

1377
**ALTERAÇÕES NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE
ÁCIDO ÚRICO APÓS ANESTESIAS COM
METOXIFLUORANO, HALOTANO E ENFLUORANO (*)**

DR. RUBENS LISANDRO NICOLETTI, E.A. ()**

DR. PASCHOAL JOSÉ IMPERATRIZ, E.A. (*)**

DRA. SANDRA REGINA KATEB PEREIRA DA SILVA (*)**

DRA. MARLENE PAULINO DOS REIS DE OLIVEIRA, E.A. (**)**

DRA. ANITA LEOCÁDIA DE MATTOS FERRAZ, E.A. (***)**

API866
Foram medidas as concentrações de ácido úrico plasmático em 3 grupos cada um com 5 pacientes, submetidos a anestesia de média duração (2 horas no mínimo) com três agentes anestésicos: metoxifluorano, halotano e enflurano. As medidas realizadas imediatamente antes e 24 horas após a anestesia evidenciaram um aumento significativo apenas após anestésias com metoxifluorano. As técnicas de anestesia foram semelhantes. Após indução venosa com tiobarbiturato e curarização procedeu-se à administração do anestésico. A ventilação foi mantida com Respirador de Takaoka.

Assim como o éter os agentes anestésicos halogenados foram inicialmente considerados como inertes e conseqüentemente não sofrendo biotransformação no organismo. A idéia da estabilidade dos agentes anestésicos voláteis se deve a Haggard (6) que após a administração de éter observou que a maior parte era encontrada no ar expirado.

(*) Trabalho realizado pelo Serviço de Anestesia do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto — U.S.P. e Hospital São Lucas.

(**) Professor Adjunto Livre Docente de Anestesia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Anestesiologista do Hospital São Lucas.

(***) Aluno de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — U.S.P.

(****) Professora Assistente Doutor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — U.S.P.

(*****) Professora Assistente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — U.S.P.

A nefrotoxicidade do metoxifluorano resultante de sua biotransformação foi inicialmente relatada por Paddock e col., (17). Em 1964, Stier e col., mostraram as primeiras evidências de biotransformação do halotano. Em 1965 Van Dyke e Chenoweth estudaram o metabolismo dos anestésicos voláteis com o emprego de isótopos radioativos mostrando claramente a sua biotransformação.

O fígado é o local principal dos mecanismos de biotransformação mas eles podem também ser realizados acessoriamente em outros órgãos como os rins, pulmões e cérebro. A degradação dos agentes anestésicos voláteis produz metabólitos não voláteis que são finalmente excretados pelos rins, podendo então determinar nesse órgão alguma ação tóxica.

Na Síndrome Renal de Alto Débito (5,12), observada após anestesia com o metoxifluorano é relacionada a ação tóxica dos metabólitos resultantes da biodegradação do metoxifluorano sobre os túbulos renais.

A finalidade do trabalho é a de verificar as modificações ocorridas na concentração do ácido úrico plasmático nas anestésias utilizadas de rotina em nosso serviço com a utilização de metoxifluorano, halotano e enflurano.

MATERIAL E MÉTODO

Foram submetidos a anestesia com metoxifluorano, halotano e enflurano, 15 pacientes adultos divididos em três grupos de cinco. Os pacientes não apresentavam outra patologia além da que os levaram à cirurgia.

Como medicação pré-anestésica receberam meperidina na dose de 100 mg, 60 minutos antes do início da anestesia por via intramuscular.

A indução da anestesia foi obtida com tiobarbiturato e o relaxante muscular utilizado foi o pavulon. Sempre que necessário no decorrer da anestesia foram administradas doses fracionadas de tiobarbiturato ou de pavulon.

A respiração foi controlada com o respirador de Takaoka e os anestésicos vaporizados no vaporizador universal de Takaoka. O fluxo de O₂ administrado a todos os pacientes foi de 12 litros por minuto.

Todos os pacientes foram hidratados com solução glicosada na quantidade de cerca de 10 ml/kg de peso corpóreo por hora.

A descurarização foi obtida com 2 mg de prostigmina precedida de 1 mg de atropina.

Os pacientes não receberam no período pré-operatório antibiótico que pudesse influenciar com a função renal.

Para a medida do ácido úrico foram colhidas duas amostras de sangue, uma antes do início da anestesia, e outra 24 horas após. A dosagem do ácido úrico foi feita pelo método de Garaway.

A análise estatística foi feita pelo teste "t" de Student (21).

RESULTADOS

No decorrer das anestésias e durante as primeiras 24 horas não foram observadas variações significativas dos valores da pressão arterial e da frequência de pulso.

Todos os pacientes após o término da anestesia apresentaram ventilação pulmonar adequada e bons reflexos de defesa.

