

EMPREGO DO METOXIFLUORANO COM DOSES PRÉ-DETERMINADAS

Experiência Utilizando Ventilação Controlada

DR. REYNALDO PASCHOAL RUSSO, E.A. (*)

DR. WALDEMAR K. DUBIEUX, E.A. (**)

DR. ISAAC CHENKER, E.A. (**)

AP 2176

São apresentados os resultados do emprego do metoxifluorano, em doses analgésicas, pré-calculadas, em pacientes sob ventilação controlada mecânica com oxigênio a 100%, como veículo, com vaporizador não calibrado, dentro do circuito.

O método é seguro, sendo praticamente nulas as possibilidades do aparecimento de insuficiência renal poliúrica, em razão das reduzidas quantidades de metoxifluorano utilizadas.

Em publicação anterior ⁽¹⁾ propusemos uma nova técnica de administração do metoxifluorano, utilizando doses horárias pré-calculadas em função do peso, em regime de ventilação espontânea, com fluxo de gases N_2O-O_2 e vaporizador não calibrado, dentro do circuito. Posteriormente ⁽²⁾ estabelecemos uma fórmula matemática para o cálculo das doses.

A finalidade do presente trabalho é apresentar os resultados, com o emprego do metoxifluorano em concentrações analgésicas, com doses pré-determinadas, em regime de ventilação controlada mecânica, com vaporizador não calibrado, dentro do circuito e oxigênio com veículo.

MATERIAL E MÉTODO

Foram observados 50 pacientes de ambos os sexos, com idades variáveis entre 16 a 78 anos, com pesos entre 41 e

(*) Chefe da Clínica de Anestesiologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

(**) Do Serviço de Anestesia do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, São Paulo.

80 kg (Tabela I) para diferentes tipos de cirurgia, com duração variável entre 1 h e 30 à 5 horas e 40 minutos (Tabela II).

TABELA I

SEXO		IDADE (anos)	
Feminino	32	Até 20	5
Masculino	18	21 a 30	3
		31 a 40	15
		41 a 50	12
		50 a 60	10
		61 a 70	4
		71 a 80	1
PESO EM KILOS			
41 a 50	14		
51 a 60	9		
61 a 70	20		
71 a 80	7		

TABELA II

TIPOS DE CIRURGIA

Aparelho digestivo	23
Ginecológicas	16
Ortopédicas	4
Urológicas	1
Oftálmicas	1

DURAÇÃO DA CIRURGIA

Até 2 horas	6
entre 2 e 3 horas	17
entre 3 e 4 horas	19
entre 4 e 5 horas	6
mais de 5 horas	2

O estado físico dos pacientes foi classificado de 1 a 3 (A.S.A.). Doze pacientes apresentavam hipertensão arterial, três diabéticos controlados, dois ictericos e um com metástases generalizadas intraperitoneais.

Não incluímos neste estudo pacientes obesos, com panículo adiposo desenvolvido, ou com disfunção renal.

Os pacientes foram pré-medicados com meperidina na dose máxima de 100 mg. ou diazepam 5 a 10 mg, associadas à atropina 0,25 mg, uma hora antes da cirurgia.

A indução foi realizada com tiopental sódico I.V. em doses de 3 a 5 mg/kg, seguido de succinilcolina em doses de 0,5 a 1 mg/kg, oxigenação e anestesia tópica do laringe com "spray" de tetracaina a 1% ou xilocaína 4% a entubação traqueal.

A ventilação pulmonar foi controlada mecânica, utilizando-se o Spiropulsator AGA, e o sistema de anestesia com

reinalação parcial, circuito circular. O volume corrente foi regulado entre 6 a 9 ml/kg, controlado com um ventilômetro Draeger, colocado na fase expiratória do circuito. A frequência variou entre 9 a 12 ciclos/minuto. O fluxo de gases foi, em todos os casos, oxigênio 100%, 2 litros/minuto. Para a absorção do gás carbônico utilizamos a cal sodada em um absorvedor com capacidade para 850 gr.

