Succinilcolina (SSCC), na vigência da variação do equilíbrio ácido-base, tanto em animais "in situ" como em preparações isoladas.

MATERIAL E MÉTODO

1 — *Preparação ciático-tibial anterior* — Foram utilizados 41 cães de ambos os sexos, pesando entre 8 e 19 kg, anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg) por via intravenosa e traqueotomizados. Todos os animais foram ventilados com bomba de respiração artificial tipo Palmer, a qual procurou-se ajustar a frequência respiratória e o volume corrente adequado para cada animal.

Procedeu-se à cateterização da veia cefálica, para administração de drogas e da artéria femoral esquerda, para retirada de amostras de sangue a fim de determinar-se os gases sanguíneos.

A pata direita do animal foi imobilizada por meio de um pino cravado na tuberosidade da tíbia. O tendão do músculo tibial anterior foi seccionado e ligado ao transdutor de tensão do fisiógrafo E. & M. DPM-4A para registro das contrações musculares. Em alguns animais utilizou-se alavanca semi-isométrica para registro das contrações. O nervo ciático popliteo anterior foi dissecado à altura do joelho, seccionado e o coto periférico foi colocado sobre eletrodo impolarizável de platina que fornecia estímulos supramaximais de pulso retangular, com duração de 1 ms, com frequência de 0,5 cps e com voltagem de 5 a 10 volts oriundo de um estimulador eletrônico AEL.

O pH e a PCO_2 sanguíneos foram determinados, imediatamente após a coleta sob vaselina líquida das amostras de sangue arterial, com o potenciômetro compensador de precisão Metrohm E388 acoplado ao eletrodo capilar EA 521 e o equilibrador de gases "T" da Mettler. A determinação do HCO_3 foi realizada com o auxílio do normograma de Siggaard-Andersen (²¹).

Os animais foram estudados em 4 grupos experimentais, a saber:

- 1.1 — Cinco cães foram utilizados apenas para o registro das contrações musculares durante 180 minutos e determinação do pH, da PCO_2 e do HCO_3 sanguíneos, de 60 em 60 minutos.
- 1.2 — Onze cães foram utilizados para o registro das contrações musculares, durante 180 minutos, e que receberam infusão de HCl a 5 por cento, por

via intravenosa, na dose de 1 a 2 ml/kg. Também determinou-se o pH, o $p\text{CO}_2$ e o HCO_3 sanguíneos de 60 em 60 minutos.

- 1.3 — Sete cães foram utilizados para o registro das contrações musculares, durante 180 minutos, e que receberam infusão de NaHCO_3 a 10 por cento, por via intravenosa, na dose de 2 a 5 ml/kg. Determinou-se ainda o pH, a PCO_2 e o HCO_3 sanguíneos, de 60 em 60 minutos.
- 1.4 — Dezoito cães preparados para o registro das contrações neuromusculares receberam por via intravenosa a dose de 10 a 30 mcg/kg de SSc, suficiente para a curarização parcial de 50 por cento em relação à contração nicial. Após a injeção desta droga, procedeu-se à acidificação do animal com infusão venosa de 1 a 2 ml de HCl a 5 por cento e repetiu-se a injeção de SSc. Esperou-se cerca de 20 minutos para a recuperação do animal e procedeu-se à alcalinização com infusão intravenosa de NaHCO_3 a 10 por cento na dose de 2 a 5 ml/kg e repetiu-se a injeção de SSc. As determinações pH, de $p\text{CO}_2$ e de HCO_3 sanguíneos foram feitas antes e após a injeção de cada droga.

2 — *Preparação nervo frênico-diafragma de rato* — Foram empregados cerca de 90 ratos brancos, de ambos os sexos e de 200 a 300 g de peso. Após anestesia dos animais com inalação de éter e secção dos vasos do pescoço para sangria, procedeu-se à retirada e montagem do segmento hemidiafragmático esquerdo ou direito, com uma porção correspondente do nervo frênico (¹). Como meio nutritivo usou-se solução de Tyrode a 37°C e a preparação foi oxigenada com borbulhamento de carbogênio (95 por cento de O_2 e 5 por cento de CO_2) no banho de 50 ml. O nervo frênico foi estimulado com eletrodo de platina com estímulos supramaximais de pulso retangular, com duração de 0,1 a 0,5 ms, com voltagem de 0,5 a 5 volts e com frequência de 0,1 cps. As respostas contracteis do diafragma em algumas experiências foram registradas no papel esfumaçado de um quimógrafo por meio de uma pena inscritora adaptada à alavanca de Starling e em outras foram registradas em um fisiógrafo E. & M. DPM-4A por meio de um transdutor de tensão. A determinação do pH foi realizada com o auxílio do potenciômetro E 348 da Metrohm, cujo eletrodo foi mergulhado no banho da preparação.

