

1547
**EXPOSIÇÃO CRÔNICA AOS ANESTÉSICOS
INALATÓRIOS (*)**

Possíveis Efeitos Tóxicos

**DR. JOSÉ CALASANS MAIA, E.A.
DR. BENTO GONÇALVES, E.A.**

A possibilidade dos anestésicos inalatórios, determinarem uma resposta orgânica em termos de toxicidade, embora de longa data já tenha sido prevista, somente a partir de 1964, adquiriu uma nova amplitude, com os trabalhos de Van Dyke e Chenoweth.

Casos de necrose hepática e insuficiência renal no pós-operatório, foram relatados, sendo atribuídos ao halotano e metoxifluorano. Entretanto, o problema da exposição crônica e de seus possíveis efeitos tóxicos em anestesistas e pessoal de sala de operação, surgiu em 1966, adquirindo graças ao grande número de trabalhos publicados uma dimensão tal, que justificou uma série de pesquisas e relatórios de instituições, na tentativa de enfocar o problema.

Com a finalidade de disciplinar as diversas opiniões sobre o assunto, procurou-se ordenar em uma seqüência descritiva o que se escreveu até agora sobre exposição crônica. É feita uma introdução à guisa de histórico, conceituou-se doença profissional, toxicidade, os fatores predisponentes e os mecânicos de ação tóxica possíveis, à luz dos conhecimentos.

Descrevem-se igualmente os estudos realizados na detecção dos traços de anestésicos no ambiente de sala de operação e no ar expirado de pessoal de SO. Ordenou-se e grupou-se, todos os possíveis efeitos tóxicos já relatados com as diversas opiniões a respeito.

Apesar de até hoje não se ter encontrado uma perfeita relação causa-efeito, são sugeridas uma série de medidas profiláticas com vista a se constituir numa doutrina até o perfeito esclarecimento da questão.

A partir de 1964, os trabalhos de Van Dyke e Chenoweth (140,143) modificaram a concepção clássica de que os anestésicos

(*) Trabalho do Serviço de Anestesia do Hospital Municipal Miguel Couto — Rio de Janeiro.

AP1892

voláteis e gasosos eram, com exceção do tricloroetileno, eliminados "in natura". A constatação de que estes agentes podem ser metabolizados apresentando certo grau de biotransformação motivou e ampliou a pesquisa no sentido de detectar qualquer resposta orgânica aos mesmos, em termos de toxicidade.

Logo após o aparecimento do halotano, começaram a ser relatados diversos casos de hepatite pós-operatória atribuídos a este anestésico (30,147), mas foi a partir de 1963 que foram publicados inúmeros casos de necrose hepática (16,18,99), relacionada com sua administração, complicação que até então era apenas relacionada com o clorofórmio.

Devido a controvérsia surgidas (4,29,84), inclusive na imprensa leiga (94,136) nos EE.UU. foi realizada uma reavaliação retrospectiva através do "Estudo Nacional do Halotano" (133) para comparar este composto com outros agentes anestésicos quanto à incidência de necrose hepática maciça. Para isso, foram avaliados os dados colhidos de 34 instituições entre 1952 e 1962 compreendendo 856.500 anestésias e a mortalidade nas 6 primeiras semanas após anestesia, num total de 16.840. Os relatos de todas as mortes incluiu, sempre que houvesse lesão, material de necrópsia de tecido hepático. De todas as mortes, cerca de 60% foram necropsiadas.

A incidência de necrose hepática foi baixa, menos de 1:10.000, e em mais de 90% dos casos havia uma causa de morte não relacionada com anestesia. A necrose hepática após anestesia por halotano (1.02:10.000) foi praticamente igual à incidência geral (0.96:10.000) e muito menos que a por ciclopropano (1.70:10.000).

O relatório, em resumo, afirma que a necrose hepática é uma ocorrência rara em anestesia, que a contribuição do halotano, embora não possa ser afastada, ainda é mais rara e que o halotano é um anestésico seguro pois a mortalidade global após seu uso foi de 1.87% comparado com 1.93%, para todos os anestésicos. Não foi possível definir um aspecto de lesão histológica própria para o halotano, "parecendo um tipo de lesão semelhante à encontrada em hepatite por vírus e certas drogas", mais freqüentemente do que com outros anestésicos. Não foi possível, também, imputar maior risco com halotano em operações sobre as vias biliares.

O relato de casos isolados de hepatite atribuída ao halotano chama a atenção para esta possibilidade mas não esclarece quanto à incidência e distribuição deste problema. Enquanto não houver uma melhor compreensão para diferenciar a hepatite por vírus da por halotano por meio de critérios diagnósticos sensíveis permanece a dúvida e o halotano

continua a ser amplamente usado a critério da escolha do anestesista (^{58,125,129}).

Da mesma maneira que o halotano, o metoxifluorano teve o seu uso associado à necrose hepática (^{90,100,108,114,130,154}) e também à insuficiência renal (^{38,87,95,114,115}).

Todos estes estudos e relatórios, entretanto, referiam-se à exposição aguda aos agentes anestésicos, isto é, pacientes submetidos à anestesia. O problema referente à exposição crônica aos vapores dos anestésicos, surgiu em 1966 através do relato de Belfrage e col (¹⁰) sobre um possível caso de hepatite em anestesista após exposição crônica durante o seu trabalho. Posteriormente Klatskin afirmou que existe a possibilidade de uma sensibilização das células hepáticas (⁸⁸) pelo agente anestésico, publicando com Kimberg em 1969 (⁸⁹) um caso de hepatite em anestesista, provavelmente associada à inalação crônica de halotano. Também foi descrito o caso de um técnico de laboratório que teve hepatite após a 5.^a exposição ao halotano, quando anesthesiava ratos (⁸³). Até hoje estes são os únicos casos publicados de exposição crônica que apresentam certa evidência para a existência de "hepatite por halotano".

Estes fatos despertaram a atenção para relatos esporádicos e comunicações pessoais sobre sintomas e perturbações referidas por anestesistas e pessoal de sala de operação e o possível relacionamento destas manifestações com a exposição crônica aos gases e vapores anestésicos.

Werthamn (¹⁵²) em 1949, relatou sintomas de depressão, fadiga, cefaléia, anorexia, náuseas, perda de memória e doenças periodontais num cirurgião, na enfermeira e no anestesista que trabalhavam juntos há vários anos, usando éter. Estes sintomas desapareceram após um período de férias e não voltaram a se manifestar quando as salas de operações foram equipadas com sistema de ventilação. Vaisman (¹⁴⁴) estudando as condições de trabalho de 354 anestesista russos, mostrou que a maioria trabalhava em salas mal ventiladas usando éter, com métodos sem reinalação. Houve grande número de queixas de cefaléia, fadiga e infecções respiratórias. Entre as mulheres do grupo (¹²⁰) houve 31 grávidas, das quais 18 abortaram espontaneamente. Estes problemas foram atribuídos à inalação crônica de vapores anestésicos, à tensão emocional e ao excesso de trabalho.

Linde e Bruce (⁹⁷), realizaram uma pesquisa quantitativa de halotano e N²O existentes nas salas de operações (S.O.) e observaram sua presença no ar expirado por anestesistas durante seu trabalho, medindo ainda a excreção de fluor pela urina. Estes estudos logo confirmados e repetidos por outros (^{46,48,73,109,112,139,153}) permitiram a pesquisa para observar

se existe perigo para o homem com a inalação crônica de traços de anestésicos durante a sua vida profissional.

As evidências acumuladas sugerem que a exposição crônica de pessoal aos anestésicos voláteis não pode, em princípio, ser considerada isenta de perigo e conseqüentemente merece ser mais investigada.

Na indústria o problema da exposição crônica aos gases e vapores, já era de muito conhecida, caracterizando mesmo uma doença profissional. O exemplo típico é o de tricloroetileno que durante a 1.^a guerra mundial foi utilizado na Alemanha como solvente industrial. Plessner (¹¹⁷) descreveu, em 1915, lesão do nervo trigêmio como uma manifestação tóxica em trabalhadores que tiveram contacto com esta substância. Os estudos de toxicologia industrial revelaram também casos de efeitos tóxicos sobre fígado e rins. Entretanto, tendo em vista a grande quantidade de impurezas do produto industrial, estas informações não são totalmente aplicadas ao uso clínico ou à exposição de pessoal hospitalar.

DOENÇA PROFISSIONAL E ANESTESIA

Os anesthesiologistas, como os demais especialistas, são sujeitos e vulneráveis a infortunística médica geral. A anesthesiologia como especialidade é, até então, um dos ramos da medicina que não apresenta uma doença profissional propriamente dita (³¹), como por exemplo, a exposição dos radiologistas e pessoal de medicina nuclear ou a dermatite alérgica dos dentistas, que caracterizam tipos de doença profissional.

Numa revisão (²⁰) feita sobre as causas de morte entre anestesistas nos EE.UU. em um período de 20 anos (1947-1967), foram encontradas com maior freqüência as seguintes causas, por ordem de maior incidência: doença coronariana, neoplasia (sistema linfo-hematopoiético), suicídios e acidentes. Foi ressaltado, entretanto, que esta relação não difere estatisticamente da verificada em outros grupos profissionais e da população geral indiferenciada, com exceção dos tumores linfóides e do suicídio que apresentaram uma incidência estatística mais alta quando comparada apenas entre os médicos. Em 1974, uma nova revisão feita pelo mesmo grupo de pesquisadores (²⁷) sobre as mesmas causas acima descritas demonstrou, desta vez, uma incidência de obituário mais baixa quando comparada com as outras categorias profissionais e a população geral, com exceção do suicídio. Segundo expressão "ipis literis" os autores não tem explicação para este fenômeno.

A evidência de uma doença profissional depende, em primeiro lugar da identificação de uma ou várias entidades patológicas, encontradas em indivíduos que exerçam a mesma profissão ou trabalhem no mesmo meio ambiente. Em seguida, o agente ou responsável é encontrado e sua toxicidade comprovada por dados clínicos e experimentais. O estudo das conseqüências patológicas que possam resultar da poluição de salas de operação pelos anestésicos voláteis está ainda na fase de especulação.

TOXICIDADE

Conforme Jenkins (^{81,82}) a definição de toxicidade anestésica é difícil e nem sempre satisfatória, dependendo de uma série de fatores, principalmente sua conseqüência clínica, reversibilidade ou irreversibilidade, incidência e as características funcionais do órgão ou sistema exposto ao agente. Admite também que, em seu aspecto global, os efeitos tóxicos propriamente ditos são raros, dependendo de sua definição. Para Jenkins, toxicidade pode ser definida como: "qualquer alteração adversa funcional ou estrutural de um órgão ou sistema devido a um efeito direto de produtos químicos ou biológicos que são inalados, injetados ou absorvidos ou que produzam metabólitos com efeito adverso identificável sobre um órgão ou sistema".

