

Succinilcolina, Apnéia Prolongada e Pseudocolinesterase Atípica: Relato de um Caso ‡

N. J. P. Pavani, TSA ¶, A. M. El Choureiri §, L. A. Magna ξ & A. G. B. Eugenio, TSA φ

Pavani N J P, El Choureiri A M Magna L A, Eugenio A G B – Prolonged apnea by succinylcholine and pseudocholinesterase activity. Rev Bras Anest 1983; 33: 4: 291 - 294.

A case of persistent apnea induced by succinylcholine in a 70 years old suspected of bronchogenic carcinoma is discussed. Apnea developed immediately after the intravenous injection of 50 mg of succinylcholine and persisted for 120 minutes, when after fresh blood transfusion the muscular movements recovered. During the period of apnea, test of neuromuscular transmission with a nervous stimulator revealed characteristics of a depolarizing blockade. Determination of plasma pseudocholinesterase activity suggested an homozygous genotype for atypical cholinesterase.

Key - Words: BIOTRANSFORMATION (DRUG); ENZYMES: pseudocholinesterase; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: depolarizing, succinylcholine.

Pavani N J P, El Choureiri A M, Magna L A, Eugenio A G B – Succinilcolina, apnéia prolongada e pseudocolinesterase atípica. Relato de um caso. Rev Bras Anest 1983; 33: 4: 291 - 294.

Os autores relatam um caso de apnéia prolongada em mulher caucasóide de 70 anos, decorrente do emprego de succinilcolina. A presença de pseudocolinesterase atípica, detectada laboratorialmente, foi responsável pela apnéia prolongada. Discutem-se, ainda, os aspectos etiológicos da deficiência de pseudocolinesterase, genética e adquirida, e suas relações com o uso da succinilcolina.

Unitermos: BIOTRANSFORMAÇÃO (DROGA); ENZIMAS: pseudocolinesterase; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: despolarizante, succinilcolina.

‡ Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

¶ Professora Assistente do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

§ Ex-Médico Residente do Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

ξ Professor Assistente do Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp e Pesquisador-bolsista do CNPq. Processo 30.0845/81-BMD3

φ Professor Titular e Chefe do Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Correspondência para Luiz Alberto Magna
Departamento de Genética Médica - FCM Unicamp
Caixa Postal 1170
13100 Campinas, SP

Recebido em 13 de janeiro de 1983
Aceito para publicação em 15 de fevereiro de 1983

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

INTRODUÇÃO

ENTRE as numerosas causas de apnéia prolongada ao final do ato anestésico-cirúrgico, destaca-se o uso da succinilcolina em portadores de deficiência de pseudocolinesterase Zsigmond²³ constatou que 75,5% dos casos de apnéia prolongada eram devidos à presença da variante atípica dessa enzima.

A succinilcolina é o relaxante muscular mais larga e universalmente utilizado, devido à rapidez de início e à curta duração de sua ação, bem como pelo bom grau de relaxamento que produz, fato que propicia uma tubação traqueal segura e atraumática. Conseqüentemente, seus efeitos indesejáveis bem como respostas anormais a esse fármaco assumem grande importância prática^{5,6}.

No presente trabalho, os autores relatam um caso de apnéia prolongada seguida à administração de succinilcolina em paciente portador da variante atípica de pseudocolinesterase e discutem aspectos genéticos da deficiência dessa enzima, assim como a deficiência adquirida de pseudocolinesterase, e suas associações com o emprego do relaxante despolarizante succinilcolina.

RELATO DO CASO

C. F. P., feminina, 70 anos, caucasóide, com lesão em coluna cervical sugestiva de metástase óssea. Indicada broncoscopia por suspeita de carcinoma broncogênico, uma vez afastada a localização de tumores em outros sítios.

Aparelho respiratório: tosse produtiva, murmúrio vesicular diminuído nas bases pulmonares e roncos disseminados. A radiografia de tórax mostrou condensação no lobo médio do pulmão direito. A planigrafia revelou massa mediastinal na região do hilo pulmonar direito.

Técnica anestésica: a paciente não recebeu medicação pré-anestésica. Na sala de cirurgia, por via venosa, foram injetados 2 ml de Inoval® com 0,5 mg de atropina, lentamente. Após 5 minutos, administrou-se, pela mesma via, metohexital sódico a 1% (80 mg) e 50 mg de succinilcolina. Procedeu-se ventilação sob máscara e, a seguir, in-

roduziu-se o broncoscópico, ao qual foi acoplado o bronco-jet, que foi utilizado para a ventilação da paciente durante o tempo de exame (aproximadamente 50 minutos).

