

Comportamento das Curvas Séricas de Fluoreto em Pacientes Anestesiados com Halotano, Enflurano e Isoflurano*

Abraão PRS, Lins Neto OTA, Magalhães E - Serum Fluoride Levels in Patients Receiving Halothane, Enflurane and Isoflurane

The purpose of this study was to evaluate the rise in serum levels of inorganic fluoride during and after the administration of halothane, enflurane and isoflurane in three groups of 3 patients. It was observed that enflurane produced the highest levels of inorganic fluoride compared to halothane and isoflurane.

KEY WORDS: ANESTHETIC, Volatile: enflurane, halothane, isoflurane;
BIOTRANSFORMATION; IONS: fluoride

Ao contrário do que se pensava há alguns anos, os anestésicos voláteis não são agentes inertes mas sofrem metabolismo em graus variáveis após sua administração, ocorrendo a produção de diversos compostos químicos; alguns destes capazes de produzir efeitos tóxicos¹. O conhecimento do metabolismo dos anestésicos voláteis é importante por dois motivos. Primeiro, os metabolitos podem produzir efeitos tóxicos. Segundo, o grau da metabolização pode influenciar a velocidade da queda da concentração alveolar do anestésicos ao final da anestesia². Os anestésicos voláteis são metabolizados principalmente por enzimas hepáticas (oxidases de função mista)¹. A nefrotoxicidade induzidas por fluoretos depende da duração da exposição dos túbulos renais ao íon flúor como também do aumento absoluto de sua

concentração sérica. Como resultado, é possível que pacientes com taxas de filtração glomerular diminuídas possam ter risco aumentado quando expostos a níveis séricos de fluoretos considerados não tóxicos (abaixo de $50 \mu\text{M/L}^{-1}$). Apesar desta preocupação não foi detectada redução na função renal de pacientes nefropatas crônicos submetidos a operações eletivas que receberam halotano ou enflurano³. Foi a extensa metabolização e liberação de fluoretos com elevado risco de toxicidade renal que motivou a retirada do metoxifluorano do mercado¹.

Este trabalho tem como objetivo comparar a elevação dos níveis séricos de fluoretos em anestésias realizadas com halotano, enflurano e isoflurano.

METODOLOGIA

Após aprovação pela Comissão de Ética do hospital foram estudados 9 pacientes de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II, com idade entre 19 e 48 anos, submetidos a cirurgias eletivas, sob anestesia geral com anestésicos fluorados. Três pacientes foram anestesiados com halotano, 3 com enflurano e 3 com isoflurano. A medicação pré-anestésica foi a mesma para todos os pacientes - midazolam 15

* Trabalho realizado no Hospital Universitário de Brasília - UnB
1 Médico em Especialização (ME 2) do CET-UnB
2 Instrutor do CET-UnB

Correspondência para Edno Magalhães
SHIS QI 19 conj 12 casa 23
71655-120 Brasília - DF

Apresentado em 19 de outubro de 1993
Aceito para publicação em 15 de julho de 1994

© 1994, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

mg via oral (V.O.) - uma hora antes do início da anestesia. A indução da anestesia foi realizada com tiopental 5 mg.kg⁻¹ intravenoso (I.V.), mais succinilcolina 1 mg.kg⁻¹ I.V. precedidos por oxigenação durante 5 minutos e fentanil 2 µg.kg⁻¹ I.V. A manutenção da anestesia foi feita com oxigênio e óxido nitroso a 50%, além do agente inalatório em concentrações habitualmente utilizadas: ± 1,5 CAM (concentração alveolar mínima). Foram colhidas amostras de sangue para dosagem de fluoretos séricos, em cada grupo, nos seguintes tempos:

- a) imediatamente antes do início da anestesia;
- b) durante a anestesia (aproximadamente 1 hora e 30 minutos de exposição);
- c) 3 horas após o término da anestesia;
- d) 6 horas após o término da anestesia;
- e) 24 horas após o término da anestesia.

As dosagens de fluoretos séricos foram realizadas através do método potenciométrico descrito por Fry & Taves⁴, utilizando-se eletrodo específico para fluoretos (ORION, modelo 94-09).

Na tabela I estão enumerados pacientes, idades, agentes utilizados e o tempo de exposição aos halogenados.

