

RESPOSTAS ANORMAIS A SUCCINILCOLINA

DR. CARLOS C. CASTAÑOS, E.A. (FICS) (*)

A succinilcolina, é um dos relaxantes musculares mais utilizados no mundo inteiro; sendo assim, a incidência de respostas anormais, proporcionalmente ao seu uso aumentou na última década.

E feita uma revisão destas respostas, mostrando-se a sua etiologia e enfatizando-se na profilaxia das mesmas.

O ponto alto do artigo, é uma ampla divulgação a respeito da Hipertermia Maligna, síndrome associada ao uso da succinilcolina. Faz-se um estudo dos agentes desencadeantes, a associação com outras drogas de terapêutica geral, além da implicação genética no aparecimento da síndrome.

AP2364

A introdução dos relaxantes musculares na prática anestésiológica constitui um capítulo espetacular no controle do paciente anestesiado, permitindo que com a sua ajuda e em planos superficiais seja possível obter-se um abdômen silencioso ou uma respiração controlada, com as vantagens evidentes que ambos significam. Tais vantagens fizeram com que a administração de relaxantes musculares se realize em uma porcentagem muito elevada de anestésias gerais e, porque não dizer, se tenha convertido em um elemento imprescindível na rotina de muitos anestesiologistas. Não desejando agora criticar esta conduta acredito que ao final deste trabalho muitos que o lerem, terão a mesma opinião que a minha de que não é a conduta mais adequada. Assim, diversos problemas que podem aparecer com o uso da succinilcolina me fizeram pensar que seria útil falar sobre o tema das respostas anormais a este relaxante muscular.

É conhecido o beneplácito com que foi recebido o aparecimento da succinilcolina, pela sua vantagem sobre os relaxantes de ação prolongada, particularmente pelo seu tempo curto de ação e por estar livre de efeitos colaterais. Entre-

(*) Professor de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de La Paz — Bolívia.

tanto com a difusão de seu emprêgo e anos de experiência universal, apareceram as respostas anormais que em muitos casos ameaçaram sèriamente a vida dos pacientes anestesiados ou causaram sua morte. O perigo potencial que significam estas respostas anormais deve ser chamada a atenção permanentemente a todos os anestesista cada vez que se vai empregar a succinilcolina.

A succinilcolina é uma droga que produz relaxamento muscular por despolarização, da junção mioneural em graus variáveis segundo os grupos musculares afetados e de acôrdo com a dose injetada esta é a resposta normal. O aparecimento de apnéia é consequência da dose administrada e todos conhecemos a necessidade de controlar a respiração enquanto o paciente não respira.

Seu efeito é rápido e uma vez que a droga tenha sido metabolizada, reaparece a função muscular.

Estudada por Hunt e Taveau em 1911, seus efeitos foram redescobertos por Bovet em 1951, (1) posteriormente foram descritas muitas respostas anormais que neste momento não estou seguro se algumas poderiam considerar-se como efeito colaterais devido ao seu aparecimento irregular. O Quadro I apresenta um resumo das mais comumente descritas: (3)

QUADRO I

RESPOSTA ANORMAIS A SUCCINILCOLINA

MUSCULARES	ARRITMIAS, PARADA CARDÍACA
ELECTROLÍTICAS	CONTRATURA GENERALIZADA, RELAXAMENTO PROLONGADO, DOR PÓS-ANESTÉSICA
METABÓLICAS	HIPERPOTAEMIA, HIPERCALEMIA
ALÉRGICAS	HEPERTERMIA MALÍGNA, «RUSH» CUTANEO
CARDÍACA	REAÇÃO GENERALIZADA

HIPERTEMIA MALÍGNA

É uma síndrome que foi relatado com uma freqüência acentuada nos últimos anos (4,7,15,19,22), a sua etiologia não está muito definida devido a que os agentes desencadeantes entre os quai sa succinilcolina são de natureza variada e diferente. A resposta anormal pode aparecer de forma irregular em grupos familiares, em pacientes sem antecedentes familiares e outros que tendo recebido anestesia sem complicação prévia desencadearam o quadro de hipertermia malígna (7).

Depois da injeção de succinilcolina se apresenta rigidez muscular, aumento rápido da temperatura, acidose respiratória e metabólica profundas, hipóxia tissular e hipovolemia; aproximadamente 75% apresentam convulsões, coma, parada cardíaca e morte num período de tempo muito curto. Em 1966 Purkis e Cols., onformaram o primeiro caso de hipertermia maligna com coagulação intravascular disseminada. (4).

Observou-se que os pacientes que apresentavam esta complicação são clinicamente sadios ainda que um certo número parecesse ter alterações músculo-esqueléticas associadas com a cifoescoliose, estrabismo, ptose palpebral, hérnia inguinal congênita, hérnia de disco e distrofia miotônica, em outros casos foi associado o uso de drogas antidepressoras como os compostos tipo dibenzasepina e os inibidores da MAO. A hipertermia pode apresentar-se em pacientes que reagem normalmente a succinilcolina e em paciente, pelo contrário, que apresentam contratura.

Incidência — Não existem cifras adequadas para se estabelecer a incidência. É evidente que o fator familiar está presente como demonstra a revisão feita por Furnis (7) que incluiu 20 membros de uma família de 116, assim como os estudos experimentais em porcos de Hall e Harrison que mostram a relação hereditária.

