

Anestesia pelo Enflurano, com ou sem Succinilcolina, em Estrábicos. Estudo da Histologia Muscular e Perfil dos Elementos Enzimáticos e Bioquímicos ‡

David Steimberg ¶, Beatriz Maneiro ¶, Omar Barreto ¶, Fanny Carbonell §, Tomás Cedeño §

Steimberg D, Maneiro B, Barreto O, Carbonell F, Cedeño T – Anestesia pelo enflurano, com ou sem succinilcolina em estrábicos. Rev Bras Anest 32: 1: 49 - 55, 1982.

Dez pacientes, ASA I, anestesiados com enflurano para correção de Estrabismo, foram divididos em dois grupos semelhantes, dos quais, em um foi utilizada a succinilcolina para a intubação traqueal. Determinaram-se, em todos os pacientes, os valores de Aldolase, desidrogenase láctica, transaminases glutâmicas oxalacética e pirúvica, creatinofosfoquinase, glicemia e potassemia em repouso, após exercício intenso e durante a anestesia (depois da intubação, 30' após e ao final do procedimento). Biopsou-se, ainda, a musculatura extraocular comprometida e o gastrocnêmio de alguns pacientes para estudo ultramicroscópico.

Os resultados demonstraram uma diminuição da atividade enzimática, que se recuperou ao final da anestesia, exceto a CPK que aumentou progressivamente. A glicemia aumentou e caíram a potassemia e a tensão arterial. A ultramicroscopia mostrou degeneração conjuntiva com atividade inflamatória nos músculos extraoculares e uma proliferação com aumento do diâmetro do sistema muscular transversal no gastrocnêmio de alguns pacientes. O quadro enzimático pode ser responsabilizado por diminuição do fluxo sanguíneo hepático. As alterações da glicemia, potássio e tensão arterial aparentam ser efeito direto do agente. Não houve evidências para classificar os estrábicos como miopatas sistêmicos.

Unitermos: ANESTESIA GERAL: inalatória; ANESTÉSICOS: volátil, enflurano; CIRURGIA: oftalmológica, extra-ocular; RELAXANTES NEUROMUSCULARES: despolarizante, succinilcolina

A ASSOCIAÇÃO entre enfermidade neuromuscular com complicações durante ou depois da administração de hipnóticos, relaxantes neuromusculares, agentes inalatórios ou anestésicos locais tem sido freqüente^{1,27}. Da mesma forma há evidência destes efeitos indesejáveis diante de lesões neuromusculares acidentais (politraumatizados, queimados ou lesões de SNC)^{13,33}. O estrabismo apresenta evidentes distúrbios neuromusculares entre seus fatores etiológicos¹². Já se descreveu mioglobi-núria pós anestesia em pacientes portadores de estrabismo³⁹.

Diante da possibilidade do estrabismo constituir uma amostra de uma miopatia sistêmica não diagnosticada, supõe-se que haja risco potencial de complicações idênticas àquelas mencionadas acima. O presente trabalho visa avaliar a correlação entre estrabismo e miopatia sistêmica, de forma sistemática.

Por outro lado, o nível plasmático de algumas enzimas se eleva diante de lesão celular. Os valores de desidrogenase láctica, transaminase glutâmica oxalacética e creatinofosfoquinase encontram-se aumentados após intervenções cirúrgicas ou traumatismo teciduais¹⁵. O comportamento bioquímico e enzimático em pacientes expostos ao enflurano já tem sido estudado^{8,21,24}.

Outra finalidade desta observação é avaliar o comportamento de alguns elementos enzimáticos e bioquímicos após a exposição de pacientes portadores de estrabismo ao enflurano, associado ou não à succinilcolina.

METODOLOGIA

Dez pacientes, ASA I, com indicação de correção cirúrgica de estrabismo, com idade média de 13 anos (4 a 25) foram divididos em dois grupos semelhantes. O primeiro (Grupo I) com peso de 44 kg (\pm 19) e altura de 146 cm (\pm 23) foi induzido com tiopental (3 mg.kg⁻¹) e a intubação foi feita sob anestesia com enflurano. No segundo grupo (Grupo II) com 37 kg (\pm 22) e 133 cm (\pm 25) o procedimento foi idêntico, tendo sido acrescentada a succinilcolina (41 \pm 29 mg) para facilitar a intubação traqueal. Na manutenção da anestesia dos dois grupos foi utilizado o enflurano em concentração suficiente para manter o plano cirúrgico, associado a óxido nítrico/oxigênio (70/30%) em sistema sem reinalação. Todos os pacientes foram hidratados com solução salina normal. Durante a anestesia controlaram-se a pressão arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) e freqüência de pulso (PUL). Determinaram-se ainda a atividade enzimática da Aldolase (ALD), Desidrogenase láctica (DHL), Transaminases oxalacética (TAO) e pirúvica (TAP) e Creatinofosfoquinase (CPK), além da glicemia (GL) e potassemia (K). O estudo químico e enzimático foi efetuado no pré operatório, em re-

‡ Trabalho realizado no Hospital Miguel Perez Carreño (IVSS) Caracas, Venezuela.

