

## REVISÃO

### ETIOLOGIA, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA APNÉIA PROLONGADA

DI. ELEMÉR K. ZSIGMOND (\*)

AP 2250

*É feita a revisão de uma experiência clínica no tratamento da apnéia prolongada, acumulada no período de 10 anos. Este pode ser feito por antagonistas farmacológicos, mas a ventilação artificial parece ser o método mais simples, mais seguro, mais fisiológico e que tem menos incidência de complicações.*

*As facilidades modernas para ventilação prolongadas tais como a sala de recuperação, o Centro de Tratamento Intensivo e os Serviços de Intoterapia são os principais responsáveis pela diminuição da morbidade e da mortalidade em pacientes apnéicos.*

A depressão respiratória pós-operatória e a apnéia prolongada ainda ocorrem apesar dos muitos artigos de revisão que chamam a atenção para esta complicação (1,5). Com o aumento do número de cirurgias realizadas em pacientes debilitados, sob anestesia geral suplementada com relaxantes musculares, a depressão respiratória pós-operatória e a apnéia prolongada são mais freqüentemente encontradas.

Após a introdução da anestesia com pentotal e ácido nítrico suplementada com hipnoalalgésicos (1,4,5) a depressão respiratória tem sido observada mais freqüentemente que antes. A utilização de agnetes halogenados potentes também contribui para ocorrência de depressão respiratória no período pós-operatório uma vez que estes agentes facilitam o uso da ventilação assistida ou controlada, resultado em apnéia reflexa e superdosagem. Desde o início do uso clínico dos

(\*) Professor de Anestesiologia do Departamento de Anestesiologia da Universidade de Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan 48104 U.S.A.

relaxantes musculares (3,4,6) houve um aumento na incidência da apnéia (7).

Existem drogas eficientes que antagonizam os efeitos depressores respiratório dos hipno analgésicos (7,8) tais como o cloridrato de nalorfina (Naline) e o tartarato de levalorfan (Lorfan), bem como existem aquelas que contrariam a depressão respiratória causadas pelos anestésicos venosos (9,11).

Embora os antagonistas da d-tubocurarina revertam prontamente o bloqueio neuromuscular (1,5) não há qualquer antagonista eficaz para o cloreto de succinilcolina. A succinilcolina é hoje a droga mais amplamente empregada para intubação traqueal. Seu metabolismo é mediado por uma enzima, a colinesterase plasmática. O autor estudou a ocorrência de 100 apnéias prolongadas e constatou que em 66% a causa foi anomalia familiar da colinesterase plasmática (12).

Embora sejam eficientes os antagonistas dos efeitos depressores respiratório das drogas utilizadas em anestesia (7,11,15) a introdução de medicamentos adicionais usados antes ou durante a intervenção podem produzir efeitos colaterais por um sinergismo ou antagonismo farmacológico (2).

O diagnóstico diferencial da apnéia é freqüentemente difícil, mesmo quando a anestesia é bem planejada (3). É lógico que a prevenção das causas que levam a apnéia é um meio mais seguro e econômico que seu tratamento. O anestesiolegista contudo, deve conhecer os fatores que contribuem para a depressão respiratória e apnéia e saber evitá-los.

Com esta finalidade, é feita uma revisão da etiologia, prevenção e tratamento da apnéia prolongada.

#### CAUSAS NÃO RELACIONADAS A ANESTESIA

##### A — Parada respiratória reflexa

<i>Causas</i>	<i>Prevenção e Tratamento</i>
Premedicação insuficiente	Premedicação satisfatória
Secreção traqueal ou brônquica	Aspiração do nasofaringe e traquéia
Hiperinsuflação do balonete do tubo traqueal	Uso de anestesia tópica na traquéia e cordas vocais
Estímulo cirúrgico antes que o plano anestésico necessário ao procedimento seja alcançado	Evitar estímulo cirúrgico em plano superficial de anestesia
Depressão do reflexo de Hering-Breuer.	Assistência de acordo com o ritmo respiratório do pa-

*Causas**Prevenção e Tratamento*

ciente. Não hiper-ventilar excessivamente. Quando a apnéia ocorre durante a anestesia, pesquisa sua causa.