A maioria dos pacientes que reagiram com hipertonia estão abaixo dos 20 anos e os que reagem normalmente a succinilcolina estão por cima desta idade e pertenceriam ao grupo esporádico, embora os que reagem com hipertermia são do grupo familiar (7).

Agentes Desencadenates — Harrison e col mostraram que a succinilcolina, halotano e clorofórmio podem atuar como agentes desencadeantes em seus estudos experimentais em porcos Landrace. Demboroug e col em um estudo retrospectivo encontraram casos de hipertermia maligna em pacientes que receberam cloreto de etila e éter. Em vários casos que foram descritos ultimamente nota-se que o denominador comum tem sido a succinilcolina.

Produção de Calor — Várias reações químicas contribuem para a produção do calor em forma permanente. A ingestão de alimentos a aumenta, porém a principal fonte é a atividade muscular (calafrios), a adrenalina e a noradrenalina produzem um rápido aumento de calor, porém de curta duração, ao contrário a tiroxina a produz em forma lenta, porém, prolongada (8). A atropina também produz aumento da temperatura.

Na hipertermia maligna raras vezes se vê o calafrio; administração de curare, bloqueadores alfa e beta adrenér-

gicos não afetam a alta da temperatura. Não foram isolados pirogênios que atuam por via do hipotálamo, dos líquidos corporais nem as drogas usadas. Isto sugere que a ação não é central, porém, periférica em nível celular (7).

Os mecanismos de perda de calor compensadores estão parcialmente presentes com vasodilatação, porém, não há suor.

A temperatura sobe rapidamente, 0.6.°C cada 10 minutos e alcança valores superiores aos 40.°C. Foram propostos três mecanismos para explicar este aumento da temperatura que são:

- 1 — Disfunção da fosforilação oxidativa (28).
- 2 — Desvio do metabolismo até uma via não fosforilada.
- 3 — Transtôrno dos centros reguladores da temperatura do hipotálamo atribuível a atividade muscular sustentada depois da administração de succinilcolina.

Qualquer que seja o mecanismo pode se adiantar que o resultado é o mesmo: aumento do calor e uma alteração na relação Adenosina Trifosfato/Adenosina Difosfato (ATP/ADP) com diminuição da primeira e aumento da segunda.

Wang e col (25) calcularam que com valores metabólicos normais um homem de 70 quilos necessitaria 55 minutos para elevar sua temperatura em 1.°C, se a fosforilação oxidativa fôsse dissociada, sem dúvida, embora na hipertermia maligna o aumento da temperatura seja muito rápido. Isto pode ser devido a dois fatores:

1.° — Devido a que o aumento da temperatura corporal aumenta o metabolismo 9,3% por cada grau centígrado de aumento na temperatura.

2.° — Porque a diminuição da relação ATP/ADP é também um estímulo metabólico, no qual atua tanto como um estímulo constante para produção de calor pôsto que não se produz mais ATP. Estes dois fatores criam um aumento crescente da temperatura.

A baixa concentração de ATP tem outro efeito que é o comêço da rigidez muscular uma vez que a presença de quantidades adequadas de ATP é necessária normalmente para permitir o relaxamento muscular. A ausência de ATP causa associação dos filamentos de actina e miosina entre as quais se formam cadeias cruzadas de modo que o músculo se torne rígido e inestensível. Isto explica o risco de morte e porque a rigidez persiste mesmo depois da morte.

O processo de produção do calor celular repousa principalmente nas mitocôndrias, e aqui tem lugar o ciclo de Krebs

(ácido tricarbóxico), a oxidação beta das gorduras e a fosforilação oxidativa. Estas "plantas de energia" celulares estão encarregadas primordialmente da extração de energia dos alimentos, agregando-a a liberada pelos processos oxidativos e formando-se simultaneamente os laços químicos macrológicos da adenosinatrifosfato. A estrutura da mitocondria está formada por duas membranas das quais a interna forma estruturas pregueadas chamadas, cristas, que se estendem até o interior da mitocondria. Pensa-se que cada uma destas membranas está formada por extratos alternados de moléculas protéicas e lipídicas ⁽¹⁰⁾; na camada protéica interna das cristas mitocondriais estão situadas as enzimas da cadeia respiratória e da fosforilação oxidativa, dispostas de modo que a atividade de ambas seja interdependente.

Além disso na membrana interna se encontram os sistemas de transporte para o metabolismo ⁽⁹⁾ de certos elementos tais como:

1.º — O sistema carnitina-transferase, relacionado com o metabolismo dos ácidos graxos de cadeia longa para os quais a enzima é a acil-transferase e a acetil-transferase de reação com moléculas de cadeia curta ⁽¹⁰⁾.

2.º — Os sistemas de transporte do malonato, citrato e oxalacetato que formam parte da via da glicólise no ciclo do ácido tricarbóxico.

3.º — O glicerol fosfato e o fosfato de dihidroxiacetona cuja ação permite a reoxidação da nicotinamida para dar o dihidronicotinamida adenosina dinucleotídeo (NADH). Se esta via é bloqueada o processo da glicólise produz ácido lático. O metabolismo celular depende deste modo do funcionamento normal e das estruturas das enzimas e que nos sistemas de transporte estejam presentes nas membranas lipo-protéicas da mitocondria.