O relaxamento muscular foi obtido com a d-tubocurarina em doses de 0,3 a 0,5 mg/kg na primeira injeção, e metade a 1/3 ou 1/4 da dose inicial, nas administrações subsequentes.

A analgesia foi mantida com o metoxifluorano, e a vaporização do agente foi realizada através de um vaporizador não calibrado, tipo cortina (Vapotec), colocado na fase inspiratória do circuito. O metoxifluorano foi colocado no vaporizador em doses horárias, segundo o peso corporal, e de acordo com a fórmula onde Q é a quantidade em ml de metoxifluorano, P o peso em quilos e "n" o número de horas de cirurgia. Assim, por exemplo, em um paciente de 60 kg, na primeira hora de cirurgia, colocamos 6 ml de pentrane no vaporizador, 3 ml na segunda etc. Todos os pacientes foram mantidos em níveis 3 e 4 de analgesia, (1) e o vaporizador foi fechado no início da sutura da pele.

Durante a cirurgia, os pacientes foram monitorizados para pulso, pressão arterial e temperatura esofágica ou retal com monitor Air Shield, e ventilometria. Em 25 pacientes controlamos a diurese durante a cirurgia e em 7 monitorou-se a pressão venosa central. Outros controles adequados ao caso, gasometria, por exemplo, foram feitos nos casos mais graves, para eventuais correções de desequilíbrios.

Antes da indução e ao final da cirurgia foi retirado sangue para determinação das transaminases glutamo-pirúvica e glutamo-oxalacética.

Durante a cirurgia foram administrados líquidos — solução glicosada a 5% ou de Ringer com lactato — em doses de até 250 ml/hora e/ou sangue, quando indicado.

A descurarização foi conseguida com neostigmine precedida de atropina I.V.

A temperatura da sala cirúrgica foi mantida entre 20 e 22.°C. No primeiro dia de pós-operatório repetiu-se a dosagem das transaminases e nos dias subsequentes, se alterada, e controlou-se volume urinário e densidade.

RESULTADOS

A estabilidade de pulso e pressão arterial, uma das características do agente anestésico em estudo, ainda mais uma

vez pode ser comprovada. Observamos por vezes, após a injeção de d-tubocurarina, hipotensão de intensidade variável e bradicardia, por efeito histamino liberador e/ou efeito bloqueador ganglionar. A intensidade da hipotensão é proporcional à velocidade da injeção e em alguns casos raros, recorremos a 0,25-0,50 de atropina venosa para antagonizar os efeitos.

A pele permaneceu rosada durante a cirurgia, com tempo de enchimento capilar normal.

Ao final da cirurgia, 24 pacientes estavam conscientes e 26 semi-conscientes. Não tivemos nenhum caso de paciente que permaneceu consciente durante a cirurgia.

Consideramos boa a analgesia pós-operatória e o intervalo entre o fim da cirurgia e a necessidade de injeção de analgésico foi variável. Foi maior o intervalo em casos de pacientes retirados semi-conscientes, e menor nos conscientes ao final da cirurgia, variando ainda com o tempo da cirurgia. A analgesia pós-operatória variou entre 2 e 3 hs. e 30 minutos.

Dois pacientes, ao final da cirurgia, foram enviados à U.T.I. e não descurarizados. Nos demais a descurarização processou-se sem problemas.

A determinação do valor das transaminases glutamopirúvica e glutamo-oxalacética foram feitas pelo Auto Analyser Beckman 560 D.S.A. (valores normais TGO 21 a 58 e TGP 2,5 a 38 unidades). Seis pacientes (12%) estavam com TGO acima do normal (máximo 230 unidades) antes da cirurgia: destes, em (10%) a dosagem elevou-se (máximo de 250 unidades) e em 1 (2%) diminuiu a valores acima de 50 sobre o valor pré-operatório. Em 44 pacientes (88%) a TGO era normal antes da cirurgia e em 4 (8%) elevou-se a mais que 58 unidades ao final da cirurgia (máximo 78 unidades).

