

FUNÇÃO RENAL NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO APÓS INALAÇÃO DE CONCENTRAÇÕES ANALGÉSICAS DE METOXIFLUORANO (*)

DR. JOSÉ ROBERTO NOCITE, E.A., SBA (**)

DR. CARLOS ALBERTO CAGNOLATI (**)

DR. OLÍMPIO JOSÉ NOGUEIRA VIANA BITTAR (***)

DR. REINALDO LUIZ DE OLIVEIRA RESENDE (***)

DR. CLODOALDO FRANKLIN DE ALMEIDA (****)

Estudou-se a função renal em dois grupos de 20 pacientes, submetidos à cirurgia eletiva, de ambos os sexos, cuja idade variou dos 14 aos 58 anos com peso entre os 44 e 102 kg. No grupo I, a analgesia foi obtida pela inalação de metoxifluorano em concentração de 0,3% a 0,4% e no grupo II pela técnica peridural lombar.

Em todos os casos a medicação pré-anestésica foi a mesma e nos dois grupos a hipnose foi mantida com doses fracionadas de tiopental ou metohexital sódico. Os pacientes do grupo I, receberam também succinilcolina e d-tubocurarina, respectivamente para a intubação traqueal e manutenção do relaxamento muscular.

A hidratação de todos os pacientes, foi padronizada, tanto no ato cirúrgico como no pós-operatório (24 horas). Os pacientes foram cateterizados e medidos o volume e densidade urinária, além da determinação do "clearance da creatina nos casos que receberam metoxifluorano.

Os resultados mostraram uma diurese aproximadamente igual em todos os pacientes, a densidade em ambos os grupos baixou nas primeiras 24 horas e o "clearance" não evidenciou dano a função renal nos pacientes que receberam metoxifluorano. Pelos dados obtidos parece que este agente nas concentrações que foram utilizadas não provoca alteração significativa da função renal.

A partir da comunicação de Crandell, Pappas e Macdonald em 1966 (2), tem-se atribuído à anestesia com metoxi-

(*) Trabalho realizado no Serviço de Anestesia da Santa Casa de Ribeirão Preto e apresentado no XXI Congresso Brasileiro de Anestesiologia, em Belo Horizonte (Outubro de 1974).

(**) Membro do C.E.T. da Santa Casa de Ribeirão Preto (SP).

(***) Médico-residente do C.E.T. da Santa Casa de Ribeirão Preto (SP).

(****) Cirurgião da Santa Casa de Ribeirão Preto (SP).

AP 2201

fluorano um tipo de disfunção renal transitória que aparece no período pós-operatório e que se caracteriza por: a) alto débito urinário (2,5 a 4 litros por dia) com conseqüente desidratação e acentuada perda ponderal; b) densidade urinária relativamente fixa e não respondendo aos testes de privação e ingestão de líquidos; c) níveis sanguíneos elevados de sódio, uréia, ácido úrico e creatinina; d) baixa osmolalidade urinária, com resposta diminuída ou nula ao teste da vasopressina.

Alguns fatores parecem favorecer a instalação do quadro devido à nefrotoxicidade do metoxifluorano: tempo de exposição ao anestésico aumentado em cirurgias longas⁽³⁾, obesidade^(7,9), administração concomitante de certos antibióticos como tetraciclina e gentamicina^(4,5).

Trabalhos recentes têm demonstrado que um fluoreto derivado da degradação metabólica do metoxifluorano no organismo é o responsável pela nefrotoxicidade da droga. A produção deste fluoreto no organismo e a sua concentração sanguínea dependem da dose total de metoxifluorano utilizada, o que ficou estabelecido após estudos de Mazze, Cousins e Kosek em ratos⁽⁶⁾. Estes autores acreditam que o fluoreto interfere com o mecanismo renal da bomba de sódio, agindo nos sistemas celulares de transferência de energia. Por outro lado, Robertson e Hamilton⁽⁸⁾ demonstraram num grupo de pacientes haver correlação entre a dose de metoxifluorano e a queda da osmolaridade urinária no primeiro dia pós-operatório, bem como entre a dose de metoxifluorano administrada e a concentração urinária de fluoreto no primeiro e no segundo dia pós-operatórios. Estes estudos indicam que a nefrotoxicidade do metoxifluorano depende fundamentalmente da quantidade da droga que sofre degradação metabólica no organismo com conseqüente aparecimento do fluoreto. Esta quantidade, por sua vez, depende da proporção da dose do agente administrado que fica retida no organismo. É por isto que a exposição demorada do paciente ao anestésico em cirurgias longas, bem como a obesidade (o metoxifluorano é altamente solúvel em gorduras) contribuem para que se instale a nefrotoxicidade da droga. Além do tempo de exposição, outro fator que determina a dose total de metoxifluorano administrada é a concentração do vapor oferecida ao paciente através do sistema de anestesia.

