

BLOQUEIO NEUROMUSCULAR PELA CAPREOMICINA * NEUROMUSCULAR BLOCKADE BY CAPREOMYCIN

VIRGILIO AUGUSTO FORTES **
RINALDO PONCIO MENDES ***
ARMANDO OCTÁVIO RAMOS ***
WILMA PEREIRA BASTOS ***

RECEBIDO EM 01/OUT/74
APROVADO EM 09/OUT/74

INTRODUÇÃO

Bloqueio neuromuscular causado por antibióticos, tem sido observado e descrito para as Polimixinas (Brownlee & Bushby, 1948; Brownlee et alii., 1952; Adamson et alii., 1960; Zyngier, 1966), Estreptomicina (Vital Brazil & Corrado, 1957; Vital Brazil et alii., 1958; Corrado, 1958), Neomicina (Corrado & Ramos, 1958; Pittinger & Long, 1958; Fulchiero et alii., 1958), Kanamicina (Timmerman et alii., 1959; Corrado & Ramos, 1960), Aminossídina (Corrado et alii., 1962), Viomicina (Adamson et alii., 1960; Vital Brazil et alii., 1961) e Gentamicina (Vital Brazil et alii., 1967; Fortes et alii., 1968).

Estas citações se referem a resultados de experiências realizadas em animais de laboratório e em preparações com órgãos isolados. Entretanto há várias descrições de bloqueio neuromuscular ocorrido em clínica médica e cirurgia (McQuillen et alii., 1968 e Fortes, 1970-1971), na vigência de terapêutica antibiótica.

Todos os antibióticos acima referidos, apresentam como principais efeitos colaterais, toxicidade renal e para o oitavo par craneano, onde podem atingir as funções vestibular e auditiva. A Capreomicina, antibiótico polipeptídico, isolado e descrito por Herr et alii., (1960 1962) e Herr & Redstone, (1966), apresenta como principais efeitos tóxicos os mesmos observados para os antibióticos com atividade bloqueadora neuromuscular. Por esta razão foi despertado o interesse

* Alguns resultados do presente trabalho foram apresentados nas I e III Jornadas Científicas da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, SP., 1971 e 1973.

** Professor Adjunto de Farmacologia da Universidade Federal do Paraná.

*** Professores de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, SP.

de pesquisar a possível ação bloqueadora neuromuscular da Capreomicina, cujos resultados serão descritos a seguir.

MATERIAL E MÉTODOS

Preparação neuromuscular em cães.

Vinte e cinco cães adultos, de ambos os sexos, com peso, idade e raças variadas, foram anestesiados com pentobarbital sódico e submetidos à preparação neuromuscular "ciático popliteo externo-tibial anterior". Os estímulos utilizados foram fornecidos por estimulador elétrico de ondas retangulares (Palmer, modelo H 45), com as seguintes características: 1 — Estímulos isolados, supramaximais, com 1 milissegundo de duração e frequência de 0,5 ciclos por segundo. 2 — Estímulos tetanizantes, com frequência de 50 ciclos por segundo, durante 10 segundos. Os animais foram preparados com cânula traqueal para respiração artificial, mantida com bomba de pressão positiva (Palmer), sempre que necessário. As drogas foram aplicadas pela via intravenosa, utilizando-se a veia femoral ou radial canuladas com tubo de polietileno.

Obteve-se inicialmente traçado do miograma normal, com estímulos isolados e com frequência tetanizante a intervalos regulares. A seguir administrou-se capreomicina até obtenção de bloqueio neuromuscular parcial ou completo. Tentativa de reversão dos bloqueios foi feita com neostigmina, cloreto de cálcio e bicarbonato de sódio. Em duas experiências foram utilizados somente estímulos tetanizantes.

Preparação neuromuscular "in vitro".

Dez preparações "frênico-diafragma" de rato foram utilizadas, de acordo com técnica descrita por Bülbbring (1946). Estimulação elétrica supramaximal, indireta, foi utilizada com 0,2 ciclos por segundo e com 50 ciclos, nos estímulos tetanizantes. A capreomicina foi adicionada até obtenção de bloqueios neuromusculares completos e tentativas de reversão foram ensaiadas com bicarbonato de sódio, cloreto de cálcio e nitrato de uranila.