A — *Fatores Predisponentes da Ação Tóxica*: (^{40,44,63,80,88}), os efeitos tóxicos, evidentemente, se processam em nível celular, existindo locais e receptores que se mostram mais vulneráveis. A resposta destes locais e receptores a uma possível ação tóxica, depende de uma série de fatores tais como:

1 — *Circulação e Perfusão* — os órgãos perfundidos, como o fígado e os rins, recebem maior quantidade e concentração do agente anestésico, sendo por outro lado mais vulneráveis à diminuição da perfusão, que é um fator predisponente para a ação tóxica.

2 — *Aspecto Estrutural e Funcional do Órgão* — rins e o fígado como órgãos excretadores e de biotransformação, são mais sensíveis, por receberem maior sobrecarga em volume e concentração dos medicamentos e seus metabólitos.

3 — *Atividade Metabólica* — os órgãos de maior atividade metabólica são mais sensíveis à anóxia celular.

4 — *Interação Orgânica* — a alteração da função de um órgão especificamente rins e fígado, pode ser devida aos efeitos colaterais dos anestésicos sobre a função cardiovascular, atividade do sistema nervoso simpático, função endócrina ou ventilação pulmonar.

5 — Estado Funcional do Indivíduo — as modificações do estado ácido básico, dos equilíbrios hidro-eletrolíticos e nutricional podem alterar a suscetibilidade aos efeitos tóxicos, além da presença de patologias prévias específicas.

B — *Mecanismo de Ação Tóxica*: Os possíveis mecanismos pelos quais um agente pode exercer um efeito tóxico, considerando-se como efeito tóxico direto, aquele que produz uma lesão orgânica com alteração funcional e padrões histológicos característicos, podem estar relacionados com:

1 — Dependência da Concentração — quanto mais alta a concentração maiores ou mais evidentes os efeitos tóxicos. Este fato foi confirmado para o clorofórmio e metoxifluorano (105,107). No entanto, para o halotano foi postulado que a administração de concentrações mais elevadas poderia provocar uma inibição do metabolismo e quanto menor a concentração poderia haver até indução enzimática (123).

2 — Intensidade da Biotransformação — quanto mais rápida a metabolização da droga e sua eliminação, menor possibilidade de ação tóxica direta (43,68).

3 — Produtos da Biotransformação — A formação de metabólitos que possam exercer efeitos tóxicos é, ao contrário do item anterior, diretamente proporcional à uma maior metabolização (40,43,107).

4 — Variações Individuais de Sensibilidades — relacionada com estado físico, funcional, nutricional e genético do indivíduo, idade, atividade hormonal etc. (43,44,68,103).

5 — Hiperssensibilidade à droga — mecanismo específico para um determinado agente (40,48).

6 — Atividade Enzimática — fenômenos de indução e inibição enzimática, com reflexos na biotransformação e produção de metabólitos podem ser importantes (13,40,43,68).

7 — Fenômenos Repetitivos — administração ou exposição repetida a uma determinada droga, pode produzir um fenômeno de indução enzimática ou de sensibilização a esta droga. Este mesmo fenômeno pode se dar em relação a outra droga, como foi descrito entre metoxifluorano e halotano (43,68,143).

Pelos aspectos acima descritos, verifica-se como é difícil o estabelecimento de uma relação entre causa e efeito, como também a responsabilização absoluta de um determinado anestésico para uma dada reação tóxica. Na realidade, o que deve ser conceituado são situações específicas, previstas porém incontrolláveis, fato este que não é apanágio dos agentes anestésicos, mas de resto, de todo o arsenal farmacológico.

EXPOSIÇÃO CRÔNICA

Uma vez admitida a possibilidade da toxicidade aguda, em pacientes submetidos à anestesia com as doses clínicas estabelecidas, embora sendo de ocorrência rara, em proporção ao número de anestésias administradas no mundo inteiro, procurou-se investigar a ocorrência de reações tóxicas à exposição crônica (doses subclínicas) em pessoal que trabalha em sala de operação. Estas pesquisas foram motivadas pelos relatos esporádicos de manifestação diversas, além do precedente verificado em medicina do trabalho (Indústrias). Nesta, os casos relatados também são bem poucos, devendo-se considerar, entretanto, que com a tecnologia avançada (manufatura de halogenados), os operários não se expõem ao contacto direct com estas drogas.

Para esta constatação foram estudadas a atmosfera de salas de operações, e de recuperação pós-anestésica, o ar expirado, a urina e o sangue venoso de pessoal submetido à exposição dos vapores anestésicos.

A — *Ar de Sala de Operações*: O estudo dos locais de exposição crônica aos anestésicos, não é tão recente quanto as investigações sobre prováveis efeitos tóxicos. Em 1929, Hirsch e Kappus (⁷⁷), mediram as concentrações de éter dietílico em salas de operações mal ventiladas e detectaram concentrações de 20 a 500 partes por milhão (ppm) utilizando métodos sem inalação. É interessante assinalar que a concentração de 500 ppm está bem acima do valor limiar permitido (VLP) para o éter que é de 400 ppm. O VLP é uma referência estabelecida pela American of Government Industrial Hygienist (ACGIH) em 1967 (^{5,73,97}) e representa a média das concentrações que refletem as condições nas quais se acredita que os trabalhadores possam ser repetidamente expostos, sem efeitos adversos. É, evidentemente, um parâmetro relativo, que não considera as sensibilidades individuais nem os processos metabólicos. Sugere apenas um dado para o controle em medicina preventiva do trabalho. Atualmente, para os anestésicos, só foram estabelecidos dois VLP para o éter de 400 ppm e para o clorofórmio de 50 ppm.

Foi observado sempre que as concentrações presentes na atmosfera das salas de operações, variaram com o local da colheita (maior nas proximidades do aparelho de anestesia), com o sistema de anestesia empregado (maior com os sistemas sem reinalação) e com o uso ou não dos trabalhos cirúrgicos, duração de métodos para expurgo de gases e eram, obviamente, menores no início dos trabalhos que as do restante do dia. Entretanto, minutos após a indução da anes-

tesia e dependendo do método inalatório empregado, já eram detectadas concentrações no ar ambiente.

Linde e Bruce (97) em 36 observações realizadas no ar expirado por 24 anestesiologistas encontraram 1.8 ppm (0.0-12 ppm) de halotano, durante ou logo após a administração da anestesia. Foi feita uma correlação entre o halotano de fim de expiração de alguns anestesiologistas e do ar a ambiente próximo de sua face, encontrando as vezes maior quantidade no ar expirado, o que indicou que o anestesiologista esteve exposto a concentrações mais elevadas, pouco antes. Em 104 amostras de ar ambiente próximo à válvula de escape (pop-off) do aparelho de anestesia (entre 20 a 100 cm de distância em todas as direções) foi encontrada uma média de 8.5 ppm (0.0-49 ppm); em 22 amostras de ar do corredor fora da S.O. foi encontrada uma média de 0.5 ppm de halotano. Para o N₂O foi achada uma média de 130 ppm na S.O..

Também realizavam estudos semelhantes (12), Witcher e col (153), Hallén e col (73), Corbett e Ball (46) e Nicholsons e col (112) cujos resultados estão expressos na Tabela 1.

TABELA I

Amostras	CONCENTRAÇÕES EM PARTES POR MILHÃO			Éter
	Óxido nitroso	Halotano	Metoxifluorano	
Ar Ambiente	50 — 250	4 — 290	2 — 10	20 — 500
Ar Expirado	—	0.021 — 0.63	1	—
Sangue Venoso	—	0.001 — 12	—	—

Os dados referem-se aos valores mínimos e máximos encontrados pelos diversos autores.

Óxido nitroso — Linde e Bruce (97); Halotano — Linde e Bruce (98), Witcher (154), Hallén (173); Metoxifluorano — Corbett (146); Éter — Birch (177)

* Os resultados para o éter, foram obtidos em salas mal ventiladas e sistemas sem reinalação.

B — Ar da Sala de Recuperação: Outra possível fonte de contaminação e exposição crônica aos agentes inalatórios seriam as salas de recuperação pós-anestésicas. No caso, o ponto de referência foi o ar expirado do paciente e o local em torno de sua cabeça e verificou-se que as concentrações encontradas eram extremamente baixas, não constituindo, a rigor, fonte de poluição ou contaminação (24). Contudo L. Usubiaga e col (139) detectaram quantidades mensuráveis de halotano

não apenas na S.O. como também no laboratório do serviço de anestesia, na sala de estar do Centro Cirúrgico, no gabinete do chefe de serviço e na secretaria.

C — Pessoal de Sala de Operação: Vários estudos foram realizados em anestesistas e enfermeiras submetidos à exposição normal e repetidas nas horas de trabalho. As concentrações foram pesquisadas para o halotano (73,97,153) e metoxifluorano (46). Foram colhidas amostras do ar de final de expiração, na urina (pesquisas de compostos fluorinados) e no sangue venoso. Utilizaram-se ambos os sistemas com e sem reinalação e em alguns casos houve de 10 a 16 horas as exposições. Os resultados no ar expirado então expressos na Tabela II.

TABELA II

CONCENTRAÇÕES MÉDIAS DE HALOTANO ENTRE 20 E 70 cm DE DISTÂNCIA DO ESCAPE DE GASES

(Whitcher e Col)

	Halotano ppm (\pm DP)	% Redução
Sistema sem reinalação		
Sem coletor de gases	8.69 \pm 0.91	—
Com coletor de gases	0.79 \pm 0.15	91
Sistema com reinalação		
Sem coletor	4.98 \pm 0.96	—
Com coletor	0.73 \pm 0.10	85

A presença de concentrações detectadas no ar final de expiração apenas confirma o fato de que o anestesista é exposto aos vapores anestésicos. A eliminação de anestésicos pela expiração, no caso do halotano foi observada até 64 horas após a exposição, para o metoxifluorano até 29 horas e para o N₂O, até 7 horas (5,48). A existência de vapores anestésicos na atmosfera de sala de operação e no ar expirado de anestesistas, capazes de se acumular no organismo do pessoal da S.O., indica a necessidade de uma avaliação do risco de exposição crônica.

Quanto a excreção de compostos fluorinados (46,97) indicam que parte destas concentrações inspiradas embora diminutas, sofrem certo grau de metabolização. A magnitude da excreção (quantidade e tempo) guarda também uma relação com o tempo de exposição aos agentes. Os traços de halotano, encontrados no sangue venoso (73) do anestesista, completa e confirma um ciclo de captação, distribuição e eliminação destas ppm inspiradas.

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO CRÔNICA

Uma vez estabelecidos os locais e fontes de poluição ambiental e a constatação de captação, distribuição e eliminação destas concentrações extremamente baixas de agentes anestésicos, resta saber se a exposição crônica pode produzir reações tóxicas ou efeitos adversos. Este problema torna-se bastante difícil de ser equacionado, tendo em vista as características individuais, os processos metabólicos e a sensibilidade do paciente ou dos profissionais que estão expostos a esta poluição ambiental.

Até então o assunto no que se refere à exposição crônica, está ainda no terreno especulativo. As observações estão se acumulando e já existe uma conscientização mundial do problema em termos de profilaxia. Assim, da revisão de literatura pode ser extraída uma lista dos possíveis efeitos tóxicos da exposição crônica aos anestésicos (Tabela III) que serão enfocadas em separado.