¶ Membro do Serviço de Anestesia

§ Membro do Serviço de Oftalmologia

§ Membro do Serviço de Bionálise

Correspondência para David Steimberg
Residência Montecarlo, apto. 4-A
San Bernardino
Caracas, Venezuela.

Recebido em 17 de junho de 1981

Aceito para publicação em 13 de agosto de 1981.

© , 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

pouso absoluto de dez horas¹ e após exercício intenso, por uma hora². Foram repetidos no transanestésico após a intubação³, após 30' (trinta minutos) de anestesia⁴ e ao seu final⁵.

Os resultados foram analisados pelo teste em "t" de Student, sendo considerado significativo o p menor que 0,05.

Em alguns dos casos foram biopsiados o músculo extraocular comprometido e o gastrocnêmio, os quais foram imediatamente fixados e submetidos a estudo ultra-microscópio.

RESULTADOS

Os valores tensionais tenderam a queda após a intubação, recuperando-se ao final do procedimento. A frequência de pulso aumentou durante a anestesia. Porém, somente os valores da TAS e PUL após a intubação e da TAS aos 30' e 45' foram estatisticamente diferentes do controle, no Grupo I (Fig. 1).

A atividade enzimática avaliada, exceto a CPN, mos-

trou-se diminuída depois do exercício e após a intubação, até os 30' de anestesia. A partir daí recuperou-se gradualmente, ultrapassando, ocasionalmente, o controle ao final da anestesia. A CPK aumentou nos dois grupos. Do ponto de vista estatístico, porém, somente a diminuição da atividade da transaminase oxalacética (TAO) aos 30' de anestesia foi significativa no grupo I (Fig. 1).

As variações da glicemia foram inconstantes. Depois do exercício, aumentou no grupo I e caiu no grupo II. Aumentou em todos os pacientes após a intubação, até os 30' de anestesia. Após este momento, no grupo I, a glicemia manteve-se elevada e no grupo II, que recebeu succinilcolina, a mesma retornou ao valor controle. Estatisticamente, só houve elevação significativa da glicemia ao final da anestesia, no grupo I (Figs. 1 e 2).

A potassemia reduziu-se com o exercício em todos os pacientes e, surpreendentemente, chegou ao mais baixo nível após a intubação, mesmo no grupo da succinilcolina. Os valores da potassemia continuaram diminuídos durante toda a anestesia, porém, suas modificações não foram significantes estatisticamente (figs. 1 e 2).

ALD	DHL	TAO	TAP
6,5	160		
6,0	150	24	
5,5	140	23	11
5,0	130	22	10
4,5	120	21	9
4,0	110	20	8

CPK	GL	K
130		
120	100	4,4
110	90	4,3
100	80	4,2
90	70	4,1
80	60	4,0

+ SIG.

