

## HEPATOTOXICIDADE DO METOXIFLURANO EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO (\*)

DR. VALDIR C. MEDRADO (\*\*)

DRA. DAISY C. PEREIRA (\*\*)

Em 1956, Van Poznak e Artusio<sup>4, 5</sup> iniciaram estudos em cães sobre duas séries de compostos: hidrocarbonados fluorados e éteres fluorados. Do último grupo, o difluor dicloro-etil-metil-eter (metoxiflurano, Penthrane) apresentou propriedades anestésicas satisfatórias.

Certo número de trabalhos foram publicados nos últimos dois anos apresentando avaliação clínica e experimental, bem como vantagens e desvantagens do novo agente anestésico sobre os demais derivados fluorados. No entanto, a ação sobre a função e estrutura hepáticas tem sido pouco explorada.

Wasmuth e col.<sup>6</sup> em 206 anestésias pelo metoxifurano, encontraram aumento da retenção de bromosulfaleína nas primeiras 24 horas de pós-operatório, com gradual retorno aos níveis básicos nos 4 a 5 dias subsequentes.

Medrado e Viana<sup>2</sup> em seis portadores de hipertensão portal, que foram submetidos à anastomose porto-cava, sob anestesia pelo metoxiflurano, com um tempo cirúrgico em torno de 3 horas, não observaram sinais de agravamento de insuficiência hepática.

O estudo experimental que ora apresentamos está baseado na apreciação das lesões encontradas em cortes de fígado de camundongos, sacrificados 72 horas após administração do metoxiflurano por via gástrica. Preferimos tal método porque uma máxima concentração de droga pode alcançar a circulação portal e o fígado com facilidade.

(\*) Trabalho apresentado no IX Congresso Brasileiro de Anestesiologia; Salvador, Bahia, novembro de 1962.

(\*\*) Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade da Bahia; Salvador, Bahia.

845 7217

## MATERIAL E MÉTODO

Cento e oitenta e cinco camundongos brancos de ambos os sexos, pesando aproximadamente 20g, foram utilizados. Os animais, divididos em grupos de 20, foram tratados com diversas concentrações de metoxiflurano. Cinco camundongos serviram para controle e receberam somente óleo de oliva por via gástrica.