TABELA III

Possíveis Efeitos Tóxicos por Exposição Crônica aos Anestésicos Inalatórios (*).

-
- 1 — Toxicidade Direta
 - 2 — Aumento dos metabólitos e toxicidade dos metabólitos
 - 3 — Hipersensibilidade
 - 4 — Hepatotxicidade
 - 5 — Nefrototoxicidade
 - 6 — Inibição da divisão celular
 - 6.1 — Abortamentos (embriotoxicidade)
 - 6.2 — Teratogenicidade
 - 7 — Alterações de sistema linfo-hematopoiético
 - 8 — Alterações do sistema retículo endotelial
 - 9 — Alterações do sistema neuro muscular
 - 10 — Manifestações gastro-intestinais
 - 11 — Alterações do sistema nervoso central
 - 11.1 — Instabilidade emocional (depressão)
 - 11.2 — Instabilidade funcional: cefaléia, fadiga, anoxia e amnésia.
-

(*) Adaptado de Jekins (82)

TOXICIDADE DIRETA

A caracterização de um efeito tóxico direto é bastante difícil, no caso particular da exposição crônica. À luz dos conhecimentos atuais para que qualquer droga possa ser responsabilizada por um efeito tóxico direto, deve apresentar as seguintes características ^(82,88,125,145):

— Lesão orgânica com padrão histológico característico, após um período de latência, depois de uma exposição aguda ou crônica ao agente tóxico.

— A lesão deve ser produzida em todos os indivíduos expostos, podendo ser repetida em animais de experiência.

— A lesão deve ser relacionada com a dose.

Os efeitos deletérios da exposição crônica aos halogenados na indústria, já é conhecida de longa data. O problema está relacionado com a dose necessária para produzir determinado efeito tóxico. Se as concentrações baixas em ppm podem produzir um efeito direto, embora pouco provável, continua sendo uma interrogação.

TOXICIDADE DOS METABÓLITOS

O aumento ou a diminuição da atividade metabólica e os produtos da degradação constituem, talvez, um dos elos da questão. Qualquer droga que é administrada pode produzir no organismo uma alteração de função ou até de estrutura de um órgão ou sistema; por outro lado, a sua duração e intensidade de ação, são diretamente relacionados com a quantidade administrada, sua biotransformação ou remoção dos locais efetores. Idêntico raciocínio deve ser feito para os produtos de degradação e seu metabolismo.

Na racionalização do problema da exposição crônica aos anestésicos, alguns fatores devem ser levados em conta para a compreensão de certos aspectos que podem ser confundidos com reações tóxicas. Atualmente já está comprovado que uma determinada droga pode alterar a intensidade com que uma outra é eliminada, independente de qualquer interferência que possa ter em seu metabolismo, exclusivamente por efeito de interação (40,67). Também, sendo as principais vias de eliminação e metabolização os pulmões, os rins e o fígado, qualquer efeito colateral de uma determinada droga que altere a ventilação pulmonar ou o fluxo sanguíneo regional destes órgãos, naturalmente vai alterar a metabolização e eliminação de qualquer droga (exposição aguda, pacientes anestesiados), ou então, uma deficiência dos órgãos ou sistemas citados pode produzir o mesmo efeito (exposição crônica no pessoal de S.O.).

Dois aspectos da formação de metabólitos devem ser enfocados pelo seu possível interrelacionamento com formação de produtos tóxicos.

1 — *Atividade Enzimática* — Uma das principais vias de metabolismo de drogas depende principalmente de sistemas enzimáticos. A maioria das enzimas que interferem no metabolismo das drogas, se localiza no retículo endoplasmático liso (microsomas) das células hepáticas. Parece que estas enzimas possuem uma atividade específica para detoxificação de substâncias estranhas ao organismo, não interferindo nos

processos metabólicos normais (^{40,67}). A atividade enzimática não apresenta um substrato anatômico; toda ela se dá em termos de reações químicas, com aspectos curiosos e ainda não muito bem determinados. Sabe-se que nas reações de oxidação há necessidade do fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio (NADPH) e oxigênio molecular, do qual um átomo se incorpora ao produto orgânico e o outro é reduzido à água. Para isso há necessidade de citocromo P-450 (⁴⁴).

A intensidade com que uma droga é biotransformada pode ser acelerada pela ação de uma outra que produza um aumento da atividade das enzimas que a vão metabolizar; é chamada indução enzimática. Os barbituratos, em especial o fenobarbital, são os mais conhecidos indutores enzimáticos, além de muitos outros hipnóticos, tranquilizantes, anticonvulsivantes, esteróides, anti-histamínicos, inseticidas e carcinógenos, numa lista de mais de 200 drogas já conhecidas. O fenômeno de indução representa estímulo da síntese de proteína enzimática, havendo várias possibilidades para explicar o mecanismo (^{13,19}).

Van Dyke (^{142,143}), relatou o fenômeno da auto-indução enzimática pela inalação de anestésicos e verificou que a exposição crônica a vapores de metoxifluorano aumentava a atividade da enzima de decloronização que toma parte no metabolismo dos halogenados, contendo o elemento cloro. Em relação à exposição crônica, Berman e Bochantin (^{11,12}) foram os primeiros a demonstrar que a exposição a baixas concentrações de metoxifluorano produz indução enzimática. Experimentação mais ampla, (¹³), mostrou que todos os anestésicos inalatórios, exceto o ciclopropano e o N²O, estimulam a metabolização de drogas, sendo que os éteres são os mais potentes a esse respeito.

O efeito da indução enzimática, é duplo, tanto na metabolização das drogas, quanto nas enzimas dos substratos normais do organismo (^{13,44,67}). Assim, o halotano quando administrado a ratos, na concentração de 0.5%, 1 hora por dia, durante 4 semanas, aumentou a atividade da enzima málica e da desidrogenase glicerol-1-fosfato, que são do metabolismo normal (⁹⁷). O aumento no metabolismo dos anestésicos pode ser relacionado teoricamente com a toxicidade destas drogas pela produção de metabólitos tóxicos, através da conjugação do metabólito com uma proteína para formar um hapteno sensibilizante (^{13,43,44,88,121}).

Greene (⁶⁹) fez um estudo comparativo em 627 pacientes de uma instituição de retardados mentais que recebiam por muito tempo drogas indutoras de enzima. Destes, 914 receberam halotano e 206, outros anestésicos. No grupo que não recebeu halotano apareceram 5 casos de hepatite, até 2 anos

após a anestesia. Em outros pacientes deste grupo em que a anestesia foi feita, havia história prévia de hepatite. Nos que receberam halotano, em 36 casos a anestesia foi feita apesar de história prévia da hepatite, sem alterações. Apenas 2 pacientes apresentaram hepatite, um, após sete meses e o outro, que já havia tido hepatite prévia, apresentou hepatite um mês após. Estes dados demonstraram que não há contra indicação absoluta de anestesia com halotano em pacientes que tomaram drogas indutoras de enzimas, tanto nos que tenham história prévia de hepatite como nos já anestesiados repetidamente com halotano.

Outro fenômeno, a inibição enzimática, é mais complexa do que a indução. Assim, o mecanismo acima descrito pode ser extrapolado para o fenômeno inibitório, entretanto, esta interferência também se situa em outros níveis do metabolismo. A atividade inibitória, pode não se exercer no metabolismo da droga, mas na intensidade com que seus produtos de degradação possam sofrer uma metabolização ou serem eliminados. A questão ainda pode se complicar mais no caso de determinada droga produzir uma auto-inibição de seus próprios metabólitos ⁽⁶⁷⁾.

O aspecto da inibição enzimática é mais crucial quando da administração simultânea de várias drogas, expressando uma verdadeira poluição farmacológica e um congestionamento das vias de metabolização.

2 — *Atividade dos Metabólitos* — Mesmo considerando que a biotransformação origina compostos orgânicos mais polares, isto é, hidrossolúveis e mais facilmente eliminados ou ions inorgânicos, admite-se como farmacologicamente correto que os produtos de degradação metabólica de uma droga podem exercer efeitos farmacológicos, diversos das drogas que lhe deram origem. Também é pacífico que transformação e inativação metabólicas não são o mesmo fenômeno. Os exemplos farmacológicos típicos são os do tricloroetileno e do cloral hidratado. Ambos determinam depressão residual do sistema nervoso central verificado após exposição prolongada ou repetida (amnésia e sonolência) ou lesões de pares craneanos produzidos após inalação aguda (anestesia), ou crônica (operários de indústrias químicas), cujo responsável é o tricloroetanol produto de degradação de ambos ^(40,56,67,142).

Os produtos da biodegradação do clorofórmio são o CO₂ e metabólitos não voláteis contendo cloro, eliminados pelo rim ⁽⁴⁰⁾. O alto coeficiente de partilha gordura sangue deste anestésico é fator significativo em seu metabolismo, pois os depósitos gordurosos retém o clorofórmio por períodos até de 12 horas após sua administração. Embora não tenha sido identificado o tipo de metabólito, é possível que haja a for-

mação de radicais livres que se combinam com componentes celulares no fígado (^{40,68,140}).

O éter etílico sofre cisão na ligação éter com formação de CO₂ e metabólitos não voláteis eliminados pela urina. Parece que o éter produz acetatos que se conjugam com ácidos graxos, glicérides, colesterol, carboidratos etc., seguindo daí uma metabolização completa. Porisso, o éter dietílico, sob o ponto de vista metabólico, pode ser considerado um anestésico seguro (⁴⁰).

Os principais metabólitos do halotano são os ions cloro e bromo e derivados trifluorados (ácido trifluoracético, trifluoroetanol e trifluoroacetaldeido), pois a ligação molecular C-F é menos fácil de desfazer, e apenas pequena porção de fluor inorgânico (^{28,39,40,68,141,143}). Baseado na excreção urinária do bromo e no ácido trifluoracético Rehder e col. (¹¹⁹) calcularam que entre 12 e 20% do halotano captado é metabolizado num período de até 12 dias. Recentemente Cohen e col. (⁴³) por meio de técnicas cromatográficas identificaram na urina de homens 3 metabólitos principais do halotano a saber: ácido trifluoracético, trifluoroacetiletanolamina e clorobromodifluorometilcisteina. A presença da etanolamina e da cisteina implica na possibilidade da existência de intermediários que conjugados a proteínas e fosfolipídios podem originar metabólitos de alto peso molecular capazes de funcionarem como haptenos.

Foi demonstrado que certos anestésicos podem inibir seu próprio metabolismo. Isto é, quanto maior sua quantidade menor metabolização e vice-versa. Assim, Sawyer e col (¹²³) mediram a remoção de halotano pelo fígado in vivo, tomando amostras de sangue da artéria hepática, veia porta e veia hepática determinando a fração de anestésico retido no fígado após anestesia, em fase de equilíbrio de mais de uma hora, em mini-porcos. Verificaram assim que a metabolização hepática do halotano, pela fração retida, é tanto mais alta quanto menor for a concentração administrada. Quando a quantidade administrada foi acima ou em torno da concentração alveolar mínima (CAM) não houve nenhuma retenção da droga pelo fígado, mas esta aumentou progressivamente à medida que a concentração foi baixando atingindo a 50% na quantidade em 1/100 da CAM e em concentrações ainda menores a quantidade retida foi até cerca de 100%. É possível que durante o período de depressão da anestesia ocorra saturação enzimática ou inibição do substrato com depressão completa da metabolização. Deste estudo pode-se supor que o anestesista que inala quantidades mínimas de forma crônica tenha uma formação de metabólitos muito maior.