As preparações frênico-diafragma foram estudadas em 5 grupos experimentais, a saber:

- 2.1 — Em oito preparações frênico-diafragma apenas o líquido nutritivo era trocado de 20 em 20 minutos, ocasião em que era lido o pH, durante 120 minutos.
- 2.2 — Em quatorze preparações frênico-diafragma foi adicionado ao banho HCl a 5 por cento até ocorrer uma variação de pH de 0,5 a 1,0 unidade. Este grupo foi dividido em dois sub-grupos:
 - 2.2.1 — Em nove preparações, 30 minutos após a adição do ácido, o banho foi lavado e substituído por novo líquido no qual foi adicionado novamente o ácido. A operação foi repetida de 30 em 30 minutos, durante 120 minutos.
 - 2.2.2 — Em cinco preparações, após a adição do ácido, foi medido o pH da solução nutritiva, de 20 em 20 minutos, durante 120 minutos.
- 2.3 — Em nove preparações frênico-diafragma adicionou-se ao banho NaHCO₃ a 10 por cento até ocorrer um decréscimo de pH de 0,3 a 0,6 unidade. Este grupo foi subdividido em dois sub-grupos:
 - 2.3.1 — Em cinco preparações, 30 minutos após a adição da base o banho foi lavado e substituído por novo líquido nutritivo no qual adicionou-se base. Repetia-se a operação de 30 em 30 minutos, durante 120 minutos.
 - 2.3.2 — Em quatro preparações, após adição de NaHCO₃, lia-se o pH da solução nutritiva de 20 em 20 minutos, durante 120 minutos.
- 2.4 — Em vinte e cinco preparações frênico-diafragma foram adicionadas ao banho cerca de 0,4 a 1 mcg/ml de SSc, quantidade esta suficiente para a curarização parcial de 50 por cento em relação à contração inicial. Após a padronização da dose e efeito da SSc procedeu-se à acidificação do meio com adição de HCl a 5 por cento até ocorrer um decréscimo do pH em cerca de 0,5 a 1,0 unidade, após o que repetiu-se a dose de SSc. Aguardou-se a recuperação da preparação, esperou-se cerca de 20 minutos e repetiu-se o procedimento já descrito. Após cada operação foi medido o pH do líquido nutritivo.
- 2.5 — Em quinze preparações frênico-diafragma também se adicionou ao banho nutritivo quantidade

TABELA I

Valores médios da amplitude de contração do músculo tibial anterior (em mm) induzida pelo estímulo do nervo ciático poplíteo externo e valores médios do pH, do pCO_2 (mmHg) e da concentração de HCO_3 (mEq/l) do sangue de cães anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg) e tratados ou não, com ácido clorídrico a 5 por cento ou bicarbonato de sódio a 10 por cento, por via intravenosa.

TRATAMENTO		Infusão de 1 a 2 ml/kg de HCl a 5%	Infusão de 2 a 5 ml/kg de NaHCO ₃ a 10%	Somente aneste- siado com pen- tobarbital só- dico
Tempo em mi- nutos	N.º de Parâmetro cães Média ± E.M.	11	7	5
0	Amplitude	33,5 ± 1,53	33,7 ± 4,46	33,6 ± 2,52
	pH	7,38 ± 0,33	7,43 ± 0,04	7,33 ± 0,03
	pCO_2	36,7 ± 2,10	32,0 ± 1,62	38,0 ± 1,67
	HCO_3	20,2 ± 0,96	20,5 ± 1,25	19,3 ± 1,33
30	Amplitude	28,6 ± 1,86	36,1 ± 4,93	32,6 ± 2,42
60	Amplitude	27,5 ± 1,60	36,7 ± 4,96	31,2 ± 2,63
	pH	7,25 ± 0,23	7,56 ± 0,04	7,30 ± 0,02
	pCO_2	43,0 ± 2,44	35,0 ± 1,08	44,0 ± 2,75
	HCO_3	18,0 ± 0,74	25,1 ± 1,66	21,0 ± 1,67
90	Amplitude	26,2 ± 1,45	34,9 ± 4,71	30,0 ± 2,37
120	Amplitude	25,8 ± 1,81	32,9 ± 4,68	29,0 ± 2,51
	pH	7,30 ± 0,03	7,47 ± 0,03	7,30 ± 0,01
	pCO_2	40,5 ± 2,09	35,0 ± 1,11	41,0 ± 2,56
	HCO_3	18,9 ± 0,78	25,8 ± 1,64	19,2 ± 1,36
150	Amplitude	25,5 ± 1,89	31,9 ± 6,02	27,2 ± 2,63
180	Amplitude	25,4 ± 2,12	30,9 ± 4,32	26,4 ± 2,73
	pH	7,30 ± 0,04	7,43 ± 0,03	7,29 ± 0,03
	pCO_2	40,2 ± 1,92	36,0 ± 1,20	39,0 ± 2,87
	HCO_3	19,1 ± 1,17	23,4 ± 1,92	18,4 ± 1,84

suficiente de SSc para a curarização parcial de 50 por cento em relação a contração inicial. Após a padronização da dose e efeito da SSc procedeu-se à alcalinização do meio com adição de NaHCO₃ a 10 por cento até ocorrer um acréscimo do pH em cerca de 0,5 a 0,8 unidade, a seguir repetiu-se a dose de SSc. Aguardou-se a recuperação da preparação, esperou-se cerca de 20 minutos e repetiu-se o procedimento já descrito. Após cada operação foi medido o pH do líquido nutritivo.

