

## Apnéia Prolongada após o Uso de Succinilcolina. Relato de Caso \*

Carmem Narvaes Bello, TSA<sup>1</sup>, Gisele Maria Sialyus<sup>2</sup>, Luzan Louro de Oliveira<sup>3</sup>, Fernão de Souza Oliveira<sup>4</sup>

Bello CN, Sialyus GM, Oliveira LL, Oliveira FS - Apnéia Prolongada após o Uso de Succinilcolina. Relato de Caso

Bello CN, Sialyus GM, Oliveira LL, Oliveira FS - Prolonged Apnea after Succinylcholine. Case Report

UNITERMOS - BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES, Despolarizante: succinilcolina; COMPLICAÇÕES: apnéia prolongada; EXAMES COMPLEMENTARES: número de dibucaína, pseudocolinesterase plasmática

KEYWORDS - COMPLICATIONS: prolonged apnea; LABORATORY TESTS: dibucaine number, plasmatic pseudocholinesterase; NEUROMUSCULAR BLOCKERS, Despolarizing: succinylcholine

A succinilcolina é um bloqueador neuromuscular despolarizante que possui início e duração de ação extremamente rápidos. O efeito da droga é dose dependente, sendo que a dose de 1 mg.kg<sup>-1</sup> pode ter efeito prolongado de até 12 minutos<sup>1</sup>. É metabolizada por uma glicoproteína metabólica de síntese hepática, a colinesterase do plasma, pseudo ou butilcolinesterase<sup>2</sup>, também responsável pela metabolização do mivacúrio e de drogas como a procaína, clorprocaína, tetracaína, heroína, remifentanil e outras.

Pacientes que apresentam bloqueio neuromuscular duradouro após o uso de succinilcolina devem ter níveis baixos de colinesterase plasmática ou alguma anomalia na metabolização do relaxante<sup>3</sup>. O quadro clínico é de apnéia prolongada e o diagnóstico definitivo é feito, na maioria dos casos, por exames laboratoriais.

Os testes mais comuns são: a dosagem dos níveis plasmáticos da colinesterase (ChE), o teste do número dibucaína (ND), o número de fluoreto, o número de uréia e o número RO<sup>4</sup>. O teste ND, já em uso desde a década de 50<sup>5</sup>, permitiu a detecção de uma variante atípica da enzima. O termo ND foi aplicado para a porcentagem de inibição da atividade da colinesterase plasmática em hidrolisar a benzoilcolina. No indivíduo homozigoto normal o ND é maior ou igual a 70% (inibição de 70% ou mais da atividade da enzima), no heterozigoto atípico entre 40 e 70% (incidência de 1/480 na população) e no homozigoto atípico menor do que 40% (incidência

1/3.200)<sup>6</sup>. Técnicas de genética molecular permitiram mais recentemente a determinação de um grande número de variantes atípicas, nem sempre facilmente identificáveis<sup>7</sup>.

O presente relato refere-se a um bloqueio neuromuscular prolongado após o uso de succinilcolina no qual foram realizados exames para determinar os níveis de colinesterase plasmática e o número de dibucaína.

### RELATO DO CASO

Paciente com 13 anos, 27 kg, feminina, portadora de microsomia hemifacial direita, programada para ser submetida a lise de bridas de neo-otoplastia sob anestesia geral, com tempo estimado do procedimento não superior a 30 minutos. A medicação pré-anestésica constou de 2,5 mg de midazolam por via muscular. A monitorização constou de medida não invasiva de pressão arterial, cardioscopia e oximetria de pulso. A indução da anestesia foi realizada com propofol (60 mg) seguidos de succinilcolina (20 mg). Em função da dificuldade da intubação traqueal (IOT), e considerando a brevidade do procedimento, optou-se por manter a paciente com isoflurano e óxido nítrico sob máscara facial e respiração controlada manual até o fim da cirurgia que durou 60 minutos. Como não houve volta à respiração espontânea decidiu-se por nova tentativa de IOT, agora realizada com sucesso. Como o bloqueio neuromuscular ainda persistia, sem resposta à seqüência de quatro estímulos (SQE), 100 minutos após o uso de succinilcolina, a paciente foi encaminhada, sob respiração controlada mecânica e, em condições satisfatórias, à Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA). Verificou-se na SRPA que a criança apresentava ausência de reflexos, estava corada, com FC de 150 batimentos/minuto, ritmo cardíaco e ausculta pulmonar normais, SpO<sub>2</sub> de 98% e PA = 120 x 70 mmHg. Foi sedada com 5 mg de midazolam por via venosa e mantida em respiração artificial sem sinais de esforço respiratório.

