

# O Efeito dos Anestésicos Inalatórios Halotano e Sevoflurano em um Modelo Experimental de Lesão Hepática

Andrea Fogaça Soubhia <sup>1</sup>, Susi Lauz <sup>2</sup>, Edna Frasson de Souza Montero <sup>3</sup>, Alessandro Menezes <sup>4</sup>,  
Luciane Bicca Mespaque <sup>5</sup>, Emilio Facin <sup>5</sup>

**Resumo:** Soubhia AF, Lauz S, Montero EFS, Menezes A, Mespaque LB, Facin E – O Efeito dos Anestésicos Inalatórios Halotano e Sevoflurano em Um Modelo Experimental de Lesão Hepática.

**Justificativa e objetivos:** A lesão hepática pós-anestesia inalatória ainda é controversa. Estudos sugerem que agentes inalatórios geram uma resposta imune que pode provocar lesões hepáticas. O objetivo deste estudo é analisar o efeito dos anestésicos inalatórios halotano e sevoflurano no fígado de ratos submetidos à hipóxia e à reperfusão.

**Método:** Foram utilizados 30 ratos Wistar pré-tratados com fenobarbital 0,1% por cinco dias, com suspensão da medicação 24 horas antes do experimento, a fim de provocar a lesão hepática. Os animais foram distribuídos em cinco grupos com seis ratos cada. O Grupo C foi o de controle, sem qualquer tipo de tratamento; o Grupo F foi aquele no qual se induziu lesão hepática com fenobarbital; o Grupo Hipóxia foi exposto a 14% de oxigênio (O<sub>2</sub>); o Grupo H recebeu halotano 1% e 14% de O<sub>2</sub>, e o Grupo S recebeu sevoflurano 2% e 14% de O<sub>2</sub>. Contadas 24 horas após a exposição dos gases, realizaram-se coletas de sangue para avaliação de transaminases (AST e ALT) e de amostras de fígado para avaliação histológica. Foram usados os testes de Análise de Variância não paramétrica de Kruskal-Wallis e, para comparação de médias, os testes de Newman-Keuls.

**Resultados:** A atividade enzimática revelou que os valores de média amostral de AST (280,33 para halotano, 181 para sevoflurano) e ALT (235 para halotano e 48,33 para sevoflurano) não indicaram diferença estatística significativa; os grupos testados apresentaram valores elevados. O sevoflurano, quando comparado com o halotano à microscopia óptica, apresentou índices menores de alteração morfológica, com  $p = 0,045$  para esteatose,  $p = 0,0075$  para infiltrado inflamatório e  $p = 0,0074$  para necrose.

**Conclusões:** O Grupo sevoflurano, quando comparado ao Grupo halotano, não apresentou lesão no parênquima hepático quando avaliado por microscopia óptica.

**Unitermos:** ANESTESIA: Geral; ANESTÉSICOS: Volátil, halotano, sevoflurano; DOENÇAS: Hepatopatites.

©2011 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos complexos no fígado, tais como ressecções extensas, transplantes e trauma, incluem na maioria das vezes a oclusão temporária do pedículo hepático. Pacientes com doença hepática avançada (função hepática limítrofe) que se submetem a cirurgias de grande porte têm morbidade e mortalidade pós-operatórias extremamente al-

tas <sup>1,2</sup>. A hipóxia gerada pela oclusão do pedículo, ou simplesmente pela redução significativa do fluxo sanguíneo hepático, desencadeia o processo lesivo de isquemia que se intensifica com a reperfusão do fígado, comprometendo não somente esse órgão, mas também outros ligados a ele.

O papel dos anestésicos inalatórios na gênese do processo isquêmico durante a cirurgia vem sendo estudado para que se determine o grau de seu envolvimento na fisiopatologia da lesão isquêmica. Essas pesquisas visam o desenvolvimento de alternativas anestésicas com o intuito de minimizar a repercussão local e sistêmica da lesão isquêmica.

