

“REVISÃO”

ANESTESIA E FUNÇÃO HEPÁTICA

DR. ZAIRO E. G. VIEIRA, E.A. (*)

O fígado, maior órgão secretor e excretor do corpo tem tantas funções e de tal variedade que a anestesia, em certas condições inevitavelmente irá afetar algumas delas. As funções básicas do fígado incluem o metabolismo da maioria dos produtos orgânicos endógenos e exógenos, a secreção e excreção de bile, o armazenamento e filtração do sangue e o papel que desempenha como parte do sistema hematopoiético. Estas funções podem ser avaliadas por testes que dependem basicamente da excreção biliar ou de mecanismos intracelulares.

Os testes de função hepática revelam que quase todos os anestésicos tem algum efeito sobre o fígado e que os agentes mais potentes exercem um efeito mais profundo. O anestésico pode causar uma alteração inicial, que pode ou não progredir para necrose hepática maciça.

O mecanismo da lesão hepática, pode ser um efeito direto sobre a célula hepática (hepatotoxinas verdadeiras) ou um efeito indireto (hipersensibilidade), produzindo necrose e degeneração gorda (lesão hepatocelular) ou colestase.

Numerosos fatores, além do anestésico ou da técnica, podem provocar lesão hepática pós-operatória: repetição de anestésicos, profundidade e duração da anestesia, condições nutricionais, hipóxia, hipotensão, hipercapnia, local da cirurgia, transfusões de sangue e derivados, hepatite a virus pré-existente, alterações metabólicas e uso concomitante de vários medicamentos.

Para o anestesiológico o efeito do fígado sobre a anestesia tem igual ou maior importância do que o efeito da anestesia sobre o fígado. A doença hepática com distúrbio de função altera os efeitos dos hipno-analgésicos, barbituratos, relaxantes musculares e anestésicos locais.

A escolha de anestesia para o doente hepático deve considerar todos os fatores citados. Anestesia condutiva, sem hipotensão arterial e anestésicos gasosos parecem afetar menos o fígado do que anestésicos voláteis e compostos halogenados

(*) Professor titular (Anestesiologia) do Departamento de Medicina Complementar, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

AP 2089

Fármacos que sofrem biotransformação no fígado devem ser usados com grande cuidado. Todavia, mais importante do que a escolha do anestésico é o conhecimento, a perícia e a experiência do anestesiológico na administração da anestesia, bem como no preparo pré-operatório e no tratamento pós-operatório.

FUNÇÃO HEPÁTICA E SUA AVALIAÇÃO

Discutir o papel do fígado na produção de bile e no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lipídios ultrapassa os objetivos desta revisão. Todavia permitam lembrar que a glicose-6-fosfatase só existe no fígado, sendo essencial para transformar glicogênio em glicose, rapidamente liberada no sangue e que o "shunt" da pentose, processo alternativo do metabolismo dos hidratos de carbono, é muito ativo no fígado.

Outras funções importantes e quase exclusivas do fígado, relacionadas com o metabolismo de substratos básicos são:

1 — *Metabolismo de esteróides*: na doença hepática crônica há redução da produção e circulação de hormônios estrogênicos. Este "efeito estrogênico" não é específico do fígado, porém o generoso suprimento sanguíneo, o grande tamanho deste órgão e as enzimas que produz, aumentam sua importância no metabolismo dos hormônios esteróides.

2 — *Armazenamento e metabolismo de substratos para vitaminas*: o fígado é o principal local de armazenamento das vitaminas A, D (D₂ e D₃) e K₁. Ademais, pode produzir vitamina A ou convertê-la em aldeído (desidrogenases) e uma parte do metabolismo do complexo B.

O fígado não armazena vitamina K, no entanto, esta vitamina é essencial para a produção hepática de certos fatores da coagulação: fator II (protrombina), VII (conversão e aceleração protrombina) e X (Stuart). Quando há lesão hepática, mesmo que exista vitamina K, estes fatores não são sintetizados, assim como o fator V (acelerador globulina) que independe dessa vitamina.