No presente trabalho, procuramos estudar alguns aspectos da função renal no período pós-operatório imediato de pacientes que receberam baixas concentrações do agente, ditas analgésicas, em técnica de anestesia balanceada.

MATERIAL E MÉTODO

Foram realizadas observações em 40 pacientes divididos em dois grupos. O grupo I foi constituído por 20 pacientes (15 do sexo masculino e 5 do feminino) cujas idades variaram de 15 a 58 anos (média etária igual a 42 anos) e cujos pesos variaram de 45 a 102 kg (média ponderal igual a 63 kg). O grupo II foi constituído por 20 pacientes (14 do sexo masculino e 6 do feminino) cujas idades variaram de 15 a 58 anos (média etária igual a 39 anos) e cujos pesos variaram de 44 a 98 kg (média ponderal igual a 62 kg).

Os 40 pacientes enquadraram-se no estado físico I (classificação da A.S.A.) e foram submetidos a cirurgias eletivas (Tabela I). A medicação pré-anestésica foi a mesma em todos os casos, constando da associação petidina (100 mg)-prometazina (50 mg)-atropina (0,5 mg) injetada por via intramuscular cerca de 45 minutos antes do início da cirurgia.

TABELA I

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR TIPO DE CIRURGIA

Tipo	Grupo I	Grupo II
Gastrectomias	4	11
Colecistectomias	6	1
Herniorrafias	8	5
Dermolipectomias	1	2
Tireoidectomias	1	0
Histerectomias	0	1
TOTAIS	20	20

A indução anestésica foi obtida em 20 pacientes com tiopental sódico por via venosa (dose variável entre 300 e 375 mg) e em outros 20 pacientes com metohexital sódico por via venosa (dose variável entre 120 e 150 mg). Foi praticada intubação traqueal após injeção venosa de succinilcolina na dose de 1,0 mg/kg em todos os casos. A respiração foi controlada com o Respirador de Takaoka em todos os casos e o relaxamento muscular foi mantido durante todo o procedimento com d-tubocurarina na dose inicial de 0,5 mg/kg e em doses complementares de 6 a 9 mg, por via venosa, à medida das necessidades.

Nos 20 pacientes do grupo I, a analgesia operatória foi obtida com a administração de metoxifluorano em concentração de 0,3 a 0,4 através do Vaporizador Universal de Takaoka. Ao final da cirurgia, anotava-se a dose (em ml) do agente anestésico efetivamente administrada ao paciente, descontando-se para isto metade do volume total vaporizado, uma vez que quando se emprega o Respirador de Takaoka os gases e vapores dirigidos ao aparelho na fase expiratória do paciente não são entregues a este mas sim vertidos para o exterior.

Nos 20 pacientes do grupo II, a analgesia operatória foi obtida com a administração de xilocaína a 2% sem adrenalina na técnica peridural lombar. A punção foi realizada em L₃-L₄, L₂-L₃ ou L₁-L₂, conforme o tipo de cirurgia, e o anestésico foi injetado em dose única (variável entre 400 e 500 mg) em 16 casos. Nos restantes 4 casos, foi instalado catéter para injeções adicionais de xilocaína (doses de 150 a 200 mg).

Os pacientes do grupo II, portanto, não receberam metoxifluorano durante o ato anestésico-cirúrgico.

Nos pacientes de ambos os grupos, a hipnose foi mantida durante toda a cirurgia com doses fracionadas de tiopental sódico (25 a 50 mg) por via endovenosa, ou de metohexital sódico (20 a 30 mg).