T. A.	m. m. Hg
140	
120	
100	
PUL	
80	
60	

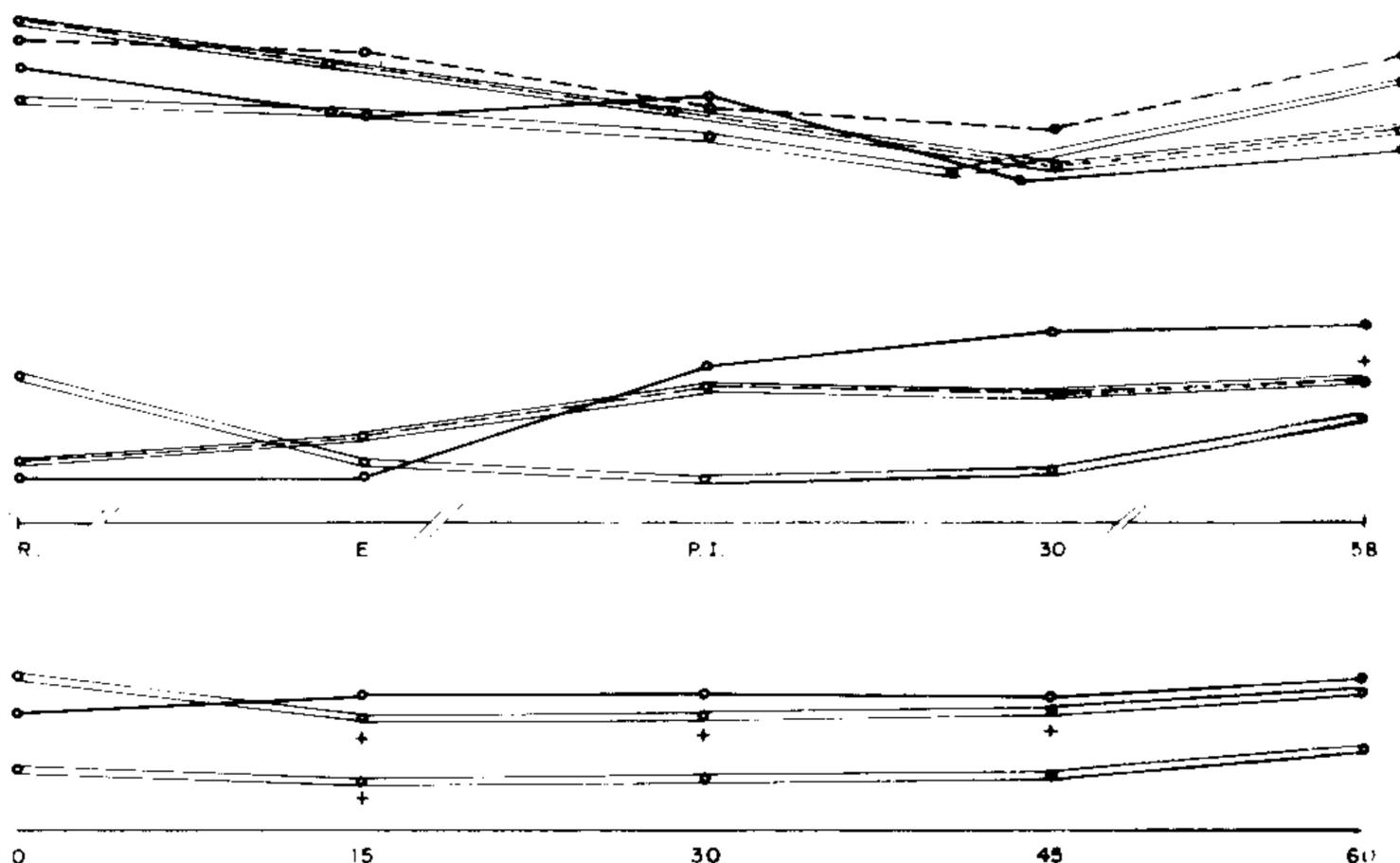


Fig 1 Pacientes intubados em plano anestésico com enflurano atividade enzimática (em unidades de atividade): ALD - aldolase, DHL - desidrogenase láctica, TAO - transaminase glutâmica oxalacética, TAP - transaminase glutâmica pirúvica, CPK - creatinofosfoquinase. GL - glicemia em mg%, K - potassemia em mEq/l. Outros símbolos - R - repouso, E - exercício, PI - pós-intubação, 0,15,30,45,58 e 60 - tempos da anestesia, PUL - frequência de pulso e - valores estatisticamente significantes.

O estudo praticado sobre as biópsias de músculos extraoculares revelou uma extensa infiltração de colágeno, praticamente substituindo a estrutura muscular normal, acompanhada de hiperemia de natureza inflamatória.

As amostras do gastrocnêmio, nos pacientes do grupo

I, denotaram configuração normal (Fig 3 e 4). No grupo II, com succinilcolina, observaram-se algumas amostras musculares sem alteração, enquanto que outras apresentaram grande poliferação e aumento no diâmetro do sistema tubular transversal (Fig 5).

