

Toxicidade de Anestésicos Inalatórios: Estado Atual

Edno Magalhães, TSA¹

Magalhães E - Toxicity of Inhalational Anesthetics: Current Concepts

KEY WORDS: ANESTHETICS, Inhaled: halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane, desflurane;
TOXICITY: Inhaled Anesthetics

A preocupação com a toxicidade dos anestésicos inalatórios existe, mesmo em forma latente, desde o nascimento da anestesia inalatória, há aproximadamente 150 anos, com uso do óxido nítrico, do éter e do clorofórmio. A evolução, a partir destes agentes passando pelo tricloroetileno e pelo ciclopropano, até o advento dos modernos agentes halogenados fluorados, traduz claramente a razão fundamental dos numerosos estudos sobre agentes anestésicos inalatórios: a busca de agentes capazes de produzir de forma reversível, fácil e rápida, os efeitos desejados com o mínimo possível de efeitos indesejáveis. Em outras palavras, sem toxicidade.

TOXICIDADE E METABOLISMO

Muitos dos agentes sintetizados até o presente foram utilizados clinicamente, permanecendo em uso nos dias atuais o halotano, o enflurano, o isoflurano, o sevoflurano, e o desflurano, aqui citados na ordem cronológica de introdução na clínica.

* Trabalho realizado na Faculdade Ciências da Saúde -
Universidade de Brasília
1 Prof Assistente de Anestesiologia

Correspondência para Edno Magalhães
SHIS - QI 19 - Conj 12 Casa 23 - Lago Sul
71655-120 Brasília - DF

Apresentado em 31 de maio de 1994
Aceito para publicação em 30 de junho de 1994

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

O progresso nos estudos químicos e a preferência crescente pelos trabalhos clínico-laboratoriais, a partir de 1960, condicionaram mudanças importantes na utilização dos anestésicos inalatórios, em relação a sua potência e solubilidade na gordura.

A avaliação mais precisa dos efeitos da exposição aguda e crônica a agentes anestésicos voláteis deve necessariamente incluir o estudo da biotransformação destes agentes.

Existem, claramente definidos, quatro possíveis mecanismos pelos quais moléculas de anestésicos podem causar danos à saúde: efeito direto do anestésico; efeito mediado por resposta imune; efeito direto de metabolitos; efeitos mediados por metabolitos.

A partir de 1960 constatou-se que todos os anestésicos inalatórios clinicamente utilizados são metabolizados no organismo humano^{1,2}.

Os anestésicos voláteis são metabolizados por um sistema enzimático conhecido como oxidases de função mista ou monooxigenases, que também metabolizam compostos endógenos, tais como corticosteróides, hormônios tireoidianos, prostaglandinas, ácidos graxos, dentre outros³. O fígado é o principal local de metabolismo dos anestésicos voláteis e de muitas outras drogas devido a sua grande massa e suprimento abundante de oxidases de função mista.

Estas enzimas são responsáveis por reações de oxidação, caracterizadas como desalogenação e O-desalquilação, as quais respondem pela maior proporção do metabolismo

dos anestésicos voláteis. A desalogenação é o resultado da oxidação do carbono que contém halógeno, com produção de um composto instável que se decompõe e forma ácido carboxílico com liberação do halógeno. Um carbono terminal que contém dois halógenos representa uma boa condição para a desalogenação, enquanto um carbono terminal com três halógenos (trifluoro) é mais resistente.

Para sua ação, o sistema enzimático monoxigenases necessita da presença de uma coenzima, a NADPH (Nicotinamida adenina Dinucleótido Fosfato), a qual uma flavoproteína, que funciona como cadeia transportadora de elétrons. É necessária, ainda, a presença da Citocromo P-450 redutase e uma família de hemoproteína isozimas-Citocromos P-450. Essas hemoproteínas presentes no retículo endoplasmático são as oxidases terminais no sistema de transporte de elétrons. O termo citocromo P-450 (P significando pigmento) é derivado das propriedades do espectro da porção heme da enzima. As características moleculares dos anestésicos halogenados facilitam o estudo da degradação metabólica desses agentes em seres humanos⁴.

O grau de metabolismo dos anestésicos voláteis inalados depende de vários fatores: 1) estrutura química do anestésico; 2) atividade das enzimas hepáticas; 3) concentração sanguínea do anestésico; 4) fatores genéticos.

Os determinantes mais importantes da atividade enzimática na metabolização de drogas são os fatores genéticos².

Muitos trabalhos experimentais demonstram que estes fatores sofrem a influência de variáveis como tempo de exposição, solubilidade do anestésico no sangue e tecidos, e obesidade^{5,6}.

A síntese de oxidases de função mista pode ser estimulada pela administração repetida de certas drogas e por exposição a uma variedade de poluentes químicos ambientais, inclusive os próprios agentes voláteis. A este fenômeno dá-se o nome de indução enzimática. Ela ocorre quase exclusivamente no fígado,

pela maior quantidade de oxidases de função mista lá existente. Pode ocorrer indução enzimática em proporções bem menores nos rins, pâncreas, pulmões, glândulas supra-renais e intestino delgado^{4,7}.

A consequência direta da indução enzimática é a aceleração do metabolismo das drogas, com aumento da formação de metabolitos. Quando uma droga é tóxica, seu metabolismo aumentado pode diminuir sua toxicidade. No entanto, se o metabolito é tóxico, esse aumento de metabolismo pode aumentar a toxicidade⁸⁻¹⁰.