O *tempo de protrombina* procura distinguir duas possibilidades: se após a adição de vitamina K o "tempo" melhora não há dano celular (icterícia obstrutiva); se o "tempo" não altera há dano celular (hepatite).

A disfunção hepática também causa outras alterações na coagulação, como fibrinolise, anti-trombinas, trombocitopenia, etc. Fatores da coagulação fibrinogênio e trombinas podem ser dosados diretamente do plasma.

3 — *Biotransformação*: as diversas enzimas produzidas no fígado são responsáveis por modificações estruturais,

detoxicação e síntese de inúmeros compostos endógenos e exógenos.

A função mais importante, sob este aspecto está ligada ao sistema hematopoiético e relacionada com a produção e excreção diária de 1 litro de bile, contendo sais essenciais para absorção de gorduras e, particularmente vitamina K. Além disso a degradação da hemoglobina resulta em bilirubina e a transformação do colesterol termina em ácidos biliares excretados em conjunto com compostos conjugados que provêm da tiroxina e outros hormônios. Isto explica porque os corticoesteróides, tipo hidrocortisona, podem diminuir a bilirrubina plasmática.

O produto da degradação da porção "heme" da hemoglobina é a bilirubina livre, insolúvel na água, que reage muito lentamente com o reagente de Ehrlich, exceto na presença de álcool (reação indireta) e por isso chamada de bilirubina indireta. Uma enzima hepática (glicoronil transferase) conjugua a bilirubina indireta com 2 moléculas de ácido glicurônico, produzindo uma substância solúvel na água, que reage pronta e diretamente com o reagente de Ehrlich, e por isso chamada bilirubina direta. A bilirubina direta não é solúvel em gorduras e pode aparecer na urina, enquanto a indireta é altamente solúvel nas gorduras e geralmente não aparece na urina.

O lento desenvolvimento da produção de glicoronil-transferase, após o nascimento, é responsável pela icterícia "fisiológica" do neonato, bem como pela alta toxicidade de certas substâncias, como o cloranfenicol, nos recém-natos. A relação entre bilirrubina direta e indireta supostamente distinguiria causas hemolíticas e causas hepáticas de icterícia, porém é tão variável que perde a sua utilidade como teste isolado de função hepática.

O produto final do catabolismo da bilirrubina aparece na urina como urobilinogênio, que desaparece ou diminui na obstrução biliar, enquanto pode aumentar excessivamente na hemólise ou na disfunção hepática.

Outra consequência do papel do fígado no metabolismo do "heme" hemoglobínico é o armazenamento do ferro; conseqüentemente poderá haver elevação do ferro plasmático na disfunção hepática, hepatite infecciosa aguda, por exemplo.

A fosfatase alcalina é uma enzima cuja taxa plasmática depende de processos excretórios hepáticos. Está geralmente elevada quando há obstrução intra-hepática (fase inicial de hepatite) ou obstrução do sistema biliar extra-hepático. A fosfatase alcalina deve ser interpretada em conjunto com a bilirrubina, para distinguir entre obstrução extra-hepática e hepatite infecciosa aguda.

O teste da bromosulfaleína também explora a função excretora do fígado. Depende da combinação de um corante com a albumina sérica, que se transfere para a célula hepática, é conjugada e excretada com a bile. A retenção normal não deve ultrapassar 5% da dose administrada. O teste tem valor duvidoso porque pode alterar-se por dificuldades técnicas, exercício, hipoxia e outros fatores extra-hepáticos.

4 — *Proteínas*: o valor diagnóstico e prognóstico da eletroforese de proteínas plasmáticas ainda é controverso, apesar dos seus defensores. Na cirrose a albumina baixa parece ser mal prognóstico, na hepatite infecciosa a gama globulina alta se correlaciona com mau prognóstico, na fase inicial da hepatite outras frações globulínicas estão alteradas. Ademais, a albumina e globulina séricas podem ser medidas diretamente por testes convencionais.

