

Deficiência de Pseudocolinesterase. Relato de caso*

Neusa Júlia P Pavani, TSA¹; Glória M B Potério, TSA²;
Angélica F de A Braga, TSA³; Patrícia Ramalho Filier⁴

Pavani NJP, Potério GMB, Braga AFA, Filier PR - Pseudocholinesterase Deficiency. A Case Report

KEY WORDS: DEPOLARIZING NEUROMUSCULAR RELAXANTS: succinylcholine

A succinilcolina ainda é bastante empregada na prática anestésica, sendo ideal em situações onde se prevê dificuldades para a intubação traqueal, em pacientes com estômago cheio e em procedimentos de curta duração, onde a ventilação espontânea é desejada¹. Sua atividade se inicia rapidamente, produzindo relaxamento adequado e de curta duração². É rapidamente hidrolisada pela colinesterase plasmática, enzima produzida pelo fígado, o que resulta em seu término de ação em poucos minutos^{2,3}. No entanto, nas situações onde a atividade desta enzima está diminuída, seja por causa genética, por estados patológicos e/ou toxicológicos, pode ocorrer prolongamento da duração do bloqueio neuromuscular²⁻⁴.

Como estas situações são raras, consideramos oportuno relatar um caso de deficiência de pseudocolinesterase plasmática, diagnosticado após apnéia prolongada no intra-operatório.

* Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas-SP

1 Chefe do Depto de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

2 Docente do Depto de Anestesiologia e Coordenadora da Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

3 Docente da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

4 Médica Anestesiologista do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Correspondência para Patrícia Ramalho Filier

Depto de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Caixa Postal 1170 - Barão Geraldo

13100-000 Campinas - SP

Apresentado em 12 de setembro de 1994

Aceito para publicação em 12 de janeiro de 1995

© 1995, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

RELATO DO CASO

Criança de 6 anos, do sexo masculino, pesando 20 kg, ASA I, com diagnóstico de otite média secretora e hipertrofia de adenóide, recebeu anestesia geral para adenoidectomia e colocação de dreno em carretel no ouvido médio, bilateralmente. Como medicação pré-anestésica foram empregados 3 mg de midazolam por via intramuscular, 30 minutos antes do início da anestesia. Na sala de cirurgia foi instalada monitorização da pressão arterial sistólica (PAS) através de método esfigmomanométrico, da frequência (FC) e do ritmo cardíacos através de cardioscópio na derivação DII. Os dados vitais iniciais eram: PAS = 100 x 70 mmHg, FC = 100 bpm e ritmo sinusal. A indução foi inalatória com concentrações crescentes de isoflurano até 1,5%, veiculado em mistura de N₂O:O₂ (50%). Obtida a inconsciência, procedeu-se venoclise com catéter 20 G para a administração de líquidos e drogas. A intubação nasotraqueal foi realizada sob relaxamento muscular obtido com succinilcolina na dose de 1 mg.kg⁻¹, tendo sido observada uma apnéia prolongada. Empregando-se sistema de ventilação avalvular (Baraka na variação Jackson-Rees), foi instituída ventilação controlada manual por 40 minutos, quando houve a recuperação dos movimentos respiratórios. Os dados vitais mantiveram-se estáveis durante todo o procedimento. O tempo cirúrgico foi de uma hora, após o qual a criança foi encaminhada à sala de recuperação pós-anestésica, intubada e ventilando espontaneamente. Recuperado o reflexo da tosse, procedeu-se a extubação, sem intercor-

rências. Foram colhidas amostras sanguíneas e enviadas ao Centro de Controle de Intoxicações (CCI) da Unicamp para dosagem da colinesterase plasmática e eritrocitária, tendo-se constatado os seguintes resultados:

1) Método Semi-quantitativo:

61,5% (N=75 a 100%);

2) Método Quantitativo:

Total: 4,2 UI/ml (N=4,5 a 7,0 UI/ml)

a) Plasmática: 0,8 UI/ml (N=1,5 a 3,5 UI/ml)

b) Eritrocitária: 3,4 UI/ml (N= 2,6 a 4,1 UI/ml)

DISCUSSÃO

As colinesterases são enzimas responsáveis pela hidrólise de ésteres de colina. Duas colinesterases diferentes são reconhecidas: a acetilcolinesterase (acetil-hidrolase de acetilcolina) e a butilcolinesterase ou pseudocolinesterase (acil-hidrolase de acetilcolina)⁵.