Os anestésicos inalatórios são os fármacos mais utilizados para manutenção da anestesia geral. A popularidade desses medicamentos para estabelecer anestesia é baseada em uma gama de atrativos, como facilidade de administração, previsibilidade de seus efeitos, baixo custo e extenso treinamento dos anestesistas. Entretanto, toda droga possui efeitos colaterais e, dentre eles, se destaca a lesão hepática e sua alta morbidade. Estudos já foram feitos no intuito de se estabelecer a precisa fisiopatologia dessa lesão e os fatores e agentes envolvidos em sua gênese <sup>3-9</sup>.

A maioria das hipóteses sobre o mecanismo de ação dos anestésicos inalatórios tem como base as suas características físico-químicas e os seus efeitos bioquímicos e neurofi-

Recebido pela Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Brasil.

1. Mestre Ciências da Saúde UFRGS; Professora Assistente da Faculdade de Medicina da FURG
2. Professora Doutora em Medicina; Professora Associada da Faculdade de Medicina da FURG
3. Professora Doutora; Professora Afiliada do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
4. Mestre em Ciências da Saúde; Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da FURG
5. Acadêmico de Medicina; Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da FURG

Submetido em 27 de novembro de 2010.

Aprovado para publicação em 25 de julho de 2011.

Correspondência para:

Dra. Andrea Fogaça Soubhia  
Rua General Portinho 35/ apto 803  
96200210 – Rio Grande, RS, Brasil  
E-mail: andsoubhia@yahoo.com.br

siológicos, além de propor a membrana celular, tanto na porção lipídica como na porção protéica, como sítios de ação<sup>5</sup>.

O halotano parece ser o agente associado à lesão na célula hepática devido à ligação de seus metabólitos oxidativos aos citocromos hepáticos – estes passam a atuar como haptenos e induzem respostas de hipersensibilidade. A via metabólica oxidativa envolvendo o citocromo P-450 durante exposição ao halotano é idêntica à via metabólica observada com enflurano, isoflurano e desflurano. Contudo, a expressão dos neoantígenos deve ser relacionada com a quantidade de metabolismo de cada agente. Isso sugere que, em termos de carga antigênica, halotano > enflurano > isoflurano > desflurano, em uma proporção em relação ao halotano de 10, 100 e 1.000 vezes menos, respectivamente. O sevoflurano não é metabolizado em halogenato de trifluoracetila e sim em hexafluorisopropanol, que não serviria como neoantígeno. Mesmo assim, também já foram descritos casos de hepatite depois de exposição ao sevoflurano, o que pode indicar mais de um mecanismo envolvido na formação da lesão hepática, ou ainda, a presença de reação cruzada, já que, nos casos descritos, os pacientes tiveram contato prévio com outros anestésicos inalatórios. O objetivo desse trabalho foi estudar o efeito dos anestésicos inalatórios halotano e sevoflurano em um modelo experimental de lesão hepática<sup>10-12</sup>.

## METODOLOGIA

### Amostra

Foram utilizados 30 ratos (*Rattus norvegicus albinus*) Wistar machos, com peso médio de 350 g e idade de três meses. Os animais, provenientes do biotério convencional controlado da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), foram operados no Laboratório de Morfologia Experimental do setor de Cirurgia Geral da FURG. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FURG, protocolo de nº 21/2007. O número de animais foi definido segundo as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), que determina, como número mínimo de significância, seis animais em cada grupo.

A amostra foi distribuída aleatoriamente em cinco grupos, cada um com seis ratos, conforme descritos a seguir: Grupo Controle (n = 6); Grupo Fenobarbital (n = 6); Grupo Hipóxia (n = 6); Grupo Halotano (n = 6); e Grupo Sevoflurano (n = 6).

### Procedimento experimental

Todos os animais, com exceção do Grupo Controle, foram pré-tratados com fenobarbital 0,1% (1 mg.mL<sup>-1</sup>) adicionado à sua água por cinco dias, para induzir o complexo P-450, com dose mínima de 15 mg.dia<sup>-1</sup> de fenobarbital por rato e descontinuação 24 horas antes do experimento. Foram desprezados os animais que não atingiram este índice (controle feito pela ingestão mínima de 15 mL.dia<sup>-1</sup> de água).