Allion e Hull sugeriram que os anestésicos gerais podem causar reorganização da estrutura protéica, Bangham demonstrou que o clorofórmio e o éter podem causar modificações nas esferas lipídicas ⁽⁹⁾ Os agentes desencadeantes podem fazê-lo modificando a disposição molecular na membrana, de uma fase bilaminar a outra micelar permitindo que apareçam poros permeáveis a água e através dos quais podem passar íons; ou melhor se produz uma alteração da estrutura e função das proteínas e lipídios mitocondriais alterando deste modo a função enzimática e a permeabilidade da membrana.

Fink e Kenny ⁽⁹⁾ encontraram que havia uma diminuição na oxidação e um aumento da produção de lactato, sugerindo um bloqueio no transporte da membrana mitocondrial uma vez que havia menor formação de ATP e menor glicólise.

Snidgrass e Piras (9) encontraram que o fluotano por exemplo produz na mitocondria da rata uma dissociação na fosforilação oxidativa relacionada estreitamente com as modificações da concentração do cálcio intramitocondrial, sugerindo que esta dissociação da fosforilação oxidativa podia ser por inibição da (adenosinatrifosfatase) ATPase ou por um aumento dos ions cálcio dentro da mitocondria, devido a uma entrada aumentada ou a um acúmulo destes ions. Suas observações incluem o fato de que a mitocondria em presença de 0,3 mmol/l de cloreto de cálcio, toma os ions de cálcio e aumentam sua concentração interna 6 vezes e em presença do halotano 8 vezes, ambas concentrações são suficientes para dissociar a fosforilação oxidativa.

No caso da succinilcolina teremos que recordar rapidamente alguns mecanismos relacionados com a contração muscular.

As fibras musculares estão constituídas por colunas de fibrilas que se dividem em filamentos individuais de $150 \overset{\circ}{\underset{\text{Å}}{\text{Å}}}$ de diâmetro, constituídos por proteínas contráteis que são a miosina e a actina unidas para formar um complexo chamado actinmiosina que se apresenta como filamentos que se contraem quando se acrescenta a ATP. Ao microscópio eletrônico observa-se que as estrias transversais do músculo esquelético são causadas por diferença nos índices de refração das distintas partes da fibra muscular, sendo identificadas as diferentes zonas por letras, os filamentos grossos miosina formam a faixa A, enquanto que os filamentos delgados de miosina formam a faixa I que são menos densas, e as faixas mais claras H no centro das faixas A são as regiões onde os filamentos de actina não se sobrepõem aos filamentos de miosina quando o músculo está relaxado. Acredita-se que a linha Z representa membranas que atravessam as fibrilas e conectam com os filamentos de actina.

As moléculas estão dispostas simetricamente e esta disposição cria áreas claras extensas e enlaces cruzados na zona H. Acredita-se também que a linha M se deve a uma saliência central nos filamentos grossos. As fibras musculares estão rodeadas por extruturas compostas de membrana unitária que aparecem ao microscópio eletrônico como vesículas e túbulos. Estas extruturas formam o sistema sarcotubular constituído por um sistema T e um retículo sarcoplasmático. O sistema T forma uma rede perfurada pelas fibras musculares. O retículo sarcoplasmático forma uma cortina irregular em torno de cada uma das fibrilas entre os contactos com o sistema T e a união da faixa A e I. Nestas uniões, a disposição do sistema T com o retículo sarcoplasmático de

cada lado levou a usar-se o termo "Triade" para descrever o sistema (8).

O sistema T chamado também "tubular transverso", como já se referiu, rodeia as miofibrilas na união das faixas A e I e se abre na superfície celular. Pensa-se que esta disposição ajude a transmissão rápida do potencial até as fibrilas internas, de modo que não há atraso nas modificações químicas, assegurando-se que as miofibrilas centrais não se atrasem em relação as periféricas durante a concentração. O retículo sarcoplasmático que corre paralelamente as fibrilas formam na triade uma cauda chamada saco terminal que é um depósito de cálcio intracelular que parece funcionar como ativador ou inibidor dos sistemas enzimáticos intramusculares. Tem-se demonstrado que existe um sistema que acumula cálcio desde o final do citoplasma muscular (bomba de cálcio), que aparentemente provém dos componentes laterais das triades. Por outro lado há evidência de que o potencial de ação condiciona no músculo, um aumento na permeabilidade da membrana celular para os íons cálcio.

O potencial de ação é transmitido a todas as fibrilas pelo sistema sarcotubular, aumentando a concentração de cálcio em quantidades suficiente para ativar a proteína contractil miosina que cataliza a hidrólise da ATP em adenosinodifosfátase ou ATPase que se encontra nas cabeças das moléculas de miosina onde elas estão em contato com a actina produzindo a contração devido a baixa concentração de ATP.

A fonte imediata de energia para a concentração muscular é de ATP que contém três resíduos (anéis) de ácido fosfórico; a hidrólise destes resíduos esta associada com a liberação de grande quantidade de energia, razão por que estes anéis são chamados anéis fosfórico macro-érgicos.

O ATP é destruído pela oxidação na presença de ATPase, e a energia liberada é armazenada temporariamente em um anel macroérgico como energia química ou liberada como calor. A captação de energia na forma de anéis fosfóricos macroérgicos fica limitada a um anel para cada etapa na transferência de elétrons, assim na passagem de ATP para ADP forma-se um anel, de ADP para AMP outro anel; a cada passo pode-se permitir a formação de um anel fosfórico macro-érgico mediante um mecanismo que associa a oxidação com a fosforilação de tal modo que uma porção significativa da energia liberada do substrato (ATP) é captada pelo anel e pouca é liberada como calor; a este fenômeno se chama fosforilação oxidativa (Harper).

