

## Hepatopatias e Anestesia

José Roberto Nocite, EA ¶

Nocite J R — Hepatopatias e anestesia. Rev Bras Anest  
31: 2: 103 - 110, 1981

Este artigo focaliza alguns aspectos fisiológicos e bioquímicos das hepatopatias que afetam as ações dos agentes anestésicos e possíveis efeitos de drogas sobre o fígado, que são relevantes quando da escolha das técnicas de anestesia nos pacientes com insuficiência hepática.

São discutidos as provas de função hepática laboratoriais e os diagnósticos diferenciais.

Todo conhecimento tem por objetivo evitar o uso de agentes e técnicas anestésicas que possam induzir ou agravar uma disfunção hepática.

Unitermos: FÍGADO: fisiologia, bioquímica, provas de função, patologias; ANESTÉSICO: vapor, inalatório, halotano.

NA SELEÇÃO da técnica e agentes anestésicos a serem empregados em portadores de hepatopatias encaminhados à cirurgia, devemos levar em consideração:

- a) alterações fisiológicas impostas pela doença;
- b) aspectos da farmacocinética das drogas usadas em anestesia, peculiares a estes pacientes;
- c) eventuais modificações da morfologia e das funções do fígado provocadas pelos anestésicos.

Passaremos a rever estes tópicos, dando ênfase às suas implicações práticas.

### EFEITOS FISIOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DAS HEPATOPATIAS

#### 1 - EFEITOS CIRCULATÓRIOS

A circulação, especialmente nos pacientes com cirrose hepática, é hiperkinética, com aumento do débito cardíaco e extremidades hiperperfundidas. O volume sanguíneo circulante aumenta, enquanto a pressão arterial ten-

de a diminuir, contribuindo para insuficiência renal e hepática bem como para disfunção cerebral. Há sinais de vasodilatação generalizada e curto-circuitos arteriovenosos periféricos. Cerca de um terço dos pacientes com cirrose avançada apresentam baixa PaO<sub>2</sub> e cianose, provavelmente devidas a curto-circuitos intrapulmonares<sup>20</sup>. Pode contribuir também para isto a hipoventilação devida à elevação do diafragma e ao colapso alveolar basal nos pacientes com ascite.

#### 2 - HIPERTENSÃO PORTAL

É encontrada na cirrose avançada e é devida a obstrução vascular no interior do fígado. A obstrução da veia porta resulta em dilatação das cadeias anastomóticas colaterais na parede do esôfago e das veias epigástricas na parede abdominal. Isto aumenta o risco cirúrgico e pode levar a grandes perdas sangüíneas mesmo na ausência de cirurgia, por rotura das varizes esofágicas.

#### 3 - ASCITE

É devida a hipertensão portal e a diminuição da síntese de albumina pelo fígado, com queda da pressão osmótica do plasma. Como consequência, aumenta o volume do líquido extracelular (intersticial), com retenção de Na<sup>+</sup> e água, oligúria e débito urinário de Na<sup>+</sup> inferior a 10 mMol.

Duvaldestin e cols<sup>12</sup> observaram, nos pacientes cirróticos, aumento do volume de distribuição corporal de drogas hidrofílicas como o pancurônio, o que está de acordo com o exposto acima.

A paracentese nos casos de ascite é condenada pela grande expoliação de proteínas que ela acarreta. O tratamento deve ser orientado para a redução da ingestão de Na<sup>+</sup> e o emprego de diuréticos.

#### 4 - LESÃO HEPATOCELULAR E PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

A insuficiência hepatocelular caracteriza-se por deterioração acentuada do estado geral, febre, icterícia, anemia, defeitos de coagulação do sangue, ascite, alterações circulatórias e neurológicas. A icterícia é devida a insuficiência no metabolismo da bilirrubina, sendo mais pronunciada nos quadros agudos do que na cirrose, onde pode haver algum grau de regeneração. O "fedor hepaticus" apresentado por estes pacientes parece ser de origem intestinal e com frequência precede o coma. A anemia pode ser hemolítica e exacerbar a icterícia.

Um dos grandes problemas impostos pela insuficiência hepatocelular à anestesia é a queda na produção de proteínas (especialmente albumina). Há assim menor número de sítios disponíveis para ligação com moléculas de

¶ Chefe do Serviço de Anestesia e Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva, SP

Correspondência para José Roberto Nocite  
Caixa Postal 707 - 14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 20 de junho de 1980

Aceito para publicação em 23 de julho de 1980

© 1980, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

certas drogas no plasma, do que decorre aumento da fração não-conjugada destas drogas. Pacientes com valores de albumina sérica inferiores a 3,5 g% (valores normais 4,0 a 5,5 g%) são particularmente vulneráveis. Assim, Ghoneim e Pandya<sup>23</sup> demonstraram que em indivíduos normais cerca de 75% de uma dose de tiopental ligam-se a proteínas plasmáticas, ao passo que nos pacientes com hepatopatias e conseqüente queda da concentração sérica de albumina, esta cifra é inferior a 50%. Obviamente, fica disponível maior quantidade da droga livre na circulação, sendo exacerbado seu efeito farmacológico.

Nos pacientes com cirrose hepática, há geralmente queda do nível sérico de albumina e elevação do de globulinas.

### 5 - PSEUDOCOLINESTERASE

É sintetizada no fígado e sua concentração plasmática diminui em pacientes com lesão hepatocelular. Foldes e cols<sup>17</sup> observaram que uma redução da ordem de quatro vezes na atividade enzimática do plasma é comum em indivíduos com doença hepática grave. O efeito da succinilcolina tende a prolongar-se nestes casos. Fármacos que diminuem a atividade colinesterásica do plasma, como o enflurano<sup>29</sup> e a quetamina<sup>41</sup> podem eventualmente associar-se a apnéia prolongada pela succinilcolina nos pacientes com hepatopatia grave.