Durante aquele tempo, a paciente permaneceu em apnéia. Ao término do exame, ainda em apnéia, a paciente recebeu, endovenosamente, 1 mg de nalorfina, sem apresentar nenhuma resposta. A seguir, procedeu-se ao teste de curarização com 60 mg de doxapram venosa, também sem se obter resposta. Retirou-se, então, o broncoscópico e procedeu-se à intubação traqueal, mantendo a ventilação com ventilador Takaoka modelo 855, sem que a paciente apresentasse qualquer reação.

A utilização do estimulador de nervo periférico mostrou os seguintes resultados: ausência de fadiga, manutenção do tétano e ausência de facilitação pós-tetânica. Desse modo, confirmou-se a suspeita de ação prolongada da succinilcolina.

Após 70 minutos do término da broncoscopia, a paciente começou a apresentar tentativas de movimentos respiratórios bastante limitados. Somente após esse período, e tendo já recebido 500 ml de sangue fresco, a paciente pôde ser extubada, sendo então encaminhada à enfermaria.

DETERMINAÇÃO DA VARIANTE DE PSEUDOCOLINESTERASE

A determinação da variante de pseudocolinesterase foi realizada de acordo com a técnica descrita por Magna¹⁸, que utiliza o acetado de α -naftita como substrato da colinesterase, a neostigmine como inibidor da enzima, e 5-cloro-o-toluidina, esse último acoplando-se ao α -naftol liberado pela hidrólise enzimática do substrato produzindo um composto de cor púrpura, com pico máximo de absorção em 555 nm.

De acordo com a técnica, percentuais de inibição entre 67% e 83% indicam pseudocolinesterase usual (genótipo mais provável $E^u_1E^u_1$), enquanto que percentuais menores que 37% indicam pseudocolinesterase atípica (genótipo mais provável $E^a_1E^a_1$), sendo os valores de inibição compreendidos entre 37% e 65% característicos do fenótipo intermediário de pseudocolinesterase (genótipo mais provável $E^u_1E^a_1$).

No presente caso, a porcentagem de inibição encontrada foi de 15%, o que permite concluir tratar-se de pseudocolinesterase atípica.

COMENTÁRIOS

Os colinésteres são hidrolisados no organismo pela acetilcolinesterase (também chamada colinesterase verdadeira), existente nos tecidos nervoso e muscular e nas hemácias, e pela colinesterase (ou pseudocolinesterase), existente no plasma, fígado, cérebro, rim, intestino e pâncreas^{10,17}.

Apesar de nenhuma ação fisiológica conhecida ter sido determinada, até o momento, para a pseudocolinesterase, essa enzima tem particular interesse em Anestesiologia, uma vez que ela inativa muitas drogas de uso corrente, tais como a succinilcolina e anestésicos locais tipo éster, como a procaína, 2-cloro-procaína e tetracaína, entre outros.

A succinilcolina, na maioria das pessoas, é hidrolisada rapidamente pela pseudocolinesterase plasmática. Fato-

res que determinam baixa atividade da pseudocolinesterase, como se verá adiante, ou variantes deficientes dessa enzima, geneticamente determinadas, causam diminuição da taxa de hidrólise da succinilcolina, produzindo, conseqüentemente, uma maior duração do bloqueio despolarizante, que se traduz, clinicamente, por apnéia prolongada^{3,7,8,10,15,22}.

A determinação genética da pseudocolinesterase é explicada por um sistema de alelos autossômicos simbolizados por E^u_1 , E^a_1 , E^f_1 e E^s_1 ^{1,11}. Uma vez que os alelos pertencentes ao sistema E_1 , exceção feita ao alelo E^s_1 , expressam-se no estado heterozigótico, sete possíveis fenótipos, e seus respectivos genótipos, podem ser distinguidos nas populações humanas: usual ou U ($E^u_1E^u_1$ ou $E^u_1E^s_1$), atípico ou A ($E^a_1E^a_1$ ou $E^a_1E^s_1$), fluoreto ($E^f_1E^f_1$ ou $E^f_1E^s_1$), intermediário ou I ($E^u_1E^a_1$), usual-fluoreto ou UF ($E^u_1E^f_1$), intermediário-fluoreto ou IF ($E^a_1E^f_1$) e silencioso ou S ($E^s_1E^s_1$), esse último determinando ausência de pseudocolinesterase⁸.