A destruição da ATP por hidrólise libera energia e produz contração dos filamentos de adenosina e miosina. O relaxamento deve-se a uma diminuição da concentração de cálcio

que inibe, desta vez a ATPase, permitindo que aumente a concentração de ATP até que seja capaz de dissociar os filamentos de actina e miosina que se juntaram durante a contração.

Pollok e Watson (18) baseados em um caso clínico mencionam outro mecanismo, que não tinha sido previamente sugerido, englobando a adenosina 3,5 monofosfato (AMP ciclica) a qual é formada a partir do ATP. A reação é catalizada pela adenilciclase uma enzima fixada a membrana celular e que se encontra em todos os tecidos animais inclusive músculo, fígado e cérebro. A adenilciclase é ativada por numerosos hormônios incluindo as catecolaminas e as xantinas. Se a AMP ciclica não é inativada pela fosfodiesterase, atua como um mensageiro dentro da célula, estimulando o número de sistemas enzimáticos e alterando o metabolismo celular e permeabilidade celular.

O efeito de algumas drogas psicotrópicas sobre o sistema AMP ciclica é agora estabelecido. Uma informação recente de Abdula demonstra claramente que os antidepressores compostos dibenzasepina (triciclicos) inibem a degradação da AMP ciclica. Sugere que estas drogas, são potentes inibidores compostos dibenzasepina (triciclicos) inibem a degradação depressor pelo aumento dos níveis intracelulares da AMP ciclica. Os inibidores da MAO também parecem aumentar a AMP ciclica levando as catecolaminas as quais por sua vez estimulam a adenilciclase.

QUADRO II

DROGAS ANTIDEPRESSORAS ASSOCIADAS COM A HIPERPIREXIA

COMPOSTOS DIBENZASEPINICOS:

AMITRIPTILINA (ELAVIL)
DESMETILIMIPRAMINE (NORPRAMIN)
IMIPRAMINE (TROFANIL)
NORTRIPTILINE (VIVACTIL)

INIBIDORES DA MONO-AMINOXIDASE (MAO)

ISOCARBOXAZIDE (MARPLAN)
NIALAMIDE (NIAMID)
FENELZINE (NARDIL)
TRANILCIPORMINE (PARNATE)

Pelo aumento da AMP ciclica intracelular, estas drogas em algumas circunstâncias produzem um estado hipermetabólico. Verdadeiramente, vários casos de hipertermia e rigidez muscular se apresentaram depois do uso de antidepressores.

sores tricíclicos e inibidores da MAO. Habitualmente o paciente está na última parte da segunda década da vida e em torno de 6 a 36 horas depois da administração da terapêutica cominada apresenta delírio, suor e hipertermia acompanhada de hiperrigidez muscular, coma, ocasionalmente espasmos, e a mortalidade é alta cerca de 60 e 70%.

Esta síndrome produzida por drogas psicotrópicas parece similar ao que se segue aos anestésicos potentes. Um mecanismo metabólico comum pode estar englobado. Na hiperpirexia produzida pelas drogas psicotrópicas, a atividade da fosfodiesterase aparentemente está deprimida na presença de um aumento da atividade da adenilciclase. Em pacientes susceptíveis a hipertermia maligna, a fosfodiesterase pode ser anormal em quantidade ou em estrutura. A administração de um anestésico geral potente pode deprimir ainda mais a atividade da fosfodiesterase ou pode estimular a atividade da adenilciclase, desencadeando possivelmente alguma das manifestações da hipertermia maligna não se tendo determinados os eletrolíticos séricos na hipertermia induzida pelos antidepressores, porém na hipertermia maligna é freqüente encontrar-se hipercalcemia. Pinkis descreve uma mulher de 44 anos com espasmo carpopedal, modificações eletrocardiográficas, bradicardia e hipertensão depois do desnível de hipertermia maligna, os níveis de cálcio estavam dentro dos limites normais, porém o paciente respondeu favoravelmente a administração de cloreto de cálcio. Recentemente Demboroug relata acentuada hipercalcemia e hiperfosfatemia no homem com hipertermia maligna. Estudos recentes elucidaram a função da AMP cíclica no metabolismo do cálcio e por sua vez o papel do cálcio na contractilidade muscular.

1.º — Os pacientes com hipertermia tipo hereditário tem dois defeitos: a) Um sistema da triada muscular anormal que permite um aumento dos ions cálcio dentro da célula e é sensível a succinilcolina; b) Uma membrana mitocondrial anormal que permite que os ions de cálcio passem do interior dando união uma fraca união a cadeia respiratória.

2.º — Pacientes com hipertermia tipo esporádico. Estes possuem somente o defeito mitocondrial.

Tipo Hereditário — A administração de succinilcolina nos pacientes do tipo hereditário permite a passagem de concentrações anormalmente altas de cálcio para dentro da célula e esta passagem continua para o interior, produz uma contração muscular persistente. O cálcio é tomado pela mitocondria, devido ao defeito, aumentando a dissociação da fosforilação oxidativa, causando um aumento da produção de calor e uma diminuição queda na relação ATP/ADP. Esta diminuição produz uma modificação nas miofibrilas as quais

tornam-se rígidas na contração, diminui a atividade da bomba de cálcio ATPase dependente e ocasiona um aumento na glicólise de tal magnitude que o sistema de transporte mitocondriais ficam saturados e parte da via da glicólise é dirigida para a produção o ácido lático.