A acetilcolinesterase tem grande afinidade pela acetilcolina, inativando-a nas sinapses neuronais. Esta enzima é encontrada em grandes quantidades nos tecidos, especialmente o nervoso, e nos eritrócitos. Já a pseudocolinesterase, inicialmente descrita no tecido glial, é também encontrada no músculo cardíaco, intestino, pele, pâncreas e plasma sanguíneo³. A pseudocolinesterase é produzida pelo fígado, apresenta meia-vida de 8 a 12 dias e sua ação fisiológica ainda não é bem conhecida³. Do ponto de vista anestésico, é responsável pela rápida hidrólise da succinilcolina no plasma de tal forma que apenas uma pequena fração da droga administrada atinge seu local de ação, a junção neuromuscular (2% a 10% da dose injetada)^{2,6,7}. Esta hidrólise se faz em dois estágios. O primeiro é de velocidade relativamente alta, cujos produtos da reação são a colina e a succinilmonocolina. Num segundo momento, esta última é hidrolisada lentamente em colina e ácido succínico³. Nos indivíduos com atividade normal da pseudocolinesterase, a

duração de ação da succinilcolina após administração de doses clínicas fica entre 3 e 5 minutos^{2,3}. Porém, naqueles indivíduos em que a atividade desta enzima está diminuída, a duração do bloqueio neuromuscular é mais prolongada, variando de 10 a 14 minutos², podendo mesmo atingir até 2 horas de paralisia^{3,8}. Pasquariello e Schwartz relataram um caso de deficiência de pseudocolinesterase em neonato em que a paralisia muscular atingiu 6 horas de duração⁹.

Embora nos últimos o uso da succinilcolina tenha sido marcadamente diminuído na prática anestésica, o conhecimento de sua farmacocinética e das influências da variabilidade genética ou ambientais sobre sua metabolização se reveste de novos interesses, visto que o mivacúrio, um novo relaxante neuromuscular, também é metabolizado pela pseudocolinesterase e que, pacientes com deficiências de pseudocolinesterase apresentam bloqueio neuromuscular prolongado após administração endovenosa da droga^{10,11}.

A síntese da colinesterase é controlada por dois gens alelos, cujos genótipos normais que determinam a síntese da pseudocolinesterase usual são $E^U_1 E^U_1$ e $E^U_1 E^{S_1}$ (fenótipo U). Nos indivíduos cuja habilidade individual para metabolizar a succinilcolina está diminuída, o genótipo é atípico, apresentando combinações variadas entre os alelos atípico (E^{a_1}), silencioso (E^{s_1}) e fluoreto (E^f_1). As principais categorias de indivíduos sensíveis à succinilcolina apresentam a combinação genotípica $E^{a_1} E^{a_1}$ e $E^{a_1} E^{s_1}$ (fenótipo A), cuja frequência é de 1 em 1800^{3,12}. Aqueles sem pseudocolinesterase (fenótipo S) apresentam genótipo $E^{s_1} E^{s_1}$. Outras combinações são possíveis, apresentando menor grau de sensibilidade à succinilcolina como nos genótipos da pseudocolinesterase do tipo fluoreto ($E^f_1 E^f_1$ e $E^f_1 E^{s_1}$; fenótipo F), da pseudocolinesterase intermediária ($E^U_1 E^{a_1}$, fenótipo I), da pseudocolinesterase usual-fluoreto ($E^{a_1} E^f_1$; fenótipo IF). Recentemente, um novo alelo do sistema EI (E^k) tem sido responsabilizado por variações na hidrólise da succinilcolina¹³.

