

A POTENCIAÇÃO PÓS-TETÂNICA E A TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

Eliane Aparecida Campesatto Mella*

Célia Regina Ambiel**

Wilson Alves do Prado***

MELLA, E. A. C.; AMBIEL, C. R.; PRADO, W. A.; A Potenciação Pós-Tetânica e a Transmissão Neuromolecular. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 4(3): 277-281, 2000.

RESUMO: Potenciação pós-tetânica (PPT) é o nome dado ao aumento transitório da amplitude das contrações musculares após estimulação indireta com alta frequência aplicada ao nervo motor. É um fenômeno característico, mas não exclusivo da junção neuromuscular, podendo também ocorrer em transmissões do sistema nervoso central. Apesar de várias teorias propostas, o mecanismo da origem da PPT não foi, pelo menos até o momento, totalmente esclarecido. Por outro lado, sabe-se que fármacos podem modificar o perfil da PPT levando a comprometimentos na eficiência das transmissões neuronais. O presente trabalho descreve os possíveis mecanismos que determinam a PPT e mostra como diferentes agentes podem modificá-la.

PALAVRAS-CHAVE: potenciação pós-tetânica; transmissão neuromuscular.

POST-TETANIC POTENTIATION AND NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

MELLA, E. A. C.; AMBIEL, C. R.; PRADO, W. A.; Post-tetanic Potenciation and Neuromuscular Transmission. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 4(3): 277-281, 2000.

ABSTRACT: The increase of twitches after high-rate stimulation applied to the motor nerve is named post-tetanic potentiation (PTP). Is a commum fenomemon in neuromuscular transmission, but is also observed in neurons of the Central Nervous System. Despite several tentative suggestions, its origin is not completely known at the moment. On the other hand, it is known that different drugs and ions may modify its shape and commit the efficiency of neuronal transmission. The present work describes the possible mechanisms determining the PTP and shows how some agents can modify it.

KEY WORDS: post-tetanic potentiaton; neuromuscular transmission.

Introdução

A acetilcolina (Ac), mediador químico responsável pela transmissão neuromuscular, está armazenada em vesículas no terminal nervoso motor (TNM) (DE ROBERTIS & BENNETT, 1954). Estas vesículas distribuem-se em pelo menos dois compartimentos principais (HUBBARD, 1973): um, denominado Fração Imediatamente Utilizável (FIU), localizado próximo à face interna da membrana pré-sináptica e outro, mais disperso pelo citoplasma, forma a chamada Fração de Depósito (FD), que pode ser mobilizada para a FIU (MAENO, 1969). Segundo este modelo, sempre que vesículas da FIU liberam seu conteúdo para a

fenda sináptica, as vesículas da FD são deslocadas para a periferia do TNM para repor o conteúdo gasto (THESLEFF, 1967). A liberação da Ac presente na FIU ocorre quando um potencial de ação propagado invade o TNM e determina a abertura de canais voltagem-dependentes que permitem o influxo de íons cálcio (KATZ, 1969). As etapas compreendidas entre a entrada de íons cálcio para o TNM e a extrusão de Ac não foram ainda esclarecidas, mas admite-se a participação de proteínas das membranas vesiculares e neuronais (LEFKOWITZ *et al.*, 1996).

Quando preparações neuromusculares são mantidas em repouso, microeletrodos colocados

*Mestranda em ciências Biológicas pela UEM, Professora de Farmacologia do CESUMAR e UNIPAR

**Doutoranda em Ciências Biológicas e Professora de Fisiologia da UEM

***Pesquisador e Professor Titular de Farmacologia da UEM

Endereço: Eliane Aparecida Campesatto Mella, Rua Goiás, 3812 Edifício Tropical, ap.04, CEP: 87502-030/ Umuarama-PR

na região da placa motora registram potenciais de pequena magnitude (0,1 a 0,5 mV) denominados potenciais em miniatura da placa terminal (pmpt) (FATT & KATZ, 1952). Sob estimulação elétrica do nervo motor, o mesmo tipo de registro mostra potenciais com perfis semelhantes aos pmpt, porém com amplitudes maiores (10 mV), denominados potenciais de placa normal (ppt) (FATT & KATZ, 1952). Após ser liberada para a fenda sináptica a Ac pode interagir com sítios pré e/ou pós-sinápticos. Sua interação pós-juncional acarreta alteração da condutância da membrana celular aos íons sódio e potássio, que atingindo um certo nível, deflagram o ppt que, por sua vez, determina o potencial de ação muscular, iniciando o processo de contração (GALINDO, 1972).