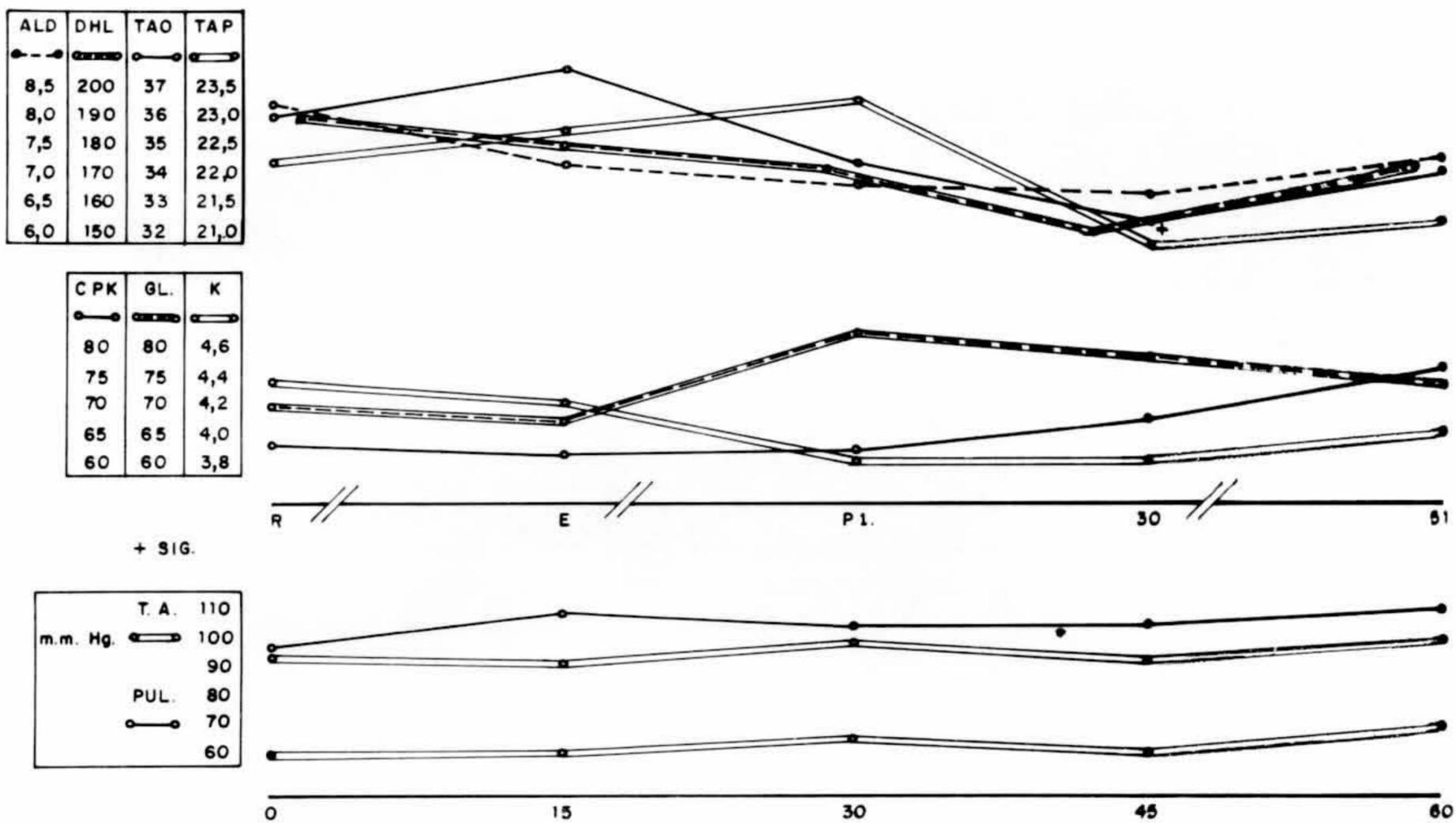


Fig 2 Pacientes intubados com succinilcolina simbolos iguais ao da figura 1.



Fig 3 Estrutura normal do gastrocnêmio de um paciente estrábico, anestesiado com enflurano.

