

## EFEITOS DA ANESTESIA PELO FLUOTANO SÔBRE O FÍGADO DE CÃES (\*)

DR. VALDIR C. MEDRADO E.A. (\*\*)  
DR. LEOPOLDO ALVES RIBEIRO

AP2918

O grande desenvolvimento científico e das indústrias farmacêuticas, tem facilitado uma mais rigorosa e extensa investigação experimental e clínica de novos agentes no campo de Anestesiologia. Assim é que o fluotano antes de ser lançado comercialmente, sofreu uma vasta observação em diversos centros médicos e os resultados favoráveis decorrentes credenciaram-no como um agente com boa margem de segurança.

Sendo no entanto, um anestésico halogenado, a sua possível ação sobre a função e estrutura hepática não foi precisamente esclarecida. Os trabalhos experimentais feitos em cães e comundongos por diversos pesquisadores são de resultados contraditórios. Estudos comparativos chegam mesmo a considerá-lo quando empregado em concentrações clínicas, de toxicidade próxima à do éter<sup>(10)</sup>. Stephen<sup>(6)</sup> acredita que o fluotano é capaz de alterar a função hepática em condições de uso clínico, porém não em maior grau que os anestésicos não halogenados comumente empregados.

Cães expostos a concentrações de fluotano pelo período de 3 horas, em 5 dias consecutivos e cujos fígados foram examinados histologicamente, mostraram moderadas e médias alterações<sup>(3)</sup>. Calvert e Brody<sup>(3)</sup> acreditam numa possível ação estimulante sobre áreas simpáticas do sistema nervoso causando maior descarga de Norepinefrina, que por sua vez levaria a uma constrição dos vasos hepáticos e conseqüente necrose anóxica, ou, agindo sobre os depósitos de gordura, precipitaria a infiltração gorda do fígado. Se o composto halogenado não estimula o sistema nervoso simpático, não

(\*) Trabalho do Serviço de Anestesia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade da Bahia, Salvador, BA; apresentado no X Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Poços de Caldas, M.G., Outubro de 1963.

(\*\*) Anestesia, Chefe do Serviço do Hospital das Clínicas da F.M.U.B., Salvador, BA.

QUADRO I

Cão	Concentração anestésica	Tempo	Bromosulfaleína	
			ANTES	APÓS
1	2,5 ± 0,5%	2,00	5%	5%
2	3,0 ± 0,5%	2,30	1%	3%
3	3,0 ± 0,5%	2,30	10%	Hemólise
4	2,0 ± 1%	2,30	4%	6%
5	2,25 ± 0,75	2,00	6,5	Hemólise

Prova da B.S. em cães antes e 4 dias após a administração de fluotano com resp. controlada pelo Resp. de TAKAOKA.

são observadas alterações hepáticas. Acreditam que o fluotano esteja neste grupo.

O estudo experimental que realizamos foi motivado pelos relatos recentes (1, 2, 4, 7, 8, e 9) de complicações hepáticas de alta gravidade em pacientes que foram submetidos a anestesia pelo fluotano. Necrose hepática maciça, atrofia amarela aguda, febre, icterícia, elevação da transaminase e da fosfatase alcalina em pacientes após anestésias repetidas com fluotano são realmente alterações sugestivas de possível interferência deste agente sobre a estrutura e função hepáticas.

QUADRO II

1	Linfócitos nos sinusoides e certo grau de hiperplasia das células de Hupfer
2	Pigmentação das células centro lobulares Fina vacuolização das células hepáticas
3	Metamorfose gordurosa difusa e intensa
4	Vacuolização e tumefação das células centro lobulares
5	Perdeu-se material

Resultado da biópsia do fígado de cães 4 dias após anestesia pelo fluotano com resp. controlada pelo Resp. de TAKAOKA.

No entanto, como a incidência de hepatite é alta nos EE.UU. <sup>(2)</sup> (em 1961 foram registrados 75.000 casos e neste mesmo ano 2.500.000 pacientes foram anestesiados pelo fluotano) há a possibilidade de pacientes terem sido anestesiados pelo fluotano no período de incubação da hepatite.