### 6 - FATORES DE COAGULAÇÃO

Pacientes com hepatopatias são bastante suscetíveis a defeitos de coagulação sangüínea, resultantes de<sup>40</sup>:

- a) redução da síntese hepática de protrombina, fibrinogênio, fatores V, VII, IX e X;
- b) redução na absorção de vitamina K, secundária a problemas na secreção de sais biliares;
- c) trombocitopenia devida a esplenomegalia, quando há hipertensão portal.

Os tempos de protrombina e de tromboplastina, determinados no pré-operatório, podem avaliar a atividade de todos os fatores de coagulação, exceto as plaquetas.

A administração parenteral de vitamina K pode não restaurar a síntese de protrombina quando há lesão hepatocelular grave. Nestas condições, a resposta à vitamina K relativa ao tempo de protrombina, pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre doença intra-hepática e obstrução pós-hepática.

A administração de sangue fresco repõe as plaquetas e os fatores V e VII, ao passo que os demais fatores de coagulação estão presentes no sangue convencional de Banco. Obviamente, todos estes fatores podem ser administrados através de plasma congelado<sup>20</sup>.

### 7 - BIOTRANSFORMAÇÃO DE DROGAS

Hepatopatias graves podem associar-se a diminuição da atividade enzimática microssomal, causando menor taxa de biotransformação de drogas. Além disso, a redução do fluxo sangüíneo hepático (hipotensão arterial, aumento da resistência vascular esplâncnica) pode alterar a quantidade de droga disponível para biotransformação. Juhl e cols<sup>26</sup> observaram que, na vigência de acidose metabólica, e durante anestesia geral com barbitúrico - óxi-

do nitroso - oxigênio, o débito cardíaco é mantido constante às custas de aumentos nas resistências vasculares periférica e esplâncnica. Obviamente, a perfusão visceral fica reduzida nestas condições, do que decorre menor quantidade de droga disponível para biotransformação nos hepatócitos. A adição de halotano à técnica acima, elimina o aumento da resistência vascular esplâncnica em condições de acidose metabólica, restituindo à perfusão visceral seus valores normais<sup>26</sup>. Deve-se observar que não é rara a ocorrência de acidose metabólica em portador de hepatopatia grave.

Klotz e cols<sup>30, 31</sup> observaram aumento da meia-vida plasmática da meperidina e do diazepam em pacientes com hepatopatia alcoólica. Por outro lado, Shideman e cols<sup>36</sup> verificaram que o tempo de hipnose pelo tiopental fica bastante prolongado em pacientes com hepatopatia grave. É óbvio que, no caso dos barbitúricos, a duração do efeito farmacológico depende também da redistribuição para outros tecidos e, desde que não sejam administradas doses repetidas, o prolongamento do efeito hipnótico pode não ser tão intenso.

Por outro lado, Rubin e Lieber<sup>35</sup> observaram experimentalmente estimulação da atividade enzimática microssômica pelo etanol, o que poderia explicar a resistência de alcoolatras a drogas metabolizadas no fígado e utilizadas em anestesia, especialmente barbitúricos e narcóticos.

### 8 - ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO CEREBRAL

A encefalopatia de origem porto-sistêmica pode acompanhar um curto-circuito portocava naqueles pacientes com hipertensão portal. Esta encefalopatia é devida a intoxicação do SNC por conteúdos intestinais absorvidos pelo sistema porta mas não metabolizados no fígado. A amônia e alguns aminoácidos são os principais. Estes pacientes podem apresentar alcalose metabólica e hipopotassemia.

Nos casos mais graves, ocorrem delírio e coma. O coma pode ser precipitado pela administração de diuréticos que aumentam a perda urinária de potássio. Da mesma maneira, a hipoglicemia pode exacerbar o quadro da intoxicação cerebral, pois é bastante conhecida a extrema dependência da glicose que caracteriza o metabolismo das células cerebrais<sup>45</sup>. Este fato deve ser do conhecimento do anestesiológico ao iniciar a infusão de fluidos durante o ato anestésico-cirúrgico.

### TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS HEPATOPATIAS

A função hepática pode ser avaliada através de testes que dependem da excreção hepática, como bilirrubina, urobilinogênio, fosfatase alcalina, colesterol, bromosulfaleína, e de testes que independem da mesma, como proteínas, floculação, protrombina e enzimas.

Apenas um destes testes, isoladamente, não basta para diagnosticar o estado funcional do fígado. A reserva hepática é grande, podendo estar presente uma patologia em grau significativo sem alterações dos testes de função.

É necessário correlacionar um conjunto de testes e dados clínicos para avaliar corretamente as alterações funcionais do órgão.

Os principais testes de função hepática são os seguintes<sup>3</sup>:

**1 - BILIRRUBINA TOTAL**

(Valores normais 0,2 a 1,0 mg%). Geralmente ocorre icterícia quando a bilirrubina total excede o valor 3,0 mg%. Não obstante, nem sempre há correlação entre o nível de bilirrubina sérica e a gravidade da doença hepatocelular. O valor normal da bilirrubina conjugada (direta), ou seja, a que passa pelo fígado e é aí transformada em hidrossolúvel por conjugação com o ácido glicurônico, vai até 0,4 mg%. A bilirrubina não-conjugada (indireta) tem um valor normal máximo de 0,6 mg%. É opinião geral, entretanto, que as frações da bilirrubina oferecem pouco auxílio no diagnóstico diferencial das disfunções hepáticas.

**2 - EXCREÇÃO DE BROMOSSULFALEÍNA**

(Valor normal: retenção de menos de 5%, 45 minutos após a injeção de 5,0 mg/kg do corante). Este corante é combinado com a albumina sérica, transferido para a célula hepática, conjugado e excretado com a bile. É considerado o teste mais sensível para detecção de lesão hepatocelular. Não obstante, a retenção de bromossulfaleína pode ser funcionalmente anormal (elevada) quando há hipoperfusão do fígado ou impedimento ao fluxo biliar.