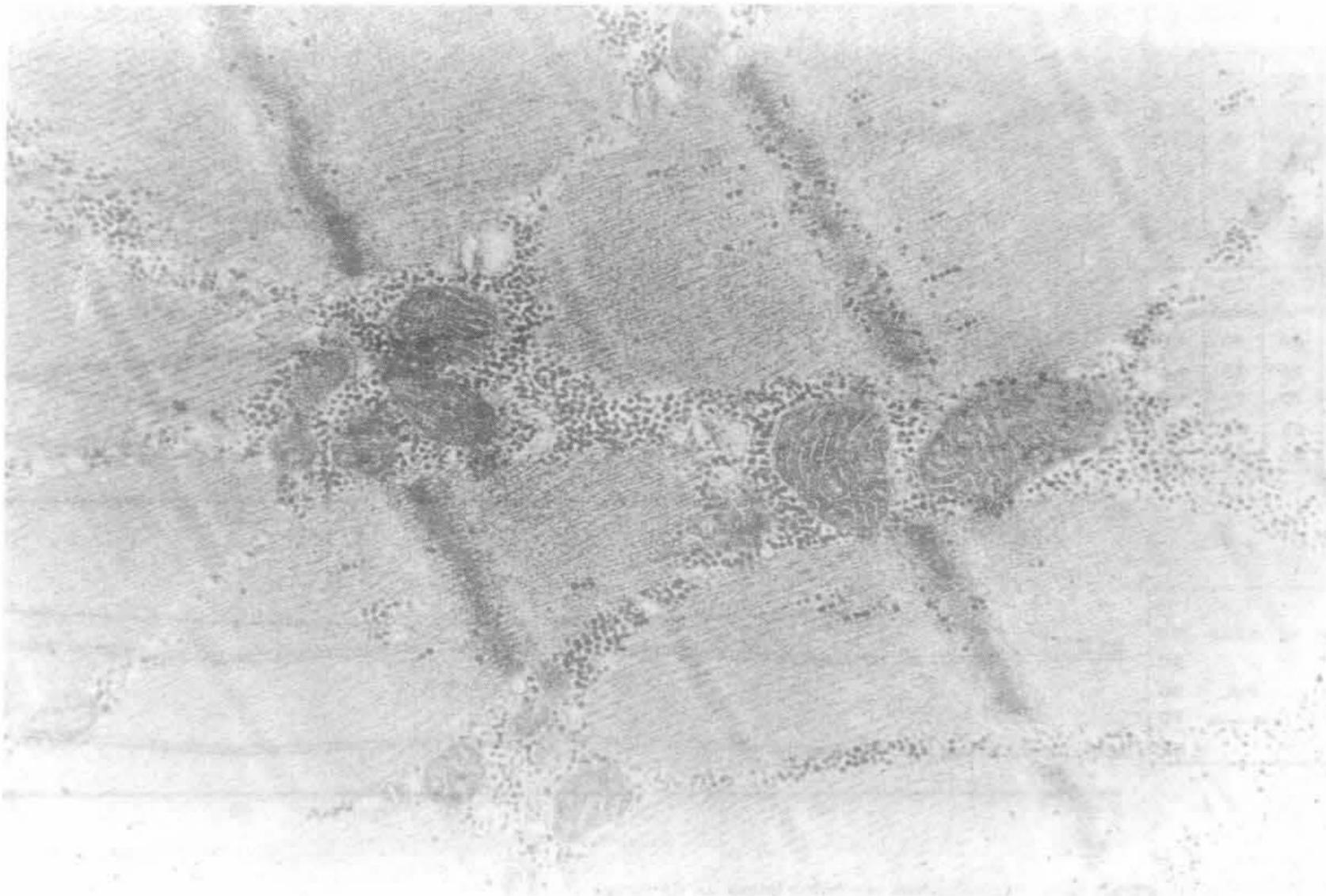


Fig 4 Estrutura normal do gastrocnêmio com maior detalhe. Aspecto normal das mitocôndrias.



Fig 5 A estrutura muscular de pacientes estrábicos intubado com succinilcolina. Aumento do diâmetro do sistema tubular transverso.

DISCUSSÃO

O estrabismo tem sido considerado como sinal localizado de uma enfermidade neuromuscular sistêmica^{3,16,38}. Também tem sido exposta a possibilidade de paciente jovens, com estrabismo e ptose palpebral, apresentarem uma reação exagerada frente a succinilcolina; particularmente contraturas musculares e aumento da atividade enzimática (como três de nossos pacientes, um dos quais com a dupla patologia). Pacientes oftalmológicos, não estrábicos, anestesiados com halotano podem apresentar um aumento da atividade da CPK no dia seguinte ao da exposição ao agente associado com succinilcolina³⁹. Da mesma forma, estrábicos ptóticos tem a atividade da CPK aumentada 24 horas após exposição ao halotano, éter ou succinilcolina¹⁶. O incremento da CPK tem sido maior quanto maior a atividade enzimática prévia a exposição às drogas¹⁶. Este fato se reproduz em nosso grupo I (Fig. 1). Esta avaliação da atividade enzimática tem sido estudada comparando controles prévios com amostras retiradas nos dias subsequentes ao da anestesia. Demonstra-se aumento da atividade no 1.º dia pós-operatório, com retorno à normalidade em torno do 4.º dia^{19,40}. Não há estudos, como no trabalho presente, das relações da atividade enzimática com o exercício, bem como a sua variação no curso da anestesia. Estas duas circunstâncias, exercício e anestesia, tem um ponto em comum: a redução da circulação esplâncnica e a diminuição do fluxo sanguíneo hepático^{20,28,29,41}, o que pode ocasionar disfunção, proporcionalmente ao grau da hipóxia gerado. A relação entre a anestesia e a diminuição da atividade da DHL, já apontada³⁰ e ratificada pela presente observação, é tanto maior quanto maior a concentração da droga utilizada (Enflurano - grupo I). Outros estudos demonstraram a diminuição da anidrase carbônica e da DHL após a utilização do Éter^{5,10}. A manutenção da atividade destes enzimas depende do aporte adequado de oxigênio, o que pode ser explorado pela relação DPN/DPNH^{9,11}. Este equilíbrio se altera por hipóxia³¹ e/ou por ação simpaticomimética secundária³². Em outros estudos já reportamos que havia diminuição da fosfatase alcalina, 24 horas após exposição ao enflurano³⁵, bem como caíam as transaminases, durante ou imediatamente após a administração de tiopental, ciclopropano e éter em cães³⁶. Estes resultados acompanharam-se de um certo grau de insuficiência hepática, demonstrados por alterações de outras provas específicas. Tudo isto permite supor um grau incipiente de alteração funcional de fígado, por redução de seu fluxo sanguíneo, seja pelo exercício, seja pela anestesia com enflurano. Tais eventos seriam os responsáveis pela diminuição da atividade enzimática observadas na presente amostragem.