O teste de floculação cefalina-colesterol é uma avaliação indireta da relação entre proteínas. Torna-se, positivo quando a albumina está baixa ou alterada na sua composição ou inibida pela elevação da gama globulina. Não é teste específico de função hepática, apesar de estar sempre positivo na hepatite tóxica ou virótica. Outros testes baseados em floculação também não são específicos.

5 — *Colesterol*: A taxa plasmática de colesterol reflete o metabolismo e excreção dessa substância pelo fígado. Porém o seu valor está aumentado na cirrose, icterícia, obstrutiva, nefrose, diabetes descompensado e diminuído na lesão parenquimatosa hepática. Tem pouco valor na avaliação específica da função hepática.

6 — *Enzimas*: recentemente voltou-se atenção para enzimas que apareciam com taxas plasmáticas elevadas sempre que havia perda de energia celular e modificações da permeabilidade da membrana das células que as produzem. A elevação é pois fortuita e não reflete diretamente a capacidade funcional de qualquer órgão.

Entre estas enzimas alinham-se duas transaminases: glutâmica oxalacética (TGO) e glutâmica pirúvica (TGP). Apesar das inferências que a TGO era específica de lesão miocárdica e que a TGP era específica de lesão hepática, sabe-se hoje que ambas podem estar elevadas nas lesões miocárdicas, hepáticas e de outros órgãos. Se os dados clínicos indicam que o fígado é a sede da lesão, as taxas de transaminases tem valor complementar para diagnóstico e prognóstico. A elevação de ambas não mede especificamente a lesão hepática, elas meramente confirmam que há um processo em evolução ativa. Ambas podem estar normais se o processo não estiver em fase ativa inflamatória.

Outra enzima, a desidrogenase láctica (DHL), está na mesma situação quanto à sua significação clínica. A taxa de DHL se relaciona com a queda de energia do piruvato, quando reduzido à lactato. Atualmente a DHL é correlacionada mais com lesão miocárdica do que com lesão hepática.

Muitas outras enzimas e isoenzimas tem sido estudadas na vigência de alterações hepáticas, porém a maioria tem mostrado pouca especificidade.

A colinesterase plasmática é um dos poucos exemplos de enzima funcional produzida exclusivamente pelo fígado e cujas alterações refletem a capacidade funcional total do órgão. A taxa de colinesterase plasmática tem grande valor prognóstico na hepatite a virus e na cirrose, bem como distingue causas benignas e malignas de icterícia. Pode estar reduzida na gravides, no envenenamento por compostos orgânicos fosforados e em certos tipos de carcinoma. Anormalidades genéticas desta enzima, bem como das pseudo-colinesterases, tem grande interesse para anestesiólogistas.

7 — *Em resumo:* a função hepática pode ser avaliada por testes que dependem da excreção hepática, como bilirubina, urobilinogênio, fosfatase alcalina, ferro sérico, colesterol, bromosulfataleína ou que independem da mesma, como proteínas, floculação, protrombina e enzimas. Qualquer teste, isoladamente, não é adequado para mostrar o perfil funcional do fígado. Há necessidade de correlacionar um conjunto de testes e dados clínicos objetivos interpretados com raciocínio clínico acurado para avaliar alterações funcionais hepáticas e prognosticar sua evolução.

PERFUSÃO DO FIGADO

A perfusão do fígado normal depende muito mais da rede vascular eferente ou "externa" do que de fatores intra-hepáticos. A perfusão interna, funcional depende de fatores intrínsecos que regulam a distribuição intra-hepática do sangue. A extrema ramificação da veia porta desaguando na rede de sinusoides, que formam por sua vez um labirinto de capilares interligados e revestidos por membranas contínuas, perfaz um complexo mecanismo de controle para distribuir o fluxo sanguíneo. Por outro lado, a sucessão de esfínteres pré e pós-sinusoides, constrições arteriolas e venulares e saliências das grandes células de Kupffer adicionam outros elementos de controle de tal modo que a perfusão de cada milímetro de parênquima hepática é controlada por mecanismos específicos localizados em posições estratégicas. Não é surpresa,

portanto, que a medida do fluxo hepático total, não indica, necessariamente, o verdadeiro estado circulatório do fígado.