Estudos do comportamento das variantes usual e atípica frente a vários inibidores de esterase, mostram que a principal diferença entre elas localiza-se no sítio aniônico¹⁴. De fato, tanto a enzima usual quanto a atípica são inibidas na mesma intensidade quando utilizados inibidores que se ligam somente ao sítio esterásico, como o fluorofosfato de di-isopropila e o pirofosfato de tetra-etila. O mesmo não ocorre quando os inibidores apresentam nitrogênio quaternário em sua molécula, como a dibucaína, de modo que a variante usual é marcadamente inibida por ela. O conhecimento destas particularidades propiciou o desenvolvimento de numerosas técnicas que permitissem identificar os fenótipos usual, intermediário e atípico da pseudocolinesterase, de modo muito mais preciso que a determinação dos níveis plasmáticos da enzima. Baseiam-se estas técnicas na taxa de inibição enzimática frente a inibidores com nitrogênio quaternário na molécula, sendo a dibucaína aquela que mais inibição discriminatória exerce sobre a molécula da pseudocolinesterase. Convencionou-se a porcentagem de inibição da pseudocolinesterase exercida pela dibucaína, na concentração de 10^{-5} M, de *número de dibucaína* ou DN. O portador da pseudocolinesterase usual apresenta DN superior a 70 enquanto que o homocigoto atípico mostra DN inferiores a 30, ficando o heterocigoto com valores entre 45 e 69.

Outro modo prático de detecção da deficiência da pseudocolinesterase é o teste de triagem de Morrow e Motulsky¹², onde quatro soluções, tipo tampão, são preparadas e misturadas com plasma ou soro e com posterior leitura espectrofotométrica. Os pacientes são classificados então de acordo com os percentuais de inibição (Quadro I).

Quadro I - Classificação quanto ao percentual de inibição da pseudocolinesterase plasmática

Porcentagem	Genótipos mais prováveis de inibição
82% a 96%	E^uE^u , E^uE^s ou E^uE^f (média de 90%)
43% a 67%	E^uE^a , E^aE^f ou E^fE^f (média de 50%)
9% a 30%	E^aE^a (média de 15%)

No caso apresentado, o método quantitativo mostrou redução da pseudocolinesterase total às custas da fração plasmática; pelo método semi-quantitativo, a atividade da colinesterase foi de 62,5%, ou seja, cerca de 12% abaixo do normal. O período de apnéia de 40 minutos, observado nesta criança, não coincide com os relatados por Foldes e cols onde pacientes com diminuição da atividade da colinesterase de até 20% mostravam um tempo de apnéia não superior a 14 minutos¹⁵. Assim, neste caso, não se pode descartar uma participação interativa do midazolam, utilizado como medicação pré-anestésica, e do aprofundamento da anestesia inalatória decorrente da ventilação controlada manual com halogenado, uma vez que são agentes sabidamente capazes de promover certo grau de bloqueio muscular^{16,17}.

Nas situações de apnéia prolongada após uso de succinilcolina (Quadro II), o diagnóstico do tipo e do grau de bloqueio neuromuscular com o emprego do estimulador de nervo periférico é fundamental^{8,9,13}, visto que possibilita o diagnóstico diferencial com o bloqueio dual¹⁸. Neste caso, o bloqueio dual pode ser descartado, já que se empregou, para a intubação oro-traqueal, a dose convencional e em aplicação única. Neste caso, a regressão do bloqueio e o retorno da ventilação espontânea coincidiram com a chegada do estimulador impedindo a correta avaliação e documentação.

A criança foi encaminhada à sala de recuperação pós anestésica intubada e foi mantida em ventilação assistida até que adequada função muscular fosse recuperada. Passados dez minutos a ventilação espontânea foi restabelecida e a criança abriu os olhos. A extubação foi realizada quando houve recuperação dos reflexos laríngeos e de adequado volume corrente verificado pelo ventilômetro de Wright.

A criança apresentou evolução sem intercorrências. No entanto por falta de comparecimento, o acompanhamento clínico posterior ficou comprometido.

Quadro II - Causas de deficiência de pseudocolinesterase.