**3 - FOSFATASE ALCALINA SÉRICA**

(Valores normais: adultos 1 a 3 unidades Bodansky %; crianças 5 a 15 unidades Bodansky %). Os ductos biliares contêm grandes quantidades desta enzima. Quando a excreção biliar é dificultada por obstrução extra-hepática, a concentração sérica da fosfatase alcalina aumenta. Elevações a níveis três vezes superiores aos normais, auxiliam no diagnóstico diferencial entre icterícia obstrutiva e icterícia de origem hepatocelular. A excreção biliar da fosfatase alcalina é impedida pela obstrução antes da excreção biliar da bilirrubina. Assim, a fosfatase alcalina deve ser interpretada sempre em conjunto com a bilirrubina. Exemplos: bilirrubina elevada e fosfatase alcalina normal são indicativas de lesão hepatocelular; fosfatase alcalina elevada e bilirrubina normal são indicativas de obstrução ao fluxo biliar. Deve-se lembrar que o sistema esquelético contém também grandes quantidades de fosfatase alcalina.

**4 - ENZIMAS**

São determinadas comumente as concentrações sanguíneas de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e desidrogenase láctica (DHL). Como os hepatócitos contêm grandes quantidades destas enzimas, a lesão celular aguda (por hepatite a vírus, hipóxia, drogas) provoca sua liberação e entrada na circulação sistêmica. Não são específicas, porém, de processos hepáticos. Podem elevar-se em lesões miocárdicas hepáticas e de outros órgãos. Por outro lado, a obstrução biliar também pode resultar em aumento de suas concentrações séricas. Uma fração da DHL, a DHL<sub>5</sub> (isoenzima), é específica para os hepatócitos e, assim, menos suscetível de elevar-se por influências extra-hepáticas.

**5 - ALBUMINA SÉRICA**

(Valores normais 3,5 a 5,5 g%). Concentração de albumina sérica inferior a 3,5 g% indica comumente lesão hepatocelular grave em paciente suspeito. Não obstante, decorrem vários dias até que a síntese diminuída de albumina se reflita em sua concentração sérica, de modo que a disfunção hepática aguda não pode ser facilmente aferida com este teste. A relação albumina/globulina não tem maior valor uma vez que a globulina não depende de síntese hepática.

Os testes de função hepática mais utilizados para o diagnóstico diferencial das hepatopatias são os relativos às concentrações séricas de bilirrubina, transaminases e fosfatase alcalina. A interpretação dos seus resultados facilita a classificação da disfunção hepática (e da icterícia) em três categorias: pré-hepática, intra-hepática e pós-hepática<sup>40</sup>.

**DISFUNÇÃO PRÉ-HEPÁTICA**

a) causas: hemólise, reabsorção de hematoma, sobrecarga de bilirrubina por sangue transfundido;

b) diagnóstico: valores elevados para a bilirrubina (predominantemente a não-conjugada) e valores normais para as transaminases e a fosfatase alcalina.

**DISFUNÇÃO INTRA-HEPÁTICA (HEPATOCELULAR)**

a) causas: hepatite a vírus, hepatite induzida por drogas, sepsis, hipóxia celular, cirrose ou outras formas crônicas de lesão parenquimatosa como tumores e infiltração gordurosa;

b) diagnóstico: valores elevados para a bilirrubina (predominantemente a não-conjugada), muito elevados para as transaminases e valores normais para a fosfatase alcalina.

**DISFUNÇÃO PÓS-HEPÁTICA**

a) causas: coledocolitíase, carcinoma de pâncreas ou ductos biliares;

b) diagnóstico: valores elevados para a bilirrubina (predominantemente a conjugada), normais para as transaminases e valores muito elevados para a fosfatase alcalina.

**EFEITOS DE DROGAS ANESTÉSICAS SOBRE O FÍGADO. O PROBLEMA DA "HEPATITE PÓS-HALOTANO"**

Os anestésicos são, em última análise, venenos protoplasmáticos, e como tal podem afetar as funções hepáticas de maneira reversível; ocasionalmente provocam alterações morfológicas profundas no órgão, resultando em lesão hepática.

Fairlie e cols<sup>21</sup> observaram há já três décadas que indivíduos sem doença hepática prévia conhecida manifestam sinais de disfunção hepática no período pós-operatório, independentemente da técnica e dos agentes anestésicos empregados, bem como da duração da cirurgia. Assim, cerca de 50% dos pacientes observados apresentaram retenção anormalmente elevada de bromossulfaleína.

A incidência de disfunção hepática no período pós-operatório mostra relação com o local da cirurgia e a presença de doença hepática intercorrente. Esta incidência é particularmente elevada após cirurgias gástricas e colecistectomias. As disfunções pós-operatórias mais importantes são encontradas nos pacientes com hepatopatias submetidos a cirurgias de curto-circuito portocava.

As alterações das funções hepáticas são mais intensas após anestésias (e cirurgias) repetidas nas quais se utiliza o halotano. Assim, tanto a concentração sérica de TGO<sup>45</sup> como a de TGP<sup>42</sup> elevam-se com maior frequência após anestésias repetidas com halotano - óxido nitroso do que após anestésias repetidas com outros agentes.

Em 1966, o Estudo Nacional sobre o Halotano publicado pela Academia de Ciências Norte-americana<sup>33</sup>, no qual foram incluídas 856.500 administrações de anestésicos gerais, concluiu que a incidência de necrose hepática maciça pós-halotano (1,02/10.000) foi praticamente igual à observada com a totalidade dos anestésicos empregados (0,96/10.000) e inferior à encontrada com o ciclopropano (1,70/10.000). Neste estudo ficou claro que a incidência de necrose hepática maciça com os vários agentes anestésicos é maior após administrações repetidas (3/10.000) do que após administração única (0,7/10.000). E, mais importante, a incidência de necrose hepática maciça após administrações repetidas de halotano (7/10.000) é maior do que a observada após administrações repetidas da totalidade dos anestésicos empregados (3/10.000).