Nêste trabalho, realizado em cães, procuramos investigar os efeitos sôbre a função e estrutura hepáticas, de altas e prolongadas concentrações de fluotano administradas com animais respirando espontâneamente ou com respiração controlada.

QUADRO III

Cão	Concentração anestésica	Tempo	B r o m o s u l f a l e i n a	
			A N T E S	A P Ó S
1	1,5 ± 0,5%	3	5%	15%
2	1,25 ± 0,25	3	2%	7%
3	1,25 + 0,25	3	3,5%	5%
4	1,25 + 0,25	3	1,5%	2%
5	1,75 +	3	5	24%

Prova da B.S. em cães antes e 4 dias após a administração de fluotano com respiração espontânea — Válvula de LEWIS-LEIGH.

*Material e Método:* — Dez cães com diferentes pêsos foram utilizados. Visando a observação dos efeitos da anestesia pelo fluotano com respiração controlada e espontânea, os animais foram divididos em grupos de cinco. A determinação da retenção de bromosulfaleína antes do início da administração do anestésico foi realizada em todos os animais. A dose de bromosulfaleína administrada foi de 5 mg/Kg. por via intravenosa. Uma hora após foi realizada a colheita de sangue para determinação da percentagem de retenção. Em seguida os cães foram injetados com 25 mg/Kg, de tiopental ou tioamilal em concentração de 2,5%. Entubação traqueal e conexão ao sistema de inalação. No grupo onde a respiração controlada foi adotada, empregamos o respirador de Takaka, enquanto no grupo mantido com respiração espontânea, foi usada a válvula de Lewis-Leigh, que permite uma técnica sem reinalação. Para administração do fluotano foi empregado o vaporizador Fluotec Mark 2. O tempo de administração do anestésico foi de 2 horas e 30 minutos. As concentrações empregadas variaram de 1 a 3,5% e o fluxo de 02 de 6 a 8 litros/minuto, através o Fluotec.

A recuperação da anestesia na maioria dos cães ocorreu minutos após a supressão da administração do agente. Os cães retornaram ao canil e foram mantidos em dieta normal. Quatro dias após, nova prova de bromosulfaleína foi realizada e seguindo-se anestesia com tiamilal ou tiopental foi obtida uma biópsia hepática. Os fragmentos de fígado foram fixados em formol a 10%, incluídos em parafina e as secções coradas pela hematoxilina-eosina.

QUADRO IV

Cão	BIÓPSIA HEPÁTICA
1	Perda de Basofilia Citoplasmática
2	N O R M A L
3	_____
4	N O R M A L
5	Discreta vacuolização Centro Lobular

Resultado da biópsia do fígado de cães 4 dias após anestesia pelo fluotano com resp. espontânea — Válvula de LEWIS-LEIGH.

Nos dois primeiros cães do primeiro grupo, isto é, naqueles onde a respiração foi controlada, uma biópsia hepática foi praticada como contróle antes da administração do fluotano. Este contróle não foi adotado nos demais devido a possíveis complicações, como infecção, que levariam os animais a "déficit" alimentar e possíveis alterações hepáticas.

## RESULTADOS

Nos cães do primeiro grupo, isto é, naqueles onde a respiração foi controlada, não houve grandes modificações na prova da bromosulfaleína, embora em dois deles houvesse ocorrido hemólise e os resultados não fossem computados. O animal do experimento 3 apresentou uma retenção anormal

antes da anestesia pelo fluotano (Quadro I). Os resultados da biópsia do fígado neste grupo podem ser observados no Quadro II. O animal do experimento 3 apresentou alterações estruturais graves (Figura 1), no entanto, há possibilidade do cão ter sido portador de tais lesões, pois apresentou uma prova de bromosulfaleína anormal antes da anestesia. As alterações observadas no fígado dos outros cães foram mínimas (Figura 2). Os dois primeiros cães não mostraram diferenças entre a