O bloqueio neuromuscular foi monitorizado com a aceleromiografia TOF GUARD que registrou T4/T1=50%. Após 50 minutos da entrada na RPA (150 minutos após indução) a paciente acordou agitada, extubou-se acidentalmente e, como

\* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

1 - Doutora Assistente da Disciplina de Anestesiologia do HC-FMUSP

2 - Anestesiologista do HC-FMUSP

3 - ME, do CET/SBA da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP

4 - Preceptor do CET/SBA da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP

Apresentado em 30 abril de 1999

Aceito para publicação em 30 de junho de 1999

Correspondência para Dra. Carmem Narvaes Bello  
Av. Padre Pereira de Andrade, 545/182A  
05480-900 São Paulo, SP

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

já apresentava respiração espontânea e trocas ventilatórias adequadas, foi mantida com inalação de oxigênio sob máscara facial. Após quatro horas recebeu alta da SRPA, acordada, responsiva, sem queixas e com SpO<sub>2</sub> de 96% em ar ambiente.

Na visita pré-anestésica, realizada na véspera da cirurgia, verificou-se tratar-se de criança hígida, não havendo informação referente a complicações anestésicas anteriores. Entretanto, na revisão do prontuário (que não esteve disponível no dia anterior nem na sala de operação) realizada na Sala de Recuperação (prontuário finalmente disponível) verificou-se que a paciente já havia sido submetida a três procedimentos cirúrgicos anteriores sob anestesia geral, sendo que em duas dessas ocasiões usou-se succinilcolina, que resultou em bloqueio neuromuscular prolongado. Quando se empregou o atracúrio a duração do bloqueio foi compatível com o tempo de metabolização do fármaco.

Frente a essas intercorrências decidiu-se verificar os níveis de colinesterase plasmática e o ND, exames realizados nos EUA, para onde foi enviada a amostra sanguínea. Para nossa surpresa, tanto os níveis de colinesterase do plasma em 1.391 U/l (pelo método colorimétrico cinético cujo valores de referência são: até 49 anos - 1800 a 6600 e acima de 50 anos 2500 a 6800) quanto o ND (70%) estavam muito próximos da normalidade.

## DISCUSSÃO

A apnéia prolongada após o uso de succinilcolina pode ser conseqüente a redução quantitativa da pseudocolinesterase, geralmente associada à doenças ou ao uso de drogas, e alterações qualitativas, secundárias a enzima deficiente. Esta última situação geralmente está associada a baixa atividade da colinesterase plasmática e diminuição do ND ou do número de fluoreto<sup>8</sup>.

Em virtude dos resultados dos exames realizados que se mostraram próximos da normalidade, tanto dos níveis da colinesterase do plasma como do ND, resolvemos pesquisar na literatura quais as possíveis causas de dificuldade na detecção de variantes anormais da pseudocolinesterase<sup>9</sup>. Verificamos que são conhecidas as seguintes variantes: a usual (U), a atípica (A), a fluoreto resistente (F)<sup>4,10</sup>, identificável pelo fluoreto de sódio, a silente (S)<sup>11</sup>, extremamente rara na qual há total ausência de colinesterase, três variáveis quantitativas, a J, K, H<sup>12</sup> (K em homenagem a Kalow), com inibição pelo RO2-0683 (inibidor mais seletivo do ND porque inibe a atividade da variante normal em 100%), onde a colinesterase está presente, porém com número de moléculas em quantidade mínima; a variante New Foundland, encontrada numa única família e cujo ND é normal e, finalmente, a variante de alta atividade com ND e fluoreto normais, porém estruturalmente diferente da enzima normal. No caso em questão não houve alteração quantitativa (pelo método de análise) no entanto, é possível que a atividade da colinesterase plasmática estivesse diminuída, dado que não dispomos. Assim como também não foi determinado o número de

fluoreto. Sabe-se que há indivíduos que apresentam duração prolongada do bloqueio neuromuscular após succinilcolina e que são classificados como homozigotos normais pelos testes tradicionais. Estes nem sempre são suficientes para diferenciar variantes da enzima a menos que a variante atípica esteja presente na família e que número suficiente de membros da família possam ser testados para determinar o padrão da herança. As técnicas da genética molecular tornam possível a identificação das alterações do gene da colinesterase.

O polimorfismo genético da ChE foi descrito pela primeira vez por Bourne e col<sup>13</sup> e Forbat e col<sup>14</sup>. Kalow e col<sup>15</sup> demonstraram que a apnéia prolongada pela succinilcolina pode ser causada por uma colinesterase anormal hereditária e mais resistente à inibição pela dibucaína do que a colinesterase normal. Há quatro genes autossômicos alelos do locus E1 que controlam a síntese das variantes da enzima: Eu1 (usual), Ea1 (atípico), Ef1 (flúor resistente) e Es1 (silente) sem atividade<sup>16</sup>.