Por ação direta, os anestésicos inalatórios em uso clínico atual, além de suas ações farmacológicas principais no Sistema Nervoso Central, exercem também ações secundárias sobre os sistemas respiratórios e cardiovascular, sobre o útero e musculatura esquelética. A ação direta sobre o sistema cardiovascular, provocando redução do débito cardíaco e hipotensão, pode condicionar redução do fluxo plasmático hepático e renal com consequências previsíveis nas funções do fígado e rins.

As ações secundárias diretas dos agentes inalatórios são dose dependentes e em geral bem toleradas pela maioria dos pacientes, desde que não seja ultrapassada a concentração alveolar mínima expandida (DA95)¹¹.

Em relação a ação dos agentes anestésicos voláteis sobre musculatura esquelética, devemos considerar: a) potencialização dos efeitos de bloqueadores neuromusculares, idêntica para enflurano e isoflurano e menos potente com o halotano; b) desencadeamento de episódios de hipertermia maligna, sendo o halotano mais potente que o enflurano e isoflurano em relação a este efeito tóxico.

O estado atual de conhecimentos sobre a toxicidade de anestésicos inalatórios está direcionado para os estudos do metabolismo destes agentes e do comportamento de seus metabolitos no organismo de pessoas a eles expostas de forma aguda ou crônica.

Os metabolitos dos anestésicos inalatórios podem ser considerados potencialmente tóxicos para o fígado, para os rins e para outros órgãos.

HEPATOTOXICIDADE

Até o presente, não foi possível afastar a possibilidade de toxicidade hepática pelos anestésicos inalatórios. Além da disfunção provocada por hipóxia de hepatócitos secundária a redução do fluxo sanguíneo hepático, as ações tóxicas dos anestésicos inalatórios sobre o fígado podem decorrer da ação de produtos de sua biodegradação, principalmente quando esta ocorre através do metabolismo redutivo. Sendo o halotano, dentre os agentes de uso atual, o único a sofrer metabolização por via redutiva, toda a avaliação atualmente disponível sobre hepatotoxicidade por anestésicos inalatórios está relacionada a ele.

Dentre os mecanismos aventados como ações indiretas do halotano causando disfunção hepática existe consenso atual em relação a duas possibilidades:

- 1- ligação irreversível de produtos do metabolismo redutivo a constituintes intracelulares dos hepatócitos, com sua destruição.
- 2- ligação de metabolitos do halotano a proteínas (haptenos) com formação de antígenos e produção de reação antígeno-anticorpo. Este mecanismo levaria à lesão hepática, com sintomatologia semelhante à hepatite, na hipótese de re-exposição ao halotano em prazo inferior a três semanas.

NEFROTOXICIDADE

Em relação a nefrotoxicidade duas possibilidades devem ser consideradas. A primeira é a redução do fluxo plasmático renal com a conseqüente queda da velocidade de filtração glomerular e do débito urinário. Esta alteração na função renal não é devida ao aumento de liberação de hormônio antidiurético. Trata-se de

um efeito secundário às alterações hemodinâmicas comuns a todos os agentes anestésicos, é dose dependente, e em geral reversível com a normalização do débito cardíaco e da pressão arterial.

A segunda possibilidade a considerar em termos de nefrotoxicidade é a lesão causada pelo fluoreto inorgânico, resultante do metabolismo de agentes inalatórios voláteis. O F^- (íon fluoreto) induz a inibição da atividade da adenilciclase, necessária para a ação normal do hormônio antidiurético no túbulo contornado distal. O F^- pode provocar ainda vasodilatação intra renal com aumento do fluxo sanguíneo na porção medular do rim, interferindo com o mecanismo de contracorrente renal, necessário para a adequada concentração da urina. Destas alterações resulta inabilidade dos rins para concentrar a urina, levando a poliúria e desidratação com hipernatremia e aumento da osmolaridade sérica.

A nefrotoxicidade induzida pelo F^- depende não somente do tempo de exposição dos túbulos renais a este íon, mas também do aumento absoluto de sua concentração sérica⁴.

Estudos iniciados há mais de 20 anos sobre nefrotoxicidade induzida pelo F^- levaram a retirada de uso clínico do metoxiflurano, e continuam sendo cuidadosamente realizados em relação a todos os modernos agentes fluorados.

Independente dos mecanismos envolvidos, é bastante provável que a toxicidade dos anestésicos voláteis esteja relacionada à quantidade de metabolitos presente. Isto significa tratar-se de um fenômeno limiar. Está claramente comprovado que a toxicidade renal dos anestésicos fluorados está relacionada com a desfluoretação, e o íon fluoreto resultante é uma toxina tubular renal quando sua concentração ultrapassa o limiar sérico de $50 \mu M.L^{-1}$ ¹². Fato também comprovado é que a quantidade de agentes voláteis metabolizada no organismo é também proporcional ao tempo de exposição e não apenas à concentração inalada. A exposição ao enflurano, durante 9,6 horas, na

concentração de 1 CAM (Concentração Alveolar Mínima), está associada a quedas detectáveis na capacidade de concentração urinária, embora os níveis séricos de fluoretos alcancem apenas $15 \mu\text{M.L}^{-1}$ em média^{13,14}.

Os anestésicos voláteis atualmente utilizados têm sido objeto de muitos estudos em relação à biodegradação e ao comportamento de seus metabolitos.

O halotano ($\text{CF}_3\text{-CHClBr}$) é metabolizado em grau bastante significativo. Em seres humanos calcula-se entre 17 e 20% da quantidade absorvida¹⁵. Os principais metabolitos resultantes do metabolismo oxidativo do halotano são o ácido trifluoroacético, cloretos e brometos¹. A energia de ligação entre carbono e flúor é muito forte, sendo duas vezes maior que a existente na ligação do carbono com cloro ou bromo. Isso explica as pequenas quantidades de fluoretos encontradas em soro sangüíneo e urina como resultado de metabolismo oxidativo de halotano¹². Calcula-se que as concentrações plasmáticas de brometos aumentam $0,5 \text{ mEq.L}^{-1}$ para cada CAM hora (administração durante 1 hora de concentração igual a CAM do anestésico) de halotano e por isto é remota a possibilidade de toxicidade por brometo em exposição anestésica a este agente, uma vez que os sintomas de sonolência e confusão mental relacionados à intoxicação pelo brometo só aparecem quando sua concentração ultrapassa o limiar de 6 mEq.L^{-1} ¹⁶.