O débito sanguíneo total do fígado varia em 1,5 e 1,8 litros por minuto. A anestesia, em geral, pode contribuir para diminuí-lo. O consumo normal de oxigênio alcança $1/4$ do consumo corporal total, em repouso, ou seja cerca de 50 ml/m².

O suprimento sanguíneo do fígado provém da artéria hepática e da veia porta. A artéria hepática tem um diâmetro de 3 mm e contribui com 20% do débito total. O fluxo de sangue arterial é de 17 ml/segundo e chega ao fígado com pressão de 100 torr, saturação de oxigênio de 95% e PaO₂ de 90 torr. A veia porta tem um diâmetro de 75 a 100 mm e contribui com 80% do débito total. O fluxo de sangue portal é de 9 ml/segundo e chega ao fígado com pressão de 8 a 10 torr a saturação de oxigênio de 60 a 75% e PaO₂ de 40 a 82 torr. Nos sinusoides hepáticos há admistão através conexões artério-venosas resultando uma pressão de 5 a 6 torr com saturação de oxigênio de 69 a 81% e PO₂ de 45 a 48 torr.

Em resumo: o fluxo de sangue arterial, com maior pressão, empurra intermitentemente o fluxo de sangue portal, relativamente estagnado, através o labirinto de sinusoides.

As causas extra-hepáticas de distúrbio da circulação hepática variam desde a mudança de posição (horizontal para vertical) até a hipoxia ou alterações hemodinâmicas sistêmicas. As causas intra-hepáticas podem variar desde simples inflamações (hepatite) até hipertensão portal, por obstrução pré, intra ou pós-hepática.

MECANISMO DA LESÃO HEPÁTICA APÓS ANESTESIA

A célula hepática pode estar lesada, após anestesia, por três mecanismos: efeito hepatotóxico direto do anestésico, reação de hipersensibilidade desencadeada pelo anestésico e causas indiretamente relacionadas com a cirurgia e anestesia.

Efeito Hepatotóxicos qualquer substância, inclusive anestésicos, só é considerada hepatotóxica quando se enquadra nos 5 itens da classificação de Klatskin:

1 - A lesão hepática aparece invariavelmente após administração, se a dose for suficiente.

2 - A gravidade da lesão é diretamente relacionada com a dose.

3 - Quase todos os animais experimentais mostram lesões idênticas.

4 - O aspecto histológico é característico e específico.

5 - Há um período de latência entre administração e lesão, que é quase sempre breve.

As hepatotoxinas comportam-se como venenos protoplasmáticos em geral; tetracloreto de carbono e fósforo são exemplos clássicos. Farmacologistas classificam o clorofórmio, dentre os anestésicos como hepatotoxina devido à sua semelhança química com o tetracloreto de carbono (halogênios) e a ocorrência de necrose hepática maciça fatal após sua administração. Nem todos os anesthesiologistas concordam com esta classificação aparecendo ocasionalmente na literatura anesthesiológica longos estudos e revisões tentando reabilitar o clorofórmio.

Há três hipóteses para explicar o mecanismo de ação das hepatotoxinas.

Interferência direta nos sistemas enzimáticos, essências para a produção de energia ou para a síntese de proteínas. A anoxia, entretanto, produz alterações celulares similares.

Deficiência de aminoácidos essenciais provocada pela hepatotoxina. Especificamente, a deficiência de cistina interferiria com os sistemas enzimáticos de oxidação-redução, que dependem do suprimento adequado de grupos sulfídricos. No entanto, uma dieta pobre em aminoácidos que contém enxofre pode produzir alterações similares.

Redução ou obstrução do fluxo sanguíneo hepático. A seqüência de eventos seria a seguinte: a hepatotoxina provocaria vasoconstrição e obstrução dos sinusoides, com conseqüente isquemia, e ao mesmo tempo estimularia o sistema simpático, liberando catecolaminas, que por sua vez produziriam mais isquemia (por vasoconstrição esplâncnica). Além disso, o aumento de catecolaminas aumentaria o nível plasmático de ácidos graxos livres que iriam se acumular no fígado provocando degeneração gorda. A inconsistência desta hipótese reside no fato que a degeneração gorda aparece mesmo em animais adrenalectomizados ou com bloqueio adrenérgico completo.

