

ENFLUORANO E FUNÇÃO RENAL

DR. ALVARO GUILHERME B. EUGENIO¹ (*)
DR. FRANCISCO ALVES PEREIRA (**)
DRA. MARIA DO ROSARIO S. PINHEIRO (**)
DRA. NEUSA JÚLIA PANSARDI PAVANI (**)

Os autores, após relatarem a ação nefrotóxica atribuída ao metoxifluorano e a similaridade das fórmulas estruturais desse agente e do enflurano, estudam a função renal de pacientes anestesiados com enflurano. Para tal comparam os valores sanguíneos pré operatórios do nitrogênio ureico e da creatinina com os encontrados em amostras de 12 e 36 horas após o ato anestésico cirúrgico.

Os resultados, embora estatisticamente mostrem diferença significativa, encontram-se sempre dentro das faixas de normalidade dos métodos empregados. Discutem a biodegradação dos halogenados e a possível etiologia da insuficiência renal causada pelo metoxifluorano.

Concluem que, com a técnica anestésica empregada e dentro das doses utilizadas do agente, não há evidência de dano real em pacientes anestesiados com enflurano.

Em 1964 Paddock e col. (15) pela primeira vez relataram casos de nefrotoxicidade em pacientes que receberam anestesia geral onde o agente utilizado foi o metoxifluorano.

Em 1966 Crandell e col. (2) relacionaram o aparecimento de insuficiência renal à utilização do metoxifluorano. Os pacientes, que eram incapazes de concentrar a urina, apresentavam volume urinário alto, elevação do sódio plasmático, da osmolaridade plasmática, do nitrogênio uréico e da creatinina.

A partir daí outros relatos apareceram na literatura a respeito da ação nefrotóxica do metoxifluorano, como os de

(*) Professor e Coordenador da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Chefe do Centro de Ensino e Treinamento em Anestesiologia da Maternidade de Campinas e Clínica Pierro.

(**) Assistentes da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

AP 2085

Pezzi e col. (17), Elkinton e col. (5), Lebowitz (11), Kuzucu (9), Panner e col. (16), Lapointe e col. (10), Mignault e col. (14), Hollenberg e col. (8), e Urgena e col. (19).

É provável que esta ação seja devida a um efeito do ion fluor, produto do metabolismo da droga, sobre o tubulo renal distal tornando-o insensível ao hormônio antidiurético.

O enflurano é um novo agente anestésico volátil halogenado, fluorado e éter como o metoxifluorano (6). Suas fórmulas estruturais, que podem ser apreciadas na Fig. 1, apresentam similaridade, possuindo mesmo o enflurano mais ions fluor que o metoxifluorano.