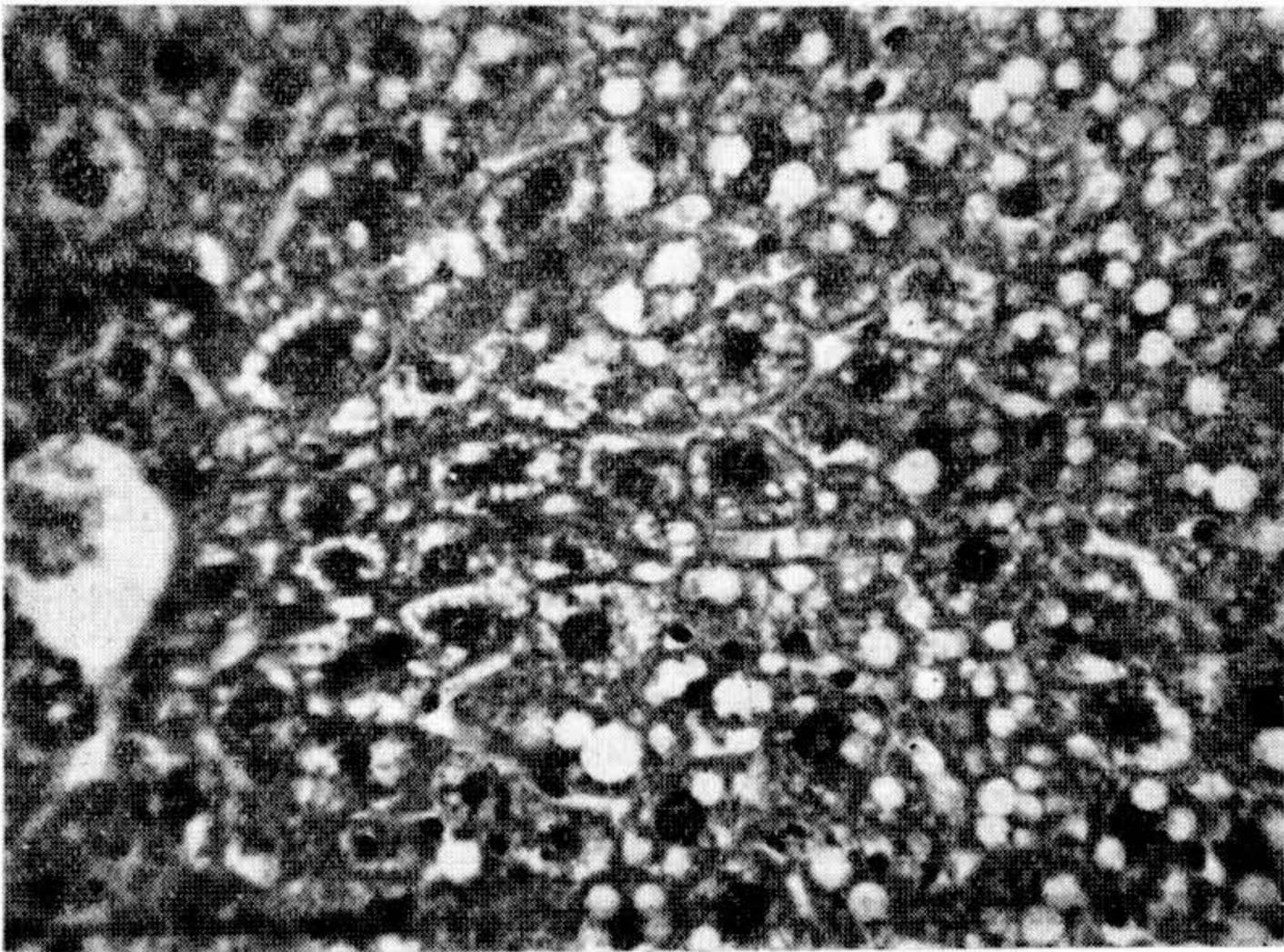


Figura 1 — Vacuolização centro-lobular e degeneração gorda difusa do fígado de camundongo, 72 horas após instilação gástrica de metoxiflurano a 25% em óleo de oliva. H. E. 120 X.

O método de Morris e Thompson<sup>3</sup> para alimentação por via oral foi empregado. Seguimos a técnica usada por Jones, Margolis e Stephen<sup>1</sup> para avaliação dos efeitos hepatológicos de alguns anestésicos inalatórios, inclusive o fluotano. Uma seringa de tuberculina, graduada em 0,1 ml, foi empregada para preparo da mistura metoxiflurano-óleo de oliva nas concentrações desejadas. Uma agulha 30/8, recurvada e com a ponta seccionada para prevenir lesão do esófago, foi utilizada para instilação da mistura. O volume injetado foi sempre 0,1 ml. Se uma concentração a 20% é desejada, dois volumes de metoxiflurano mais oito de óleo de oliva são aspirados para a seringa. A mistura foi sempre preparada momentos antes da administração.

Na dependência da concentração empregada e da adequada instilação da mistura no esôfago ou estômago, a narcose apareceu em poucos minutos. A injeção acidental na traquéia causou narcose imediata e morte em poucos segundos. Os