A duração das anestésias com o metoxifluorano variou de 154 a 270 minutos e o gasto de anestésico total de 20 a 38 ml.

A duração das anestésias com o halotano variou de 130 a 185 minutos e o gasto de anestésico total foi de 40 a 50 ml.

A duração das anestésias com enflurano variou de 130 a 240 minutos e o gasto de anestésico total foi de 50 a 70 ml.

Os valores do ácido úrico inicial e após 24 horas estão nas tabelas I, II e III.

TABELA I

VALORES DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ACIDO ÚRICO (mg%) ANTES DO INICIO DA ANESTESIA E APÓS 24 HORAS RELACIONADO COM O TEMPO DE DURAÇÃO DA ANESTESIA (min) E O GASTO TOTAL DE ANESTÉSICO (ml)

METOXIFLUORANO			
Acido Úrico mg%		Tempo de cirurgia min	Gasto total de anestésico ml
Inicial (X ₁)	Após 24 hs (X ₂)		
4,5	5,4	270	38
4,1	4,7	150	20
4,6	5,3	145	25
3,8	4,3	150	25
4,0	4,5	120	20

TABELA II

VALORES DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ÁCIDO ÚRICO (mg%) ANTES DO INÍCIO DA ANESTESIA E APÓS 24 HORAS RELACIONADO COM O TEMPO DE DURAÇÃO DA ANESTESIA (min) E O GASTO TOTAL DE ANESTÉSICO (ml)

HALOTANO			
Ácido Úrico mg%		Tempo de cirurgia min	Gasto total de anestésico ml
Inicial (X ₁)	Após 24 hs (X ₂)		
4,5	4,4	130	45
5,5	5,8	185	50
4,2	4,6	150	40
3,8	4,0	155	45
4,2	4,6	135	40

TABELA III

VALORES DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ÁCIDO ÚRICO (mg%) ANTES DO INÍCIO DA ANESTESIA E APÓS 24 HORAS RELACIONADO COM O TEMPO DE DURAÇÃO DA ANESTESIA (min) E O GASTO TOTAL DE ANESTÉSICO (ml)

ENFLURANO			
Ácido Úrico mg%		Tempo de cirurgia min	Gasto total de anestésico ml
Inicial (X ₁)	Após 24 hs (X ₂)		
4,3	4,5	130	60
5,1	5,3	160	85
4,0	4,2	150	50
4,4	4,6	240	120
4,2	4,4	130	70

A análise estatística revelou aumento significativo do ácido úrico quando se comparou os resultados antes da anestesia com os de 24 horas, usando o metoxiflurano (Tab. IV).

As anestésias com halotano e enflurano não apresentaram variações significativas.

TABELA IV

RESULTADOS DOS TESTES DE SIGNIFICANCIA ENTRE POPULAÇÕES CORRELATAS (t PAREADO) DOS VALORES DE ACIDO ÚRICO. VALOR DO t DE STUDENT CRITICO $t_c = 2,78$ PARA $= 5\%$ E QUATRO GRAUS DE LIBERDADE

	Metoxifluorano	Halotano	Enflurano
$X_1 \times X_2$	— 8,55	não significante	não significante

DISCUSSÃO

Hoje em dia sabe-se que os agentes anestésicos halogenados administrados por inalação, são em parte eliminados pelos próprios pulmões e em parte sofrem no organismo um processo de biotransformação. Como os produtos finais dessa biotransformação são eliminados por via renal, podem determinar nesse órgão ação tóxica.

No que concerne a ação dos anestésicos sobre a função renal deve ser lembrado que ela pode ser alterada quer por uma ação indireta do agente anestésico, através da sua ação sobre o sistema cardiovascular, sistema simpático, endócrino assim como pela ação direta dos produtos de biotransformação do agente anestésico sobre o rim.

Nesse mecanismo tem muito importância o tempo de cirurgia e conseqüentemente a quantidade total do agente anestésico recebido pelo paciente.

Como o rim pesa cerca de 0,4% do peso corpóreo e recebe cerca de 25% do débito cardíaco as substâncias tóxicas, mesmo aquelas que passam pela circulação de maneira transitória, podem atingi-lo com muita facilidade.

Os produtos finais da biotransformação do metoxifluorano que potencialmente tem ação tóxica sobre o rim são o ácido oxálico (4) e principalmente os fluoretos. É provável que a ação tóxica seja devido a ação do íon flúor, produto do metabolismo da droga, sobre o túbulo renal distal tornando-o insensível a ação do hormônio anti-diurético (11,25).