DROGAS UTILIZADAS

Bicarbonato de Sódio — Lab. Merck.
Capreomicina (SO_4^-) — Caprocin ([®]) Lab. Lilly.
Cloreto de Cálcio — Lab. J. T. Baker.
Neostigmina — Prostigmine ([®]) Lab. Roche.
Nitrato de Uranila — Lab. Merck.
Pentobarbital Sódico — Lab. Fontoura & Wyeth.

RESULTADOS

A capreomicina em doses de 200 a 300 mg/kg de peso, em cães anestesiados e em concentrações de 1,5 a 4,0 mg/ml na preparação frênico diafragma de rato, causa bloqueio neuromuscular parcial ou completo (Figs. 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7).

O cloreto de cálcio (50 mg/kg) em cães ou na concentração final de 0,5 mg/ml na preparação frênico diafragma de rato, reverte o bloqueio neuromuscular produzido pela capreomicina (Figs. 2, 5, 6 e 7). Reforça a ação antagonista do bicarbonato de sódio, em cães (Fig. 4), porém não melhora o antagonismo pela neostigmina (Fig. 3).

A neostigmina, em doses de 0,1 mg/kg, em cães anestesiados, reverte o bloqueio neuromuscular causado pela capreomicina (Figs. 1 e 3) ou melhora a reversão determinada pelo cloreto de cálcio (Figs. 2 e 5).

O bicarbonato de sódio em doses de 100 a 200 mg/kg, em cães anestesiados, antagoniza parcialmente o bloqueio neuromuscular causado pela capreomicina (Fig. 4), porém em preparação "frênico diafragma" de rato (Fig. 6), não interfere.

O nitrato de uranila, em concentrações de 0,8 mg/ml, não interfere no bloqueio neuromuscular causado pela capreomicina na preparação "frênico-diafragma" de rato (Figs. 6 e 7).

DISCUSSÃO

Os antibióticos que causam bloqueio neuromuscular podem ser divididos em dois grupos, de acordo com mecanismos de ação. A estreptomicina, neomicina, kanamicina, aminosidina, viomicina e gentamicina, causam bloqueio neuromuscular por mecanismo de ação pré-sináptico diminuindo a liberação de acetilcolina e em parte pós sináptico, diminuindo a sensibilidade da membrana pós sináptica à ação despolarizante da acetilcolina. Estes mecanismos se assemelham aos descritos por Del Castilho & Engbaek (1954) e Del Castillo & Katz (1954), para o ion magnésio e foram reafirmados por Corrado & Ramos (1958) e Vital Brazil (1967). Os ions cálcio antagonizam tanto o bloqueio causado pelos antibióticos referidos como pelo ion magnésio, o que reforça o conceito de similaridade entre os mecanismos de ação de ambos.

As polimixinas (Zyngier, 1966), causam bloqueio neuromuscular atuando como detergentes catiônicos, combinando-se a porções aniônicas de receptores da membrana pós sináptica. Este bloqueio, não é antagonizado pela neostigmina mas do contrário potenciado. Os ions

cálcio exercem antagonismo parcial, certos cátions como a uranila, revertem o bloqueio causado pelas polimixinas, bem como a associação de bicarbonato de sódio ao cloreto de cálcio.

A capreomicina apresentou tanto nas características do bloqueio como em relação ao antagonismo pelo cálcio e neostigmina, semelhança com os antibióticos do primeiro grupo, apesar de tratar-se de antibiótico polipeptídico como as polimixinas. É possível que a identificação completa da estrutura química da capreomicina venha no futuro explicar este comportamento.

É oportuno citar que a capreomicina (Fortes, 1970 e 1972), bloqueia os gânglios autonômicos de maneira semelhante, inclusive com relação aos antagonistas do bloqueio.

Em síntese pode-se deduzir das experiências do presente trabalho que a capreomicina apresentou bloqueio neuromuscular com facilitação pós tetânica e que foi antagonizado eficazmente pela neostigmina e pelo cálcio. Assemelha-se portanto, neste comportamento aos antibióticos do grupo da estreptomicina o que nos autoriza a admitir que interfira na pré sinapse, diminuindo a liberação de acetilcolina e na pós sinapse elevando o limiar de excitabilidade da membrana pós sináptica à ação despolarizante da acetilcolina.