Atuando sobre o TNM, a Ac pode ligar-se com sítios nicotínicos e/ou muscarínicos (BOWMAN et al., 1990). De acordo com o modelo de autoregulação neuronal aceito atualmente, os sítios nicotínicos determinariam aumento da liberação do neurotransmissor presente na FIU, garantindo assim a eficiência da transmissão quando grandes demandas do neurotransmissor forem necessárias. Este fenômeno pode ser evidenciado quando frequências entre 30 a 80 Hz são aplicadas ao nervo motor, onde o músculo responde de forma sustentada. Por outro lado, os sítios mus-

carínicos pré-juncionais, provavelmente do subtipo M_2 (ALVES-DO-PRADO & PRADO, 1993), reduzem a mobilização da Ac da FD para a FIU quando frequências elevadas (acima de 100 Hz). Nesta última situação, a contração muscular não mais se sustenta e o fenômeno é conhecido por fadiga neuromuscular, fadiga de transmissão ou inibição de Wedensky (IW) (ROSEMBLUETH & MORISON, 1937). Eletrofisiologicamente, este fenômeno se caracteriza pela queda progressiva da amplitude dos ppt, correspondendo ao período de latência em que a mobilização de vesículas da FD não repõe por completo a quantidade de mediador liberado da FIU (TAKEUCHI, 1958; LILEY & NORTH, 1953). Segue-se um período em que, embora menor que no início dos estímulos tetanizantes, a amplitude do ppt permanece constante, correspondendo a uma fase em que o neurotransmissor liberado da FIU estaria sendo equitativamente repostado a partir da FD (ELMQVIST & QUASTEL, 1965).

Desenvolvimento

Potenciação Pós-Técnica

Potenciação pós-tetânica (PPT) é o nome dado ao aumento transitório da amplitude das contrações musculares, após estimulação elétrica de alta frequência aplicada ao nervo motor. (Fig.1)

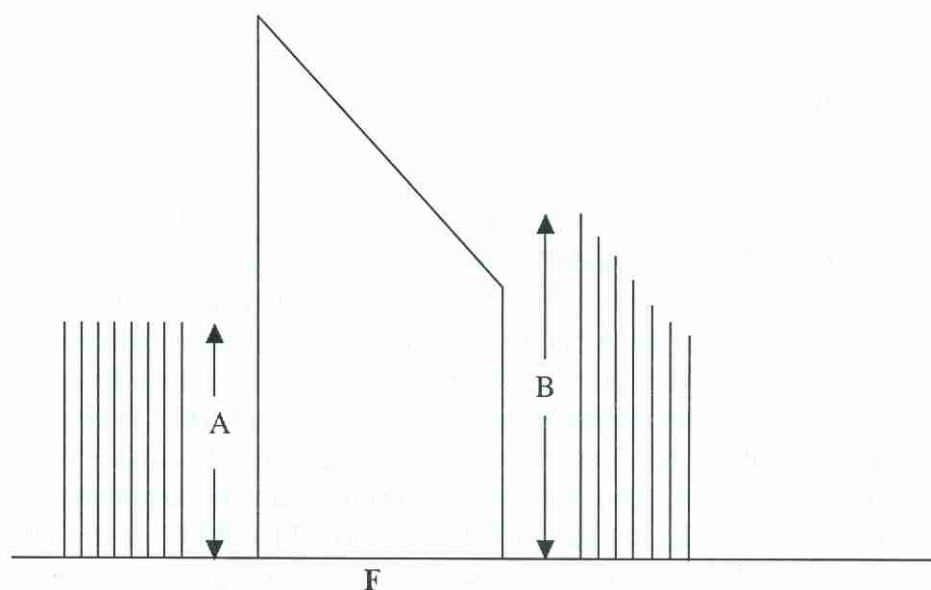


Figura 1: Representação esquemática do registro miográfico da potenciação pós-tetânica (PPT). F representa estimulação elétrica de alta frequência (> 100 Hz) aplicada ao nervo motor e A e B as amplitudes dos abalos musculares observados, respectivamente, antes e após a aplicação de F. O aumento da amplitude das contrações musculares após B mostra a PPT

É um fenômeno característico, mas não exclusivo da junção neuromuscular, podendo também ocorrer em transmissões do sistema nervoso central (HUGHES, 1958). Ao nível central, este fenômeno está relacionado com a formação da memória (KANDEL *et al*, 2000). Perifericamente ele se relaciona com a eficiência das transmissões em várias regiões do sistema nervoso autônomo (SEGAWA *et al*, 1967a).