Tipo Esporádico — Quando o defeito é somente da mitocôndria a succinilcolina não tem ação. O halotano, por exemplo, aumenta a concentração de cálcio na mitocôndria e dissocia a fosforilação oxidativa. A diminuição da relação APT/ADP produz rigidez muscular e produção de ácido lático, que é aumentada pelo bloqueio parcial do sistema de transporte mitocondrial.

No tipo hereditário, quando não se usa succinilcolina o mecanismo é provavelmente o mesmo que do tipo esporádico, devido a ação da mitocôndria, porém o halotano pode também aumentar a permeabilidade das vesículas terminais ao cálcio (por modificação da membrana na fase micelar) e portanto ocasiona o início precoce da dissociação e rigidez pelo aumento da concentração citoplasmática do cálcio.

Demonstrou-se que há uma fraca união da fosforilação oxidativa na miopatia muscular proximal, recentemente descrita como uma mitocôndria anormalmente grande, todos os casos tem mostrado mitocôndria normal com uma cadeia respiratória hiperativa com atividade da cadeia respiratória fraca e fosforilação. Isto ficou demonstrado por estudos histoquímicos e bioquímicos *in vitro*. É possível que aqueles pacientes com hipertermia que também tinham miopatia muscular estiveram realmente afetados por este tipo de alteração.

O tipo hereditário do defeito incluindo anormalidade da triada muscular e da mitocôndria poderia ser determinado por herança genética. O tipo esporádico, com apenas o defeito mitocondrial pode ser determinado tanto por mutação do material genético ou talvez por um defeito mitocondrial hereditário. A sugestão da herança mitocondrial foi aventada tendo por base uma informação de Baum baseado na evidência de que a mitocôndria é capaz de reproduzir-se independentemente.

Tratamento — Quase todos os autores são coincidentes em que o êxito depende de um diagnóstico precoce e da aplicação imediata das seguintes medidas:

1.º — A temperatura deve ser controlada em todo paciente que apresente rigidez muscular depois da succinilcolina.

2.º — Baixar a temperatura por meio de colchões refrigerados, aplicação de gelo, banhos frios, hipotermia gástrica, etc.

3.^o — Controlar a acidose metabólica administrando-se bicarbonato de sódio ou Ringer com lactato.

4.^o — Restabelecer a volemia preferentemente na base de expansores plasmáticos como o dextran, que além disso serve para reduzir a viscosidade sanguínea e diminuir a aglomeração de hemácias melhorando o fluxo da microcirculação.

5.^o — Manter ventilação pulmonar adequada para evitar hipóxia e hipercarbia. Hiperventilação com O₂ a 100%.

6.^o — Hidratação adequada.

7.^o — Suporte cardiovascular para diminuir a frequência cardíaca, uso da digital ou lidocaína.

RELAXAMENTO MUSCULAR PROLONGADO

Outra forma de resposta anormal é o relaxamento muscular prolongado com apnéia de longa duração^(13,14). Esta complicação pode ocorrer mesmo com doses habituais, como as utilizadas para entubação traqueal.

Na prática anestesiológica, ocorre que os pacientes que apresentam esta complicação, geralmente possuem um bom estado físico, sem antecedentes próprios ou familiares que durante uma anestesia tivessem apresentado apnéia prolongada, seja porque o anestesista não teve o cuidado e talvez a obrigação de comunicar a complicação ou porque simplesmente era a primeira anestesia a qual o paciente era submetido. Somente quando o tônus muscular não retorna e persiste a apnéia é que a complicação é descoberta e o anestesista tem que enfrentar um quadro dramático de conseqüências imprevisíveis. Também nesse momento, se vê com frequência, é que se começa a investigar se o paciente esteve recebendo drogas, ou possuía afecções hepáticas, etc.

A succinilcolina é conhecida há mais de 60 anos, em 1906. Hunt e Taveau estudaram o efeito sobre a pressão de vários ésteres da colina, incluindo a succinilcolina. Nesta época o se reconhecesse a sua ação relaxante, e somente 40 anos mais tarde investigadores da Inglaterra, Estados Unidos e Itália, descreveram a atividade bloqueadora neuromuscular da succinilcolina, e notaram sua curta duração aparecendo então um otimismo a respeito de sua eficácia como relaxante; já que nesta época se supunha que uma rápida degradação pela colinesterase plasmática era a responsável pela sua breve duração.

Em 1941 Glick observou que o sal colina do ácido succínico era hidrolisado pelo soro do cavalo, porém, se acrescentavam fisostigmina, uma anticolinesterase, à mistura soro-succinilcolina o bloqueio era prolongado, o que implicava em

que a fisostigmina prevenia a destruição da succinilcolina por inibição da colinesterase no sôro; achados semelhantes obtiveram Bovet-Nitti e Castillo e de Beer. Em 1952 Whitaker, usou métodos cromatográficos para separar e identificar vários constituintes de uma mistura substrato-esterase no sôro de cavalo. Em diferentes estados de hidrólise, encontrou que a hidrólise da succinilcolina tinha lugar em duas etapas, os primeiros produtos da hidrólise foram a succinilmonocolina e a colina. A succinilmonocolina por sua vez sofre hidrólise dando ácido succínico e colina (16).