Os animais dos Grupos Hipóxia, Halotano e Sevoflurano foram colocados individualmente em vidraria conectada a aparelho de anestesia com vaporizadores calibrados. Os ratos receberam uma mistura de 14% de oxigênio e 86% de nitrogênio pelo aparelho de anestesia via fluxômetro. A mistura provocou hipóxia, sendo então ministrados os anestésicos:

Grupo Hipóxia: Os animais receberam somente a mistura de 14% de oxigênio e 86% de nitrogênio por um período de 2 horas.

Grupo Halotano: Os animais receberam a mistura de 14% de oxigênio e 86% de nitrogênio mais halotano a 1% (por vaporizador calibrado para essa concentração) por um período de duas horas.

Grupo Sevoflurano: Os animais receberam a mistura de 14% de oxigênio e 86% de nitrogênio mais sevoflurano a 2% (por vaporizador calibrado para essa concentração) por um período de duas horas.

No fim do procedimento anestésico, os ratos foram devolvidos às suas gaiolas individuais e receberam ração e água *ad libitum*.

### Procedimento de coleta de material e eutanásia

Os Grupos Controle e Fenobarbital não foram expostos à anestesia inalatória prévia, mas foram submetidos à coleta de material e mortos juntamente com os outros grupos, isso é, 24 horas após o procedimento experimental dos Grupos Hipóxia, Halotano e Sevoflurano.

O sangue coletado foi imediatamente encaminhado ao Laboratório Central do Hospital Universitário da FURG. As dosagens da atividade enzimática de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram mensuradas por método cinético em aparelho autoanalisador (Selectra).

Cinco amostras de cada fígado foram obtidas para exame histológico por microscopia óptica. As amostras foram fixadas em formol tamponado a 10% e submetidas ao estudo histológico pela técnica hematoxilina-eosina (HE). No fígado, foi analisada a ocorrência de:

- 1 - Esteatose microvesicular: Definida como a presença de acúmulo lipídico sob a forma de microvesículas citoplasmáticas, com volume menor que o do núcleo;
- 2 - Infiltrado leucocitário: Presença de leucócitos (em especial, neutrófilos) nas várias partes do lóbulo hepático;
- 3 - Necrose: Caracterizada por condensação ou apagamento do núcleo, intensa eosinofilia citoplasmática e destruição e perda da arquitetura dos cordões de hepatócitos (destrabeculação hepatocelular);
- 4 - Apoptose: Caracterizada pelo aspecto nuclear, ou seja, a disposição da cromatina no núcleo e pelo aspecto do citoplasma nuclear.

Os resultados de AST e ALT foram expressos por média e desvio padrão e os resultados das análises histológicas, em medianas e quartis. Para a análise da atividade enzimática e

alterações histológicas foram aplicados os testes de Análise de Variância não paramétrica de Kruskal-Wallis e, para comparação de médias, os testes de Newman-Keuls. O nível de significância utilizado foi de 5%. O estudo estatístico foi realizado junto ao Setor de Estatística da FURG com o programa Bioestat 4.0.

## RESULTADOS

Quanto aos valores do aspartato aminotransferase (AST) em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano foram encontrados os seguintes resultados (Tabela I).

Pela análise estatística, os valores do aspartato aminotransferase (AST) no Grupo Controle foram iguais aos dos Grupos Fenobarbital e Hipóxia; entretanto, valores maiores foram encontrados nos Grupos Halotano e Sevoflurano, sem diferença significativa entre ambos.

Quanto aos valores da alanina aminotransferase (ALT) em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano foram encontrados os resultados apresentados na Tabela II.

Pela análise estatística, os valores da alanina aminotransferase (ALT) no Grupo Controle foram iguais aos dos Grupos Fenobarbital e Hipóxia; entretanto, valores maiores foram encontrados nos Grupos Halotano e Sevoflurano, sem diferença significativa entre ambos.

Quanto aos valores da esteatose microvesicular no fígado, observada na microscopia óptica corada por HE em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano, os resultados encontrados estão presentes na Tabela III.

Pela análise estatística, os valores de esteatose microvesicular no fígado no Grupo Controle foram iguais aos dos Grupos Fenobarbital, Hipóxia e Sevoflurano; valores maiores

estatisticamente significativos foram encontrados no Grupo Halotano.