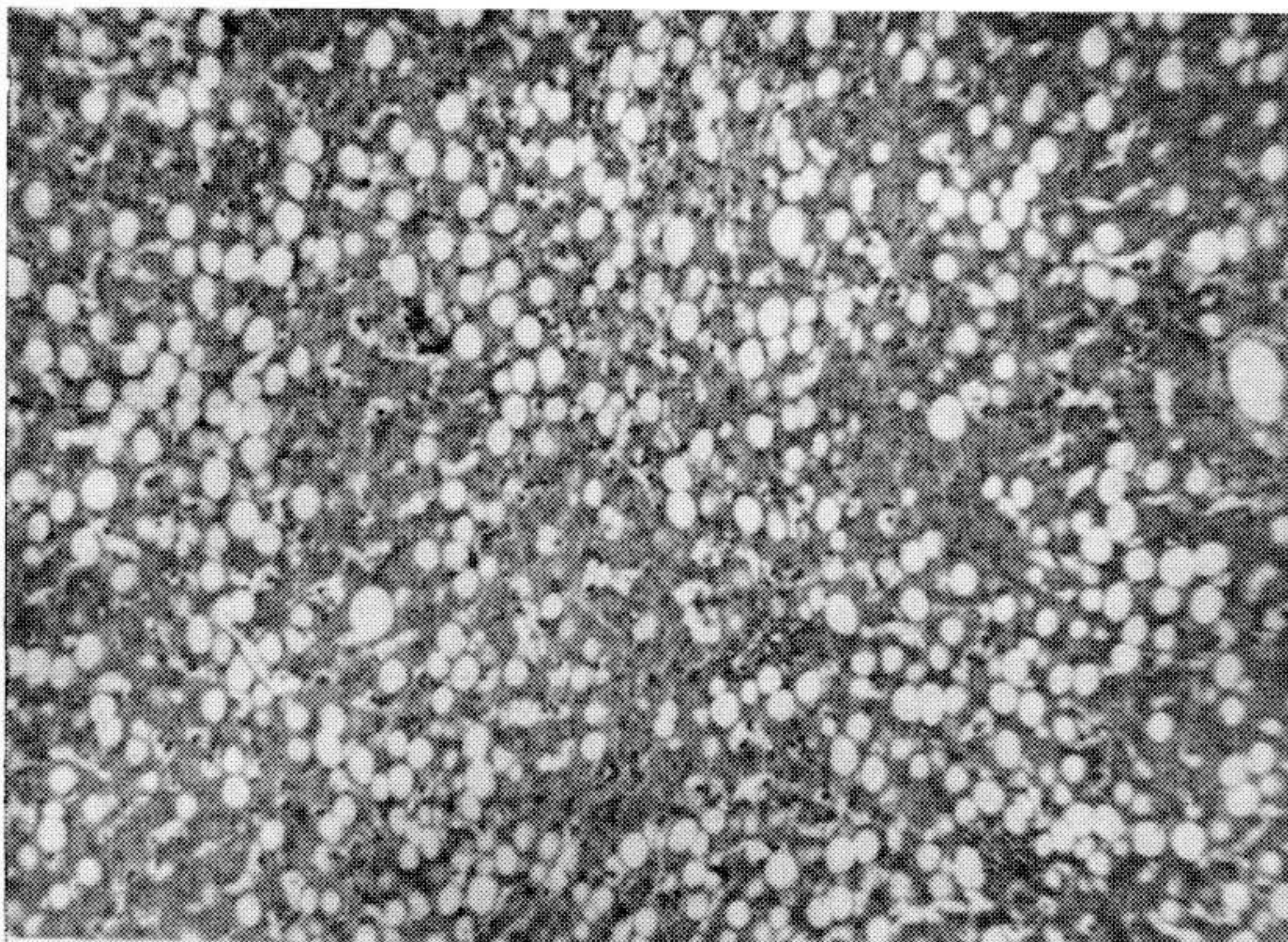


FIGURA 1

Metamorfose gordurosa do fígado de cão do primeiro grupo de experimento.  
H. E. 150x.

biópsia hepática realizada antes e após administração do fluotano. Os animais do segundo grupo, onde a respiração espontânea foi mantida durante todo o tempo da anestesia, e as concentrações anestésicas foram inferiores as empregadas nos cães do primeiro grupo, exibiram provas de bromosulfaleína com maior retenção, principalmente o primeiro e o último. A biópsia hepática não mostrou alterações relacionadas com o uso do agente anestésico (Quadro III e IV).