Evans e col com a ajuda de uma técnica micrométrica demonstraram "in vitro" que a succinilcolina era hidrolisada pela pseudocolinesterase do sôro humano, porém, não pela acetilcolinesterase verdadeira encontrada nas hemácias humanas e tecidos nervosos. Da mesma maneira Whittaker e Glick, observaram que a hidrólise da succinilcolina pela enzima sérica ocorria muito mais lentamente que a hidrólise enzimática da acetilcolina. Nessa época formou-se também uma relação inversa entre o nível da enzima sérica e a duração da apnéia. Estudos posteriores de Schroeder e Hilmes, Ssuji e outros investigadores confirmaram os achados prévios, encontrando ainda que o calor e neostigmina reduzem a hidrólise da succinilcolina. Foldes e col (6) estudaram a cinética da reação colinesterase-succinilcolina, demonstrando uma relação definida entre a atividade da colinesterase plasmática e a dose para produzir relaxamento muscular. Também demonstraram que a administração de concentrado de colinesterase encurta o período de apnéia em pacientes anormais.

É sabido que a succinilcolina é sintetizada no fígado, assim, obviamente, as doenças deste órgão estão associadas com uma deficiência de colinesterase plasmática.

Harris mostrou a heterogeneidade da colinesterase, encontrando por eletroforese cinco zonas, quatro delas com respostas aos inibidores e ativadores e a quinta presente apenas em 5% e que está relacionada com hiperatividade da enzima. Algumas frações diferem em sua estrutura química e segundo Svensmark poderiam ser precursoras da colinesterase.

A colinesterase e a succinilcolina tem sido e são motivos de numerosas investigações, cujos resultados concordam com os conceitos básicos enunciados, embora Pilz em 1967, e logo outros emitiram hipóteses contrárias a hidrólise pela enzima sérica. Pilz pensou que uma proteína sérica com propriedades inibidoras, isolada do tecido pulmonar, seria a responsável pela desintegração das drogas relaxantes, isto por sua vez levou a uma revisão de conceitos por outros investigadores como Doenicke que observou que o trabalho de Pilz

foi feito em forma experimental e com um pH de 8,6, que como se sabe, está muito longe dos limites fisiológicos. Frazer asinala ainda que a succinilcolina é instável em soluções alcalinas e que a um pH de 8,2 inicia-se a hidrólise espontânea da droga.

A colinesterase plasmática, chamada também pseudocolinesterase, colinesterase sérica, acilcolina acilhidrolase ou EC 3,1,1,8, tem um peso molecular entre 168.000 e 300.000. Na eletroforese, a enzima se desloca com a fração das alfa 2 globulinas, é um ácido glicoprotéico que contém vários resíduos por moléculas de ácido cialíco e que podem ser removidos sem perda da atividade enzimática. Deve-se diferenciar esta enzima da colinesterase específica ou verdadeiras que se encontra em altas concentrações nas terminações nervosas e no sangue e que atua exclusivamente sobre a acetilcolina.

A colinesterase plasmática pertence a uma família de enzimas que se distinguem por sua capacidade para hidrolisar vários ésteres da colina como a succinilcolina, procaína, etc.

A partir do trabalho de Kallow e Davis sabe-se que existem pelo menos dois tipos de colinesterase sérica, uma típica e outra atípica. Isto se deve a um fator genético⁽¹¹⁾. Segundo estes autores a grande maioria da população (96,2%) é normal com genes similares (homozigotos) e os indivíduos deste grupo possuem a colinesterase sérica típica que destrói rapidamente a succinilcolina.

O resto da população são heterozigotos (3,8%), possuem genes dissimilares, isto quer dizer que possui um gên típico e outro atípico, estes indivíduos destroem a succinilcolina, porém mais lentamente, o que dá como resultado que o tempo de ação da droga se prolonga de 5 a 10 minutos. Muito raramente encontra-se um indivíduo com os dois genes atípicos (homozigoto anormal) que não destrói a succinilcolina⁽⁵⁾. Churchill-Davidson⁽²⁰⁾, estima em um caso para cada 2.400, de relaxamento anormal prolongado devido a esta causa.

No segundo Congresso Internacional de Genética sugeriu-se a letra E para designar o gên para a colinesterase sérica. EU para o gen responsável da colinesterase U que é a que hidrolisa rapidamente a succinilcolina. Ea denomina o gên responsável pela formação da colinesterase atípica A, que hidrolisada lentamente e Es para o gên responsável pela ausência da enzima ou ausência do gên.

As enzimas possuem afinidades pelos inibidores dibucaina e fluoreto de sódio, e a determinação da porcentagem de inibição permite estabelecer o nível de colinesterase, para estes valores denomina-se número de dibucaina (DN) e número

fluoreto (FN) respectivamente. Churchill-Davidson dá os seguintes valores para DN: (3)

- a — Homozigoto normal (dois gênes normais — 70 a 85%);
 b — Heterozigoto (um gên normal e um atípico 50 a 65%);
 c — Homozigoto anormal (dois gênes anormais — 16 a 25%).

Sem dúvida o estabelecimento de valores de DN e DF não permite diferenciar os genótipos, devidos a superposição das enzimas uma vez que, quando se faz um estudo familiar é preciso recorrer a investigação genética.

Sem dúvida conhecendo-se o DN e FN permite-se estabelecer que aqueles que apresentam um valor baixo possuem também uma taxa baixa de colinesterase plasmática, porém o contrário não ocorre. Um paciente desnutrido pode possuir um DN normal e nível baixo de colinesterase, permitindo-se neste caso destacar uma possível posição genética.