Quanto aos valores de infiltrado inflamatório no fígado, observado na microscopia óptica corada por HE, os resultados encontrados estão presentes na Tabela IV.

Pela análise estatística, os valores de infiltrado inflamatório no fígado no Grupo Controle foram iguais aos dos Grupos Fenobarbital, Hipóxia e Sevoflurano; entretanto, foram encontrados valores maiores estatisticamente significativos no Grupo Halotano.

Quanto aos valores de necrose no fígado, observada na microscopia óptica corada por HE em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano, os resultados encontrados estão presentes na Tabela V.

Pela análise estatística, os valores de necrose no fígado no Grupo Controle foram iguais aos Grupos Fenobarbital, Hipóxia e Sevoflurano; entretanto, valores maiores estatisticamente significativos foram achados no Grupo Halotano.

Quanto aos valores de apoptose no fígado, observada na microscopia óptica corada por HE em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano, os resultados encontrados estão presentes na Tabela VI.

Pela análise estatística, os valores de apoptose no fígado no Grupo Controle foram iguais aos Grupos Fenobarbital, Hipóxia, Sevoflurano e Halotano, não havendo diferença significativa entre os grupos.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, utilizou-se o modelo experimental de hepatotoxicidade com anestésicos halogenados, após pré-tratamento com indutor enzimático fenobarbital na presença de hipóxia. Estudos anteriores<sup>3,13</sup> deixaram clara a necessidade da presença dos três fatores citados, em conjunto, para gerar lesão hepática. Estudos sugerem que o fígado não pré-induzido

**Tabela I** – Valores Comparativos de AST nos Grupos Estudados

| AST                               | Controle | Fenobarbital | Hipóxia | Halotano | Sevoflurano |
|-----------------------------------|----------|--------------|---------|----------|-------------|
|                                   | 100      | 110          | 170     | 358      | 196         |
|                                   | 111      | 120          | 135     | 343      | 180         |
|                                   | 119      | 123          | 133     | 214      | 196         |
|                                   | 120      | 121          | 155     | 219      | 185         |
|                                   | 125      | 122          | 144     | 264      | 141         |
|                                   | 130      | 109          | 154     | 284      | 188         |
| Média Amostral                    | 117,50   | 117,50       | 148,50  | 280,33   | 181,00      |
| Desvio padrão Amostral            | 10,67    | 6,28         | 13,98   | 60,67    | 20,57       |
| Coefficiente de Variação - CV (%) | 9,08%    | 5,34%        | 9,41%   | 21,64%   | 11,36%      |

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis.  $H_{CRÍTICO} = 9,49$ ;  $H_{CALCULADO} = 25,94$ ;  $p = 0,0000$ ; comparação entre médias por Newman-Keuls  $p < 0,05$ ; Controle = Fenobarbital = Hipóxia.

**Tabela II** – Valores Comparativos de ALT nos Grupos Estudados

| ALT                              |          |              |         |          |             |
|----------------------------------|----------|--------------|---------|----------|-------------|
|                                  | Controle | Fenobarbital | Hipóxia | Halotano | Sevoflurano |
|                                  | 20       | 20           | 44      | 395      | 50          |
|                                  | 23       | 19           | 35      | 406      | 51          |
|                                  | 21       | 29           | 41      | 176      | 53          |
|                                  | 24       | 28           | 47      | 174      | 50          |
|                                  | 30       | 40           | 49      | 129      | 47          |
|                                  | 32       | 42           | 50      | 135      | 39          |
| Média Amostral                   | 25,00    | 29,67        | 44,33   | 235,83   | 48,33       |
| Desvio padrão Amostral           | 4,90     | 9,69         | 5,65    | 129,05   | 4,97        |
| Coeficiente de Variação - CV (%) | 19,60%   | 32,66%       | 12,75%  | 54,72%   | 10,21%      |

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis.  $H_{CRÍTICO} = 9,49$ ;  $H_{CALCULADO} = 24,16$ ;  $p = 0,0001^*$ ; comparação entre médias por Newman-Keuls  $p < 0,05$ ; Controle = Fenobarbital = Hipóxia.