A análise de variância foi escolhida para apreciação dos resultados da variação das contrações musculares quanto aos valores "entre tempos" e "entre cães" ou "entre diafragma".

O teste "t" (Student) com dados emparelhados foi utilizado na apreciação das diferenças observadas entre os valores do pH, do $p\text{CO}_2$, do HCO_3 , antes e após os tempos preconizados.

RESULTADOS

Resultados indicados na Tabela I — Nos animais que receberam somente o anestésico geral (pentobarbital sódico) observou-se redução significativa de 21,5 por cento, aos 180 minutos, na amplitude de contração muscular e ligeira acidose não significativa. Quando infundiu-se HCl em animais anestesiados ocorreu redução significativa da amplitude de contração do músculo tibial anterior em cerca de 24,2 por cento e do pH sanguíneo de 0,13 unidade aos 60 minutos, e alteração não significativa da análise de $p\text{CO}_2$ que acusou aumento de 6,3 mmHg e da concentração de HCO_3 que sofreu redução de 2,2 mEq/l. Após a infusão de NaHCO_3 em animais anestesiados, sobreveio de modo significativo aumento de 8,8 por cento da força de contração muscular na primeira hora e posterior redução de 8,3 por cento após 3 horas de observação em relação ao valor inicial. Notou-se aos 60 minutos aumento significativo do pH em 0,13 unidade e da concentração de HCO_3 em 4,8 mEq/l, porém não houve alteração de $p\text{CO}_2$.

Resultados indicados na Tabela II — A dose controle de SSc em animais anestesiados não alterou o pH, o $p\text{CO}_2$ e a concentração de HCO_3 sanguíneos e esta dose foi repetida após infusão de ácido ou de base. Observou-se redução significativa de 10,2 por cento da contração muscular durante a ação da SSc, em relação ao controle, quando o animal ainda encontrava-se em acidose, e redução significativa da concentração de HCO_3 de 7,3 mEq/l e nenhuma alteração significativa de $p\text{CO}_2$ após 20 a 30 minutos da SSc. Notou-se aumento significativo de 5,3 por cento da contração muscular durante a ação da SSc, em relação ao controle, quando o animal ainda encontrava-se em alcalose e não foi significativa a alteração do $p\text{CO}_2$ e do HCO_3 após 20 a 30 minutos da SSc. As variações da contração muscular em relação ao controle e após a mesma dose de SSc quando o animal encontrava-se em acidose ou em alcalose estão representadas na FIGURA I.

Resultados indicados na Tabela III — O líquido nutritivo das preparações frênico-diafragma, utilizadas como controle, foi trocado de 20 em 20 minutos, ocasião em que

TABELA II

Valores médios da amplitude de contração do músculo tibial anterior (em mm) induzida pelo estímulo do nervo ciático poplíteo externo e valores médios do pH, do pCO_2 (mmHg) e da concentração de HCO_3 (mEq/l) do sangue de cães anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg) e que receberam por via intravenosa primeiramente dose de 10 a 30 mg/kg de SSec como controle, depois infusão de 1 a 2 ml/kg de HCl a 5 por cento e repetição da dose controle de SSec, e finalmente infusão de 2 a 5 ml/kg de $NaHCO_3$ a 10 por cento e repetição da dose controle de SSec.

Parâmetro Média \pm E.M.		Amplitude	pH	pCO_2	HCO_3
Tratamento N.º de cães		18			
SSec Controle	Antes 0	33,2 \pm 2,27	7,44 \pm 0,11	36,0 \pm 3,93	23,5 \pm 5,43
	Durante 5' — 10'	15,1 \pm 2,13	—	—	—
	Após 20' — 30'	32,0 \pm 2,23	7,41 \pm 0,09	38,0 \pm 3,98	23,0 \pm 0,56
SSec Após ácido	Antes 0	29,3 \pm 2,01	7,20 \pm 0,09	41,0 \pm 11,66	15,5 \pm 5,35
	Durante 5' — 10'	16,2 \pm 1,73	—	—	—
	Após 20' — 30'	26,1 \pm 1,73	7,34 \pm 0,07	38,0 \pm 4,58	20,0 \pm 3,85
SSec Após base	Antes 0	30,7 \pm 2,32	7,45 \pm 0,11	37,5 \pm 6,14	24,5 \pm 5,70
	Durante 5' — 10'	12,3 \pm 1,78	—	—	—
	Após 20' — 30'	23,7 \pm 1,56	7,43 \pm 0,11	36,2 \pm 5,14	23,4 \pm 5,95

