

## Oliveiros Guanais de Aguiar, E.A. \* **Função hepática e anestesia**

Após apresentar alguns aspectos funcionais do fígado, o autor examina os problemas da anestesia em pacientes com insuficiência hepática aguda ou crônica.

São revistos os efeitos dos agentes anestésicos sobre o fígado, com ênfase especial para o halotano.

O autor conclui que o fígado, ainda que sadio, pode ser danificado no curso do ato anestésico-cirúrgico, na dependência de uma série de fatores que incluem desde efeitos específicos dos agentes utilizados até problemas com a ventilação pulmonar.

### **I - Introdução**

O fígado está relacionado a complexas funções metabólicas, hormonais, enzimáticas. Pode armazenar sangue, reduzindo o efeito de variações bruscas da volemia. Funciona como filtro de bactérias e outros tipos de material provenientes do trato digestivo. O fígado tem papel na regulação dos níveis sanguíneos de glicose e no metabolismo energético em geral. Nele, ocorre depósito de glicogênio, proteínas, gorduras, vitaminas. Com exceção das imunoglobulinas, quase todas as proteínas plasmáticas e muitos fatores da coagulação são sintetizados no hepatócito.

O fígado participa na transformação de substâncias endógenas, e é o principal responsável pelo metabolismo de drogas, tendo, ainda, grande importância na função que lhe é privativa de excretar bile, sais biliares e bilirrubina.

Na estrutura do fígado há dois sistemas tubulares, perpendicular um ao outro, representados pelos espaços portas e pelas veias centrolobulares. Esses sistemas, que não fazem contato um com o outro, têm, entre eles, as colunas de hepatócitos.

No espaço porta encontram-se ramos da artéria hepática e da veia porta, ductos biliares e linfáticos, além de um enchimento de tecido conjuntivo. Dos vasos aí existentes, partem colaterais que desembocam nos sinusóides hepáticos, drenando neles sangue arterial e venoso, sendo a mistura levada às veias centrolobulares. Estas juntam-se umas com as outras, formando as veias hepáticas, que vão à cava inferior.

Na parede dos sinusóides encontram-se as células de Kupffer, componentes do sistema reticuloendotelial. Têm atividade fagocitária,

retiram bactérias, toxinas e partículas provenientes do trato intestinal, mas a função mais importante delas é transformar hemoglobina em bilirrubina.

### **II - Estrutura do Hepatócito**

A membrana do hepatócito apresenta vilosidades que vão aos sinusóides e aos canalículos biliares. Essas formações estão relacionadas a processos ativos de secreção de substâncias ou de absorção de fluídos.

No interior do hepatócito há formações ligadas a processos funcionais específicos: são as organelas. Compreendem, entre outras:

#### **1) Mitocôndrias**

Contêm enzimas para oxidar substratos, como ácidos graxos e substâncias intermediárias do ciclo de Krebs, produzindo e armazenando energia na forma de ATP. A síntese de uréia e do núcleo «heme» também se processa ao nível das mitocôndrias.

#### **2) Retículo endoplasmico**

Representado por vesículas e túbulos situados no interior do citoplasma, tem dois componentes:

a - Retículo endoplasmico rugoso — contendo partículas de ácido ribonucleico aderidas às membranas tubulares, é o responsável pela síntese de proteínas e de glicose-6-fosfatase.

b - Retículo endoplasmico liso — onde se encontram os microsomas. É o local do metabolismo de drogas, da conjugação de bilirrubina, da síntese de esteróides e de várias enzimas. Nele ocorrem os processos de indução e inibição enzimática.

### **Função Hepática e Anestesia**

Recebido em 7.12.79

Aceito para publicação em 10.1.80

\* Membro do CET-SBA do Serviço de Anestesia do Hospital Professor Edgar Santos, da Universidade da Bahia, Salvador.

### 3) Lisosomas

São vesículas citoplasmáticas, contendo enzimas hidrolíticas. Aí se faz deposição de pigmentos (ferritina, pigmento biliar, cobre).

### 4) Aparelho de Golgi

Situado no interior do hepatócito, na vizinhança dos canálculos biliares, está ligado aos processos de excreção de substâncias na bile.

### 5) Canálculos biliares

Ponto inicial de excreção da bilirrubina conjugada.

## III - Circulação hepática

O fluxo sanguíneo para o fígado é de 1.500 ou 1.800ml/min e provém da artéria hepática, ramo do tronco celíaco, e da veia porta, que é formada pela confluência das veias esplênica e mesentérica superior.

Ao chegar ao fígado, artéria hepática e veia porta dividem-se em ramos direito e esquerdo, dirigidos para os lobos correspondentes. Essas ramificações, acompanhadas por ramos da árvore biliar, são envolvidas no interior do órgão por uma bainha de tecido fibroso, formando os «tratos portas».

A artéria hepática contém sangue em pressão elevada (100 mmHg), e contribui com 20 a 40% do fluxo total. Sendo arterial, a saturação é alta (95%), e contribui com 50% do oxigênio consumido pelo fígado, que é de 50ml/min.

O sangue da veia porta tem baixa pressão (10mmHg) e fornece 60 a 80% do fluxo sanguíneo hepático. Por ser venoso, é de baixa saturação (60 a 75%).

Auto-regulação circulatória existe no âmbito da artéria hepática, mas não ocorre na circulação portal. Por esse motivo, redução da pressão arterial sistêmica a 80mmHg não interfere com o fluxo sanguíneo hepático. Se a circulação portal diminuir, ocorrerá um aumento do débito arterial, e a perfusão do fígado não será alterada. O mesmo não acontece se cair o fluxo da artéria hepática, porque o sangue portal não tem capacidade de aumentar compensadamente, ficando o órgão com baixa perfusão.

Os vasos esplâncnicos têm inervação simpática e apresentam receptores  $\alpha$  e  $\beta$ . O estímulo dos receptores  $\alpha$  aumenta a resistência vascular esplâncnica; os receptores  $\beta$ , estimulados, reduzem dessa resistência. O aumento da atividade simpática (hipoxia, hipercarbia) leva a vaso-

constricção esplâncnica. Quando ocorre hipotensão sem variações da resistência vascular, o fluxo sanguíneo hepático cai em proporção à queda da pressão arterial.

## Efeitos dos anestésicos sobre o fluxo sanguíneo hepático

Todas as técnicas anestésicas, incluindo bloqueios intra e extradurais, reduzem o fluxo sanguíneo para o fígado.

As anestésias raquianas e o halotano comportam-se da mesma forma: produzem queda do fluxo hepático proporcional à queda da pressão de perfusão.

O óxido nitroso, em condições da normocarbia, não altera a resistência vascular nem o fluxo sanguíneo esplâncnico.

O ciclopropano eleva a atividade simpática e produz, em concentrações anestésicas, aumento da resistência vascular, redução do fluxo e aumento de lactato no fígado.

O metoxifluorano, em concentrações expiradas de 0,2%, aumenta a resistência vascular e reduz o fluxo sanguíneo hepático.

## IV - Aspectos funcionais do fígado

### A - Bile, bilirrubina, icterícia

O fígado secreta um litro de bile por dia. Esta bile contém proteínas, hidratos de carbono, *lipídios*, eletrólitos, bilirrubina, sais biliares. A função principal dos sais biliares é a emulsificação das gorduras no intestino para que sejam absorvidas. Com a absorção das gorduras, absorvem-se as vitaminas lipossolúveis (A,D,E,K).

### Metabolismo da bilirrubina

O pigmento «heme» que resulta da rutura da hemoglobina, elimina-se principalmente, como bilirrubina.

No retículo endoplásmico liso das células reticuloendoteliais, uma enzima («*hemeoxigenase*») converte aerobicamente o «heme» em *biliverdina*. Esta, por ação da enzima citoplasmática «*biliverdina redutase*» transforma-se em *bilirrubina*. (Em indivíduos normais, cerca de 80% da bilirrubina provém da quebra de eritrócitos maduros no sistema reticuloendotelial. Os 20% restantes têm outras origens).