**Tabela III** – Análise de Esteatose Microvesicular nos Grupos Estudados

| Esteatose Microvesicular |          |              |         |                                   |             |
|--------------------------|----------|--------------|---------|-----------------------------------|-------------|
|                          | Controle | Fenobarbital | Hipóxia | Halotano                          | Sevoflurano |
|                          | 0        | 0            | 0       | 2,0                               | 0           |
|                          | 0        | 0            | 0       | 2,0                               | 0           |
|                          | 0        | 0            | 0       | 0,0                               | 0           |
|                          | 0        | 0            | 0       | 1,0                               | 0           |
|                          | 0        | 0            | 0       | 2,0                               | 0           |
|                          | 0        | 0            | 0       | 2,0                               | 0           |
| Mediana                  | 0,00     | 0,00         | 0,00    | 2,00                              | 0,00        |
| Quartis                  | 0,00     | 0,00         | 0,00    | Q <sub>1</sub> 1 Q <sub>2</sub> 2 | 0,00        |

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis.  $H_{CRÍTICO} = 9,49$ ;  $H_{CALCULADO} = 9,6990$ ;  $p = 0,0458^*$ ; comparação entre médias por Newman-Keuls  $p < 0,0139^*$ ; Controle = Fenobarbital = Hipóxia = Sevoflurano Halotano.

**Tabela IV** – Análise de Infiltrado Inflamatório nos Grupos Estudados

| Infiltrado Inflamatório |          |              |         |                                   |             |
|-------------------------|----------|--------------|---------|-----------------------------------|-------------|
|                         | Controle | Fenobarbital | Hipóxia | Halotano                          | Sevoflurano |
|                         | 0        | 0            | 0       | 1,0                               | 0           |
|                         | 0        | 0            | 0       | 2,0                               | 0           |
|                         | 0        | 0            | 0       | 3,0                               | 0           |
|                         | 0        | 0            | 0       | 2,0                               | 0           |
|                         | 0        | 0            | 0       | 2,0                               | 0           |
|                         | 0        | 0            | 0       | 1,0                               | 0           |
| Mediana                 | 0,00     | 0,00         | 0,00    | 2,00                              | 0,00        |
| Quartis                 | 0,00     | 0,00         | 0,00    | Q <sub>1</sub> 1 Q <sub>2</sub> 2 | 0,00        |

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis.  $H_{CRÍTICO} = 9,49$ ;  $H_{CALCULADO} = 13,9510$ ;  $p = 0,0075^*$ ; comparação entre médias por Newman-Keuls  $p < 0,0032^*$ ; Controle = Fenobarbital = Hipóxia = Sevoflurano Halotano.

**Tabela V** – Análise de Necrose nos Grupos Estudados

| Necrose |          |              |         |                                   |             |
|---------|----------|--------------|---------|-----------------------------------|-------------|
|         | Controle | Fenobarbital | Hipóxia | Halotano                          | Sevoflurano |
|         | 0        | 0            | 0       | 1,0                               | 0           |
|         | 0        | 0            | 0       | 1,0                               | 0           |
|         | 0        | 0            | 0       | 3,0                               | 0           |
|         | 0        | 0            | 0       | 3,0                               | 0           |
|         | 0        | 0            | 0       | 3,0                               | 0           |
|         | 0        | 0            | 0       | 3,0                               | 0           |
| Mediana | 0,00     | 0,00         | 0,00    | 3,00                              | 0,00        |
| Quartis | 0,00     | 0,00         | 0,00    | Q <sub>1</sub> 1 Q <sub>2</sub> 3 | 0,00        |

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis.  $H_{CRÍTICO} = 9,49$ ;  $H_{CALCULADO} = 13,9697$ ;  $p = 0,0074^*$ ; comparação entre médias por Newman-Keuls  $p < 0,0032^*$ ; Controle = Fenobarbital = Hipóxia = Sevoflurano = Halotano.