Dois métodos podem ser utilizados para a determinação dos níveis de colinesterase: o método colorimétrico da Huerga cuja faixa normal vai de 130 a 310 unidades por ml; o método manométrico de Warburg de 55 a 120 unidades por ml. O método da prova de papel Achotest é um método semiquantitativo (27).

O relaxamento muscular prolongado pode ser ocasionado de duas maneiras:

1.º — Redução qualitativa de colinesterase sérica pela presença de uma enzima ineficaz (atípica) que pode ser reconhecida por valores baixos de DN e FN ou estudos genéticos.

2.º — Redução quantitativa da enzima típica (17).

No quadro seguinte são indicados fatores que podem ser incluídos nos grupos gerais antes indicados.

QUADRO III

DEFICIÊNCIA QUALITATIVA DE COLINESTERASE SÉRICA

HOMOZIGOTOS EaEs	COLINESTERASE ATÍPICA
HOMOZIGOTOS EsEs	AUSÊNCIA DE COLINESTERASE
HETEROZIGOTOS EaEs	COLINESTERASE ATÍPICA
HETEROZIGOTOS EuEa	COLINESTERASE TÍPICA E ATÍPICA

DEFICIÊNCIA QUANTITATIVA DE COLINESTERASE SÉRICA

HIPOVOLEMIA AGUDA
 INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA
 DESNUTRIÇÃO
 COMPOSTOS FOSFÓRICOS
 PSICOTRÓPICOS
 ANTIBIÓTICOS
 ÁCIDO PANTONNTENICO
 SOBREDOSE DE SUCCINILCOLINA

Das causas que podem determinar uma diminuição da colinesterase sérica aquelas que significam estados patológicos como a desnutrição, a insuficiência hepática e a hipovolemia aguda são estados que pela magnitude afetam o estado físico do paciente são facilmente identificáveis e o anestesista está prevenido para não usar o relaxante muscular.

O mesmo não ocorre quando o paciente recebeu drogas que podem possuir interação com a succinilcolina ou determinar alterações quantitativas da colinesterase sérica (26). A dificuldade está em que o paciente não informa ou o anestesistas não investiga os antecedentes medicamentosos e por isso se vê em dificuldade durante ou depois da anestesia.

Ainda que Smith (21) não tenha observado que o ácido pantotênico diminuisse os níveis de colinesterase sérica em uma investigação que incluía a administração deste componente, o complexo vitamínico B e a succinilcolina, sugere incluir entre as drogas que potencialmente podem diminuir este nível, o ácido pantotênico, devido a um caso de apnéia com colapso, falta de resposta com pupilas dilatada em um paciente que como fatos mais importantes tenha recebido succinilcolina em gotejamento contínuo e ácido pantotênico.

O cloridrato de promazina é um depressor da colinesterase e seu uso em pacientes nos quais a mesma se encontra diminuída pela administração de succinilcolina pode produzir uma maior baixa da colinesterase plasmática e produzir apnéia prolongada (20). Existem outras comunicações que concordam com o fato de que os derivados da fenotiazina produzem diminuição da colinesterase plasmática.

Entre os compostos fósforo-orgânicos, está o Ecotiophate que é um potente inibidor das colinesterase plasmática e celular. A forma oftálmica foi introduzida em 1969 para o tratamento do glaucoma e da isotrofia de acomodação, e tem sido usado experimentalmente no tratamento da miastenia grave (6), por via subcutânea produz efeitos muscarínicos de duração prolongada. A forma oftálmica começa afetar a atividade da colinesterase depois de vários dias, em torno da terceira semana se apresenta uma profunda depressão que persiste mesmo enquanto dura o tratamento. Quando se suspende sua administração os níveis de colinesterase plasmática voltam a normalidade dentro de três semanas e a colinesterase verdadeira em torno de 120 dias. Megavin considerando a ação do Ecotiophate chama atenção dos anestesistas contra o uso da succinilcolina em pacientes submetidos a este tratamento (2).

Usubiaga e col (24) estudaram o efeito da injeção intravenosa da procaína e lidocaína antes e depois da injeção de succinilcolina; observaram que ambas aumentam

a duração da apnéia pela succinilcolina e que a duração aumenta com doses maiores de anestésico local. A seqüência de administração do anestésico local parece não influir nos resultados. A curva da relação dose e efeito foi bifásica com dose mais baixa a curva foi aplanada e tornou-se inclinada quando a dose de procaína excedeu os 11 mg por kg. A explicação é a inibição da colinesterase plasmática pelos anestésicos locais.

A propósito disto, temos que recordar uma técnica de anestesia que consiste em administrar uma mistura de procaína e succinilcolina. Creio que quem a pratica submete os pacientes ao perigo latente de uma complicação séria que pode ameaçar a vida do doente.

Wang e col (^{25,26,27}) referiram que pacientes que receberam AB 132, uma droga antitumoral (etil-N (etil-N-) (2-2 diemetil midida) fósforo-carbonato), apresentam inibição da pseudo-colinesterase, com diminuição do seu nível plasmático durante 30 a 40 dias depois de finalizada sua administração. O mecanismo ainda não é conhecido.

Outro inibidor da colinesterase é o hexafluorênio (Milaxen^R) prolongando os efeitos da succinilcolina de 20 a 100% (²³).

