

Gap osmolar na avaliação da segurança do uso profiláctico de manitol em hemodiálise

A. Santana, C. Oliveira, M. Bruges, E. M. Gomes, P. Ponce y J. D. Barata

Serviço de Nefrologia. Director Prof. Jacinto Simões. Hospital Santa Cruz, Lisboa.

Introdução

O manitol é quimicamente um álcool, composto por 6 átomos de carbono, com peso molecular 182 daltons e uma estrutura semelhante à da glicose^{1,2} (fig. 1).

É uma molécula metabolicamente inerte que após infusão EV se distribui exclusivamente no espaço extracelular e é eliminada intacta pelo rim por filtração glomerular, não sofrendo nem secreção nem reabsorção a nível tubular^{3,4}. A sua semivida está portanto aumentada em casos de insuficiência renal⁴.

Devido à sua capacidade osmótica tem sido utilizado no tratamento do glaucoma agudo⁵, edema cerebral e na prevenção do síndrome de desequilíbrio durante a HD⁶. Como outras aplicações clínicas salientam-se a profilaxia da insuficiência renal aguda (IRA) e da nefrotoxicidade entre outros do cisplatino, anfotericina B e produtos de contraste radiológico^{7,8}.

Não é isento de toxicidade e a administração em altas doses pode originar «intoxicação pelo manitol» principalmente em doentes com alteração prévia da função renal. Este quadro caracteriza-se por alterações neurológicas, expansão do volume extracelular, hiponatremia, hipercaliémia, acidose metabólica e IRA com grande gap osmolar^{1,2,9}.

Doentes e métodos

Realizámos um estudo prospectivo controlado com 10 doentes, 3 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, média de idades 50 anos (22-72), tempo médio de HD 25 meses (2-88). A etiologia da IRC foi glomerulonefrite crónica em 5 doentes, nefroangiosclerose 2, nefropatia de analgésicos 1, mieloma múltiplo 1 e desconhecida no restante. Todos os doentes foram submetidos durante 4 horas a uma sessão de HD padronizada com monitores AK10 Gambro®, filtro capilar de cuprofan com 1,3 m² de superfície, débito sanguíneo 200 ml/min, dialisante com

Na⁺ = 138 mEq/l, K⁺ = 2 mEq/l, acetato 38 mEq/l, sem glicose. Durante a 1.ª hora de HD foi ministrado manitol na dose de 1 g/kg de peso em infusão EV contínua (Grupo Manitol). 5 dos 10 doentes, foram submetidos a uma 2.ª sessão de HD sem administração de manitol (Grupo Controlo). Em nenhuma das sessões de HD se ministraram soluções hipertónicas. A avaliação laboratorial consistiu na colheita pré HD e à 1.ª, 2.ª, 3.ª e 4.ª horas, de sangue e dialisante para doseamento de ureia, glicose, N⁺, K⁺ e medição da osmolalidade com osmómetro. O gap osmolar foi determinado pela diferença entre a osmolalidade média e a calculada pela fórmula $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glicose}/18 + \text{ureia}/5,6$.

Resultados

A osmolalidade plasmática no final da HD foi semelhante nos dois grupos ($\bar{X} = 299,5 + 9,5$ no Grupo Manitol e $\bar{X} = 300,0 + 9,7$ no Grupo Controlo). Contudo o grupo manitol apresentou os valores mais elevados de osmolalidade plasmática à 1.ª hora de HD ($\bar{X} = 316,9 + 15,1$) que desceu progressivamente durante as horas seguintes, enquanto no Grupo Controlo a osmolalidade desceu durante toda a sessão (fig. 2).

O gap osmolar subiu significativamente à 1.ª hora de HD no Grupo Manitol ($\bar{X} = 23,5 + 7,9$ no Grupo Manitol

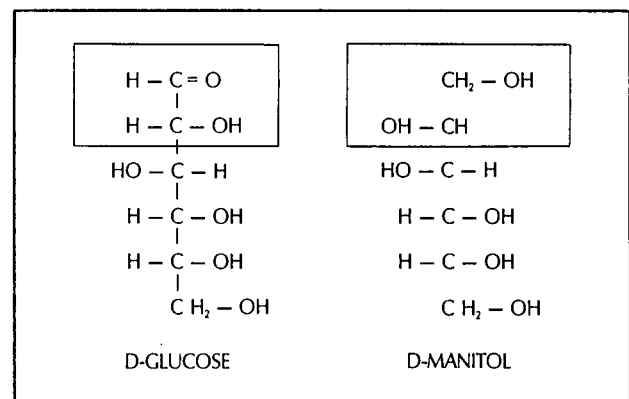


Fig. 1.—Estrutura da molécula de glucose e de manitol.