A magnitude da PPT depende da frequência e da duração dos estímulos elétricos aplicados ao nervo motor e sua origem pode envolver os estoques intracelulares de cálcio e/ou extracelulares de potássio (SEGAWA *et al*, 1967a).

Efeito de Drogas Sobre a PPT

Flaxedil

Flaxedil é uma agente sintético colinolítico nicotínico semelhante ao curare. Esta substância, nas concentrações de 0,1 a 0,2 mg/ml abole a PPT provavelmente por interferir com os receptores nicotínicos pós-sinápticos (SEGAWA *et al.*, 1967b).

Succinilcolina

A succinilcolina é um agente classificado farmacologicamente como um bloqueador neuromuscular do tipo despolarizante. Nas concentração de 3-5 µg/ml, a succinilcolina abole a PPT em preparações neuromusculares, sem contudo, modificar os abaços observados antes do tétano (SEGAWA *et al.*, 1967b). Tais efeitos decorreriam da ação depressiva da succinilcolina sobre o TNM (SEGAWA *et al.*, 1967b).

Hexametônio

O hexametônio é um agente colinolítico nicotínico ganglionar, mas pode também interferir com a transmissão neuromuscular (BOWMAN, 1980). Em preparações nervo frênico diafragma isolado de ratos, tem-se observado que o hexametônio (1 µg/ml) reduz drasticamente a PPT, sem contudo, determinar grandes mudanças na amplitude das contrações musculares pré-tetânicas (SEGAWA *et al*, 1967b). Tais efeitos seriam determinados por uma redução da liberação de acetilcolina a partir do TNM (SEGAWA *et al*, 1967b).

Tubocurarina e α -Bungarotoxina

A d-Tubocurarina (d-Tc) e α -Bungarotoxina (α -BuTX) são toxinas capazes de inibir a transmissão

neuromuscular por bloquearem os receptores colinérgicos nicotínicos da placa motora (LEE & TSAI, 1976; LEE & CHANG, 1966; CHANG & LEE, 1963). Estes dois compostos têm efeitos diferentes sobre a PPT, enquanto a α -BuTX diminui PPT em preparações nervo frênico diafragma isolado de ratos parcialmente bloqueadas por baixas concentrações da toxina (CHANG & LEE, 1963), um aumento na PPT é observado nas preparações previamente bloqueadas por d-tc (HUTTER, 1952). Os diferentes efeitos observados dependeriam da interação bloqueadora nicotínica competitiva da d-tc e não competitiva da α -BuTX (TSAI *et al*, 1987).

Atropina

A Atropina é um alcalóide natural capaz de, competitivamente, bloquear receptores muscarínicos (BROWN & TAYLOR, 1996). O modo pelo qual a atropina modifica a PPT depende de sua concentração. Nas altas concentrações (> 20 µM), a atropina reduz a PPT, mas nas baixas (0,001-10 µM), ela induz aumento (KILBINGER 1977, 1984). A redução e o aumento da PPT seriam determinados, respectivamente, por uma ação inespecífica pós-sináptica e uma ação colinolítica muscarínica pré-sináptica (WALI *et al*, 1987 a, b, 1988).

Antagonistas do Cálcio (Diltiazem, Nifedipina e Verapamil)

Os antagonistas de cálcio inibem o influxo neuronal de cálcio para os terminais motores (ROBERTSON & ROBERTSON, 1996; MACINTOSH & COLLIER, 1976; WILSON & SKIRBOLL, 1974). Atuando sobre o terminal motor, esses agentes podem deprimir (diltiazem e verapamil) ou levemente aumentar a PPT (nifedipina) (SATO & ONO, 1981). Estas diferenças de efeitos poderiam estar relacionadas com o bloqueio seletivo dos canais lentos de cálcio (nifedipina) e o bloqueio não seletivo descritos para o diltiazem e verapamil (SATO & ONO, 1981; KASS & TSIEN, 1975; POSNER *et al.*, 1975).

Influência dos Íons Potássio (K⁺), Magnésio (Mg⁺⁺), Sódio (Na⁺) e Cálcio (Ca⁺⁺) Sobre a PPT.

Potássio

Admite-se que a PPT pode ser induzida pela elevação das concentrações extracelulares do íon K⁺ previamente determinadas pelo estímulo tetanizante

(HUGHES, 1958, ROSENBLUETH & MORISON, 1937). Controversamente, verifica-se que a variação das concentrações extracelulares de K^+ não determinam efeitos específicos sobre a PPT (SEGAWA *et al.*, 1967a).