Oito pacientes (16%) tinham TGP acima do normal antes da cirurgia destes, em 2 (4%) voltou ao normal ao fim da operação e em 6 (12%) aumentou (máximo 130 unidades). Dos 42 pacientes com TGP normal antes da cirurgia, em seis deles (12%) o valor elevou-se acima do normal (máximo 92 unidades), ao final da cirurgia. Destes, 4 eram pacientes submetidos à intervenção sobre via biliar e 2 à operações prolongadas. Os resultados das dosagens do TGO e TGP no pós-operatório, mostraram que a normalização dos valores deu-se dentro do período de internação (máximo 10 dias) ou mostrou-se com franca tendência à normalização nos pacientes ictericos, durante esse período.

Não foram observados casos de agravamento da icterícia ou de necrose hepática pós-operatória.

A diurese durante a cirurgia variou entre 0,3 a 0,7 ml/kg/peso/hora de cirurgia.

Durante todo o período pós-operatório não observamos nenhum caso de insuficiência renal poliúrica. No primeiro dia de pós-operatório os volumes variaram entre 350 a 1.500 ml e as densidades entre 1.008 a 1.026, correspondendo as mais baixas à maiores diureses.

Dez pacientes (20%) vomitaram no pós-operatório e destes apenas 1 (2%) vomitou mais de 1 vez. Não tivemos casos de vômitos recorrentes.

O despertar foi calmo e em nenhum caso tivemos agitação ao final da anestesia: 10% dos pacientes tiveram calafrios ao final da cirurgia.

DISCUSSÃO

A administração do metoxifluorano da maneira convencional é tarefa difícil, de tal forma que, por vezes, atinge-se planos profundos de anestesia desnecessários e de consequências imprevisíveis, quando são administradas grandes doses.

Com a técnica de administração de metoxifluorano em doses pré-calculadas, não se elimina a necessidade da observação clínica constante do doente, para se avaliar a profundidade da analgesia, mas as complicações intra e pós-operatórias, por excesso de dose, são seguramente reduzidas à um mínimo.

Com a técnica das doses pré-calculadas, as doses são determinadas em função do peso corporal e são reduzidas com o correr do tempo. Este procedimento é decorrente do seguinte fato:

O metoxifluorano é solúvel no material de que é constituído o circuito respiratório do aparelho de anestesia (plástico ou borracha), que seqüestram uma boa quantidade do agente que é vaporizado, no início da indução. Esta velocidade de absorção do metoxifluorano, diminui com o correr do tempo, durante a anestesia.

Em sistemas com reinalação parcial, somente a parte seqüestrada pelo ramo inspiratório do circuito afeta o "uptake" do anestésico, de modo que, as retenções do agente são da ordem de 15% após 10 minutos e 10% após 20 minutos, quando grandes concentrações iniciais de metoxifluorano são utilizadas (3).

Deve-se ter em conta que o coeficiente de partilha do metoxifluorano na borracha é de 650, e que desse modo ao se fechar o vaporizador, cai a pressão parcial do vapor de

metoxifluorano, que passa então a ser liberado pela borracha do circuito, que o absorvera no início da anestesia.

Esta é a razão porque pode-se descontinuar a administração do agente, certo tempo antes do final da cirurgia. Em nossas observações anteriores (1) havíamos estabelecido 10 minutos para cada hora de cirurgia.

Pode-se facilmente compreender também porque um outro paciente sendo anestesiado em seguida, com o mesmo circuito respiratório, necessita de menores quantidades de metoxifluorano e entra em fase analgésica em menor tempo. Toda a quantidade de metoxifluorano vaporizada vai ao paciente, uma vez que a borracha do circuito respiratório já está saturada de metoxifluorano.