* — Tempo de recuperação — 10 a 20 minutos

era lido o pH do mesmo. As contrações musculares sofreram diminuição significativa de 5 por cento no decorrer do tempo e não se observou alteração do pH. No grupo em que se utilizou HCl, constatou-se redução significativa de 26,6 por cento da amplitude de contração muscular no decorrer do tempo e do pH do meio nutritivo em cerca de 0,62 unidades aos 20 minutos. No grupo em que se utilizou $NaHCO_3$, após 80 mi-

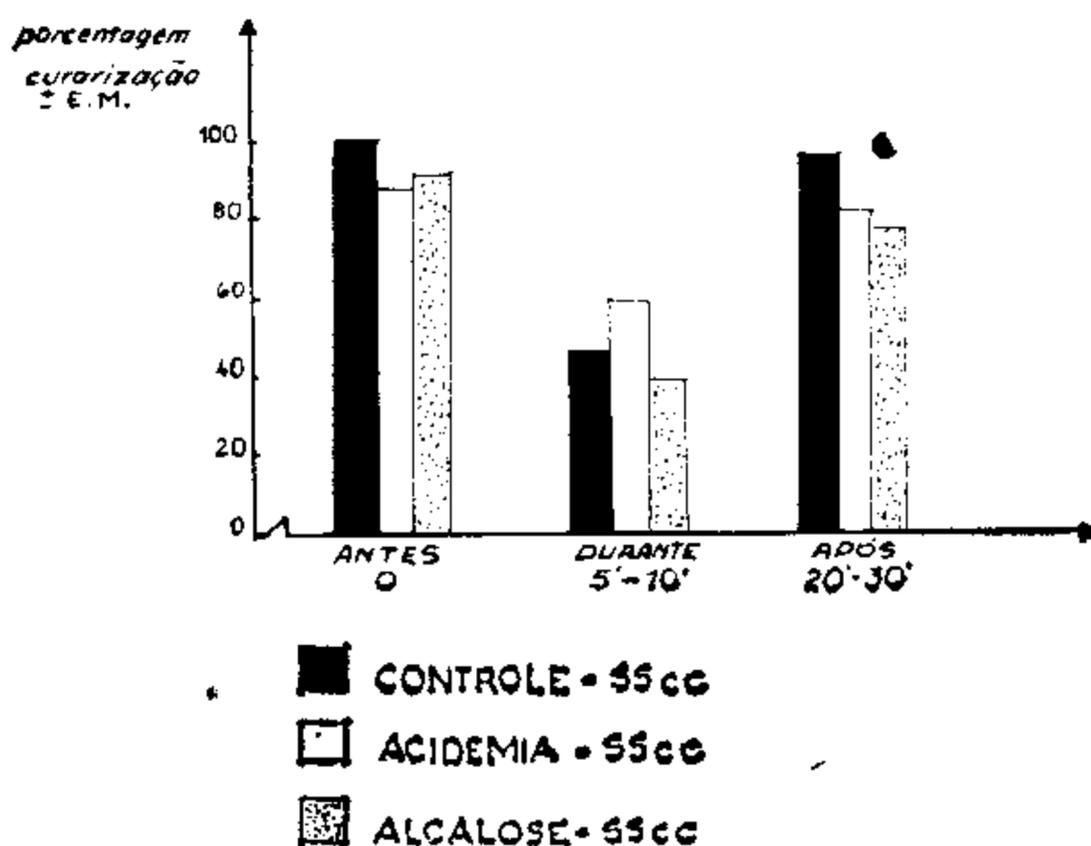


FIGURA 1

Valores médios da amplitude de contração do músculo tibial anterior (em porcentagem) induzida pelo estímulo do nervo ciático popliteo externo de cães anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg) e que receberam por via intravenosa primeiramente dose de 10 a 30 mg/kg de SSc como controle, depois infusão de 1 a 2 ml/kg de ácido clorídrico a 5 por cento e repetição da dose controle de SSc, e finalmente infusão de 2 a 5 ml/kg de NaHCO₃ a 10 por cento e repetição da dose controle de SSc.