RESUMO

A capreomicina em doses de 200 a 300 mg/kg, em cães anestesiados e em concentrações de $1,5 \cdot 10^{-4}$ a $4,0 \cdot 10^{-4}$ em preparações isoladas do frênico-diafragma de rato, causa bloqueio neuromuscular.

A neostigmina e o cálcio antagonizam eficazmente o bloqueio neuromuscular produzido pela capreomicina.

São discutidos os prováveis mecanismos da ação bloqueadora neuromuscular da capreomicina.

Palavras chaves: Bloqueio neuromuscular — Capreomicina.

SUMMARY

The capreomycin in 200 to 300 mg/kg doses in dogs under anesthesia shows neuromuscular blocking action. The same blockade was observed on the nerve phrenic-diaphragm preparation of the rat at concentrations of $1,5 \cdot 10^{-4}$ to $4,0 \cdot 10^{-4}$. The neuromuscular blockade was completely reversed by neostigmine and calcium. The probable mechanisms of this neuromuscular blocking action are discussed.

Key words: Neuromuscular blockade — Capreomycin.

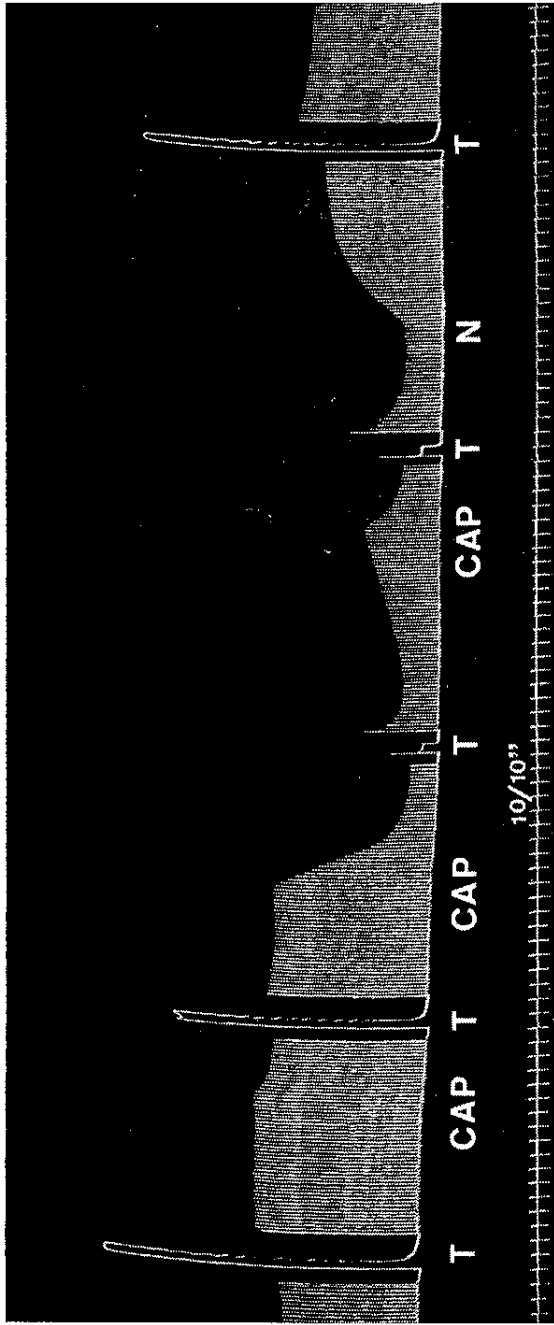


Fig. 1 — Preparação neuromuscular (ciático poplíteo externo-tibial anterior) em cão anestesiado. Em T estímulos com frequência tetanizante. CAP: capraomicina 100 mg/kg, 1.^a e 2.^a vezes; 50 mg/kg, 3.^a vez. N: neostigmina 0,10 mg/kg.

