

## Biotransformação Relacionada à Toxicidade de Anestésicos Inalatórios

O. Alves Neto, TSA<sup>1</sup>

Alves Neto O – Inhalation anesthetic toxicity relating to biotransformation

Some basic informations about the metabolism of anesthetic drugs are showed, with special regard to biological aspects of metabolism such as bioavailability and biostability. Phase one biotransformations (oxidation, reduction and hydrolysis reactions) and phase two reactions (syntheses) are described together with some concepts about enzyme induction with special attention about cytochrome P-450. Enzyme induction does not affect the conduction of inhalation anesthesia, but delay organ toxicity.

The metabolism of the most important inhalation anesthetics such as halothane, methoxyflurane, enflurane and isoflurane are discussed along with the production of metabolic substances that are of a non-volatile nature and excreted in the urine, bile and feces. Possible clinical implications of these metabolic products in regard to special organs such as the liver and kidney are informed.

Since methoxyflurane has fallen into disuse, nephrotoxicity secondary to its administration is no longer a problem. Nephrotoxicity by enflurane or isoflurane is also unlikely, because they are metabolized to such a small extent. Regarding liver toxicity only halothane has been extensively studied and the production of reactive intermediates lead to hepatotoxicity.

Special attention has been given to the importance of hypoxia during and after anesthesia. It is quite clear that induction, in the presence of hypoxia, leads to hepatic necrosis in animals.

Key - Words: ANESTHETICS: inhalation, volatile

Quando o halotano e o metoxiflurano foram introduzidos na clínica há 25 anos, acreditava-se que eram substâncias inertes, eliminados inalterados do organismo. Por muitos anos, os anestésicos inalatórios foram considerados exemplos clássicos de drogas que eram farmacologicamente ativos, porém inertes. Atualmente é evidente que esta impressão foi incorreta. Os anestésicos inalatórios são farmacologicamente ativos, mas são metabolizados, alguns dos quais em grande quantidade.

Tem sido demonstrado que os anestésicos que têm em sua estrutura um hidrocarboneto estão sujeitos a graus variáveis de biotransformação<sup>1-5</sup>. Embora a maior parte dos anestésicos voláteis seja exalada de forma inalterada pelos pulmões, mui-

tos dos metabólitos são de natureza não-volátil e são excretados na urina, fezes e bile.

A velocidade de eliminação dos anestésicos voláteis depende, em grande parte, do seu grau de solubilidade lipídica. Agentes solúveis na gordura, como o metoxiflurano, são captados em grande parte pela gordura e somente liberados lentamente, enquanto outros menos solúveis, como o enflurano e o isoflurano, são eliminados mais rapidamente.

Tabela 1 – Propriedades físicas de anestésicos inalatórios

Agente anestésico	Peso molecular	Coeficientes de partição a 37°C		Concentração alveolar mínima (CAM) (vol. %)	% de metabolização
		Sangue/gás	Óleo/gás		
Halotano	187	2,3	236	0,8	25,0 <sup>1</sup>
Metoxiflurano	164	13,0	825	0,2	45,0 <sup>2</sup>
Enflurano	184	1,9	99	1,7	2,4 <sup>3</sup>
Isoflurano	184	1,4	99	1,2	0,2 <sup>4</sup>

Do ponto de vista clínico, a biotransformação dos anestésicos inalatórios é de suma importância por causa das possíveis relações com toxicidade e

<sup>1</sup> Anestesiologista da "Equipe de Anestesia" em Goiânia, GO

Correspondência para Onofre Alves Neto  
Caixa Postal 5003  
74000 - Goiânia, GO

Recebido em 22 de junho de 1986  
Aceito para publicação em 08 de agosto de 1986  
© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

dos efeitos adversos destes metabólitos em órgãos, especialmente fígado e rins.

O uso de isótopos radioativos nos anos 60 e o recente desenvolvimento de técnicas como cromatografia de gás, espectrometria de massa e auto-radiografia aumentaram o interesse pela pesquisa, ampliando o nosso conhecimento sobre o metabolismo dos vapores anestésicos<sup>6-9</sup>.

Antes do estudo de cada agente per si, vejamos algumas considerações sobre as propriedades biológicas dos agentes, seu metabolismo e os mecanismos de indução enzimática.

### Aspectos biológicos do metabolismo

Biodisponibilidade e estabilidade bioquímica são as duas propriedades dos compostos que mais afetam a extensão com que são metabolizados. A este respeito, os anestésicos voláteis não são diferentes das outras drogas.

### Biodisponibilidade

As três propriedades físicoquímicas das drogas que primariamente determinam sua distribuição, e em consequência, sua disponibilidade para o metabolismo são:

- grau de ionização
- solubilidade lipídica e
- tamanho molecular

A maioria das drogas são ácidos fracos ou bases fracas, com um ou mais grupos funcionais capazes de ionizar-se. A extensão da ionização é dependente do pK da droga e do pH da solução em que é dissolvida. A relação entre o grau de ionização, o pK e o pH da solução é determinada pela equação de Henderson-Hasselbach. Geralmente, quanto mais ionizável é o composto, mais solúvel em água é e mais rapidamente será excretado na bile e na urina. Isto, naturalmente, reduz sua biodisponibilidade.

Solubilidade lipídica é determinada pela presença ou ausência de grupos lipofílicos, que são não-polares na sua molécula. Grupos alquil são progressivamente não-polares, com o aumento de sua ligação carbônica. Por exemplo, um grupo n-butil na estrutura do composto faz com que seja mais lipofílico do que um grupo metil. A troca do oxigênio pelo enxofre aumenta as propriedades lipofílicas da droga, assim como a presença de ligações não-saturadas. As propriedades lipofílicas são diminuídas e as propriedades polares são aumentadas quando os elementos estruturais estão presentes, desviando a ligação do hidrogênio para a água.

O tamanho e a forma das moléculas também influenciam sua distribuição. Existem diferenças no tamanho dos poros das membranas e o tamanho das moléculas que passam por ela. Por exemplo, moléculas maiores do que a albumina (PM 69.000) passam através da cápsula de Bowman e aparecem no filtrado glomerular, reduzindo sua disponibilidade para biotransformação<sup>10</sup>.

### Bioestabilidade

Bioestabilidade é tão importante quanto a biodisponibilidade na determinação da extensão do metabolismo das drogas. Os anestésicos voláteis disponíveis clinicamente são éteres ou etanos halogenados, com a halogenação diminuindo a inflamabilidade e a volatilidade dos hidrocarbonetos.

Os halogênios na forma gasosa reagem rapidamente com o hidrocarboneto na seguinte ordem:

flúor > cloro > bromo > iodo

Os halogênios são liberados na seqüência oposta, isto é, o iodo é mais rapidamente removível e o flúor é o mais difícil. Geralmente, é difícil a ruptura da ligação halogênio-carbono e a estabilidade adicional é conferida pela presença de dois ou mais átomos de halogênio no átomo de carbono. Por esta razão, compostos polihalogenados são mais estáveis do que os compostos monohalogenados. O grupo trifluorometil, encontrado no halotano e nas moléculas do isoflurano, exemplifica esta estabilidade (Figura 1).

Átomos de halogênio atraem elétrons dos átomos adjacentes para o átomo de carbono com que são ligados. Isto resulta numa distribuição

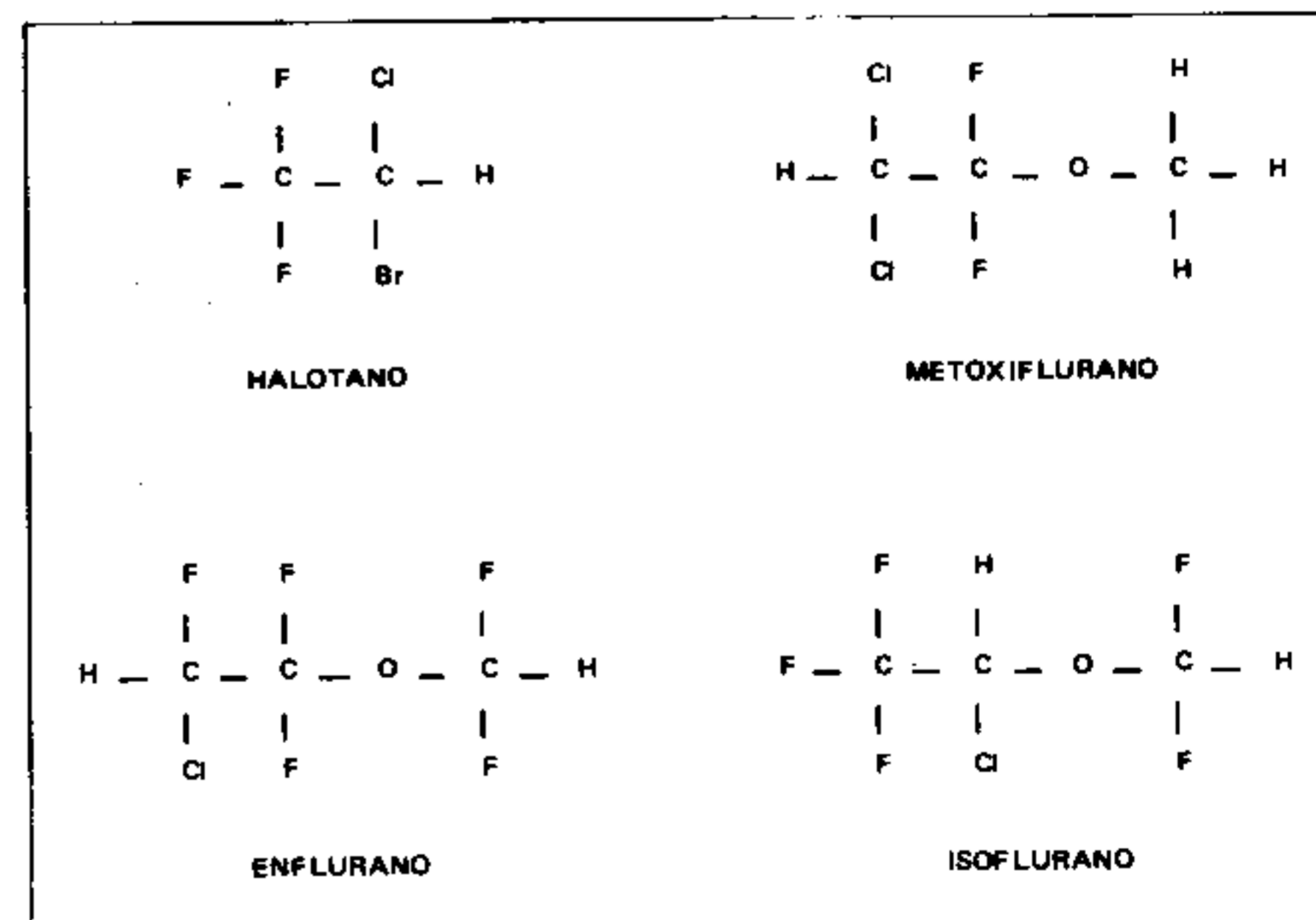


Fig. 1 Fórmulas estruturais dos anestésicos inalatórios. O grupo trifluorometil do halotano e do isoflurano confere estabilidade. Ao contrário, os dois átomos de Cl no carbono terminal do metoxiflurano fá-lo altamente susceptível à desalogenação enzimática pela via oxidativa.

desigual de ligação na molécula e a formação de um dipolo permanente<sup>10</sup>. O halotano é um exemplo do composto com configuração dipolar, com o grupo trifluorometil sendo ligeiramente negativo, comparado com o grupo bromoclorometil. O halotano é dipolar por causa dos átomos de  $\text{F}^-$  no Carbono 1, que são mais eletrofílicos do que os átomos de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Br}^-$  no Carbono 2.

Por causa desta distribuição desigual, o átomo do Carbono 2 é susceptível ao ataque por um grupo doador de elétron; isto pode resultar na ruptura da ligação. Embora os halogênios sejam difíceis de se romper, a formação do grupo hidroxil no carbono carregando átomos de hidrogênio resulta numa situação instável com a liberação de átomos de  $\text{H}^+$  (Figura 2).