A elevação de várias enzimas: TAO, DHL, Aldolase e especialmente a CPK, tem sido descritas na fase ativa de enfermidades neuromusculares. A CPK aparenta ser a mais sensível e sua elevação, ocasionalmente, pode ser acompanhada de mioglobinúria após o uso da succinilcolina^{22,23,39}. Deve ser esta a razão de sua elevação, no que foram diferentes as outras enzimas, durante esta investigação.

Já nos deparamos, em outras observações, como escassas modificações da potassemia após infusão contínua ou intermitente de succinilcolina^{25,26}. Neste trabalho, as concentrações do cátion são mais baixas depois da intubação com succinilcolina. Se a hiperventilação, do outro fator, colaborou para modificação da calemia, é uma constatação que foge ao objetivo da presente avaliação.

O aumento da glicemia não poderia ser atribuído a uma anestesia superficial, pois a correção do estrabismo requer pouca profundidade anestésica. Além disso tal fato já foi por nós observado, mesmo quando se proporciona analgesia adicional com hipnoanalgésicos durante o uso do enflurano²¹. Assim, o aumento da glicemia deve ser considerado como efeito do agente, o que já descrito em outras oportunidades^{4,8,24}.

A significativa queda tensional de 20% (Grupo I, fig. 1), concorda com observações anteriores do mesmo agente⁷. A taquicardia após a intubação traqueal também é um fato já estabelecido³⁷.

Os músculos extraoculares de pacientes com disforia miotônica tem um aspecto, em ultramicroscopia, semelhante a células musculares em desenvolvimento: há desorganização das miofibrilas¹⁸. Outras afecções neuromusculares que cursam com estrabismo e ptose palpebral podem apresentar o mesmo aspecto microscópico. Em membros denervados, após exposição a succinilcolina, encontram-se fibras musculares diminuídas em número e tamanho, ruptura dos discos em "Z", lesão dos filamentos de actina e miosina e do retículo sarcoplasmático¹⁴. Transparece, ainda, uma orientação oblíqua dos túbulos transversos e redução das mitocôndrias¹⁴. O que não se observa é lesão da membrana¹⁴. Na ultramicroscopia dos músculos biopsiados em nossas séries, pela infiltração conjuntiva e aspecto inflamatório dos músculos extraoculares, pode ser descartada uma causa distrófica do estrabismo existente. No gastrôcnêmio, de alguns pacientes do grupo II, onde se utilizou succinilcolina, apresentou-se um aumento do diâmetro do sistema tubular transversos, este fato, talvez, possa explicar as respostas exageradas à droga despolarizantes, já que estes túbulos participam da difusão da excitação à totalidade da estrutura miofibrilar. Isso vem contrariar conceito já estabelecido² que explica o fato, pelo aumento da superfície excitável da membrana do músculo denervado. Em resumo, não é possível, com as evidências obtidas, estabelecer nexos entre estrabismo e miopatia sistêmica.

Concluimos que nas condições de realização do presente trabalho, o enflurano, mesmo se associado a succinilcolina, parece não desencadear complicações maiores se administrado a portadores de estrabismo.