A indução com o metoxifluorano pode ser tornada mais rápida, utilizando-se a poliuretana, ou polietileno que absorvem pouco do vapor, em contraste com o polivinil ou a borracha que absorvem muito mais intensamente.

Sabe-se, por outro lado, que a C.A.M. de metoxifluorano em oxigênio é 0,16% e foi demonstrado (3,4) que há uma redução para 0,07% a 0,05% quando se usa N_2O-O_2 , e uma queda para mais de 56% no consumo. Para fins práticos, entretanto, levando-se em conta a absorção pela borracha e a cal sodada, considera-se a diminuição como sendo da ordem de 50%.

A preocupação em se administrar concentrações analgésicas de metoxifluorano e, portanto, de utilizarmos quantidades menores, é no sentido de se evitar o aparecimento, no pós-operatório, da insuficiência renal poliúrica, síndrome relatado pela primeira vez por Pezzi e cols. (5) e reafirmada por Crandall, Pappas e MacDonald em 1966 (6) e 1968 (7).

Esta síndrome é caracterizada pelo aparecimento de um tipo peculiar de insuficiência renal no pós-operatório, com manifestações de:

- a - grande débito urinário
- b - urina com baixa densidade
- c - aumento progressivo de uréia, Na e finalmente K no soro.

A diurese é em volume maior que o volume de líquidos, com densidade baixa e fixa, levando o paciente à desidratação e perda de peso. O quadro aparece 24 horas após a cirurgia, perdura dias ou semanas e não é devido ao bloqueio na formação ou ação do hormônio antidiurético.

Se bem que a análise dos casos de Pezzi mostra que em todos eles havia elementos que pudessem, de per si, explicar

o aparecimento da insuficiência renal, foi o metoxifluorano responsabilizado, uma vez que ele era o único elemento comum a todos os casos. Pezzi e col. concluíram que o agente era nefrotóxico, mas para que essa ação nefrotóxica fosse manifesta, era necessária a presença de condições associadas.

A publicação de Crandall e col. de 1966 ⁽⁶⁾ provocou enorme celeuma, porque em 16% dos casos anestesiados com metoxifluorano foi relatada a presença de insuficiência renal poliúrica. Um editorial de "Anesthesiology" ⁽⁸⁾ clamava por estudos mais profundos, perguntando se esse problema não seria comum a reações adversas à drogas, antes de se considerar o agente como nefrotóxico.

A insuficiência renal poliúrica fora já descrita em 1964. por Baxter ⁽⁹⁾, como complicação da cirurgia traumática, acreditando esse autor que ela representasse a resposta renal à um grau menos intenso de isquemia, menor do que aquele necessário para provocar uma insuficiência renal oligúrica.

Sabe-se, hoje, que a insuficiência renal poliúrica não é uma reação específica do rim ao metoxifluorano ela foi descrita após uso da dimetilclortetraciclina ⁽¹⁰⁾, em condições clínicas como taquicardia paroxística ⁽¹¹⁾, infecções epidêmicas por fungos ⁽¹²⁾ e assinalada em pacientes traumatizados na Guerra do Vietnã, anestesiados pelo fluotano ⁽¹³⁾ e em queimados ⁽¹⁴⁾.

Não se enquadrando o metoxifluorano, de per si, como agente nefrotóxico, na definição farmacológica restava pesquisar se seus metabolitos poderiam promover o aparecimento de insuficiência renal poliúrica.

No conceito moderno de anestésico inalatório, é sabido que tais agentes sofrem um processo de metabolização no organismo, à custa do sistema enzimático dos microsomas, sendo a quantidade metabolizada dependente diretamente da quantidade "tomada" pelo organismo, e das características físicas do agente ⁽¹⁵⁾.

Devido as características físicas especiais do metoxifluorano, e de ser ele próprio um indutor da atividade enzimática dos microsomas ⁽¹⁵⁾. é de se supor — como realmente o é — que uma boa parte da quantidade "tomada" pelo organismo seja metabolizada; um dos produtos do metabolismo do metoxifluorano é o fluor inorgânico ⁽¹⁵⁾.