-
- Disfunções Genéticas (variantes genotípicas)
 - Estados patológicos - doença hepática, câncer
 - Gravidez
 - Iatrogênicas - drogas citotóxicas, ecotiofato, metoclopramida
 - Intoxicações - inibidores da acetilcolinesterase, (organofosforados)
-

Assim, nos casos de apnéia prolongada após o emprego da succinilcolina, deve-se: a) monitorar a transmissão neuromuscular, b) manter o paciente sob ventilação. Além disso, sempre que possível, deve-se:

- 1) Determinar a causa da deficiência de pseudocolinesterase (Quadro I);
- 2) Efetuar avaliação clínica e toxicológica (contato com inseticidas, alergia) do paciente, assim como dos familiares, e avaliação laboratorial da função hepática.

Pavani NJA, Potério GMB, Braga AFA, Filier PR - Deficiência de Pseudocolinesterase. Relato de caso

UNITERMOS: BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR DESPOLARIZANTE: succinilcolina

REFERÊNCIAS

01. Martins RS, Martins ALC - Bloqueadores Neuromusculares, em: Manica JT, Anestesiologia Princípios e Técnica, 1ª Ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1992; 177-179.
02. Miller RD, Savarese J - Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists, em: Miller R, Anesthesia, vol 1, 3rd Ed. New York, Churchill-Livingstone, 1990; 412-414.
03. Mason RA - Medical disorders and anaesthetic problems in anaesthesia databook, A Clinical Practice Compendium, 1st Ed, Singapore, Churchill-Livingstone, 1990; 225-228.
04. Wittaker M, Jones JW, Braven J - Immunological studies of plasma cholinesterase during pregnancy and the puerperium. *Clinica Chimica Acta*, 1991; 199: 223-230.
05. Lehmann H, Liddell J - Human cholinesterase (pseudocolinesterase): genetic variants and their recognition. *Br J Anaesth*, 1969; 41: 235-244.
06. Litwiller RW - Succinylcholine hidrolisis: a review. *Anesthesiology*, 1969; 31: 356-360.
07. Kalow W - The distribution, destruction and elimination of muscle relaxants. *Anesthesiology*, 1959; 20: 505-518.
08. Ansermino JM - Plasma cholinesterase deficiency in a premature neonate. *Can J Anaesth*, 1994; 41:3: 263.
09. Pasquariello CA, Schwartz RE - Plasma cholinesterase deficiency in a neonate. *Can J Anaesth*, 1993; 40: 6: 529-31.
10. Ostergaard D, Jensen E, Jensen FS, Viby-Mogensen J - The duration of action of mivacurium-induced neuromuscular block in patients homozygous for the atypical plasma cholinesterase gene. *Anesthesiology* 1991; 75: A774.
11. Petersen R, Bailey PL, Kalameghan R, Ashwood ER - Prolonged neuromuscular block after mivacurium. *Anesth Analg*, 1993; 76: 194-6.
12. Beiguelman B - A Deficiência de pseudocolinesterase, em: Beiguelman B, Genética Médica, vol. 2, 1ª Ed. São Paulo, EDART-EDUSP, 1979; 37.
13. Jensen FS, Viby-Mogensen J - Reaction to succinylcholine in two patients segregating for the plasma cholinesterase allele E^k. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 753-737.
14. Kalow W, Davies RC - The activity of various esterases inhibitors towards atypical human serum cholinesterase. *Biochem Pharmacol*, 1958; 1: 183-192.
15. Foldes FF, Rendell-Baker L, Birch JH - Causes and prevention of prolonged apnea with succinylcholine. *Anesth Analg*, 1956; 35: 609.
16. Stoelting RK - Benzodiazepines em pharmacology and physiology in anesthetic practice, 1a Ed. Philadelphia, Lippincott, 1987; 122.
17. Stoelting RK - Inhaled Anesthetics em Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 1a Ed. Philadelphia, Lippincott, 1987; 56.
18. Martins RS, Martins ALC - Bloqueadores neuromusculares, em: Manica JT, Anestesiologia Princípios e Técnicas, 1ª Ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1992; 174.