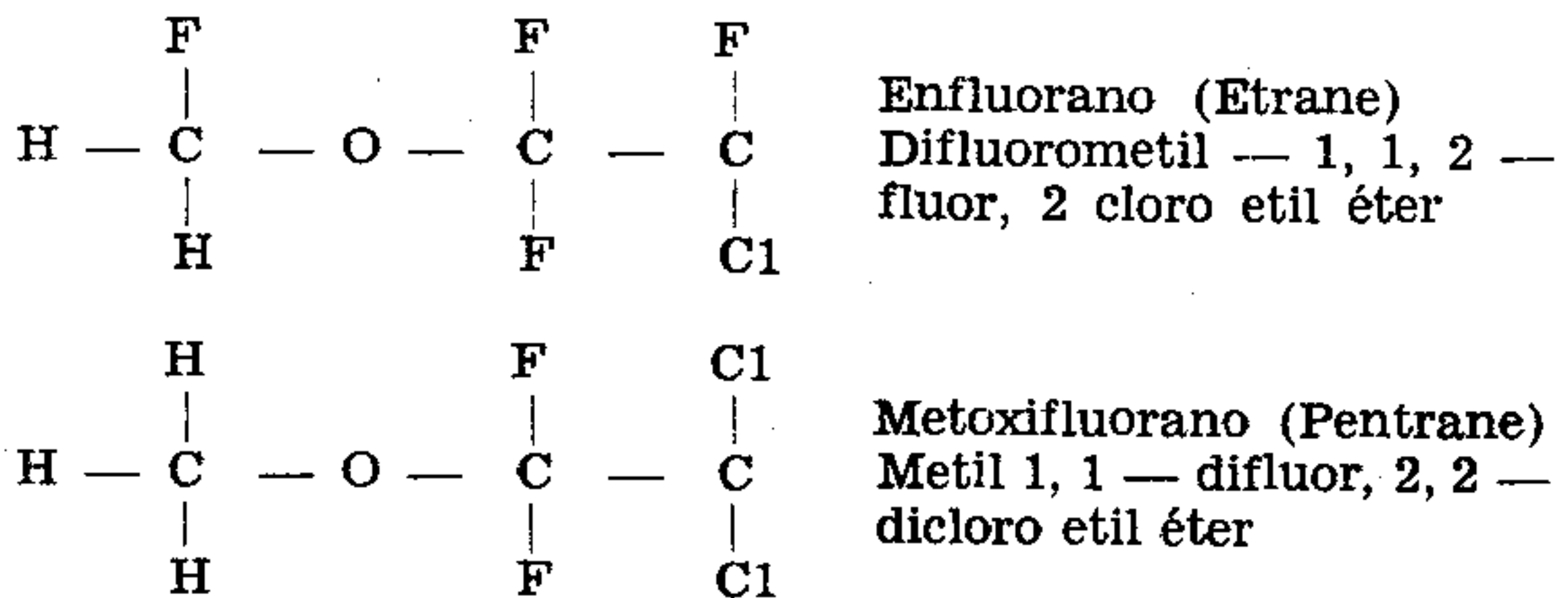


FIGURA 1

Fórmulas estruturais do enflurano e do metoxifluorano.

O objetivo deste trabalho é estudar as possíveis alterações sobre a função renal produzidas pelo enflurano.

Para tal, investigamos os valores pré-operatórios da creatinina e do nitrogênio uréico e confrontamo-los com os encontrados após o ato anestésico cirúrgico em pacientes anestesiados com enflurano.

MATERIAL E MÉTODO

Trinta e dois pacientes de ambos os sexos (20 do sexo feminino e 12 do sexo masculino), programados para cirurgia eletiva, foram selecionados para este estudo.

A idade destes pacientes variou de 17 a 75 anos, havendo a seguinte distribuição etária:

Até 20 anos	03 casos (9.3%)
21 a 40 anos	18 casos (56.2%)
41 a 60 anos	09 casos (28.1%)
mais 60 anos	02 casos (6.2%)

A pré-medicação consistiu de uma associação de meperidina e trifluopromazina administrada por via intramuscular em doses que variaram com a idade, sexo e peso dos pacientes.

A técnica anestésica consistiu de indução com tiobarbiturato intravenoso, 5 a 8 mg/kg, precedida em alguns casos da administração de 2 ml de inoval. Procedeu-se sempre entubação traqueal com o auxílio de succinilcolina na dose de 1 mg/kg. Manutenção foi obtida com enflorano, em concentrações que variavam entre 1,0 e 2,0%, veiculado por uma mistura de protóxido de azoto e oxigênio na proporção de 1:1. O fluxo utilizado foi na grande maioria dos pacientes de dois litros. A média aritmética nas 32 anestésias do gasto médio por hora de enflorano foi igual a 11.1 ml/h.

Em todos os casos utilizou-se um sistema com reinalação de gases em método circular. A ventilação foi espontânea, eventualmente assistida.

Para tal, empregou-se um aparelho de anestesia de fabricação da firma OFTEC, com filtro reabsorvedor de CO₂ preenchido com cal sodada. O vaporizador utilizado (OFTEC) é calibrado e possui compensação para variações de fluxo e temperatura.

Esta técnica anestésica foi utilizada nos seguintes tipos de cirurgia:

Ginecológica	11 casos (34.3%)
Cirurgia Geral	10 casos (31.2%)
Vascular	05 casos (15.6%)
Urológica	03 casos (9.3%)
Ortopédica	03 casos (9.3%)

A duração mínima do ato anestésico cirúrgico foi de 60 minutos e a máxima de 360 minutos. Eis o quadro geral:

Até 120 minutos	20 casos (62.5%)
125 a 180 minutos	07 casos (21.8%)
185 a 240 minutos	02 casos (6.2%)
245 a 300 minutos	02 casos (6.2%)
mais 300 minutos	01 caso (3.1%)

A avaliação da função renal foi feita pela apreciação dos valores do nitrogênio uréico (Método de Wiemer) e da creatinina (Método de Mac Fate) em amostras de sangue obtidas no pré-operatório, 12 e 36 horas após o ato anestésico cirúrgico.