Halsey e col (74) do mesmo grupo usando um tipo experimental semelhante, administraram anestésicos em concentrações sub-anestésicas por períodos de 20 horas até uma semana, dependendo do agente. Demonstram remoção hepática para cerca de 35% do halotano, 52% de metoxifluorano, 12% para enflurano e nenhuma remoção para ciclopropano e isofluorano.

Johnstone e col (85) observaram aumento na concentração de bromo no plasma de voluntários, após anestesia por halotano. Como o bromo pode agir como uma toxina devido à sua meia vida plasmática prolongada de 12-14 dias, Johnstone e col (86) mediram a concentração plasmática de bromo em 12 pessoas que trabalhavam na S.O., principalmente anestesistas, e compararam os dados encontrados (0.24 a 0.97 mM/l) com os de 10 técnicos de laboratórios (0.11 a 1.25 mM/l) não encontrando diferença significativa. A concentração de halotano no local do anestesista na S.O. neste estudo foi entre 30 a 104 ppm. Concluíram que o bromismo não apresenta um perigo de trabalho em S. O.. Embora não se saiba qual a concentração de bromo bioativo a exposição individual a altas concentrações pode causar um nível elevado de bromo sanguíneo.

O metoxifluorano é metabolizado pelo fígado entre 7 e 20% da quantidade administrada tendo como metabólitos o ácido dicloroacético, o ácido oxálico e o fluor inorgânico, eliminados pelo rim (76). Foi observado que sua degradação metabólica está relacionada com a dose; quanto mais alta a concentração mais elevada será a porcentagem dos metabólitos. Cerca da metade do fluor iônico proveniente do metabolismo do metoxifluorano pode ser incorporado em cristais hidratados na matriz dos ossos, da qual é lentamente liberado (76,104).

O enflurano sofre uma metabolização de cerca de 2.5% da quantidade administrada, sendo bem menor que outro halogenados provavelmente devido a seu alto grau de fluorinização que dá estabilidade à molécula. Há formação de metabólitos orgânicos não voláteis e ions fluor, grande parte dos quais fixados aos ossos e de eliminação lenta (37). A desfluorinização do metoxifluorano, enflurano e isofluorano, comparativamente apresentou, in vitro, uma proporção de 23:3:1. Esta desproporção de metabolização depende, entre outros fatores, da sensibilidade tissular destes anestésicos (72).

É difícil demonstrar uma relação dose-resposta para a possível toxicidade dos anestésicos halogenados havendo uma enorme variação de reação individual. É possível supor um tipo de resposta aumentado, vias de metabolização aberrantes ou incapacidade para eliminação de metabólitos tóxicos (43).

HIPERSENSIBILIDADE

Para se identificar uma reação de hipersensibilidade, existem certos critérios estabelecidos como ⁽¹²⁵⁾:

1 — A molécula da droga deve ser grande ou suficientemente reativa, para se combinar com as proteínas ou outras moléculas no organismo, ou então a droga deve ser metabolizada em outra que atue do mesmo modo.

2 — A presença de sinais de hipersensibilidade tais como: erupções cutâneas, artralgias, febre e eosinofilia.

3 — História prévia de exposição ao antígeno.

4 — A hipersensibilidade uma vez estabelecida é permanente.

No caso de anestésicos já foram descritos casos como sendo de sensibilização à exposição crônica ^(10,89). O próprio anestésico não pode funcionar como antígeno devido a seu baixo peso molecular, mas um de seus metabólitos pode agir como um hapteno combinando-se a proteínas, polipeptídeos ou aminoácidos ^(33,43,70,103,121). Mathieu e col ⁽¹⁰³⁾ provocaram a formação de anticorpos com a conjugação de albumina de cobaia com trifluoracetato metabólito comum ao halotano, fluroxeno e enflurano.

Jenkins ⁽⁸³⁾ acha a hipersensibilização pouco provável, argumentando que a presença de anestésicos inalatórios em baixas concentrações nas SO, e a existência comprovada de um ciclo completo de captação, distribuição e eliminação destas concentrações em ppm em pessoal de sala de operação é um fator contra a hipersensibilidade devido a seu grande número. Acrescenta ainda que assim fosse, a incidência deste tipo de reação seria bastante alta. Mais um fator a ser levado em conta, tendo em vista a raridade das manifestações tóxicas graves, é o farmacogenético. É possível que existam diferenças entre os indivíduos tanto na capacidade de metabolizar os anestésicos como formação de diferentes metabólitos tornando uns mais susceptíveis que os outros para efeitos tóxicos. Há possibilidade da existência de um metabólito atípico num indivíduo geneticamente raro ^(34,43,44).

O verdadeiro significado da hipersensibilidade na gênese de reações tóxicas ainda merece ser melhor esclarecido.

HEPATOTOXICIDADE

De comprovação inquestionável, apenas para o clorofórmio em casos de exposição aguda ^(63,145); o efeito tóxico deste anestésico, parece ser devido a seus produtos de degradação. Sua hepatotoxicidade não pode ser repetida em animais recém-natos, talvez devido ao efeito, do não desenvolvimento

dos sistemas enzimáticos para a metabolização da droga. Em ratos, após exposição crônica de alta concentração de halotano, Cohen (39) verificou perda de peso, hepatomegalia e lesões histológicas hepáticas, contudo, em outra experimentação de exposição a concentração de 100 ppm não observou lesões histológicas no fígado (42). Aldrete, também em ratos, após exposições repetidas de 0.3% de metoxifluorano, apenas viu alterações microscópicas de áreas de necrose hepática e deposição de gorduras (3).

Stevens e col (126) submetem ratos, camundongos e cobaias em fase de crescimento a concentrações sub-anestésicas pelo período de 35 dias consecutivos. Observaram menor ganho de peso com halotano e maior incidência de degeneração hepática do que com o isofluorano e éter dietílico. Propõem que o halotano se comporta como, se fosse uma hepatotoxina, pois em todos os roedores foi possível reproduzir as lesões na dependência de dose.

Klatskin, (89) relatou um caso bem documentado de hepatite recorrente atribuída à exposição repetida pós-halotano; caso semelhante também foi relatado por Belgrage (10). Ambos os casos foram atribuídos a um fenômeno de sensibilização.

NEFROTOXICIDADE

O primeiro relato sobre nefrotoxicidade após exposição aguda de anestésicos inalatórios, surgiu em 1964, com o trabalho de Paddock e col (115), que incriminava o metoxifluorano. A partir daí começaram a surgir na literatura outros trabalhos, todos referentes à exposição aguda (38,52,54,57,64,80,87,91,95,106,114,134), relatando casos de insuficiência renal com aumento da excreção de cristais de oxalato e compostos fluorinados.

A característica principal da alteração da função renal relatado na maioria dos trabalhos (35,51,104,107) é de uma diurese intensa, produzindo desidratação, perda de peso, elevação do sódio, cloro e osmolalidade do soro. Verificou-se também aumento da excreção de oxalatos (17,57,64) e ions fluor (54,55,76). Alguns casos biopsiados mostravam um processo inflamatório nas células peritubulares e lesões nos túbulos renais (57,80,87) e precipitações de oxalatos (64).

O mecanismo produtor desta disfunção renal, parece ser devido a ação do ion fluor, metabólito do metoxifluorano (134) que se deposita no interstício renal, inicialmente na altura da alça de Henle ascendente, túbulo distal e coletor impedindo o mecanismo da contracorrente, tornando-os incapazes de responder à ação do hormônio anti-diurético (87,104,105).

Como a resposta deletéria à exposição ao metoxifluorano é extremamente variável e de natureza esporádica (113,120), se-

gundo Jones (87), vários fatores predisponentes podem e devem desencadear o mecanismo de ação acima citado. Assim é que recomenda a observação dos seguintes itens referente à administração de metoxifluorano.

1 — *Idade* — A tendência para a diminuição do “clearance” da creatina no paciente geriátrico, seria uma contra-indicação porque reflete um certo grau de disfunção renal. Na criança não ocorre o mesmo, devido a menor metabolização, quando comparada a do adulto; aumento do clearance renal do íon do sangue; maior armazenamento de fluor nos ossos ou eliminação mais rápida do metoxifluorano no pós-operatório (127).

2 — *Obesidade* — Devido a grande avidéz do metoxifluorano pelas gorduras, a quantidade retida do anestésico, sua recirculação e metabolização aumentam os níveis de íons fluor e oxalato com probabilidade de ação tóxica renal (149).

3 — *Doença renal pré-existente* — A interferência é óbvia devido à maior sensibilidade para qualquer tóxico externo.

4 — *Antibióticos* — Devido à excreção renal, especialmente as tetraciclinas que parecem aumentar acentuadamente a ação tóxica do anestésico (8,91,106).

4 — *Hipotensão e hipóxia* — São fatores que quando associados aumentam os efeitos tóxicos de qualquer droga devido à interferência com a perfusão tissular e respiração celular.

6 — *Anestesia prolongada* — Do mesmo modo que na obesidade, o tempo de administração da droga inexoravelmente vai aumentar a quantidade do agente retido no organismo (52).

7 — *Administração inadequada de líquidos* — A manutenção de um débito urinário alto, determina até certo ponto um efeito protetor sobre os rins, pela diluição dos produtos metabólitos do metoxifluorano (64,113).

De concreto o que está provado é que a toxicidade renal verificada com o metoxifluorano, tem sido relacionada diretamente com a quantidade de íons fluor e oxalatos, produtos finais da biotransformação deste anestésico. Existe uma correlação entre a dose total de metoxifluorano e o aumento na concentração de fluor inorgânico (52,134).

Esse fato está indubitavelmente também ligado à indução enzimática. Assim, não só o metoxifluorano é um auto-indutor (relação dose/efeito), como uso associado de certas drogas (tratamento prévio com barbitúricos e sedativos) que poderiam acelerar o metabolismo cuja resultante seria níveis altos de produtos de degradação suficientes para produzirem uma ação tóxica (67,140).

Portanto, quanto à exposição crônica, a nós parece racio-

nal que os fatores citados como predisponentes de uma provável ação tóxica do metoxifluorano, são válidos e podem ser extrapolados para a atividade ocupacional do anestesista.

Quanto à exposição crônica, somente em 1971, Corbett e Ball, chamaram a atenção em estudo realizado em anestesistas, sobre a ocorrência também de casos de poliúria e a excreção de compostos fluorinados na urina, fenômenos estes mantidos por vários dias após a administração de anestesia com metoxifluorano.