A produção de fluoretos no organismo e conseqüentemente o aumento da sua concentração sanguínea vai depender da quantidade total do agente anestésico inalado pelo paciente (13). Assim sendo a nefrotoxicidade do metoxifluorano dependeria fundamentalmente da quantidade da droga que sofre degradação metabólica com a conseqüente produção de fluoretos. O metabolismo do metoxifluorano e a excreção dos produtos de biotransformação inicia-se

imediatamente após o início da anestesia e continua por cerca de duas semanas (5,8).

Após esse tempo os depósitos contendo a droga intacta se aproxima da depleção. Estima-se que cerca de 33% do metoxiflucrano inalado é metabolizado e os fluoretos começam a aparecer na urina após 3 horas atingindo a sua excreção máxima após 24-48 horas (2).

Durante os últimos anos surgiram vários trabalhos relatando o aparecimento de transtornos renais após a anestesia com metoxifluorano. Nesse sentido os primeiros trabalhos foram os de Paddok e col., (5,17,18); Grandel e col., e Pezzi. Em 1966, Grandel e col., (6) e Mazze em 1971, (14) relatam que a anestesia pelo metoxifluorano pode determinar o aparecimento no período pós-operatório de um tipo de insuficiência renal que denominaram de Síndrome Renal de Alto Débito. A síndrome é caracterizada por: Alto débito urinário, níveis sanguíneos elevados de sódio, creatinina, ácido úrico e uréia e hiperosmolaridade e baixa osmolaridade urinária.

O rim do paciente é incapaz de concentrar urina mesmo estando o organismo desidratado. Após uma anestesia com esse agente anestésico ela pode não surgir, surgir e permanecer por 10 a 20 dias ou mesmo durar até um ano (5).

A síndrome de Alto Débito foi inicialmente descrita em pacientes que receberam altas concentrações de metoxifluorano por períodos prolongados, fazendo com que obviamente a dose total do agente anestésico administrado fosse grande. A relação entre a administração de grandes doses de metoxifluorano e disfunção renal foi salientada por Grandel e col., (5); Lapoint e col., (10) e Merkle e col., (15). Em 1973, Robertson e col., (14) utilizando concentrações menores por períodos relativamente curtos, conseqüentemente com dose total pequena, estudando a função renal de seus pacientes, não detectaram o aparecimento da Síndrome Renal de Alto Débito. Esse fato também não foi observado por outros autores (16,20). Deve ser salientado, entretanto, que Desmond (2), mesmo utilizando concentrações baixas de metoxifluorano em cirurgias de curta duração detectaram alterações renais pós-operatórias. As anestésias com halotano não são sabidamente seguidas de alterações da função renal e Eugenio e col., (3); não observaram alterações da função renal em pacientes anestesiados com enflurano.

Em nossos pacientes onde utilizando-se doses analgésicas de metoxifluorano, halotano e enflurano encontramos após 24 horas um aumento significativo da concentração plasmática do ácido úrico, somente nos pacientes anestesia-

dos com metoxifluorano. Não houve aumento significativo do ácido úrico plasmático após as anestésias com halotano e enflurano. Observamos assim, com a dose de agente anestésico utilizado e com a técnica empregada, aumento significativo do ácido úrico plasmático após 24 horas do término da anestesia unicamente nos pacientes anestesiados com metoxifluorano. Esse fato nos faz supor que mesmo em doses analgésicas pode existir ação dos produtos resultantes da biotransformação do metoxifluorano sobre os túbulos renais. No que concerne ao ácido úrico podemos lembrar que ele é filtrado livremente pelos glomérulos e cerca de 98% é absorvido pelos túbulos proximais. Os túbulos distais secretam o ácido úrico numa porcentagem de 80% (23). Dessa forma a idéia que se tem é que mesmo em doses analgésicas há interferência com a secreção desses elementos pelos túbulos distais determinando conseqüentemente a sua elevação plasmática. Fato semelhante foi observado por Robertson (19); Mazze e col., (12); Hamilton e col., (7). Por esses achados pode-se concluir que a concentração plasmática do ácido úrico é um teste sensível para se aquilatar a disfunção renal associada a anestesia com metoxifluorano.

Muitas drogas utilizadas na rotina terapêutica como os antibióticos (tetraciclina, gentamicina) por terem ação nefrotóxica (9,14), devem ser evitadas durante e no pós-operatório imediato de pacientes anestesiados com metoxifluorano.

Admitimos também que os pacientes que já tenham uma concentração plasmática alta de ácido úrico, como os pacientes com gota, a anestesia com metoxifluorano deve ser evitada.

O fato de ter sido observado em alguns de nossos pacientes aumento ligeiro, mas não significativo, da concentração do ácido úrico com a anestesia com halotano e enflurano pode estar relacionado aos vários fatores que alteram a concentração sanguínea desse elemento como a infusão glicosada (22) e o nível circulante de catecolaminas (1).