Pode-se concluir que nenhuma das hipóteses explica satisfatoriamente o mecanismo da hepatite tóxica, sendo improvável que todas as hepatotoxinas ataquem o fígado da mesma maneira. Ademais, há inúmeros outros fatores, como estado nutricional, alcoolismo, infecção, etc. que podem modificar o efeito das hepatotoxinas e que são importantes na patogênese da hepatite tóxica. O fato incontestável é que uma vez iniciada a lesão hepática, qualquer que seja a toxina ou o mecanismo, os eventos bioquímicos que se seguem são sempre iguais.

Reação de hipersensibilidade As 5 regras que a caracterizam, segundo Klatskin, são:

1 - A lesão hepática não aparece com regularidade e consistência; apenas pequena porcentagem de indivíduos que recebem a droga são afetados.

2 - Não há correlação entre dose administrada e lesão hepática, quer quanto à extensão, quer quanto a gravidade.

3 - O aspecto histológico é variável, sem especificidade característica.

4 - O período de latência entre administração e lesão é extremamente variável.

5 - Há manifestações clínicas concomitantes de hipersensibilidade, como febre, urticária, artralgia, eosinofilia, etc.

Dois tipos de lesões podem ser produzidas por reação de hipersensibilidade.

a - A hepatite colestática, em que os sinais clínicos e laboratoriais caracterizam uma estase biliar intra-canalicular, particularmente na zona centralobular. O exemplo típico desta lesão é aquela provocada pela clorpromazina após exposição ou contato prolongado.

b - A lesão hepatocelular provocada por drogas (hepatite induzida ou iatrogênica), que se baseia no fato de certos compostos químicos serem capazes de agir como antígenos, induzir hipersensibilidade e provocar alterações tissulares semelhantes àsquelas produzidas pela anafilaxia experimental. Por exemplo: no animal sensibilizado a reação antígeno-anticorpo produz extensa necrose hepática; há zonas de infarto com obstrução dos sinusóides por complexos imunológicos, também chamados "trombos" antígeno-anticorpo. Apesar das inúmeras evidências há aspectos inconsistentes na teoria da hipersensibilidade: raramente consegue-se demonstrar a relação entre anticorpos circulantes e hipersensibilidade cutânea; o intervalo entre administração e manifestações clínicas pode ser horas ou meses; a sintomatologia é muito variável e inconstante. O conceito de auto-imunização na patogênese da lesão hepática postula um processo que causa lesão hepatocelular persistente, porém iniciado por outros fatores, um vírus por exemplo, ou até um processo primário iniciado e perpetuado por mecanismos puramente imunológicos.

Causas indiretamente relacionadas com a cirurgia e anestesia serão apresentadas em detalhe no decorrer da discussão.

Conclue-se que os anestésicos podem produzir lesão hepática agindo diretamente sobre a célula (hepatotóxina verdadeira) ou indiretamente (hipersensibilidade), produzindo necrose e degeneração gorda (lesão hepatocelular) ou obstruindo os canálculos biliares (colestase). Na realidade a maioria dos anestésicos não se enquadram nessas categorias, apesar de poderem contribuir eventualmente para lesar o

fígado, em associação com outros fatores indiretamente relacionados com a anestesia. Na maioria dos casos, estes "outros fatores" são muito mais importantes na etiologia da disfunção hepática pós-operatória do que o anestésico empregado.