Pesquisas sugerem que as enzimas metabolizadoras do halotano são saturáveis, a partir da constatação de que em exposição a baixas concentrações a fração metabolizada deste anestésico aumenta progressivamente. Outros estudos demonstram, em seres humanos, que a fração metabolizada de halotano é maior quando a concentração de exposição é de 0,1% do que a verificada com concentração de 0,4%^{9,2,15}.

O halotano é o único entre os agentes voláteis a sofrer metabolismo reductivo. Isto ocorre principalmente em presença de hipóxia de hepatócitos e de indução enzimática. Os

produtos do metabolismo reductivo do halotano são os fluoretos e os metabolitos voláteis difluorocloroetileno (CDE) e trifluorocloroetano (CTE)¹⁷⁻¹⁹.

Níveis séricos aumentados de fluoretos, como consequência do metabolismo reductivo do halotano, já foram encontrados em pacientes obesos e em crianças com doença cardíaca cianótica^{20,21}.

O enflurano ($\text{CHCF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHClF}$) é metabolizado por meio de processo oxidativo de desalogenação. A fração de enflurano captada recolhida como metabolitos é igual à 2,4%. Os produtos da biodegradação do enflurano são o fluoreto inorgânico (F^-) e compostos orgânicos fluorados². Não se verifica metabolismo via reductiva com o enflurano. Seu limitado metabolismo é explicado pela grande estabilidade química e baixa solubilidade em tecidos. Esta última faz com que a quantidade de anestésico exalada em forma inalterada seja muito maior que a porção metabolizada pelo fígado¹².

O tratamento com isoniazida pode aumentar significativamente o metabolismo do enflurano, em determinados pacientes que apresentam certa condição genética capaz de aumentar a velocidade de acetilação da isoniazida^{22,23}.

Os níveis séricos de fluoreto em pacientes obesos podem ser duas vezes maiores que em pacientes não obesos, após anestesia pelo enflurano²⁴.

O isoflurano ($\text{CHCF}_2\text{-O-CHCl-CF}_3$) sofre metabolização muito limitada em seres humanos. Aproximadamente 0,2% da fração captada do isoflurano administrado pode ser recolhida como metabolitos^{25,26}. O metabolismo oxidativo do isoflurano começa com a formação de um composto instável que se decompõe em ácido trifluoroacético, principal metabolito fluorado orgânico, e difluorometanol que é degradado para ácido fórmico, com liberação de dois íons fluoreto. O metabolismo bastante reductivo do isoflurano é devido à estabilidade química e baixa solubilidade tissular e provoca mínimas alterações na concentração sérica de

fluoreto. Este anestésico, do mesmo modo que o enflurano, não sofre metabolismo redutivo¹².

O tratamento prévio com fenobarbital, fenitoína, etanol ou isoniazida aumenta a desfluoretação do isoflurano, mas a indução enzimática não produz concentrações séricas de fluoretos que tenham importância clínica²⁷⁻²⁹.

Níveis séricos de fluoreto inorgânico medidos antes e após anestésias prolongadas com sevoflurano [CH₂F-O-CH(CF₃)₂] mostram que a prolongada duração da anestesia com este anestésico pode provocar concentrações séricas de fluoretos capazes de influenciar a função renal³⁰.

Estudos recentes sobre a biotransformação e a produção de fluoreto inorgânico durante e após anestesia com sevoflurano em 50 pacientes ASA I e II mostraram em alguns desses pacientes valores de fluoreto sérico acima de 50 µM.L⁻¹ e picos de valor de fluoreto mantendo relação direta com a duração da exposição anestésica ao sevoflurano³¹.

O desflurano (CF₃-CHF-O-CHF₂) agente inalatório mais recentemente introduzido na clínica, parece ser o menos metabolizado no organismo humano, dentre todos os voláteis. Como resultado de sua biodegradação é encontrado apenas 1/10 do ácido trifluoroacético sérico e urinário em relação àquelas encontradas após exposição ao isoflurano.

Avaliações do metabolismo e do potencial para toxicidade renal e hepática do desflurano em voluntários não mostraram variações mensuráveis de fluoreto sérico, nem alterações que indicassem comprometimento das funções hepática e renal³².

Estudos realizados na Universidade de Brasília nos últimos três anos mostraram resultados bastante interessantes em relação ao metabolismo dos agentes inalatórios fluorados em exposição aguda e crônica³³⁻³⁵.

Em relação a exposição aguda foram analisados os níveis séricos de F⁻ em pacientes de ambos os sexos, estado físico I e II ASA (American Society of Anesthesiologists) sub-

metidos a procedimentos cirúrgicos diversos sob anestesia inalatória com halotano, enflurano e isoflurano. As colheitas de sangue para dosagem de F⁻ foram realizadas antes do início da anestesia; durante a anestesia (aproximadamente 1 hora e 30 mim de exposição); 3, 6 e 24 horas após o término da anestesia. Os resultados mostraram claramente a maior produção de F⁻ pelo metabolismo do enflurano em relação ao halotano, com menor produção de F⁻ entre os três agentes, e ao isoflurano, este último provocando níveis séricos de F⁻ inferiores ao enflurano e superiores ao halotano, nos intervalos de tempo pesquisados em relação a exposição (Tabela I e II).