Uma das hipóteses aventadas para explicar a possível hepatotoxicidade do halotano é a da ocorrência de reação de hipersensibilidade, na qual o anestésico ou um de seus metabolitos funcionaria como hapteno. O quadro clínico, composto de febre, mal-estar, calafrios, artralgia, eosinofilia, linfocitopenia, apóia esta hipótese. Estes sinais, entretanto, nem sempre aparecem e, além disso, são característicos também de hepatite a vírus. Em 1976, Walton e cols<sup>43</sup> publicaram os resultados de investigações em 203 pacientes que haviam apresentado "hepatite pós-halotano" num período de três anos. Foram realizados testes "in vitro" de imunidade mediada por células, com sangue proveniente destes indivíduos, no sentido de determinar até que ponto ocorre sensibilização a produtos metabólicos do halotano potencialmente antigênicos. Todos os testes foram negativos, sugerindo que reações de hipersensibilidade a produtos antigênicos do halotano não contribuem para a patogênese da disfunção hepática ocasional subsequente à administração deste anestésico. Por outro lado, os relatos sobre grande número de casos de exposições múltiplas ao halotano não acompanhados de sinais de disfunção hepática falam contra a hipótese de hipersensibilidade.

Outra hipótese aventada para explicar a possível hepatotoxicidade do halotano é a da combinação de compostos altamente reativos, provenientes da biotransformação do anestésico, com componentes celulares hepáticos. Assim, sob a ação do sistema citocromo P-450, o halotano pode produzir um composto altamente reativo do tipo acil-halida<sup>9</sup>. O mesmo sistema enzimático é capaz de, em determinadas condições, remover um próton da molécula, transformando-a em radical livre (com um elétron desemparelhado), também altamente reativo. Estes radicais livres e compostos intermediários altamente reativos

podem combinar-se com ácidos graxos e ácidos nucleicos constituintes das membranas das mitocôndrias e do retículo endoplasmático dos hepatócitos. Em trabalho recente, Andreen e Irestedt<sup>2</sup> assinalam que estas combinações são ativadas pela liberação de fluoreto a partir da biotransformação do halotano no fígado. E mais, que esta liberação de fluoreto pode estar aumentada em condições de hipóxia. Todos estes fatos sugerem a possibilidade de alterações de componentes celulares hepáticos por compostos intermediários provenientes da biotransformação do halotano, mais pronunciadas em condições de hipóxia.

Em extenso estudo prospectivo realizado no Reino Unido e publicado em 1979, Fee e cols<sup>22</sup> verificaram que as alterações dos testes de função hepática são mais frequentes após o uso repetido de halotano do que de enflurano, embora elas ocorram também com este último anestésico. Estas alterações subclínicas ocorreram muito mais frequentemente do que a hepatite clínica, especialmente em pacientes obesos. Os autores acreditam que estes graus menores de lesão hepática, produzidos por fatores metabólicos ou imunológicos, constituem a base para o desenvolvimento da "hepatite pós-halotano" em indivíduos suscetíveis.

Concluem ser o enflurano uma alternativa clinicamente aceitável para administrações repetidas, uma vez que a probabilidade de ocorrência de disfunção hepática subclínica com o mesmo é muito menor do que com o halotano.

#### EFEITOS DE DROGAS E TÉCNICAS ANESTÉSICAS SOBRE A PERFUSÃO HEPÁTICA

De um modo genérico, a anestesia reduz o fluxo sanguíneo hepático (FSH).

O ciclopropano reduz o FSH em 33%, em função de aumento da resistência vascular esplâncnica<sup>34</sup>. A vasoconstrição esplâncnica determinada pelo ciclopropano é antagonizada pelo hexametônio, o que faz com que o fluxo hepático retorne a seu valor normal.

O halotano, em concentrações entre 1,2 e 1,6%, reduz o FSH em 29%, sem alterar a resistência vascular esplâncnica. Assim, esta redução do fluxo deve ser atribuída a diminuição da pressão de perfusão esplâncnica e do débito cardíaco<sup>15</sup>. Juhl e Einer-Jensen<sup>25</sup> verificaram que o comportamento do FSH durante anestesia pelo halotano pode ser modificado pelos valores de PaCO<sub>2</sub> obtidos com a técnica anestésica. Na vigência de hipercapnia, há aumento do débito cardíaco que, em vista da constância da resistência vascular esplâncnica, provoca aumento do FSH. Pelo contrário, na vigência de hipocapnia, há redução do débito cardíaco e queda do FSH. Deve-se ter cuidado, portanto, com as técnicas de hiperventilação pulmonar em anestesia. É óbvio que nesta última circunstância, havendo hipoperfusão hepática, prolongam-se os efeitos farmacológicos de drogas metabolizadas no fígado.

Libonati e cols<sup>32</sup> observaram que o metoxiflurano, mesmo em concentrações relativamente baixas, reduz o FSH em cerca de 50%. Esta queda é devida primordialmente a intensa vasoconstrição esplâncnica, com elevação da resistência vascular esplâncnica. Estes autores sugeriram uma possível ação seletiva do metoxiflurano no

território da artéria hepática, com base em arteriogramas obtidos a partir da artéria celíaca.

A associação tiopental - óxido nítrico a 70% - succinilcolina, com ventilação controlada e normocapnia, faz diminuir apenas ligeiramente o FSH<sup>40</sup>. Ao contrário do que ocorre com o halotano, a hipercapnia aumenta neste caso a resistência vascular esplâncnica e faz diminuir substancialmente o FSH, o que demonstra que a resposta do sistema nervoso simpático à hipercapnia (vasoconstrição) está conservada.