FATORES INDIRETAMENTE RELACIONADOS COM A CIRURGIA E ANESTESIA

1 — Provavelmente o mais importante destes fatores é a hipoxia. A célula hepática exposta à ambientes deficientes em oxigênio rapidamente entra em degeneração; não importa se a deficiência decorre de ventilação pulmonar inadequada, de redução da quantidade de oxigênio que chega ao fígado, provocada por alterações hemodinâmicas, ou de um consumo total de oxigênio acima do suprimento normal, como no hipertireoidismo. A quantidade de oxigênio num determinado volume (anemia) não é tão importante, porém a tensão de oxigênio no sangue é crucial. A função essencial do sistema circulatório hepático é prover oxigênio em tensão suficientemente alta para prevenir a lesão celular; como a tensão do sangue da veia porta é reduzida cabe à artéria hepática suprir o oxigênio suplementar necessário ao funcionamento celular adequado.

2 — Obviamente a pressão arterial adequada é essencial para prevenir lesão hepática. A hipotensão por qualquer causa, leva irremediavelmente à lesão hepática de maior ou menor gravidade. A pressão arterial mínima para manter oxigenação adequada das células hepáticas varia de acordo com as condições de cada indivíduo. Em geral, os anestésicos tendem a reduzir o fluxo hepático através diversos e variados mecanismos.

3 — O efeito da hipercapnia está intimamente relacionado com hipoxia e hipotensão. O excesso de CO_2 libera catecolaminas, que provocam vasoconstrição esplâncnica, aumentam a resistência vascular esplâncnica, reduzem o fluxo sanguíneo hepático e expõe a célula hepática à baixas tensões de oxigênio.

4 — Nos últimos anos a nutrição tem assumido papel relevante como fator predisponente da lesão hepática. A inanição, a depleção protéica e o alto consumo de gorduras parecem aumentar a susceptibilidade da célula hepática às toxinas (clorofórmio), enquanto dietas ricas em proteínas e hidratos de carbono parecem ter ação protetora. Estas dietas alterariam o conteúdo gorduroso ou os depósitos de proteínas no fígado. A experiência clínica sugere que os fatores dietéticos são importantes nos pacientes submetidos à anestesia.

5 — A transfusão de sangue pode contribuir para lesar o fígado se for acompanhada de reação transfusional seguida de icterícia (hemólise) ou choque (necrose hepática). A hepatite a vírus (hepatite infecciosa, hepatite epidêmica ou hepatite por soro homólogo) é uma causa real e não muito rara de icterícia pós-operatória e necrose hepática; podendo ser transmitida pelo sangue transfundido, pelo plasma transfundido ou pela agulha e seringa de injeções parenterais. Além disso, a cirurgia pode ser realizada durante o período de incubação de uma hepatite já adquirida ou em pacientes com hepatite anictérica (período pré-clínico ou sub-clínico). É muito difícil distinguir o aspecto histológico da necrose produzida pela hepatite a vírus daquela produzida pela hepatite tóxica. Enfoque-se, finalmente, que a incidência pós-operatória de hepatite a vírus vem aumentando nos últimos anos.

6 — *Doenças: processos infecciosos*, particularmente acompanhados de septicemia e febre alta podem produzir disfunção hepática. Provavelmente a hiperpirexia aumenta de tal forma o consumo de O_2 que o seu suprimento fica insuficiente para a demanda da célula hepática. Há inúmeras outras doenças e alterações metabólicas associadas com disfunção ou lesão hepática: *queimaduras extensas, pancreatite, eclampsia, hiperemesis gravídica*, etc. Finalmente na *doença hepática*, obviamente, existem células lesadas "a priori". Mesmo que a doença esteja compensada, em fase de acalmia ou em fase de regressão no momento da cirurgia, qualquer dos fatores citados ou a serem citados poderão reativar ou desencadear novo processo degenerativo. O fígado tem grande poder de regeneração e enorme reserva funcional, de modo que o insulto anestésico-cirúrgico pode ou não desencadear a descompensação. A doença hepática, e particularmente a doença hepática crônica, é um processo dinâmico e a resposta a um stress adicional depende do grau de atividade da doença e da reserva funcional disponível.