Correspondência: A. Santana.
Serviço de Nefrologia.
Director Prof. Jacinto Simões.
Hospital Santa Cruz, Lisboa.

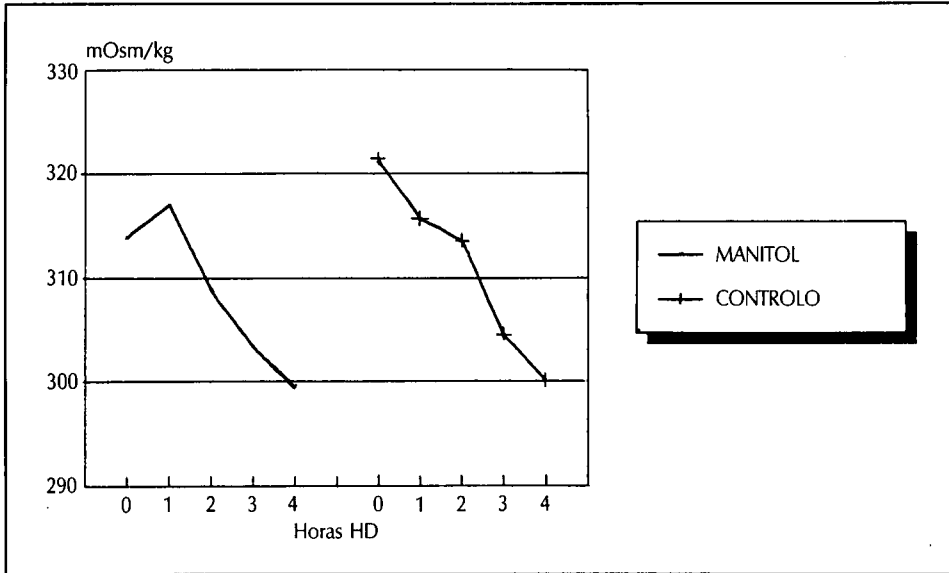


Fig. 2.—Alterações da osmolalidade plasmática durante a HD nos dois grupos.

e $\bar{X} = 3,2 + 6,3$ no Grupo Controlo), tendo descido a partir da 2.ª hora para valores semelhantes aos do Grupo Controlo ($\bar{X} = 9,0 + 5,5$ no Grupo Manitol e $\bar{X} = 5,9 + 10,9$ no Grupo Controlo) (fig. 3).

As variações do gap osmolar no plasma e dialisante no Grupo Manitol estão representadas na figura 4.

Discussão

A diálise causa invariavelmente algum edema cerebral, que acompanha a queda inicial da osmolalidade plasmá-

tica e que se pode acompanhar de sintomatologia variada. Isto é principalmente importante durante o período de indução de HD e em doentes em HD regular que apresentam valores elevados de ureia pré HD. A minitração de manitol em infusão EV contínua durante a 1.ª hora de HD, para contrariar esta diminuição da osmolalidade plasmática, é uma medida profiláctica utilizada desde há várias décadas para minimizar os sintomas do potencial síndrome de desequilíbrio⁶.

O manitol não é no entanto inócuo e pode originar quadros de «intoxicação» com expansão do volume extracelular, hiponatrémia, hipercaleiémia, acidose metabóli-

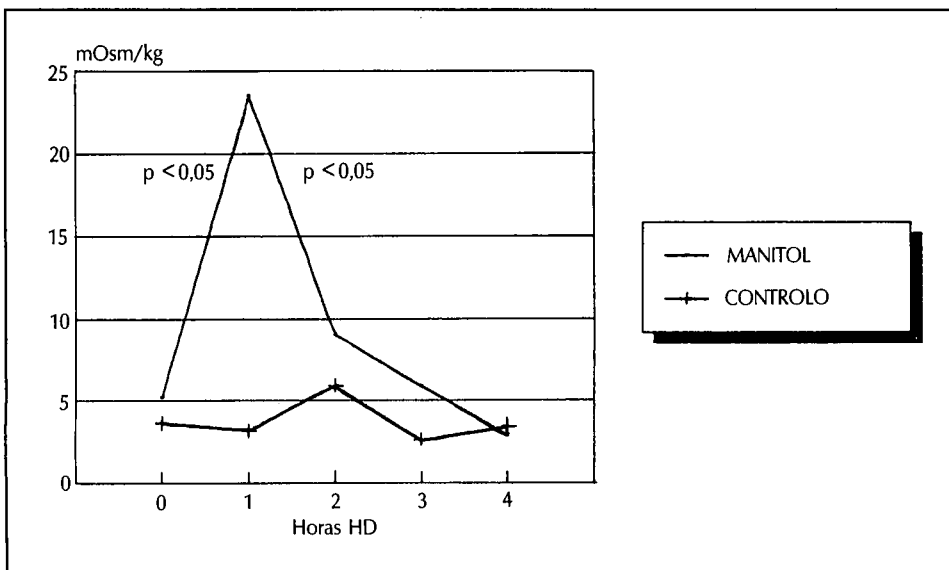


Fig. 3.—Gap osmolar no plasma no Grupo Manitol e no Grupo Controlo.