Análise estatística foi empregada para determinar-se os desvios padrões das médias aritméticas daqueles dados nas 32 pacientes e para se comparar os valores de pré-operatório

com os encontrados nas 12 e nas 36 horas após o ato anestésico cirúrgico. Para tal utilizou-se o teste "t" de Student.

RESULTADOS

A tabela I mostra os resultados obtidos em relação ao nitrogênio uréico do sangue. Nela se evidencia que as médias aritméticas dos valores de 12 horas (25.8 ± 10.1 mg%) e de 36 horas (24.8 ± 10.3 mg%) são maiores que a do pré-operatório (21.4 ± 7.1 mg%).

TABELA I

VALORES DA UREMIA EM mg% DE 32 PACIENTES ANESTESIADOS COM ENFLUORANO. AMOSTRAS OBTIDAS NO PRÉ OPERATÓRIO, 12 E 36 HORAS APÓS O ATO ANESTÉSICO CIRÚRGICO. MÉDIA ARITMÉTICA DESTES VALORES COM OS RESPECTIVOS DESVIOS PADRÕES. VALORES NORMAIS = 18 A 40 mg%

Caso	Pré Operatório	12 horas	36 horas
01	19	38	17
02	24	35	38
03	24	23	50
04	17	28	18
05	16	23	22
06	34	46	37
07	24	30	23
08	15	26	20
09	19	19	30
10	40	55	43
11	19	26	32
12	16	41	28
13	23	44	35
14	19	20	18
15	18	16	15
16	16	29	25
17	21	17	18
18	17	18	25
19	25	18	33
20	23	25	16
21	11	20	15
22	16	15	20
23	21	15	27
24	21	20	26
25	30	36	16
26	20	31	19
27	12	14	19
28	42	15	21
29	26	18	21
30	13	25	23
31	24	21	23
32	21	21	21
M.A.	21.4 ± 7.1	25.8 ± 10.1	24.8 ± 10.3

A análise estatística destes dados, vista na tabela II, mostra que a diferença das médias de pré-operatório é de 12 horas e significativa a nível de 0.05 ($0.01 > t > 0.05$), não sendo significativa entretanto a diferença entre os valores médios de pré-operatório e de 36 horas ($0.10 > t > 0.20$).

TABELA II

ANALISE ESTATISTICA PELO EMPREGO DO TESTE «t» DE STUDENT DOS VALORES DA UREMIA OBTIDOS NO PRÉ OPERATÓRIO, 12 E 36 HORAS APÓS O ATO ANESTÉSICO CIRÚRGICO EM PACIENTES ANESTESIADOS COM ENFLUORANO. n = N.º DE AMOSTRAS. t = valor «t» DE STUDENT. P = PROBABILIDADE

Amostras	n	t	t crítico	P
Pré Op. x 12 horas	32	2.51	2.04	$0.01 > t > 0.05$
Pré Op. x 36 horas	32	1.53	2.04	$0.10 > t > 0.20$

Contudo, é necessário que se ressalte que as cifras destes valores médios de nitrogênio uréico permaneceram sempre dentro dos limites de normalidade do método empregado (18 a 40 mg%). Em apenas um caso (n.º 10, amostra 12 horas) encontramos valores acima de 50 mg%. Note-se, entretanto tratar-se de paciente com cifra pré-operatória próxima a faixa superior de normalidade.

Os resultados em relação a creatinina podem ser analisados na tabela III. Nela se evidencia que as médias aritméticas dos valores de 12 horas (0.8 ± 0.3 mg%) e de 36 horas (0.8 ± 0.2 mg%) são menores que a do pré-operatório (1.0 ± 0.2 mg%).

A análise estatística destes dados, vista na tabela IV, mostra que a diferença das médias de pré-operatório e de 12 horas é significativa a nível de 0.05 ($0.001 > t > 0.01$). Também é significativa a diferença das médias de pré-operatório e de 36 horas a aquele mesmo nível ($t > > 0.01$).

