



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



INFORMAÇÃO CLÍNICA

Insuficiência hepática fulminante após transplante simultâneo de rim-pâncreas: um relato de caso



Jimmy L. Moss, Benjamin W. Brown, Sher-Lu Pai, Klaus D. Torp e Stephen Aniskevich*

Mayo Clinic Florida, Division of Hepatobiliary and Transplant Anesthesia, Department of Anesthesiology, Jacksonville, Estados Unidos

Recebido em 21 de fevereiro de 2017; aceito em 20 de janeiro de 2018
Disponível na Internet em 19 de junho de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência hepática;
Transplante de rim-pâncreas;
Agentes voláteis;
Transplante de fígado;
Reação medicamentosa;
Toxicidade por isoflurano;
Reação medicamentosa adversa;
Anestesia inalatória

KEYWORDS

Liver failure;
Kidney-pancreas transplant;
Volatile agents;
Liver transplant;
Drug reaction;

Resumo Descrevemos um caso incomum de insuficiência hepática hiperaguda após a anestesia geral em uma paciente que recebeu um transplante simultâneo de rim-pâncreas. Apesar de uma avaliação agressiva das causas estruturais, imunológicas, virais e toxicológicas, uma causa definitiva não pôde ser identificada. A paciente precisou de um transplante de fígado que resultou em prolongamento da internação hospitalar. Discutimos as potenciais causas da insuficiência hepática fulminante e o manejo da anestesia no período perioperatório de seu subsequente transplante de fígado.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fulminant hepatic failure after simultaneous kidney-pancreas transplantation: a case report

Abstract We describe an unusual case of hyperacute hepatic failure following general anesthesia in a patient receiving a simultaneous kidney-pancreas transplant. Despite an aggressive evaluation of structural, immunological, viral, and toxicological causes, a definitive cause could not be elucidated. The patient required a liver transplant and suffered a protracted hospital

* Autor para correspondência.
E-mail: aniskevich.stephen2@mayo.edu (S. Aniskevich).

Isoflurane toxicity;
Adverse drug
reaction;
Inhalational
anesthesia

course. We discuss the potential causes of fulminant hepatic failure and the perioperative anesthesia management of her subsequent liver transplantation.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A hepatotoxicidade há muito foi reconhecida como um efeito adverso do metabolismo de anestésicos voláteis halogenados. O desenvolvimento de novos agentes que sofrem menos metabolismo hepático diminuiu consideravelmente sua incidência na anestesia moderna. Classicamente descrita como manifestação pós-operatória de febre, mialgia, erupção cutânea e icterícia após 48–72 horas (h) de exposição, a hepatotoxicidade por agentes voláteis está associada a taxas significativas de morbidade e mortalidade. De acordo com nossa pesquisa da literatura, este é o primeiro caso de insuficiência hepática hiperaguda após exposição ao isoflurano. Nossa paciente desenvolveu insuficiência hepática manifesta dentro de 24 h de exposição, o que exigiu um transplante de fígado no segundo dia de pós-operatório. Descrevemos aqui o nosso trabalho e a revisão da hepatotoxicidade por agentes voláteis. Todas as informações sobre a paciente foram adequadamente desidentificadas, de acordo com a política institucional e IRB da Mayo Clinic e também com a Lei de Portabilidade e Responsabilidade do Seguro de Saúde (Nota de redação: Legislação dos Estados Unidos da América).

Relato de caso

Paciente asiática, 60 anos, com doença renal terminal secundária ao diabetes e hipertensão, que se apresentou para transplante simultâneo de rim-pâncreas. Sua história médica progressiva era anemia crônica, tuberculose latente (tratada havia dois anos com isoniazida), teste positivo para anticorpo contra o núcleo da hepatite B sem carga viral detectável, hipertensão pulmonar leve, derrame ocular e doença arterial coronariana pós-droga que evitava a colocação de *stent*. Fora submetida a uma fístula arteriovenosa em membro superior esquerdo em outro hospital, presumivelmente com anestesia geral, mas seus registros médicos não estavam disponíveis para revisão. O transplante de rim-pâncreas transcorreu sem incidentes após a indução com propofol (120 mg), fentanil (250 mcg) e midazolam (2 mg), seguidos de isoflurano, hidromorfona (1 mg) e cisatracúrio (36 mg por 436 min) para manutenção da anestesia. A concentração expirada de isoflurano foi mantida entre 1,0% e 1,5% durante todo o procedimento. O regime antirrejeição no intraoperatório consistiu em uma infusão de timoglobulina e 500 mg de metilprednisolona. A paciente começou a apresentar débito urinário e a glicemia diminuiu após a reperfusão do rim e pâncreas, respectivamente. Não