INIBIÇÃO DA DIVISÃO CELULAR

A expressão clínica da inibição da divisão celular determinada por depressores do sistema nervoso central (SNC), refere-se à incidência de teratogenicidade e abortamentos espontâneos. Em 1961 o trágico relatório sobre a Thalidomida feita por McBride, despertou e motivou os estudos para estes efeitos deletérios dos agentes com ação eletiva sobre o SNC.

O embrião humano torna-se sensível a estímulos teratogênicos entre o 15.º dia pós-concepção e permanece altamente sensível até 30.º dia, declinando progressivamente até o 50.º dia, quando a organogênese está completa. No homem, a susceptibilidade à teratogênese parece acompanhar o mesmo estágio de desenvolvimento similar aos de outros embriões de mamíferos. Por isso, é possível, com as devidas limitações, usar animais de experiência para estudar a influência de depressores do SNC sobre a teratogenicidade (153).

A observação da ação de anestésicos inalatórios sobre a divisão celular foi devida à uma descoberta casual de Lassen e col (92) que observaram leucopenia trombocitopênica produzida por óxido nitroso (N₂O) em pacientes tetânicos em tratamento, submetidos à inalação prolongada deste gás. Posteriormente, o N₂O foi usado no tratamento da leucemia mielóide em fase aguda (93). Foi observado, porém, que cessada a administração do óxido nitroso, desaparecia também a ação leucopênica; o efeito do agente é temporário e somente se verifica durante administrações prolongadas (36,71,96,111).

Sabe-se por estudos, *in vitro* e em animais de experiência, que um grande número de agentes depressores de SNC, interferem com a divisão celular (6,7,9,62,63,131,132,135). Bruce e Traurig em experiência realizadas com células de intestino de ratos (21), demonstraram que o halotano produz uma alteração do ciclo de geração celular, inibindo especificamente a síntese do ácido desoxiribonucleico (D.N.A.), e não interfere com as demais fases do ciclo biogênico. Há autores que sugerem que os depressores do SNC, podem determinar também uma inibição da mitose celular na metafase (6,79).

Uma das possíveis ações dos agentes inalatórios, seria uma alteração da permeabilidade da membrana celular do embrião, e interferência com o transporte de elementos nutritivos, no período em que o seu desenvolvimento é acelerado (65,79,82,122).

Com referência ao problema da exposição crônica, até que ponto os agentes inalatórios podem ser responsabilizados por abortamentos espontâneos ou efeitos teratogênicos ainda é uma questão a ser esclarecida.

Os estudos que estão sendo realizados em animais de experiência, submetidos a baixas concentrações encontradas em salas de operações ainda são inconclusivos. Contudo, a literatura já apresenta inúmeros relatórios sobre exposição crônica e incidência de abortamento espontâneo verificados em pessoal que trabalha submetido à exposição continuando de baixas concentrações de anestésicos inalatórios (5,41,46).

Vaisman (144) sugere que uma exposição crônica à baixas concentrações de éter pode estar relacionada com o aumento da frequência de abortamentos e anomalias fetais menores. Cohen e col (41) mostraram uma incidência maior de abortamento espontâneo em enfermeiras de sala de operações (29.7%), sugerindo um relacionamento entre uma maior exposição aos agentes, dado a proximidade da fonte de poluição (aparelhos de anestesia).

Corbett e col (47,49) estudaram em grupo de 621 enfermeiras anestesistas e constataram maior incidência de doenças malignas e anomalias congênitas em seus filhos: obteve 16.4% de defeitos entre as mães que trabalhavam e apenas 5.7% entre os nascidos de mães que não trabalhavam durante a gravidez.

Apesar destas evidências estabelecidas não foi possível até agora incriminar especificamente um agente determinado (41). Da análise dos trabalhos, observa-se que é difícil estabelecer uma correlação nítida entre um determinado anestésico e o abortamento, Jenkins (82), observa com bastante propriedade que uma série de substâncias, tais como detergentes, antisséptico e outros produtos (derivados do benzeno, comprovadamente tóxicos), estão presentes nas SO, também em partes dectadas no ar atmosférico; isto é, uma série de vapores e gases, contribuem para tornar a atmosfera das SO, bastante poluídas.

Por outro lado, outros fatores, tais como; tensão profissional (natureza do trabalho), as situações ambiental e psicológica, profissional e familiar, a carga horária de trabalho podem ser as responsáveis. Se afastadas estas condições, comprovadamente predisponentes, após um período de anos, adotando-se sistemas eficientes para expurgo de gases encontradas nas SO., houver uma diminuição da incidência de

abortamentos em relação à um grupo controle, poder-se-á provar uma relação causa-efeito (^{5,82,150}). Somos de opinião, face às evidências relatadas a ausência de dados que possam incriminar ou absolver uma determinada ação deletéria sobre a célula ou o embrião, a suspeita permanece.

ALTERAÇÕES DOS SISTEMAS LINFO-HEMATOPOÉTICO E RETÍCULO ENDOTELIAL

Trabalhos experimentais, relatam a ação de anestésicos, sobre a agregação de plaquetas (¹³⁸), interferência com a resposta imunológica (^{22,23,50}) e os elementos figurados do sangue (²). Nenhum destes dados pode ser comprovado ou relatado em exposição crônica com excessão da leucopenia produzida pelo N₂O (¹¹⁶).

Diversos estudos (^{22,23,50,101}) sugerem que a anestesia geral, age como elemento imunossupressor. Seria de supor que os anestesistas expostos continuamente a baixas concentrações de anestésicos pudessem ter certo grau de imunossupressão tendo o alto risco de apresentar neoplasias linfóides (⁴⁷). Para tentar comprovar este fato, Bruce (²⁵) preparou culturas de linfócitos de seis anestesistas, expondo-os à estimulação com fitohemaglutinina mostrando uma resposta normal em todos. Contrariou assim a hipótese de que a exposição crônica causasse imunossupressão nos anestesistas. Embora o relatório sobre causas de morte entre 441 anestesistas da ASA aponte as neoplasias do sistema reticular endotelial com 3.^o causas de morte (^{5,20}), este dado, quando comparado com a população geral, perde sua significância. Por isso, com referência à exposição crônica não há comprovação formal deste tipo de alterações em anestesistas.

MANIFESTAÇÕES GASTRO-INTESTINAIS

Podemos dizer que são as complicações menores relacionadas com a exposição crônica. As queixas freqüentes (comunicações pessoais) e alguns relatos (^{77,144,152}) sobre náuseas, vômitos e diarréias, relacionando com alguns anestésicos, embora sem estudo especial, são de comprovação óbvia. Entretanto, deve-se levar em conta que outros fatores e certos odores presentes nas SO. podem, evidentemente, contribuir para a gênese destes sintomas.

ALTERAÇÕES DO SISTEMA NEUROMUSCULAR

Em 1971, Elder e col (⁶⁰), descreveram o primeiro e único caso na literatura, da manifestação de uma síndrome de fa-

digas, fraqueza muscular e letargia progressiva, em uma enfermeira anestesista, quando administrava anestésias prolongadas com metoxifluorano, cujos sintomas persistiam por 2 a 3 horas após o término da anestesia. A primeira hipótese sugerida foi a de exacerbação de uma miastenia sub-clínica. Mas a história familiar e os exames físico e neurológico não evidenciaram a presença de miastenia gravis ou outra doença neurológica; entretanto a re-exposição ao agente, reproduzia os sintomas citados. Vale assinalar, que a referida enfermeira, administrava anestesia com metoxifluorano e outros anestésicos inalatórios há alguns anos sem nunca apresentar problemas. Por outro lado, sabe-se que o metoxifluorano, em menor escala que o éter dietílico possui uma ação semelhante ao curare, contudo nunca houve relato de fenômeno semelhante ao descrito, especialmente com o éter dietílico após mais de um século de uso.

O mais curioso e incisivo do caso relatado foram os seguintes pontos:

1 — Ausência de miastenia ou outra doença neurológica prévia.

2 — Repetição da síndrome após exposição ao metoxifluorano na concentração de 0.25%.

3 — Depressão do síndrome após o uso de edrofônio durante o teste de repetição.

4 — Não aparecimento da síndrome quando foi utilizado um sistema para expurgo total dos gases.

Em face do observado, foi sugerida a hipótese de um efeito semelhante ao curare na junção neuromuscular, pelo rápido desaparecimento dos sintomas miastênicos após o uso de anticolinesterásico.

ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

1 — *Instabilidade Emocional* — Embora Bruce e col (20, 27) tenham mostrado uma incidência maior de suicídios (que é a expressão máxima de uma depressão), não existem, até o presente momento, razões plausíveis para associá-lo à exposição crônica. Outros fatores, aos quais os anestesistas não são imunes, devem contribuir para o suicídio. Os casos ocorridos no Brasil, que foram do nosso conhecimento, não resistiriam, se a ética assim permitisse, a uma análise para provar o seu relacionamento com a atividade profissional. Não aceitamos em hipótese alguma o enquadramento da Anestesiologia neste tipo de patologia e uma análise detalhada dos fatores que produzem uma depressão emocional, evidentemente não caberia neste trabalho.

A irritabilidade, é um sinal que freqüentemente tem sido associado ao trabalho anestésico. Acreditamos que seja muito mais ligado a condições de trabalho e de vida, do que propriamente à exposição crônica aos agentes anestésicos.

2 — *Instabilidade Funcional* — A ocorrência de cefaléia, é uma queixa muito freqüente entre os anestesistas que a relacionam com certos anestésicos. Não conhecemos relatórios recentes sobre sua incidência e significado. O aparecimento de cefaléia no pós-operatório imediato de anestésias curtas por halotano (¹³⁷), é bastante conhecida. É bem provável que exista um efeito direto de certos agentes anestésicos sobre a vascularização cerebral. É possível que certos "odores" penetrantes e fortes possam atuar sobre a mucosa nasal e, via ganglio esfenopalatino, produzir um tipo de cefaléia frontal, simulando sinusite.

Da mesma maneira, embora sem comprovação experimental a ocorrência de fadiga, sonolência, ataxia e amnésia também podem estar relacionada com a exposição crônica, especialmente em ambientes mal ventilados. Observações recentes (^{28,53}) após anestésias com halotano e isofluorano mostraram modificações mentais que não foram causadas por distúrbios físicos. Estas alterações mentais foram maiores no 2.º dia após a anestesia e regrediram depois do 8.º dia, sendo que as modificações intelectuais e de temperamento podem premanecer até o 30.º dia. Bruce e col (²⁶) notaram em voluntários que após 4 horas de manutenção em atmosfera com 15 ppm de halotano mais de 500 ppm N₂O, as reações ficam mais lentas, a vigilância fica menor e diminui a memória reverberativa.

PROFILAXIA

Embora o termo profilaxia implique em uma aceitação tácita da existência de complicações relacionadas com a exposição crônica, poderia parecer que o assunto já está perfeitamente esclarecido e colocado em seus devidos termos. Mesmo assim, os dados circunstanciais descritos anteriormente da falta de definição ou incriminação de um determinado agente, justificam uma série de medidas consideradas como profiláticas, que devem se constituir em uma conduta doutrinária até a confirmação inquestionável do assunto. Seu equacionamento poderá mudar completamente o conceito atual de anestesia com respeito a técnica e métodos.