SUMMARY

CHANGES IN PLASMATIC URIC ACID CONCENTRATION AFTER ANESTHESIA WITH METHOXUFLURANE, HALOTRANE + ENFLURANE

Fifteen patients, five with each anesthetic were compared. Blood collected before and 24 hours after surgery showed significant increase in plasmatic uric acid concentration only after methoxyflurane anesthesia.

Technique of anesthesia were similar. Intravenous induction and intubation was followed by mechanical respiration in a non rebreathing system. Amounts of anesthetic vaporized are given. The anesthesia time took at least 2 hours and up to 4 hours.

REFERÊNCIAS

1. Cannon P J, Stason W B, Demartini F E, Sommers M D, Laragh J H — Hyperuricaemia in primary and renal hypertension. *New Engl J Med* 275:457, 1966.
2. Desmond J W — Methoxyflurane nephrotoxicity — *Canad Anaesth Soc J* 21:294, 1974.
3. Eugênio A G B, Pereira F A, Pinheiro M R S, Pavini N J P — Enflurano e função renal. *Rev Bras Anest* 24:270, 1974.
4. Francisco J A, Vanamee P, Rosen P P — Renal oxalosis and azotemia after methoxyflurane anesthesia. *New Engl J Med* 283:676, 1970.
5. Grandell W B, Pappas S G, MacDonald A — Nephrotocity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 27:91, 1966.
6. Haggard H W — Absorption, distribution and elimination of ethyl ether. *J Biol Chem* 59:757, 1974.
7. Hamilton W F D, Robertson G S — Changes in serum uric acid related to the dose of methoxyflurane. *Brit J Anaesth* 46:54, 1974.
8. Holaday D A, Rudofsky S, Theuhatt P S — The metabolic degradation of methoxyflurane in man. *Anesthesiology*, 33:597, 1970.
9. Kuzucu E Y — Methoxyflurane, tetracycline and renal failure. *JAMA*. 211:1162, 1970.
10. Lapointe A, Bele Binda N — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane. *Canad Anaesth Soc J* 17:145, 1970.
11. Mazze R I, Shue G J, Jackson S H — Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia. *J Amer Med Ass* 216:278, 1971.
12. Mazze R I, Trudell J R, Cousin M J — Metoxuflurane metabolism and renal dysfunction. Clinical correlation in man. *Anesthesiology*, 35:274, 1971.
13. Mazze R I, Cousins M J, Kosek J C — Dose related methoxyflurane nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*, 26:571, 1972.
14. Mazze R I, Cousins M J — Combined nephrotoxicity of gentamicin and methoxyflurane anaesthesia in man. *Brit J Anaestm* 45:394, 1973.
15. Merkle R B, Mac Donald F D, Waldman J, Maynard G D, Petit J, Fleming P J, Murray W I — Human renal function following methoxyflurane anesthesia. *J. Amer Med Ass* 218:841, 1971.
16. Nocite J R, Cagnolati C A, Bittar O J N U, Resend R L, Almesida C F — Função renal no pós operatório imediato após inalação de concentrações analgésicas de metoxifluorano. *Rev Bras Anest* 25:180, 1975.
17. Paddock R B, Parker J W, Quadagni N P — The effects of methoxyflurane on renal function. *Anesthesiology*, 25:707, 1964.
18. Pezzi P J, Frobese A S, Greenberg S K — Methoxyflurane and renal toxicity. *Lancet* 1:823, 1966.
19. Robertson G S, Hamilton W F D — Methoxyflurane and renal function. *Brit J Anaesth* 45:55, 1973.
20. Rosen M, Latto R, Asscher A W — Kidney function after methoxyflurane analgesia during labour. *Brit Med J* 1:81, 1972.
21. Snedecor G W, Cockran W C — Iowa State. *Statistical Methods*. 1869, 3.^a edição.
22. Skeith M D, Healey L A, Cutler K C — Urate excretion during manitol and glucose diuresis. *J Lab Clin Med* 70:213, 1967.
23. Steele T H — Control of uric acid excretion. *New Engl J Med* 284:1193, 1971.
24. Stier R, Alter H, Hessler O, Rehrer K — Urinary excretion of bromide in halothane anesthesia. *Anesth and Analg C R* 43:723, 1964.
25. Taves D R, Fry B W, Freeman R B, Gillies A J — Toxicity following methoxyflurane anesthesia. Fluoride concentration in nephrotoxicity. *JAMA*. 25:91, 1970.
26. Van Dyke P A, Chenoweth M B — Metabolism of volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 26:384, 1965.