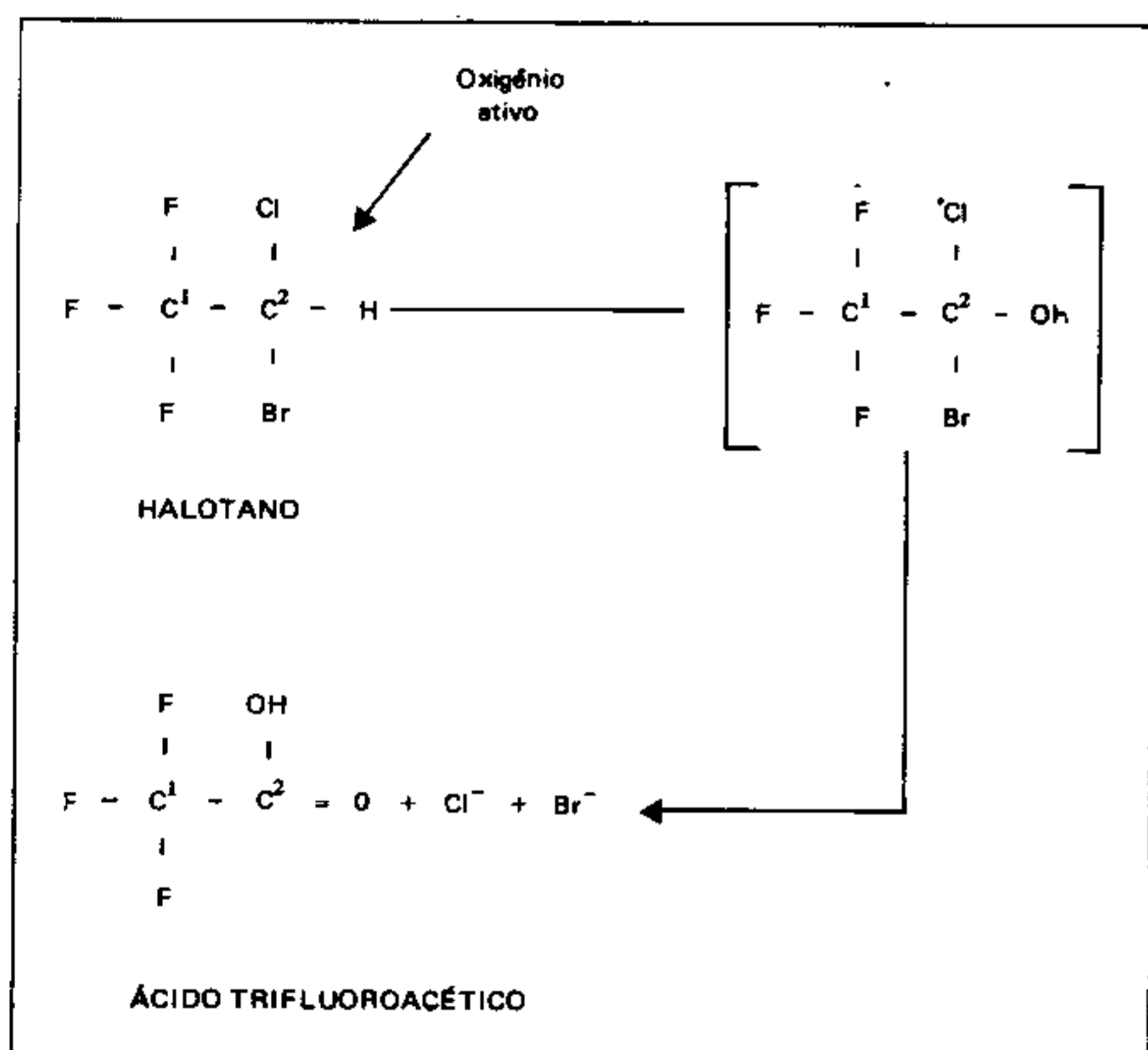


Fig. 2 Desalogenação oxidativa do halotano provavelmente ocorre como resultado da formação de uma forma hidroxilada, instável, do anestésico, com subsequente quebra, ao invés de um ataque direto na ligação Carbono-Halogênio.

Disto resulta que a desalogenação oxidativa, a mais comum das reações dos anestésicos inalatórios, não ocorre usualmente como resultado do ataque direto na ligação H-C, mas seja devida à adição de um Oxigênio ao Carbono 2.

### Metabolização das drogas

O metabolismo de drogas em todas as espécies animais segue um modelo bifásico, que consiste de reações de biotransformação e síntese.

As vias do metabolismo das drogas anestésicas podem ser divididas em duas categorias<sup>11</sup>:

– REAÇÕES ENZIMÁTICAS DA FASE I, que incluem oxidação, redução e hidrólise, fazendo a introdução de um novo grupo funcional na molécula do anestésico ou a modificação de um grupo funcional existente.

Já que somente ésteres e amidas podem ser hidrolisados e nenhum dos anestésicos voláteis são ésteres ou amidas, pensou-se originalmente que os anestésicos voláteis somente sofririam reações de oxidação. Entretanto, sabe-se que o halotano sofre redução, durante o curso de uma anestesia clínica<sup>12</sup>.

Dois tipos de oxidação, desalogenação e Ó-dealquilação ou quebra do éter, são responsáveis pela maior parte do metabolismo dos anestésicos. Reações de oxidação adicionais incluem a hidroxilação alifática e aromática, a N-dealquilação, sulfoxidação, desulfuração, epoxidação e N-oxidação, mas os anestésicos geralmente não são biotransformados por estas vias.

REAÇÕES DA FASE II – Síntese, catalisadas por várias enzimas, onde um grupo funcional de uma molécula é mascarado pela adição de um novo grupo, por exemplo: metil, acetil, sulfato ou ácido glicurônico ou aminoácidos como a glicina ou glutatona.

Vários anestésicos passam pelas reações de Fase I e Fase II. Em geral, o resultado de ambas as fases do metabolismo é a produção de compostos que são mais polares do que os compostos originais, tornando-os mais facilmente excretados pela bile ou urina.

O metabolismo das drogas necessita da interação de substratos e enzimas. O maior fator que determina onde a reação será processada, é onde a molécula tem a configuração susceptível ao ataque pela enzima. Para os anestésicos voláteis, a ligação éter e a ligação C-H são os sítios preferíveis ao ataque. A reação da enzima e substrato ocorre de uma forma dinâmica, formando um complexo como resultado da ação de forças intermoleculares, como as forças de Van der Waals ou forças iônicas. O complexo reage para alterar o substrato e então decompô-lo, regenerando a enzima e liberando o produto do processo da biotransformação. As reações catalisadas por enzimas ocorrem numa velocidade aproximadamente  $10^9$  vezes mais rápidas do que as reações não-catalisadas por enzimas.

Os sistemas enzimáticos associados com as duas fases do metabolismo das drogas são completamente diferentes. As enzimas da Fase I são proteínas complexas, predominantemente localizadas nos meios lipofílicos do retículo endoplasmá-

tico do fígado, embora algumas estejam presentes em outros órgãos, como o pulmão e os rins. O Citocromo P-450 é a mais importante destas enzimas catalisadoras das reações da Fase I.

O Citocromo P-450 não é uma enzima simples, mas uma mistura complexa com diferentes especificidades de substrato<sup>1,3</sup>. De fato, existem pelo menos sete grandes variantes do citocromo P-450, cada um dos quais com diferentes pesos moleculares e com vários subtipos. Além desta heterogeneidade, existem diferenças de espécies e sexos nos tipos e quantidades de Citocromo P-450. Estas diferenças enzimáticas são em grande parte responsáveis por muitas das discrepâncias aparentes nos resultados de estudos comparando o metabolismo e toxicidade de drogas, seja em homens ou em animais de laboratório. Não são somente diferentes em concentrações de fluoretos após exposições similares, mas também na resposta à nefrotoxicidade para a mesma concentração de flúor encontrada. Por exemplo, um paciente teve nefrotoxicidade com concentrações de  $80 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , enquanto outro paciente foi assintomático com níveis de  $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$ .

Já o metabolismo da FASE II ocorre predominantemente na fase aquosa do citoplasma hepático. As enzimas da Fase II não têm especificidade de substrato; ao contrário, elas são específicas para certos grupamentos químicos, como para os grupos carboxil, hidroxil e sulfidril. Embora os anestésicos voláteis não contenham estes grupos, eles adquirem moléculas de álcool e carboxil como resultado do metabolismo da Fase I e podem funcionar como substratos para as reações da Fase II<sup>1,4</sup>.

### Indução enzimática

Uma variedade de drogas lipossolúveis pode acelerar seu próprio metabolismo e também o metabolismo de outros componentes, sejam ou não relacionados farmacológica ou quimicamente, pela estimulação de sistemas enzimáticos no retículo endoplasmático do fígado. Este fenômeno, chamado de indução enzimática, foi descrito em 1954<sup>1,5</sup>, com a demonstração de que o 3-4-benzopireno aumentou a atividade da enzima benzopireno-hidroxilase. Em 1958, observou-se que o fenobarbital causou um aumento na atividade da enzima fenobarbital-hidroxilase<sup>1,6</sup>. Estas elevações foram subsequente demonstradas ser devido aos aumentos correspondentes na quantidade de enzimas presentes.

A indução das enzimas microsossomais envolve um aumento na biossíntese de proteínas e do

radical heme. A primeira enzima a aumentar é a sintetase-gama-aminolevulínica<sup>1,7</sup>, que catalisa a reação para a biossíntese do heme. Isto é seguido seqüencialmente pelo aumento na atividade do microsossoma hepático e do citocromo P-450. Após uma simples injeção de fenobarbital, a indução do citocromo P-450 é máxima em 24h, mas doses repetidas são mais eficientes na indução enzimática<sup>1,4</sup>.

Vários barbitúricos aumentam os níveis de atividade da sintetase-gama-aminolevulínica, provavelmente pela remoção do radical heme para a indução da síntese do citocromo P-450. Administrações repetidas de um agente causam aumento prògressivo na concentração do citocromo P-450, atingindo o máximo em 3-5 dias.

O mecanismo da indução enzimática não é completamente explicado<sup>1,4</sup>, embora o fenômeno seja aparentemente dependente do DNA, desde que a cicloheximida e a puromicina, que agem a nível do ribossoma e também a actinomicina D, que previne a transcrição, bloqueiam ambas a indução e a regressão após a indução enzimática<sup>1,8</sup>.

A natureza das enzimas envolvidas no processo de indução enzimática não tinha sido identificada, até a descrição de que o pigmento microsossomal citocromo P-450 é necessário na oxidação das drogas<sup>1,9</sup>. O citocromo P-450 é assim chamado porque absorve luz a um comprimento de onda de 450-nm quando reduzido e ligado com o monóxido de carbono. Este é o fato que faz o citocromo P-450 único nos conceitos atuais de enzimologia.

O conceito de indução enzimática foi desenvolvido por vários investigadores que estudando os mecanismos de tolerância aos barbitúricos, descobriram que o pré-tratamento de animais com fenobarbital reduzia a meia-vida plasmática e a duração da ação de outras drogas. As drogas indutoras agem ou por estimulação da produção de ribossomas ou pela diminuição do catabolismo das enzimas microsossomais.

A indução enzimática tem muitas implicações. Por exemplo: a toxicidade de certos halogenados como o tetracloreto de carbono é potenciada em animais pré-tratados com fenobarbital, devido à acumulação mais rápida dos produtos metabólicos tóxicos<sup>2,0</sup>. O tratamento com agentes indutores de enzima também pode ser empregado na terapia de doenças, como o fenobarbital é administrado a recém-nascidos portadores de kernicterus. A razão para isto é que o fenobarbital é capaz de estimular a produção de glicuroniltransferases pelo fígado, que estão envolvidas na conjugação

da bilirrubina com o ácido glicurônico. A bilirrubina conjugada não passa pela barreira sangue-cérebro, tornando-se inócua ao sistema nervoso central<sup>21</sup>.

Mais de 200 substâncias, incluindo barbituratos, hidrocarbonetos policíclicos, esteróides, inseticidas etc., aumentam o metabolismo das drogas através dos sistemas do Citocromo P-450. Uma lista parcial destas drogas é vista na Tabela II.

Tabela II - Lista parcial de drogas capazes de produzir indução enzimática<sup>22, 23</sup>

<b>ANESTÉSICOS</b>	<b>TRANQUILIZANTES</b>
- Halotano	- Meprobamato
- Metoxiflurano	- Clordiazepóxido
- Éter dietílico	- Clorpromazina
	- Promazina
<b>HIPNÓTICOS E SEDATIVOS</b>	<b>AGENTES HIPOGLICEMIANTES</b>
- Barbituratos	- Tolbutamina
- Hidrato de cloral	
- Triclofos	
- Etanol	<b>ANTI-HISTAMÍNICOS</b>
- Metilprilon	- Clorciclizina
- Metaqualon	- Difenhidramina
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>	<b>ESTERÓIDES</b>
- Difenhidantoína	- Cortisona
- Premidona	- Prednisona
- Metilfeniletilhidantoína	- Noretindrel
- Carbamazepina	- Metiltestosterona
<b>AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS</b>	<b>INSETICIDAS</b>
- Fenilbutazona	- DDT
- Aminopirina	- Clordane
	- o, p-DDD

Estas substâncias aumentam a atividade dos sistemas enzimáticos de diferentes maneiras. O pré-tratamento com fenobarbital, por exemplo, promove elevação nas quantidades de ambos citocromo P-450 e da enzima NADPH-citocromo-redutase, enquanto que o pré-tratamento com espironolactona causa pequenas alterações no citocromo P-450, mas eleva em muito a quantidade da segunda enzima.<sup>24</sup>

Foi verificado que o próprio halotano pode induzir sua própria biotransformação para trifluoacetato de sódio, em estudos comparativos entre anestesiológistas e grupo-controle<sup>25, 26</sup>. Além do halotano, também outros anestésicos inalatórios, com exceção do óxido nitroso e do

ciclopropano, têm capacidade de estimular o seu próprio metabolismo<sup>27</sup>.