Ao final da cirurgia, administrou-se prostigmina (2,0 mg) por via venosa para descurarização, precedida por atropina (1,0 mg), em todos os casos.

Foi praticado cateterismo vesical para colheita de urina e medida da diurese de 24 horas em todos os pacientes. Assim, terminado o ato cirúrgico, os pacientes eram encaminhados à Sala de Recuperação e aí começava a colheita da urina. Permaneciam neste local durante 24 horas, quando o volume urinário total era então anotado.

Nos 40 casos, foi determinada a densidade da urina no pré-operatório (3-4 dias antes da internação e no pós-operatório imediato, colhendo-se uma amostra de urina após retirados os frascos para medida da diurese das primeiras 24 horas do pós-operatório.

Em 6 pacientes do grupo I (que receberam, portanto, metoxifluorano) foi determinado o "clearance" de creatinina endógena no pré-operatório (3-4 dias antes da internação) e no pós-operatório tardio (8 a 10 dias após a cirurgia).

A hidratação foi padronizada para os 40 pacientes, constando de um litro de polisossal simples (solução contendo aproximadamente 140 miliequivalentes de Na⁺, 10 de K⁺, 6 de Ca⁺⁺, 4 de Mg⁺⁺ e 104 de Cl⁻ por litro) e dois litros de solução glicosada a 5%, administrados desde que o paciente

TABELA II

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A DURAÇÃO DO ATO CIRÚRGICO

Duração (horas)	Grupo I	Grupo II
Menos de 1	2	0
De 1 até 2	10	7
De 2 até 3	7	11
Acima de 3	1	2

TABELA III

DOSES DE METOXIFLUORANO, DIURESE DE 24 HORAS E DENSIDADE URINÁRIA PRÉ E PÓS-OPERATÓRIA NOS PACIENTES DO GRUPO I

Caso N.º	Dose de metoxifluorano (ml)	Diureses de 24 horas (ml)	DENSIDADE URINÁRIA	
			Pré-Operatório	Pós-Operatório
01	6,0	2600	1016	1004
02	7,5	900	1025	1013
03	7,5	2200	1016	1004
04	7,5	1400	1014	1008
05	4,0	2500	1017	1005
06	6,5	700	1016	1019
07	12,5	1700	1022	1008
08	6,0	2600	1021	1004
09	6,0	1800	1012	1000
10	6,0	2500	1020	1012
11	4,0	2400	1015	1003
12	10,0	2000	1009	1005
13	10,0	1900	1008	1023
14	8,0	2000	1018	1008
15	12,5	2200	1021	1014
16	6,0	1000	1018	1028
17	6,0	2800	1022	1005
18	7,0	3100	1014	1005
19	5,0	2600	1030	1010
20	11,0	1800	1026	1010
Médias	7,4	2035	1018	1009

era colocado na mesa operatória até pouco antes de sua saída da Sala de Recuperação, ao final do período de 24 horas pós-operatório.

Não foram administradas quaisquer outras drogas no decorrer das anestésias. Em ambos os grupos, a maioria dos atos anestésico-cirúrgicos teve duração entre 1 a 3 horas (Tabela II). No grupo I, a duração média foi de 116 minutos e no grupo II foi de 126 minutos. A maior duração ocorreu em dois casos, sendo um de cada grupo: 3 horas e 30 minutos.

RESULTADOS

A Tabela III mostra os valores da diurese nas primeiras 24 horas do período pós-operatório, da densidade urinária pré e pós-operatória e as doses de metoxifluorano efetivamente administradas, nos vinte pacientes do grupo I. Observa-se que, para uma diurese média de 2 litros nas primeiras 24 horas, a densidade urinária média caiu de 1018 para 1009. A dose média de metoxifluorano administrada a estes pacientes pela técnica anestésica balanceada descrita foi de 7,4 ml.