**Tabela VI** – Análise de Apoptose nos Grupos Estudados

| Apoptose |          |              |         |          |             |
|----------|----------|--------------|---------|----------|-------------|
|          | Controle | Fenobarbital | Hipóxia | Halotano | Sevoflurano |
|          | 0        | 0            | 0       | 0        | 0           |
|          | 0        | 0            | 0       | 0        | 0           |
|          | 0        | 0            | 0       | 0        | 0           |
|          | 0        | 0            | 0       | 0        | 0           |
|          | 0        | 0            | 0       | 0        | 0           |
|          | 0        | 0            | 0       | 0        | 0           |
| Mediana  | 0,00     | 0,00         | 0,00    | 0,00     | 0,00        |
| Quartis  | 0,00     | 0,00         | 0,00    | 0,00     | 0,00        |

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis.  $H_{CRÍTICO} = 9,49$ ;  $H_{CALCULADO} = 0,0000$ ;  $p = 1,0000$ ; Controle = Fenobarbital = Hipóxia = Sevoflurano = Halotano.

não consegue metabolizar o halotano em quantidade suficiente a ponto de desencadear os mecanismos de defesa que causam lesões no tecido hepático, mesmo em condições de hipóxia; quanto mais decresce a concentração de oxigênio, mais aumenta o dano hepático gerado pelo uso de halotano<sup>3</sup>. A hipóxia, além de sensibilizar o fígado ao halotano, também aumenta a produção de metabólitos intermediários tóxicos do metabolismo dessa mesma substância.

A atividade enzimática – meio de avaliar a função hepática – mostrou que os valores de média amostral de AST (280,33 para halotano e 181 para sevoflurano) e ALT (235 para halotano e 48,33 para sevoflurano), quando submetidos à análise estatística, não mostraram diferença significativa. Ambos os grupos apresentaram valores elevados, mas com percentuais maiores para o Grupo Halotano. Os achados da atividade enzimática do presente estudo vêm ao encontro dos dados existentes na literatura atual. Nagata e col.<sup>14</sup> descrevem estudos em modelo experimental nos quais o sevoflurano produziu pequenas elevações transitórias das enzimas hepáticas AST e ALT, similares às que resultam com o uso do

enflurano e halotano. Esse aumento das enzimas hepáticas, porém, regrediu em 48 horas, voltando aos valores normais.

A avaliação histológica pela microscopia óptica permite a diferenciação de lesões reversíveis e irreversíveis no tecido hepático. A biópsia do fígado desempenha papel central na avaliação porque representa o meio mais preciso para determinar a natureza da lesão hepática, seja ela necrose, inflamação, esteatose ou fibrose. Neste estudo foram observados esteatose microvesicular, infiltrado leucocitário, necrose e apoptose celular no fígado dos animais como parâmetros de lesão parenquimatosa. A esteatose microvesicular provém de um acúmulo de vacúolos de gordura na célula. É vista como pequenas gotículas de gordura finamente dispersas no citoplasma, sem deslocar o núcleo, e resulta da lesão aguda promovida pela droga hepatotóxica. Somente no grupo submetido ao tratamento com halotano constatou-se esteatose microvesicular, confirmando estudos<sup>13</sup> nos quais outros tratamentos isolados com fenobarbital e hipóxia não geraram lesão celular na análise microscópica. Quanto ao sevoflurano, não foi encontrada esteatose, o que sugere que a droga

não tem toxicidade efetiva sobre o hepatócito e, portanto, não gera lesão aguda visível à microscopia óptica.

Quanto à infiltração leucocitária que se manifesta pela presença de leucócitos – em especial neutrófilos nas diferentes partes do lóbulo hepático, caracterizando inflamação com estresse oxidativo e alterações de permeabilidade vascular e edema hepático, o presente estudo apresentou o mesmo padrão da esteatose, estando presente somente no Grupo Halotano.

Em relação à necrose celular, que se manifesta pela condensação ou apagamento do núcleo, pela intensa eosinofilia citoplasmática e pela destruição e perda da arquitetura dos cordões de hepatócitos (destrabeculação hepatocelular), ainda não está totalmente esclarecido o exato mecanismo de morte celular da lesão hepática e se esta evoluiria em uma fase tardia para apoptose. Constatou-se, nos dados coletados para análise histológica pela técnica de coloração de HE, a persistência do padrão na qual apenas no Grupo Halotano apresentou lesões necróticas.