A bilirrubina original, não-conjugada, é apolar, pouco solúvel em água mas solúvel em lipídios. É transportada no plasma ligada a albumina, embora pequena porção se ligue às glo-

bulinas, existindo, ainda, traços de bilirrubina livre, sem ligação proteica. Esta bilirrubina livre desloca-se para os tecidos, atravessa a barreira hemato-encefálica e por seu grau elevado de lipofilia tem afinidade pelo sistema nervoso. Quando se eleva no recém-nascido, impregna os núcleos da base, dando origem aos «kernicterus». A bilirrubina livre aumenta na presença de ânions orgânicos (sulfonamidas, salicilatos) ou quando houver hipoxia, acidose, baixa de albumina.

A bilirrubina não-conjugada dissocia-se da albumina ao nível da membrana dos hepatócitos, que é permeável a moléculas apolares. Proteínas intracelulares (Proteínas Y e Z) atuam como receptores e facilitam o transporte de bilirrubina até a membrana do retículo endoplasmático liso, onde se verifica a sua esterificação com o ácido glicurônico, numa reação catalisada pela uridino-difosfo-glicuronil transferase (UDP-glicuronil transferase), formando-se pequena porção de monoglicuronato de bilirrubina e teor elevado de diglicuronato de bilirrubina.

A UDP-glicuronil transferase, por ação de drogas, sofre indução (fenobarbital) ou inibição (novobiocina). Esta enzima encontra-se reduzida no recém-nascido, predispondo ao aparecimento de «icterícia fisiológica».

(A glicuronil transferase não sofre variações importantes na icterícia hepatocelular, mas aumenta na icterícia colestática).

Uma vez conjugada, a bilirrubina torna-se polar e de fácil excreção pelos canalículos biliares. Este processo é rápido, faz-se contra gradiente de concentração e envolve um sistema ativo de transporte, dependente de energia.

A bilirrubina conjugada é solúvel em água e quando se eleva no sangue pode ser eliminada pela urina. (A bilirrubina não conjugada, por ser lipossolúvel e ligar-se a proteínas, não é filtrada no glomérulo).

A bilirrubina pode elevar-se por aumento da oferta de pigmento ao hepatócito (hemólise); por deficiência dos mecanismos de captação (doença de Gilbert); por defeito de conjugação nos microsomas hepáticos, resultante da deficiência ou inibição enzimática («icterícia fisiológica» do recém-nascido); por distúrbios de excreção causados por obstrução de canalículos e ductos no interior do fígado (colestase intra-hepática), ou por impedimento da drenagem biliar provocado por cálculos, estenoses ou compressões de ductos calibrosos (colestase extra-hepática).

A hiperbilirrubinemia nas colestases é predominantemente conjugada e acompanha-se de bile na urina. Mas se o processo de colestase progredir, pode ocorrer também aumento de bilirrubina não-conjugada.

## B - Hidratos de Carbono

A glicose entra no hepatócito e por

ação da «glicoquinase» é fosforilada, passando a glicose-6-fosfato, podendo esta tomar diversos caminhos:

1) Por glicólise (via de Embden-Meyerhof) chega a piruvato, passando por reações intermediárias, que se processam em anaerobiose. Por este caminho, uma molécula de glicose gera 8 moléculas de ATP. A glicose possui metabolismo alternativo eficaz no fígado: por via oxidativa direta («shunt» da pentose ou do fosfato de monohexose) chega a piruvato, com reações intermediárias que se fazem consumindo oxigênio e produzindo CO<sub>2</sub>.

O piruvato, no interior das mitocôndrias, é oxidado por via aeróbica, convertendo-se em acetil-coenzima A. Esta combina-se com o oxalacetato e entra no ciclo de Krebs, no elo de citrato, produzindo 30 moléculas de ATP.

2) Por ação da enzima «glicogênico sintetase», a glicose-6-fosfato polimeriza-se, gerando glicogênio, forma de armazenamento da glicose. (Por ação da «fosforilase a», enzima estimulada por catecolaminas e glucagon, o glicogênio volta à forma de glicose-6-fosfato).

3) Os ésteres do ácido fosfórico não atravessam as membranas celulares. No fígado, existe uma enzima, a «glicose-6-fosfatase», que é capaz de converter a glicose-6-fosfato em glicose livre, podendo esta atravessar a membrana e cair na circulação, o que representa mecanismo regulador dos níveis sanguíneos de glicose.

O fígado tem papel de destaque no metabolismo dos hidratos de carbono pela capacidade de produzir glicose a partir de aminoácidos e de ácidos graxos (neoglicogênese). Isto é muito importante no metabolismo energético, especialmente nos estados de jejum prolongado. O fígado gera glicose para o metabolismo cerebral e dos eritrócitos. Os outros tecidos são capazes de buscar energia no metabolismo dos ácidos graxos e corpos cetônicos.

Ao nível do fígado, adrenalina e glucagon, pela formação de AMP cíclico, estimulam a produção de glicose por glicogenólise e por neoglicogênese, ao tempo em que se libera potássio da célula. A insulina tem ação oposta: inibe a produção de glicose e aumenta a captação de potássio.

Durante anestesia, a liberação de insulina é inibida e há tendência a hiperglicemia. Isto decorre de estresse, com aumento de atividade adrenérgica, inibindo a liberação de insulina pelo pâncreas e ativando os processos de glicogenólise e neoglicogênese ao nível do fígado.

Na doença hepática pode ocorrer hipoglicemia por falta de ingestão de alimentos, por depleção ou armazenamento deficiente de glicogênio, por ausência de resposta ao glucagon, por baixa da gliconeogênese (conseqüente, ao menos em parte, ao menor consumo de oxigênio pelo hepatócito).

A isto podem juntar-se níveis sanguí-

neos elevados de insulina devido à incapacidade que o fígado doente tem de retirá-la do sangue portal. Em contrapartida, intolerância à glicose e diabetes são comuns em pacientes cirróticos.

### C - Proteínas

No hepatócito ocorre a síntese das proteínas plasmáticas, com exceção das imunoglobulinas, que são sintetizadas por plasmócitos, no sistema reticuloendotelial.

A célula hepática produz albumina, fibrinogênio, proteínas carreadoras, globulinas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta$ . (As  $\gamma$  globulinas são, em parte, produzidas no fígado, pelas células de Kupffer). Alguns fatores da coagulação são produzidos no fígado com auxílio da vitamina K. São os fatores do complexo protrombínico: fator II ou Protrombina, fatores VII, IX, X. O fator V (acelerador da globulina) é sintetizado no fígado, mas não depende da vitamina K.

Aminoácidos e produtos do metabolismo dos hidratos de carbono e das gorduras fazem interconversão ao nível da encruzilhada metabólica comum (Acetil-CoA) e o ciclo do ácido tricarbóxico, envolvendo transferência, remoção e formação de grupos aaminados. As enzimas que tomam parte nesses intercâmbios (deaminação, aaminação, transaminação) são indicadores importantes da função hepática.

### D - Gorduras

Os lípidos tomam parte na composição do fígado (5%) e são representados por triglicérides, fosfolipídios, ácidos graxos e colesterol.

Em geral, as gorduras neutras são ingeridas como triglicérides, que são desdobradas pela digestão: por hidrólise completa, formando ácidos graxos e glicerol; por hidrólise parcial, tornando-se monoglicérides. Pequena parte mantém-se como triglicérides, ou convertem-se em diglicérides.

Os ácidos graxos de cadeia curta chegam ao fígado sem sofrer reesterificação. Os de cadeia longa são reesterificados após absorção, recompondo triglicérides. Estas se ligam a uma proteína carreadora,  $\beta$ -lipoproteína e, juntas ao colesterol e fosfolipídio, caem nos linfáticos, na forma de partículas (quilomicra) que são distribuídas aos tecidos.

Triglicérides de cadeia média são transportadas, em ligação com albumina, até o fígado, onde são metabolizadas a cetoácidos ou convertidos em ácidos graxos de cadeia longa. Os ácidos graxos podem ser sintetizados no fígado a partir de precursores, como hidratos de carbono.