Mazze e cols. ⁽¹⁶⁾ puderam demonstrar em animais que:

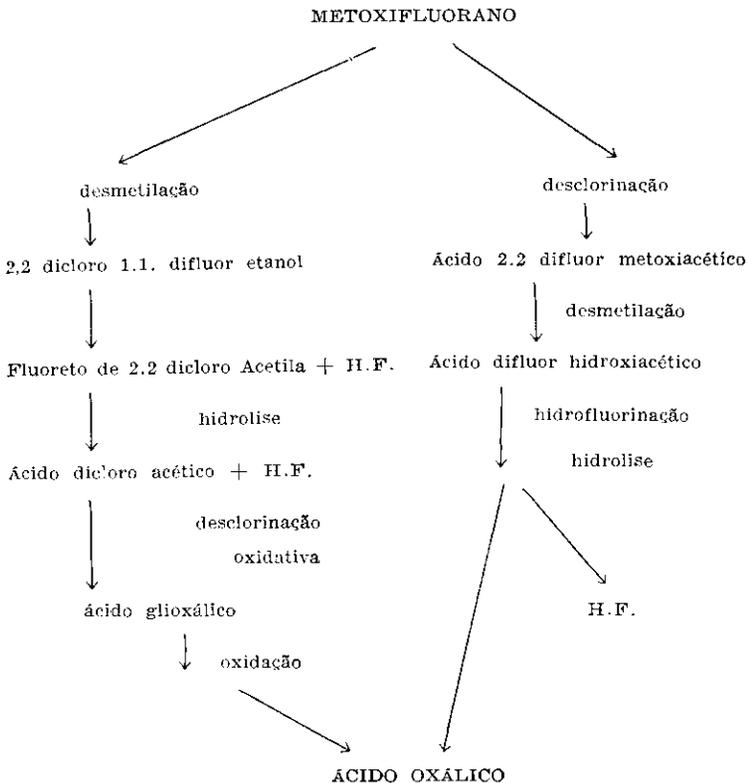
- a - a chamada nefrotoxicidade do metoxifluorano estava relacionada às doses administradas.
- b - a microscopia eletrônica demonstra alterações celulares nos túbulos contornados proximais, lesões essas proporcionais às doses administradas.

c - a injeção de fluor inorgânico em animais, provoca lesões renais semelhantes às descritas quando se administram grandes doses de metoxifluorano.

Concluíram que a nefrotoxicidade observada com o metoxifluorano era devida a altas concentrações sanguíneas de seu metabolito, o fluor inorgânico.

O trabalho de Mazze e col. é definitivo, e mostra em laboratório o que Tavers e col. (17) haviam encontrado na clínica em casos humanos de insuficiência renal poliúrica após anestesia com metoxifluorano: observaram alto nível de fluor inorgânico, em comparação com os casos que receberam metoxifluorano, sem ter havido ocorrência da condição renal.

É útil lembrar o esquema de metabolização do metoxifluorano, que tem duas vias de biotransformação enzimática:



Pelo esquema, pode-se observar que o fluoreto inorgânico forma-se por qualquer das vias de biotransformação. O ácido

difluor hidroxiaçético, o ácido 2.2 difluor metoxiaçético, e o ácido dicloro acético, são eliminados pelos rins.

O ácido oxálico também o é sob forma de oxalato de cálcio, explicando-se, assim, a presença de cristais de oxalato de cálcio nos túbulos e/ou na urina de doentes anestesiados pelo metoxifluorano, conforme já fora notado por Cole ⁽¹⁸⁾ em 1962 e Peddock ⁽¹⁹⁾ em 1964.

Os estudos de Tavers e de Mazze e col. indicam que o metoxifluorano deve ser empregado em doses analgésicas. Tal é como fazemos desde 1964, quando iniciamos a utilização do agente e cujos resultados publicamos em 1965 ⁽²⁰⁾, procedimento que sempre nos pareceu o mais lógico, dada a extrema potência do agente quando a definimos como sendo o inverso da C.A.M.