TABELA IV

DIURESE DE 24 HORAS E DENSIDADE URINÁRIA PRÉ E PÓS-OPERATÓRIA NOS PACIENTES DO GRUPO II

Caso N.º	Diurese de 24 horas (ml)	DENSIDADE URINÁRIA	
		Pré-Operatório	Pós-Operatório
01	1200	1018	1025
02	2000	1020	1001
03	1500	1021	1030
04	2700	1014	1012
05	2100	1018	1026
06	2500	1008	1005
07	1000	1026	1037
08	1700	1022	1015
09	2100	1021	1005
10	1600	1023	1023
11	2700	1012	1021
12	2000	1022	1010
13	2700	1015	1010
14	1000	1019	1025
15	1600	1016	1020
16	2000	1014	1010
17	2500	1025	1011
18	1700	1015	1005
19	3400	1019	1008
20	3400	1020	1010
Médias	2070	1018	1015

A Tabela IV mostra os valores da diurese nas primeiras 24 horas do período pós-operatório, bem como a densidade urinária pré e pós-operatória, nos vinte pacientes do grupo II, os quais não receberam metoxifluorano durante o ato anestésico-cirúrgico, servindo como controle. Observa-se que a diurese média nas primeiras 24 horas foi praticamente a mesma do grupo I, ou seja, 2 litros. A densidade urinária média nos pacientes deste grupo sofreu queda menor do que nos pacientes do grupo I, ou seja, caiu de 1018 para 1015. Ressalte-se que a densidade urinária média pré-operatória foi a mesma nos dois grupos: 1018.

Finalmente, a Tabela V contém os valores do "clearance" de creatinina endógena obtidos no pré e no pós-operatório de seis pacientes do grupo I, os quais receberam portanto metoxifluorano durante a anestesia. Houve uma queda de 17% na média dos valores pós-operatórios em relação à média dos valores pré-operatórios. Entretanto, nos dois casos em que o "clearance" da creatinina pós-operatória ficou abaixo do valor considerado normal (casos 1 a 6 da Tabela V), o "clearance" pré-operatório também era inferior ao limite de normalidade, o que isenta o metoxifluorano de possível ação causal.

TABELA V

VALORES PRÉ E PÓS-OPERATÓRIOS DO «CLEARANCE» DE CREATININA ENDÓGENA (ml/min) EM PACIENTES QUE RECEBERAM METOXIFLUORANO (GRUPO I). VALORES NORMAIS = 80 a 140 ml/min.

Caso N.º	«CLEARANCE» DE CREATININA	
	Pré-Operatório	Pós-Operatório
01	74	73
02	193	84
03	105	92
05	68	86
06	57	53
08	95	98
MÉDIA	98	81

DISCUSSÃO

Procuramos neste estudo verificar possíveis alterações da diurese e da densidade urinária após as primeiras 24 horas do pós-operatório em pacientes que receberam metoxifluorano em pequenas doses durante o ato anestésico-cirúrgico. Além disso, através do "clearance" de creatinina endógena, procu-

ramos surpreender em alguns pacientes que receberam o anestésico, disfunção renal de algum grau no período pós-operatório tardio.

Verificamos que a diurese das primeiras 24 horas foi praticamente igual nos pacientes que receberam metoxifluorano e nos pacientes que não receberam a droga. Por outro lado, em apenas um dos vinte pacientes que receberam metoxifluorano o débito urinário ultrapassou 3 litros no primeiro dia pós-operatório, ao passo que o mesmo fato ocorreu em dois dos vinte pacientes que não receberam o agente. A hidratação per e pós-operatória foi rigorosamente igual nos dois grupos, o que parece isentar o metoxifluorano de qualquer efeito sobre o débito urinário no pós-operatório imediato dos pacientes estudados.

Em relação à densidade urinária, observamos tendência à queda após as primeiras 24 horas do pós-operatório em ambos os grupos, o que é explicável em vista do bom débito urinário obtido. Nos pacientes que receberam metoxifluorano, esta tendência foi maior do que nos pacientes que não o receberam. Convém notar que a densidade urinária oscila normalmente entre 1014 e 1026 (a 15°C) porém pode baixar até 1001 com grande ingestão de água e pode elevar-se até 1040 sob restrição de líquidos ou excreção excessiva por outras vias como pele e intestinos (1). Em apenas um dos pacientes aos quais foi administrado metoxifluorano, a densidade urinária caiu a valor tão baixo quanto 1000, e neste paciente o débito urinário foi de 1800 ml no primeiro dia. Este paciente teve um correspondente no grupo que não recebeu metoxifluorano, no qual a densidade urinária caiu para 1001, com um débito urinário de 2000 ml no primeiro dia.