Já que identificou-se mais de 200 substâncias capazes de acelerar o metabolismo de drogas<sup>28</sup>, existem poucas dúvidas de que muitos pacientes entram no hospital num estado de indução enzimática. A importância desta aceleração do metabolismo dos anestésicos inalatórios é mostrada a seguir.

### Halotano

Aproximadamente 25% da dose absorvida de halotano é biotransformada<sup>1</sup>. O metabolismo do halotano é essencialmente pela via oxidativa, resultando nos produtos: ácido trifluoroacético, cloretos e brometos.

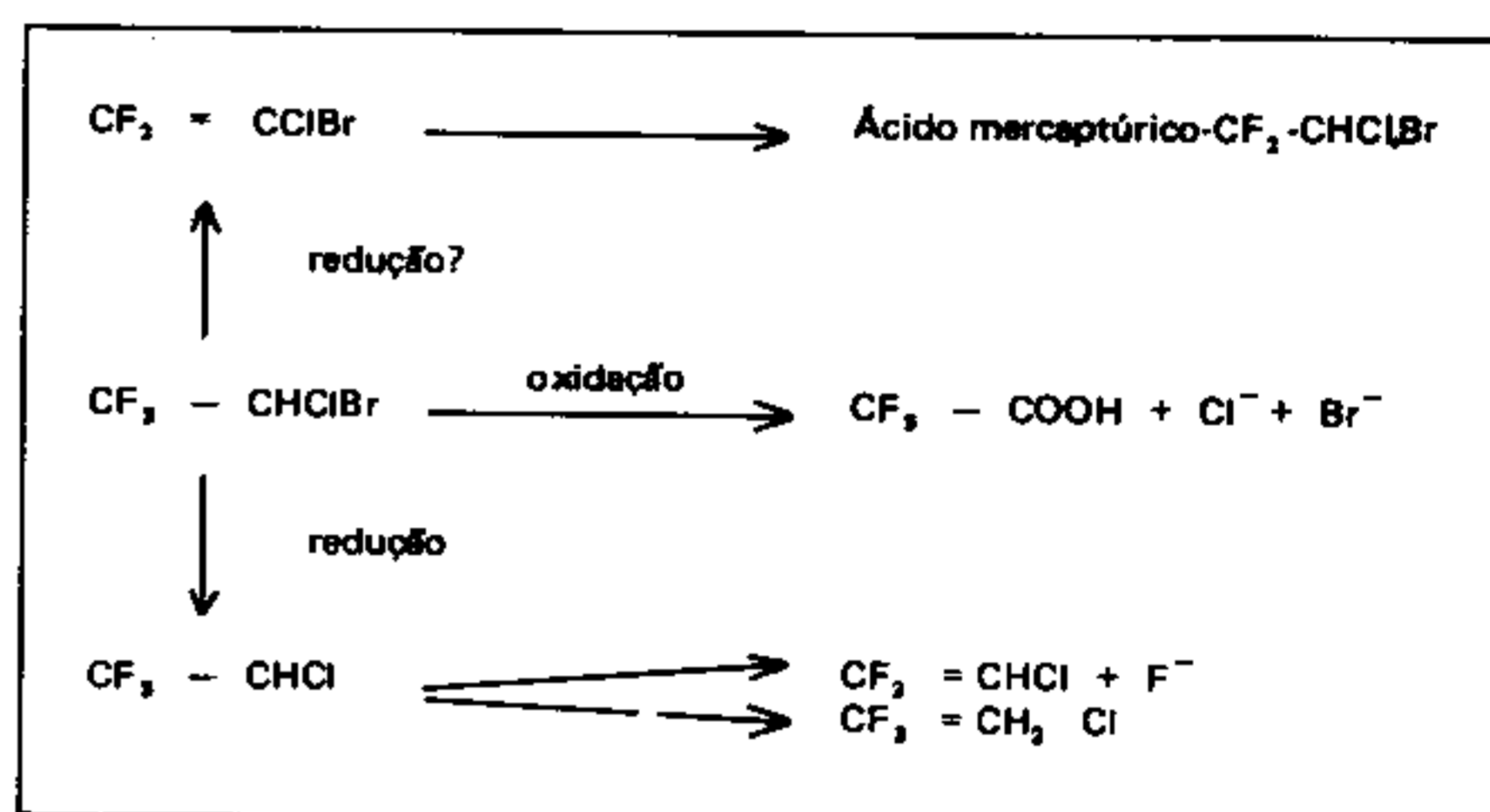


Fig. 3 Biotransformação do halotano.

No homem, o ácido trifluoroacético e os íons  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Br}^-$ , que são eliminados na urina como sais, são os produtos principais da sua biotransformação. O ácido trifluoroacético tem sido consistentemente identificado em animais e em estudos clínicos<sup>29, 30</sup>. Parece ser relativamente não-tóxico, sendo sua dose letal ( $\text{DL}_{50}$ ), em camundongos, variando em torno de  $1.200 \text{ mg.kg}^{-1}$ , quando por via venosa e  $2.000 \text{ mg.kg}^{-1}$  quando injetados no peritônio<sup>31</sup>.

O brometo é outro produto do metabolismo do halotano e sua presença tem sido demonstrada em animais e no homem<sup>29, 32, 33</sup>. Níveis séricos de brometo são elevados em pacientes que receberam halotano<sup>34-36</sup> e é de interesse que níveis de íon  $\text{Br}^-$  no sangue têm sido verificados serem altos em anestesistas que administram halotano diariamente, quando comparados com grupos-controles<sup>34</sup>. Após exposição prolongada ao halotano, os níveis sanguíneos de brometos podem atingir a  $3 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , níveis estes que podem ser suficientes para causar sedação após a recuperação da anestesia<sup>8</sup>.

Diferentemente do bromo, a ligação de três átomos de  $\text{F}^-$  à molécula do halotano, é relativamente estável e quando as vias normais de metabolização prevalece, apenas pequenas quantidades de fluoretos inorgânicos são encontrados na urina<sup>37-38</sup>. O contrário acontece quando a forma redutiva do metabolismo do halotano prevalece sobre a oxidativa.

A maioria dos metabólitos do halotano tem baixo potencial para toxicidade, mas existe a possibilidade de acumular-se e atingir níveis perigosos após anestésias repetidas ou se o metabolismo está aumentado, pela indução enzimática. Embora haja evidência de que a biotransformação do halotano usualmente segue a via oxidativa, é aceita que uma via alternativa (não-dependente de oxigênio) é ativada na presença de indução enzimática e hipoxia<sup>39</sup>. Quando o halotano ligado ao  $^{14}\text{C}$  foi administrado a ratos pré-tratados com fenobarbital, expostos a 7 ou 40% de oxigênio, os animais hipóxicos tiveram níveis de fluoretos sete vezes maiores do que o grupo não-hipóxico<sup>40</sup>. Esta defluorinação é associada com aumento pronunciado na ligação covalente dos metabólitos com as macromoléculas do fígado, e que a produção de intermediários reativos podem ter implicações na hepatotoxicidade.

Estudos com técnica de auto-radiografia do corpo demonstraram que grandes quantidades de metabólitos não-voláteis do halotano ligado ao  $^{14}\text{C}$  são fixados, irreversivelmente, pelo fígado de animais, com proteínas e lípidos de células hepáticas<sup>8, 40, 41</sup>. A identificação de dois metabólitos redutivos do halotano, o 2-cloro-1-1-1-trifluoretano e o 2-cloro-1-1-difluoretano, evidencia que intermediários reativos, capazes de sofrerem ligação covalente com macromoléculas hepáticas, são formados quando a forma redutiva do metabolismo predomina<sup>42-44</sup>.

O desenvolvimento de modelos animais apropriados facilitou o estudo da hepatotoxicidade, havendo evidências consideráveis de que o metabolismo redutivo pode causar injúria hepatocelular<sup>42, 43, 45, 46</sup>. A exposição de ratos, pré-tratados com fenobarbital, ao halotano em ambiente hipóxico, produziu necrose centrolobular extensa em 24h, e estas alterações morfológicas foram acompanhadas pela elevação dos níveis de transaminases<sup>43, 45, 47</sup>. Foi demonstrada a presença de três metabólitos redutivos do halotano<sup>43</sup> em ambos, modelo animal e no homem, enfatizando que a indução enzimática e a hipoxia podem modificar o metabolismo do halotano.

Há uma relação direta entre o metabolismo do halotano e seus efeitos adversos no fígado, mas,

os achados em animais têm valor na determinação da causa da hepatite a ela relacionada na clínica? Assim, como para diferentes drogas existem fatores endógenos e exógenos que devem ser levados em consideração, quando se estuda o metabolismo do halotano, deve-se incluir idade, sexo, quantidade de gordura corporal, fluxo sangüíneo hepático, além de fatores genéticos e ambientais.

Estudos prospectivos relatam que mulheres com carcinoma de útero necessitando várias anestésias para inserção de rádio, freqüentemente mostraram níveis elevados de transaminases quando anestesiadas com halotano, ao contrário do grupo das que não o recebiam<sup>48-49</sup>. Estes achados foram confirmados e mostraram que o fato torna-se mais pronunciado com o aumento do número de administrações<sup>50</sup>. Uma incidência significativamente maior de alterações dos testes de função hepática ocorreu em pacientes obesos, sendo que 48% dos que receberam halotano repetidamente, tiveram evidência enzimática de disfunção hepática, comparados com 10% em pacientes normolíneos<sup>51</sup>. Vários casos clínicos referem-se à maior incidência de icterícia relacionada com o halotano, em pacientes obesos<sup>52-53</sup>.

Níveis de lipídios hepáticos aumentados podem ser responsáveis por um aumento na captação pelo fígado de um anestésico solúvel na gordura, como o halotano, resultando, em conseqüência, em maior biotransformação<sup>54</sup>. Pacientes obesos têm capacidade aumentada para a forma redutiva do metabolismo do halotano, com picos de concentração de íons flúor ao redor de  $10,4 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , significativamente maior do que em pacientes não-obesos<sup>37</sup>. Além destas considerações metabólicas, o paciente obeso pode apresentar maior risco devido às dificuldades respiratórias durante a cirurgia, e, particularmente, no período pós-operatório quando pequenos graus de hipoxia podem não ser detectados. Tem sido demonstrado que durante a recuperação da anestesia o halotano pode estar presente no organismo em quantidades suficientes para permitir a produção significativa de metabólitos, havendo potencial para o dano hepático induzido por hipoxia<sup>47</sup>. Constatou-se também que, quando a concentração de anestésicos inalatórios no organismo é pequena, seu metabolismo está aumentado<sup>54-56</sup>.

Já foram demonstradas diferenças qualitativas e quantitativas na biotransformação do halotano, comparando pacientes obesos e não-obesos, apesar da exposição similar à droga. O íon flúor, produto do metabolismo redutivo, encontra-se aumentado somente nos obesos, o que causa preocupação, pois sabe-se que esta biotransfor-

mação está associada com a hepatotoxicidade da droga. Os níveis de  $\text{Br}^-$  foram duas vezes mais elevados nos obesos, sendo que níveis sedativos de  $\text{Br}^-$  podem ser encontrados após a exposição ao halotano. É consenso que a obesidade constitui contra-indicação a administrações repetidas de halotano, ou, que a obesidade seria indicação para administração de um anestésico mais estável e menos solúvel na gordura, como o enflurano<sup>50, 58, 59</sup>.

A influência da indução enzimática no metabolismo do halotano é obscura. É um agente de fraca indução, mas, como com outras drogas, fatores genéticos e ambientais podem alterar seu processo metabólico. O metabolismo do halotano foi visto ser maior em anestesistas do que em farmacêuticos, possivelmente devido à exposição ocupacional dos primeiros, mas, ao ampliarem seus estudos, os resultados iniciais não foram confirmados<sup>60</sup>.

Embora sem evidências de que traços de halotano resultaram na indução enzimática<sup>61-62</sup>, estudos com o método da depuração da antipirina sugeriram que a exposição ocupacional pode resultar em indução enzimática em anestesistas<sup>63</sup>.