houve episódios prolongados de hipotensão. Uma unidade de concentrado de hemácias foi transfundida intraoperatoriamente para obter uma hemoglobina de 7,3 g.dL⁻¹. O tempo total de anestesia foi de 436 minutos (min) e o tempo cirúrgico de 339 min. O curso em sala de recuperação pós-anestésica transcorreu sem incidentes e a paciente foi transferida para a enfermaria.

Na manhã seguinte, a paciente estava muito letárgica, mas despertável. Os resultados laboratoriais estavam elevados para os testes de função hepática, com aspartato aminotransferase (AST) em 3.904 UI.L⁻¹ e alanina aminotransferase (ALT) em 2.596 UI.L⁻¹, acima de 23 UI.L⁻¹ e 31 UI.L⁻¹ no pré-operatório. A paciente foi transferida para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com diagnóstico de insuficiência hepática aguda e foi intubada após uma encefalopatia que piorou rapidamente. O débito urinário diminuiu progressivamente e uma terapia de reposição renal contínua foi iniciada. Além disso, a paciente desenvolveu uma acidose metabólica que exigiu tratamento com infusão de bicarbonato. No segundo dia de pós-operatório, os testes de função hepática atingiram o máximo, com AST em 58.960 e ALT em 6.684, e o Índice Internacional de Normalização (INR: *International Normalized Ratio*) também aumentou para 5,8 (valor basal 1,0). A paciente foi classificada como Estado 1 para transplante hepático, indicava doença hepática grave com expectativa de vida de horas a dias. Ao mesmo tempo, a paciente recebeu tratamento agressivo para determinar a causa da insuficiência hepática. Os estudos imunológicos, virais, estruturais e toxicológicos não foram diagnósticos. Uma revisão intensa dos medicamentos da paciente foi feita para identificar o medicamento com potencial hepatotóxico. No segundo dia de pós-operatório, a paciente foi submetida a um transplante de fígado. Com a possibilidade de isoflurano ser a causa da reação idiossincrática da paciente, a equipe de anestesia decidiu não usar anestesia inalatória e optou por uma abordagem de anestesia intravenosa total. Infusões de propofol (50–100 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) e midazolam (0,25–0,5 mg.h⁻¹) foram administradas, com titulação para manter o índice bispectral entre 10 e 40 no monitor. Além disso, *bolus* de cisatracúrio e fentanil foram administrados de acordo com a necessidade. A terapia de reposição renal contínua foi mantida na sala de cirurgia. O transplante ortotópico de fígado foi feito com a técnica de preservação da veia cava (*piggy-back*) e transcorreu sem incidentes, exceto por uma síndrome de reperfusão leve após a recirculação que exigiu uma breve adição de vasopressina.

Na inspeção visual, o fígado parecia totalmente necrótico. O exame patológico do explante revelou necrose submaciça, caracterizada por grandes áreas de necrose confluyente multilobular, bem como necrose centrilobular,

necrose em ponte e hemossiderose hepatocelular. Inclusões virais não foram observadas.

A recuperação da paciente foi bastante complicada, embora a função do enxerto hepático tenha sido preservada. As complicações pós-operatórias incluíram vários retornos à sala de operação devido a aumento das pressões intra-abdominais, drenagem de hematoma e lavagem abdominal. A paciente sofreu parada cardíaca secundária à insuficiência respiratória hipóxica no 10º dia de pós-operatório. A função renal melhorou e a diálise foi interrompida no 24º dia de pós-operatório. A paciente teve uma breve alta hospitalar no 34º dia de pós-operatório. Porém, logo retornou e deu início a uma longa internação hospitalar com febre neutropênica e um abscesso intra-abdominal que resultou em pancreatectomia de aloenxerto. A melhoria da paciente foi contínua após a pancreatectomia e, atualmente, passa bem.