O bloqueio subaracnoideo com nível sensorial T<sub>5</sub> reduz o FSH em cerca de 25%, paralelamente à queda da pressão de perfusão<sup>27</sup>, sem alteração da resistência vascular esplâncnica. O efeito é portanto semelhante ao do halotano.

O bloqueio epidural com lidocaína em nível sensorial T<sub>5</sub> reduz também o FSH em cerca de 25%, não por queda da pressão de perfusão mas por aumento da resistência vascular esplâncnica<sup>28</sup>. Quando se adiciona adrenalina 1/200.000 à lidocaína, o FSH é mantido por cerca de trinta minutos graças aos efeitos beta-adrenérgicos sistêmicos desta droga; a seguir, o FSH diminui no mesmo grau observado com lidocaína sem adrenalina.

O uso de vasopressores durante a anestesia pode alterar o FSH, na dependência do balanço entre o efeito sistêmico de elevação da pressão de perfusão e o efeito local de vasoconstrição<sup>10</sup>. Assim, a adrenalina, apesar de produzir vasoconstrição no território hepático, eleva o FSH graças ao aumento do débito cardíaco e da pressão de perfusão esplâncnica. Já com a noradrenalina o efeito vasoconstritor no fígado é tão intenso que o FSH sofre ligeira queda, apesar do aumento da pressão arterial sistêmica. Têm sido relatados casos de lesão hepatocelular após infusão de noradrenalina<sup>10</sup>.

Em conclusão, os anestésicos e as drogas utilizadas em anestesia provocam redução do FSH em função de redução da pressão de perfusão esplâncnica ou de aumento da resistência vascular esplâncnica. Não há evidência de que estas variações do FSH provoquem hipóxia nas células hepáticas com frequência, levando a lesão hepatocelular. Não obstante, todas as observações foram efetuadas em indivíduos sem hepatopatias. É possível que os resultados sejam diferentes em pacientes com doença hepática pré-existente.

De qualquer maneira, mesmo em indivíduos sem hepatopatias pré-existentes, a diminuição do FSH determinada por anestésicos provoca redução do clearance plasmático de drogas com elevada captação pelo fígado (meperidina, lidocaína, propranolol), aumentando o risco de sobredose.

### BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NAS HEPATOPATIAS

Dundee e Gray em 1953<sup>11</sup> e Foldes em 1959<sup>16</sup> observaram que indivíduos com hepatopatias necessitavam de maiores doses de d-tubocurarina para relaxamento muscular do que indivíduos com funções hepáticas íntegras. Inicialmente, o fato foi explicado com base na redução do teor de colinesterase na junção neuromuscular provocada pela disfunção hepática: havendo maior quantidade de acetilcolina neste local, haveria maior necessidade de d-tubocurarina para a obtenção do bloqueio. Es-

ta hipótese, entretanto, não resistiu a verificações posteriores.

A observação de que a d-tubocurarina se liga a proteínas plasmáticas e, mais especificamente, à gama-globulina<sup>1</sup>, trouxe uma explicação mais razoável para o fenômeno, baseada na farmacocinética. Assim, Baraka e Gabali<sup>4</sup> postularam que em pacientes com hipergamaglobulinemia as necessidades de d-tubocurarina para o relaxamento muscular são maiores do que as normais. Como na cirrose hepática e em diversas infecções e infestações do fígado ocorre elevação do nível sérico de gama-globulina, estes pacientes exibiriam maior resistência ao efeito bloqueador neuromuscular da d-tubocurarina.

Uma terceira explicação para o fenômeno repousa no aumento do tamanho do fígado e do baço destes pacientes<sup>18</sup>. Deve-se ter em mente que estes órgãos constituem locais de redistribuição inicial para a d-tubocurarina, e que as quantidades da droga aí encontradas são ultrapassadas somente pelas contidas nas células renais. Assim, é de se esperar o seqüestro de grandes quantidades de d-tubocurarina pelo fígado e pelo baço com tamanhos aumentados, após administração da droga nestes pacientes.

O pancurônio é considerado o bloqueador neuromuscular de escolha em pacientes portadores de hepatopatias, inclusive nos transplantes hepáticos<sup>19, 20</sup>. Sua ação praticamente não é alterada pela disfunção hepática. Não obstante, Somogyi e cols<sup>38</sup> observaram que a excreção renal do pancurônio está reduzida em pacientes com icterícia secundária a obstrução total de vias biliares. Este é um dado importante que deve influenciar a magnitude das doses administradas. Duvaldestin e cols<sup>12</sup> observaram aumento do volume de distribuição, diminuição do clearance plasmático e prolongamento da duração de ação do pancurônio em pacientes com cirrose hepática. Nestes, a dose inicial para se obter relaxamento muscular adequado é elevada e, ao mesmo tempo, a remoção da droga do plasma é lenta. Os autores consideram que estas alterações são devidas fundamentalmente ao aumento do volume de distribuição do pancurônio em cirróticos, que é da ordem de 50% superior ao observado em indivíduos normais. Por outro lado, os padrões de biotransformação e de excreção renal do pancurônio em pacientes cirróticos não foram diferentes dos padrões encontrados em indivíduos com função hepática íntegra.