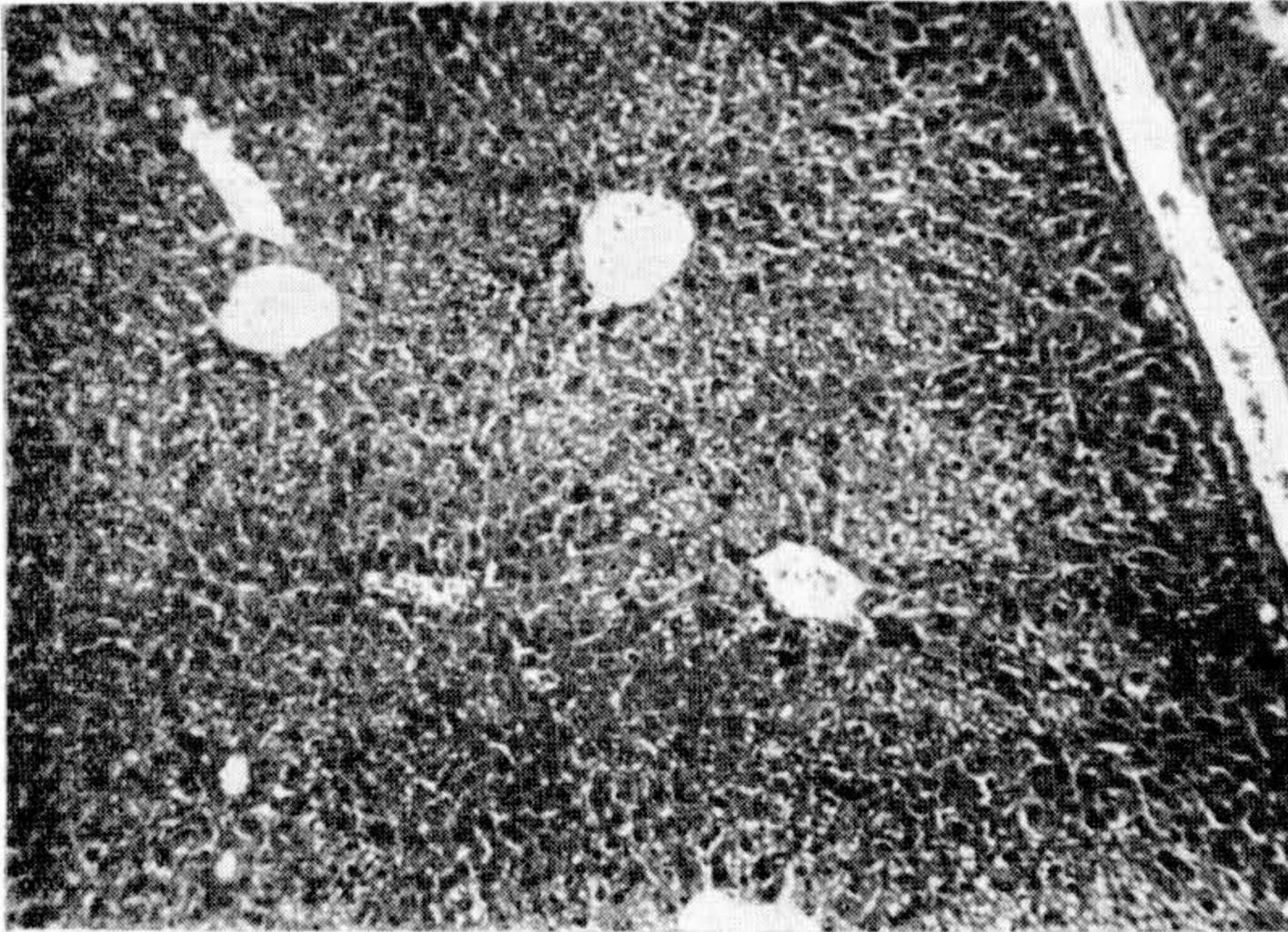


Fig. 2 — Degeneração gorda (+++) do fígado de camundongo 72 horas após ingestão de metoxiflurano a 30% em óleo de oliva. M. E. 500 X.

animais que sobreviveram foram sacrificados 72 horas após. Fragmentos de fígado foram fixados em formol a 10%, incluídos em parafina e as secções coradas pela hematoxilina-eosina. A percentagem de metoxiflurano na mistura com óleo de oliva e a quantidade empregada em mg/g de peso do animal são vistas no quadro I.

#### QUADRO I

CONCENTRAÇÕES DE METOXIFLURANO USADAS NOS EXPERIMENTOS

POR CENTO	MG/GR	Nº DE ANIMAIS
5 - 100	0,35-7,1	185

Além da verificação dos tipos de comprometimento hepático, foram determinadas a dose mínima letal e a dose mínima hepatotóxica (Quadro II e III). As lesões hepáticas estão dispostas em 3 grupos: células com perda de basofilia, presen-

ça de vacuolizações e degeneração gorda. O número de animais mortos durante os experimentos e aqueles cujo fígado não apresentaram sinais de comprometimento estão relacionados no quadro III.