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

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

EA = Exposto Agudamente

RESULTADOS

Os resultados mostraram níveis séricos de fluoretos que aumentaram durante a administração dos agentes inalatórios e até 6 horas após a interrupção da administração. As medidas realizadas após 24 horas demonstraram início de queda dos níveis séricos de fluoretos. Estes achados são mais evidentes com o enflurano em relação aos outros agentes. A administração de isoflurano provocou maior liberação de fluoretos em relação ao halotano. Os níveis de fluoretos séricos encontrados estão indicados em forma de gráficos na figura 1.

DISCUSSÃO

O comportamento das curvas séricas de fluoretos dos três agentes analisados põe

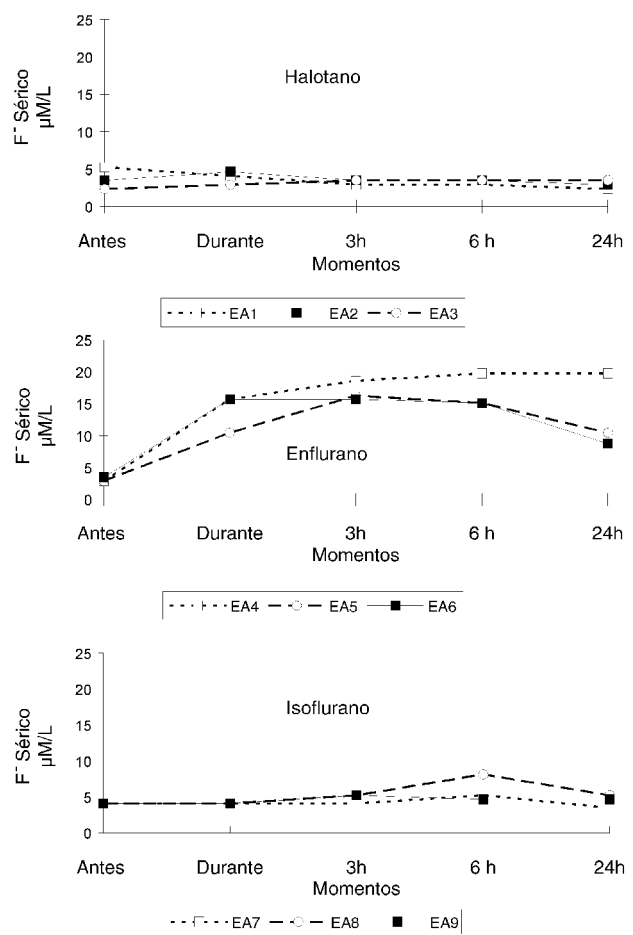


Fig 1 - Curvas séricas de íon fluoreto antes, durante e após anestesia com halotano, enflurano e isoflurano.

em evidência a elevação proporcionalmente maior dos níveis séricos associada ao uso do enflurano. Observamos pequenas alterações nestes níveis quando o agente utilizado foi o halotano ou o isoflurano. Esta nítida diferença pode ser explicada pelo diferente metabolismo destes agentes, onde ocorre uma maior liberação de íons fluoreto pelo enflurano em contraste com o halotano que somente o faz quando ocorre metabolismo redutivo e com o isoflurano que é metabolizado em grau mínimo, produzindo pequenas alterações no nível de fluoretos séricos. A ligação éter e a ligação carbonohalógeno são os locais mais sensíveis ao metabolismo oxidativo². O metabolismo do halotano é único porque sofre oxidação quando a oferta de oxigênio é alta mas sofre metabolismo redutivo quando a pressão parcial de oxigênio do hepatócito diminui^{1,5}. Os principais metabólitos oxidativos do halotano são o ácido trifluoroacético, cloretos e brometos⁶. A energia da ligação carbono-flúor é alta, explicando a ausência de quantidades detectáveis de fluoretos no metabolismo oxidativo do halotano². Os fluoretos resultam do metabolismo redutivo do halotano⁵. O enflurano sofre metabolismo oxidativo para fluoreto inorgânico e compostos orgânicos com flúor⁷. O isoflurano sofre mínimo metabolismo oxidativo, produzindo ácido trifluoroacético e liberando dois íons fluoreto no processo^{6,8}.