Com relação à succinilcolina, deve-se admitir que, sendo a pseudocolinesterase produzida quase exclusivamente no fígado, os níveis plasmáticos desta enzima estão frequentemente diminuídos em pacientes com hepatopatias avançadas. Não obstante, raramente estes níveis estão tão baixos a ponto de causarem um prolongamento da ação da succinilcolina semelhante ao que se observa em pacientes com pseudocolinesterase atípica. Foldes e cols<sup>17</sup>, estudando pacientes com doença hepática avançada, observaram que a apnéia induzida pela succinilcolina prolongou-se por apenas oito minutos mesmo quando a concentração plasmática de pseudocolinesterase ficou reduzida a níveis de 25% dos normais. Farman<sup>20</sup> não abre mão da succinilcolina para obter condições de intubação rápida e segura em pacientes encaminhados a cirurgia de transplante hepático. Considera que o risco de apnéia prolongada é irrelevante em cirurgias de longa duração, durante as quais a ventilação do paciente será con-

trolada. Por outro lado, este autor não observou nenhum caso de apnéia prolongada pela succinilcolina em pacientes por ele anestesiados para cirurgia de transplante hepático.

### ESCOLHA DE TÉCNICA E DROGAS ANESTÉSICAS NAS HEPATOPATIAS

Do ponto de vista ideal, não devem ser utilizados fármacos capazes de provocar lesões anatômicas ou funcionais no fígado, bem como fármacos que dependem do fígado para sua degradação. Se formos, entretanto, atender rigidamente a este princípio, poucas alternativas restarão para obtermos anestesia nestes pacientes.

O fígado é responsável pela biotransformação de anestésicos locais, morfina, meperidina, tiopental, quetamina, althesin, atropina, diazepam.

Os anestésicos locais do tipo amino-amidas (lidocaína, prilocaína, bupivacaína, etidocaína) são metabolizados no fígado e os amino-ésteres (procaína, tetracaína, cloprocaína) são hidrolisados no plasma na presença da enzima pseudocolinesterase, de origem hepática<sup>5</sup>. Nestas condições, quando se utilizam pequenas doses de anestésicos locais como no bloqueio subaracnoideo, não há risco de serem alcançadas concentrações tóxicas em pacientes com hepatopatia avançada. Não obstante, quando se empregam grandes doses ou doses repetidas destes agentes em outras técnicas de anestesia condutiva, a presença de hepatopatia avançada eleva o risco acima, em função da baixa taxa de metabolismo. Não se deve esquecer também de que tanto o bloqueio subaracnoideo como o epidural podem reduzir o FSH, ocasionando exposição de menores quantidades destas drogas à ação das células hepáticas.

Cerca de 90% da dose de morfina administrada é conjugada no fígado, dando origem a um glicuronídeo. Este, em sua maior parte, é excretado por via renal; uma pequena porção (cerca de 10%) é eliminada pela via biliar<sup>37</sup>. Além desta via metabólica, a morfina pode ser demetilada e metilada. De qualquer maneira, todos estes processos ocorrem no fígado, de modo que as doses de morfina em pacientes com hepatopatias devem ser bastante reduzidas a fim de se evitarem efeitos cumulativos. Recentemente, Hug e cols<sup>24</sup> administraram morfina na dose única de 0,67 mg/kg em cinco pacientes com doença hepática terminal submetidos a transplante do órgão. Verificaram que: a) os níveis plasmáticos da droga foram superiores aos esperados em indivíduos normais; b) a velocidade de aclaramento plasmático da droga foi menor do que a esperada na ausência de doença hepática. Não obstante, ocorreu biotransformação da morfina (especialmente a formação do glicuronídeo) mesmo na ausência de função hepática, o que sugere a existência de outros sítios de biotransformação da droga no homem. Estes resultados indicam que pacientes com hepatopatia avançada podem recuperar-se dos efeitos da morfina: obviamente a dose total deve ser reduzida, em função dos níveis plasmáticos mais elevados da droga nestes pacientes.

O fentanil, em contraste com a morfina, combina-se com a albumina do plasma, razão pela qual pacientes com hepatopatia e hipoalbuminemia são bastante sensíveis à droga. O fentanil é rapidamente redistribuído após sua administração, concentrando-se em tecidos bem per-

fundidos, inclusive rim, fígado e cérebro<sup>37</sup>. Posteriormente, pode voltar à circulação, originando a chamada depressão respiratória bifásica.

Apesar de ambas as drogas serem metabolizadas no fígado, Farman<sup>20</sup> considera bem indicado o uso de diazepam e atropina na medicação pré-anestésica de pacientes com hepatopatias graves. Para este autor, a técnica anestésica ideal deve incluir óxido nitroso, pancurônio e injeções intermitentes de doses mínimas de analgésicos.

O uso de barbitúricos pode ser necessário para a indução da anestesia. De um ponto de vista acadêmico, deve-se dar preferência a barbitúricos de excreção predominantemente renal, como o fenobarbital. Não obstante, deve-se considerar o uso do tiopental, desde que em doses bastante reduzidas. É sabido que a ação curta do tiopental é devida menos a biotransformação hepática do que a redistribuição para tecidos corporais em função de sua elevada lipossolubilidade. Esta redistribuição continua ocorrendo na presença da doença hepática. Deve-se lembrar também que, na dependência dos valores de albuminemia, a quantidade da droga livre no plasma pode causar mais facilmente efeitos tóxicos.

A quetamina sofre biotransformação hepática, constante de demetilação e hidroxilação. Schaps e Hauenschild<sup>39</sup> utilizaram a droga em 151 pacientes com disfunção hepática secundária a cirrose, hepatite, degeneração gordurosa e metástases hepáticas, submetidos a procedimentos cirúrgicos. Foi administrada sob a forma de infusão contínua associada a óxido nitroso e oxigênio. A dose média de quetamina utilizada correspondeu a 0,2 mg/kg/min e os resultados foram considerados bons. Os pacientes recobriram a consciência dentro de dez a vinte minutos após a interrupção da infusão e nenhum deles mostrou piora do quadro hepático como consequência da anestesia. A técnica que associa quetamina em doses moderadas a óxido nitroso - oxigênio pode ser contemplada como uma alternativa para a anestesia do paciente com disfunção hepática.