Contudo, uma vez mais é mister ressaltar que as cifras dos valores da creatinina permaneceram sempre dentro dos limites de normalidade do método empregado (0.5 a 1.5

TABELA III

VALORES DA CREATININA EM mg% DE 32 PACIENTES ANESTESIADOS COM ENFLUORANO. AMOSTRAS OBTIDAS NO PRÉ OPERATÓRIO, 12 E 36 HORAS APÓS O ATO ANESTÉSICO CIRÚRGICO. MÉDIA ARITMÉTICA DESTES VALORES COM OS RESPECTIVOS DESVIOS PADRÕES. VALORES NORMAIS = 0.5
1.5 mg%

Caso	Pré Operatório	12 horas	36 horas
01	0.9	1.2	0.9
02	0.9	0.9	1.2
03	0.8	0.6	1.2
04	1.0	0.6	0.6
05	0.7	0.6	0.9
06	1.3	1.3	0.6
07	1.1	1.3	0.9
08	0.9	0.6	1.1
09	0.9	0.8	0.6
10	1.5	1.5	1.1
11	0.9	1.3	1.0
12	0.7	1.1	0.9
13	1.2	1.2	0.9
14	1.1	0.8	0.7
15	1.1	0.5	0.5
16	1.1	1.0	0.6
17	1.2	0.6	0.6
18	1.0	0.7	0.5
19	1.1	0.6	0.6
20	0.8	0.9	1.0
21	1.4	0.6	1.0
22	0.7	0.8	0.8
23	1.4	1.2	0.9
24	1.2	1.0	0.9
25	1.5	1.4	1.1
26	1.1	1.0	1.2
27	0.6	0.6	0.9
28	1.0	0.9	0.7
29	0.7	0.6	0.7
30	0.9	0.9	0.8
31	0.8	0.6	0.9
32	0.9	0.8	0.7
M.A.	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.2

mg%). O único valor pós-operatório que atingiu a 1.5 mg% foi o de 12 horas do caso n.º 10, mas este dado já era achado no pré-operatório.

TABELA IV

ANALISE ESTATISTICA PELO EMPREGO DO TESTE *t* DE STUDENT DOS VALORES DA CREATININA OBTIDOS NO PRÉ OPERATÓRIO, 12 E 36 HORAS APÓS O ATO ANESTÉSICO CIRÚRGICO EM PACIENTES ANESTESIADOS COM ENFLUORANO. *n* = N.º DE AMOSTRAS. *t* = VALOR *t* DE STUDENT. P = PROBABILIDADE

Amostras	n	t	t crítico 0.05	P
Pré Op. x 12 horas	32	- 3.0	2.04	0.001 > t > 0.01
Pré Op. x 36 horas	32	- 3.6	2.04	t > > 0.01