QUADRO II

GRAU DE INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA ASSOCIADO COM AS CONCENTRAÇÕES DE METOXIFLURANO ADMINISTRADAS

CONCENTRAÇÕES POR CENTO	PERDA DE BASOFILIA	VACUOLIZAÇÃO	DEG. GORDA	NORMAL	MORTE
5	2	-	-	18	-
10	5	1	-	12	2
15	6	3	-	10	1
20	4	7	2	3	4
25	6	8	2	1	3
30	4	9	3	-	4
40	1	6	5	-	8
50	1	2	2	-	15
100	-	-	-	-	20

Foi evidenciada uma maior incidência de lesões hepáticas graves nos animais tratados com altas concentrações de metoxiflurano. As alterações apresentaram-se em torno da zona centro-lobular. Alguns aspectos das lesões podem ser observados nas figuras 1, 2, 3 e 4.

QUADRO III

DOSES DE METOXIFLURANO REQUERIDAS PARA PRODUIR EFEITO MÍNIMO LETAL E HEPATOTÓXICO

DOSE MÍNIMA LETAL DML		DOSE HEPATOTÓXICA MÍNIMA	
POR CENTO	MG/GR	POR CENTO	MG/GR
50%	3,55	15%	1,06

Os animais mortos antes das 72 horas provavelmente sofreram hipoxia grave, em virtude da insuficiência respiratória desenvolvida após a administração de altas concentrações do agente anestésico.

#### Discussão

O método empregado para determinação dos efeitos hepatotóxicos do metoxiflurano, como os demais existentes para avaliação da toxicidade sistêmica, requer muito tempo e é dispendioso. Contudo, os resultados obtidos servem como ori-