Discussão

A insuficiência hepática fulminante é definida como uma insuficiência hepática em rápida evolução com necrose hepatocelular, aumento do INR superior a 1,5 e qualquer nível de encefalopatia em paciente sem doença hepática prévia.¹ A insuficiência hepática aguda após anestesia geral é um evento raro em pacientes sem doença hepática pré-existente e geralmente traz como consequência uma alta taxa de mortalidade. Embora uma reação idiossincrática a medicamento tenha sido o diagnóstico com o qual trabalhamos, o caso foi clinicamente desconcertante devido à rapidez do início e grau de insuficiência hepática, sem um evento instigante óbvio. A lista das potenciais causas é extensa; porém, vamos nos concentrar nas causas mais comuns em nossa discussão.

A deterioração hepática de nossa paciente foi rápida, ocorreu em 24 h desde a cirurgia original para o transplante de rim-pâncreas, deixou uma pequena janela para possíveis causas estruturais. Não houve lesão vascular durante a cirurgia e a perda sanguínea intraoperatória não foi significativa o suficiente para ser uma causa provável do comprometimento do fluxo sanguíneo hepático. A hemoglobina no intraoperatório foi mantida entre 7,3 e 9 g.dL⁻¹, a partir de um valor basal de 11,2 g.dL⁻¹ no pré-operatório. Quando a disfunção hepática foi identificada no pós-operatório, as repetidas avaliações radiográficas com ultrassom e tomografia computadorizada não apresentaram anormalidades novas incontestáveis na comparação com os estudos pré-operatórios e o bom fluxo sanguíneo em todas as estruturas vasculares.

Existe a possibilidade de que infecções bacterianas ou reativação de doença viral latente tenham ocorrido devido ao estresse da cirurgia, imunossupressão ou contaminação do sítio cirúrgico, induziu uma condição semelhante à sepse. A paciente recebeu hemoderivados e foi exposta a procedimentos perianestésicos invasivos (intubação, linha arterial e canulação venosa central, dentre outros), o que a colocou em risco para uma etiologia infecciosa. A sepse poderia criar um ambiente no qual a pouca perfusão hepática predisporia o fígado à lesão isquêmica. Nossa paciente, entretanto, não apresentou sinais clínicos de choque séptico. Além disso, a bateria de exames para sepse que avaliou culturas de sangue, urina e escarro não apresentou crescimento. As

culturas de fungos e bacilos ácido-rápidos de lavagens broncoaveolares foram negativas, bem como as sorologias virais para hepatite A, B e c, ciclomegalovírus, herpes-vírus, influenza A/B e vírus sincicial respiratório. Várias doenças que envolvem o fígado podem resultar em insuficiência hepática aguda. A doença de Wilson é um distúrbio no metabolismo do cobre e pode causar insuficiência hepática aguda. Essa doença tem uma taxa de mortalidade extremamente alta com o tratamento médico isolado.² Com frequência, a hepatite autoimune insidiosamente apresenta sintomas não específicos, mas o espectro clínico é amplo, varia de apresentação assintomática a doença grave aguda.³ Nossa investigação incluiu avaliação de ceruloplasmina sérica, imunoglobulinas séricas, anticorpos antimúsculo liso e anticorpos antimitocondriais, todos foram não diagnósticos.

A paciente recebeu vários medicamentos hepatotóxicos antes do início da insuficiência hepática, inclusive sulfametoxazol/trimetoprim, fluconazol, ganciclovir e acetaminofeno. Não tínhamos conhecimento de quaisquer medicamentos à base de plantas que a paciente pudesse ter tomado em casa. Com a exceção do acetaminofeno, a maioria dos casos de insuficiência hepática induzida por medicamento apresenta-se de forma subaguda no prazo de seis meses após o início e tem um mau prognóstico.² A causa mais comum de insuficiência hepática induzida por medicamento (acetaminofeno) geralmente se manifesta de forma hiperaguda e tem um prognóstico melhor do que o de outras causas de insuficiência induzida por medicamento.⁴ Embora não tenha sido usada nessa paciente, um distúrbio hepático veno-oclusivo primário historicamente associado ao transplante renal ocorre secundariamente ao uso prolongado de azatioprina. Esse processo envolve lesão induzida por metabólitos nas células endoteliais sinusoidais e nos hepatócitos da zona 3, resulta em estreitamento progressivo do fluxo sinusoidal por detritos celulares.⁵ Outros agentes imunossupressores foram implicados nesse transtorno; porém, de acordo com nossa pesquisa da literatura, não há registro de insuficiência hepática hiperaguda publicado até o momento. Os níveis de acetaminofeno e os grupos de drogas de abuso não foram notáveis durante nossas investigações iniciais.