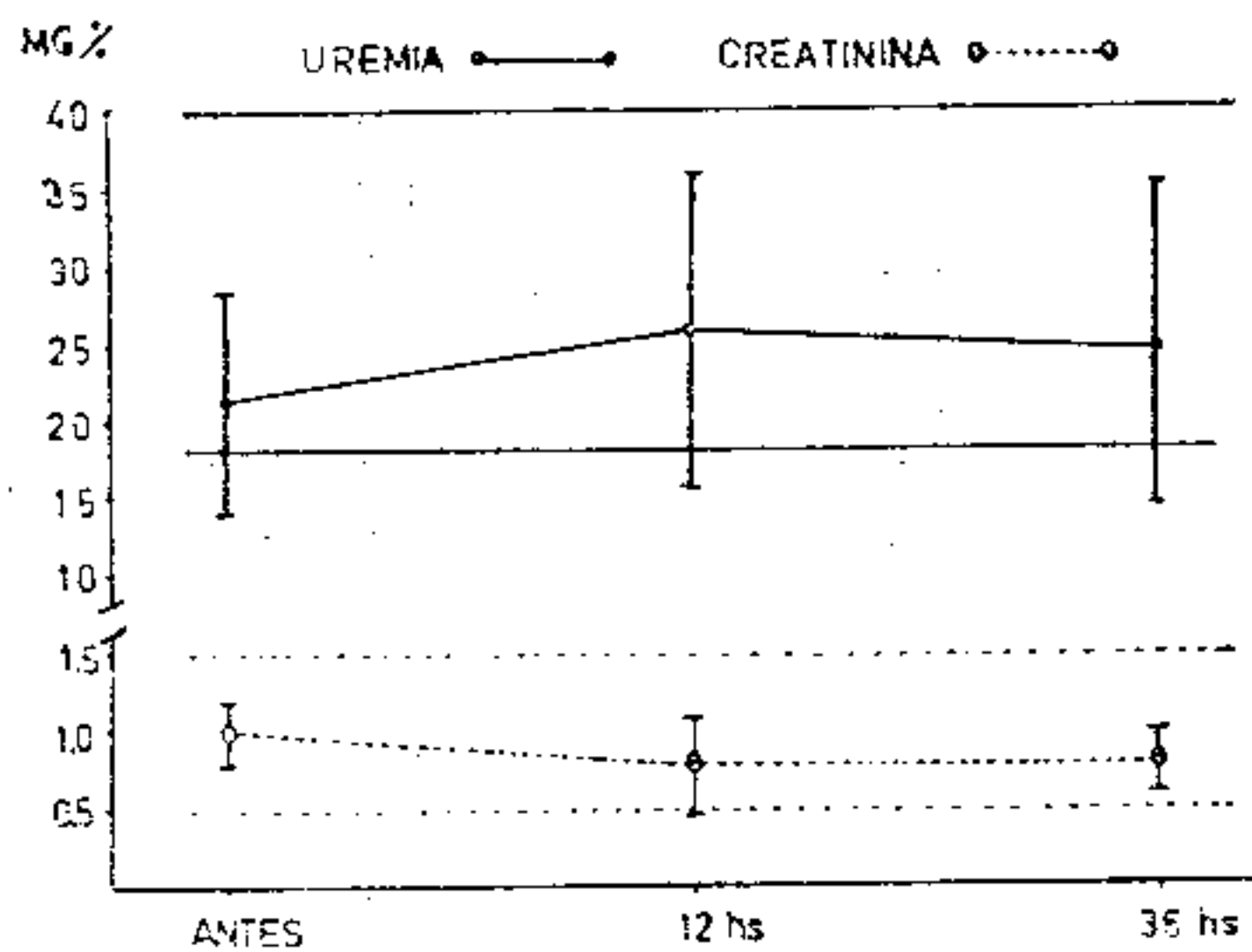


FIGURA 1

Valores médios e desvios padrões da uremia e da creatinina no pré operatório, 12 e 36 horas após o ato anestésico cirúrgico de 32 pacientes que receberam enflurano.

- faixa de normalidade para a uremia
- faixa de normalidade para a creatinina

A figura 1 sumariza nossos resultados, mostrando os valores médios, com os respectivos desvios padrões, do nitrogênio uréico e da creatinina nas amostras de pré-operatório,

12 e 36 horas após o ato anestésico cirúrgico, bem como as faixas de normalidade. Como se vê, todos estes dados encontram-se situados dentro das faixas de normalidade.

DISCUSSÃO

Acreditava-se que os agentes anestésicos inalatórios fossem quase totalmente eliminados "in natura" por via pulmonar. Hoje sabe-se que os anestésicos halogenados sofrem processos de biodegradação, sendo a excreção renal o método primário de eliminação dos metabolitos do organismo (1).

Taves e col. (18) sugeriram que um dos produtos do metabolismo do metoxifluorano, o fluor inorgânico, fosse o responsável pela nefrotoxicidade determinada pelo agente em alguns pacientes. Estes autores encontraram uma concentração aumentada de fluor inorgânico no soro e na urina de pacientes que tiveram disfunção renal após anestesia com metoxifluorano. Por outro lado, Frascino e col. (7) notaram uma excreção urinária aumentada de ácido oxálico ao lado de cristais de ácido oxálico em biópsias renais de pacientes com insuficiência renal pós-administração de metoxifluorano.

Estes dois produtos do metabolismo do metoxifluorano possuem potencial nefrotóxico. Entretanto, Mazze e col. (12,13) em trabalhos posteriores correlacionam a nefrotoxicidade do metoxifluorano com as doses utilizadas do agente e conseqüentes concentrações encontradas no soro de fluor inorgânico, seu metabolito.

Não conhecemos estudos a respeito da biodegradação do enfluorano e quais seriam seus metabolitos. No entanto, quaisquer que sejam seus metabolitos, nossos resultados evidenciaram não haver alteração no valores do nitrogênio uréico e da creatinina em pacientes anestesiados com enfluorano.

Virtue e col. (20), não notaram variação significativa no nitrogênio uréico do sangue em cães após administração de enfluorano. Também Dobkin e cols. (3,4), trabalhando com a espécie humana, não encontraram alterações de importância clínica na uremia e na creatinina após anestésias com o agente.

Nossos estudos, associados aos dos autores acima citados, nos permitem concluir que, com a técnica anestésica empregada e dentro das doses utilizadas do agente, há ausência de dano renal ligado a anestésias com enfluorano.