7 — Finalmente, há uma lista enorme de *agentes terapêuticos* empregados durante o tratamento do doente cirúrgico que podem contribuir significativamente para o aparecimento da lesão hepática pós-operatória (hepatite iatrogênica): antibióticos, esteroides, fenotiazinas, sedativos inibidores da MAO, hormônios, etc. Uns podem produzir colestase, outros podem produzir necrose com reação inflamatória e alguns estão associados com lesões que não se enquadram nessas categorias. As *aminas pressoras* devem ser mencionadas separadamente por fazerem parte do esquema terapêutico rotineiro do anestesiologista. Quando aminas simpatomiméticas passaram a ser usadas no tratamento do choque, a incidência de necrose hepática aumentou extraordina-

riamente. No cão qualquer amina pressora produz necrose hepática difusa e, em grandes doses, as lesões tornam-se mais graves e mais extensas. Sugere-se que a vasoconstrição esplâncnica contribui para a instalação da lesão hepática.

EFEITO DA ANESTESIA SOBRE O FIGADO

A anestesia produz, de certa forma, um envenenamento protoplasmático, reversível é bem verdade, mas que afeta uma ou mais funções hepáticas. Ocasionalmente o efeito sobre o fígado é suficientemente grave para provocar alterações histológicas e morfológicas profundas. Enfatize-se que há grande diferença entre o efeito da anestesia no fígado normal e no fígado doente, portanto o impacto da anestesia sobre a função hepática normal não pode ser transportado para um paciente com disfunção hepática prévia, ainda que clinicamente assintomática.

ANESTÉSICOS

Quase todos os anestésicos afetam o fígado de uma maneira ou de outra e quanto mais potente o anestésico mais intenso o efeito sobre a função hepática.

O *clorofórmio* é sem dúvida o anestésico mais perigoso e capaz de produzir hepatite tóxica fatal. Sendo um hidrocarboneto halogenado, parente próximo do tetracloreto de carbono, os farmacologistas consideram-no como verdadeira hepatotoxina, apesar da oposição verbal de uma minoria ativa de anesthesiologistas. Estes acreditam que a má reputação do clorofórmio decorre de estudos antigos que não são inteiramente válidos e que o clorofórmio empregado com técnicas modernas causa o mesmo grau de disfunção hepática que os outros anestésicos. Vale lembrar que mesmo em estudos recentes alguns casos fatais de hepatite tóxica foram relatados.

A administração de clorofórmio é acompanhada, a curto prazo, de acentuada hiperglicemia, redução do glicogênio hepático, aumento do nitrogênio urinário (desdobramento das proteínas), redução da quantidade de bile e sais biliares excretados, e supressão da síntese de protrombina (tendência à hemorragia). Algum tempo após a administração pode ocorrer uma síndrome de "envenenamento pelo clorofórmio", caracterizada por letargia, sonolência, febre, náuseas, vômitos copiosos, icterícia, coma e morte entre o 3.^o e 10.^o dia. Testes laboratoriais revelam claramente a existência de lesão hepática, além de leucocitose, hipoglicemia e uremia, pouco antes da morte. Dados de necrópsia: necrose hepatocelular centrolobular com destruição parcial ou total dos lóbulos; pequena

camada de células intatas ao redor das ramificações da veia porta com intensa infiltração de gorduras (degeneração gorda).

Este efeito adverso do clorofórmio levou ao seu abandono como anestésico.

O *éter dietílico* também tem um efeito acentuado sobre a função hepática, caracterizado por hiperglicemia e redução do glicogênio (atividade simpato-adrenal) evidenciando aumento da glicogenólise e possível interferência na fosforilação da glicose. Testes de função hepática mostram alterações que variam de leves a moderadas. Não é considerado hepatotóxica e os raros casos de necrose hepática maciça pós-éter tem sido imputados a outras causas.

O *tricloroetileno* pode produzir alterações leves e temporárias da função hepática. A glicemia geralmente não varia ou eleva-se ligeiramente; outros testes voltam ao normal antes do 5.º dia pós-operatório. No entanto, há casos relatados de necrose hepática após tricloroetileno e como se trata de um hidrocarboneto clorinado que sofre intensa biotransformação há uma aura de suspeita contra este anestésico.