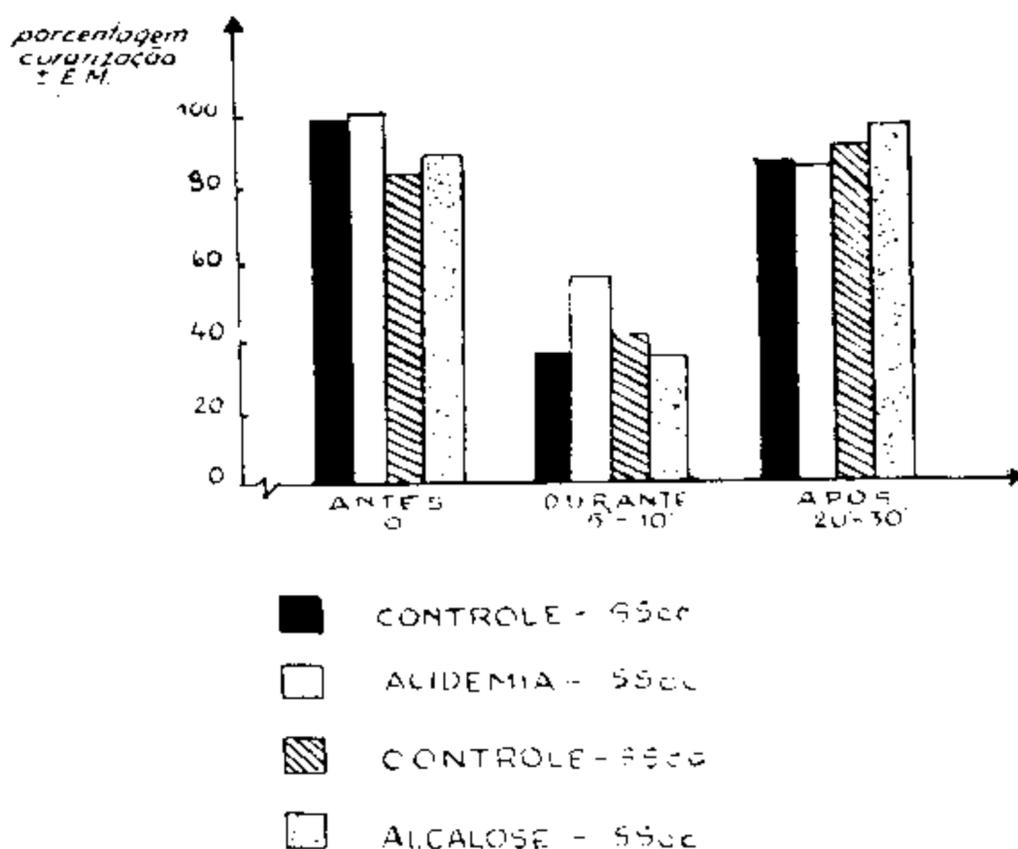


FIGURA 2

Valores médios da amplitude de contração do músculo diafragmático (em porcentagem) induzida pelo estímulo do nervo frênico de preparações frênico-diafragma. Adição ao meio nutritivo de SSc (0,4 a 1 mcg/ml) antes e após ácido clorídrico (1 a 2 ml/50 ml a 5 por cento) ou bicarbonato de sódio (3 a 5 ml/50 ml a 10 por cento).

TABELA III

Valores médios da amplitude de contração do músculo diafragmático (em mm) induzida pelo estímulo do nervo frênico e valores do pH do meio nutritivo de preparações frênico-diafragma tratadas ou não com ácido clorídrico a 5 por cento ou com bicarbonato de sódio a 10 por cento.

Tratamento		Somente trocado líquido nutritivo de 20 em 20 minutos	Adição de 1 a 2 ml/50 ml de HCl a 5%	Adição de 2 a 5 ml/50 ml de NaHCO ₃ a 10%
Tempo em minutos	Parâmetro Média ± E.M. N.º de exp.	8	5	4
0	Amplitude	42,1 ± 0,80	37,6 ± 0,72	29,3 ± 0,50
	pH	7,60 ± 0,09	7,70 ± 0,10	7,42 ± 0,06
20	Amplitude	41,5 ± 0,78	32,6 ± 0,74	34,5 ± 0,61
	pH	7,61 ± 0,08	0,78 ± 0,09	7,95 ± 0,06
40	Amplitude	40,8 ± 0,84	32,6 ± 0,72	35,0 ± 0,58
	pH	7,60 ± 0,08	7,16 ± 0,07	7,90 ± 0,06
60	Amplitude	40,6 ± 0,78	31,6 ± 0,67	35,2 ± 0,62
	pH	7,63 ± 0,10	7,30 ± 0,05	7,88 ± 0,05
80	Amplitude	40,6 ± 0,85	30,6 ± 0,69	35,5 ± 0,59
	pH	7,58 ± 0,09	7,38 ± 0,12	7,85 ± 0,06
100	Amplitude	40,8 ± 0,88	29,0 ± 0,66	34,8 ± 0,55
	pH	7,64 ± 0,08	7,44 ± 0,15	7,80 ± 0,04
120	Amplitude	40,0 ± 0,83	27,6 ± 0,62	34,8 ± 0,55
	pH	7,58 ± 0,05	7,46 ± 0,15	7,78 ± 0,06

nutos, notou-se aumento significativo de 21 por cento da amplitude de contração muscular e de 0,53 unidade de pH já aos 20 minutos.

Resultados indicados na Tabela IV — O líquido nutritivo das preparações frênico-diafragma foi trocado de 30 em 30 minutos, ocasião em que foi lido o pH do mesmo e em que se adicionava HCl ou NaHCO₃. Após a adição de ácido verificou-se redução significativa do pH em 0,60, unidade logo nos primeiros 30 minutos e diminuição de 5 a 6 por cento nas contrações musculares. Após adição de base ocorreu aumento significativo de cerca de 0,47 unidade de pH e de 12 a 16 por cento na amplitude das contrações musculares.