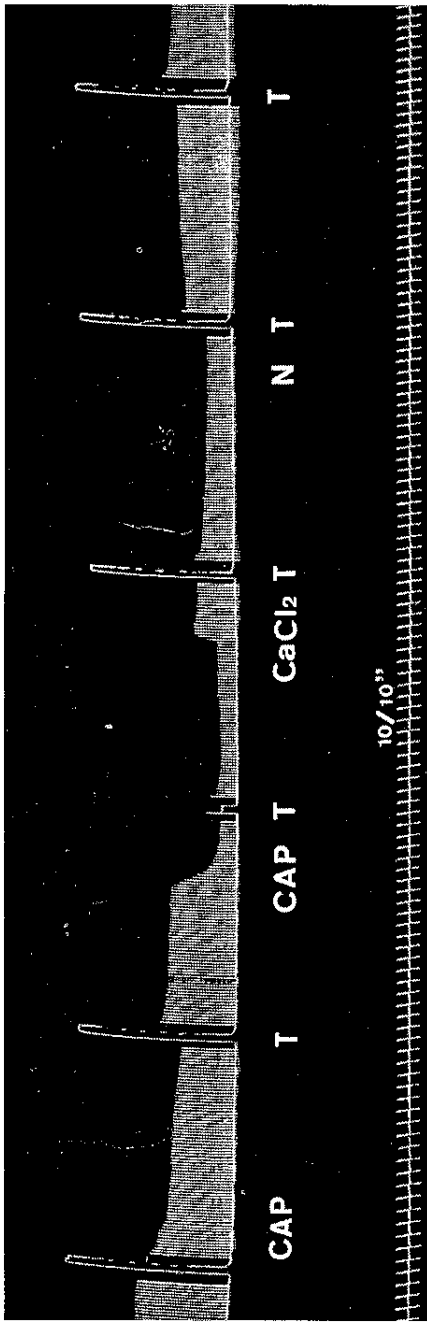


Fig. 2 — Preparação neuromuscular (cíctico popliteo externo-tibial anterior) em cão anestesiado. Em T estímulos com frequência tetanizante. CAP: capromicina 100 mg/kg, cada vez, CaCl₂: cloreto de cálcio 50 mg/kg, N: neostigmina 0,10 mg/kg.

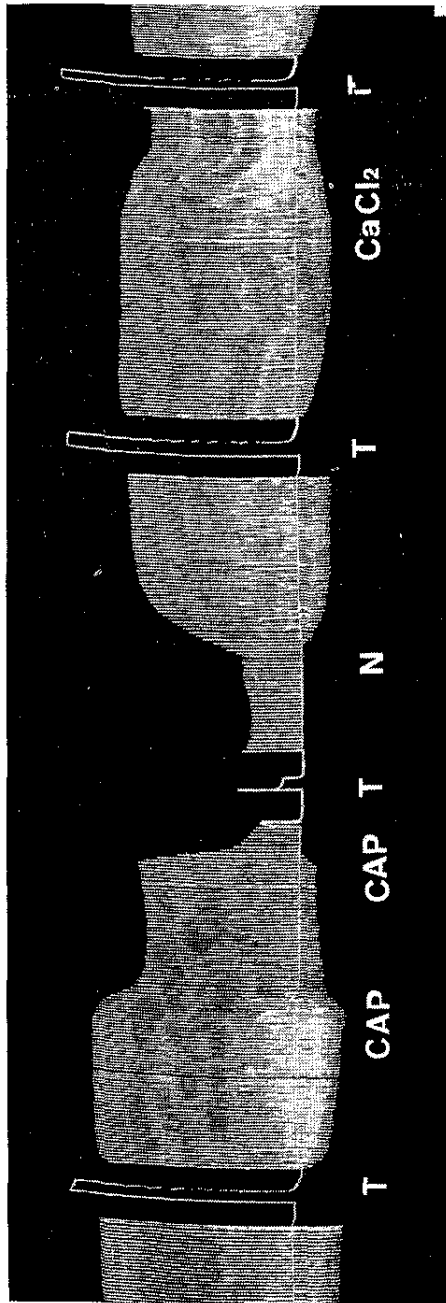


Fig. 3 — Preparação neuromuscular (clático poplíteo externo-fibral anterior) em cão anestesiado. Em T estímulos com frequência tetanizante. CAP: capreomicina, 150 mg/kg 1.^a vez e 100 mg/kg 2.^a e 3.^a vezes. N: neostigmina 0,10 mg/kg. CaCl₂: cloreto de cálcio 50 mg/kg.