Depois se haver compreendido duas das muitas respostas anormais a succinilcolina e pensando que muitas outras podem aparecer é que nos apercebemos que por traz de cada injeção do relaxante está o fantasma das respostas anômalas. Qual deverá ser nossa posição como anestesista prático? Talvez os seguintes pontos nos ajudem a estabelecer-las:

- 1 — Conhecer os agentes capazes de desencadeá-las.
- 2 — Avaliar adequadamente o estado físico dos pacientes.
- 3 — Evitar o uso rotineiro da succinilcolina.
- 4 — Alertar o paciente e seus familiares quando se apresentar uma complicação.
- 5 — Comunicar por escrito para conhecimento de outros anestesistas para posteriores anestésias.
- 6 — Praticar a prova da injeção de 0.1 mg venoso que em pacientes normais não provoca nenhuma resposta.

SUMMARY

ABNORMAL REACTIONS TO SUCCINYLCHOLINE

Succinylcholine is one of the most frequently used muscle relaxants of the whole world, and for this an increasing number of abnormal reactions has been described. Among them malignant hyperthermia has been one of the most controversial subjects and is reviewed in this article; other drugs may initiate this

syndrome as well as genetic factors seem to be important. Atypical plasma cholinesterase or a quantitative deficiency of plasma cholinesterase due to disease, or the effects of other drugs may cause prolonged apnea.

REFERENCIAS

1. Adriani L — The pharmacology of anesthetic drugs. Charles C Thomas. Springfield, Illinois. 5.ª edición. 1970.
2. Canong W F — Manual de Fisiología Medica. El Manual Moderno, México 2.ª edición, 1968.
3. Cavallaro R J, Krumperman L W y Kugler F — Effect of echotiophate therapy on the metabolism of succinylcholine in man. *Anesth & Analg* 47: 570, 1968.
4. Churchill-Davidson H C — Abnormal reactions to muscle relaxants. Oitavo Seminario de Post Grado. Miami 1971.
5. Daniels J C, Polayes I M, Villar R e Hehre F W — Malignant Hyperthermia with disseminated intravascular coagulation during general anesthesia: a case report. *Anesth & Analg* 48:877, 1969.
6. Ernest E A y Smith J C — A pharmacogenetic study of a family exhibiting atypical and «silent» genes for plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 28:1085, 1967.
7. Foldes F F y Cols — Potentiation of succinylcholine by hexafluorenum. *Anesthesiology* 21:50, 1960.
8. Furnis P — The etiology of malignant hyperpyrexia. *Proc Roy Soc Med* 64:18, 1971.
9. Greene N M — The metabolism of drug employed in anesthesia. *Anesthesiology* 29:327, 1968.
10. Harper H A — Manual de química fisiológica. El manual moderno, S A. México, 1969.
11. Hartmann L F — Introducción a la citogenética Medica. Talleres Burillo. La Paz, 1970.
12. Houssay B A y colaboradores — Fisiología Humana. El Ateneo. Buenos Aires 4.ª edición, 1969.
13. Hunter A R — Suxamethonium apnea. *Anesthesia* 21:325, 1966.
14. Hunter A R — Prolongation of the action of Suxamethonium. *Anesthesia* 21:337, 1966.
15. Katz D — Recurrent malignant hyperpyrexia during anesthesia. *Anest & Analg* 49:225, 1970.
16. Litwillerr R W — Succinylcholine Hydrolisis. *Anesthesiology* 31:356, 1969.
17. Mone J G y Mathie W E — Qualitative and quantitative defects of pseudo-cholinesterase activity. *Anaesthesia* 22:55, 1967.
18. Pollock R A y Watson R L — Malignant hyperthermia associated with hypocalcemia. *Anesthesiology* 34:188, 1971.
19. Pyan J F y Paper E M — Malignant fever during and following anesthesia. *Anesthesiology* 32:196, 1970.
20. Regan A G y Aldrete J A — Prolonged apnea after administration of promazine following succinylcholine infusion. *Anesth & Analg* 46:315, 1967.
21. Smith R M, Gottshall S C y Young J A — Succinylcholine-Pantothényl Alcohol: a reappraisal. *Anest. & Analg* 48:205, 1969.
22. Tobias M A y Miller Ac G — Malignant hypertonic hyperpyrexia. *Anaesthesia* 25:253, 1970.
23. Torde T A, Foldes F F, Bailey R J y Cols — The interactions of neuromuscular blocking agents in man: the role of hexafluoranium. *Anesthesiology* 28:1010, 1967.

24. Usubiaga J E, Wikinsky J A, Morales R L y Usubiaga L E — Interaction of intravenously administered procaine, lidocaine and succinylcholine in anesthetized subjects. *Anesth & Analg* 46:39, 1967.
25. Wang J K, Mofflitt E A y Rosevear J W — Oxidative phosphorylation in acute hyperthermia. *Anesthesiology* 30:439, 1969.
26. Wang R H y Ross C H A — Prolonged apnea following succinylcholine in cancer patients receiving AB-132. *Anesthesiology*. 24:363, 1963.
27. Wang R I y Henschel E O — Semiquantitative determination of cholinesterase activity in human plasma: test paper method. *Anesth & Analg* 46:281, 1967.
28. Wilson R D, Nichols R J, Dent T E y cols. — Disturbances of the oxidative-phosphorylation mechanism as a possible etiological factor in sudden unexplained hyperthermia occurring during anesthesia. *Anesthesiology* 27:231, 1966.
29. Wyllie W D y Churchill-Davidson H C — *Anesthesiología*. Salvat Editores, S A Barcelona, 1969.