Influências genéticas são importantes na determinação da extensão do metabolismo do halotano. Quando gêmeos idênticos foram estudados, houve pouca variação na relação de quebra do halotano, comparados com gêmeos fraternos<sup>64, 65</sup>. A exposição repetida ao halotano em mulheres para radiação de carcinoma cervical foi associada com elevação dos níveis de transaminases<sup>48</sup>, que foram mínimos em comparação com mulheres negras<sup>66</sup>, sendo possível que a metabolização pode variar com a raça.

Em pacientes pediátricos é rara a ocorrência de disfunção hepática após exposições múltiplas, observando-se parâmetros laboratoriais como TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubina total e antígeno Austrália<sup>67</sup>.

Em ratos, a indução de hipertiroidismo com a injeção de  $\text{T}_3$  e exposição a anestésicos inalatórios mostrou provocar lesão hepática<sup>68</sup>. Nestes animais induzidos a estado de hipertiroidismo, a incidência de lesão hepática foi acentuadamente maior após exposição ao halotano, quando comparado ao enflurano e isoflurano, após estudos histopatológicos<sup>69</sup>.

Estudos em animais induzidos a cirrose hepática pela inalação de tetracloreto de carbono, comparados com outro grupo não cirrótico, observou-se que os anestésicos inalatórios provocam um grau mediano de disfunção hepática, indicado pelos aumentos transitórios de TGO e TGP em

ambos os grupos. Os dados histopatológicos não revelaram, naqueles portadores de cirrose, nenhum dano hepatocelular após a exposição aos anestésicos. Os autores concluíram que ocorre o mesmo grau de disfunção hepática pós-anestesia nos animais com cirrose e nos não-cirróticos<sup>70</sup>. A anestesia com altas concentrações de halotano em animais com cirrose hepática não resultou em superimposição de lesão celular hepática.

O trifluoroetano, provável derivado de um radical livre, foi sugerido estar implicado no mecanismo da lesão hepática após exposição ao halotano. Parece haver uma correlação efetiva entre a formação de radicais livres no metabolismo do halotano e lesão hepática<sup>72</sup>.

Outros orientam-se pela hipótese de um mecanismo único de hepatotoxicidade, baseado nos processos hipóxico e anóxico, ocorridos durante a exposição a anestésicos inalatórios<sup>39, 73</sup>. Há os que sugerem que a hepatotoxicidade está relacionada com um mecanismo de bioativação/quimiotaxia<sup>74</sup>. Outro possível fator causal ou potencializador é a liberação de lipopolissacarídes, que seriam responsáveis pelo desenvolvimento da necrose hepática, pois a injeção de lipopolissacarídes potencializou marcadamente a necrose hepática induzida pela inalação de halotano *in vitro*<sup>75</sup>.

Na investigação dos fatores que influenciam a formação dos metabólitos redutivos do halotano, o clorotrifluoretano e o clorodifluoretileno, verificou-se que a formação destes depende, essencialmente, do sistema microssômico citocromo P-450. Quando se elevam os níveis do citocromo P-450, aumenta a intensidade e a introdução de um inibidor do metabolismo, a substância SKF-525-A; não se conseguiu inibir a formação dos metabólitos. Provavelmente, este fenômeno ocorre porque o halotano tem maior afinidade pelo citocromo P-450 em condições anaeróbicas, sendo difícil seu deslocamento pelo inibidor, sugerindo que a detecção destes metabólitos em indivíduos anestesiados pode fornecer dados sobre a hepatotoxicidade<sup>76</sup>.

Quanto à mutagenicidade, há maior letalidade de animais expostos ao halotano, quando comparados com o isoflurano e o óxido nítrico<sup>77</sup>. Verificou-se que os anestésicos voláteis têm diferentes efeitos no desenvolvimento de animais de laboratório, sugerindo que esta diferença pode ser correlacionada com a potência anestésica<sup>78</sup>.

Porque há maior incidência de testes de função hepática alterados em pacientes que recebem halotano repetidamente e ainda a "hepatite pelo halotano" é um evento raro e controverso. É desconcertante que a necrose centrolobular pode

ser induzida tão rapidamente em modelos animais expostos ao halotano, e que os metabólitos reativos suspeitos de causarem injúria hepática em animais podem ser detectados no homem. Brown enfatiza que quando os níveis de intermediários tóxicos são aumentados, resultando em ligação covalente com as lipoproteínas e proteínas hepáticas, sérios danos hepáticos podem resultar<sup>79</sup>. Parece que para haver a ativação potencial necessária para o dano hepático, a biotransformação do halotano deve ser ativa pela via redutiva (a alteração qualitativa) e também ser induzida ou acelerada (uma alteração quantitativa). O halotano pode, aparentemente, causar vários graus de dano hepatocelular, especialmente quando repetido dentro de um curto período nos mesmos indivíduos, e por razões genéticas ou outras, a propensão de metabolismo aumentado pode ficar pronunciada, causando hepatite clínica e icterícia. Aumentos consideráveis na forma redutiva do metabolismo do halotano são provavelmente necessários para induzir a lesão hepática clinicamente detectável, algumas vezes encontrada no homem. No entanto, a presença de metabólitos da via redutiva do halotano não se correlacionou com a síndrome clínica da "hepatite pelo halotano"<sup>80</sup>.

Desde a descrição dos primeiros casos de "hepatite pelo halotano", em 1958, inúmeros estudos foram realizados tentando clarificar a situação. O "Estudo Nacional do Halotano", conduzido nos Estados Unidos, envolvendo mais de 800.000 casos, concluiu que a hepatite fatal após anestesia pelo halotano é extremamente rara. Mesmo com esta importante comunicação as publicações continuaram, afirmando ou negando a existência desta entidade<sup>81, 82</sup>.

Muitos autores têm tentado comprovar efeitos tóxicos diretos do halotano e seus metabólitos. Alguns modelos laboratoriais demonstraram que ocorre algum dano hepático sob condições experimentais especiais, como hipoxia<sup>39</sup>. Importante é que a anestesia pelo halotano pode reduzir significativamente o fluxo sanguíneo hepático no homem<sup>83</sup>, o que predispõe a que vias não-oxidativas da biotransformação, pela diminuição da pO<sub>2</sub> ao nível do parênquima hepático, sejam ativadas. O metabólito redutivo do halotano, o 1-1-1-trifluoro-2-cloroetano, é altamente reativo e produz necrose centrolobular, quando injetado na veia porta. Outros metabólitos reativos foram investigados e podem ser responsáveis pela lesão hepática<sup>84</sup>. A evidência dos fatos, entretanto, não justifica classificar o halotano como um agente hepatotóxico direto<sup>85</sup>. Entretanto, se a "hepatite

pelo halotano" é um fenômeno alérgico, era de se esperar que o pessoal que trabalhe em centro cirúrgico desenvolvesse a síndrome muito frequentemente, e verificou-se que há um aumento nas doenças hepáticas em anesthesiologistas<sup>86</sup>. Mesmo com estas constatações, não se pode concluir que exista a "hepatite pelo halotano". Tudo que pode ser dito é que a hepatite após o uso de halotano não tem sido comprovada e nem negada. Todos os investigadores acreditam que a incidência da "hepatite pelo halotano" é muito menor do que a hepatite viral<sup>87</sup>.

É consenso que o halotano deve ser evitado em pacientes obesos, naqueles em uso de indutores enzimáticos como o fenobarbital, em administrações repetidas e em mulheres de meia-idade.

### Metoxiflurano

Introduzido na clínica em 1960, vários anos se passaram até que se correlacionou com o aparecimento de insuficiência renal, especialmente quando usado em altas concentrações<sup>88</sup>. Estima-se que mais de 12 milhões de pessoas receberam o metoxiflurano antes do conhecimento da associação de sua inalação com lesão renal característica<sup>89</sup>. Por isso o metoxiflurano tem pequena importância como anestésico para uso clínico. Mas, é de interesse o estudo do seu metabolismo, pois seus metabólitos podem exercer efeitos tóxicos no organismo.

Aproximadamente 45% da quantidade absorvida de metoxiflurano é biotransformada por via oxidativa<sup>2</sup>. Constataram-se que menos da metade da quantidade absorvida de metoxiflurano durante 1h de anestesia é exalada inalterada e cerca de 21% sofre ruptura na ligação éter, produzindo CO<sub>2</sub>, íons flúor e o ácido dicloroacético como metabólitos<sup>2, 90</sup> (Figura 4).

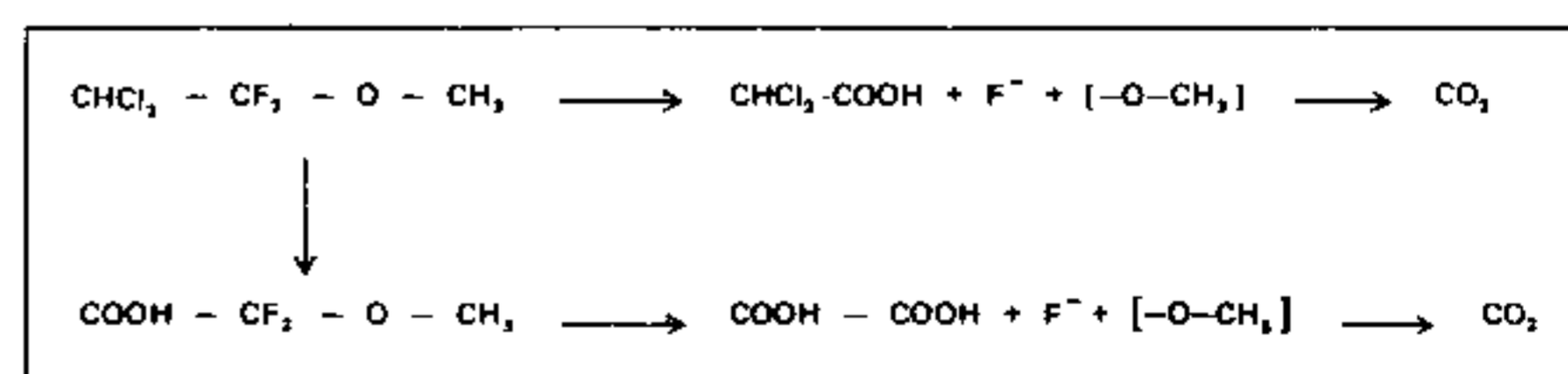


Fig. 4 Biotransformação do metoxiflurano.

Cerca de 45% sofre, por via oxidativa, transformação em ácido metoxidifluoroacético, excretado na urina<sup>2</sup>.

O ácido metoxidifluoroacético é um ácido lábil e é quebrado na urina de baixo pH, liberando ácido oxálico e um íon flúor adicional. O ácido dicloroacético também se decompõe em ácido oxálico.



O ácido oxálico deve ser um metabólito do metoxiflurano porque quantidades substanciais de precipitados de oxalato foram encontrados em biópsias de rim de pacientes que sofreram insuficiência renal poliúrica após sua administração<sup>90, 91</sup>. Após a sua administração, a quantidade de ácido oxálico excretada na urina foi 10 vezes maior do que os níveis pré-operatórios e permaneceram elevados por uma semana<sup>90, 92</sup>.

A biotransformação do metoxiflurano para íon flúor e o desenvolvimento no pós-operatório de insuficiência renal poliúrica está bem estabelecida<sup>93, 94</sup>. Como ocorre com os outros anestésicos, a biodegradação do metoxiflurano é induzida por muitos componentes, inclusive o próprio metoxiflurano<sup>95</sup>.

O flúor inorgânico é o metabólito que tem recebido maior atenção e já existem evidências que confirmam ser o responsável pela insuficiência renal poliúrica, quando se inala grandes doses de metoxiflurano<sup>90, 96-98</sup>. Em 1971, verificaram-se elevações importantes nas concentrações de flúor inorgânico sérico em pacientes com disfunção renal induzida pelo metoxiflurano<sup>90</sup>. Os picos sangüíneos em pacientes com distúrbio renal clinicamente evidente, foram em torno de  $194 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , sendo estes valores duas vezes superiores àqueles de pacientes com evidência apenas laboratorial de disfunção renal ( $105 \mu\text{mol.L}^{-1}$ ). Usando o metoxiflurano em sistema fechado de anestesia, foi encontrado que a fração de sua captação excretada como fluoretos inorgânicos era de 7,7%<sup>99</sup>. Devido à deposição de fluoretos no esqueleto e à sua lenta remoção pelos ossos, esta quantidade pode representar apenas a metade do total do metabolismo do metoxiflurano<sup>100</sup>. Com 2,5 CAM-hora, as concentrações séricas de flúor inorgânico foram cerca de  $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$  e com alterações nos testes da função renal, enquanto que com 6 CAM-hora, as determinações dos níveis séricos de fluoretos estiveram acima de  $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , com evidências clínicas de toxicidade renal<sup>101</sup>.