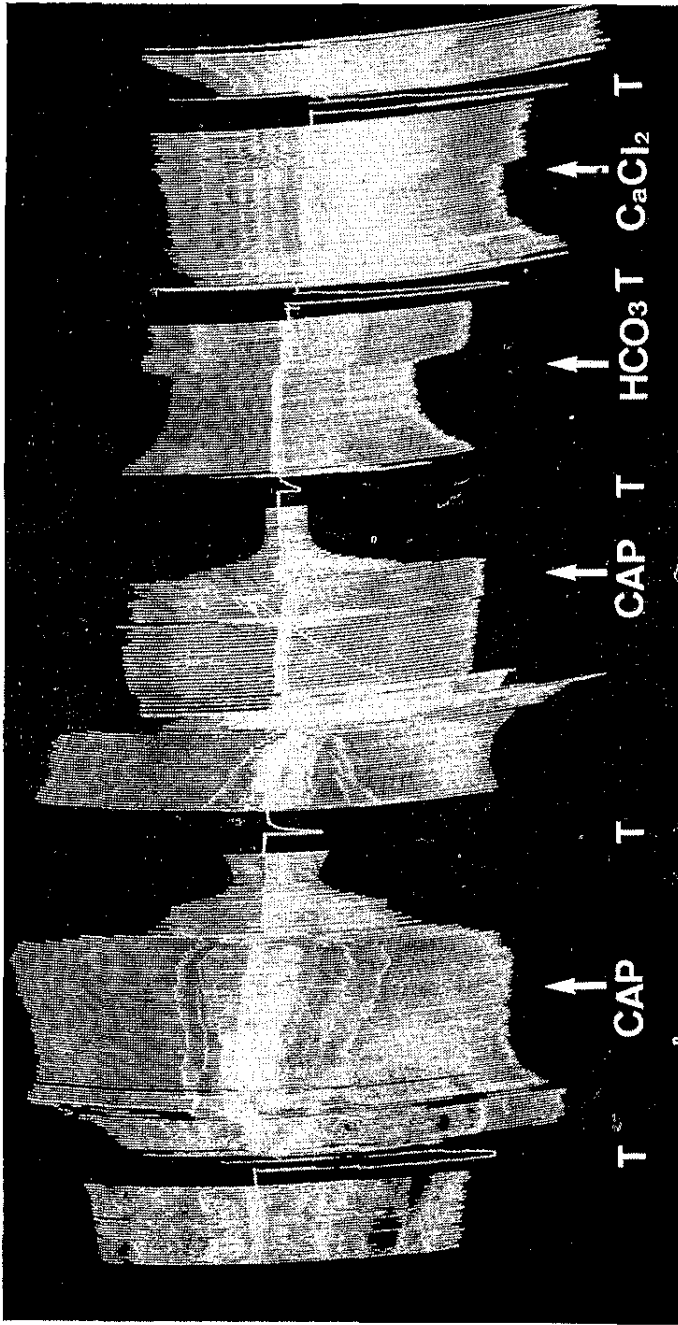


Fig. 4 — Preparação neuromuscular (cíatico poplíteo externo tibial anterior) em cão anestesiado. Em T estímulos com frequência tetanizante. CAP: capreomicina 200 mg/kg 1.^a vez e 100 mg/kg 2.^a vez. HCO₃: bicarbonato de sódio 500 mg. CaCl₂: cloreto de cálcio 50 mg/kg.