Magnésio

Íons magnésio, ao competirem com os íons Ca^{++} , reduzem a liberação de Ac, a partir do TNM (SEGAWA *et al.*, 1967a). Estudos realizados com preparações neuromusculares imersas em soluções nutrientes normais ou com baixas concentrações de Ca^{++} demonstram prolongamento da PPT em presença de íons Mg^{++} (NUSSINOVITCH & RAHAMIMOFF, 1988). Tal efeito decorreria de uma provável redução dos movimentos dos íons Ca^{++} intracelular.

Sódio

A redução da concentração extracelular de Na^+ reduz a PPT provavelmente por interferir com o processo de acoplamento-despolarização liberação de Ac (SEGAWA *et al.*, 1967a).

Cálcio

Este íon é extremamente importante para a liberação de vários neurotransmissores. Dessa forma, a redução de suas concentrações extracelulares determina redução da PPT (NUSSINOVITCH & RAHAMIMOFF, 1988).

Considerações Finais

Pouco ainda se sabe sobre a PPT, mas é inegável que drogas e íons a modificam com tanta intensidade que, ao ignorarmos esses efeitos durante uma terapia, poderemos estar contribuindo para a exacerbação de vários efeitos colaterais. Este alerta sustenta-se na verificação de que tal fenômeno está presente em várias neurotransmissões periféricas e centrais. Por outro lado, podemos depreender do presente trabalho que drogas que interferem com receptores nicotínicos pré- e/ou pós-sinápticos modificam o perfil da PPT de forma dose-dependente. Ainda é possível concluir que agentes com atividades atropínicas modificam a PPT também de forma dose-dependente, porém seus efeitos são determinados por interações pré-sinápticas mediadas por receptores muscarínicos inibitórios presentes no terminal nervo motor. As respostas inespecíficas obtidas com concentrações elevadas de atropínicos também não podem ser negligenciadas, na medida que os receptores pós-sinápticos passam a ter um importante papel.

Referências Bibliográficas

- ALVES-DO-PRADO, W.; PRADO, W.A. Neuromuscular facilitation induced by muscarinic antagonists in the rat isolated diaphragm. *Gen. Pharmacol.* 24: 1501-1504, 1993.
- BOWMAN, W.C. *et al.* Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 604: 69-81, 1990.
- BOWMAN, W.C. *et al.* Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anaesth. Analg.*, 59: 935-943, 1980.
- BROWN, J.H.; TAYLOR, P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In Goodman & Gilman's: *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th edition, 1996.
- CHANG, C. C.; LEE, C. Y. Isolation of neurotoxins from the venom of *Bungarus multicinctus* and their modes of neuromuscular blocking action. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 144: 241-257, 1963.
- DE ROBERTIS E.; BENNETT H. S. Submicroscopic vesicular components in the synapse. *Fed. Proc.* 13: 35, 1954.
- ELMQVIST, D.; QUASTEL, D.M.J. A quantitative study of endplate potentials in isolated human muscle. *J. Physiol.* 178: 505-528, 1965.
- FATT, P.; KATZ, B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol.* 117: 109-128, 1952.
- GALINDO A. The role of prejunctional effects in myoneural transmission. *Anesthesiol.* 36: 598-608, 1972.
- HUBBARD, J.I. Microphysiology of vertebrate neuromuscular transmission. *Physiol. Rev.* 53: 674-723, 1973.
- HUGHES, J. R. Post-tetanic potentiation. *Physiol. Rev.* 38: 91-113, 1958.
- HUTTER, O. F. Post-tetanic restoration of neuromuscular transmission blocked by d-tubocurarine. *J. Physiol. Lond.* 118: 216-227, 1952.
- KANDEL, E.R. *et al.* *Principle of neural science*. 4th edition. New York: McGraw Hill, 2000. pp.274-275.
- KASS, R. S.; TSIEN, R. W. Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol.* 66: 169-192, 1975.
- KATZ, B. The release of neurotransmitter substances. Thomas, C. C. Ed.: Springfield, Illinois, 1969.
- KILBINGER, H. Facilitation and inhibition by muscarinic agonists of acetylcholine release from guinea-pig myenteric neurones: mediation through different types of neural muscarinic receptors. In: sub-types of muscarinic receptors. *Trends Pharmacol Sci (Suppl)*: 49-52, January 1984.
- KILBINGER, H. Modulation by oxotremorine and atropine of acetylcholine release blocked by electrical stimulation of the myenteric plexus of the guinea-pig ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 300: 145-151, 1977.
- LEFKOWITZ, R.J. *et al.* Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Hardman, J. G.; Limbind, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W. and Gilman, A G. (eds). *The Pharmacological basis os therapeutics*, McGrawHill, N.Y., 9th edition, pp. 105-139, 1996.
- LILEY, A. W.; NORTH, K. A. K. An electrical investigation of effects of repetitive stimulation on mammalian neuromuscular junction. *J. Neurophysiol.* 16: 509-527, 1953.
- LEE, C.Y.; CHANG, C.C. Modes of actions of purified toxins from elapid venoms on neuromuscular transmission. *Mem. Inst. Butantan Simp. Int.* 33: 555-572, 1966.
- LEE, C.Y.; TSAI, M.C. Is the contractile response to exogenous acetylcholine due to a presynaptic effect? *Brit. J. Pharmacol.* 57: 543-545, 1976.
- MACINTOSH, F.C.; COLLIER, B. Neuromuscular junction. *Handbook of experimental Pharmacol. et Zaimis, E.* 42: 99-228, Springer, Berlin, 1976.
- MAENO T. Analysis of mobilization and demobilization process in neuromuscular transmission in the frog. *J. Neurophysiol.* 32: 793-800, 1969.
- NUSSINOVITCH, I.; RAHAMIMOFF, R. Ionic basis of tetanic and post-tetanic potentiation at a mammalian Neuromuscular junction. *J. Physiol.*, 396: 435-455, 1988.
- POSNER, P. *et al.* The effect of verapamil on potassium fluxes in canine cardiac Purkinje fibers. *Europ. J. Pharmacol.* 34: 369-372, 1975.
- PRADO, W. A.. Mecanismo inibitório pré-sináptico na transmissão neuromuscular. *Tese de doutoramento da Faculdade de*

- Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 1980.
- ROBERTSON, R.M.; ROBERTSON, D. Drugs used for the treatment of myocardial ischemia. In Goodman & Gilman's: *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th edition, pp. 759-779, 1996.
- ROSEMBLUETH, A.; MORISON, R. S. Curarization, fatigue and Wedensky inhibition. *Ann. J. Physiol.* 119: 236-256, 1937.
- SATO, T.; ONO, H.. Facilitation of Neuromuscular Transmission by calcium Antagonists, Diltiazem, Nifedipine and Verapamil in the dog. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 249: 235-246, 1981.
- SEGAWA, T. *et al.* Effects of changes in temperature and ionic environment on the post-tetanic potentiation in the phrenic nerve-diaphragm preparation of the rat. *Jap. J. Pharmacol.* 17: 450-464, 1967a.
- SEGAWA, T. *et al.* Effects of several anticholinergic drugs on the post-tetanic potentiation in the phrenic nerve-diaphragm preparation of the rat. *Jap. J. Pharmacol.* 17: 465-474, 1967b.
- STANDAERT, F. G. The mechanism of post-tetanic potentiation in cat soleus and gastrocnemus muscles. *J. Gen. Physiol.* 47: 987-1001, 1964.
- TAKEUCHI, A. The long-lasting depression in neuromuscular transmission of the frog. *Jap. J. Physiol.* 8: 102-113, 1958.
- THESLEFF, S. The physiology of the neuromuscular transmission In: Curare simposium der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Schawabe e Co. Verlag. *Basel/Stuttgart*: 443-449, 1967.
- TSAI, M. C. *et al.* Effects of a-Bungarotoxin and d-Tubocurarine on the Post-Tetanic Potentiation of the Mouse Diaphragm Twitch Tension. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 285: 316-323, 1987.
- WALI, F. A. *et al.* Effects of atropine and glycopyrrolate on neuromuscular transmission in the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *Gen. Pharmac.* 19, n° 2: 285-290, 1988.
- WALI, F. A. *et al.* Atropine sulphate enhances neuromuscular transmission in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand*, 31: 587-592, 1987a.
- WALI, F. A. *et al.* Comparative Effects of Atropine and Oxotremorine on Neuromuscular Transmission at the Rat Hemidiaphragm Preparation. *Arch. Int. Pharmacodyn*, 288: 120-135, 1987a.
- WILSON, D. F.; SKIRBOLL, L. R. Basis for posttetanic potentiation at the mammalian neuromuscular junction. *Amer. J. Physiol.* 227: 92-95, 1974.

Recebido em: 22/08/2000

Aceito em: 30/11/2000