A nefrotoxicidade induzida por fluoretos é um risco potencial do metabolismo dos anestésicos voláteis, principalmente o enflurano^{7,9,10}. O metabolismo do enflurano para fluoretos é potencialmente grande o bastante para produzir quedas transitórias na capacidade de concentração urinária, particularmente após uma administração prolongada^{7,10}. Entretanto, durante o uso clínico, o fluoreto sérico atinge cerca de metade do nível tóxico estimado de $50 \mu\text{M/L}^{-1}$, tornando reduzida a possibilidade de nefrotoxicidade². A produção de fluoretos no metabolismo do halotano e do isoflurano é insuficiente para produzir nefrotoxicidade². De fato, a capacidade de concentração urinária permanece inalterada após administração de curta duração de anestésicos voláteis, incluindo o enflurano⁷. Ao contrário, a administração prolongada de enflurano (maior que 9,6 CAM-

horas) está associada a quedas detectáveis na capacidade de concentração urinária, apesar das concentrações plasmáticas de fluoretos encontradas, de $15 \mu\text{M/L}^{-1}$ em média¹⁰.

Dos três agentes voláteis de uso corrente, halotano, enflurano e isoflurano, o enflurano é o que parece produzir maior liberação de fluoretos após sua metabolização. Isto é facilmente constatado ao compararmos as curvas séricas de fluoretos antes, durante e após anestesia com estes agentes (fig 1).

Abrahão PRS, Lins Neto OTA, Magalhães E - Comportamento das Curvas Séricas de Fluoreto (F⁻) em Pacientes Anestesiados com Halotano, Enflurano e Isoflurano

Os anestésicos inalatórios, ao contrário do que se pensou por muito tempo, sofrem biodegradação após administração. Do metabolismo destas drogas resultam produtos químicos diversos, alguns dos quais capazes de produzir efeitos tóxicos, como a conhecida nefrotoxicidade por fluoreto inorgânicos. Com o objetivo de comparar as concentrações séricas de fluoreto inorgânico antes, depois e após a administração de halotano, enflurano e isoflurano, três grupos de 3 pacientes foram estudados através da dosagem de fluoreto sérico obtida a intervalos determinados. Foi observada elevação proporcionalmente maior nos níveis séricos de fluoreto nos pacientes que receberam enflurano.

UNITERMOS: ANESTÉSICOS, Inalatórios: enflurano, halorano isoflurano; BIOTRANSFORMÇÃO; IONS: fluoreto

Abrahão PRS, Lins Neto OTA, Magalhães E - Comportamiento de las Curvas Séricas de Fluoruro (F⁻) en Pacientes Anestesiados con Halotano, Enflurano y Isoflurano

Los anestésicos inhalatorios, al contrario de lo que se pensó durante mucho tiempo, sufren biodegradación después de ser administrados. Del metabolismo de estas drogas resultan diversos productos

químicos, alguns de ellos son capaces de producir efectos toxicos como la conocida nefrotoxicidad por fluoruros inorgánicos. Con el objetivo de comparar las concentraciones séricas del fluoruro inorgánico antes, durante y después de la administración de halotano, enflurano e isoflurano, se estudiaron tres grupos formados por 3 pacientes cada grupo; a través de la dosificación del fluoruro sérico obtenida a intervalos determinados. Se observó elevación proporcionalmente mayor en los niveles de fluoruro en los pacientes que recibieron enflurano.

REFERÊNCIAS

01. Berman ML, Holaday DA - Inhalation Anesthetic Metabolism and Toxicity, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Eds Clinical Anesthesia. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1989; 323-328.
02. Stoelting RK - Inhaled Anesthetics, em: Stoelting RK, Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1991; 33-69.
03. Mazze RI, Sienvempiper TS, Stevenson J - Renal effects of enflurane and halothane in patients with abnormal renal function. Anesthesiology, 1984; 60: 161.
04. Fry BW, Taves DR - Serum Fluoride Analysis with the fluoride electrode. J Lab Clin Med, 1970; 75: 1020-1025.
05. Sharp TH, Trudell JR, Cohen EN - Volatile metabolites and decomposition products of halothane in man. Anesthesiology, 1979; 50: 2.
06. Mazze RI, Cousins MJ, Bair GA - Renal effects and metabolism of isoflurane in man. Anesthesiology, 1974; 40: 536.
07. Cousins MJ, Greenstein IR, Hitt BA, Mazze RI - Metabolism and renal effects of enflurane in man. Anesthesiology, 1976; 44: 44-53.
08. Hitt BA, Mazze RI, Cousins MJ et al - Metabolism of isoflurane in Fischer 344 rats and man. Anesthesiology, 1974; 40: 536.
09. Maduska AL - Serum inorganic fluoride levels in patients receiving enflurane anesthesia. Anesth Analg, 1974; 53: 351.
10. Mazze RI, Calverley RK, Smith NT - Inorganic fluoride nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. Anesthesiology, 1977; 46: 265-71.