No estudo da apoptose, que se caracteriza pelo aspecto nuclear – ou seja, pela disposição da cromatina no núcleo e pelo aspecto do citoplasma nuclear como uma alteração tardia da lesão celular evoluindo a um processo de necrose, esse tipo de destruição celular não foi encontrado em nenhum dos grupos, visto ter sido um experimento agudo.

Com resultados semelhantes aos obtidos neste estudo, encontramos na literatura o estudo de Soma e col.<sup>10</sup>, onde macacos foram anestesiados por oito semanas consecutivas com sevoflurano. Ao fim do estudo, nenhuma anormalidade patológica macroscópica, histopatológica ou ultra-estrutural do fígado foi encontrada.

Embora a hepatite induzida pela anestesia não seja de ocorrência frequente, devemos estar cientes da associação entre a doença e o uso dos anestésicos halogenados. A hepatite por halotano produz taxas de morbidade e mortalidade elevadas e a sobrevida dos pacientes mais gravemente afetados, podendo exigir um transplante hepático. Uma história de hepatite induzida por anestesia é razão para evitar o uso subsequente de halotano e de outros anestésicos halogenados, uma vez que o cruzamento imune, apesar de remoto, pode ocorrer. Em resumo, evitar o uso de halotano apresenta-se como o modo isolado mais eficaz de diminuir a frequência de hepatite induzida por anestesia. Por outro lado, como já foi exposto, o sevoflurano se apresenta como uma alternativa segura, já que não é metabolizado como os outros halogenados e não forma haptenos. Atualmente não há evidência de que qualquer metabólito do sevoflurano cause lesão hepática grave<sup>11</sup> e os estudos<sup>12</sup> visando correlacionar o seu metabólito (composto A) à hepatotoxicidade foram inconclusivos.

Conclui-se que o halotano não deve ser usado em casos cirúrgicos de adultos com história pregressa de lesão hepática por anestesia e deve ser desaconselhado na população pediátrica. Embora em crianças a incidência de hepatite pareça ser muito baixa, deve-se levar em conta a memória imunológica, que pode desencadear lesão hepática na vida adulta do paciente, depois de outra exposição à anestesia. O sevoflurano tem potencial baixo de hepatotoxicidade, conforme

descrito na literatura médica atual. Tal afirmação corrobora os resultados desta pesquisa.

Estudos confirmam que os produtos metabólitos do sevoflurano são menos reativos (e provavelmente menos lesivos) do que os resultantes do halotano, enflurano, isoflurano e mesmo do desflurano<sup>12</sup>. O sevoflurano preserva de maneira mais eficiente o fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio hepático do que o halotano, o enflurano ou o desflurano; os efeitos sobre perfusão e a função metabólica hepática são semelhantes aos do isoflurano<sup>15</sup>. Parece pouco provável que o sevoflurano possa vir a ser causa clinicamente importante de disfunção hepática grave pós-operatória; por isso, torna-se o anestésico ideal para pacientes com doença hepática prévia. Seu uso é essencial em cirurgias de grande porte e em transplantes hepáticos, intervenções nas quais a disfunção hepática pós-operatória poderia ter efeitos deletérios sobre pacientes com histórico de lesões no fígado.

Assim sendo, conclui-se que o Grupo Sevoflurano, quando comparado ao Grupo Halotano, não apresentou lesão à microscopia óptica no parênquima hepático.