Não existem dúvidas da relação entre os níveis séricos de íons fluoretos elevados e lesão renal. A injeção venosa de fluoreto de sódio, em animais de laboratório, em quantidades comparáveis àquelas produzidas pelo metabolismo do metoxiflurano, produz quadro histológico similar de nefrotoxicidade<sup>97</sup>. O mecanismo pelo qual o íon flúor causa lesão renal não está estabelecido, mas parece interferir com o transporte de sódio ao nível dos túbulos contornados proximais<sup>102</sup>. Seguramente não é o ácido oxálico o responsável pela nefrotoxicidade do metoxiflurano, pois a

intoxicação pelo ácido oxálico leva a um quadro de anúria e/ou oligúria, ao invés da insuficiência renal poliúrica que se segue à administração do anestésico e o quadro histológico é diferente daqueles causados pela intoxicação por oxalato<sup>96</sup>.

O metabolismo do metoxiflurano pode ser acelerado pelos indutores enzimáticos. A excreção urinária de fluoretos inorgânicos aumentou, juntamente com a toxicidade renal, em ratos pré-tratados com fenobarbital, quando comparados com um grupo-controle<sup>103, 104</sup>. A variação das espécies estudadas torna difícil a interpretação em uma situação clínica, mas a tendência para indução enzimática e a alta solubilidade lipídica do metoxiflurano pode explicar o seu grande metabolismo.

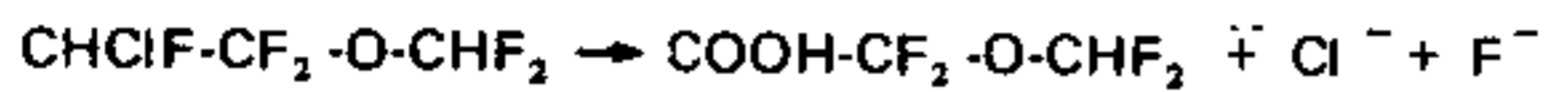
Alguns autores constataram que o uso concomitante de antibióticos do tipo aminoglicosídeos pode intensificar a lesão renal causada pelo metoxiflurano<sup>94, 105</sup>. Foram demonstradas anormalidades histológicas e funcionais maiores nos rins de ratos Fischer 344, que receberam metoxiflurano e gentamicina, quando comparados com ratos que receberam ou um ou outro agente isoladamente<sup>106</sup>. Isto confirma que o metoxiflurano não deve ser administrado a pacientes que estejam recebendo drogas potencialmente nefrotóxicas, pois pode-se haver uma somação de efeitos.

Como os outros anestésicos halogenados, o metoxiflurano pode produzir lesão hepática, variando de pequenos distúrbios, reversíveis, das funções hepáticas até necrose hepática fatal. Os casos de hepatites associadas ao metoxiflurano são mais raras do que com o halotano<sup>107, 108</sup> e nos casos publicados, freqüentemente, a exposição prévia ao halotano ocorreu, sugerindo-se haver uma sensibilização cruzada entre os dois agentes. Existem poucas evidências de que intermediários tóxicos do metoxiflurano são associados, como ocorre com os do halotano, à lesão hepática, embora dados não confirmados sugiram que é possível que uma ligação covalente dos metabólitos possa ser formada<sup>99</sup> e desencadear a hepatotoxicidade.

Em resumo, a toxicidade do metoxiflurano depende fundamentalmente de três fatores: da dose total administrada e estocada por cada paciente; da habilidade do paciente em transformá-lo em seu metabólito tóxico e da sua sensibilidade renal. Nós podemos manipular a dose, em situação clínica. Os outros dois fatores são desconhecidos. O anestesiológista deve evitar o metoxiflurano para anestésias prolongadas e nos pacientes que fazem uso de drogas, ou em obesos, ou naqueles com comprometimento renal antes

da anestesia, sendo, nestas circunstâncias, mais prudente utilizar-se de uma outra técnica anestésica<sup>8,7</sup>

### Enflurano



O enflurano é anestésico tipo éter fluorinado, que a cada dia tem maior utilização na clínica. É relativamente insolúvel e apenas 2,5% da dose absorvida é metabolizada oxidativamente para  $\text{CO}_2$  e metabólitos urinários não-voláteis<sup>3</sup>. O ataque da molécula do enflurano ocorre no carbono beta, resultando em ácido difluor-metoxidifluoroacético e íons cloro e flúor<sup>10,9</sup>. A extensão de biotransformação do enflurano em íons flúor é insuficiente para resultar em nefrotoxicidade significativa clinicamente<sup>11,0</sup>, mesmo em pacientes com insuficiência renal preexistente<sup>11,1</sup>.

Ao contrário do considerável metabolismo hepático do halotano e metoxiflurano encontrados em animais, pouco ou nenhum metabolismo ocorre com o enflurano<sup>11,2</sup>. O enflurano sofre biodegradação no organismo em uma quantidade pequena, encontrando-se concentrações séricas de flúor inorgânicas em ratos de  $44 \mu\text{mol.L}^{-1}$  e de  $56 \mu\text{mol.L}^{-1}$  após 6 a 10h de exposição a uma concentração de 2,5%, respectivamente, quando comparados com  $66 \mu\text{mol.L}^{-1}$  após apenas 1,5 hora de exposição ao metoxiflurano a 0,25%<sup>11,3</sup>. Os animais desenvolvem uma disfunção renal poliúrica resistente à administração de vasopressina nestas concentrações de flúor, a cujos valores de controle voltaram rapidamente após enflurano, ao contrário do que ocorre com o metoxiflurano. Embora estes resultados sugiram que o enflurano possa levar a uma disfunção renal em animais, isto parece não se aplicar ao homem. Assim, como ocorre com outros agentes, o metabolismo do enflurano é influenciado por espécies, sexo e variações individuais, em que as alterações séricas dos fluoretos inorgânicos refletem estas diferentes respostas<sup>11,4</sup>. Informações recentes podem ser obtidas de investigações clínicas. 82,7% do enflurano absorvido foram exalados de forma inalterada e 2,4% foram excretados na urina como metabólitos fluorinados não-voláteis<sup>3</sup>. Um grupo de pacientes tiveram concentrações de fluoretos inorgânicos de  $22 \mu\text{mol.L}^{-1}$  quatro horas após anestesia<sup>11,5</sup> e em outro, os níveis séricos de fluoretos foram de  $16 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , que foram atingidos 4h após a anestesia pelo enflurano, retornando ao normal no 4º dia pós-operatório<sup>11,6</sup>. Num impor-

tante estudo da relação entre a dose de enflurano e a quantidade de fluoretos liberados, a concentração sérica de fluoretos inorgânicos após 2 CAM-hora de enflurano foi de  $23,6 \mu\text{mol.L}^{-1}$ <sup>11,7</sup>. Quando as determinações séricas de fluoretos aumentaram para apenas  $7 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , as concentrações de enflurano eram baixas (1,3%) e inaladas por um período curto (uma hora), o que sugere que o comprometimento renal é impossível após pequenos períodos de anestesia<sup>11,8</sup>. Todos afirmam que os níveis máximos de fluoretos inorgânicos séricos após a inalação de enflurano não são excessivos, geralmente em torno de  $25 \mu\text{mol.L}^{-1}$  e que há um declínio muito rápido, ao contrário do que ocorre com a exposição ao metoxiflurano. O risco de lesão renal induzida pelo enflurano parece ser impossível, porque os níveis séricos de  $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de fluoretos, necessários para causar nefrotoxicidade, não são atingidos com a sua administração<sup>11,9</sup>. Esta concentração crítica, no entanto, pode ser menor do que os níveis de  $50 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , sendo observada uma redução de 25% na capacidade de concentração da urina após a anestesia com enflurano<sup>12,0</sup>, quando a concentração média de fluoretos séricos era de apenas  $15 \mu\text{mol.L}^{-1}$ . Este distúrbio pode não ter importância clínica quando a função renal é normal. Entretanto, pode ser que pequenas concentrações de fluoretos séricos possam alterar a função renal e que pacientes cirúrgicos que tenham doença renal no pré-operatório possam ser prejudicados com a adição de pequenos aumentos de íons fluoretos no sangue. Há evidências de que a excreção de fluoretos associados com a anestesia pelo enflurano é influenciada pelo pH urinário e que a alcalinização da urina pode aumentar o fluoreto urinário, diminuindo, por conseqüência, os níveis plasmáticos de fluoretos<sup>12,1</sup>.

Ao contrário do que acontece com o metoxiflurano, a indução enzimática parece não elevar os níveis de defluorinação do enflurano. O enflurano reage diferentemente tanto do metoxiflurano como do isoflurano. Sua defluorinação não é passível de indução no homem, conforme se comprovou com experimentos "in vivo" e "in vitro", após o tratamento prévio com agentes indutores enzimáticos, como o fenobarbital<sup>11,3, 12,2, 12,3</sup>.

Existe uma situação em que a defluorinação do enflurano pode aumentar. Pacientes em uso de isoniazida tiveram elevações da concentração sérica de fluoretos acima de  $100 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , após procedimentos cirúrgicos que variaram de 3 a 6h com enflurano<sup>12,4, 12,5</sup>. Sugere-se que a molécula

de isoniazida induziria a formação do citocromo P-451, uma variante do citocromo P-450<sup>126</sup>, elevando a defluorinação do enflurano<sup>127</sup>. É possível, então, que os raros pacientes em uso de isoniazida ou qualquer outra droga contendo hidrazina, como a hidralazina, e que sejam anestesiados com enflurano, possam defluorinar quantidades suficientes, provocando leve, mas transitória, nefropatia pelo fluoreto. É importante ter em mente que qualquer lesão renal será menor pelo enflurano, quando comparado ao metoxiflurano, pela sua relativa insolubilidade nos tecidos corporais, especialmente a gordura.

Comparando efeitos do enflurano em pacientes anéfricos e com grave doença renal com aqueles sadios (grupo-controle), houve pouca variação nos níveis séricos máximos de fluoretos nos três grupos<sup>128</sup>. Sugere-se que após a anestesia com pequenas doses de enflurano, a captação de fluoretos pelos ossos é o maior determinante da concentração sérica, com o que seria impossível ocorrer os efeitos tóxicos nos rins, mesmo na ausência da função renal. Embora casos de insuficiência renal após anestesia com enflurano tenham sido descritos<sup>129</sup>, parece improvável que rins normais possam ser afetados, a não ser que grandes concentrações sejam inaladas por longos períodos. Entretanto, cuidado deve merecer os pacientes com doença renal preexistente e na presença de outros fatores intra-operatórios que possam comprometer a função renal. Outros pesquisadores não conseguiram comprovar elevação dos níveis de fluoretos para níveis tóxicos, em pacientes anéfricos, submetidos a diálise crônica<sup>130</sup>, talvez pela rápida mobilização de fluoretos pelo osso<sup>131</sup>. Mesmo após transplante renal, as alterações da função renal não se alteraram com o enflurano<sup>132</sup>.

A função hepática não é afetada e somente alterações mínimas nos níveis séricos de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina têm sido descritos<sup>133</sup>. Mesmo nos casos de indução enzimática, o enflurano não mostrou alterar os testes de função hepática<sup>45, 47</sup>. Voluntários sadios submetidos à inalação prolongada de enflurano (9 CAM-hora) mostraram discretas alterações nos testes de função hepática<sup>134</sup>.

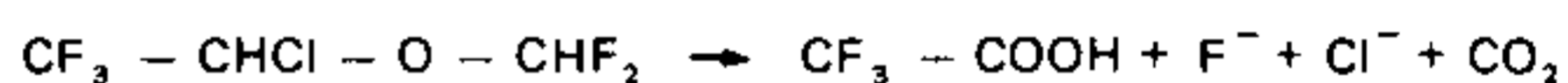
O enflurano é freqüentemente usado no lugar do halotano quando administrações repetidas de anestésicos inalatórios são necessárias, pressupondo-se ser muito menos susceptível de causar lesão hepática, o que foi comprovado em estudo de mulheres negras submetidas a anestésias de repetição para tratamento de câncer<sup>51, 66</sup>. Importante

é que a incidência de disfunção hepática não é maior nos pacientes obesos, ao contrário do que ocorre com o halotano<sup>135</sup>.

Existem casos descritos de icterícia pós-operatória após o uso de enflurano<sup>136-138</sup>, mas fatores como infecção, transfusão sangüínea e outras drogas hepatotóxicas não puderam ser excluídos, e nenhum caso do que se poderia chamar "hepatite pelo enflurano" foi ainda descrito. Sugere-se que o enflurano e seus metabólitos não são hepatotóxicos, mas que o processo normal de biotransformação pode ser modificado pela administração prévia de halotano, resultando na produção de produtos tóxicos do metabolismo, por sensibilização cruzada.