Quando os ácidos graxos chegam ao

fígado em grande quantidade, parte se converte em fosfolípidos, parte se reesterifica, dando triglicérides, e parte penetra no retículo endoplásmico liso, onde sofre oxidação, formando Acetil-CoA. O excesso de acetil-CoA produz acetoacetato; este, por redução, gera  $\beta$ -hidroxibutirato (reação reversível) que pode formar acetona, por descarboxilação espontânea. Acetoacetato,  $\beta$ -hidroxibutirato e acetona são os corpos cetônicos, formados quase só no fígado. Os dois primeiros são ácidos fortes, a acetona é neutra.

O acúmulo de gordura no fígado produz o *fígado gordo*, condição associada a diversas patologias. A ingestão crônica de álcool, além de aumentar a síntese de gorduras, favorece o seu acúmulo no fígado. Isto se verifica, com certas drogas, como o tetracloreto de carbono e alguns produtos químicos.

### V - Testes de função hepática

Os testes tradicionais de função hepática estão relacionados a proteínas, enzimas e bilirrubinas.

#### 1) Proteínas séricas

Por eletroforese, cinco proteínas são identificadas no plasma: albuminas,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -globulinas. Por imunoeletroforese, as  $\gamma$ -globulinas podem ser separadas em 5 componentes: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

O retículo endoplásmico rugoso sintetiza albumina e a maior parte de  $\alpha$  e  $\beta$  globulinas. As  $\gamma$ -globulinas (imunoglobulinas) são sintetizadas por plasmócitos, formados a partir de linfócitos  $\beta$ , e refletem atividade reticuloendotelial.

Nas doenças hepáticas crônicas, albumina e  $\alpha_1$  globulina tendem a baixar, enquanto as  $\alpha_2$  e  $\beta$ -globulinas tendem a elevar-se, da mesma forma que as  $\gamma$ -globulinas. Destas, a IgG aumenta na hepatite crônica ativa, na cirrose alcoólica e na hepatite a vírus; a IgM, na cirrose biliar primária; a IgE (reagina) está ligada a reações por drogas.

Níveis séricos de albumina abaixo de 3g/dl indicam alterações da síntese ao nível do hepatócito. Níveis elevados de globulinas devem ser considerados quando se usam drogas que se ligam a essas proteínas. Os mesmos cuidados são válidos quando as drogas se ligam a albumina, no caso de estarem baixos os seus níveis séricos.

#### 2) Alterações enzimáticas

Enzimas podem apresentar valores alterados por deficiência de síntese, por maior

extravasamento a partir de hepatócitos lesados ou por excreção biliar diminuída. Não há enzimas específicas do fígado. Importantes para informar sobre a função hepática são as aminotransferases (transaminases) e a fosfatase alcalina.

#### a - Transaminase do aspartato

Ou transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) existem no coração, fígado, músculo esquelético e rim. A TGO se eleva na lesão de qualquer dos órgãos citados, especialmente em casos de lesão hepática e infarto do miocárdio. Valores altos são encontrados no pós-operatório de cirurgias extensas.

#### b - Transaminase da alanina

Ou transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), encontra-se no fígado, em quantidades menores que a TGO. A transaminase glutâmico-pirúvica localiza-se no citoplasma dos hepatócitos e eleva-se antes que a TGO, indicando processos agudos que acometem o fígado.

Elevações de transaminases indicam lesão hepatocelular e a dosagem dessas enzimas permite acompanhar a evolução das doenças hepáticas. Queda de transaminase durante insuficiência aguda do fígado pode indicar falência total da função hepática.

#### c - Fosfatase alcalina

É uma fosfomonoesterase produzida pelos ossos e excretada na bile. Na obstrução biliar, a fosfatase alcalina se eleva, mas isto pode ocorrer também por lesão hepatocelular. A fosfatase alcalina eleva-se também em doenças ósseas e o diagnóstico diferencial entre estas e doenças hepáticas é feito com dosagem de 5-nucleotidase sérica (enzima que só se eleva em doenças do fígado).

#### d- Desidrogenases

São enzimas que catalisam reações de oxidação e redução, na presença de coenzimas que servem de doadoras ou receptoras de hidrogênio. Há várias desidrogenases: láctica, hidroxibutírica e isocítrica. Não são específicas, mas ajudam no diagnóstico quando os seus valores são cotados com outros dados.

#### e - Pseudo colinesterase

É produzida no fígado e cai na doen-

ça hepatocelular crônica, com deficiência da síntese de proteínas. Nas hepatopatias agudas, a falta de pseudocolinesterases não é freqüente, porque a vida média desta enzima é de 15 dias, tempo bastante para que o fígado recupere sua capacidade de tornar a sintetizá-la.

Outras enzimas têm sido propostas para avaliar a função hepática, mas lhes falta especificidade e vantagem sobre as aminotransferases de uso habitual (TGP e TGO).

### 3) Protrombina

O teste habitual que se faz é o da *protrombina em um estágio*, que reflete não apenas a protrombina mas também o fibrinogênio e os fatores V, VII e X.

Em casos de colestase, os sais biliares não chegam ao intestino, prejudicando-se a absorção de gordura e de vitaminas lipossolúveis. A falta de vitamina K no fígado traduz-se por deficiência de protrombina. Doenças hepatocelulares graves também interferem na síntese de protrombina.

O tempo de controle da protrombina é, em geral, de 12 - 13 segundos, correspondendo a um valor referencial de 100 (100%). Quando a coagulação obtida com o teste ocorre em 15 segundos, ou mais, a situação é normal. (Uma tabela permite correlacionar o tempo com valores percentuais).

Cirurgias só devem ser realizadas com um tempo de protrombina acima de 40% do normal pois abaixo disto, pode haver distúrbio da coagulação. Em casos de cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea, o mínimo aceitável é de 70%.

A deficiência de protrombina pode ser corrigida com o uso muscular da vitamina K, nos três dias que precedem a cirurgia.

### 4) Bilirrubina

A bilirrubina é medida pela diazoreação de Van den Bergh, que apresenta duas modalidades:

- a - reação direta — mede a bilirrubina conjugada, cujo valor normal vai até 0,4 mg/dl;
- b - reação indireta — indica a bilirrubina não-conjugada, que tem um valor máximo normal de 0,6 mg/dl.

Bilirrubinas totais acima de 2mg/dl acompanham-se de icterícia.

### 5) Bromussulfaleína (BSP)

A bromussulfaleína é um corante removido do sangue e excretado na bile. O teste

consiste na injeção venosa de uma solução de BSP a 5%, na dose de 5mg/kg de peso corporal. Aos 45 min., retira-se amostra de sangue da veia do braço oposto ao da injeção e mede-se a BSP restante. Em condições normais, deve existir menos de 4% aos 45 minutos. (Este teste só tem valor na ausência de icterícia).

Retenção de BSP aumenta após anestesia geral e cirurgia, permanecendo alterada por vários dias.

### 6) Ferro e vitamina B12

O fígado armazena ferro e vitamina B12. Na lesão hepatocelular, esses elementos podem estar elevados no sangue, por extravasamento a partir de hepatócitos lesados.

### 7) Auto-anticorpos

Detectados por imunofluorescência, prestam-se para diagnóstico de doença hepática auto-imune. Incluem:

- auto-anticorpos microsômicos de fígado e rim, associados e hepatite crônica ativa;
- auto-anticorpos mitocondriais, relacionados a cirrose biliar primária (ex. «hepatite por halotano»);
- auto-anticorpos para músculo liso, associados à hepatite a vírus;
- auto-anticorpos de tireóide;
- auto-anticorpos de parede gástrica.

## VI - Drogas e o fígado

### A - Modelo Geral

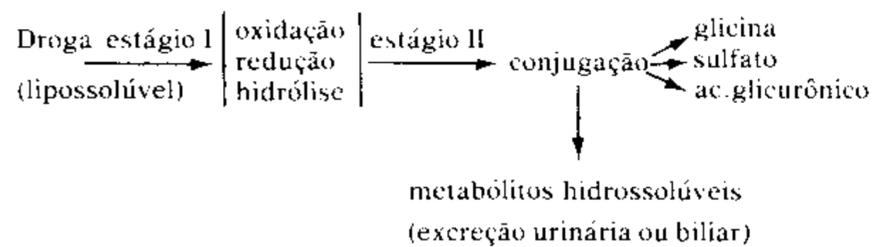
As drogas devem ser transformadas, para que sejam excretadas, e o órgão mais importante nesse processo é o fígado. Por ação enzimática, os compostos lipossolúveis passam a hidrossolúveis, podendo ser excretados pelo rim ou pela bile. O peso molecular também é importante na escolha da via de excreção. Drogas com P.M. abaixo de 200 têm excreção fácil pelo rim. As de P.M. mais alto (500, 1000) excretam-se de preferência pelo fígado.