A prevenção dos possíveis efeitos tóxicos da exposição crônica pode ser realizada por meio de dois tipos de medidas: gerais e individuais.

MEDIDAS GERAIS — são todas aquelas referentes à detecção e controle das fontes de poluição e ao emprego de métodos para sua redução. Devem constituir uma medida disciplinar, envolvendo anesthesiologistas, administradores e planejadores hospitalares, fabricantes de aparelhagem de anestesia e demais técnicos relacionados com a especialidade. Em seu conjunto podem ser agrupados nos seguintes itens:

1 — *Assessoria no Planejamento de Ambientes*: É fundamental que no planejamento dos Centros Cirúrgicos e das Salas de Operações, a arquitetura e engenharia hospitalares tenham uma assessoria de anesthesiologistas, (1,66,145) com vistas à orientação e consulta sobre os seguintes pontos:

a - Área física das salas de operações em relação à sua destinação (metragem e localização) dentro do centro cirúrgico.

b - Aeração — não deve haver recirculação de ar nos sistemas de refrigeração e as salas devem ser providas de um bom sistema de exaustão; por outro lado, deve haver um controle eficiente de umidade e temperatura. Salas bem ventiladas são menos poluídas.

c - Evitar as soluções que impliquem em confinamento ambiental, com referência ao aspecto psicológico das equipes.

d - Planejamento da salas de raio X para procedimentos que necessitem anestesia, com referência aos itens acima citados.

2 — *Detecção da áreas críticas de poluição*: Os estudos já realizados sobre poluição mostraram que a zona de maior índice é o local de trabalho do anestesista; neste, foram consideradas áreas críticas; a) proximidade das válvulas expiratórias; b) assoalho; c) as partes de borracha e plástico dos aparelhos de anestesia.

Em certos casos, dependendo da técnica de anestesia empregada, além do alto índice de poluição na SO, verificaram-se concentrações em ppm dos agentes anestésicos, no corredor, sala de estar dos médicos e até nas secretarias de centros cirúrgicos (139). O mecanismo para esta poluição à distância é provavelmente devido a um ou mais destes fatores: má ventilação do ambiente, confinação, impregnação na roupa cirúrgica e uniformes, pela exalação do pessoal de sala de operações etc.

Outro fator de poluição e também de possíveis efeitos tóxicos são os vapores de soluções voláteis não anestésicos, tais como aerossois, tinturas, detergentes e outras substâncias utilizados em salas de operações, que em seu conjunto entram na composição do ar, constituindo mesmo um "cheiro" característico, sendo capazes de ser detectados pelo olfato, e passíveis de determinação em ppm (82).

Deve ainda ser considerada a poluição sonora ⁽¹⁵⁾, que inegavelmente pode ser responsável também por certos problemas, referentes à instabilidade funcional e emocional do SNC.

3 — *Métodos para redução da poluição*: são aqueles destinados a controlar ou extinguir as fontes de poluição e podem ser assim agrupadas:

a - Sistema de anestesia — Está provado que a maior poluição é devida aos sistemas sem reinalação ^(97,154). Por outro lado, mesmo nos sistemas com reinalação parcial, é de grande valor o fluxo de admissão de gases (FAG) utilizado. Verificou-se que os FAG de mais de dois litros aumentam significativamente a taxa de poluição ⁽¹³⁹⁾.

b - Poluição Residual — os agentes anestésicos voláteis, e os gasosos em menor grau, são absorvidos pelas partes de borracha e plástico dos aparelhos de anestesia e cal sodada, tendo sido, relatados casos de exposição destes resíduos em pacientes ⁽¹¹²⁾, sendo portanto também uma fonte de poluição ambiental. É de boa norma, que ao final de cada anestesia ou de um dia de trabalho, todas estas peças sejam trocadas, para que seja feita a devida limpeza e expurgo. Nos centros mais aperfeiçoados utilizam-se sistemas descartáveis, que são uma solução ideal.

c - Vazamentos no sistema de anestesia - geralmente situam-se ao nível de conexões, junção das traquéias com a válvula e o filtro de absorção, no próprio filtro, e nos vaporizadores ⁽¹⁴⁾. Estes pontos devem ser rotineiramente verificados.

d - Sistemas para expurgo de gases — a partir de 1966, tendo em vista os resultados dos estudos de poluição, surgiram vários artifícios e métodos para expurgo de gases ^(15,32,45,61,102,118,124,148). Basicamente, são constituídos de uma câmara coletora de gases conectada à um sistema de aspiração. Os tipos são variáveis, adaptando-se as válvulas expiratórias, e devem ao mesmo tempo apresentar dispositivos protetores contra extremos de pressão positiva ou negativa nas vias aéreas do paciente, caso o sistema de aspiração falhe ou seja imperfeito. O uso da aspiração central utilizada em alguns destes sistemas, teria a desvantagem, do uso intermitente pelas necessidades da cirurgia e do paciente. Foi proposto por Witcher ⁽¹⁵⁴⁾, que o excesso de gases deveria ser canalizado diretamente para os tubos de exaustação, de um sistema de ventilação sem recirculação. Este método teria a vantagem de ser um sistema de baixa resistência eliminando a desvantagem de uma alta pressão de sucção ser transferida para o paciente. Também tem sido sugerido o uso de recipientes contendo carvão ativado para absorver os anestésicos voláteis que saem do sistema de anestesia ⁽⁷⁵⁾.

e - Revisão ambiental periódica — todas as salas de operações deveriam sofrer uma revisão periódica, da mesma maneira que para o controle de infecção, visando a detecção e controle das fontes de poluição já citadas. O ideal seria o emprego de métodos para aferição das concentrações em ppm e compará-las com os dados de VLP. Embora o VLP não leve em consideração fatores tais como o metabolismo, indução enzimática e variações individuais, é o único dado disponível e possível para servir de parâmetro (5).

Há portanto a necessidade do estabelecimento de padrões mínimos para os agentes anestésicos de uso corrente: Para o halotano existe a sugestão do padrão de 1 ppm, podendo se alcançar níveis menores, observando-se o seguinte (154):

1 — Sistema de ar condicionado, sem recirculação, capaz de prover uma renovação de ar de pelo menos dez vezes por hora.

2 — Uso de sistema e métodos de anestesia com as recomendações antipoluidoras citadas acima.

MEDIDAS INDIVIDUAIS — Referem-se ao conjunto de procedimentos e observações que os anestesistas devem seguir para a sua proteção individual.

1 — *Observação dos métodos de proteção* — embora um item óbvio, na maioria das vezes é descuidado. Em face da revisão da literatura, conclue-se que as medidas abaixo relacionadas diminuem efetivamente a poluição:

a - Uso do sistema com reinalação parcial.

b - Emprego de métodos para expurgo de gases.

c - Uso de fluxos baixos de admissão de gases (2 litros é o limite considerado ótimo).

d - Verificação rotineira de vazamentos nos sistemas.

e - Lavagem e desimpregnação do material usado em anestesia (traquéias, máscaras, balão, filtro de cal sodada). O uso deste material do tipo descartável, seria o ideal.

f - Emprego de concentrações anestésicas suficientes, mediante o conceito clássico de anestesia balanceada.

2 — *Ecletismo na escolha da anestesia* — o termo ecletismo aqui empregado significa, em sentido amplo, a extrapolação do conceito clássico da Escola Filosófica Eclética, uma vez que o anestesista deve ter uma conceituação definida quanto a escolha, indicação e vantagens dos métodos de anestesia. Isto só pode ser alcançado da seguinte maneira: (31, 66,145).

a - Treinamento e orientação da especialidade, principalmente na formação de novas gerações de anestesistas.

b - Familiarização com todas as técnicas e com todos os métodos de anestesia.

c - Emprego em maior escala de bloqueios anestésicos, como nós vimos fazendo a mais de 15 anos.

3 — *Diversificação de atividades* — a Anestesiologia, como especialidade, em seu exercício prático tem um caráter multidisciplinar. Assim sendo as áreas em que a atenção do anestesista se faz necessária, é variada (66,145). No âmbito hospitalar, o sistema do rodízio nos diversos setores de atuação do departamento de anestesia, é de grande valor, e com triplo objetivo.

a - Higiene mental.

b - Prevenção da exposição crônica.

c - Diversificação da carga em vários setores do hospital. Na clínica privada, entendemos que a melhor maneira para se conseguir estas recomendações, é o estabelecimento do trabalho de equipe, sem o qual dificilmente se consegue um equilíbrio das condições acima citadas.

4 — *Exame clínico periódico* — o anestesologista, como qualquer médico deveria submeter-se a exame clínico periódico. Sabe-se que a atividade médica geral expõe o profissional aos seguintes problemas: Exposição crônica; Radiação; Tensão emocional.

Além da observação dos métodos específicos de proteção, o exame periódico já é norma recomendada em higiene do trabalho.

SUMMARY

CHRONIC EXPOSURE TO INHALATION ANESTHETICS Possible Toxic Effects

It has been long known the possibility of organic response to chronic inhalation of anesthetics as a toxicity response. However it was after 1966 that this problem as arised great concern.

Cases of hepatic necrosis and renal failure in the post operative period related to halothane and methoxiflurane as been described. However the problema of chronic exposure and it's probable toxic effects on anesthetists and operating room personnel begin with two reports in 1966 and 1969 and as grown with a widespread group of publications, research and reports from various sources and institutions trying to solve the problem.

In a descriptive sequence a full review of the events in analytical order of the facts and critical opinions is done. Concepts of professional disease, toxicity and it's possible mechanisms are described enphasysing the critical points. The dada obtained by various authors on the anesthtetic traces in operating and ancillary rooms and taken from the personnel are presented.

Although until nowadays it was not found a perfect cause — effect relationship, it has been suggested certain general and individual prophylatic measures to counteract the possible toxic effects — since the problem is not yet solved.