No que se refere aos efeitos teratogênicos, a exposição de animais ao enflurano não mostrou efeito abortivo e o exame dos fetos não revelou efeito teratogênico<sup>139</sup>. Acompanhando recém-nascidos de mães que receberam enflurano como anestésico para cesarianas, seguidos por período variável entre 6 e 12 meses após o nascimento, não se encontrou anormalidade a longo prazo<sup>140</sup>.

### Isoflurano



O isoflurano é o mais novo anestésico inalatório introduzido para uso clínico no Brasil, tendo sido sintetizado nos EUA em 1965<sup>141</sup>. Durante estudos clínicos iniciais, Corbett<sup>142</sup>, encarregado de investigar possíveis efeitos carcinogênicos, relatou aumento na incidência de neoplasia hepática, quando camundongos foram anestesiados repetidamente com o isofluranó. Usando maior número de animais e com controles ambientais mais rigorosos não se confirmaram os resultados iniciais e o isoflurano foi introduzido<sup>143</sup>.

O isoflurano sofre alguma degradação bioquímica, mas, devido à sua baixa solubilidade e à sua estrutura química, sua metabolização é mínima. Apenas 0,2% da dose absorvida é biotransformada oxidativamente<sup>4</sup>. Os metabólitos principais em ratos e humanos são o ácido trifluoacético e o íon flúor, sugerindo-se que sua quebra ocorra ao nível da ligação eter, com a subsequente liberação dos íons flúor do Carbono-1<sup>144</sup>. Em ratos, o metabólito predominante é o flúor inorgânico, enquanto que no homem, o ácido trifluoacético é o mais importante<sup>144, 145</sup>.

Estudando-se os metabólitos do isoflurano em animais e em humanos, íons flúor e fluoretos inorgânicos foram encontrados na urina de ambas as espécies. Estudos posteriores de cromatografia

sugeriram que este fluoreto inorgânico é o ácido trifluoacético<sup>144</sup>. Em pacientes expostos a 1,2% de isoflurano por 4h, o pico médio de flúor inorgânico foi de apenas  $4,4 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , sugerindo que o risco de nefrotoxicidade é bastante remoto<sup>38</sup>.

Pouca informação é disponível a respeito dos efeitos do isoflurano na função hepática. A lesão hepática que ocorre em ratos expostos ao halotano em ambiente hipóxico não foi vista com o isoflurano<sup>47</sup>. Em um caso clínico de alterações hepáticas que teriam sido induzidas pela administração repetida de isoflurano, verificou-se que a paciente revelava obstrução do ducto biliar distal, explicando a origem das alterações das funções hepáticas<sup>145</sup>. Lembram os autores que outros fatores, que não o anestésico inalatório, podem estar relacionados com a lesão hepática, como hipóxia hepática, insulto bacteriano ou viral, trauma do sistema biliar, efeitos de outras drogas como tetraciclina, acetaminofen e álcool.

A incidência de abortos espontâneos é, em média, 30% maior no pessoal de sala de operação do que em populações de controle<sup>86, 146-149, 150, 151</sup> e que as anestesistas têm maior incidência de infertilidade do que outras médicas<sup>147</sup>. Estudos sobre efeitos na fertilidade e reprodução de camundongos expostos ao isoflurano, mostraram que não houve diferenças na fertilidade, reprodução e sobrevivência pós-natal<sup>152</sup>.

A biotransformação do isoflurano é induzida após tratamento prévio com fenobarbital e drogas indutoras enzimáticas<sup>128, 144, 145</sup>. Estudos *in vitro* com incubação de microsomas hepáticos de ratos pré-tratados com etanol mostraram elevações nos fluoretos inorgânicos após exposição ao enflurano, enquanto que o isoflurano, embora metabolizado em menor extensão, mostrou similar estimulação do metabolismo<sup>153</sup>. Pensou-se inicialmente que o isoflurano fosse um agente carcinogênico<sup>142</sup>, mas estudos posteriores mostraram que a contaminação da ração dos animais do estudo pioneiro, com o bifenil polibromado, agente reconhecidamente teratogênico<sup>143</sup>, explicasse as alterações encontradas. Até o momento não existem estudos comprovando a influência do isoflurano em alterações mutagênicas, teratogênicas ou carcinogênicas<sup>154</sup>.

Em estados de hipertireoidismo induzido pela ingestão de triiodotironina, a exposição ao isoflurano produz menor incidência de lesões hepáticas, quando comparado com o halotano<sup>155</sup>. O isoflurano, a exemplo do enflurano, produziu lesão hepática em animais submetidos a longo jejum e à

hipoxia, além do pré-tratamento com fenobarbital, sugerindo-se que a hipoxia é o fator mais importante na produção da lesão hepática<sup>73, 156</sup>. Tanto o jejum, como períodos curtos de hipoxia foram imputados como causadores de lesão hepática em animais<sup>157</sup>.

O isoflurano não promove diminuição dos níveis de glutathion, não possuindo igualmente efeito na enzima hepática metionina-sintetase, diferentemente do que ocorre com o óxido nítrico<sup>158</sup>. A exposição crônica a concentrações subanestésicas de isoflurano também não mostrou ser particularmente nociva em macacos<sup>159</sup> ou em outros animais<sup>160</sup>.

As informações disponíveis sobre o isoflurano<sup>161</sup>, juntamente com sua resistência à biodegradação<sup>4</sup> tornam mínimos os riscos de hepato e nefrotoxicidade. Igualmente, os problemas inerentes aos efeitos de metabólitos sobre os diversos sistemas orgânicos em pessoal que trabalha em centro cirúrgico, que se submete à inalação crônica de baixas concentrações de anestésicos, também, parecem estar diminuídos em função destas características<sup>162</sup>.

Concluimos que a idéia original de que os anestésicos inalatórios seriam eliminados totalmente pelos pulmões há muito tempo foi comprovada ser inverídica. Todos eles, em maior ou menor grau, sofrem biotransformação. As vias do seu metabolismo são claras, assim como o conhecimento de que seus produtos tóxicos podem exercer influência em órgãos como o fígado e rins.

A causa da hepatotoxicidade do halotano não está bem definida, mas os estudiosos acreditam que os produtos intermediários reativos do seu metabolismo redutivo são os verdadeiros responsáveis. Acredita-se que a hipoxia, intra ou pós-operatória, seja um fator importante na ativação da via redutiva. Outros fatores são apontados como colaboradores na determinação da lesão hepática.

Não existem dúvidas sobre a correlação direta entre os metabólitos do metoxiflurano e sua nefrotoxicidade. Por causa da sua pequena margem de metabolização (2,4%), o enflurano apresenta-se como um anestésico mais seguro no que se refere à toxicidade renal e/ou hepática. O isoflurano que por apresentar maior estabilidade (0,2% de metabólitos) promete ser mais seguro, especialmente para o pessoal que se expõe cronicamente a pequenas concentrações, como os anestesistas e o pessoal de sala de cirurgia, devendo merecer maior atenção de nossa parte.

Alves Neto O – Biotransformação relacionada à toxicidade de anestésicos.

São apresentados alguns conceitos básicos sobre o metabolismo das drogas anestésicas, no que concerne à biodisponibilidade e à bioestabilidade, assim como as reações que ocorrem no organismo, classificadas em Reações da Fase I (oxidação, redução e hidrólise) e Reações da Fase II (síntese). Alguns conceitos sobre a indução enzimática são mostrados, com destaque para o complexo do citocromo P-450.

A metabolização dos anestésicos inalatórios: halotano, metoxiflurano, enflurano e isoflurano; a produção de metabólitos importantes na toxicidade destes agentes, especialmente para o fígado e rins são revistos, bem como as possíveis implicações clínicas que podem advir destes metabólitos. Informações sobre medidas profiláticas são dadas.

O metoxiflurano está em desuso, a sua nefrotoxicidade torna-se pouco importante. A nefrotoxicidade devido ao enflurano e isoflurano é improvável, pela sua pequena taxa de metabolização. Com relação à toxicidade hepática, apenas o halotano tem merecido maiores investigações.

Unitemos: ANESTÉSICOS: inalatório, volátil,

Alves Neto O – Biotransformación relacionada a la toxicidad de anestésicos inhalatorios.

Se presentan algunos conceptos básicos sobre el metabolismo de las drogas anestésicas, en lo que concierne a la biodisponibilidad y a la bioestabilidad, al mismo tiempo las reacciones que ocurren en el organismo, clasificadas de Reacciones de la Fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) y Reacciones de la Fase II (síntesis). Algunos conceptos sobre la inducción enzimática son mostrados, con un destaque para el complejo del citocromo P-450.

La metabolización de los anestésicos inhalatorios: halotano, metoxiflurano, enflurano e isoflurano; la producción de importantes metabólitos en la toxicidad de estos agentes, especialmente para el hígado y los riñones son revistos, así como también las posibles implicaciones clínicas que pueden advenir de estos metabólitos. Son dadas informaciones sobre medidas profiláticas.

El metoxiflurano está en desuso, y su nefrotoxicidad se hace poco importante. La nefrotoxicidad debido al enflurano e isoflurano es improbable, debido a su pequeña tasa de metabolización. Con relación a la toxicidad hepática, apenas el halotano ha merecido mayores investigaciones.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cascorbi H F, Blake D A, Helrich M – Differences in the biotransformation of halothane in man. *Anesthesiology* 1970; 32: 119-123.
2. Holaday D A, Rudofsky S, Truehaft P S – The metabolic degradation of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 1970; 33: 579-593.
3. Chase R E, Holaday D A, Fiserova-Bergerova V et al. – The biotransformation of Ethrane in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 262-273.
4. Holaday D A, Fiserova-Bergerova V, Latta I P et al. – Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975; 43: 325-332.
5. Holaday D A, Smith F R – Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54: 100-106.
6. Paul B B, Rubinstein D – Reduction of carbon tetrachloride and chloroform by the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1963; 141: 141-148.
7. Van Dyke R A, Chenoweth M B, Van Poznak A – Metabolism of volatile anesthetics. Conversion "in vivo" of several anesthetics to  $^{14}\text{CO}_2$  and chloride. *Biochem Pharmacol* 1964; 13: 1239-1247.
8. Cohen E N, Hood N – Application of low temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile anesthetics in the mouse. 111 Halothane. *Anesthesiology* 1969; 31: 553-559.
9. Cohen E N, Trudell J R, Edmonds H N et al. – Urinary metabolites of halothane in man. *Anesthesiology* 1975; 43: 392-401.
10. Mazze R I – Metabolism of the inhaled anaesthetics: implications of enzyme induction. *Br J Anaesth* 1984; 56: 27S.
11. Williams R T – Detoxification mechanisms. Editora Wiley, New York, 1959.
12. Sharp J H, Trudell J R, Cohen E N. Volatile metabolites and decomposition products of halothane in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 2.
13. Cohen E N, Van Dyke R A – Metabolism of volatile anesthetics. Implications for Toxicity, cap. 2. Massachusetts. Addison-Wesley Publ Co, 1977; 8.
14. Perel J M, Mark L C – The interaction of anesthetic agents with hepatic microsomal enzymes. Foldes, F.F. New York *In: Enzymes in Anesthesiology*. Springer-Verlag, 1978; 169-222.
15. Brown B R, Miller J A, Miller E C – The metabolism of methylated aminoazodyes. IV. Dietary factors enhancing demethylation in vitro. *J Biol Chem*; 1954; 209: 211.
16. Remmer H – Die beschleunigung des evipanabause unter der wirkung von barbituraten. *Naturwissenschaften* 1958; 45: 189.
17. Bock K W, Krauss E, Frohling W – Regulation of  $\alpha$ -aminolevulinic acid synthetase by drugs and steroids in vivo and in perfused rat liver. *Eur J Biochem* 1971; 23: 366.