A combinação desses genes pode produzir qualquer um dos dez genótipos do locus E1. Portanto, os homozigotos para o gene usual (Eu1 Eu1) têm valores de ChE dentro dos limites normais (hidrólise pela benzilcolina = 0,68 = 1,15 u/ml). Os heterozigotos para os genes usuais e atípicos ou flúor resistente têm moderada atividade de colinesterase (0,48 = 1,1 u/ml) enquanto que os com genótipo Eu1 Es1 têm aproximadamente a metade da atividade da colinesterase encontrada nos homozigotos típicos (0,38 = 0,87 u/ml). Os homozigotos para o gene atípico (Ea1Ea1) têm atividade colinesterásica muito baixa (0,16 = 0,86 u/ml) sendo bastante propensos à apnéia prolongada pós succinilcolina, enquanto os homozigotos para o gene silente (Es1Es1) não têm atividade de colinesterase e são extremamente sensíveis à droga<sup>7</sup>. Para melhor entendimento dessas variações a leitura do artigo de Pantuck<sup>9</sup> é bastante útil.

Na realidade, mesmo com genótipo tido como normal, com atividade colinesterásica e ND normais, pode haver sensibilidade à succinilcolina em um percentual pequeno (1:2500 pacientes normais)<sup>17</sup>. Greenberg e col<sup>18</sup> descreveram um caso de apnéia prolongada onde os exames de hidrólise de inibidores foram normais, mas com mutação gênica confirmada com análise do DNA.

Em função das considerações acima fica bem claro que situações como as que acabamos de relatar, cuja evolução foi favorável, porém que obrigou o uso de ventilação controlada mecânica por tempo desnecessariamente prolongado e com extubação acidental, poderia ter sido evitado se o prontuário das internações anteriores da paciente, com o relato das complicações, estivesse ao alcance do anesthesiologista antes do início da cirurgia.

Quando se emprega succinilcolina e a volta a respiração espontânea não ocorre após tempo prolongado, a acerelomiografia é um teste útil. O tipo de resposta à SQE orienta o tratamento. Se houver bloqueio da fase II é possível o tratamento com anticolinesterásicos. No entanto, a terapêutica mais eficiente é a administração de colinesterase humana (Cholase) ou de plasma fresco, embora alguns autores tenham de-

monstrado que a atividade colinesterásica permanece no plasma estocado<sup>19</sup>.

Informação detalhada, por escrito, foi fornecida à família para ser entregue à equipe médica na próxima internação da criança, cujo tratamento cirúrgico ainda deve ser continuado. Talvez, nessa ocasião, novas investigações laboratoriais possam permitir o esclarecimento de qual variante atípica a paciente é portadora.

#### REFERÊNCIAS

01. Walts LF, Dillon JB - Clinical studies on succinylcholine chloride. *Anesthesiology*, 1967;28:372-376.
02. Svensmark O - Molecular properties of cholinesterases. *Acta Physiol Scand*, 1965;64(Suppl):1:74.
03. Lockbridge O - Genetic variants of human serum cholinesterase influence metabolism of the muscle relaxant succinylcholine. *Pharmacol Ther*, 1990;47:35-60.
04. Jensen ES, Viby-Mogensen J - Plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinylcholine: twenty years experience with the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39:150-156.
05. Kalow W, Genest K - A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase. Determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol*, 1957;35:339-346.
06. Kalow W, Starow N - On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol*, 1957;35:1305-1317.
07. La Du BN, Bartels CF, Nogueira CP et al - Phenotypic and molecular biological analysis of human butyryl cholinesterase variants. *Clin Biochem*, 1990;23:423-431.
08. Davis L, Britten JJ, Morgan M - Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia*, 1997;52:244-260.
09. Pantuck EJ - Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg*, 1993;77:380-386.
10. Harris H, Whitaker M - Differentia. I inhibition of human serum cholinesterase with fluoride: recognition of two new phenotypes. *Nature*, 1961;191:496-498.
11. Liddel J, Lehmann H, Silk E - A "silent" pseudo-cholinesterase gene. *Nature*, 1962;193:561-562.
12. Neitlich HW - Increased plasma cholinesterase activity and succinylcholine resistance: a genetic variant. *J Clin Invest*, 1966;45:380-387.
13. Bourne JG, Collier HOJ, Somers GH - Succinylcholine. Muscle relaxants of short action. *Lancet*, 1952;1:1225-1229.
14. Forbat A, Lhemann H, Silk E - Prolonged apnoea following injection of succinylcholine. *Lancet*, 1953;2:1067-1068.
15. Kalow W, Genest N - A method of detection of atypical forms of human serum cholinesterase: determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol*, 1957;35:339-346.
16. Motulsky AG - Progress in medical genetics, em: *Pharmacogenetics*. Seteinburg AG, Bearn AG - Grune & Stratton, New York & London, 1964;49-74.
17. Whittaker M - Plasma cholinesterase variants and the anaesthetist. *Anaesthesia*, 1980;35:174-197.
18. Greenberg CP, Primo-Parmo SL, Pantuk EJ et al - Prolonged response to succinylcholine: a new variant of plasma cholinesterase that is identified as normal by traditional phenotyping methods. *Anesth Analg*, 1995;81:419-421.
19. Lanks KW, Sklar GS - Stability of pseudo-cholinesterase in stored blood. *Anesthesiology*, 1976;44:428-430.