B — *Depressão do Centro Respiratório*

Sobredose relativa de hipnalgésico na medicação pré-anestésica

Reconhecimento e antagonização da sobredose antes da indução da anestesia

Depressores respiratórios .. usados no pré-operatório (neomicina, estreptomomicina e outros)

Conhecimento do uso de depressores respiratórios potentes antes da cirurgia

Tranquilizantes usados antes da anestesia

Conhecimento do sinergismo farmacológico entre alguns tranquilizantes e drogas utilizadas na pré-medicação

Patologia neurocirúrgica .. (tumores cerebrais, hipertensão craneana e outros)

Indução lenta da anestesia e respiração assistida

Períodos prolongados de hiperoxigenação quando o centro respiratório perde sua sensibilidade normal ao CO<sub>2</sub>. (paciente com enfisema crônica)

Respiração espontânea do paciente com enfisema e cuidado com altas concentrações de oxigênio

Balanco eletrolítico acidose diabética severa, remia, hiporalcemia e outros)

Reconhecimento e tratamento do distúrbio eletrolítico

## CAUSAS RELACIONADAS A ANESTESIA

A — *Agentes anestésicos e técnicas**Causas**Prevenção e Tratamento*

Sobredose relativa de anestésicos venosos ou inalatórios

Evitar a sobredose

*Causas*

- Sinergismo farmacológico . . entre anestésicos, medicação pré-anestésica e medicamentos utilizados durante a anestesia e a cirurgia
- Plano muito profundo de anestesia, diminuindo o fluxo hepático e renal retardando o metabolismo e excreção de drogas
- Presença de doença circulatória
- Presença de doença renal ou insuficiência hepática retardando o metabolismo e excreção de drogas
- Término da cirurgia em plano profundo
- Hipocapnia causada por hiperventilação ou hiperoxidação por oxigênio a 100%.

*Prevenção e Tratamento*

- Conhecimento deste sinergismo farmacológico e modificação para doses adequadas
- Planos superficiais de anestesia
- Conhecimento e tratamento da doença circulatória e insuficiência cardíaca
- Evitar planos profundos de anestesia em pacientes com comprometimento hepático ou renal
- Diminuição gradual dos . . agentes anestésicos antes do término da cirurgia
- Evitar a hiperventilação ou administração do oxigênio a 100% no final da cirurgia.

*B — Depressão direta dos músculos respiratórios pelo uso de relaxante muscular*

- Sobredose relativa ou absoluta de relaxante muscular
- Excreção renal de relaxante muscular diminuída: d-tubocurarina, galamina, decametônio
- Diminuição do metabolismo de succinilcolina pela colinesterase plasmática (Tabela I)

- Evitar a sobredose pelo uso do estimulador elétrico de novo ou pela descurarização com neostigmina
- Conhecimento da diminuição do débito urinário, manitol e hidratação; reposição precoce de sangue: soluções eletrolíticas quando necessário

a — Presença de colinesterase plasmática atípica

a — teste para colinesterase plasmática em pacientes com histó-

- b — Hipoproteinemia, anemia caquexia, carcinomatose
- c — Diminuição do metabolismo hepático ou do fluxo sanguíneo causado por plano muito profundo de anestesia
- d — Diagnóstico do aparecimento de hipotermia
- e — Uso de anticolinérgicos
- Antibióticos: neomicina, hamicina, estreptomina
- Modificações na característica do bloqueio (decametônio e succinilcolina)
- Myasthenia gravis
- ria familiar de apnéia prolongada após relaxante muscular ou sensibilidade aumentada aos anestésicos locais; diminuir a dose 20 vezes; fazer dose teste
- b — Transfusão de albumina e sangue; alimentação gástrica, redução na dose de succinilcolina; dose teste
- c — Planos adequados de anestesia
- d — Correção por colchão térmico e ajuste nas doses
- e — Conhecimentos da medicação, medida da atividade enzimática, dose teste, monitoragem pelo estimulador periférico
- Conhecimento do efeito sinérgico de certos antibióticos com agentes bloqueadores neuromuscular ou éter; gluconato de cálcio venoso
- Diagnóstico da taquifilaxia por relaxantes despolarizantes e do desenvolvimento do bloqueio fase II, uso de neostigmina
- Dose mínima de d-tubocurina com monitoragem contínua pelo estimulador elétrico

## COLINESTERASE PLASMÁTICA ATÍPICA NO HOMEM

O teste da dibucaína introduzido por Kalow (1955) (6) pretende diferenciar a colinesterase plasmática normal da atípica (3,6). Este teste requer aproximadamente 5 ml de plasma coletado num tubo heparinizado e congelado imediatamente após centrifugação.

O número dibucaína (ND) é uma expressão numérica da porcentagem de inibição causada por um anestésico local, hidrocloreto de dibucaína (hidrocloreto de nupercaina) na concentração de  $1,0 \times 10^{-5}M$ , na hidrólise de  $5,0 \times 10^{-5}M$  de cloreto de benzoilcolina pela colinesterase plasmática do homem. Os valores normais para o número de dibucaína são maiores que 70. Valores entre 30 e 70 representam heterozigotos da união entre enzimas normal e atípica, e os menores que 30 representam genes hemozigotos atípicos.