SUMMARY

ENFLURANE AND RENAL FUNCTION

Enflurane and Methoxyflurane have quite similar structural formulas which would presume a possible nephrotoxic action of this newer compound, as has been shown for methoxyflurane. In order to discover any nephrotoxic activity of enflurane pre and postoperative blood urea nitrogen and blood creatinine were examined preoperatively and again 12 and 36 hours after anesthesia in 32 patients. Although the results did show a significant difference of these values pre and post-operative, they still were in the range of normality, of the methods used for analysis.

With the anesthetic technique here employed in these cases and with the methods of study, no renal damage due to Enflurane could be demonstrated.

REFERÊNCIAS

1. Cohen E N — Metabolism of the volatile anesthetics. *Anesthesiology* 35:193, 1971.
2. Crandell W B, Pappas S G, and MacDonald A — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 27:591, 1966.
3. Dobkin A B, Heinrich F G, Israel J S, Levy A A, Neville J F and Ounkasem K — Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: Compound 347 ($\text{CHF}_2 - \text{O} - \text{CF}_2 - \text{CHFC1}$). *Anesthesiology* 29:275, 1968.
4. Dobkin A B, Nishioka K, Gengaje D B, Kim D S, Evers W and Israel J S. Éthrane (Compound 347) Anesthesia: A clinical and laboratory review of 700 cases. *Anesth & Analg* 48:477, 1969.
5. Elkington S G, Goffinet J A and Conn H O — Renal and hepatic injury associated with methoxyflurane anesthesia. *Ann Intern Me* 69:1229, 1968.
6. Eugênio A G, Oliveira A S, Reis G F F, Katayama M, Zerbinatti P V, Pereira F A, Pinheiro M R S, Pavini N J P — Nossa experiência com enflorano: Novo agente anestésico volátil. *Rev Bras Anest* (em publicação).
7. Frascino J A, Vanamee P and Rosen P P — Renal oxalosis and azotemia after methoxyflurane anesthesia. *New Eng J Med* 283:676, 1970.
8. Hollenberg N K, McDonald F D, Conran R et al — Irreversible acute oliguric renal failure: a complication of methoxyflurane anesthesia. *New Eng J Med* 286:877, 1972.
9. Kuzucu E Y — Methoxyflurane, tetracycline, and renal failure. *JAMA* 211:1162, 1970.
10. Lapointe A and Belle - Binda N — Nephrotoxicity associated ou methoxyflurane. *Canad Anes Soc J* 17:145, 1970.
11. Lebowitz M H — Nephrogenic diabetes insipidus following methoxyflurane anesthesia: a report of two cases. *Anesth and Analg* 48:233, 1969.
12. Mazze R I, Trudell J R and Cousins M J — Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: Clinical correlation in man. *Anesthesiology* 35:247, 1971.
13. Mazze R I, and Cousins M J — Renal toxicity of anaesthetics with special reference to metoxyflurane. *Can Anaesth Soc J* 20:64, 1973.
14. Mignault G, Labrecque B and Hamel S — Methoxyflurane et nephrotoxicite: etude de la fonction renale de 22 malades anesthésies au methoxyflurane. *Canad Anaesth Soc J* 17:331, 1970.
15. Paddock R B, Parker F W and Guadagni H P — The effects of methoxyflurane on renal function. *Anesthesiology* 25:707, 1964.

16. Panner B T, Freeman R B, Roth Moyo L A and Markowitch W — Toxicity following methoxyflurane Anesthesia: Clinical and Pathological observatins in two fatal cases. JAMA, 14:86, 1970.
17. Pezzi P J, Frobese A S and Greenberg S R — Methoxyflurane and renal toxicity. Lancet 1:823, 1966.
18. Taves D R, Fry B W, Freeman R B et al — Toxicity following methoxyflurane anesthesia II. Fluoride concentration in nephrotoxicity. JAMA 214: 91, 1970.
19. Urgena R B and Gergis S D — Nephrotoxicity from methoxyflurane anaesthesia. Brit J Anaesth 45:358, 1973.
20. Virtue R W, Lund L O, Phelps M, Vogel J H K, Beckintt M and Heron M — Difluoromethyl 1,1,2- trifluoro — 2 — chlorethyl ether as an anaesthetic agent: results with dogs and a preliminary note on observations in man. Canad Anesth Soc J 13:233, 1965.