Resultados indicados nas Tabelas V e VI — Acrescentou-se ao meio nutritivo da preparação frênico-diafragma uma dose controle de SScc e esta foi repetida após infusão de ácido ou de base. Foi observada redução significativa de 22,8 por cento do efeitos curarizante da SScc e de 0,52 uni-

TABELA IV

Valores médios da amplitude de contração do músculo diafragmático (em mm) induzida pelo estímulo do nervo frênico e valores médios do pH do meio nutritivo de preparações frênico-diafragma tratadas com ácido clorídrico a 5 por cento ou com bicarbonato de sódio a 10 por cento. Após 30 minutos da adição de ácido ou de base o banho era lavado e repetia-se a operação de 30 em 30 minutos.

Tempo em minutos	Tratamento Parâmetro Média ± E.M. N.º de exp.	Troca do líquido nutritivo de 30 em 30 min. após adição de ácido	Troca do líquido nutritivo de 30 em 30 min. após adição de base
		9	5
Antes	Amplitude pH	35,7 ± 0,57	36,8 ± 0,50
		7,64 ± 0,09	7,48 ± 0,07
		*	**
Após 30'	Amplitude pH	33,6 ± 0,56	40,4 ± 0,53
		7,04 ± 0,02	7,96 ± 0,02
Antes	Amplitude pH	31,2 ± 0,47	36,2 ± 0,53
		7,68 ± 0,09	7,46 ± 0,06
		*	**
Após 30'	Amplitude pH	29,8 ± 0,45	40,0 ± 0,58
		7,08 ± 0,03	7,94 ± 0,04
Antes	Amplitude pH	29,7 ± 0,44	34,8 ± 0,55
		7,73 ± 0,07	7,42 ± 0,06
		*	**
Após 30'	Amplitude pH	26,9 ± 0,37	39,4 ± 0,59
		7,13 ± 0,03	7,94 ± 0,06
Antes	Amplitude pH	26,8 ± 0,39	33,8 ± 0,55
		7,74 ± 0,07	7,46 ± 0,66
		*	**
Após 30'	Amplitude pH	26,0 ± 0,39	39,4 ± 0,58
		7,14 ± 0,03	7,92 ± 0,06

* — Adição ao meio nutritivo de 1 a 2 ml/50 ml de HCl a 5%

** — Adição ao meio nutritivo de 2 a 5 ml/50 ml de NaHCO₃ a 10%

dade de pH, após infusão do ácido. O efeito curarizante da SScc foi aumentado de modo significativo em 10 por cento e o pH em 0,53 unidade, após infusão de base. As variações da contração muscular antes, durante e após ação da SScc em meio ácido ou base em relação ao controle das preparações frênico-diafragma estão representadas na FIGURA II.

TABELA V

Valores médios da amplitude de contração do músculo diafragmático (em mm) induzida pelo estímulo do nervo frênico e valores médios do pH do meio nutritivo de preparações frênico-diafragma. Adição ao meio nutritivo de 0,4 a 1 mcg/ml de SSc como controle, 1 a 2 ml/50 ml de ácido clorídrico a 5 por cento e novamente a dose controle de SSc.

	Parâmetro Média ± E.M.	Amplitude	pH
Tratamento	N.º de exp.	25	
SScc Controle	Antes 0	32,7 ± 0,15	7,71 ± 0,04
	Durante 5' — 10'	11,2 ± 0,07	7,71 ± 0,04
	Após 20' — 30'	29,4 ± 0,12	7,76 ± 0,04
SScc Após ácido	Antes 0	32,8 ± 0,13	7,12 ± 0,05
	Durante 5' — 10'	18,7 ± 0,09	7,19 ± 0,05
	Após 20' — 30'	28,9 ± 0,11	7,30 ± 0,04

* — Tempo de recuperação — 10 a 20 minutos

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente trabalho mostram a influência da modificação da concentração hidrogeniônica sobre a ação curarizante da SSc.

A infusão de HCl, por via venosa, em cães, produziu diminuição do pH sanguíneo, aumento da pCO_2 e depressão da contração muscular. A adição de HCl, ao líquido nutritivo, em preparação frênico-diafragma, induziu diminuição do pH do meio nutritivo e diminuição da contração muscular. Por outro lado, o aumento da concentração hidrogeniônica reduziu a atividade curarizante da SSc e aumentou o tempo de ação da mesma na junção neuromuscular. Entretanto, a normalização da concentração hidrogeniônica

TABELA VI

Valores médios da amplitude de contração do músculo diafragmático (em mm) induzida pelo estímulo do nervo frênico e valores médios do pH do meio nutritivo de preparações frênico-diafragma. Adição ao meio nutritivo de 0,4 a 1 mcg/ml de SSec como controle, 2 a 5 ml/50 ml de bicarbonato de sódio a 10 por cento e novamente a dose controle de SSec.