Na maioria das populações estudadas quanto à deficiência de pseudocolinesterase condicionada geneticamente, pesquisou-se a freqüência do alelo E^a_1 , quer devido à sua maior prevalência quando comparada aos alelos E^f_1 e E^s_1 , quer devido à maior sensibilidade à succinilcolina que ele determina. Em populações negróides e mongolóides asiáticas, o alelo E^a_1 é extremamente raro, enquanto que nas populações caucasóides européias e da América do Norte ele tem uma freqüência em torno de 1,7%^{1,12,14,20}. Em populações caucasóides do Sudeste brasileiro, a freqüência do alelo E^a_1 pôde ser estimada em 2,59%¹⁹. Desse modo, cerca de 5% dos caucasóides do Sudeste brasileiro apresentam pseudocolinesterase atípica no estado heterozigótico (fenótipo intermediário) enquanto que a freqüência de indivíduos pertencentes ao fenótipo atípico é da ordem de 7/10.000.

Com relação aos fatores não-genéticos, diversos fármacos, bem como determinadas condições patológicas, podem determinar baixos níveis séricos de pseudocolinesterase. Assim, carrasco⁴, estudando a influência do halotano, etrane e quetamina sobre a atividade da colinesterase plasmática, observou que, independentemente do anestésico utilizado, produz-se uma diminuição altamente significativa da atividade da enzima no período pós-operatório, a qual se mantém no período de recuperação anestésico. Essa diminuição da atividade enzimática é muito mais acentuada nos pacientes anestesiados com quetamine. Desse modo, desaconselha-se a utilização conjunta de quetamina e succinilcolina.

Os níveis de pseudocolinesterase podem estar deprimidos em estados de deficiência nutricional, insuficiência hepática e em mulheres durante a gestação. Na insuficiência hepática fulminante, entretanto, a atividade dessa enzima encontra-se, usualmente, dentro dos limites normais⁵.

Kaniaris¹³ observou níveis mais baixos de colinesterase plasmática em pacientes com carcinomas, principalmente naqueles com metástases. Nos pacientes com metástases hepáticas, entretanto, os baixos níveis de pseudocolinesterase não se devem, provavelmente, à redução da síntese enzimática, uma vez que tais pacientes mostraram provas de função hepática normais. O local da lesão primária, por sua vez, influencia os níveis de pseudocolinesterase plasmática. Assim, tumores mamá-

rios, por exemplo, parecem ter menor efeito sobre os níveis enzimáticos do que os de pulmão, trato gastrintestinal e trato gênito-urinário, sendo bastante significativos os níveis baixos de pseudocolinesterase em carcinoma broncogênico, o que sugere que certos tipos de carcinoma podem produzir inibição da colinesterase plasmática¹³.

As drogas anticolinesterásicas prolongam e potencializam o efeito neuromuscular da succinilcolina, uma vez que elas aumentam a concentração e a duração da succinilcolina na junção neuromuscular pela diminuição da taxa de hidrólise desse fármaco^{2,21}.

Tendo em vista o exposto, parece supérfluo assinalar o fato de que a succinilcolina não deve ser administrada a pacientes supostamente portadores de deficiência de pseudocolinesterase, quer seja ela adquirida ou congênita.

O diagnóstico presumível dos primeiros pode ser estabelecido, com relativa segurança, através dos dados anamnésticos e/ou de exame físico indicadores da existência de condições patológicas determinantes de baixos níveis plasmáticos de pseudocolinesterase.

Uma vez que a deficiência congênita de pseudocolinesterase não está associada a nenhum estado mórbido, seu diagnóstico só poderá ser estabelecido através da inclusão, na rotina de exames pré-operatórios ou pré-anestésicos, de testes de triagem específicos que identifiquem a presença das variantes enzimáticas deficientes, principalmente a atípica e também a ausência de atividade de pseudocolinesterase.

A investigação rotineira do fenótipo A justifica-se pela alta sensibilidade à succinilcolina que ele determina, o mesmo não ocorrendo em relação ao fenótipo F²². Além disso, a ocorrência desse último é pouco provável, uma vez que a sua frequência é muito menor que a do primeiro.