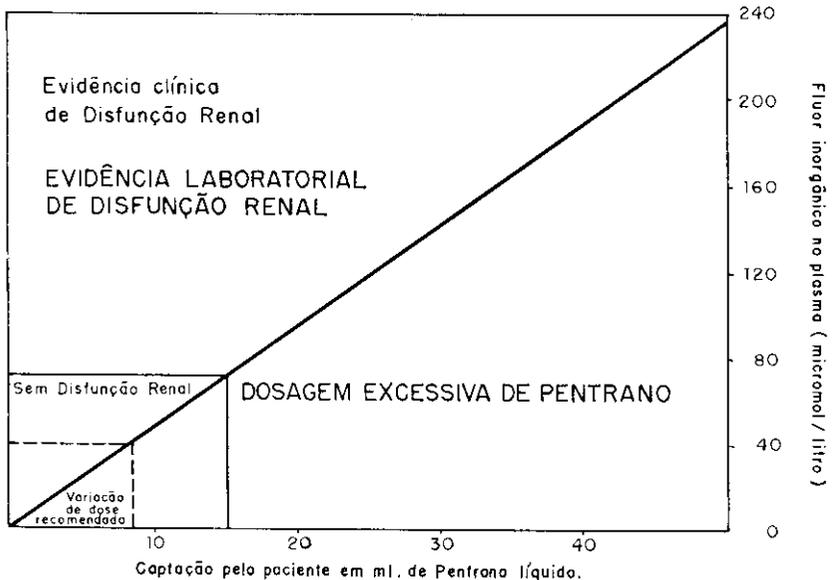


FIGURA 1

Sendo regra básica administrar-se drogas de acordo com o peso do paciente, o metoxifluorano não constitui exceção. Por meio de uma fórmula matemática ⁽²⁾ pudemos demonstrar a viabilidade do método de administração de doses pré-calculadas de metoxifluorano associado ao N₂O-O₂, em ventilação espontânea ⁽¹⁾ ou em ventilação controlada, tendo como veículo o oxigênio 100%, como no presente trabalho.

Para a administração de metoxifluorano em concentrações analgésicas (doses reduzidas) há duas técnicas:

1. Técnica de Lowe utilizando vaporizador calibrado fora do circuito e nomograma baseado em kg e peso/hora ⁽³⁾.
2. Técnica da dose pré-calculada como descrevemos em trabalho anterior ⁽¹⁾ com vaporizador não calibrado dentro do circuito, sendo as doses calculadas em função de kg, peso e tempo de anestesia de acordo com fórmula própria ⁽²⁾.

Com isto, reduz-se ao mínimo ou mesmo anulam-se completamente as probabilidades do aparecimento da insuficiência renal não oligúrica no pós-operatório, uma vez que já se demonstrou que concentrações menores que 75 micromoles de fluor inorgânico no soro (correspondente a 16 ml de Pentrane líquido de "uptake" do paciente) não causam efeitos renais. (Fig. 2).

Como a quantidade de fluor no soro é diretamente proporcional à quantidade de metoxifluorano administrada, daí as vantagens óbvias e reais da utilização do agente como analgésico, e não como anestésico.

Neste trabalho, utilizamos oxigênio puro como veículo do vapor de metoxifluorano: pessoalmente, entretanto, somos francamente favoráveis à utilização da mistura N₂O-O₂ como veículo, cujas vantagens já foram demonstradas por Stoelting ⁽⁴⁾.

Quanto ao emprego de metoxifluorano em pacientes ictericos, nossa experiência data de mais de 6 anos: tais pacientes toleram doses analgésicas do agente, desde que se mantenha os princípios básicos de anestesia para tais casos: reposição adequada, ventilação correta e manutenção do fluxo sanguíneo hepático.