REFERÊNCIAS

1. Agnew G H — Special consideration in the design of the operations area. *Anesthesiology* 31:116, 1969.
2. Aldrete J A, Virtue R W — Effect of prolonged inhalation of anesthetics and other gases on blood and marrow of rats. In *Toxicity of Anesthetics*. Edit R Fink Williams & Willins Co Baltimore, 1968, pg 105.
3. Aldrete J A, Macsween R, Huna C — Efeitos da inalação repetida de metoxifluorano sobre ratos. *Rev Bras Anest* 22:272, 1972.
4. Allen H L, Metcalf D W — A search for halothane liver complications. *Anesth & Analg* 43:159, 1964.
5. American Society of Anesthesiologists, Ad Doc Committes; Occupational disease among operating room personnel; A national study. *Anesthesiology* 41:321, 1974.
6. Anderson N B — The teratogenicity of cyclopropane in the chicken. *Anesthesiology* 29:113, 1968.
7. Anderson N B — (Editorial) Anesthetics and cell division. *Anesthesiology* 30:361, 1969.
8. Barr G A, Mazze R I, Cousins M J, Kesek J C — An animal model for combined methoxyflurane and gentamicine nephrotoxicity. *Brit J Anaesth* 45:306, 1973.
9. Basford A B, Fink B R — The teratogenicity of halothane in the rat. *Anesthesiology* 29:1167, 1968.
10. Belfrage S, Ahlgram I, Axelson S — Halothane hepatitis in anesthesists. *Lancet* 2:1466, 1966.
11. Berman M L, Bochantin J F — Non especific stimulation of drug metabolism of methoxyfluorane. *Anesthesiology* 32:500, 1970.
12. Berman M L, Lower H J, Bochantin J F, Hagler K — Uptake and elimination of methoxyflurane as influenced by induction in the rat. *Anesthesiology* 138:352, 1973.
13. Berman M L — Significance of enzyme induction. In *Metabolic Aspects of Anesthesia*. Ed Peter J Cohen. *Clinical Anesthesia series vol II-I*, 1975 F A Davis Co Baltimore.
14. Berner O — Anesthetic apparatus leakages. *Acta Anaesth-Scand* 17:1, 1973.
15. Bets D W S — A simple inexpensive system for the removal excess anaesthetic vapors. *Canad Anaesth Soc J* 18:333, 1971.
16. Blackburn W R, Ngai S H, Lindembaum J — Morphological changes in hepatic necrosis following halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 25:270, 1964.
17. Borgstrand A, Collste G, Franksson C e col — Oxalosis in renal transplant following methoxyflurane anesthesia. *Brit J Anaesth* 44:569, 1972.
18. Brody G L, Sweet R B — Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 24:29-37, 1963.
19. Brow B R — Hepatic microsomeal hiperoxidation and inhalation anesthetics. *Anesthesiology* 36:458, 1972.
20. Bruce D L, Eide K A, Linde H W, Eckenhoff J E — Causes of death among anesthesiologists: A 20 years survey. *Anesthesiology* 29:565, 1968.
21. Bruce D L, Traurig H H — The effect of halothane on the cell cycle in the rat small intestine. *Anesthesiology* 30:401, 1969.
22. Bruce D L, Wingard D W — Anesthesia and immune response. *Anesthesiology* 34:271, 1971.
23. Bruce D L — Halothane inhibition on phytohemagglutinin — induced transformation of lymphocytes. *Anesthesiology* 36:201, 1972.
24. Bruce D L, Linde H W — Halothane content in recovery room air. *Anesthesiology* 36:517, 1972.
25. Bruce D L — Immunologically competent anesthesiologist. *Anesthesiology* 37:517, 1972.

26. Bruce D L, Bach M J, Arbit J — Trace anesthetic effects on perception cognitive and motor skills. *Anesthesiology* 40:458, 1974.
27. Bruce D L, Eide K A, Smith N J, Seltzer F, Dukes M H M — A prospective survey of anesthesiologists mortality 1967-1971. *Anesthesiology* 41:71, 1974.
28. Bruce D L, Bach M J — Psychologic studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 42:194, 1975.
29. Bunker J P, Blumenfeld C M — Liver necrosis after halothane anesthesia: Cause or Coincidence? *N Eng J Med* 268:554, 1963.
30. Burnap T K, Galla S J, Vandam L D — Anesthetic circulatory and respiratory effects of halothane. *Anesthesiology* 19:307-321, 1958.
31. Calasans M J — Editorial — Doença profissional e anestesia. *Rev Bras Anest* 22, 1972.
32. Cameron H — Pollution control in the operatins room: a simple device for the removal of expired anesthesia vapour. *Canad Anaesth Soc J* 17:535, 1970.
33. Carney F M, Van Dyke R A — Halothane hepatitis: A critical review. *Anesth Analg* 51:135-160, 1972.
34. Cascorbi H F, Blake D A, Heurich M — Difference in biotransformation of halothane in man. *Anesthesiology* 32:119, 1970.
35. Caughey T J, Dunkley M, Bataa M S, Thomson C — Effect of metoxyflurane, ou renal concentration power. *Can Anest Soc J* 22:61, 1975.
36. Chronic toxicity of nitrous oxide — In *Appraisal of Currents Concepts in Anesthesiology* — vol 3 pag 252. Edited by Adriani J 1966 — C V Mosby Co Saint Louis.
37. Clase R E, Holaday D A, Fizerova-Bergerova V e col — The biotransformation of etrane in man. *Anesthesiology* 35:282, 1971.
38. Crandall W B, Pappas S G, Mac Donald A — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 27:591, 1966.
39. Cohen E N — Metabolism of halothane- C₁₄ in the mouse. *Anesthesiology* 31:560-565, 1969.
40. Cohen E N — Metabolism of the volatile anesthetics. *Anesthesiology* 45:193, 1971.
41. Cohen E U, Bellvile J W, Brown B W — Anesthesia pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetist. *Anesthesiology* 35:343, 1971.
42. Cohen E N — Effect of anesthetics on mitochondrial function. *Anesthesiology* 39:153-164, 1973.
43. Cohen E N, Trudell J R, Edmunds H N, Watson E — Urinary metabolitis of halothane. *Anesthesiology* 43:392, 1976.
44. Cohen E N, Trudell J R — Biodegradation of inhalation anesthetics: Metabolic Aspect of Anesthesia. Ed Peter J Cohen. *Clinical Anesthesia Series*, vol II/I — 1975 F A Davis C Baltimore.
45. Corbett T H — The gas trap: a device to minimize chronic exposure to anesthetic gases. *Anesthesiology* 30:464, 1969.
46. Cobett T H, Ball G L — Chronic exposure to metoxyflurane: a possible ocupational hazard to anesthesiologists. *Anesthesiology* 34:532, 1971.
47. Corbett T H, Cornell R G, Lieding K e col — Incidence of cancer among Michigan nurse anesthetita. *Anesthesiology* 38:260, 1973.
48. Corbett T H — Retention of Anesthetic agents following occupational exposure. *Anesth & Analg* 52:614, 1973.
49. Corbett T H, Cornell R G, Endres J L, Lieding K — Birth defects among children of nurse anesthetist. *Anesthesiology* 41:341, 1974.
50. Cullen B F, Sample F, Chretien P B — The effect of halothane on phytohemagglutinin-induced transformation of human lymphocytes in vitro. *Anesthesiligy* 36:206, 1972.
51. Cousins M J, Nishimura T G, Mazze R I — Renal effects of low-dose of metoxyflurane with cardiopulmonar bypass. *Anesthesiology* 36:282, 1972.

52. Cousins M J, Mazze R K — Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. *JAMA* 225:1611, 1973.
53. Davidson L A, Steinhelher J C, Eger II E I, Stevens W C — Psychological effects of halothane and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 43:313, 1975.
54. Desmond J W — Methoxyflurane nephrotoxicity. *Canad Anaesth Soc J* 21: 294, 1974.
55. Dobkin A B, Levy A A — Blood serum fluoride levels with methoxyflurane anesthesia. *Canad Anaesth Soc J* 20:81, 1972.
56. Dobkin A B, Byles P H — Trichloroethylene Anesthesia. In *Halogenated Anesthetics*. Ed Joseph Artusio. *Clinical Anesthesia series 1/1973*. F. A. Davis Company. Philadelphia.
57. Dryden G E — Incidence of tubular degeneration with microlithiasis following methoxyflurane compared with other anesthetic gases *Anesth & Analg* 53:383, 1974.
58. Dykes M H M, Gilbert J P, McPeck B — Halothane in the United states *Brit J Anaesth* 44:925, 1972.
59. Eger E I II, Sawyer D C — Hepatic halothane metabolism. *Anesthesiology* 35:98, 1971.
60. Elder B F, Beal H, De Wald W, Cobb S — Exacerbation of sub clinical myasthenia by occupational exposure to an anesthetic. *Anesth & Analg* 50: 383, 1971.
61. Enderby G E — Gas exhaust valve. *Anaesthesia* 27:3, 1972.
62. Fink B R, Kenny G E — Effects of halothane and cell culture metabolism. In *Toxicity of Anesthetics*. Ed Fink B R. Williams & Williams Co, Baltimore, 1968.
63. Fink B R (Edit) — *Toxicity of Anesthetics*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1968.
64. Frascino J A, Vanamee P, Rosen P P — Renal oxalosis and azotemia after methoxyflurane anesthesia. *N Engl J Med* 283:676, 1970.
65. Geretto E A P — Ação teratogênica do fluotano no rato. *Rev Bras Anest* 23:17, 1971.
66. Gonçalves B — O anestesista como consultor. *Rev Bras Anest* 21:134, 1971.
67. Greene N — The metabolism of drugs employed in anesthesia I. *Anesthesiology* 29:127, 1968.
68. Greene N — The metabolism of drugs employed in anesthesia II. *Anesthesiology* 29:327, 1968.
69. Greene N — Halothane anesthesia and hepatitis in a high-risk population. *N Engl J Med* 289:304, 1973.
70. Greene N — Traces of anaesthetics (editorial). *Anesthesiology* 41:317, 1974.
71. Geen C D, Eastwood D W — Effects of nitrous oxide inhalation or hemopoiesis in rats. *Anesthesiology* 24:341, 1963.
72. Greenstein J R, Hitt B A, Mazza R I — Metabolism in vitro of enflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 42:420-424, 1975.
73. Hallen B, Ehrner-Samuel H, Thomason M — Measurements of halothane in the atmosphere of an operating theatre and expired air in blood of personnel during routine anesthetic work. *Acta. Anaesth Scandinav* 14:17, 1970.
74. Halsey M J, Sanyza D L, Eger E I II e col — Hepatic metabolism of halothane methoxyflurane, cyclopropano, ethrane and forane in miniature swine. *Anesthesiology* 35:43, 1971.
75. Hawkins T J — Atmospheric pollution in operating theatre. *Anesthesia* 28:490, 1973.
76. Holladay D A, Rudofsky S, Treunact P S — Metabolic degradation of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 33:579, 1970.
77. Hirsch J, Kappus A L — Uber die mengen der narkoseaetbers in der enft von operation. *SS alem Z Hyg* 110:391, 1929.
78. Inman W H W, Mushin W W — Jaundice after repeated exposure to halothane. *An Analysis of reports to the committee on safety of medicine*. *Brit M J* 1:15, 1974.