O paciente com colinesterase plasmática atípica hidrolisa mais lentamente a succinilcolina (Anectine, Quelcim, Succotrim ou Suxametonio) e alguns anestésicos locais do tipo éster (3). Entretanto, a incidência de reações tóxicas em pacientes com homozigotos atípicos ou colinesterase plasmática diminuída, pode ser maior que a normal, como é demonstrado na Tabela I.

## QUADRO I

## CORRELAÇÃO DA HIDRÓLISE DA BENZOILCOLINA (BECH) «IN VITRO» COM O METABOLISMO DA SUCCINILCOLINA «IN VIVO» EM PACIENTES APNEICOS COM VÁRIAS CONDIÇÕES PATOLÓGICAS

Patologia	Média da hidrólise de Bech	Média do metabolismo da Sch mg/min	ND +
Paciente hígido	46,4	13	75
Homozigoto, pseudocolinesterase diminuída	34,4	3,84	75
Heterozigoto atípico — normal	13,2	1,75	56
Homozigoto atípico	10,8	0,44	15
Pacientes cancerosos	17,2	2,60	75
Pacientes que pingam Ecotiofato nos olhos	12,5	2,85	75
Recem nato e crianças	14,4	1,87	75
Doença hepática moderada	10	6,88	75
Doença hepática severa	23,6	4,63	75

ND = número de dibucaína

⊕ — as unidades são expressas em microsnoles hidrolisados por 1 ml de plasma em 30 minutos

Sch — succinilcolina

A ocorrência da colinesterase plasmática atípica na população geral é cerca de 1:2.700. De cada 60 vezes em que

o anestesista suspeita da presença da esterase atípica, somente 16 mostram esta anomalia, de acordo com Kalow (3). Na série de Foldes (3) 16 das 22 ocorrências foram atribuídas a colinesterase atípica.

Um levantamento feito pelos autores (12), indica que somente 66% dos pacientes tem genes homozigotos e somente 9,5% tem colinesterase atípica heterozigota normal. A causa da apnéia nos 24,5% restantes não foi relacionado ao uso de succinilcolina.

## ANTAGONISTAS USADOS NO DIAGNÓSTICO OU NO TRATAMENTO DA APNÉIA PROLONGADA

### A — ANTAGONISTAS DA DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA CAUSADA POR AGENTES ANESTÉSICOS

*Ethamivan (Emivan)* (11) — A dose para diagnóstico é de 1 a 2 mg/kg venosa, administrada no intervalo de 5 minutos. Para tratamento utiliza-se 1 g em 250 ml de solução fisiológica para manter os reflexos normais.

*Megemide (Bemegride)* (9) — A dose para diagnóstico é de 50 mg por via venosa administrada em intervalos de 5 minutos até que se obtenha o efeito desejado. Para tratamento emprega-se uma solução a 0,5% em cloreto de sódio para manter o nível desejado de reflexos e consciência.

*Doxapram (Dopram)* (10) — A dose para diagnóstico é de 50 mg por via venosa a cada 5 minutos. A dose terapêutica é de 100 mg em 250 ml de soro fisiológico.

Embora todos estes medicamentos sejam empregados na prática para diagnóstico sua utilização repetida ou prolongada não é recomendável porque não se pode confiar somente neste tipo de tratamento. A ventilação artificial não somente é mais eficiente como também mais segura.

### B — ANTAGONISTAS DOS HIPOANALGÉSICOS

*Nalorfine (Naline)* (7) — A dose de 5 mg venosa, deve ser repetida até que se obtenha a reversão da depressão.

*Levalorfan (Lorfan)* (8) — Com a mesma finalidade a dose prescrita deve ser de 1 mg por via venosa.

*Naloxone (Narcan)* (13) — Este agente é antagonista mais específico devendo-se dar preferência. Seu emprego é na dose de 0,3 mg venosa.

## C — ANTAGONISTAS DOS RELAXANTES MUSCULARES

*Relaxantes não despolarizantes* — Não há nenhum antagonista específico. Para diagnosticar um bloqueio de fase II pode-se lançar mão do Edrofonio (Tensilon) <sup>(2)</sup> na dose de 5 mg por via venosa, repetida após 3 minutos. Sugere-se sempre seu uso para diagnóstico do bloqueio neuromuscular persistente antes da neostigmina.