A diminuição da atividade enzimática, tanto após o exercício, como durante a anestesia, somente pode ser relacionada, indiretamente, com esta, por provável redução do fluxo sanguíneo hepático.

A elevação da glicemia e as quedas da potassemia e da tensão arterial correspondem a efeitos da droga, descritos e explicados em outros estudos.

Na observação ultramicroscópica não se encontraram evidências suficientes para sustentar a hipótese de que o estrabismo representa uma manifestação localizada de uma miopatia sistêmica latente. O aumento

do sistema tubular transverso de algumas amostras poderia explicar a maior sensibilidade de músculos miopáticos à succinilcolina.

Finalizando até que se obtenham evidências definitivas

(atualmente estamos estudando), não se deverão dispensar as medidas profiláticas recomendáveis frente a casos definitivos ou suspeitos de miopatia.

Steimberg D, Maneiro B, Barreto O, Carbonell F, Cedeño T – Enflurane anesthesia with and without succinylcholine in strabismus. *Rev Bras Anest* 32: 1: 49 - 55, 1982.

Ten patients ASA I were anesthetized with Enflurane, for corrections of strabismus, divided in two equal groups according to the use of SCH for intubation. Aldolase, DHL, OTA, PTA, CPK, glycemia and potassium were determined at rest, after intensive exercise, during anesthesia, after intubation, after 30 minutes and at the end of the procedure.

With the exception of CPK, the results showed a decrease in the enzymatic activity, an increase in glycemia and low levels of potassium and arterial pressure, which was only recovered at the end of the procedure. An increase and proliferation in the diameter of the transverse tubular system was noticed after an electromicroscopic study of the gastrocnemius.

A reduction of the hepatic blood flow, can be the reason for these enzymatic changes, while the modification of glycemia, potassium and arterial pressure is directly related to the agent. We cannot find sufficient evidence to consider all patient with strabismus as miopathics.

Key - Words: ANESTHESIC: volatile, inhalation, enflurane; NEUROMUSCULAR RELAXANTS: depolarizing, succinylcholine; SURGERY: extraocular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adriani, J – The myopathies: relations hip to anesthesia and agravation by muscle relaxants. Appraisal of current concepts in anesthesiology, Vol. 4, C.V, Mosby Co. St. Louis, 1968.
- Axelsson, J, Tbesleff, S – A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. *J. Physiol.* 149: 178-193, 1957.
- Britt, BA – Recent advances in malignant hyperthermia. *Anesth. Analg. (Cleve)* 51: 841-849, 1972.
- Byles, P H, Dobkin, A B, Ferguson, JH, Levy, AA – Forane: cross-over comparison with enflurane, halothane and methoxyflurane in dogs. *Can Anesth. Soc. J* 18: 376-386, 1971.
- Christian, G, Green, NM – Blood carbonic anhydrase activity in anesthetized man. *Anesthesiology* 23: 179-186, 1962.
- Cody, JR – Muscle rigidity following administration of succinylcholine. *Anesthesiology* 20: 159-162, 1968.
- Dobkin, A B, Byles, P H – New inhalation anesthetics. *Clin. Anesth* 3: 312-314, 1969.
- Dobkin, AV, Heinrich, RG, Israel, JR, Levy, AA, Leville, JF, Dumkasem, K – Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: Compound 347. *Anesthesiology* 29: 274-285, 1968.
- Greene, N M – Lactate, pyruvate and excess lactate production in anesthetized man. *Anesthesiology* 22: 404-412, 1961.
- Greene, NM, Spencer, EL – Diethyl ether and lactate dehydrogenase activity in vitro. *Anesthesiology* 24: 23-28, 1963.
- Greifenstein, FE – Excess lactate during halothane oxygen and halothane nitrous oxide oxygen anesthesia. *Anest. Analg. (Cleve)* 45: 362-365, 1966.
- Grom, E – Temas de Oftalmologia. Ed. Grom (INDIO), Caracas 1975, pp. 177-180.
- Groner, GA, Dotin, LN, Ritchey, CR, Mason, AD – Succinylcholine-induced hyperkalemia in burned patients. *Anesth. Analg. (Cleve)* 48: 958-962, 1969.
- Hegab, E, Schiff, H, Smith, DJ, Turndorf, H – An electron microscopic study of normal and cronicly denervated rat skeletal muscle following succinylcholine challenge. *Anesth. Analg. (Cleve)* 53: 650-656, 1974.
- Hoffman, WS – The biochemistry of clinical medicine, 4th. Ed. Year Book Medical Publisher, 1970, pp. 59-64.
- Innes, RKR, Stromme, JH – Rise in serum creatine phosphokinase associated with agents used in anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 45: 185-190, 1973.
- Kalow, W – Succinylcholine and malignant hyperthermia. *Anesth. Analg. (Cleve)* 52: 761-767, 1973.
- Kuwara, T, Lessel, S – Electron microscopic study of extraocular muscle in myotonic dystrophy. *Am. J. Opth.* 82: 303-309, 1976.
- Levy, G, Calavrese, MJ, Dubouloz, F, François, G – Modifications du traux des amino transferases, laticodeshydrogenase et creatine kinase apres chirurgie abdominale. *Ann. Anesth. Franc.* 15: 147-152, 1974.
- Libonati, M, Malsch, E, Price, HL, Cooperman, LH, Braum, S, Harp, JR – Splancic circulation in man during methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 38: 466-472, 1973.
- Maneiro, B, Steimeberg, D, Toro, R, Carstens, A, Blanco, N – Niveles de glicemia y potasio durante la potencializada con Enflurane. *Rev. Arg. Anest* 37: 67-71, 1979.
- Marukawa, S – A case report of malignan hyperthermia. *Jap. J. Anesth.* 24: 489-496, 1975.
- Moore, WE, Watson, RL, Summary, JJ – Massive myoglobinuria precipitated by halothane and succinylcholine in a member of a family with elevation of serum creatine phosphokinase. *Anesth. Analg. (Cleve)* 55: 680-682, 1976.
- Nalda, MA – Estudio bioestadístico de la acción del etrane sobre la sangre y la orina. *Rev. Esp. Anest. Rean.* 22: 41-44, 1972
- Plaza, NR, Steimberg, D, Cuícas, H – Niveles de glicemia y potasio durante la infusion continua de succinilcolina en pacientes anestesiados con enflurane. *Rev. Col. Anest.* 5: 125-132, 1977.
- Plaza, NR, Steimberg, D, Márquez, BC, Blanco, N – Niveles de potasio después de dosis sucessivas de succinilcolina en pacientes hiperventilados y anestesiados con Enflurane. *Rev. Arg. Anes.* 37: 72-77, 1979.
- Potts, MW, Thornton, JA – Abnormal response to suxamethonium in polyarteritis nodosa. *Bs. J. Anaesth.* 33: 405-407, 1961.
- Price, HL, Deutsch, S, Cooperman, L H, Clement, A J, Epstein, R M – Splancic circulation during cyclopropane anesthesia in normal man. *Anesthesiology* 26: 312-319, 1965.