É de se ressaltar o fato de não termos observado qualquer relação entre a dose de metoxifluorano administrada e o débito urinário ou a variação da densidade urinária nas primeiras 24 horas do pós-operatório.

A comparação dos valores obtidos para o "clearance" de creatinina endógena no pré e no pós-operatório tardio de seis pacientes que receberam metoxifluorano não mostrou a existência de dano à função renal causado por este agente e detectável por este método. Convém lembrar que o "clearance" de uma substância é o volume de plasma (em ml) que resulta depurado da substância em um minuto de funcionamento renal. A creatinina é uma substância excretada primariamente através de filtração glomerular renal e, em menor proporção, através de excreção tubular renal. Nestas condições, o "clearance" de creatinina pode nos dar alguma informação sobre a integridade da função glomerular e da função tubular renais.

Concluindo, parece-nos que o metoxifluorano administrado em pequenas doses (concentrações analgésicas em técnica de anestesia balanceada) não provoca alterações substanciais do débito urinário e da densidade urinária nas primeiras 24 horas do período pós-operatório. Não houve indícios de disfunção renal persistente causada pelo anestésico nesta série de pacientes.

SUMMARY

METHOXYFLURANE IN ANALGESIC CONCENTRATIONS: SOME FEATURES OF RENAL FUNCTION IN IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD

Methoxyflurane was administered in analgesic concentrations (0,3-0,4%) to 20 healthy patients submitted to elective surgeries, in order to determine a possible effect of small doses of this drug on specific gravity of urine and diuresis in the first 24 hours of postoperative period. In a control group consisting of 20 other patients, methoxyflurane was omitted and analgesia was provided with 400-500 mg of xylocaine 2% in epidural technique. Anesthetic induction was obtained in all 40 patients with a barbiturate by intravenous route (sodium thiopental in 20 patients and sodium methohexital in 20 other patients). Muscle relaxation was obtained with d-tubocurarine in all cases, respiration being controlled by Takaoka Respirator during the entire surgical procedure.

No difference was noted between methoxyflurane group and control group in relation to mean values of total urinary volume in the first 24 hours of postoperative period. Specific gravity of urine decreased more in patients who received methoxyflurane (as related to pre-operative values) than in patients of control group; mean values in both groups, however, were within normal range for the volumes of urine excreted in the first postoperative day (an average of 2,0 liters).

Creatinine «clearance» was determined pre and post-operatively in 6 patients who received methoxyflurane, and did not suggest any impairment of renal function due to methoxyflurane.

REFERÊNCIAS

1. Cantarow A, Schepartz B — Biochemistry, 2nd ed., W B Saunders Co. Philadelphia, p 774, 1957.
2. Crandell W B, Pappas S G, Macdonald A — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 27:5, 91-607, 1966.
3. Elkington S G, Gofinnet J A, Conn H O — Renal and hepatic injury associated with methoxyflurane anesthesia. *Ann Intern Med* 69:1229, 1968.
4. Kuzucu E Y — Methoxyflurane, tetracycline and renal failure. *JAMA*, 211: 1162, 1970.
5. Mazze R I, Cousins M J — Combined nephrotoxicity of gentamicin and methoxyflurane anaesthesia in man. *Brit J Anaesth* 45:394, 1973.
6. Mazze R I, Cousins M J, Kosek J C — Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*, 36:571, 1972.
7. Panner B J, Freeman R B, Roth-Mayo L A, Markowitch W — Toxicity following methoxyflurane anesthesia. I: Clinical and pathological observations in two fatal cases. *JAMA* 214:86, 1970.
8. Robertson G S, Hamilton W F D — Changes in urine osmolality and urine fluoride concentrations following methoxyflurane anaesthesia. *Brit J Anaesth* 46:153-158, 1974.
9. Taves D R, Fry B W, Freeman R B, Gillies A J — Toxicity following methoxyflurane anesthesia. *JAMA* 214:91, 1970.