Para tratamento pode-se lançar mão de doses crescentes de *neostigmina* (Prostigmina) que variam de 0,65 mg a 1,5 mg venosa, administrando-se antes 0,5 a 1 mg de sulfato de atropina. O início de ação se dá dentro de 2 a 4 minutos, e sua duração é de 60 a 80 minutos. Deve-se conhecer o efeito bloqueador neuromuscular da prostigmina em doses superiores a 3,5 mg. Não se deve tentar contrariar o bloqueio despolarizante pela neostigmina por sua potencialização a menos que seja da fase II ou se tenha desenvolvido um bloqueio por dessensibilização.

Os efeitos colaterais e complicações causadas pela administração da neostigmina são bradicardia, arritmias cardíaca e parada cardíaca; broncoespasmo e hipersecreção brônquica; hiper mobilidade do intestino delgado e da bexiga; e morte por hipóxia quando a prostigmina é dada quando a ventilação foi descontinuada.

*Piridostigmina (Mestinon)* <sup>(14)</sup> — Deve ser administrado na dose inicial de 6 mg após o emprego de 0,3 mg de sulfato de atropina, seguida por doses crescentes de 0,1 mg de atropina e 3 mg de piridostigmina até reversão do bloqueio. O início da ação se dá entre 3 e 6 minutos e sua duração é de 100 a 150 minutos. No entanto os efeitos colaterais são menores que a prostigmina, devendo-se dar preferência a este medicamento especialmente em pacientes de grande risco.

A ventilação artificial é provavelmente o meio mais seguro, mais simples e mais fisiológico no tratamento da apnéia prolongada causada por relaxantes musculares, a menos que se tenha a mão um estimulador nervoso periférico e que sejam empregadas as doses e técnicas corretas para reversão da apnéia mas, mesmo assim, o paciente deve ser supervisionado na sala de recuperação.

Além do mais em pacientes de mau risco deve-se evitar a reversão farmacológica pela somação de seus efeitos colaterais.



## SUMMARY

CAUSES, PREVENTION AND TREATMENT OF PROLONGED  
APNEA: A REVIEW

A review of our experience in the past ten years of the treatment of prolonged apnea solely by pharmacological antagonists or artificial ventilation showed that artificial ventilation is simpler, safer, and accompanied by lower incidence of complications than the other methods.<sup>12</sup> Modern facilities for prolonged ventilatory care such as recovery and intensive care units and inhalation therapy services are widely available at present and responsible for reduced morbidity and mortality of apneic patients.

## REFERÊNCIAS

1. Eckenhoff J E — Postanesthetic Respiratory Depression; Differential Diagnosis. *Texas Med* 55:797, 1959.
2. Foldes F F — Factors which alter the effects of muscle relaxants. *Anesthesiology* 20:464, 1959.
3. Foldes F F, Foldes V M, Smith J C and Zsigmond E K — The relation between plasma cholinesterase and prolonged apnea caused by succinylcholine. *Anesthesiology* 24:208, 1963.
4. Foldes F F, Rendell-Baker L and Borch J H — Causes and prevention of prolonged apnea with succinylcholine. *Anesth and Analg* 35:609, 1956.
5. Gray T C and Wilson F — Development and use of muscle relaxants in the united kingdom. *Anesthesiology* 20:519, 1959.
6. Kalow W and Gunn D P — The relationship between dose of succinylcholine and duration of apnea in Man *J Pharmacol Exp Ther* 120:203, 1957.
7. Eckenhoff J E, Hooffman G L and Dripps R D — Nallyl Normorphine: An Antagonist to Opiates. *Anesthesiology* 13:242, 1952.
8. Swerdlow M, Foldes F F and Siker E S — The effects of Nisentil HCl (Alphaprodine HCl) and Levallorphan Tartrate in Respiration. *Amer J Med Sci* 230:237, 1955.
9. Macris S G, Kadoglou O N, Cacouri A N and Macris G J — A clinical comparison of the effectiveness of nikethimide, ethamivan, methylphenidate, and bemegrade in postanesthetic arousal. *Anesth and Analg* 41:503, 1962.
10. Siker E S, Mustafa K and Wolfson B — The analeptic effects of doxapram hydrochloride on thiopentone induced depression. *Brit J Anaesth* 36:216, 1964.
11. Slater H M — Ethamivan for postanesthetic recovery. *J Appl Ther* 3:681, 1961.
12. Eilderton T E — Atypical plasma cholinesterase in the families of patients with prolonged apnea. MDS Thesis, University of Pittsburgh, 1968.
13. Foldes F F, Duncalf D and Kulvabara S — The respiratory, circulating and narcotic antagonist effects of nalorphine, serrallorphan and nalozone in anesthetized subject, *Soc J* 16:161, 1969.
14. Zsigmond E K — Pyrindostigmine: A safe and effective antagonist to d-tubocurarine in Anesthetized Men *Clin Pharmacol Ex Ther* 13:155, 1972.