O metabolismo das drogas relaciona-se com os sistemas enzimáticos de vários tecidos, mas predominantes no fígado, ao nível do retículo endoplásmico liso e de fração solúvel do hepatócito.

Esses sistemas não são específicos. Atacam diversos substratos exógenos ou endógenos (bilirrubina, tireotoxina, esteróides).

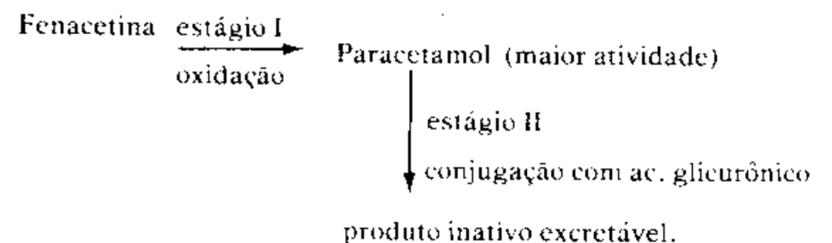
O metabolismo das drogas compreende duas fases: na primeira (estágio I), há oxidação, redução ou hidrólise da droga; na segunda

fase (estágio II), um sistema enzimático promove conjugação do produto resultante com glicina, sulfato, ácido glicurônico, gerando metabólitos hidrossolúveis que são excretados na urina ou na bile.

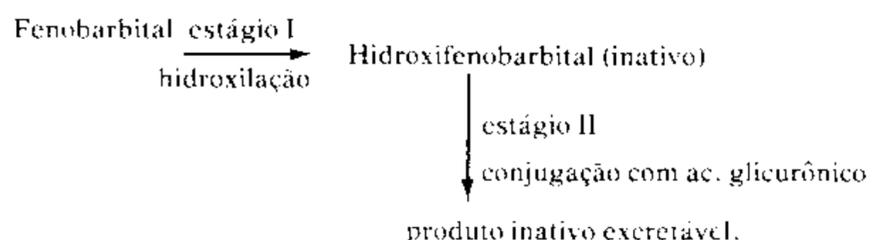


Quando as substâncias são muito polares, o estágio I não é necessário: decametônio, ciclamato e bilirrubina, por ex., podem ser conjugadas diretamente, sem as reações da primeira fase. Se, após o estágio I, a droga se torna facilmente metabolizada, não precisa da fase de conjugação. É o que acontece com o álcool.

No estágio I a droga pode tornar-se mais ativa:



Por outro lado, a droga pode ser inativada logo no estágio I:



Certas drogas estimulam o retículo endoplásmico liso a produzir maior quantidade de enzimas. É um processo não específico; uma droga pode levar à formação de enzimas que a destroem ou que metabolizam outras drogas. Como exemplo, há o fenobarbital que aumenta o teor de glicuronil transferase no retículo endoplásmico liso.

Enzimas de outras organelas que não o retículo endoplásmico liso podem ser induzidas. É o que acontece com a sintetase do ácido  $\alpha$ -amino-levulínico, existente nas mitocôndrias e ligadas ao metabolismo de porfirinas, que pode ser induzida por barbitúricos, aumentando a síntese do pigmento heme no fígado e precipitando ataque agudo de porfiria.

Enzimas localizadas na fração solúvel do hepatócito também sofrem indução, como acontece com a álcool desidrogenase, induzida por barbitúricos e pelo próprio álcool.

Cerca de 200 substâncias podem produzir indução em enzimas, dentre as quais:

Inseticidas	Derivados do DDT
Anticonvulsivantes	Difenilhidantoína
Esteróides	Cortisona
	Prednisolona
	Metiltestosterona
Tranqüilizantes	Anti-histamínicos
	Clorpromazina
	Promazina
	Meprobamato
	Clordiazepóxido
Sedativos	Barbitúricos
	Glutetimida
	Hidrato de cloral
Anestésicos	Metoxifluorano
	Halotano (?)
Alcool	

Baixas concentrações de anestésicos inalatórios, como o halotano, parecem capazes de induzir enzimas ligadas ao seu próprio metabolismo, resultando na formação de maior quantidade de metabólitos intermediários, potencialmente tóxicos.

## B - Inibição enzimática

Há substâncias que inibem a atividade de enzimas ligadas ao metabolismo de drogas. O dissulfiran, por exemplo, inibe a álcool desidrogenase, interferindo com o metabolismo do álcool etílico, permitindo o acúmulo de acetaldeído.

## C - Lesão hepática causada por drogas

Muitas drogas podem agredir o fígado chegando ao ponto de produzir hepatite, mas os quadros não são característicos, tornando-se difícil o diagnóstico diferencial com doenças hepáticas de outras etiologias.

Alterações hepáticas causadas por drogas abrangem: síndrome de doença hepatocelular; distúrbios no metabolismo da bilirrubina e síndrome colestática.

### a) Síndrome de doença hepatocelular

Dois grupos de drogas podem estar envolvidos: as que tem efeito tóxico direto e as que atuam por mecanismos de sensibilização. *Klatskin* estabeleceu critérios para caracterizar uma droga como hepatóxica direta:

- 1º - a gravidade da lesão deve ser proporcional à dose;
- 2º - a lesão deve aparecer sempre que a droga seja administrada em dose suficiente;
- 3º - a lesão deve ser reproduzida em animais de experimentação;
- 4º - o aspecto histológico deve ser típico;
- 5º - deve haver um período de latência entre a administração da droga e o aparecimento da lesão.

São incluídas entre as hepatotoxinas diretas: tetracloreto de carbono, tetraciclinas, 6-mercaptapurinas, ácido tânico, paracetamol, cloreto de etila e muitos outros agentes.

Para as drogas que agem por mecanismos de sensibilização, *Klatskin* comparece ainda com as regras digitais:

- 1º - a lesão aparece eventualmente, atingindo um grupo pequeno de indivíduos;
- 2º - não há correlação entre a dose e a gravidade da lesão;
- 3º - o aspecto histológico é inespecífico;
- 4º - é variável o período de latência entre a administração da droga e o aparecimento da lesão;
- 5º - devem existir manifestações concomitantes de hipersensibilidade: febre, urticária, artralgia e eosinofilia.

Por estes critérios, muitas drogas podem ser hepatotóxicas por mecanismos de sensibilização:

- agentes anestésicos: halotano, metoxifluorano;
  - tranqüilizantes e anti-depressivos: iproniazida, fenelzina, imipramina, clordiazepóxido;
  - antibacterianos: sulfonamidas, isoniazidas, ácido para-amino-salicílico;
  - antitiroídicos: metimazol, tio-uréia, tio-uracil, propil-tiuracil;
  - hipoglicemiantes: cloropropamida, tolbutamida;
  - antileucêmicos: metotrexato, mustarda nitrogenada;
- E muitas outras drogas.

### b) Distúrbios no metabolismo de bilirrubinas

Há hiperbilirrubinemia sem lesão hepatocelular.

Mecanismos: 1) droga e bilirrubina não-conjugada competem pela albumina. Isto acontece com os ânions orgânicos (sulfonamidas, salicilatos) que se ligam às proteínas, deixando livre a bilirrubina não-conjugada.

2) droga e bilirrubina disputam a captação pelo hepatócito: esteróides 17  $\alpha$  alquilados (metil-testosterona, noretandrolona, ácido iopanóico).

3) interferência com a fixação da bilirrubina — as drogas deste grupo impedem a fixação da bilirrubina no interior da célula hepática e dificultam o seu transporte ao retículo endoplasmático liso.

O ácido flavaspídico compete com a proteína Z e causa hiperbilirrubinemia pelo mecanismo descrito. O mesmo acontece com a rifampicina.

4) inibição da glicuronil transferase — neste caso, ocorre aumento da bilirrubina não-conjugada no sangue; atuam por este mecanismo a novobiocina e a vitamina K.