	Parâmetro Média \pm E.M.	Amplitude	pH
Tratamento	N.º de exp.	15	
SSec Controle	Antes 0	28.0 \pm 0,21	7,59 \pm 0,06
	Durante 5' — 10'	11,7 \pm 0,08	7,62 \pm 0,06
	Após 20' — 30'	26,0 \pm 0,20	7,68 \pm 0,05
SSec Após base	Antes 0	0,21	8,22 \pm 0,06
	Durante 5' — 10'	10,1 \pm 0,06	8,15 \pm 0,06
	Após 20' — 30'	29,1 \pm 0,19	8,08 \pm 0,07

* — Tempo de recuperação — 10 a 20 minutos

não implicou no retorno aos valores iniciais da contração muscular e da atividade da SSec.

A administração de NaHCO_3 , por via intravenosa, em cães, levou aumento do pH sanguíneo, da PCO_2 , do HCO_3 e da contração muscular. A colocação de NaHCO_3 , ao líquido nutritivo, em preparação frênico-diafragma, aumentou o pH do meio nutritivo e a contração muscular. Ainda, a adiminuição da concentração hidrogeniônica aumentou a atividade curarizante da SSec e não ficou bem caracterizada a modificação no tempo a duração do efeito da mesma na junção neuromuscular.

Já vem sendo estudado há longo tempo o fato das drogas neuromusculares terem sua atividade afetada por condições físico-químicas diversas, entre elas o pH e a PCO_2 .

Verifica-se na literatura que tanto drogas despolarizantes (SScc, decametônio), como drogas competitivas (d-tubocurarina, dimetil-tubocurarina, galamina, toxiferina e pancurônio) e ainda os antibióticos (neomicina, kanamicina e estreptomicina) podem ter modificado sua ação bloqueadora na transmissão neuromuscular frente à acidose ou à alcalose (1,3,5,6,7,8,9,11,12,17,18,20,23,26).

A variação da concentração do dióxido de carbono pode alterar a resposta muscular pela estimulação nervosa, assim como a ação curarizante das drogas miorelaxantes. Sabe-se também que a hipercarbia leva ao aumento do limiar de excitabilidade e da duração de potenciais e à diminuição da velocidade e da frequência de condução da fibra nervosa (13,14,15,20). Por outro lado, o aumento ou a diminuição do teor de CO₂ sanguíneo induz variação na concentração hidrogeniônica, a qual poderia estar relacionada com as múltiplas respostas obtidas com o uso de diferentes miorelaxantes e com a ionização molecular destas substâncias (7,10,16,17,18).

A variação do pH sanguíneo ou do meio nutritivo, quando se trabalha com preparações isoladas, de algum modo poderá modificar o mecanismo da transmissão sináptica ou da contração muscular e conseqüentemente alterar a atividade de agentes neuromusculares, modificando a ionização molecular dos mesmos.

Entre outros fatores que poderiam influenciar a ação dos miorelaxantes está o grau de ionização da droga, o pK da substância e o pH do meio. A SScc contém em sua molécula amônio quartenário, seu pK está em torno de 13 e quando no pH sanguíneo acha-se ionizada (28). Entretanto, acidose e alcalose sanguíneas poderiam estar alterando a ionização da SScc e sua passagem através das membranas celulares bem como sua combinação com as proteínas intracelulares, aumentando ou diminuindo a concentração no plasma, e conseqüentemente intensificando ou não a curarização. Porém não foram estes os resultados obtidos na prática, embora fossem os esperados teoricamente.

Portanto, as alterações induzidas tanto pelo ácido, como pela base na contração muscular e nas respostas obtidas pelos miorelaxantes poderão estar relacionadas com a mudança na estrutura e na permeabilidade da membrana, pois a natureza química das estruturas responsáveis pela interação da acetilcolina nos processos mioneurais ainda não é conhecida. Contudo a existência de uma camada bimolecular constituída de lipídios e fosfolipídios sugere que as porções polares destas moléculas atuam como sítios de trocas iônicas controladores do transporte iônico passivo (22). Entretanto, os resultados obtidos confirmam fatos entre a interre-

lação da atividade da SSc e o equilíbrio ácido-base, os quais ainda carecem de explicação, embora existam sugestões de que esse bloqueio se dê a altura da junção neuromuscular. No entanto, experiências com músculo desnervado e perfusão do músculo tibial anterior de cão serão levadas a efeito, para permitir melhor localização do fenômeno.

AGRADECIMENTOS

A Professora Assistente Doutora Vera Sílvia de Oliveira Vassilieff pelas correções e sugestões, à Bióloga Yara Marcondes Machado pela ajuda na parte experimental e à Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu por ter proporcionado os meios e material para execução do presente trabalho.

SUMMARY

ACID-BASIC INFLUENCE ON THE ACTION OF SUCCINYLCHOLINE

On the animal «in situ» as much as on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation, respectively, indirectly stimulated in the sciatic popliteal external nerve and phrenic nerve, the increase of the hydrogen-ion concentration by administration of 5 per cent hydrochloric acid solution induced a significant depression of muscle twitch and also a decrease neuromuscular block by suxamethonium, raising the time duration. Further, the decrease of the hydrogen-ion concentration by administration of 10 per cent sodium bicarbonate solution caused a significant raise initial and a reduction of the amplitude of muscular contraction in course of time, enhanced neuromuscular block and no significant change in time of recovery after the action of suxamethonium.