18. Alvares A P, Schilling G, Levin W et al. — Alteration of the microsomal hemoprotein by 3-methylcholanthrene: effects of ethionine and actinomycin D. *J. Pharmacol. Exp Ther* 1968; 163: 417.
19. Cooper D Y, Levin S, Narasimulu S et al. — Protochemical action spectrum of the terminal oxidase of mixed function oxidase systems. *Science* 1965; 147: 400-402.
20. Garner R C, McLean S — Increased susceptibility to carbon tetrachloride poisoning in the rat after pretreatment with oral phenobarbitone. *Biochem Pharmacol* 1969; 18: 645-650.
21. Trolle D — Decrease of total serum bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment. *Lancet* 1968; 11: 705-708.
22. Brown B R — Enzymes of biotransformation as related to anesthesia. *ASA Refresher Courses in Anaesthesiology* 1975; 3: 27-38.
23. Remmer H — Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver. *Eur J Clin Pharmacol* 1972; 5: 116.
24. Gillette J R, Davis D C, Sasame H A — Cytochrome P 450 and its role in drug metabolism. *Annu. Rev Pharmacol* 1972; 12: 57.
25. Cascorbi H H, Blake D A, Helrich M — Halothane biotransformation in mice and man. In Fink B R, "Second Symposium on Cellular toxicity of Anesthetics", Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, 1972: 197.
26. Cascorbi H F, Vesell E S, Blake D A et al. — Halothane biotransformation in man. *Ann N. Y. Acad Sci* 1971; 179: 244.
27. Linde H W, Berman M L — Non-specific stimulation of drug-metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents. *Anesth Analg* 1971; 50: 656.
28. Conney A H — Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol Rev* 1967; 19: 317.
29. Stier A — Trifluoroacetic acid as a metabolite of halothane. *Biochem Pharmacol* 1964; 13: 1544.
30. Blake D A, Barry J Q, Cascorbi H F — Qualitative analysis of halothane metabolites in man. *Anesthesiology* 1972; 36: 152-154.
31. Airaksinen M M, Tammisto T — Toxic actions of the metabolites of halothane: LD<sub>50</sub> and some metabolic effects of trifluoroethanol and trifluoroacetic acid in mice and guineapigs. *Ann Med Int Fen* 1968; 46: 242-248.
32. Stier A, Alter H, Hessler O et al. — Urinary excretion of bromide in halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1964; 43: 723-728.
33. Redher K, Forbes J, Alter H et al. — Halothane biotransformation in man: a quantitative study. *Anesthesiology* 1967; 28: 711-715.
34. Atallah M M, Geddes I C — Metabolism of halothane during and after anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1973; 45: 464-469.
35. Johnstone R E, Kennell E M, Behar M G et al. — Increased serum bromide concentration after halothane anaesthesia in man. *Anesthesiology* 1975; 42: 598-601.
36. Tinker J H, Gandolfi A J, Van Dyke R A — Elevation of plasma bromide levels in patients following halothane anesthesia: time correlation with total halothane dosage. *Anesthesiology* 1976; 44: 194-196.
37. Young S R, Stoelting R K, Peterson C et al. — Anesthetic biotransformation and renal function in obese patients during and after methoxyflurane or halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1975; 42: 451-457.
38. Mazze R I, Cousins M J, Barr G A — Renal effects and metabolism of isoflurane in man. *Anesthesiology* 1974; 40: 536-542.
39. Shingu K, Eger II E I, Johnson B H — Hypoxia may be more important than reductive metabolism in halothane — induced hepatic injury. *Anesth Analg* 1982; 61: 824-27.
40. Widger D A, Gandolfi A J, Van Dyke R A — Hypoxia and halothane metabolism *in vivo*. Release of inorganic fluoride and halothane metabolite binding to cellular constituents. *Anesthesiology* 1976; 44: 192-201.
41. Rao G S — A study of the mechanism of halothane induced liver necrosis. Role of covalent binding of halothane metabolites to liver proteins in the rat. *J Med Chem* 1977; 20: 262-265.
42. Sharp J H, Trudell J R, Cohen E N — Volatile metabolites and decomposition products of halothane in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 2-8.
43. Cousins M J, Sharp J H, Gourlay C K et al. — Hepatotoxicity and halothane metabolism in an animal model with application for human toxicity. *Anaesth Int Care* 1979; 7: 9-24.
44. Mukai S, Morio M, Fujii K et al. — Volatile metabolites of halothane in the rabbit. *Anesthesiology* 1977; 47: 248-251.
45. McLain G E, Sipes I G, Brown B R — An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiology* 1979; 51: 321-326.
46. Brown B R, Sipes I G, Jee R et al. — Characterisation of hypoxic model for halothane hepatotoxicity. *Anesthesiology* 1979; 51: S239.
47. Harper M H, Johnson B H, Collins B A et al. — Hepatic injury following halothane, enflurane and isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1980; 53: S242.
48. Trowell J, Peto R, Smith A C — Controlled trial of repeated halothane anesthetics in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radium. *Lancet* 1975; 1: 821-823.
49. Wright R, Chisholm M, Lloyd B et al. — Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple exposures to halothane. *Lancet* 1975; 1: 817-820.
50. Fee J P H, Black G W, Dundee J W et al. — A prospective study of liver enzyme and other changes following repeat administration of halothane and enflurane. *Br J Anaesth* 1979; 51: 1133-1140.
51. Dundee J W, McIlroy P D A, Fee J P H et al. — Prospective study of liver function following repeat halothane and enflurane. *Journal of the Royal Soc Med* 1981; 74: 286-291.
52. Moulton P J A, Sherlock S — Halothane-related hepatitis. A clinical study of twenty-six cases. *Quart J Med* 1975; 173: 99-114.
53. Walton B, Simpson B R, Strunin L et al. — Unexplained hepatitis following halothane. *Br Med J* 1976; 1: 1171-1176.
54. Stevens W C, Eger E I, White A E et al. — Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethyl ether at subanesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology* 1975; 42: 408-419.
55. White A E, Stevens W C, Eger E I et al. — Enflurane and methoxyflurane metabolism at anesthetic and at subanesthetic concentrations. *Anesth Analg* 1979; 58: 221-224.
56. Cahalan M K, Brynte M D, Johnson H et al. — Relationship of concentrations of halothane and enflurane to their metabolism and elimination in man. *Anesthesiology* 1981; 54: 3-8.
57. Bentley J B, Vaughan R W, Gandolph A J et al. — Halothane biotransformation in obese and nonobese patients. *Anesthesiology* 1982; 54: 94-97.
58. McIlroy P D A, Fee J P H, Dundee J W et al. — Methodology of a prospective study of changes in liver enzyme concentrations following repeat anaesthetics. *Br J Anaesth* 1979; 51: 1.125.

59. Johnston S B, Fee J P H, Black G W et al. — Liver function following repeated anaesthesia method of study and interim results. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 71: 12.
60. Cascorbi H F — Factors causing differences in halothane biotransformation. *Int Anesth Clin* 1974; 12: 63-71.
61. Wood M, O'Malley K, Stevenson I H — Drug metabolizing ability in operating theatre personnel. *Br J Anaesth* 1974; 40: 726-728.
62. Harman A W, Russell W J, Frewin D B et al. — Altered drug metabolism in anaesthetists exposed to volatile anaesthetic agents. *Anaesth Int Care* 1978; 6: 210-214.
63. Duvaldestin P, Mazze R I, Nivoche Y et al. — Occupational exposure to halothane results in enzyme induction in anaesthetists. *Anesthesiology* 1981; 54: 57-60.
64. Vessel E S, Passonanti G T, Greene F E — Genetic control of drug levels and of the induction of drug-metabolising enzymes, in man; individual variability in the extent of allopurinol and nortryptiline inhibition of drug metabolism. *Ann New York Ac Sci* 1971; 179: 752-773.
65. Cascorbi H F, Vessel E S, Blake D A et al. — Genetic and environmental influence on halothane metabolism in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 50-55.
66. Allen P J, Downing J W — A prospective study of hepatocellular function after repeated exposures to halothane or enflurane in women undergoing radium therapy for cervical cancer. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1035-1039.
67. Moreno C M, Valderrama A F, Munos M M et al. — Repercusión hepática del halothano em anestesia pediátrica de repetición. *Rev Esp Anest Rean* 1982; 29: 150-153.
68. Wood M, Berman M L, Harbison R D et al. — Halothane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats. *Anesthesiology* 1980; 52: 470-476.
69. Berman M L, Kuhnert L, Phythyon J M et al. — Isoflurane and enflurane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats. *Anesthesiology* 1983; 58: 1-5.
70. Baden J M, Kundomal Y R, Luttrupp M E et al. — Effects of volatile anesthetics or fentanyl on hepatic function in cirrhotic rats. *Anesth Analg* 1985; 64: 1183-83.
71. Mazze M, Smith C M, Baden J M — Halothane anesthesia does not exacerbate hepatic dysfunction in cirrhotic rats. *Anesthesiology* 1985; 62: 1-15.
72. Plummer J L, Becketh A L J, Bastion F N et al. — Free radicals formation in vivo and hepatotoxicity due to anesthesia with halothane. *Anesthesiology* 1982; 57: 160-166.
73. Shingu K, Eger I I E I, Johnson B H et al. — Hepatic injury by anesthetic agent in rats. *Anesth Analg* 1983; 62: 140-145.
74. Lind R C, Gandolfi J, Sipes G et al. — Comparison of the requirements for hepatic injury with halothane and enflurane in rats. *Anesth Analg* 1985; 64: 1955-1963.
75. Lind R C, Gandolfi A J, Sipes I G et al. — The involvement of endotoxin in halothane-associated liver injury. *Anesthesiology* 1984; 61: 544-550.
76. Maiorino R M, Sipes I G, Gandolfi A J et al. — Factors affecting the formation of chlorotrifluoroethane and chlorodifluoroethylene from halothane. *Anesthesiology* 1981; 54: 383-389.
77. Kundomal Y R, Baden J M — Mutagenicity of inhaled anesthetics in *Drosophila melanogaster*. *Anesthesiology* 1985; 62: 305-309.
78. Hinkley R E, Wright B — Comparative effects of halothane, enflurane and methoxyflurane on the incidence of abnormal development using sea urchin gametes as an in vitro model system. *Anesth Analg* 1985; 64: 1005-9.
79. Brown B R — In: controversy in anesthesiology (Eckenhoff J E — ed.), London, Saunders, 1979; 31-37.
80. Maiorino R M, Sipes I G, Gandolfi A J et al. — Quantitative analysis of volatile halothane metabolites in biological tissues by gas chromatography. *J Chromatogr.* 1979; 164: 63.
81. Dykes M H M, Gilbert J P, McPeck B — Halothane in the United States. *Br J Anaesth* 1972; 44: 925-934.
82. Reed W D, Williams R — Halothane hepatitis as seen by the physician. *Br J Anaesth* 1972; 44: 935-945.
83. Benumof J L, Bookstein J J, Saidman L et al. — Diminished hepatic arterial flow during halothane administration. *Anesthesiology* 1976; 45: 545-551.
84. Brown B R — Molecular toxicity of inhalation anesthetics. *ASA Refr Courses Anesthesiol* 1977; vol. 5, 1-12.
85. Brown B R, Sipes I G, Sagalyn A M — Mechanisms of acute hepatic toxicity: chloroform, halothane and glutathione. *Anesthesiology* 1974; 41: 554-561.
86. Cohen E N, Brown B W, Bruce D L et al. — Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an Ad Hoc Committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personnel. American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology* 1974; 41: 321-340.
87. Cascorbi H F — Toxicity of anesthetics. *ASA Refr Courses Anesthesiol* 1975; 3: 63-72.
88. Crandell W, Pappas S G, MacDonald A — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1966; 27: 591-607.
89. Committee on Anesthesia, NAS-NRC — Statement regarding the role of methoxyflurane in the production of renal dysfunction. *Anesthesiology* 1971; 34: 505-509.
90. Mazze R I, Trudell J R, Cousins M J — Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man. *Anesthesiology* 1971; 35: 247.
91. Frascino J A, Vanamee P, Rosen P P — Renal oxalosis and azotemia after methoxyflurane anesthesia. *New Engl J Med* 1970; 283: 676-679.
92. Wilson J, Marshall R W, Hodgkinson A — Excretion of methoxyflurane metabolites. *Br Med J* 1972; 2: 594.
93. Mazze R I — Nephrotoxicity of fluorinated anesthetics; in ed. R.I. Mazze, *Clinics in anaesthesiology: inhalation anaesthesiology*, London: W. B. Saunders Co., 1983; 15: 469.
94. Cousins M J, Mazze R I — Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA*, 1973; 225: 1611.
95. Berman M L, Lowe H J — Uptake and elimination of methoxyflurane as influenced by enzyme induction in rat. *Anesthesiology* 1973; 38: 352.
96. Creasser C, Stoelting R K — Serum inorganic fluoride concentrations during and after halothane, fluoroxene and methoxyflurane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1973; 39: 537-542.
97. Dobdkin A B, Levy A A — Blood serum fluoride levels with methoxyflurane anesthesia. *Can Anesth Soc J* 1973; 20: 81.
98. Fry B W, Taves D R, Nevin R G — Fluorometabolites of methoxyflurane. Serum concentrations and renal clearance. *Anesthesiology* 1973; 38: 38-44.