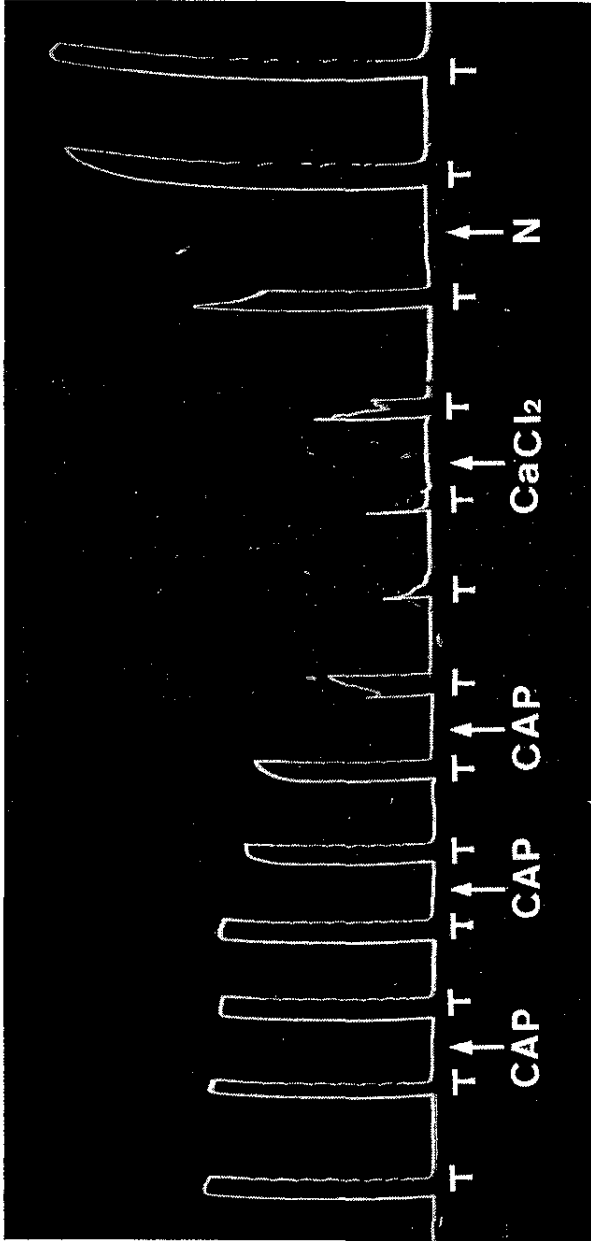


Fig. 5 — Preparação neuromuscular (cíatico poplíteo externo-fibial anterior) em cão anestesiado. Em T estímulos com frequência tetanizante a cada 3 minutos. CAP: capreomicina 100 mg/kg cada vez. CaCl₂: cloreto de cálcio 50 mg/kg. N: neostigmina 0,10 mg/kg.

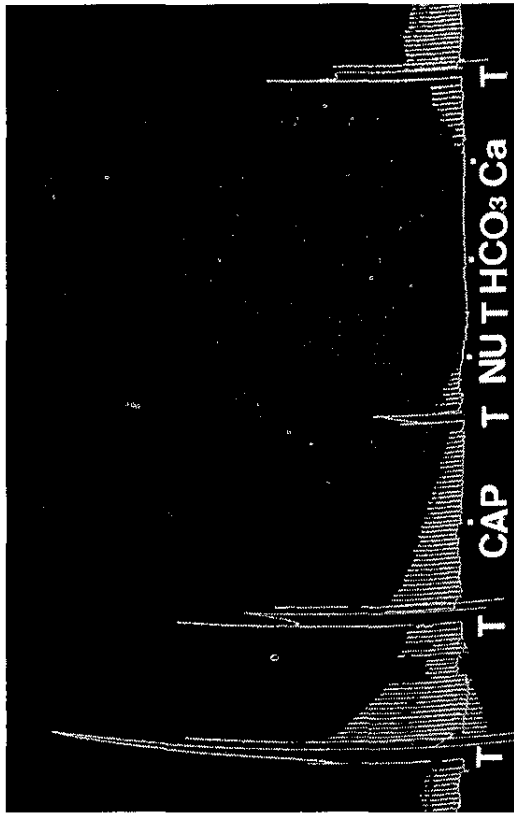


Fig. 6 — Preparação neuromuscular (frênicodiafragma) de rato. Em T estímulos com frequência tetanizante. CAP: capreomicina 1,5 mg/ml. NU: nitrato de uranila 0,8 mg/ml. HCO₃: bicarbonato de sódio 0,5 mg/ml. Ca: cloreto de cálcio 0,5 mg/ml.