Tabela I - Distribuição das amostras do Grupo I por idade, duração da anestesia e anestésico utilizado

| Amostra | Idade (anos) | Duração da Anestesia | Anestésico |
|---------|--------------|----------------------|------------|
| EA 1 | 38 | 3 h e 15 mim | Halotano |
| EA 2 | 42 | 2 h e 40 mim | Halotano |
| EA 3 | 36 | 3 h | Halotano |
| EA 4 | 38 | 2 h e 30 mim | Enflurano |
| EA 5 | 46 | 4 h e 10 mim | Enflurano |
| EA 6 | 48 | 2 h e 20 mim | Enflurano |
| EA 7 | 18 | 2 h | Isoflurano |
| EA 8 | 36 | 3 h e 30 mim | Isoflurano |
| EA 9 | 19 | 3 h e 30 mim | Isoflurano |

EA = Exposto Agudamente

Estes resultados são coerentes com os da literatura internacional em relação a exposição aguda. Esta coerência foi considerada pelos autores como satisfatória para a confirmação de exatidão da técnica das análises que foram realizadas pelo método potenciométrico de Fry e Taves³⁶, utilizando-se um eletrodo específico (ORION-MODEL 94-09), um eletrodo de referência Ag/AgCl (prata/cloreto de prata) e um potenciômetro digital marca (DIGIMED).

Utilizando o mesmo método de análise foram realizados mais dois estudos em relação a exposição crônica a anestésicos inalatórios fluorados. Nos dois estudos foram utilizados quatro grupos de indivíduos:

O Grupo I foi constituído por três médi-

Tabela II - Variações dos níveis séricos de íon fluoreto no Grupo I com Halotano, Enflurano e Isoflurano em $\mu\text{M.L}^{-1}$

| Amostra | Antes | Durante | 3 h após | 6 h após | 24 h após | Anestésico |
|---------|-------|---------|----------|----------|-----------|------------|
| EA 1 | 4,79 | 3,79 | 2,68 | 2,65 | 2,41 | Halotano |
| EA 2 | 3,28 | 4,82 | 3,57 | 3,28 | 2,99 | Halotano |
| EA 3 | 2,52 | 2,99 | 3,26 | 2,99 | 2,73 | Halotano |
| EA 4 | 2,31 | 14,87 | 17,72 | 19,46 | 18,93 | Enflurano |
| EA 5 | 2,57 | 10,25 | 16,15 | 14,67 | 10,25 | Enflurano |
| EA 6 | 3,37 | 14,93 | 15,78 | 14,94 | 7,94 | Enflurano |
| EA 7 | 3,63 | 4,26 | 3,94 | 5,10 | 3,31 | Isoflurano |
| EA 8 | 3,63 | 3,94 | 5,10 | 8,00 | 5,10 | Isoflurano |
| EA 9 | 3,94 | 4,26 | 5,05 | 4,58 | 4,58 | Isoflurano |

EA- Exposto Agudamente; H- Hora

cos em treinamento na área de Anestesiologia, com idade variando de 26 a 30 anos, sendo um do sexo feminino e dois do sexo masculino. As análises dos níveis séricos de F^- no sangue destes voluntários foram realizadas desde o início de suas atividades em salas de operação, e por um período de quatro semestres consecutivos. A finalidade do estudo deste grupo foi avaliar a influência do tempo de exposição profissional e anestésicos inalatórios fluorados, sobre os níveis séricos de F^- .

O Grupo II foi composto por 20 voluntários de ambos os sexos, residentes na cidade de Brasília há mais de 5 anos, classificados como Estado físico I ASA e idade entre 16 a 48 anos. Exerciam ocupações diversas, existindo entre eles um fator comum que os distinguia dos membros dos demais grupos: nenhum deles exercia qualquer atividade em hospitais. Este grupo foi estudado com a finalidade de definir o valor médio do nível sérico de F^- para a população da cidade.

O Grupo III foi formado por 5 voluntários que trabalhavam em hospitais, mas sem qualquer contato com centros cirúrgicos. Por conseguinte não expostos a atmosfera contaminada com anestésicos inalatórios. Este grupo foi utilizado como grupo controle.

O Grupo IV Constituído por 9 médicos de ambos os sexos escolhidos aleatoriamente dentre anestesiológicos da cidade de Brasília, na faixa etária entre 30 e 45 anos (idade média

37 anos), com mais de 5 anos de exercício da especialidade, estado físico ASA I, peso corporal entre 53 e 87 kg (peso médio 68,33 kg) e apresentavam, todos eles, peso compatível com a altura. O número de anos de exposição profissional - trabalho em centro cirúrgico - variou de 6 a 17 anos, com média igual a 11,44 anos. A variação do número de horas de exposição diária a gases anestésicos foi de 8 a 14 horas, com média igual a 11 horas (Tabela III). Todos os membros do grupo IV trabalhavam em centros cirúrgicos sem sistemas antipoluição. Todos, em sua prática anestésica diária, mantinham contato, indiferentemente, com os anestésicos voláteis halotano, enflurano e isoflurano, sendo que, com este último, em menor proporção.

Os resultados do estudo realizado no grupo I mostraram aumentos progressivos e cumulativos dos níveis séricos de F^- , nos quatro semestres de observação, nos três indivíduos expostos a atmosfera de salas de operação. Os aumentos foram diretamente proporcionais ao tempo de exposição a partir do primeiro semestre (Tabela IV).

A análise estatística através de prova binomial mostrou diferenças altamente significativas entre os quatro semestres e entre o primeiro e os demais ($p < 0,01$).