5) interferência com o transporte da bilirrubina conjugada até o colangiólo. Exemplo: corantes biliares, como o ácido iapanóico (telepaque).

### C) Síndrome de colestase

A bile acumula-se no sangue por dificuldade de transitar do retículo endoplasmático liso até o duodeno. Drogas que agem assim: fenotiazinas, estolato de eritromicina, clorpropamida e anticoncepcionais.

## VII - Anestesia e o fígado

### A - Insuficiência hepática aguda

As formas agudas da insuficiência hepática são graves e só em casos de emergência estarão ligadas a procedimentos anestésico-cirúrgicos.

A insuficiência hepática aguda pode manifestar-se por distúrbios neurológicos, cardíacos, renais, metabólicos, hematológicos, e a gravidade do quadro pode refletir-se pelo grau dessas alterações. Nestas situações, não existe procedimento anestésico seguro. Deve-se ter cuidado até com sedativos. Havendo necessidade de intubação traqueal, pode-se usar succinilcolina. Em circunstâncias inevitáveis, vale considerar um esquema baseado em diazepam, N<sub>2</sub>O, doses fracionadas de narcóticos, galamina ou pancurônio e ventilação com pressão positiva intermitente. Bloqueios intra-aracnoidianos devem ser avaliados, confrontando-se as suas vantagens com os riscos de hipotensão arterial iminentes a este tipo de anestesia.

### B - Doença crônica do fígado

#### a) Aspectos gerais

A expressão mais comum de doença crônica do fígado é a cirrose, ligada a muitos fatores etiológicos. Na cirrose, há destruição do pa-

rênquima hepático, seguida de proliferação das células remanescentes, que crescem formando nódulos sem reproduzir o arranjo estrutural colunar do tecido hepático primitivo. Soma-se a isto o desenvolvimento de tecido fibroso, formando septos que avançam, segmentando e envolvendo a estrutura nodular de regeneração. Os nódulos, no seu crescimento, comprimem as estruturas adjacentes, sendo as veias hepáticas as primeiras atingidas. Disto resulta aumento da pressão e queda do fluxo ao nível do sistema venoso portal, passando a artéria hepática a comandar a perfusão. Nas formas de cirrose que predominam em outros países (alcoólica, pós-necrótica), o dano do parênquima hepático pode causar distúrbio funcional ou tornar o órgão mais vulnerável às agressões. No Brasil, especialmente no Nordeste, a hepatopatia crônica predominante é a forma hepato-esplênica da esquistossomose, causada pela migração dos ovos do verme para as terminações intra-hepáticas da veia porta, onde se desenvolve um processo inflamatório que evolui para granuloma e obstrução do fluxo sanguíneo, dando origem a hipertensão portal, com pouco ou nenhum comprometimento parenquimatoso.

Quando a pressão da veia porta se eleva para 20,50mmHg, o sangue procura trajetos de menor resistência e surgem as derivações porto-sistêmicas.

Em nosso meio, esplenomegalia e ruptura de varizes de esôfago são causas freqüentes de tratamento cirúrgico.

A grande reserva funcional do fígado e seu enorme poder de regeneração tornam as suas doenças crônicas difíceis de serem identificadas, sendo preciso às vezes, fatores desencadeantes para que surjam os aspectos indicativos da doença.

A encefalopatia é uma das complicações mais graves da doença hepática, aguda ou crônica, e pode ser precipitada por sangramento gastrintestinal, distúrbios eletrolíticos, infecção, constipação, sedativos, drogas, álcool, anestesia, cirurgia. A encefalopatia hepática é devida, pelo menos em parte, à presença de níveis sanguíneos elevados de amônia. Esta é produzida no intestino por ação bacteriana, sofre absorção e converte-se em uréia no fígado. Derivações intra ou extra-hepáticas e falência da capacidade da conversão de amônia em uréia por um fígado doente resultam em acúmulo dessa amônia no cérebro, sendo isto uma das causas do coma hepático. Outros mecanismos têm sido sugeridos, como o aumento de falsos transmissores nas sinapses cerebrais; alterações no metabolismo de aminoácidos etc.

Os distúrbios neurológicos variam de simples mudança no comportamento a quadros de coma profundo. Mesmo nos estágios iniciais deve-se ter cautela no uso de sedativos, para evitar que a condição se agrave.

A ascite é outra complicação das he-

patopatias crônicas e resulta da baixa de albuminas; do aumento da pressão portal; da congestão linfática e, principalmente, da retenção de sódio. Isto pode estar ligado a baixa filtração glomerular; à maior secreção do aldosterona ou a deficiente degradação hepática desse hormônio; menor liberação do fator natriurético, encarregado de excretar o excesso de sal e água que se acumulam por ação da aldosterona.

Na cirrose pode surgir icterícia grave por hepatite alcoólica superposta, por exacerbção de hepatite crônica ativa ou por outros fatores. Além disso, colestase intra-hepática pode desenvolver-se.

Deficiência vitamínica aparece na insuficiência hepatocelular, por má nutrição ou por obstrução biliar.

### b) Aspectos anestésicos

#### 1) Considerações gerais

Na doença hepática crônica é preciso comprometimento severo do fígado para que haja interferência com o metabolismo de drogas. Procedimentos cirúrgicos diversos podem estar indicados em portadores de hepatopatias, ao passo que a hepatopatia mesma pode ser a causa da intervenção cirúrgica. À parte intervenções sobre as vias biliares e aquelas dirigidas para remoção de tumores hepáticos, a frequência maior de procedimentos cirúrgicos ligados a hepatopatias crônicas é orientada para a correção da hipertensão portal e de seu efeito dominante: sangramento digestivo alto, em geral decorrente de rotura de varizes da porção terminal do esôfago. Isto é comum no Brasil, onde sofrem 15 milhões de esquistossomóticos, com cerca de 500.000 apresentando a forma hepatoesplênica da doença.

Na hepatopatia crônica com sangramento digestivo, o grau de hemorragia tem importância dominante. Pode haver hipotensão e choque. A perfusão do fígado, para a qual predomina, nestes casos, o fluxo da artéria hepática, reduz-se muito, pondo em risco a oxigenação de hepatócito. Sangue no estômago traz perigo de vômitos, e no trato digestivo aumenta a produção de amônia, podendo instalar um quadro de encefalopatia nos cirróticos, ou mesmos nos esquistossomóticos.

Excesso de acidêz gástrica e deficiência dos fatores da coagulação podem complicar o quadro. As medidas orientadas para a correção da volemia tem prioridades, enquanto outros cuidados gerais são adotados. Tratando-se de portadores de fibrose de Simmers, a gravidade do quadro fica quase restrita à quantidade de sangue perdido, já que nessa patologia pouco se compromete a função hepática.

Na doença hepática, em que é co-

mum a retenção de água e sódio, merece cautela a administração de fluidos contendo sódio, sendo mais seguro o uso de soluções glicosadas a 5%.

A icterícia traz o risco da deposição de pigmentos biliares nos túbulos renais, provocando insuficiência renal pós-operatória. Durante a cirurgia, justifica-se um cateter vesical para que seja medido o débito urinário, que deve ser mantido acima de 30ml/hora, quando os níveis de bilirrubina forem elevados (maiores que 10mg/dl). Para uma diurese adequada pode-se usar manitol, quando necessário.

Nas doenças crônicas, há menor número de hepatócitos ativos, o que torna maior a fração de uma droga deles dependente para detoxicação. Um fígado doente fica mais vulnerável às drogas que agem por mecanismo de ação direta. Mas quando a ação hepatotóxica se faz por mecanismo de hipersensibilidade, não existe diferença de risco na administração da droga a indivíduos com ou sem hepatopatia.

#### 2 - Fatores per-operatórios que afetam a função hepática

No ato anestésico-cirúrgico, diversos fatores podem agredir o fígado:

##### Hipoxia

As células hepáticas recebem sangue com baixa saturação. As que estão perto da veia centrolobular são as que recebem o menor suprimento de oxigênio, sendo, portanto, as mais vulneráveis às agressões.

##### Hipercarbia

Por liberação de catecolaminas e vasoconstrição esplâncnica, a elevação de CO<sub>2</sub> pode produzir necrose centrolobular.