## DISCUSSÃO

A avaliação da hepatotoxicidade de um agente anestésico é complicada não só pela falta de especificidade dos diversos

testes de função, como a impossibilidade de associarmos categoricamente o tipo de lesão encontrada com agente usado. A prova da bromosulfaleína tem mostrado ser mais eficiente na detenção de alterações funcionais. No entanto, ela envolve uma série de cuidados durante a colheita de sangue, pois com grande facilidade observa-se hemólise, o que leva a possíveis erros na determinação. Quanto a informação prestada pela biópsia do fígado, o ideal seria se pudessemos obter um

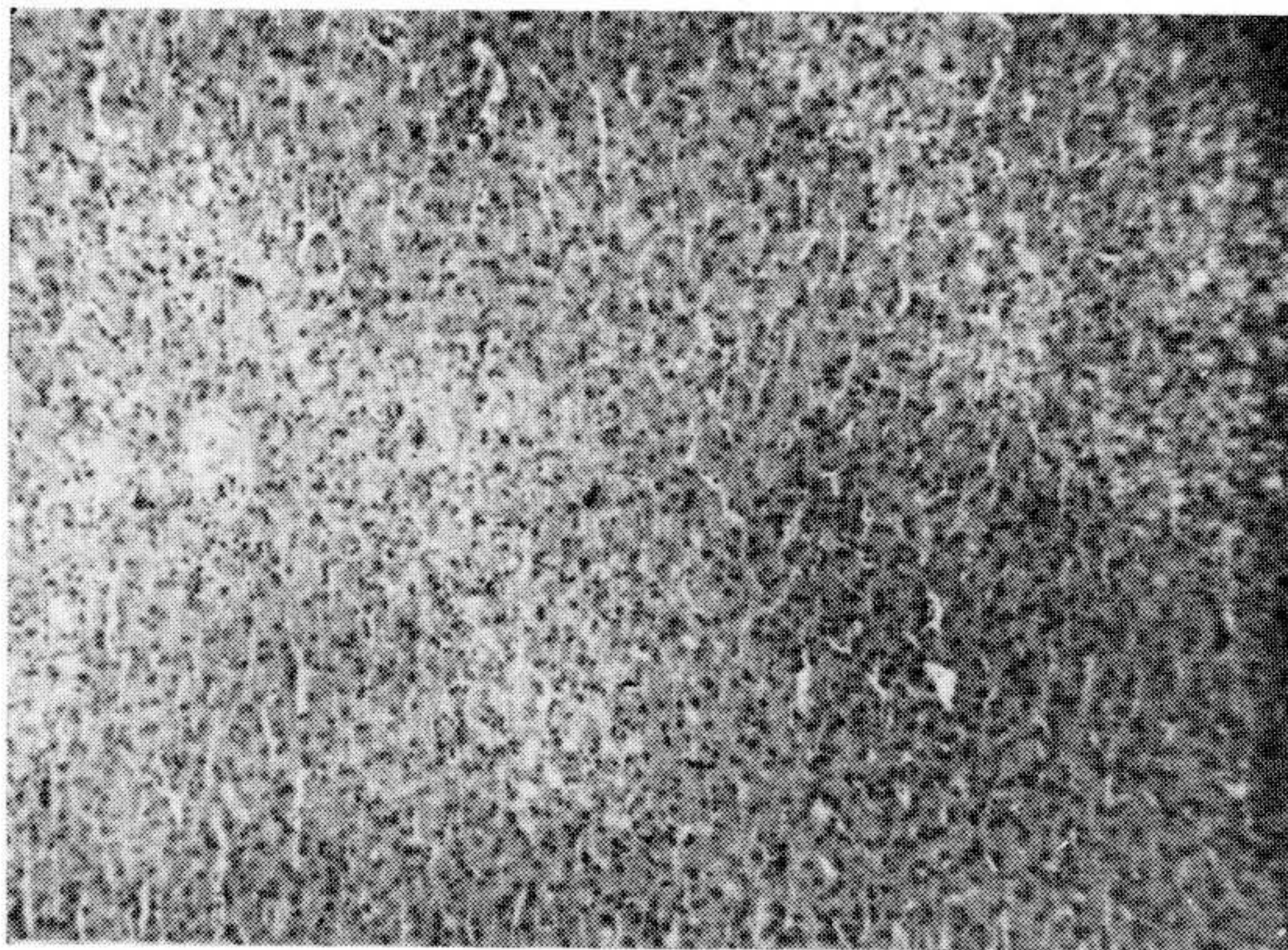


FIGURA 2

Tumefação turva e vacuolização centro lobular das células de cão do primeiro grupo de experimento. H. E. 120x.