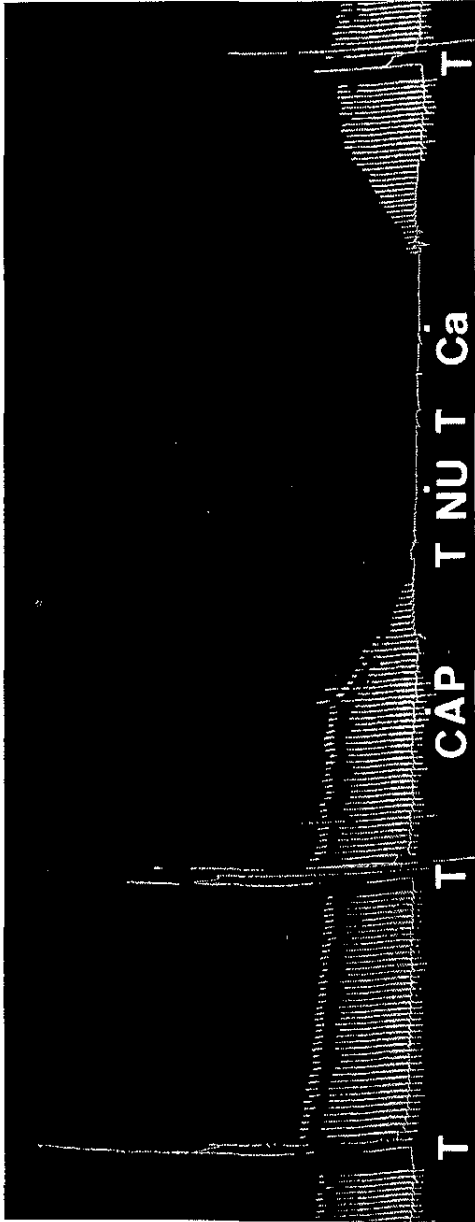


Fig. 7 — Preparação neuromuscular (frênico-diafragma) de rato. Em T estímulos com frequência tetanizante. CAP: capreomicina 4 mg/ml. NU: nitrato de uranila 0,8 mg/ml. Ca: cloreto de cálcio 0,5 mg/ml.

RÉSUMÉ

Les doses de capréomycine de 200 à 300 mg/kg administrées à des chiens sous anesthésie déterminent un blocage neuro-musculaire. Le même blocage est obtenu avec des concentrations de capréomycine de $1,5 \cdot 10^{-4}$ à $4,0 \cdot 10^{-4}$ sur les préparations isolées phrenique-diaphragme de rat. Ce blocage neuro-musculaire déterminé par la capréomycine est effectivement antagonisé par la néostigmine et le calcium. Les possibles mécanismes de ce blocage sont discutés.

Mots clés: Blocage neuro-musculaire — Capréomycine.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a prestimosa colaboração prestada pelos senhores José Antonio Mendes De Marchi e Alberto Wajnsztein, na parte experimental do presente trabalho.

Aos Laboratórios Eli Lilly do Brasil Ltda., agradecemos a oferta de capreomicina.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMSON, R. H.; MARSHALL, F. N.; LONG, J. P. Neuromuscular blocking properties of various polypeptide antibiotics. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, New York, 105: 494-497, 1960.
- BROWNLIE, G. & BUSHBY, S. R. N. Chemotherapy and pharmacology of Aerosporin: a selective Gram-negative antibiotic. *Lancet*, London, 1: 127-132, 1948.
- BROWNLIE, G.; BUSHBY, S. R. M.; SHORT, E. J. The chemotherapy and pharmacology of the polymixins. *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, London, 7: 170-178, 1952.
- BÜLBRING, E. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm. *Brit. J. Pharmacol.*, London, 1:38-42, 1946.
- CORRADO, A. P. **Considerações sobre os efeitos da Estreptomycina na pressão arterial.** Tese de doutoramento apresentada ao Departamento de Farmacologia da Fac. Med. Universidade de São Paulo, 1957.
- CORRADO, A. P. & RAMOS, A. O. Mechanism of the neuromuscular blocking action produced by Neomycin. *International Symposium on Curare and like Agents*. Venezia, Itália, 1958.
- CORRADO, A. P. & RAMOS, A. O. Some pharmacological aspects of a new antibiotic-Kanamycin. *Rev. Bras. Biol.*, Rio de Janeiro, 20: 43-50, 1960.
- CORRADO, A. P.; LEME, J. G.; ESSCOBAR, C. T. Bloqueio neuromuscular produzido pela Gabromicina — Antagonismo pelo ion Cálcio, Tetraetilamônio e Prostigmina. Apresentado na XIV Reunião Anual da S.B.P.C., 1962., *Ciênc. Cult.*, 14:(3):238, 1962.
- DEL CASTILLO, J. & ENGBAER, L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J. Physiol.*, London, 370-384, 1954.