A alfaxolona aparece na bile sob a forma de um glicuronídeo. Estudos experimentais em animais com lesão hepática mostraram aumento apenas discreto da duração da anestesia com este agente<sup>13</sup>, o que sugere uma via alternativa para sua inativação. De qualquer maneira, o fato de ser desprovido de propriedades analgésicas limita o emprego da alfaxolona para procedimentos cirúrgicos maiores nestes pacientes.

Com relação aos agentes anestésicos inalatórios, não há evidência de que sejam mais perigosos em portadores de hepatopatias do que em pacientes com função hepática normal, quando utilizados em baixas concentrações. Mais importante do que o efeito de cada agente em particular sobre a função hepática, parece ser a adoção de uma técnica anestésica que mantenha o débito cardíaco, o FSH e a saturação de oxigênio dentro dos limites de normalidade. O halotano deve ser evitado quando há história de administração prévia recente seguida de icterícia ou de reações pós-operatórias compatíveis com sensibilização<sup>6</sup>.

Quando se decide utilizar agentes halogenados nestes pacientes, deve-se ter preocupação especial com a glicemia. Sabe-se que o fígado contendo estoques reduzidos de glicogênio torna-se mais suscetível aos efeitos danosos dos halogenados<sup>7, 8</sup>. Nestas condições, a manutenção da

glicemia em níveis ligeiramente acima dos normais previne a depleção do glicogênio hepático e constitui um fator de proteção diante da anestesia.

Finalmente, não se deve ignorar que o risco de insufi-

ciência renal pós-operatória nos pacientes com cirrose é particularmente grande e parece resultar de vasoconstrição ativa no território renal<sup>14</sup>. O uso profilático de manitol durante a cirurgia é plenamente justificável.

**Nocite J R – Liver disease and anesthesia. Rev Bras Anest 31: 2: 103 - 110, 1981**

This paper deals with some physiological and biochemical effects of liver disease affecting anesthetic action as well as some possible effects of anesthetic drugs on the liver, which are relevant to the choice of anesthetic technique to be used in the patient with hepatic dysfunction.

The assessment of liver function by means of laboratory tests and the differential diagnosis of liver disease are discussed.

All these knowledges help to avoid use of anesthetic agents and techniques that, in the existing clinical situation, have specific potential to induce or aggravate hepatic dysfunction.

**Key - Words: LIVER: physiology, biochemistry, laboratory tests, pathology; ANESTHETIC AGENTS: vapour, inhalation, halothane.**

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aladjemoff L , Dikstein S , Shafrir E – The binding of d-tubocurarine chloride to plasma proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 123: 43 - 47, 1958.
2. Andreen M , Irestedt L – Hepatic release of fluoride from halothane under hypoxic and non-hypoxic conditions in the dog. *Acta Anaesth Scand* 22: 519 - 526, 1978.
3. Aguiar O G – Função hepática e anestesia. *Rev Bras Anest* 30: 67 - 80, 1980.
4. Baraka A , Gabali F – Correlation between tubocurarine requirements and plasma protein pattern. *Br J Anaesth* 40: 89 - 93, 1968.
5. Covino B G , Vassallo H G – Local Anesthetics. Mechanisms of Action and Clinical Use, New York San Francisco London, Grune & Stratton, 1976, 114 - 119.
6. Carney F M , Van Dyke R A – Halothane hepatitis: a critical review. *Anesth Analg* 51: 135 - 160, 1972.
7. Corssen G , Sweet R B – Effects of halogenated anesthetic agents upon selectively starved cultured human liver cells. *Anesth Analg* 46: 575 - 580, 1967.
8. Cale J O , Parks C R , Jenkins M T – Hepatic and renal effects of methoxyflurane in dogs. *Anesthesiology* 23: 248 - 256, 1962.
9. Cohen E N – Toxicity of inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 50: 665 - 671, 1978.
10. Churchill-Davidson H C (editor) – A Practice of Anaesthesia, 4th ed, London, Lloyd-Luke Med Books Ltd, 1978, 1210 - 1228.
11. Dundee J W , Gray T C – Resistance to d-tubocurarine chloride in the presence of liver damage. *Lancet* 2: 16 - 18, 1953.
12. Duvaldestin P , Agoston S , Henzel D , Kersten U W , Desmonts J M – Pancuronium pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 50: 1131 - 1136, 1978.
13. Davis B , Pearce D R – An introduction to althesin. *Postgrad Med J June Suppl* 48: 13 - 17, 1972.
14. Epstein M , Berk D P , Hollenberg N K , Adams D F , Chalmers T C , Abrams H L , Merrill J P – Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Amer J Med* 49: 175 - 180, 1970.
15. Epstein R M , Deutsch S , Cooperman L H – Splanchnic circulation during halothane anesthesia and hypercapnia in normal man. *Anesthesiology* 27: 654 - 661, 1966.
16. Foldes F F – Factores which affect the muscle relaxants. *Anesthesiology* 20: 474 - 479, 1959.
17. Foldes F F , Rendell-Baker L , Birch J H – Causes and prevention of prolonged apnea with succinylcholine. *Anesth Analg* 35: 609 - 614, 1956.
18. Feldman S A – Muscle Relaxants, 2 nd ed, Philadelphia London Toronto, 1979, 116 - 118.
19. Farman J V , Lines J G , Williams R S , Evans D B , Samuel J R , Mason S A , Ashby B S , Calne R Y – Liver transplantation in man. *Anaesthesia* 29: 17 - 32, 1974.
20. Farman J V – Anaesthesia for transplantation surgery. In *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia*, Hower C L & Atkinson R S (editors), Boston, Little Brown & Co, 1978, 92 - 119.
21. Fairlie C W , Barss T P , French A B – Metabolic effects of anesthesia in man. IV. A comparison of the effects of certain anesthetic agents on the normal liver. *N Engl J Med* 244: 615 - 622, 1951.
22. Fee J P H , Black G W , Dundee J W , McIlroy P D A , Johnston H M L , Johnston S B , Black I H C , McNeill H G , Neill D W , Doggart J R , Merrett J D , McDonald J R , Bradley D S G , Haire M , McMillan S A – A prospective study of liver enzyme and other changes following repeat administration of halothane and enflurane. *Br J Anaesth* 51: 1133 - 1141, 1979.
23. Ghoneim M M , Pandya H – Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. *Anesthesiology* 42: 545 - 549, 1975.
24. Hug C C Jr , Aldrete J A , Sampson J F , Murphy M R – Morphine anesthesia in patients with liver failure. *Anesthesiology* 51: S30, 1979.
25. Juhl B , Einer-Jensen N – Hepatic blood flow and cardiac output during halothane anesthesia: an animal study. *Acta Anaesth Scand* 18: 114 - 118, 1974.
26. Juhl B , Einer-Jensen N , Madsen T – Effect of non-carbonic acidosis on total splanchnic perfusion and cardiac output during anaesthesia with O<sub>2</sub> - N<sub>2</sub>O - halothane. *Acta Anaesth Scand* 23: 156 - 164, 1979.
27. Kennedy W F , Everett G B , Cobb L A – Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during spinal anesthesia in normal man. *Anesth Analg* 49: 1016 - 1024, 1970.
28. Kennedy W F , Everett G B , Cobb L A – Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during high peridural anesthesia in normal man. *Anesth Analg* 50: 1069 - 1078, 1971.
29. Kaniaris P , Fassoulaki A , Liarmakopoulou K – Serum cholinesterase activity following enflurane anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J* 25: 506 - 508, 1978.
30. Klotz U , Avant G R , Hoyumpa A – The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 55: 347 - 359, 1975.