HIPOTENSÃO PERIOPERATÓRIA EM PACIENTES SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA COM CORTICOESTERÓIDES :

Em estudo retrospectivo, foram observadas a incidência e as causas prováveis de hipotensão arterial durante e após cirurgia, em 250 procedimentos realizados em 95 pacientes em tratamento com glicocorticóide (prednisona) por colite ulcerativa ou moléstia de Crohn.

Nas primeiras 50 cirurgias houve cobertura com corticóides. Ocorreu hipotensão transoperatória em 29 dos 250 casos estudados. Pacientes que receberam corticóide até as vésperas da cirurgia pareceram mais suscetíveis ao problema. Não obstante, estes mesmos pacientes foram os que apresentaram doença de maior gravidade, o que talvez elimine a relação entre terapêutica corticóide e hipotensão. Em cerca de 50% dos episódios de hipotensão arterial transoperatória, não houve explicação adequada para o problema.

Ocorreu hipotensão pós-operatória em 8 dos 250 procedimentos, sem relação com a abertura com corticóides. Constataram de: 1 caso de insuficiência adreno-cortical aguda, 6 de insuficiência circulatória de várias origens, 1 de etiologia incerta.

Os autores concluem que a cobertura com corticóides durante cirurgia em pacientes em uso crônico destas drogas, é questionável, uma vez que nem sempre ela protege contra a hipotensão arterial, e esta pode ocorrer por diversas causas que não a administração crônica de corticóides.

(Knudsen L , Christiansen, LA , Lorentzen, JE – Hypotension during and after operation in glucocorticoid-treated patients. Br J Anaesth 53: 295-301, 1981).

COMENTÁRIO: Embora seja válido questionar a cobertura rotineira com corticóides durante a cirurgia em pacientes em uso crônico destas drogas, há necessidade de estudos mais detalhados para se chegar a alguma conclusão. Não estará o efeito do uso crônico de corticóides por trás dos episódios de hipotensão arterial "inexplicáveis" relatados neste estudo? (Nocite, JR).