##### Pressão sanguínea

É importante para manter a integridade da célula hepática, principalmente nos cirróticos. Quando os valores tensionais se tornam menores que 80mmHg, desaparece a auto-regulação circulatória e o fluxo sanguíneo cai. Além disto, a hipotensão arterial provoca maior extração de oxigênio por parte dos órgãos esplâncnicos e o sangue venoso portal fica com menor conteúdo de O<sub>2</sub>.

##### Local de cirurgia

Intervenções no abdome superior

acompanham-se, com frequência, de alterações da função hepática. Isto pode decorrer de efeitos mecânicos diretos ou de alterações do fluxo sanguíneo produzidas por manobras cirúrgicas.

#### Transfusão de sangue

Pode produzir hemólise, com hiperbilirrubinemia e icterícia pós-operatória. Reações hemolíticas resultam da transfusão de sangue estocado ou de incompatibilidade sanguínea.

#### Hipotermia

Deprime a função hepática, como o faz com outras funções corporais. Se for acentuada e mantida por muito tempo, pode lesar o hepatócito.

#### Circulação extra-corpórea

Está ligada a um síndrome caracterizado por febre, esplenomegalia e linfocitose atípica, que aparece dentro de 3 a 8 semanas após a perfusão. Testes anormais da função hepática são freqüentes, mas icterícia é rara.

#### Drogas

Usadas durante a cirurgia, podem determinar lesão hepática pós-operatória.

#### Reflexos esplâncnicos

Em cirurgias intra-abdominais, pode ocorrer hipotensão arterial por tração de pedículos e vísceras esplâncnicas. Isto é freqüente nas cirurgias sobre o trato biliar. Fibras aferentes (simpáticas) seriam estimuladas e a resposta eferente provocaria dilatação dos vasos esplâncnicos de capacitância, com acúmulo de sangue e diminuição do retorno venoso.

#### Ventilação

Durante a ventilação com PPI, há aumento da resistência vascular esplâncnica e queda do fluxo sanguíneo hepático, comparados esses parâmetros aos que ocorrem durante a ventilação espontânea.

### 3 - Agentes anestésicos e o fígado

#### a) Medicação pré-anestésica

Os pacientes com doença hepática compensada toleram bem as drogas pré-anestésicas de uso habitual.

Os analgésicos comuns (morfina, petidina, fentanil) são metabolizados no fígado, excretados na urina e, em menor quantidade, na bile. Se o comprometimento da função hepática for severo, será melhor evitar essas drogas.

O diazepam tem sido utilizado em pacientes com distúrbios da função hepática que se submetem a laparoscopias. Mas este agente, por ligar-se a proteínas, pode produzir efeitos prolongados em pacientes com níveis altos de globulinas. As drogas usadas no pré-anestésico não interferem na dinâmica da circulação esplâncnica. Morfina, escopolamina, atropina, tiopental e nembutal não afetam o fluxo sanguíneo hepático.

#### b) Agentes de indução e relaxantes musculares.

Tolerância a barbitúricos pode ocorrer por indução enzimática. Assim se explica a resistência de alcoólatras crônicos à indução por esses agentes. Nos hepatopatas, níveis altos de globulinas podem fixar maior quantidade da droga, exigindo doses maiores e aumentando seus efeitos. Se a insuficiência hepática for grave, com baixa de proteínas, os sítios da fixação apresentam-se reduzidos e o paciente se torna mais sensível aos efeitos da droga. O mesmo se aplica a outros agentes que tem coeficiente de fixação proteica elevado; althesin, diazepam, d-tubocurarina e pancurônio. A excreção biliar de barbitúricos é irrelevante, e o uso dessas drogas não oferece dificuldade no paciente icterico, a menos que haja distúrbio da função hepática.

A succinilcolina é metabolizada pela pseudocolinesterase fabricada no fígado. Níveis baixos dessa enzima podem ser encontrados nos hepatopatas, dando hidrólise lenta da succinilcolina e apnéia prolongada.

A galamina tem excreção biliar pequena, sendo eliminada quase toda pelo rim. A d-tubocurarina também se elimina pouco pela bile, salvo quando ocorre comprometimento grave da função renal.

#### c) Anestésicos inalatórios

##### Clorofórmio

Anestésico tão antigo quanto o éter, logo provocou suspeitas para a sua toxicidade sobre o fígado. Em 1848, um ano após o início de seu uso clínico, já se falava em casos de icterícia após anestésias com clorofórmio. Em 1909 foram descritos quadros de necrose centro-lobular causados por este agente, e em 1912 o Comité de Anestesia da Associação Americana condenava o seu uso.

Considerando que as anestésias inalatórias eram administradas em precárias condições naqueles tempos, Waters, em 1951, quis reabilitar o agente, usando técnicas mais seguras. Na sua série de 1210 anestésias, houve um caso de necrose hepática fatal, atribuído a hipoxia por obstrução respiratória. Outros autores, repetindo Waters, concluíram ser o agente tão seguro quanto os demais, no que diz respeito à função hepática. No entanto, isto não bastou para que o clorofórmio fosse redimido no estigma de hepatotoxicidade conquistado em décadas anteriores. Produtos do seu metabolismo ao nível do fígado seriam os responsáveis pelos efeitos tóxicos que lhe são atribuídos.

### Metoxifluorano

Desde que lançado, casos de comprometimento hepático após anestesia com metoxifluorano vem sendo relatados. Em trabalho de revisão, foram detectados vários casos de «hepatite» semelhante à do halotano: predominância no sexo feminino; no obeso; nos pacientes previamente expostos ao próprio metoxifluorano ou ao halotano. Presença de febre (50%) e eosinofilia (20%). Idade média dos pacientes, 51 anos; quadro histológico semelhante ao da hepatite por vírus. Mortalidade alta (58%). Ficou a conclusão de ser a «hepatite por metoxifluorano» uma condição rara, representada por lesão hepática de fundo imunológico, que pode ser deflagrada por exposição prévia a metoxifluorano ou ao halotano (sensibilidade cruzada).

### Enflurano

Até o momento, não existem ocorrências comprovadas de toxicidade hepática atribuível ao enflurano.

### Halotano

Quando surgiu, em 1956, o halotano era considerado livre de efeitos adversos sobre o fígado. Porém, logo, surgiram relatos de alterações hepáticas semelhantes às do clorofórmio. Em 1963, várias publicações falavam de icterícia pós-operatória e necrose hepática associada ao halotano. Isto originou o Estudo Nacional do Halotano, patrocinado pela Academia Nacional de Ciências e pelo Conselho Nacional de Pesquisas dos Estados Unidos. O objetivo do estudo foi verificar a incidência de necrose hepática maciça fatal no pós-operatório, comparando-se o halotano com outros agentes anestésicos. O trabalho retrospectivo realizado cobriu um período de 4 anos (1959-1962). Em 34 hospitais abrangidos pelo estudo, 856.515 anestésias gerais foram realizadas, sendo que, destas, 254.898 o foram com halotano. Houve 16.840 óbitos na série, sendo realizadas 10.171 autopsias (60,4%). Lâminas de 946 fígados com

suspeita de necrose hepática foram estudadas por hepatologistas, sendo consideradas positivas 222 casos. Destes, a maioria era de quadros brandos, e apenas 82 foram rotulados como necrose hepática maciça. Esta condição esteve associada com mais frequência a cirurgias cardíacas com circulação extra-corpórea, a cirurgias de grandes vasos, a operações no estômago e a laparotomias exploradoras.

Para 10.000 anestésias, a necrose hepática maciça esteve assim distribuída entre os agentes estudados.

Éter dietílico	0,49
N <sub>2</sub> O/barbitúrico	0,69
Halotano	1,02
Ciclopropano	1,70

Na maioria dos casos, havia causas para justificar a necrose hepática maciça: doenças graves, choque, uso de vasopressores, infecção, insuficiência cardíaca, doença hepática pré-existente. Descartados os problemas dessa natureza, restaram 9 casos em que a necrose hepática maciça não teve explicação, ficando, então, atribuída ao anestésico. Destes 9 casos, apenas 7 pacientes foram anestesiados com halotano, sendo que 4 deles o foram por mais de uma vez. O Estudo Nacional de Halotano chegou à conclusão de que, embora fosse completamente impossível afastar o halotano como causa da lesão hepática, a incidência dessa lesão seria tão baixa a ponto de não representar problema significativo para o uso do agente. No entanto, adverte o relatório, «até que a matéria seja finalmente esclarecida, febre inexplicável e icterícia num determinado paciente após administração de halotano devem ser consideradas contra-indicação para uso subsequente do anestésico nesse paciente».