Quando as causas mais comuns de insuficiência hepática pós-operatória foram descartadas, o foco de nossa atenção mudou para a hepatite induzida por isoflurano. Historicamente, alguns dos primeiros anestésicos inalatórios (clorofórmio e halotano) foram associados à hepatotoxicidade secundária, tanto à destruição direta de hepatócitos quanto aos mecanismos imunológicos complexos. Os anestésicos voláteis halogenados, como o halotano, são muito lipofílicos; logo, uma pequena porcentagem é metabolizada no fígado em vez de ser eliminada através do sistema respiratório. Como resultado, vias oxidativas e redutoras dentro dos hepatócitos são necessárias para o seu metabolismo e subsequente excreção do corpo. O produto final primário da oxidação (ácido trifluoroacético [TFA]) forma complexos via ligação a proteínas específicas dos hepatócitos (teoria de Hoptun). Essa reação estimula uma resposta mediada por células T contra as proteínas modificadas do TFA e leva à hepatite necrosante grave.

Os voláteis halogenados mais recentes, como isoflurano e sevoflurano, não demonstraram ter a mesma propensão que o halotano para causar disfunção hepática.⁶ Acredita-se

que a diminuição da incidência de hepatotoxicidade seja atribuída aos voláteis mais recentes que usam diferentes vias de biotransformação do citocromo. A via CYP2E1, que elimina aproximadamente 25% do halotano, processa apenas 0,2% de todo o isoflurano absorvido e 0,02% do desflurano. No entanto, devido às semelhanças estruturais do citocromo, ainda há um risco teórico de que o metabolismo oxidativo de qualquer volátil possa levar a complexos que podem desencadear respostas comparáveis às observadas na hepatotoxicidade por halotano. A insuficiência hepática relacionada a anestésicos voláteis foi descrita em pacientes mais idosos, com insuficiência hepática mais de 48 h após a exposição e que apresentavam outros sinais de reações imunológicas/alérgicas.^{6,7} Observação importante: a exposição a um anestésico halogenado foi associada à sensibilidade cruzada a outros agentes voláteis.⁷

Nossa paciente, no entanto, apresentou-se de forma bem diferente dos casos anteriores de toxicidade por isoflurano. A manifestação da insuficiência hepática ocorreu menos de 24 h após a exposição e a paciente não apresentou sinal concomitante de reações imunológicas/alérgicas. Classicamente, a detecção de anticorpos para proteínas TFA foi usada para fazer o diagnóstico juntamente com quadros clínicos. Infelizmente, não conseguimos usar esse ensaio, pois parece que esse teste não é mais vendido. Portanto, não conseguimos diagnosticar definitivamente o isoflurano como a causa principal. Apesar disso, o consenso de nossa equipe multidisciplinar manteve a hepatite induzida por isoflurano como um diagnóstico de exclusão. Nosso diagnóstico foi sustentado pelos achados histológicos e evidentes no momento do transplante. Histologicamente, o fígado da paciente demonstrou necrose centrilobular e em ponte; um

achado compartilhado por casos semelhantes de hepatite induzida por isoflurano.

Nosso manejo do transplante hepático e das subsequentes reoperações teve como foco evitar a anestesia inalatória e o uso de anestésico intravenoso total. Em teoria, a remoção de seu fígado nativo removeria as proteínas ligadas ao TFA e diminuiria a probabilidade de induzir uma recorrência da insuficiência hepática aguda. Contudo, uma revisão da literatura não conseguiu confirmar ou refutar essa opinião.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005;41:1179–97.
2. Singanayagam A, Bernal W. Update on acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:134–41.
3. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51:2193–213.
4. Fontana RJ, Ellerbe C, Durkalski VE, et al. Two-year outcomes in initial survivors with acute liver failure: results from a prospective, multicentre study. *Liver Int*. 2015;35:370–80.
5. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015;168:481–91.
6. Peiris LJ, Agrawal A, Morris JE, et al. Isoflurane hepatitis-induced liver failure: a case report. *J Clin Anesth*. 2012;24:477–9.
7. Hasan F. Isoflurane hepatotoxicity in a patient with a previous history of halothane-induced hepatitis. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:518–22.