99. Yoshimura J, Holaday D A, Fiserova-Bergerova V – Metabolism of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 1976; 44: 372-379.
100. Cohen E N, Van Dyke R A – Metabolism of the volatile anesthetics: implications of toxicity. Menlo Park, California, Addison Wesley 1977; 150.
101. Cousins M J, Mazze R I, Barr G A et al. – A comparison of the renal effects of isoflurane and methoxyflurane in Fischer 344 rats. *Anesthesiology* 1973; 38: 557-563.
102. Mazze R I, Cousins M J, Kozek J C – Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats: a biochemical and pathologic correlation. *Anesthesiology* 1972; 36: 571-587.
103. Cousins M J, Mazze R I, Kozek J C et al. – The etiology of methoxyflurane nephrotoxicity. *J Pharm Exp Ther* 1974; 141: 141-148.
104. Berman M L, Lowe H J, Bochantin J et al. – Uptake and elimination of methoxyflurane as influenced by enzyme induction in the rat. *Anesthesiology* 1973; 38: 352-357.
105. Hollenberg N K, McDonald F D, Cotran R et al. – Irreversible acute oliguric renal failure: a complication of methoxyflurane anesthesia. *New Engl J Med* 1972; 286: 877-879.
106. Barr G A, Mazze R I, Cousins M J et al. – An animal model for combined methoxyflurane and gentamicin nephrotoxicity. *Br J Anaesth* 1973; 45: 306-312.
107. Joshi P H, Conn H O – The syndrome of methoxyflurane-associated hepatitis. *Ann Int Med* 1974; 80: 395-401.
108. Rubinger D, Davidson J T, Melmed R N – Hepatitis following the use of methoxyflurane in obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1975; 43: 593-595.
109. Burke T R, Branchflower R V, Lees D E et al. – Mechanism of defluorination of enflurane; identification of an organic metabolite in rat and man. *Drug Metab Disp* 1981; 9: 19.
110. Mazze R I, Calverley R K, Smith N J – Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1977; 46: 265.
111. Mazze R I, Sievenpipier T S, Stevenson J – Renal effects of enflurane and halothane in patients with abnormal renal function. *Anesthesiology* 1984; 60: 161.
112. Halsey M J, Sawyer D C, Eger E I et al. – Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, ethrane and forane in miniature swine. *Anesthesiology* 1971; 35: 43-47.
113. Barr G A, Cousins M J, Mazze R I et al. – A comparison of the renal effects and metabolism of enflurane and methoxyflurane in Fischer-344 rats. *J Pharm Exp Therap* 1974; 188: 257-264.
114. Hitt B A, Mazze R I, Stevens W C et al. – Species, strain, sex and individuals differences in enflurane metabolism. *Br J Anaesth* 1975; 47: 1157-1161.
115. Cousins M J, Greenstein L R, Hitt B A et al. – Metabolism and renal effects on enflurane in man. *Anesthesiology* 1976; 44: 44-53.
116. Corall I M, Knights K, Strunin L – Enflurane anaesthesia in man. Metabolism and effects on biochemical and haematological variables. *Br J Anaesth* 1977; 49: 881-885.
117. Lowry C J, Sharp J H, Schumacher J E et al. – A dose-response study in man of the metabolism of enflurane used as a supplement. *Anaesth Int Care* 1977; 5: 198-206.
118. Sakai T, Takaori M – Biodegradation of halothane, enflurane and methoxyflurane. *Br J Anaesth* 1978; 50: 785-792.
119. Cousins M J, Mazze R I – Methoxyflurane nephrotoxicity – a study of dose response in man. *JAMA* 1973; 225: 1611.
120. Mazze R I, Calverley R K, Smith N T – Inorganic fluoride nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1977; 46: 265-271.
121. Jarnberg P O, Ekstrand J, Irestedt L – Renal fluoride excretion and plasma fluoride levels during and after enflurane anesthesia are dependent on urinary pH. *Anesthesiology* 1981; 54: 48-52.
122. Mazze R I, Hitt B A – Effects of phenobarbital and 3-methylcholanthrene on anesthetic defluorination. *Drug Metab Disp* 1978; 6: 980.
123. Dooley J R, Mazze R I, Rice S A et al. – Is enflurane defluorination inducible in man? *Anesthesiology* 1979; 50: 213.
124. Cousins M J, Greenstein L R, Hitt B A et al. – Metabolism and renal effects of enflurane in man. *Anesthesiology* 1976; 44: 320.
125. Mazze R I, Woodruff R E, Heerd M E – Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology* 1982; 57: 5.
126. Rice S A, Talcott R E – Effects of isoniazid treatment on selected hepatic mixed function oxidases. *Drug Metab Disp* 1979; 7: 260.
127. Rice S A, Sbordone L, Mazze R I – Metabolism by rat hepatic microsomes of fluorinated ether anesthetics following isoniazid administration. *Anesthesiology* 1980; 53: 489.
128. Carter R, Heerd M, Acchiardo S – Fluoride kinetics after enflurane in healthy and anephric patients and in patients with poor renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 565.
129. Eichhorn J H, Hedley-White J, Steinman T L et al. – Renal failure following enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1976; 45: 557-560.
130. Watzek C, Furnschli E, Mauritz W et al. – Enflurane and inorganic fluoride blood levels in anephric patients. *Excerpta Medica, Hamburg*, 1980; 76-84.
131. Johnson W F, Taves D R – Exposure to excessive fluoride during hemodialysis. *Kidney Int* 1974; 5: 451.
132. Goldman E, Goldman M S C, Aldrete J A et al. – Renal function after enflurane anaesthesia for kidney transplantation. *Excerpta Medica, Hamburg*, 1980; 85-91.
133. Linde H W, Lamb V E, Quimby C W et al. – The search for better anesthetic agents; clinical investigation of Ethrane. *Anesthesiology* 1970; 32: 555-559.
134. Eger E I, Calverley R K, Smith N T – Changes in blood chemistries following prolonged enflurane anaesthesia. *Anesth Analg (Current Researches)* 1976; 55: 547-549.
135. Bentley J B, Vaughan R W, Miller M S et al. – Serum inorganic fluoride levels in obese patients during and after enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1979; 58: 409-412.
136. Ona F V, Patanella H, Ayub A – Hepatitis associated with enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1980; 59: 146-149.
137. Vacanti C J, Lynch T G – Hepatitis following enflurane. *Anesth Analg* 1980; 59: 890.
138. Danilewitz M D, Braude B M, Block H M et al. – Acute hepatitis following enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1980; 52: 1151-1153.
139. Green C G, Monk S J, Knight J F et al. – Chronic exposure of rats to enflurane 200 ppm: no evidence of toxicity or teratogenicity. *Br J Anaesth* 1982; 54: 1097-1104.
140. Kristianson B, Magno R, Wickstrom I – Anesthesia for cesarian section – VI – Late effects of the infant of enflurane anesthesia for cesarean section. *Acta Anesthesiol Scand* 1980; 24: 187-189.



BIOTRANSFORMAÇÃO RELACIONADA À TOXICIDADE DE ANESTÉSICOS

141. Prys-Roberts C – Isoflurane. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1243-1245.
142. Corbett T H – Cancer and congenital anomalies associated with anesthetics. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 271: 58-66.
143. Eger II E I, White A E, Brown C L et al. – A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane and nitrous oxide in mice. *Anesth Analg* 1978; 57: 678-694.
144. Hitt B A, Mazze R I, Cousins M J et al. – Metabolism of isoflurane in Fischer 344 rats and man. *Anesthesiology* 1974; 40: 62-67.
145. Rice S A, Dooley J R, Mazze R I – Metabolism by rat hepatic microsomes of fluorinated ether anesthetics following ethanol consumption. *Anesthesiology* 1983; 58: 237.
146. Cohen E N, Belville J W, Brown B W – Anesthesia, pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists. *Anesthesiology* 1971; 35: 343-347.
147. Knill-Jones R P, Rodrigues L V, Moir D D et al. – Anaesthetic practice and pregnancy. Controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1972; 1: 1336-1338.
148. Rosenberg P, Kirves A – Miscarriages among operating theatre staff. *Acta Anaesthesiol Scand (Suppl)* 1973; 53: 37-42.
149. Axelsson G, Rylander R – Exposure to anesthetic gases and spontaneous abortion: response bias in a postal questionnaire study. *Int J Epidemiol* 1982; 11: 250-256.
150. Spence A A, Knill-Jones R P – Is there a health hazard in anaesthetic practice? *Br J Anaesth* 1978; 50: 713-719.
151. Buring J E, Hennekens C H, Mayrent S L et al. – Health experiences of operating room personnel. *Anesthesiology* 1985; 62: 325-330.
152. Mazze R I – Fertility, reproduction and postnatal survival in mice chronically exposed to isoflurane. *Anesthesiology* 1985; 63: 663-667.
153. Van Dyke R – Enflurane, isoflurane and methoxyflurane metabolism in rat hepatic microsomes from ethanol-treated animals. *Anesthesiology* 1983; 58: 221-224.
154. Eger II E I – Isoflurane: a review. *Anesthesiology* 1981; 55: 559-576.
155. Berman M L, Kurhnert L, Phythyon J M et al. – Isoflurane and enflurane-induced hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats. *Anesthesiology* 1983; 58: 1-5.
156. Shinku K, Eger II E I, Johnson B H – Hypoxia per se can produce hepatic damage without death in rats. *Anesth Analg* 1982; 61: 820-823.
157. Fassoulaki A et al. – Brief periods of hypoxia can produce hepatic injury in rats. *Anesth Analg* 1984; 63: 885-887.
158. Zumbiel M A, Fiserova-Bergerova, Malinin T I et al. – Glutathione depletion following inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 1978; 49: 102-108.
159. Byles P H, Dobkin A B, Jones D B – Forane (Compound 469: 3). Comparative effects of prolonged anaesthesia on mature beagle dogs and young rhesus monkeys. *Can Anaesth Soc J* 1971; 18: 397-407.
160. Stevens W C, Eger II E I, White A et al. – Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethyl ether at subanesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology* 1975; 42: 408-419.
161. Symposium on isoflurane. In *Anaesthesia – Safety for all* (Eds. Q J Gomes, L M Egay e M F de La Cruz-Odi), Amsterdam, Elsevier Sci e Publ B V 1984; 519-566.
162. Nocite J R – Anestesia inalatória: reflexões e perspectivas. Editorial. *Rev Bras Anest* 1985; 35: 6: 425-426.

### EFEITO DE UM NOVO BETA-BLOQUEADOR (ESMOLOL) SOBRE RESPOSTAS HEMODINÂMICAS DURANTE ANESTESIA

O esmolol é um bloqueador beta-adrenérgico cardiosseletivo de ação ultracurta, com meia-vida de eliminação igual a 9min. Foram avaliados os efeitos do esmolol sobre parâmetros hemodinâmicos durante a estimulação nociceptiva associada à cirurgia de bypass aortocoronariano em 30 pacientes divididos em três grupos. No primeiro, 10 pacientes tiveram interrompida sua dose matinal de antagonista de cálcio (exceto nifedipina) e receberam infusão de esmolol antes da indução anestésica e durante a cirurgia até a dissecação do mediastino. No segundo, outros 10 pacientes tiveram interrompida sua dose matinal de antagonista de cálcio (exceto nifedipina) e receberam infusão de placebo no mesmo período. No terceiro, outros 10 pacientes receberam sua medicação usual na manhã da cirurgia e não receberam nem esmolol nem placebo. A técnica anestésica constou de macrodoses de fentanil e relaxamento com pancurônio, em todos os casos. Os pacientes que receberam esmolol não apresentaram alterações de FC durante todo o estudo. Em contraste, ocorreram aumentos significativos de FC durante indução, intubação e estimulação cirúrgica nos pacientes dos outros dois grupos. Os pacientes que receberam esmolol apresentaram elevação significativa mas transitória da POCP (pressão de oclusão do capilar pulmonar) após a intubação, sem necessidade de terapêutica. Isto não ocorreu nos pacientes dos outros dois grupos. Os autores concluem que o esmolol é eficaz na atenuação das respostas hemodinâmicas potencialmente perigosas a estímulos nociceptivos durante anestesia com fentanil/pancurônio.

*Newsome L R, Roth J V, Hug C C Jr., Nagle D – Esmolol attenuates hemodynamic responses during fentanyl-pancuronium anesthesia for aortocoronary bypass surgery. Anesth Analg, 1986; 65: 451-456.*

**COMENTÁRIOS.** Graças à sua ação ultracurta, este bloqueador beta-adrenérgico é promissor para uso em anestesia, especialmente na fase de intubação traqueal para minimizar os efeitos cardiovasculares excitatórios desta manobra. Passada a fase de estimulação simpática, não haveria o risco de interação do bloqueador beta-adrenérgico com anestésicos inalatórios potentes, uma vez que suas concentrações plasmáticas decrescem rapidamente (Nocite J R).