Se ao Estudo Nacional do Halotano faltaram elementos para esclarecer a relação do agente com lesão hepática, o que não tem faltado são publicações sobre problemas hepáticos após o uso desse anestésico. Dois casos ocorridos na Inglaterra, na década de 60, forneceram elementos para que a correlação halotano/disfunção hepática fosse estabelecida. Os pacientes eram anestésistas e usavam halotano em suas atividades profissionais. Em dado momento, um apresentou quadro de doença hepática aguda, comprovado clínica e laboratorialmente. Afastando-se do trabalho, evoluiu para a cura e foi submetido, posteriormente, a um teste de provocação, inalando halotano por alguns minutos; 5 horas depois, o quadro de comprometimento hepático reapareceu.

O outro paciente praticava anestesia havia um ano e usava halotano na sua rotina de trabalho. De modo gradual, começou a sentir fadiga, anorexia, náuseas e vômitos. Foi hospitalizado, e os testes de função hepática mostraram-se anormais. Durante 5 anos este paciente continuou apresentando surtos de doença hepática, coincidindo sempre com sua volta às salas de operação.

Submetido ao teste de provocação, inalou halotano em baixas concentrações (0,1 a 0,2%), durante 5 minutos; 4 horas depois, sentiu dor nas pernas, calafrios, hipertermia, taquicardia e mal-estar. Testes de função hepática anormais.

Esses pacientes (que logo abandonaram a anestesia) continuam sendo a evidência mais forte da relação halotano/acometimento hepático. Isto se explica por não existir um modelo animal que se preste à reprodução da «hepatite por halotano», ficando os estudos restritos ao homem e difíceis de serem realizados em caráter prospectivo, dado o potencial de risco envolvido. O resultado positivo da verificabilidade nos casos referidos conferem valor de prova às observações, a despeito da questionável lisura ética dos procedimentos.

Em trabalho realizado na Inglaterra, Walton e outros estudaram, durante 3 anos (1971 a 1973), 203 casos de pacientes que desenvolveram icterícia no pós-operatório. Deste total, 177 anestésias foram realizadas com halotano, 26 com outros agentes. O estudo foi realizado na vigência do processo, o que possibilitou exame minucioso que incluía pesquisa de auto-anticorpos por imunofluorescência, além da investigação, por radioimunoensaio, de antígenos e anticorpos de hepatite B. Um grupo de hepatologistas classificou os casos por categorias, tendo 76 pacientes ficado no grupo de hepatite inexplicável. Esse estudo possibilitou as seguintes observações:

- 1° - em 95% dos casos, a doença ocorreu após exposições múltiplas;
- 2° - a incidência foi maior (55%) quando o intervalo da reexposição estava no limite de 4 semanas;
- 3° - 4 casos apareceram com *uma só exposição ao agente*;
- 4° - dos 76 pacientes com HIPH, apenas 9 haviam exibido icterícia após o uso prévio de halotano;
- 5° - 20 dos 76 pacientes com HIPH foram submetidos, posteriormente, a anestesia inalatória com outros agentes (que não o halotano) e não apresentaram problema hepático;
- 6° - 3 pacientes receberam anestésias posteriores *com halotano*, e não apresentaram nenhum distúrbio hepático;
- 7° - o período de latência entre administração do halotano e o aparecimento da icterícia variou de 1 a 23 dias, com uma média de 6,6 dias (em 51 casos, ou seja, 76%, a icterícia apareceu na primeira semana após a exposição);
- 8° - a ocorrência do problema foi duas vezes maior no sexo feminino;
- 9° - a idade dos pacientes variou de 4 a 83 anos, havendo predominância no grupo etário de 41 a 70 anos (55%). Afastando-se dois casos duvidosos envolvendo crianças de 4 e 5 anos, a hepatite não foi observada em pessoas com menos de 20 anos;

10° - a mortalidade foi de 17%, predominando no sexo masculino, nos obesos e nos casos de período de latência curto.;

11° - manifestações de hipersensibilidade não foram frequentes.

Das observações até agora realizadas, pode-se apresentar as seguintes proposições:

- 1° - existem lesões hepáticas produzidas por halotano;
- 2° - a ocorrência é rara, imprevisível, e não tem relação com a dose administrada;
- 3° - a lesão hepática não tem um padrão histológico específico;
- 4° - a incidência é maior em adultos, sendo rara, ou inexistente, em crianças;
- 5° - há predominância no sexo feminino e nos obesos;
- 6° - o comprometimento hepático pode ocorrer após uma só exposição, mas a frequência é maior com exposições repetidas;
- 7° - manifestações associadas de hipersensibilidade não são frequentes;
- 8° - a icterícia aparece com maior frequência entre o 1° e o 12° dia após a anestesia;
- 9° - os casos mais graves desenvolvem icterícia precoce (dentro dos primeiros 7 dias);
- 10° - a mortalidade é alta, chegando, em uma série de Moulton e Sherlock, a 42%.

O mecanismo da lesão hepática produzida por halotano é desconhecido. É aceito que não se trata de um efeito tóxico direto, como acontece com o clorofórmio. O halotano poderia funcionar como ativador inespecífico de uma doença hepática crônica preexistente. Foi sugerido que o distúrbio poderia resultar da exacerbação de quadros de hepatite crônica ativa. Há os que pensam em ação tóxica de metabolitos do halotano. Outros querem que seja reação de idiossincrasia. Mas a corrente dominante inclina-se para mecanismos de hipersensibilidade como determinantes do fenômeno. Na comprovação desta hipótese, muitos testes imunológicos têm sido feitos, sem resultados conclusivos.

Embora não seja constante a elevação de auto-anticorpos, parece que pacientes com respostas imunológicas aumentadas seriam mais predispostos a contrair hepatite após anestesia com halotano.

O halotano tem peso molecular baixo (197,4) e sua molécula não é reativa, faltando-lhe capacidade antigênica. Um seu metabólito poderia comportar-se como hapteno, combinando-se com uma proteína e adquirindo antigenicidade. Mas as tentativas de se formar complexos antigênicos a partir do trifluoroacetato (principal metabólito do halotano) com albumina sérica ou proteína hepática humana não foram satisfatórias.

Outras dificuldades se antepõem ao mecanismo de hipersensibilidade:

— a síndrome tem sido encontrada após uma só

exposição ao anestésico;

— alguns pacientes que tiveram «hepatite por halotano» foram reexpostos ao agente, sem que surgissem alterações hepáticas;

— os estigmas de hipersensibilidade não são freqüentes.

Assim, permanecem mais dúvidas do que certezas no enigma da «hepatite» após uso de halotano.

## VIII- Disfunção hepática pós-operatória

Alterações da função ou da morfologia do fígado, revelados por testes de função hepática ou por biópsia, são freqüentes no pós-operatório, com maior incidência dentro dos 30 dias que sucedem cirurgias longas. Elevações de transaminase e excreção retardada de BSP podem ser observadas após um ato anestésico-cirúrgico tranquilo e de curta duração. A disfunção hepática pós-operatória pode ser devida a icterícia por hiperbilirrubinemia; a lesão hepatocelular; ou a obstrução extra-hepática do trato biliar.

### 1º - Hiperbilirrubinemia por hemólise

A hemólise acompanha-se de um aumento de bilirrubina não-conjugada, decorrente da grande oferta de pigmento para o fígado. Em condições normais, a produção diária de bilirrubina por destruição de eritrócitos velhos está em torno de 250mg, tendo o fígado capacidade de excretar quantidade muito acima desses valores. (Em caso de doença hepática, pequenas elevações de bilirrubina podem resultar em icterícia).

Quando se transfunde sangue colhido em ACD, a hemólise dos eritrócitos transfundidos é proporcional ao tempo de armazenamento.