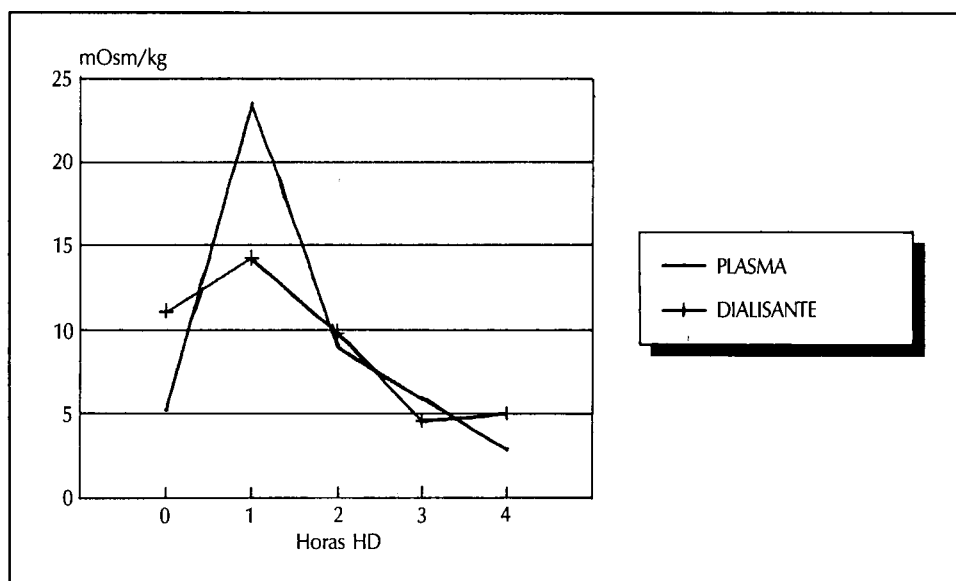


Fig. 4.—Gap osmolar no plasma e no dialisante no Grupo Manitol.

ca e IRA, quando se ministra em altas doses, principalmente em doentes com alteração da função renal, uma vez que a sua eliminação é feita exclusivamente por filtração glomerular^{1,2,9}. O gap osmolar, mais do que as alterações na osmolalidade plasmática, tem sido utilizado para monitorizar a ministração de manitol¹.

No nosso trabalho, a ministração de manitol associou-se a um aumento na osmolalidade plasmática à 1.^a hora de HD, que se acompanhou de um aumento significativo no gap osmolar ($p < 0.05$). A partir da 2.^a hora de HD, ou seja, 1 hora após terminada a infusão de manitol, o gap osmolar desceu para valores semelhantes aos do Grupo Controlo.

Concluimos que a presença do manitol é evidenciada pelo gap osmolar e que este se deve usar para monitorizar a sua administração. A rápida remoção do manitol pela diálise, torna o seu uso seguro durante a HD mesmo em sessões curtas já que a sua remoção parece ocorrer em menos de 2 horas.

Bibliografia

1. Dorman H, Sondheimer J y Cadnapaphomchai P: Mannitol induced acuted renal failure. *Medicine*, 69:153-159, 1990.
2. Weaver A y Sica D: Mannitol induced acute renal failure. *Nephron*, 45:233-235, 1987.
3. Domínguez R, Corcoran A y Page I: Mannitol: Kinetics of distribution, excretion and utilization in human beings. *J Lab Clin Med*, 32:1192-1202, 1947.
4. Maher J: Pharmacological considerations for renal failure and dialysis. In *Replacement of renal function by dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Holland, 3rd ed., pp. 1021-1047, 1989.
5. Adams R, Kirschner R y Leopold I: Ocular hypotensive effect of intravenous mannitol. *Arch Ophthalmol*, 69:55-58, 1963.
6. Rodrigo F, Shideman J, Mchugh R, Buselmeier T y Kjellstrand C: Osmolality changes during hemodialysis. *Ann Intern Med*, 86:554-561, 1977.
7. Hayes D, Cvitkovic E, Golbey R, Scheiner E y Helson L: High dose cisplatinam diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*, 39:1372-1381, 1977.
8. Old C y Lehmer L: Prevention of radiocontrast-induced acute renal failure with mannitol. *Lancet*, 1:885, 1980.
9. Horgan K, Ottaviano Y y Watson A: Acute renal failure due to mannitol intoxication. *Am J Nephrol*, 9:106-109, 1989.