O estudo realizado com os grupos II, III e IV mostrou os seguintes resultados:

Tabela III - Caracterização biológica e profissional das amostras do Grupo IV (exposição crônica)

| Amostra | Idade (anos) | Tempo de Profissão (anos) | Horas de Exposição Diária | Peso (kg) | Estado Físico (ASA) | Centros Cirúrgicos Freqüentados | Sistema Anti-Poluição |
|---------|--------------|---------------------------|---------------------------|-----------|---------------------|---------------------------------|-----------------------|
| EC 1 | 28 | 6 | 12 | 87 | I | 2 | Não |
| EC 2 | 30 | 7 | 14 | 72 | I | 3 | Não |
| EC 3 | 32 | 8 | 10 | 70 | I | 2 | Não |
| EC 4 | 38 | 15 | 8 | 55 | I | 2 | Não |
| EC 5 | 39 | 12 | 10 | 53 | I | 3 | Não |
| EC 6 | 40 | 15 | 12 | 80 | I | 3 | Não |
| EC 7 | 41 | 15 | 12 | 68 | I | 4 | Não |
| EC 8 | 42 | 8 | 10 | 61 | I | 2 | Não |
| EC 9 | 43 | 17 | 12 | 69 | I | 2 | Não |
| Média | 37 | 11,44 | 11,11 | | | | |

EC = Exposto Cronicamente

Tabela IV - Níveis séricos de íon fluoreto observados em três indivíduos nos quatro semestres iniciais de exposição profissional a anestésicos voláteis valores em $\mu\text{M.L}^{-1}$

| Amostra | Semestre 1 | Semestre 2 | Semestre 3 | Semestre 4 | Média |
|---------|------------|------------|------------|------------|-------|
| MT 1 | 0,84 | 1,52 | 9,72 | 8,79 | 5,22 |
| MT 2 | 1,79 | 3,57 | 7,22 | 8,86 | 5,36 |
| MT 3 | 2,15 | 7,89 | 8,42 | 8,48 | 6,74 |

MT = Médico em Treinamento

Tabela V - Níveis séricos de íon fluoreto encontrados no Grupo IV

| Período | Amostra | | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| | EC-1 | EC-2 | EC-3 | EC-4 | EC-5 | EC-6 | EC-7 | EC-8 | EC-9 |
| Set/91 | 3,68 | 2,68 | 2,15 | 3,94 | - | 2,21 | - | - | 20,98 |
| | 1,47 | 6,52 | 7,98 | 3,94 | 2 | 63 | - | - | 33,70 |
| | 4,94 | 4,94 | - | - | 4,98 | - | 3,26 | - | 40,82 |
| | 24,66 | 8,89 | 8,47 | - | - | 5,36 | 29,08 | 6,95 | - |
| | 4,42 | 27,72 | 30,56 | 14,15 | 3,57 | - | - | - | 6,68 |
| | 6,68 | 6,68 | 3,89 | 6,68 | 3,42 | 3,58 | 6,99 | 3,16 | 3,26 |
| | 2,79 | 2,16 | 2 | 15 | 2,21 | 3,42 | 3,68 | 2,89 | 1,95 |
| Mar/93 | 4,26 | 2,63 | 2,21 | 3,42 | 2,36 | 2,79 | 4,41 | 4,42 | 2,47 |
| Média \pm DP | 6,17 \pm 7,09 | 7,15 \pm 8,07 | 8,26 \pm 10,22 | 5,41 \pm 4,08 | 3,96 \pm 1,72 | 4,09 \pm 1,77 | 8,44 \pm 10,21 | 8,70 \pm 12,36 | 12,95 \pm 15,31 |
| Média do Grupo = | 7,13 \pm 8,94 | | | | | | | | |

EC = Exposto Cronicamente; Set = Setembro; Mar = Março

Grupo II - Os valores de fluoretos séricos, obtidos pela análise de amostras colhidas de 20 moradores da cidade de Brasília, no período de setembro/91 a março/93, variaram na faixa de 1,68 $\mu\text{M.L}^{-1}$ a 3,94 $\mu\text{M.L}^{-1}$, com valor médio igual a 2,71 \pm 0,68 $\mu\text{M.L}^{-1}$, compatíveis com a normalidade.

Grupo III - Os valores de fluoreto sérico deste

grupo permaneceram dentro da faixa de normalidade, com média igual a 2,64 \pm 0,5 $\mu\text{M.L}^{-1}$, no mesmo período de colheitas do Grupo II.

Grupo IV - A observação rigorosa das análises de 64 amostras colhidas nos voluntários estudados no grupo IV no mesmo período mostrou os seguintes resultados:

- 1) Os níveis séricos de íon fluoreto oscilaram amplamente em cada um dos 9 voluntários estudados e atingiram picos elevados que variaram de $6,99 \mu\text{M.L}^{-1}$ a $40,82 \mu\text{M.L}^{-1}$ (Tabela V).
- 2) A média aritmética das medições realizadas em cada um dos voluntários situou-se, em todos os casos, acima dos valores considerados normais, quando comparada aos valores dos grupos II e III. Essa média oscilou de $3,89 \mu\text{M.L}^{-1}$ a $12,95 \mu\text{M.L}^{-1}$ e situou-se, em 78% dos casos, acima de $5 \mu\text{M.L}^{-1}$, sendo a média do grupo igual a $7,13 \pm 8,49 \mu\text{M.L}^{-1}$ (Tabela V).
- 3) Em 6 dos 9 voluntários estudados foram encontrados picos de fluoretos séricos acima de $20 \mu\text{M.L}^{-1}$ (Tabela V).
- 4) Os níveis séricos de íon fluoreto de cada um dos 9 voluntários estudados permaneceram acima dos limites de normalidade por longos períodos de tempo (Tabela V).