A transfusão de 500 ml de sangue conservado por duas semanas resulta na liberação de 250mg de bilirrubina, por dia. Se grandes quantidades de sangue envelhecido forem transfundidas, o teor elevado de bilirrubina que se libera ultrapassa a capacidade de eliminação do fígado e produz icterícia.

A presença de hematoma acompanha-se de maior produção de bilirrubina e pode levar ao aparecimento de icterícia que permanece

por vários dias. (Um litro de sangue contendo 150g de hemoglobina produz 5.000mg de bilirrubina, ultrapassando o poder de excreção hepática).

Além das causas referidas, hemólise pode resultar de reações de incompatibilidade sanguínea; de estados hemolíticos crônicos; de circulação extra-corpórea; de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

### 2º - Doença hepato celular pós-operatória

Pode ocorrer por ação de drogas, incluídos os agentes anestésicos, mas outras causas podem ser envolvidas. Um paciente cirúrgico pode estar incubando uma hepatite a vírus, e esse período de incubação pode ir de 15 a 60 dias (hepatite por vírus A) ou chegar a 180 dias (hepatite por vírus B).

A hepatite pode ser resultante de transfusão de sangue ou de seus derivados (plasma, fibronogênio, plaquetas), e isto acontece mais quando o material transfundido provém de vários doadores. Alguns derivados do sangue, pelo processo de preparação a que são submetidos, estão isentos de vírus de hepatite; é o caso da albumina, da fração proteica do plasma, da  $\gamma$ -globulina.

A hepatite pós-transfusional icterica é menos freqüente que a forma anictérica, sendo a incidência de 1:5, respectivamente.

Em alguns casos é possível que o ato anestésico-cirúrgico, ou o estresse, ative processos de hepatite latente.

### 3º - Colestase extra-hepática pós-operatória

Pode surgir em decorrência de colecistite aguda, de doenças ou cirurgias do trato biliar, de doença pancreática aguda.

## IX - Três enunciados sinéticos

1º) O fígado, mesmo são, pode ser danificado no curso de um ato anestésico cirúrgico.

2º) Não há procedimentos anestésicos seguros em casos de doença hepática aguda.

3º) Doença hepática crônica compensada não apresenta peculiaridades ao ato anestésico-cirúrgico.

## Summary

### The liver and anesthesia

After presenting some features of hepatic function, the author reviews the problems of anesthesia in patients with hepatic failure.

The effects of anesthetic agents on

liver are pointed out, with special emphasis in halothane.

The author states that liver, even healthy, can be damaged in the course of an anesthetic experience and this is dependent upon specific effects of the anesthetic agents and factors of various origins, including pulmonary ventilation.

## Leituras Recomendadas

Babior BM & Trey C - Drug hepatitis. In *Anesthesia and the liver*. (Ed) Dykes MHM, International Anesthesiology Clinics, vol 8, Little Brown and Co, Boston, 1970, pp 329-342.

Belgrafe S, Ahjgren I e Axelson S - Halothane hepatitis in an anesthetist. *Lancet* 2: 1466, 1966.

Billing BH - The formation and excretion of bile pigments. In *The Liver* 6Ed) Gall EA, Mostofi FK. International Academy of Pathology Monograph. The Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1973, pp 1-11.

Brody GL & Swett RR - Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 24: 29, 1963.

Brown Jr BR, Sipes GI & Sagalyn AM - Mechanisms of acute hepatic toxicity. *Anesthesiology* 41: 554, 1974.

Breunke JP & Blumenfel CM - Liver necrosis after halothane anesthesia; causa or coincidence. *N Engl J Med* 268: 531, 1963.

Combes B - Halothane-induced liver damage: an entity. *N Engl J Med* 280: 558, 1969.

Corney FMT & Van Dyke RA - Halothane hepatitis, a critical review. *Anesth & Analg* 51: 135, 1972.

Defalque RJ & Stoeling VK - Hepatic failure after halothane. *Anesthesiology* 25: 868, 1964.

Dodson ME - The proof of guilt. A study of cases reports postoperative jaundice. *BJ Anesth* 44: 207, 1972.

Dykes MHM - The national halothane study. In *Anesthesia and the Liver* (Ed) Dykes MHM. International Anesthesiology Clinics, vol 8, Little Brown Co, Boston, 1979, pp 273-279.

Dykes MHM - Is halothane hepatitis chronic active hepatitis? *Anesthesiology* 46: 233, 1977.

Goldberg AH - Anesthesia and hepatic blood flow. In *Anesthesia and the liver* (Ed) Dykes MHM. International Anesthesiology Clinics, 1970, pp 315-342.

Galindo A - Hepatic circulation and hepatic function during anesthesia and surgery. *Can Anaesth Soc J* 12: 262, 1965.

Gringrich TF & Virtue RW - Postoperative liver damage; is anesthesia involved? *Surgery* 57: 241, 1965.

Herville DD & Summerspill WH - Surgery in acute hepatitis; causes and effects. *JAMA* 184: 257, 1963.

Jackson SH - genetic and Metabolic Disease. In *Anesthesia and Uncommon Diseases* (Ed) Katz J. Kadis LB. WB Saunders Co, Philadelphia, 1973, pp 1-41.

Joshi PH & Conn HO - The syndrome of methoxyfluorane-associated hepatitis. *Ann Intern Med* 8: 395, 1974.

Klatskin G & Kimberg DV - Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist.

*N Engl J Med* 280: 515, 1969.

Koff RS - Postoperative hepatic dysfunction. In *Anesthesia and the liver* (Ed) Dykes MHM. International Anesthesiology Clinics, vol. 8 Little Brown Company, Boston, 1970.

Lima JP - Anestésico e Fígado. *Rev Bras Anest* 26: 911, 1976.

Lidenbaum J & Leifer E - Hepatic necroses associated with halothane anesthesia. *N Engl J Med* 268: 525, 1963.

Little DM & Wetstone HJ - Anesthesia and the liver. *Anesthesiology* 25: 815, 1962.

Marin JLB, Soares PM, Ferreira AL & Ross MA - Efeito do halotano sobre o fígado de ratos, I: indução enzimática microsomal. *Rev Bras Anest* 27: 62, 1977.

Marin JLM, Soares PM, Ferreira AL & Rossi MA - Efeito do halotano sobre o fígado de ratos, II: aspectos histológicos. *Rev Bras Anest* 27: 237, 1977.

Medrado VC & Ribeiro LA - Efeitos da anestesia pelo halotano sobre o fígado de cães. *Rev Bras Anest* 14: 16, 1964.

Moult PJA & Sherlock S - Halothane related hepatitis: a clinical study of twenty-six cases. *GJ Med* 44: 99, 1975.

Mushin WW, Rosen H & Bowen DJ - et al Halothane and liver dysfunction: a retrospective study. *Br Med J* 2: 329, 1964.

Mushin WW, Rosen M & Jones EV - Post-halothane jaundice in relation to previous administration of halothane. *Br Med J* 3: 18, 1971.

Schweizer O & Howland WS - Hemorrhagic Shock. In *Management of Patients* WS, Schweizer O. FA Davis Company, Philadelphia, 1972, pp 101-124.

Sherlock S - Doenças do Fígado e do Sistema Biliar, 5ª ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1978.

Simpson BR, Strunin L & Walton B - Jaundice after halothane. *Br Med J* 1: 288, 1974.

Strunin L - *The Liver and Anesthesia*, WB Saunders Company, London 1977.

Strunin L & Pettingale KD - Liver Disease. In *Medicine for Anesthetists*. (Ed) Vickers MD, Blackwell Scientific Publication, London, 1977, pp 153-181.

Walton B, Simpson BR, Strunin L, Doniach D, Perrin J & Appleyard AJ - Unexplained hepatitis following halothane. *Br Med J* 1: 1171, 1976.

Walton B - Indução enzimática nos microsomas hepáticos. *Rev Bras Anest* 27: 123, 1977.

Walton B - Relevância dos estímulos clínicos de hipersensibilidade em pacientes com hepatite por halotano. *Rev Bras Anest* 27: 101, 1977.

Walton B - Anesthesia, surgery and immunology. *Anesthesia* 33: 322, 1978.

Vieira ZEG - Anestesia e função hepática. *Rev Bras Anest* 24: 309, 1977.