Tal procedimento pode ser realizado por meio do uso de técnicas relativamente simples, que têm como princípio a inibição diferencial das variantes usual e atípica mediante o concurso de certas substâncias⁸. Os fenótipos I e S também são facilmente identificados por quaisquer dessas técnicas, apesar de esse último ser extremamente raro.

Acrescente-se, ainda, que predominantemente os pacientes caucásicos devem merecer esse cuidado especial, uma vez que, como ficou demonstrado, consti-

tuem o grupo racial no qual a frequência do alelo E^a₁ é significativa, já que entre os negróides e mongolóides a frequência desse alelo é praticamente nula.

O enfoque profilático sugerido parece ser a conduta acertada e isenta de riscos com relação ao uso da succinilcolina. Aliás, desde o início do seu emprego clínico, os autores já chamavam a atenção para o fato de que ela não deveria ser administrada a pacientes provavelmente portadores de baixos níveis plasmáticos de pseudocolinesterase, a menos que se pudesse mantê-los sob respiração artificial por tempo prolongado⁷. Mesmo assim, sabe-se que a respiração artificial envolve riscos decorrentes, principalmente, da mobilização inadequada de secreções produzidas na árvore respiratória. Essa conduta, portanto, deve ser reservada aos casos esporádicos, cuja deficiência enzimática foi impossível de ser presumida ou detectada previamente.

Outra possibilidade terapêutica surgiu após terem sido descritos alguns casos de pacientes que apresentaram apnéia prolongada após a administração de succinilcolina mas que, estranhamente, já haviam recebido essa substância anteriormente, sem apresentar qualquer reação adversa. A explicação para esses casos prendeu-se ao fato de que tais pacientes haviam recebido transfusão sanguínea pré-operatória na primeira vez. Tendo em conta que a pseudocolinesterase é bastante estável nas condições normais de estocagem de plasma, sugeriu-se, então, a administração pré-operatória de plasma aos pacientes sujeitos a reação adversa à succinilcolina bem como o tratamento daqueles nos quais já se tivesse instalada a apnéia com esse mesmo procedimento¹⁶.

Apesar daquelas evidências e da explicação simples e lógica que a justificasse, a conduta não se mostrou, na prática, suficientemente convincente. Conseguiram-se resultados concretos com a administração de pseudocolinesterase usual purificada antes e após a injeção de succinilcolina⁹. Essa conduta claramente pressupõe a existência de uma rotina pré-operatória que inclua a determinação das variantes deficientes de pseudocolinesterase, uma vez que a enzima purificada deve ser administrada antes da injeção de succinilcolina. Por outro lado, por ser essa uma medida dispendiosa, não pode, evidentemente, ser indicada como medida rotineira profilática independentemente do conhecimento prévio da deficiência enzimática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altland K, Epple F, Goedde H W – Pseudocholinesterase variants in Thailand and Japan. *Humangenetik* 1967;4: 127 - 129.
2. Baraka A – Potentiation of suxamethonium blockade by neostigmine in patients with atypical cholinesterase. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47: 417 - 418.
3. Bourne J G, Collier H O J, Somers G F – Succinylcholine (succinoylcholine): muscle relaxant of short action. *Lancet* 1952; 1: 1225 - 1229.
4. Carrasco M S, Borbolla M G, Grájera A, Lozano G S, Rahola J G (1978). Influência de diferentes anestésicos sobre la actividad de la pseudocolinesterase serica. *Rev. Española Anest. Rean.* 1978;25: 117 - 123.
5. Castaños C C – Respostas anormais à succinilcolina. *Rev. Bras. Anest.* 1971; 21: 681 - 698.
6. Carvalho A F – Ações e efeitos indesejáveis da succinilcolina. *Rev. Bras. Anest.* 1978; 28: 542 - 561.
7. Evans F T, Gray P W S, Lehmann H, Silk E – Sensitivity to succinylcholine in relation to serum cholinesterase. *Lancet.* 1952; 1: 1229 - 1230.
8. Gillett E R – Genetic markers in human blood Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1969: 192 - 225.
9. Goedde H W, Althand K – Suxamethonium sensitivity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1971; 179: 695 - 703.
10. Kaow W – The distribution, destruction and elimination of muscle relaxants. *Anesthesiology* 1959; 20: 505 - 518.
11. Kaow W – Pharmacogenetics of drugs used in anesthesia. In: *Proc. 4th Int. Cong. Hum. Genet., Amsterdam, Excerpta Medica*, 1972: 415 - 427.