O tratamento estatístico dos resultados evidenciou:

- a) Não existe diferença estatisticamente significativa entre os achados do grupo III - controle - e o do grupo II - habitantes da cidade não expostos.
- b) São estatisticamente significativas as diferenças de achados dos grupo IV - expostos cronicamente - em relação ao grupo III - controle ($p < 0,05$) e em relação aos habitantes da cidade - grupo II - ($p < 0,01$). O tratamento estatístico foi realizado através de Análise da Variância e do Método dos contrastes ortogonais ("t" de Student).

Os resultados dos grupos II e IV, quando comparados aos do grupo III (controle do próprio estudo), evidenciaram níveis perigosamente elevados de fluoreto sérico inorgânico no grupo IV, o que demonstrou claramente a influência da atmosfera poluída por gases anestésicos (Tabela VI e Figura 1).

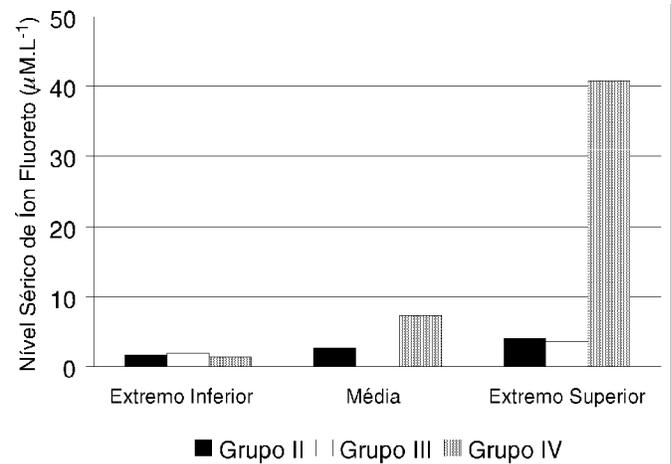


Fig 1 - Extremos inferior e superior e valor médio dos níveis séricos de íon fluoreto nos Grupos II, III e IV

Tabela VI - Resultados de análise de íon fluoreto sérico no período de Set/91 a Mar/93 em indivíduos dos Grupos II (habitantes de Brasília), III (controle) e IV (expostos cronicamente) em $\mu\text{M.L}^{-1}$

| Grupos | Inferior | Superior | Moda | Média | DP |
|-----------|----------|----------|------|-------|------|
| Grupo II | 1,68 | 3,94 | 2,31 | 2,74 | 0,71 |
| Grupo III | 1,91 | 3,52 | 1,91 | 2,64 | 0,55 |
| Grupo IV | 1,47 | 40,82 | 6,68 | 7,13 | 8,49 |

DP = Desvio padrão; Moda = Valor que mais se repete

Além da possível toxicidade relacionada a exposição aos anestésicos inalatórios voláteis, é importante considerar também a possível toxicidade pela exposição ao Óxido Nitroso, de utilização bastante ampla ainda nos dias atuais.

O N₂O (Óxido Nitroso) não sofre metabolização oxidativa pelo fígado. Já se aventou a possibilidade de metabolismo reductivo de percentagens mínimas (0,004%) da dose absorvida de N₂O, no trato gastrointestinal. Os responsáveis por tal metabolismo seriam bactérias anaeróbicas e os compostos nitrogenados resultantes incluiriam radicais livres que poderiam produzir efeitos tóxicos celulares. Antibióticos e concentrações de oxigênio maiores que 10% no trato gastrointestinal inibiriam esse metabolismo^{38,39}.

A mais importante possibilidade de ação tóxica direta pelo N₂O é a oxidação do

átomo de cobalto da vitamina B12 de forma irreversível. Em consequência ocorre redução de atividade de enzimas dependentes da vitamina B12, fundamentalmente de metionina sintetase e timidilato sintetase. Estas enzimas são fundamentais para a formação de mielina e para a síntese do DNA (ácido desoxirribonucleico). A inibição destes processos é traduzida clinicamente pela incidência aumentada de abortamentos espontâneos e mal formações congênitas, ou ainda por depressão de função de medula óssea com agranulocitose, e distúrbios neurológicos como polineuropatia sensitivo motora.

A inibição da metionina sintetase é rápida, e sua recuperação é lenta. Após exposição a concentrações clinicamente utilizadas, por 4 a 6 horas, o período de recuperação de atividade dessa enzima é de 5 a 10 dias.

A inativação temporária da metionina sintetase é bem tolerada pelo paciente cirúrgico normal. Apresenta maior risco em pacientes grávidas, em anestésias repetidas e em pacientes com infecções graves.

O estoque de leucócitos da medula óssea evita a leucopenia em situações como exposições inferiores a 24 horas e repetição de exposição com intervalos maiores que 1 semana¹².

O estado atual de conhecimentos permite afirmar que os estudos clínico-laboratoriais são as alternativas práticas mais objetivas para definir as reações do organismo humano à exposição aguda ou crônica aos anestésicos inalatórios.

A toxicidade dos anestésicos voláteis reflete com muita frequência efeitos diretos de seus metabolitos, que são potencialmente lesivos, principalmente ao fígado e aos rins, e em menor extensão a outros órgãos.