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Powell-Jackson P, Greenway B, William R – Adverse effects of exploratory laparotomy in patients with unsuspected liver disease. *Br J Anesth*, 1982;69:449-451.
- Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk Jr HC – Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg*, 1984;199:648-655.
- McLain GE, Sipes IG, Brown BR Jr. – An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction of hypoxia. *Anesthesiology*, 1979;51:321-326.
- Shingu K, Eger EI, Johnson BH et al. – Hepatic injury induced by anesthetic agents in rats. *Anesth Analg*, 1983;62:140-145.
- Ray DC, Drummond GB – Halothane hepatitis. *Br J Anesth*, 1991;67:84-99.
- Martin J, Dubbink DA, Plevak DJ et al. – Halothane hepatitis 28 years after primary exposure. *Anesth Analgesia*, 1992;74:605-608.
- Fassoulaki A, Eger EI 2<sup>nd</sup>, Johnson B et al. – Brief periods of hypoxia can produce hepatic injury in rats. *Anesth Analg*, 1984;63:885-887.
- Mets B, James M, James MF, Hickman R – Hepatic energy charge and adenine nucleotide status in rats anesthetized with halothane, isoflurane or enflurane. *Acta Anesth Scand*, 1997;41:252-255.
- Njoku D, Laster M, Eger E – Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver protein: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg*, 1997;84:173-178.
- Soma LR, Tierney WJ, Hogan GK, Satoh N – The effects of multiple administrations of sevoflurane to monkeys: clinical pathologic, hematologic and pathologic study. *Anesth Analg*, 1995;81:347-352.
- Kharasch ED – Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anesthesiol Belg*, 1996;47:7-14.
- Frink EJ – The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analgesia*, 1995;81:46-50.
- Brasil LJ, Amaral JL, Zettler CG, Marroni CA, Vercelino R, Marroni N – Modelo experimental de indução de lesão oxidativa hepática em ratos por halotano. *Arq Gastroenterol*, 2007;44:45-51.
- Nagata R, Sameschima H, Komaki T et al. – The effects of inhalation of sevoflurane for an hour on the liver of beagles. *Jap J Anesth*, 1991;40:887-895.
- Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ – Sevoflurane: a new inhalation anesthetic agent. *Anesth Analgesia*, 1975;54:758-766.

---

**Resumen:** Soubhia AF, Lauz S, Montero EFS, Menezes A, Mespaque LB, Facin E – El Efecto de los Anestésicos Inhalatorios Halotano y Sevoflurano en un Modelo Experimental de Lesión Hepática.

**Justificativa y objetivos:** La lesión hepática postanestesia inhalatoria todavía es algo controversial. Algunos estudios sugieren que los agentes inhalatorios generan una respuesta inmune que puede provocar lesiones hepáticas. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de los anestésicos inhalatorios halotano y sevoflurano en el hígado de ratones que fueron sometidos a la hipoxia y a la reperfusión.

**Método:** Fueron utilizados 30 ratones Wistar tratados previamente con fenobarbital al 0,1% durante cinco días, con suspensión de la medicación 24 horas antes del experimento para provocar la lesión hepática. Los animales fueron distribuidos en cinco grupos con seis ratones cada uno. El grupo C fue el de control, sin ningún tipo de tratamiento; el grupo F fue aquel en el cual se indujo la lesión hepática con fenobarbital; el grupo Hipoxia se expuso a un 14% de oxígeno (O<sub>2</sub>); el grupo H recibió halotano al 1% y al 14% de O<sub>2</sub>; y el grupo S recibió sevoflurano al 2% y al 14% de O<sub>2</sub>. Contadas 24 ho-

ras después de la exposición de los gases, se realizó la recolección de sangre para la evaluación de las transaminasas (AST y ALT), y de las muestras de hígado para la evaluación histológica. Fueron usados los test de Análisis de Variancia no paramétrica de Kruskal-Wallis, y para la comparación de los promedios se usaron los test de Newman-Keuls.

**Resultados:** La actividad enzimática arrojó valores de promedio de muestra de AST (280,33 para halotano, 181 para sevoflurano y ALT 235 para halotano y 48,33 para sevoflurano), que no indicaron diferencia estadística significativa: los grupos testados presentaron valores elevados. El sevoflurano, cuando fue comparado con el halotano a la microscopía óptica, presentó índices menores de alteración morfológica, con  $p = 0,045$  para esteatosis,  $p = 0,0075$  para infiltrado inflamatorio y  $p = 0,0074$  para necrosis.

**Conclusiones:** El grupo sevoflurano, cuando se comparó con el grupo halotano, no presentó lesión en el parénquima hepático cuando se evaluó por la microscopía óptica.

**Descriptores:** ANESTESIA: General; ANESTÉSICOS: Volátil, halotano, sevoflurano; ENFERMIDADES: Hepatopatías.