12. Kalow W, Gunn D R – Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Ann. Hum. Genet.* 1959; 23: 239 - 250.
13. Kaniaris P, Fassoulaki A, Liarmakopoulou K, Dermitzakis E – Serum cholinesterase levels in patients with cancer. *Anesth. Analges.* 1979; 58: 82 - 84.
14. Kattamis C, Zannos-Mariolea L, Franco A P, Liddell J, Lehmann H, Davies D – Frequency of the atypical pseudocholinesterase in British and Mediterranean populations. *Nature*, 1962; 96: 599 - 600.
15. Koelle G B – Neuromuscular blocking agents. In: *The pharmacological basis of therapeutics* (Goodman L S, Gilman A, Eds.), 4th Ed., The New York, MacMillan, 1970: 601 - 619.
16. Lehmann H, Liddell J – Human cholinesterase (pseudocholinesterase): genetic variants and their recognition. *Br. J. Anaesth.*, 1969; 41: 235 - 244.
17. Litwiller R W – Succinylcholine hydrolysis: a review. *Anesthesiology*, 1969; 31: 356 - 360.
18. Magna L A – A practical method for screening atypical pseudocholinesterase. *Clin. Chim. Acta*, 1982; 123: 333 - 338.
19. Magna L A, Morandin R C, Pinto Junior W, Beiguelman B – Frequency of the atypical serum cholinesterase in Southeastern Brazilian Caucasoids. *Rev. Brasil. Genet.*, 1980; 3: 329 - 337.
20. Morrow A C, Motulsky A G – Population genetic of pseudocholinesterase variants studied with a rapid screening test. *Clin Res.* 1965; 13: 226.
21. Sunew K Y, Hicks R G – Effects of neostigmine and pyridostigmine on duration of succinylcholine action and pseudocholinesterase activity. *Anesthesiology*, 1978; 49: 188 - 191.
22. Szeinberg A, Pipano S, Ostfeld E – Frequency of atypical pseudocholinesterase in different population groups in Israel. *Acta Anaesth. Scand., Supp.* 1966; 24: 196 - 205.
23. Zsigmond E K – Etiologia, prevenção e tratamento da apnéia prolongada. *Rev. Bras. Anest.* 1972; 22: 323 - 331.

INSTILAÇÃO NASAL DE NITROGLICERINA ATENUA A RESPOSTA PRESSORA À LARINGOSCOPIA E À INTUBAÇÃO TRAQUEAL.

Foi estudada a resposta circulatória à laringoscopia e intubação traqueal em dois grupos de pacientes do sexo feminino submetidas a extirpação de nódulos de mama. Em um grupo, as pacientes receberam por instilação nasal 2 ml de uma solução de nitroglicerina, na dose de 15 mg por 20 kg de peso, um minuto antes da indução. No outro grupo, as pacientes nada receberam. A indução foi padronizada para todas as pacientes, constando de tiopental 6 mg. kg⁻¹, seguido de succinilcolina 1,5 mg. kg⁻¹ para facilitar a intubação orotraqueal (IOT). Foram anotadas a pressão arterial sistólica (PAS) e a frequência cardíaca (FC) antes da indução e nos minutos 0,3 e 5 após IOT. No grupo da nitroglicerina, a PAS não aumentou significativamente logo após a IOT e diminuiu significativamente aos 3 e aos 5 minutos após a IOT. No grupo controle, a PAS aumentou significativamente após a IOT. A FC elevou-se significativamente em ambos os grupos após a IOT. Os autores concluem que a instilação nasal de nitroglicerina é um método seguro, simples e efetivo para atenuar a resposta hipertensiva à laringoscopia e à intubação traqueal.

(Fassoulaki A, Kaniaris P – Intranasal administration of nitroglycerine attenuates the pressor response to laryngoscopy and intubation of the trachea. Br J Anaesth 55: 49 - 52, 1983).

COMENTÁRIO: *Trabalhos anteriores já demonstraram a elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas por ocasião da laringoscopia e da intubação traqueal. O presente estudo evidenciou a atenuação do efeito farmacológico da elevação do nível de noradrenalina (hipertensão arterial) pela administração intranasal de solução de nitroglicerina antes da indução. Sabe-se que a nitroglicerina é um potente vasodilatador, contrabalançando assim o efeito da noradrenalina. (Nocite J R).*