Já existe consenso em relação às situações que favoreceriam a incidência de toxicidade hepática, como a existência de hepatopatias prévias ou exposições repetidas ao halotano a curtos intervalos de tempo, pos-

sibilitando reação tipo antígeno-anticorpo e a ocorrência de metabolismo reductivo. Esta última hipótese ocorreria em situações específicas, como hipóxia, indução enzimática e infecções. Especula-se, ainda, que fatores genéticos próprios de alguns indivíduos os tornariam mais suscetíveis à formação de anticorpos ou à utilização da via reductiva de metabolização. Os metabolitos resultantes do metabolismo reductivo são os mais tóxicos, particularmente para o fígado, onde se ligariam de forma irreversível aos hepatócitos, destruindo-os. Sendo o halotano o único agente anestésico inalatório suscetível ao metabolismo reductivo, os estudos sobre hepatotoxicidade permanecem ligados de forma irreversível a utilização deste agente.

Em relação à possível nefrotoxicidade decorrente da exposição a anestésicos inalatórios, os conhecimentos atuais estão bem mais definidos. Sabe-se ser a lesão renal provocada pelo fluoreto inorgânico (F^-) liberado na metabolização dos agentes anestésicos voláteis atualmente em uso clínico. Todos estes agentes possuem flúor na molécula, para reduzir a inflamabilidade e promover maior estabilidade química. Em todos os lançamentos de novos anestésicos voláteis, as pesquisas iniciais mostram grande preocupação com os níveis séricos de fluoretos. Foi assim com o isoflurano e está sendo com o desflurano e com o sevoflurano. Já se sabe, por exemplo, que o sevoflurano é extensamente metabolizado e que a sua biodegradação resulta em grande liberação de íons fluoreto. Após anestesia com este agente podem ser encontrados níveis séricos de F^- próximos de $32 \mu M.L^{-1}$ ³¹.

Pelo que tem sido visto até o presente, é coerente acreditar que a exposição aguda a F^- aumentará nos próximos anos.

A contaminação da atmosfera dos centros cirúrgicos tem sido demonstrada mesmo com o uso de sistemas antipoluição, embora seja grande a redução da contaminação proporcionada por estes sistemas³⁷. Evidentemente, em países nos quais nada tem sido feito visando a adequar as salas de operação às condições

recomendadas, a exposição crônica com suas possíveis conseqüências também se agravará.

A tendência atual é pela utilização de agentes inalatórios menos solúveis, com baixa metabolização. Os anestésicos voláteis atualmente disponíveis com tais características são agentes pouco potentes e com CAM elevada, o que exige maior vaporização com grande consumo destes anestésicos.

Considerando o alto custo dos modernos anestésicos inalatórios e o seu maior consumo para obtenção de anestesia, muitos anesthesiologistas acreditam que seu uso estaria restrito a alguns países do primeiro mundo.

Não seria importante e necessário para todos os pacientes e profissionais expostos, em qualquer parte do mundo, reduzir ou eliminar as possibilidades de toxicidade?

A evolução da prática médica observada no dia a dia dos hospitais mostra a utilização cada vez maior de drogas e equipamentos de altíssimo custo, particularmente nas áreas de cirurgia e de métodos diagnósticos. Procura-se com isso, praticar a medicina chamada "de ponta". A anestesia, como parte integrante desta procura não poderá ter sua evolução limitada pelo gasto operacional, sem que seja corretamente avaliada a relação custo/benefício da utilização de equipamentos e drogas destinados a melhor proteção das vidas de pacientes e profissionais da área médica.

Magalhães E - Toxicidade de Anestésicos Inalatórios: Estado Atual

UNITERMOS: ANESTÉSICOS, Inalatórios: halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, desflurano; TOXICIDADE: anestésicos inalatórios

REFERÊNCIAS

01. Van Dyke RA, Chenoweth MB, Van Poznak A - Metabolism of Volatile Anesthetics. Conversion in vivo of Several Anesthetics to CO₂ and Chloride.

- Biochem. Pharmacol, 1964; 13: 1239-45.
02. Carpenter RL, Eger II EI, Johnson BH, Jashvan DU, Sheiner LB - Extent of Metabolism of Inhaled Anesthetics in Humans. *Anesthesiology*, 1986; 65: 201-5.
03. Brommer RR - Metabolism of endogenous substrates by microsomes. *Drug Metab Rev*, 1977; 155-8.
04. Berman ML, Holaday DA - Inhalation Anesthetic Metabolism and Toxicity. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Eds. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia, JB Lippincott co, 1989; 323-38.
05. Bentley JB, Miller MS, Calkins JM, Gandolfi AJ - Serum Inorganic Fluoride Levels in Obese Patients During and after Enflurane Anesthesia. *Anesth Analg*, 1979; 58: 409-12.
06. Loft S, Boel J, Kyst A - Increased Hepatic Microsomal Enzyme Activity after Surgery under Halothane or Spinal Anesthesia. *Anesthesiology*, 1985; 62: 11-6.
07. Brow BR, Sagalyn AM - Hepatic Microsomal Enzyme Induction by Inhalation Anesthetic Mechanism in the Rat. *Anesthesiology*, 1974; 40: 152-61.
08. Rice SA, Dooley IR, Mazze RI - Metabolism by Rat Hepatic Microsomes of Fluorinated ether Anesthetics Following Ethanol Consumption. *Anesthesiology*, 1983; 58: 237-41.
09. Mazze RI - Metabolism of the inhaled anesthetics: Implications of enzyme induction. *Br J Anaesth*, 1984; 56: 27S.
10. Dooley JR, Mazze RI, Rice SA, Bortel JD - Is Enflurane Defluorination Inducible in Man? *Anesthesiology*, 1979; 50: 213 7.
11. Saraiva RA, Katayama M - Concentração alveolar dos Anestésicos Inalatórios. *Calculo Exponencial com base na captação*. *Rev. Bras. Anesthesiol*, 1983; 33: 33-37.
12. Stoelting RK - Inhaled Anesthetics, em: Stoelting RK: *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* Philadelphia, JB Lippincott Co, 1991; 33-69.
13. Consins MJ, Greenstein LR, Hitt BA, Mazze RI - Metabolism and Renal Effects of Enflurane in Man. *Anesthesiology*, 1976; 44: 44-53.
14. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT - Inorganic Fluoride Nephrotoxicity: Prolonged Enflurane and Halothane Anesthesia in Volunteers. *Anesthesiology*, 1977; 46: 256-71.
15. Redher K, Forbes J, Alter H, Hessler O, Stier A - Halothane Biotransformation in Man: A Quantitative Study. *Anesthesiology*, 1967; 28: 711-5.
16. Johnstone RE, Kennel EM, Behar MG, Brummund