contrôle prévio com técnica que não causasse maiores alterações ao animal e um melhor controle pós-anestésico. Os resultados dos experimentos embora em pequeno número de animais, mostram que houve retenção de bromosulfaleína nos animais que respiraram espontaneamente. Este fato chama a atenção para possíveis alterações hepáticas, no homem, ocorrendo após anestesia pelo fluotano mal conduzida, quando estaria associada a hipóxia resultante de hipoventilação alveolar, como agente causador. Acreditamos que uma anestesia bem conduzida onde é evitada hipoventilação e as concentrações anestésicas não ultrapassam as de uso clínico habitual, o fluotano terá pouca influência sobre a função hepática.

## RESUMO

Os autores apresentam os efeitos da anestesia pelo fluotano sobre a função e estrutura hepática de cães. Dez animais foram utilizados durante os experimentos. A prova de bromosulfaleína e a biópsia hepática foram realizadas como meios para avaliação. No primeiro grupo a respiração foi controlada pelo respirador de Takaoka e não houve alterações significativas na prova de bromosulfaleína, nem na estrutura hepática. No segundo grupo onde foi mantida a respiração espontânea e foram empregadas concentrações menores, houve significativa retenção de bromosulfaleína em 2 dos 5 animais; no entanto, não houve maiores alterações da estrutura hepática.

## SUMMARY

**EFFECT OF FLUOTHANE ON THE LIVER: Experimental study in dogs**

Fluothane was used in ten dogs in controlled experimental conditions of concentration, ventilation and rebreathing. Bromosulphalein tests and liver biopsy were done four days after anesthesia. The animals were divided in two groups of five: one under controlled ventilation e another breathing spontaneously under anesthesia.

In the first group there were no significative alterations of the dye retention tests or pathologic changes of the hepatic structure. Only minimal centrolobular vacuolization was noted.

The second group showed a definite increase in dye retention. Again liver histology was within normal limits.

## SUMMARY

## BIBLIOGRAFIA

1. Brody, G. L. e Sweet, R. B. — Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology*. 24:29, 1963.
2. Bunker, J. P. Blumenfeld, C. M. — Liver necrosis after halothane anesthesia. Cause or Coincidence?
3. Calvert, D. L. e Brody, T. M. — Role of the sympathetic nervous system in Cr14 hepato-toxicity. *Am. J. Physiol.* 198:669, 1960.
4. Lindenbaum, J. O. and Feifer, E. — Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia, *New England J. Med.*
5. Stephen, C. R., Margolis, G., Fabian, L. W. e Bourgois — Gavardin, M. — Laboratory observations with Fluothane. *Anesthesiology* — 19:770, 1958.
6. Stephen, C. R. e Little, D. M. — Halothane, The Wilkins Company, Baltimore, USA, 1961.
7. Tormenta, F. J. e Tamaki, H. T. — Halothane jaundice and hepatotoxicity *J.A.M.A.*, 184.
8. Vandam, L. D. — Halothane and hepatic necrosis. *Anesthesiology*. 24:109, 1963.
9. Virtue, R. W. e Payne, K. W. — Postoperative death after fluothane (case report). *Anesthesiology*. 19:562, 1958.
10. Virtue, R. M.; Payne, K. W., Caranna, L. J.; Gordon, G. S. e Rember, R. R. — Observations during experimental and clinical use of Fluothane. *Anesthesiology*. 19:478, 1958.

DR. WALDIR CAVALCANTI MEDRADO  
Rua Humberto de Campos, 28  
Salvador — Bahia