31. Klotz U , McHorse T S , Wilkinson G R – The effect of cirrhosis and elimination of meperidine in man . Clin Pharmacol Ther 16: 667 - 675, 1974.
32. Libonati M , Malsch E , Price H L – Splanchnic circulation in man during methoxyflurane anesthesia. Anesthesiology 38: 466 - 472, 1973.
33. National Halothane Study (Summary). J Amer Med Ass 197: 775 - 788, 1966.
34. Price H L , Deutsch S , Cooperman L H – Splanchnic circulation during cyclopropane anesthesia in normal man. Anesthesiology 26: 312 - 319, 1965.
35. Rubin E , Lieber C S – Hepatic microsomal enzymes in man and rat: induction and inhibition by ethanol. Science 162: 690 - 691, 1968.
36. Shideman F E , Kelly A R , Lee L E – The role of the liver in the detoxication of thiopental (Pentotal) by man. Anesthesiology 10: 421 - 428, 1949.
37. Stanley T H – Pros and cons of using narcotics for anesthesia. Refresher Courses in Anesthesiology, Philadelphia, The ASA Inc, 7: 203 - 214, 1979.
38. Somogyi A A , Shanks C A , Triggs E J – Disposition kinetics of pancuronium bromide in patients with total biliary obstruction. Br J Anaesth 49: 1103 - 1108, 1977.
39. Schaps D , Hauenschild L – The use of ketamine in patients with liver damage. Anaesthesist 26: 172, 1977.
40. Stoelting R K – Estimation of hepatic function - effects of the anesthetic experience. Refresher Courses in Anesthesiology, Philadelphia, The ASA Inc, 4: 139 - 150, 1976.
41. Schuh F T – Influence of ketamine on human plasma cholinesterase. Br J Anaesth 47: 1315 - 1319, 1975.
42. Trowell J , Peto R , Smith A C – Controlled trial of repeated halothane anaesthetics in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radium. Lancet 1: 821 - 823, 1975.
43. Walton B , Hamblin A , Dumonde D C , Simpson R – Absence of cellular hypersensitivity in patients with unexplained hepatitis following halothane. Anesthesiology 44: 391 - 397, 1976.
44. Wright R , Chislom M , Lloyd B – Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple exposures to halothane. Lancet 1: 817 - 820, 1975.
45. Williams R S – Treatment of fulminant hepatic failure. Brit Med J 1: 213 - 214, 1971.

## Resumo de Literatura

### EFEITO DA REANIMAÇÃO CARDÍACA NA FUNÇÃO DA BARREIRA SANGUÍNEO-ENCEFÁLICA, ESTUDADA POR MICROSCOPIA POR FLUORESCÊNCIA

*A influência de uma hipertensão reativa, transitória, após reanimação condro-respiratória foi estudada em 15 cães, por meio de microscopia por fluorescência, utilizando o azul de Evans como traçador.*

*Os animais foram anestesiados com pentobarbital, intubados e ventilados artificialmente. O azul de Evans (100 mg/kg) foi administrado por via venosa três minutos antes da fibrilação ventricular induzida eletricamente. A reanimação foi feita com hiperventilação (O<sub>2</sub> 100%), adrenalina, massagem cardíaca e desfibrilação elétrica. Trinta minutos depois, induziu-se nova fibrilação e o encéfalo foi imediatamente retirado e colocado em formaldeído a 10% durante um mês. Em 5 animais controle, foi induzida hipertensão arterial sem fibrilação. Os cérebros foram estudados, através de microscopia por fluorescência.*

*Os resultados mostraram que, houve lesão da barreira sanguíneo-encefálica (extravasamento de azul de Evans) em oito dos nove cães submetidos à fibrilação ventricular e reanimados. Não houve extravasamento desse composto nos animais submetidos apenas à hipertensão arterial.*

*(Arai T , Yokota T – The effect of cardiac resuscitation on the blood-brain barrier (BBB) function studied by fluorescence microscopy. Acta Neurol Scandin 60 Suppl 72: 354 - 355, 1979). (Cremonesi E)*