- W, Ebersoche RC, Shaw LM - Increased Serum Bromide Concentration after Halothane Anesthesia in Man. *Anesthesiology*, 1975; 42: 598-601.
17. Baker MT, Nelson RM, Van Dike RA et al - The release of inorganic fluoride from halothane and halothane metabolism by cytochrome p-450, hemin, and hemoglobin. *Drug Metab Dispos*, 1983; 1: 302-12.
 18. Maiorino RM, Sipes IG, Gandolfi AJ, Brown BR, Lind BS - Factors affecting the Formation of Chlorotrifluoroethane and Chlorodifluoroethylene from halothane. *Anesthesiology*, 1981; 54: 383-9.
 19. Ahr HJ, King LJ, Nastainczk W et al - The mechanism of reductive dehalogenation of halothane by liver cytochrome p-450. *Biochem Pharmacol*, 1982; 31: 383-7.
 20. Nawaf K, Stoelting RK - SGOT Values Following Evidence of Reductive Biotransformation of Halothane in Man. *Anesthesiology*, 1979; 51: 185-6.
 21. Moore RA, McNicholas KW, Gallagher JD, Gandolfi AJ, Sipes G, Kerns D, Clark DL - Halothane Metabolism in Acyanotic and Cyanotic Patients Undergoing open Heart Surgery. *Anesth Analg*, 1986; 65: 1257-62.
 22. Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt ME - Isoniazide Induced Enflurane Defluorination in Humans. *Anesthesiology*, 1982; 77: 1062-73.
 23. Clark DWJ - Genetically determined variability in acetylation and oxidation: Therapeutic implications. *Drugs*, 1985; 29: 342-7.
 24. Miller MS, Gandolfi AJ, Vaughan RW - Disposition of enflurane in obese patients. *J Pharmacol Exp Ther*, 1980; 215: 292-98.
 25. Hitt BA, Mazze RI, Cousins MJ, Edmunds HN, Barr GA, Trudell JR - Metabolism of Isoflurane in Fischer 344 Rats and Man. *Anesthesiology*, 1974; 40: 62-7.
 26. Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta IP, Zumbiel MA - Resistance of Isoflurane to Biotransformation in Man. *Anesthesiology*, 1975; 43: 325-32.
 27. Mazze RI, Cousins MJ, Bair GA - Renal Effects and Metabolism of Isoflurane in Man. *Anesthesiology*, 1974; 40: 536-42.
 28. RICE SA, Sbordone L, Mazze RI - Metabolism by Rat Hepatic Microsomes of Fluorinated ether Anesthetics Following Isoniazid Administration. *Anesthesiology*, 1988; 53: 489-93.
 29. Van Dike RA - Enflurane, Isoflurane, and Methoxyflurane Metabolism in Rat Hepatic Microsomes from Ethanol-treated Animals. *Anesthesiology*, 1983; 58: 221-4.
 30. Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J, Sekiguchi H, Fukushima K - Serum and Urinary Inorganic Fluoride Concentrations after Prolonged Inhalation of Sevoflurane in Humans. *Anesth Analg*, 1992; 74: 753-7.
 31. Frink EJ, Ghantous H, Malan TP, Morgan S, Fernando J, Gandolfi AJ, Brown BR - Plasma Inorganic Fluoride with Sevoflurane Anesthesia: Correlation with Indices Hepatic and Renal Function. *Anesth Analg*, 1992; 74: 231-5.
 32. Jones RM, Cashman JN, Eger II EI, Damasc MC, Johnson BH - Kinetics and Potency of Desflurane (i-653) in Volunteers. *Anesth Analg*, 1990; 70: 3-7.
 33. Magalhães E, Lins Neto OT, Abrão PR - Comportamento das Curvas Séricas de Fluoreto Inorgânico em pacientes anestesiados com Halotano, Enflurano e Isoflurano. *Rev Bras Anesthesiol*, 1993; 43; Supl 17: CBA 4.
 34. Magalhães E - Curvas Séricas de Fluoreto Inorgânico em início de exposição profissional. *Rev Bras Anesthesiol*, 1993; 43; Supl 17: CBA 4-5.
 35. Magalhães E - Comportamento dos níveis séricos de Fluoreto Inorgânico em profissionais expostos cronicamente a Anestésicos Fluorados - Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina para obtenção do Título de Mestre. São Paulo, 1993.
 36. Fri BW, Taves DR - Serum Fluoride Analysis with the Fluoride Electrode. *J Lab Clin Med*, 1970; 75: 1020-5.
 37. Davenport HT, Halsey MJ, Yardley-Smith B, Bateman PE - Occupational Exposure to Anaesthetics in 20 Hospitals. *Anaesthesia*, 1980; 35: 354-9.
 38. Hong K, Trudell Jr, O'Neil JR, Cohen EN - Metabolism of nitrous oxide by human and rat intestinal contents. *Anesthesiology*, 1980; 52: 16-9.
 39. Hong K, Trudell JR, O'Neil JR, Cohen EN - Biotransformation of nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1980; 53: 354-55.