REFERÊNCIAS

1. Baraka A — The influence of carbon dioxide on the neuromuscular block caused by tubocurarine in the human subject. *Brit J Anaesth* 36:272-278, 1964.
2. Brennan H J — Nitrous oxide-oxygen analgesia in major surgery *Anaesthesia*, 7:27-32, 1952.
3. Bridenbaugh P O, Churchill-Davidson H C, Churcher M D — Effects of carbon dioxide on actions of d-tubocurarine and gallamine. *Anaesth and Analg* 45:804-810, 1966.
4. Bülbbring E — Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Brit J Pharmacol*, 1:38-43, 1946.
5. Dundee J W — Influence of controlled respiration on dosage of thiopentone and d-tubocurarine chloride required for abdominal surgery. *Brit Med J*, 2: 893-900, 1952.
6. Gamstorp I & Vinnars E — Studies in neuromuscular transmission I — Influence on neuromuscular transmission of alkalosis and acidosis. *Acta Physiol Scand*, 53:142-150, 1961.
7. Gamstorp I & Vinnars E — Studies in neuromuscular transmission. III — Influence in blood pH and carbon dioxide tension on the effect to tubocurarine and dimethyltubocurarine. *Acta Physiol Scand* 53:160-173, 1961.
8. Gray T C & Fenton E S N — Carbon dioxide retention simulating curarization. *Brit Med J*, 1:820-826, 1954.

9. Guerra A C & Vieira Z E G — Influência da tensão parcial do gás carbônico no bloqueio neuromuscular do pancurônio. *Rev Bras de Anestesiologia*, 22: 261-271, 1972.
10. Kallow W — The influence of pH on the ionization and biological activity of d-tubocurarine. *J Pharmacol Exper*, 110:433-442, 1954.
11. Katz R L, Ngai M D, Papper E M — The effect of alkalosis on the action of the neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*, 24:18-22, 1963.
12. Katz R L & Wolf C — Neuromuscular and eletromyographic studies in man. Effects of hyperventilation, carbon dioxide inhalation and d-tubocurarine. *Anesthesiology*, 25:781-787, 1964.
13. Lehmann J E — The effect of changes in pH on the action of mammalian nerve fibers. *Amer J Physiol*, 112:600-612, 1937.
14. Litter M — *Farmacologia*. El Ateneo, Buenos Aires, 4.ª Ed, 1971.
15. Lorente de Nó R — Correlation of nerve activity with polarization phenomena. *Harvey lectures*, 42:43-105, 1946.
16. Payne J P — The influence of carbon dioxide on the neuromuscular blocking activity of relaxant drugs in the cat. *Brit J Anaesth*, 30:206-216, 1958.
17. Payne J P — Changes in neuromuscular blocking activity of tubocurarine and dimethyltubocurarine induced by the administration of carbon dioxide. *Acta Anaesth Scand*, 3:53-58, 1959.
18. Payne J P — The influence of changes in blood pH on the neuromuscular blocking properties of tubocurarine and dimethyltubocurarine in the cat. *Acta Anesth Scand*, 4:83-90, 1960.
19. Ramos A O, Bastos W P, Vassilieff I — Influência do pH na transmissão neuromuscular. *Ciência e Cultura*, 20(2):388-389, 1968.
20. Scurr C F — Carbon dioxide retention simulating curarization. *Brit Med J*, 1:565-561, 1954.
21. Siggaard-Andersen O — Blood acid-base alignment nomogram. *Scand J Clin Lab Invest*, 15:211-233, 1963.
22. Sokoll M D & Thesleff S — Effects of pH and uranyl ions on action potential generation and acetylcholine sensitivity of skeletal muscle. *European J of Pharmacol*, 4:71-76, 1968.
23. Utting J — pH as a factor influencing plasma concentrations of d-tubocurarine. *Brit J Anaesth*, 35:706-710, 1963.
24. Vassilieff I & Ramos A O — Bloqueio neuromuscular causado pela succinilcolina e acidemia experimental. *Ciência e Cultura* 22(3):340, 1970.
25. Vassilieff I & Ramos A O — Atividade de agente despolarizante na junção neuromuscular e equilíbrio ácido-básico. II Jornada Científica da As Doc da Fac Ciên Méd e Biol de Botucatu. pg 158-159, 1972.
26. Waitzová D & Kyncl J — Some aspects of the Pharmacodynamic properties of neomcin. *Cas Lék Ces*, 104(7):169-172, 1965.
27. Bastos W P & Ramos A O — Influence of experimental acidemia on muscular twitches elicited by nerve stimulation. *Ciência e Cultura*.
28. Wylie W D & Churchill-Davidson H C — *A practice of Anaesthesia*. Year book medical publishers INC, Chicago, 3rd Ed, 1972.