Acreditamos que muitos dos casos publicados de hepatite pós-metoxifluorano, nada mais sejam que uma reação de hipersensibilidade à drogas, cuja lista é enorme; havendo ainda os casos em que, possivelmente, não foram observadas técnicas corretas de anestesia para esses pacientes.

Em nossa série não incluímos nenhum paciente obeso nos quais julgamos contraindicado o uso do metoxifluorano, pelas enormes quantidades do agente a serem administradas, com possibilidade de aparecimento de insuficiência renal poliúrica.

Outro aspecto a ser lembrado é a contraindicação relativa da utilização do metoxifluorano em pacientes que recebem pentobarbital, droga que facilita a metabolização do

agente com possibilidade de aumento do fluor inorgânico no soro (15).

A disfunção renal é, para nós, contraindicação ao uso do metoxiflurano.

SUMMARY

THE USE OF METHOXIFLURANE IN A PREDETERMINED DOSAGE

Methoxyflurane was used according to a mathematically predetermine analgesic dosage with mechanically controlled ventilation with an incline no-catestrated vaporizer in a partial-rebreathing system and CO₂ absorption.

The method is safe, there is probably no danger of renal impairment due to the small amounts that are used.

REFERÊNCIAS

1. Russo R P, Chenker I — Metoxiflurano, técnica simplificada de administração. *Rev Bras Anest* 21:343, 1971.
2. Russo R P e Russo A F — Técnica simplificada de administração do metoxiflurano. Fórmula para cálculo das doses (a ser publicada).
3. Lowe H J — Quantitative Penthrane Anesthesia. Ed de Abbott Labs. 1973.
4. Stoelting R K — The effect of nitrous oxide on the M.A.C. of methoxyflurane needed for anesthesia. *Anesthesiology* 34:353, 1971.
5. Pezzi P, et al — Methoxyfluorane and renal toxicity *Lancet* 7441 (I) 823, April 1966.
6. Grandall W B, Pappas S G, Macdonald A — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 27:591, 1966.
7. Grandall W B, Macdonald A — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. A follow-up. *J.A.M.A.* 205:798-799, 1968.
8. Vandam L — Report on Methoxyflurane. *Anesthesiology* 27:354, 1966.
9. Baxter C R et al — High output renal failure complicating traumatic surgery. *J Traum* 4:567-580, 1964.
10. Hadachi T — Comunicação pessoal (1969).
11. Luria M H, Adelson E I, Lochaya S — Paroxysmal tachicardia with poliuria. *Ann, Int, Med* 65:461-470, 1966.
12. Narasinhham Jr, M J, et al — Epidemic poliuria in man caused by a Phitomicetous fungs. *Lancet* 1:760-761, 1967.
13. Torpey Jr D J — Ressuscitation and anesthetic management of casualties. *J.A.M.A.* 202:955-959, 1967.
14. Vertel R M, Knochel J P — Non oliguric acute renal failure. *J.A.M.A.* 200:598-502, 1967.
15. Van Dyke R A, Chenoweth M B — Metabolism of volatile Anesthetics. *Anesthesiology* 26:3, 348-357, 1965.
16. Mazze R I, Cousins M J, Kosek J C — Dose related methoxyflurane in rats. *Anesthesiology*, 36:6, 571-587, 1972.
17. Tavers D R, Fry B W, Freeman R B, Gillics A J — Toxicity following methoxyflurane anesthesia. II — Fluoride Concentrations in nephrotoxicity. *J.A.M.A.* 214:1, 91-97, 1970.
18. Cole J O et al — Hepatic and renal effects of methoxyflurane on dogs. *Anesthesiology* 23:248, 1962.
19. Paddock et al — The effect of methoxiflurane on renal function. *Anesthesiology* 25:707, 1964.
20. Russo R P — Emprego do metoxiflurano como Analgésico em Cirurgia Geral Análise de 1.000 casos. *Rev Bras Anest* 15:64, 1965.