79. Jackson S H — Anesthetic and cell multiplication. In *Metabolic Aspects of Anesthesia*. Ed Peter J Cohen. Clinical Anesthesia Series, 1975. F A Davis Company.
80. Janis K M, Harrel J — Unilateral nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. A case report. *Anesth & Analg* 53:250, 1974.
81. Jenkins L C — Introduction to symposium. In *Acute and Chronic Toxicity*. *Canad Anaesth Soc J* 20:2, 1973.
82. Jenkins C L — Chronic exposure to anaesthetics. A toxicity problem? *Canad Anaesth Soc J* 20:104, 1973.
83. Johnston C L, Mendelsohn F — Halothane hepatitis in a laboratory technician. *Aust N Z J Med* 1:171, 1971.
84. Johnstone M — Liver injury in the surgical patients: a critical review. *Brit J Anaesth* 36:718, 1964.
85. Johnstone R E, Andrews R, Brummond Jr W — Bromide concentration of anesthetists. *Anesthesiology* 43:128, 1975.
86. Johnstone R E, Kenneh E M, Mehar e col — Increase in serum bromide concentration after halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 42:598, 1975.
87. Jones N O — Methoxyflurane nephrotoxicity. A review and a case Report. *Canad Anaesth Soc J* 19:152, 1972.
88. Klatskin G — Mechanism of toxic and drug induced hepatic injury. In *Toxicity of Anesthetics*. Edited by Fink B R. Williams & Williams Baltimore. 1968 p 159.
89. Klatskin G, Kimberg D — Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitizations in an anesthetic. *New England J Med* 280:515, 1969.
90. Lein N C, Jeffries G H — Hepatotoxicity after methoxyflurane administration. *JAMA* 197:1037, 1966.
91. Kusucu E Y — Methoxyflurane, tetracycline and renal failure. *JAMA* 211:1162, 1970.
92. Lassen H C A, Honriassen E, Neukirch F, Kristensen H S — Treatment of tetanus: Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous oxide anesthesia. *Lancet* 1:572, 1956.
93. Lassen H C, Kristensen H S — Remission in chronic myeloid leucemia following prolonged nitrous oxide inhalation. *Danish Med Bull* 6:252, 1959.
94. Lawson H G — Doctors debate use of anesthetic linked to liver disorders. *Wall Street Journal*. March 20:1, 1963.
95. Lebowitz M H — Nephrogenic diabetes insipidus methoxyflurane anesthesia. A report of two cases. *Anesth & Analg* 48:233, 1969.
96. Leighton M B, Koth B — Some aspects of the clinical pharmacology of nitrous oxide. *Canad Anaesth Soc J* 20:94, 1973.
97. Linde H W, Bruce D L — Occupational exposure of anesthetic to halothane, nitrous oxide and radiation. *Anesthesiology* 30:363, 1969.
98. Linde H W, Bruce D L — Effects of chronic exposure of rats to traces of halothane. *Proc 4.º World Congress Anesthesiologists*.
99. Lindembaum J, Leifer E — Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *N Eng J Med* 268:525-530, 1963.
100. Lischner M W, Mac Nabb G M, Galombos J T — Fatal hepatic necrosis following surgery: possible relation to methoxyflurane anesthesia *Arch Int Med* 120:725, 1962.
101. Lofstrom B, Schildt B — Reticulo endothelial function under general anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 18:34, 1974.
102. Marrese R A — A safe method of discharging anesthetic gases. *Anesthesiology* 31:371, 1969.
103. Mathieu A, Di Padua D, Milis J e col — Experimental immunity to a metabolite of halothane and fluroxene: Cutaneous delayed-type hypersensitivity. *Anesthesiology* 40:385-390, 1974.
104. Mazze R I, Trudell J R, Cousins M J — Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: Clinical correlation in men. *Anesthesiology* 35:247-252, 1971.

105. Mazze R I, Cousins J M, Kosek J L — Dose related methoxyflurane nephrotoxicity in rats: a biochemical and pathologic correlation. *Anesthesiology* 36:571, 1972.
106. Mazze R I, Cousins M J — Combined nephrotoxicity of gentamicin and methoxyflurane anesthesia in man. *Brit J Anesth* 45:394, 1973.
107. Mazze R I, Cousins J M — Renal toxicity of anesthetics with specific reference to the nephrotoxicity of methoxyflurane. *Canad Anaesth Soc J* 20:46, 1973.
108. Medrado W, Pereira D — Hepatotoxicidade do metoxifluorano em animasi de laboratório. *Rev Bras Anest* 13:197, 1963.
109. Mehta S, Cole N J, Clari J, Lewin K — Operating room air pollution Influence of anesthetic circuit vapour concentration, gas flow and ventilation. *Canad Anest Soc J* 22:265, 1975.
110. Mc Intyre J W R, Russel J C — Removal and recovery of halothane and methoxyflurane from waste anaesthetic vapours. *Canad Anaesth Soc J* 14:320, 1967.
111. National Academy of Sciences — Statement regarding the role of methoxyflurane in the production of renal function. *Anesthesiology* 34:505, 1971.
112. Nicholson J A, Sada T, Aldrete J A — Residual halothane: Patients and personnel exposure. *Anesth & Analg* 54:449, 1975.
113. Nocite J R, Cognalati L A, Bittar I N V e col — Função renal no pós operatório imediato após inalação de concentração analgésicas de metoxifluorano. *Rev Bras Anest* 25:180, 1975.
114. North W C, Stephen C R — Hepatic and renal effects of methoxyflurane in surgical patients. *Anesthesiology* 26:257, 1965.
115. Paddock R B, Parker J W, Guadagni N P — The effects of methoxyflurane on renal function. *Anesthesiology* 25:707, 1964.
116. Paarbrook G D — Leucopenic effects of nitrous oxide treatment. *Brit J Anaesth* 39:11, 1967.
117. Plessner W — Uber trigeminuserkranbug in jolge von trichlovaethylen bergiftung. *Neurol. Zentralbl* 34:916. 1915.
118. Price M, Mc Kecver R — Anaesthetic anti-polution device. *Canad Anaesth Soc J* 17:540, 1970.
119. Rehder K, Forbes J J, Alter H, Hessler O, Stier A — Halothane biotransmation in man: a quantitative study. *Anesthesiology* 28:711, 1967.
120. Robertson G S, Hamilton W F D — Methoxyflurane and renal function. *Brit J Anesth* 45:55, 1973.
121. Rosenberg P H, Wahlstrom T — Trifluoroacetic acid and some possible intermediate metabolites of halothane as haptens. *Anesthesiology* 38:224-227, 1972.
122. Rocha H P C — Ação do halotano sobre o aspecto histológico do fígado e rins e sobre a mortalidade de crias de ratas submetidas a esses agente anestésico no fim da gravidez. *Rev Bras Anest* 25:278. 1975.
123. Sawyer D C, Eger II S I, Ballman S H, Cullen B F, Impelman D — Concentration dependence of hepatic halothane metabolism. *Anesthesiology* 34:230, 1971.
124. Schnelle N, Nelson D — A new device for colleting and disposing of exhaust gases from the anesthetic machine. *Anesth & Analg* 48:744, 1969.
125. Simpson B R, Strunin L, Walton B — The halothane dilema. A case for the defende. *Brit Med J* 4:96, 1971.
126. Stevens W C, Eger E I II, White A e col — Comparative toxicity of halothane, isoflyrane and diethyl ether at subanesthetic concentration in laboratory animais. *Anesthesiology* 42:408-418, 1975.
127. Stoelting P K — Methoxyflurane anesthesia in pediatric patients: evaluation of anesthetic metabolism and renal function. *Anesthesiology* 42:26, 1975.
128. Stier A — The biotransformation of halothane. *Anesthesiology* 29:119, 1968.
129. Strunin L, Simpson B R — Halothane in Britain today. *Brit J Anaesth* 44:919, 1972.

130. Stefanini M, Herlard A, Kosiak E P — Fatal massive necrosis of the liver after repeated exposure to methoxyflurane. *Anesthesiology*. 32:374, 1970.
131. Smith B E, Gaub M L, Moya F — Investigations into the teratogenic effects of anesthetic agents: The fluorinated agents. *Anesthesiology* 26:260, 1965.
132. Smith B E, Gaub M L, Maya F — Teratogenic effects of anesthetic agents. Nitrous oxide. *Anesth & Analg* 44:726, 1963.
133. Summary of National Halothane Study: possible association, between halothane anesthesia and post operative hepatic necrosis. *JAMA* 197:775, 1966.
134. Taves J R, Fay B W, Freeman R B e col — Toxicity following methoxyflurane anesthesia: II Fluoride concentration in nephrotoxicity. *JAMA* 214:91, 1970.
135. Teratogenicity: Its relationship to anesthesia. In *Appraisal of Currents Concepts in Anesthesiology* vol 4.º Edited by John Adriani C V Mosby. Saint Louis 1968, p 234.
136. Time — Anesthetics: A gas and the liver. *March* 22:49, 1963.
137. Trрал M F, Feldman S A — Headacke folowing halothane anaesthesia. *Brit J Anaesth* 40:99, 1968.
138. Ueda I — The effects of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate — induced platelet agregation. *Anesthesiology* 34:405, 1971.
139. Usubiaga L, Aldrete J A, Fiserova B V — Influence of gas flow and operating room ventilation on the daily exposure of anesthetist to halothane. *Anesth & Analg* 51:968, 1972.
140. Van Dyke R A, Chenoweth M B, Van Poznak A — Metabolism of volatile anesthetics I. Conversion in vivo of several anesthetics CO_2^{14} and chloride. *Biochem Pharmacol* 13:1239-1247, 1964.
141. Van Dyke R A, Chenoweth M B — Metabolism of volatile anesthetics II, In vitro metabolism of methoxyflurane and halothane in rat liver slices and cell fractions. *Biochem Pharmacol* 14:603-609, 1965.
142. Van Dyke R A, Chenoweth M B — Metabolism of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 26:348-357, 1965.
143. Van Dyke R A — Metabolism of volatile anesthetics III. Induction of microsomal dechlorinating and ether cleaving enzymes. *JPharmacol Exp. Ther* 154:364-369, 1969 .
144. Vaisman A I — Working conditions in surgery and their effects on the health of anesthesiologists. *Eksp Khir, Anest* 3:44, 1967.
145. Vieira Z — Conceitos em Anestesiologia. *Rev Bras Anest* 21:123, 1971.
146. Vieira Z — Anestesia e função hepática. *Rev Bras Anest* 24:309, 1974.
147. Virtue R W, Payne K W — Postoperative death after fluothane. *Anesthesiology* 19:562-563, 1958.
148. Yeakel A E — A device for eliminating overflow anaesthetic gases from anesthetizing location. *Anesthesiology* 32:280, 1970.
149. Young S R, Stoelting, Peterson C, Madura J A — Anesthetic biotransformation and renal function in obese patients during and after methoxyflurane or halothane anesthesia. *Anesthesiology* 42:451, 1975.
150. Walts L F, Forsythe A B, Moore J G — Critique; Occupational disease amon operating room personnel. *Anesthesiology* 42:608-611, 1975.
151. Warmuth T J — Poluição em salas de operação. *Rev Bras Anest* 189, 1975.
152. Werthamn H — Beitrag zur chronischen atherintoxikation der chirurgen. *Beitzzur Chir* 178:149, 1949.
153. Wilson J G — Problemns of Teratogenics Testing. In *Toxicity of Anesthetics*. William & Wilkins Co Baltimore, 1968.
154. Whitcher C E, Cohen E N, Trudell J R — Chronic exposure to anesthetic gases the operating room. *Anesthesiology* 35:348, 1971.
155. Zimelewicz J — Contribuição para o estudo da ação hepatotóxica dos halogenados fluorinados. Anestesia de longa duração pelo metoxifluorano em paciente cirrótico. *Rev Bras Anest* 14:247, 1964.