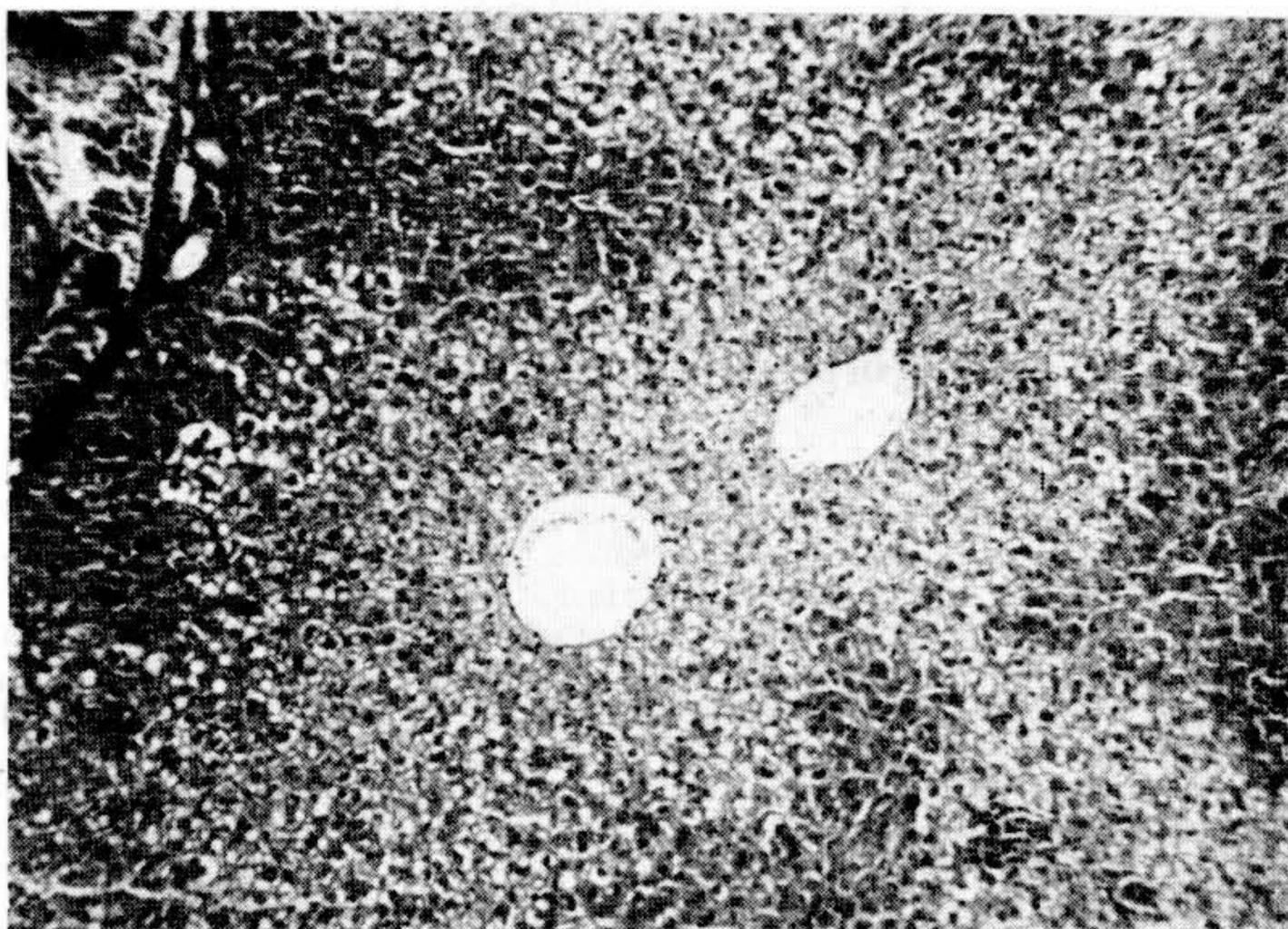


Fig. 3 — Degeneração gorda centro-lobu'ar de fígado de camundongo sacrificado 72 horas após a ingestão de metoxiflurano a 30% em óleo de oliva. H. E. 120 X.