- DEL CASTILLO, J. & KATZ, B. The effect of magnesium on the activity of motor nerve endings. *J. Physiol.*, London, 124: 553-559, 1954.
- FORTES, V. A.; CERSÓSIMO, F.; LOPES, S. A.; SCHEFFER, J. G. S. Gentamicina: bloqueio neuromuscular e antagonismo pela neostigmina e pelo cálcio. *An. Fac. Med. da Univ. Fed. Pr.*, Curitiba, 11-12(1-2): 159-164, 1968-1969.
- FORTES, V. A. Observações não publicadas.
- FORTES, V. A. Bloqueios neuromuscular e ganglionar produzidos por antibióticos. *An. Fac. Med. da Univ. Fed. Pr.*, Curitiba, 13-14(1-2): 1970-1971.
- FORTES, V. A. **Ação bloqueadora da capreomicina sobre receptores nicotínicos dos gânglios autonômicos.** Tese de doutoramento apresentada ao Departamento de Ciências Fisiológicas da Fac. de Cienc. Med. e Biol. de Botucatu, S. P., 1972.
- FULCHIERO, E.; TURCOTTE, M. R.; MARTIN, S. J. Curarezing effects of neomycin and its fractions in the frog. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, New York, 90: 537-538, 1958.
- HERR, E. B. Jr.; SUTTON, W. B.; STARK, W. M. Chemical and biological studies of capreomycin. *Trans. 21st Res. Conf. Pulm. Dis.*, p. 367, 1962.
- HERR, E. B. Jr.; HANEY, M. E.; PITTINGER, G. E.; HIGGINS, C. E. Isolation and characterization of a new peptide antibiotic. *Proc. Indian. Acad. Sci.*, Indianapolis, 69: 134, 1960.
- HERR, E. B. Jr. & REDSTONE, M. O. Chemical and physical characterization of capreomycin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, New York, 135: 940-946, 1966.
- MCQUILLEN, M. P.; CANTOR, H. E.; O'ROURKE, J. R. Myasthenic Syndrome associated with antibiotics. *Archs. Neurol.*, Chicago, 18: 402-415, 1968.
- PITTINGER, C. B. & LONG, J. P. The neuromuscular blocking action of neomycin sulfate. *Antibiot. & Chemother.*, Basel, 8(4): 198-203, 1958.
- TIMMERMAN, J. C.; LONG, J. P.; PITTINGER, C. B. Neuromuscular blocking properties of various antibiotic agents. *Toxicol. Appl. Pharmac.*, New York, 1: 299-304, 1959.
- VITAL BRAZIL, O. & CORRADO, A. P. The curariform action of streptomycin. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, Baltimore, 120: 452-459, 1957.
- VITAL BRAZIL, O.; CORRADO, A. P.; BERTI, A. F. Neuromuscular block produced by streptomycin and some of its degradation products. **International Symposium of Curare and curare-like agents** Venezia, Italia, 1958.
- VITAL BRAZIL, O.; RAMOS, A. O.; RAMOS, L.; MARTINEZ, A. L. Pharmacological actions of Viomycin in the mioneural and ganglionic sinapsis. *Chemotherapia*, Basel, 3: 521-531, 1961.
- VITAL BRAZIL, O.; PRADO, F.; OLIVEIRA, V. A. Ação bloqueadora neuromuscular da gentamicina. *Ciênc. Cult.*, São Paulo, 19(2): 403-404, 1967.
- VITAL BRAZIL, O. Antibióticos do grupo da estreptomicina. Sua caracterização e ações na junção neuromuscular. **Contribuição à mesa redonda no 1.º Congresso Brasileiro de Farmacologia**, São Paulo, 1967.
- ZYNGIER, S. B. Contribuição para o estudo da atividade das polimixinas A e B (Colistina) na junção neuromuscular. *Rev. Fac. Form. Bioquim. S. Paulo*, São Paulo, 4(2): 271-309, 1966.