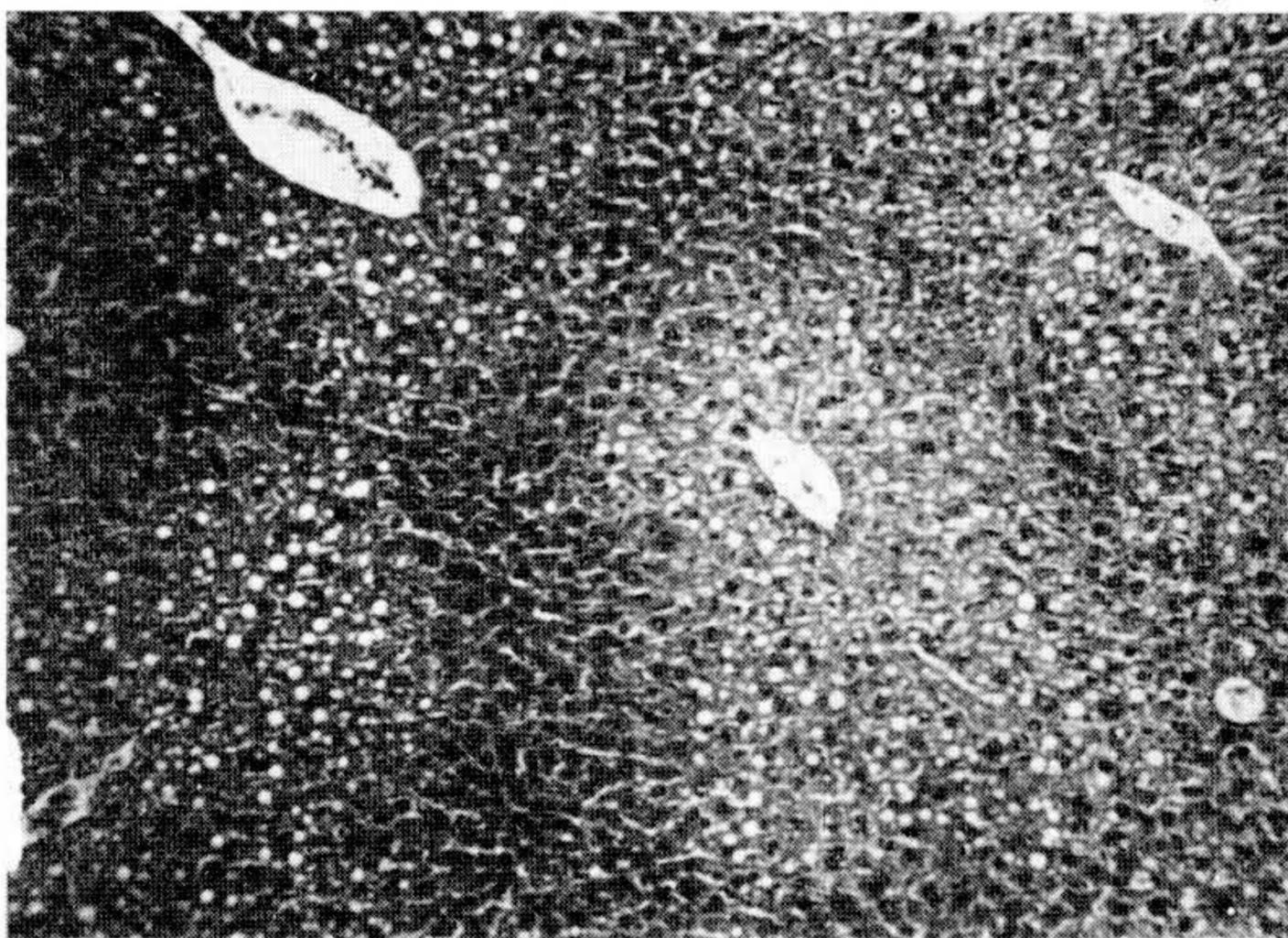


Fig. 4 — Degeneração gorda com tendência a difusa e predominância centro-lobu'ar do fígado de camundongo, sacrificado 72 horas após ingestão de metoxiflurano a 30% em óleo de oliva. H. E. 120 X.

entação para o grau de hepatotoxicidade no homem, pois o fígado de camundongo responde às drogas do tipo da experimentada de forma semelhante<sup>1</sup>.

O método permite expôr o fígado a grandes concentrações anestésicas com reduzido índice de mortalidade. A hipoxia, no entanto, poderá mascarar ou mesmo exarcebar os efeitos do agente sôbre a estrutura hepática. Os tipos de lesões causadas por tóxicos são idênticas às encontradas quando hipoxia severa ocorre<sup>1</sup>.

### RESUMO

Os autores apresentam um estudo sôbre a hepatotoxicidade do metoxifurano em camundongos, utilizando o método de Morris e Thompson para administração de diversas concentrações do agente em mistura com óleo de oliva. Cento e oitenta e cinco animais foram empregados nos experimentos. Setenta e duas horas após a instilação gástrica da mistura anestésica, os animais foram sacrificados. Cortes de fígado fixados pelo formol, foram incluídos em parafina e as secções coradas pela hematoxilina-eosina. Alterações hepáticas incluindo perda de basofilia, vacuolização e degeneração gorda difusa foram evidenciadas. Concentrações anestésicas mais altas produziram lesões hepáticas mais graves. A dose mínima letal e a dose mínima hepatotóxica foram determinadas.

### SUMMARY

#### HEPATOTOXICITY OF METHOXYFLURANE IN MICE

The method developed by Morris and Thompson was used to feed mixtures of methoxyflurane and olive oil to 185 mice. Different degrees of pathologic findings were found in the liver tissue on autopsy. Severe derangements were associated with high concentrations of the drug. LD50 and hepatotoxic, D50 were determined.

### REFERÊNCIAS

1. Jones, W. M.; Margolis, B. e Stephen C. R.: Hepatotoxicity of inhalation anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 19:715, 1958.
2. Medrado, V. C. e Viana, W.: Penthrane — nôvo agente anestésico. *Rev. Méd. da Bahia* 18:33, 1962.
3. Morris, H. P. e Thompson, J. W.: Convenient inexpensive device for quantitative hand feeding of mice. *J. Nat. Cancer Institute* 1:395, 1940.
4. Van Poznak, A. e Artusio, J. Jr.: Anesthetic properties of a series of fluorinated compounds. 1 — Fluorinated Hydrocarbons. *J. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2:363, 1960.
5. Van Poznak, A. e Artusio, J. Jr.: Anesthetic properties of a series of fluorinated compounds. 2 — Fluorinated Ethers. *J. Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2:374, 1960.
6. Wasmuth, C. E.; Greig, J. H.; Homi, J.; Moraca, P. P.; Isil, N. H. e Bitte, E. M. Methoxyfluorane — a New Anesthetic Agent. *Cleveland Clin. Quart.* 27:174, 1960.