Inúmeros estudos concordam que o *óxido nítrico* tem efeito mínimo sobre o fígado. No entanto, se houver concomitância de hipoxia ou anoxia, a sua administração pode resultar em disfunção hepática. Aliás o mesmo é verdade com qualquer anestésico, inclusive anestésicos locais.

Poucos anos após a introdução do *halotano* na prática, alguns casos de hepatite pós-operatória fatal colocaram-no como suspeito de produzir necrose hepática semelhante ao clorofórmio. Como se trata de um hidrocarboneto halogenado, as suspeitas tomaram corpo estabelecendo-se uma controvérsia ainda não resolvida.

No homem, o halotano interfere definitivamente no metabolismo dos hidratos de carbono produzindo glicogenólise e conseqüente hiperglicemia, com redução do glicogênio hepático, como outros anestésicos. Estudos empregando vários conjuntos de testes e comparando halotano com outros anestésicos concluíram que as alterações produzidas pelo halotano não vão além daquelas produzidas pelo éter ou pelo ciclopropano. Apesar disso, vários casos continuam sendo publicados apontando-o como suspeito principal da lesão hepática pós-operatória, evoluindo para necrose fatal, com um aspecto histológico parecido com a lesão do clorofórmio.

Inúmeros estudos, incluindo o da Academia Americana de Ciências com 600.000 casos, não conseguiram provar que o halotano seja uma hepatotóxica, nem que há uma relação direta causa-efeito entre halotano e hepatite. Ficou no entanto, claro que a lesão hepática pós-halotano aparece, com maior

regularidade, após administrações repetidas ou quando outros fatores predisponentes estão presentes. Levantou-se então a hipótese, ainda prevalente, que a lesão hepática pós-halotano representaria um tipo de reação hiperalérgica, na qual o halotano funciona como hapténo. Sintomas que precedem ou acompanham a síndrome pós-halotano, tais como febre, eosinofilia, urticária, etc., além de icterícia, serviram para reforçar a hipótese de reação por hipersensibilidade. Note-se, todavia, que hoje já se admite a possibilidade de lesão hepática anictérica após uma primeira administração de halotano com o desencadeamento de hepatite grave nas administrações posteriores.

Em 1973 pode-se resumir a questão halotano e lesão hepática da seguinte maneira:

1 — O halotano pode, em circunstâncias especiais, produzir "hepatite". Não há critério diagnóstico definido para lesão, nem critério prognóstico para sua evolução. A incidência é extremamente baixa em adultos, parecendo inexistir em crianças. A existência de lesão nem sempre pode ser detectada clinicamente (anictérica).

2 — Muitos fatores durante a anestesia e tratamento cirúrgico podem causar "hepatite", além do anestésico.

3 — O halotano definitivamente não é uma hepatotoxina. Pode causar "hepatite" por um mecanismo autoimune ou de hipersensibilidade. Não se conhecem metabólitos hepatotóxicos do halotano.

4 — Deve-se evitar o uso de halotano, quando houver febre, icterícia (ainda que sub-clínica) ou testes anormais após uma administração anterior do anestésico. Mesmo na ausência de sintomas clínicos é desaconselhável repetir a administração de halotano em intervalos curtos.

5 — A morbidade e a mortalidade da "hepatite" pós-halotano é extremamente baixa, variando de 1:5.000 até 1:20.000.

O *metoxifluorano* apesar de ser um éter halogenado não tem sido acusado, até hoje de causar lesão hepática grave fatal. Causa acentuado aumento inicial da glicemia, como o éter, e depressão moderada e temporária dos testes de função. Entretanto, na presença de hipoxia ou hipercapnia pode produzir necrose hepática maciça, como todos os anestésicos.

O *etranol*, outro éter halogenado de recente introdução, repete as características acima descritas para o metoxifluorano.

O *tiopental* pode provocar um leve aumento da glicemia, que não é constante. Alterações dos testes de função são variáveis e definitivamente na dependência da dose. O

efeito de outros barbituratos e anestésicos venosos recentemente introduzidos diferem quantitativamente, porém não diferem qualitativamente do efeito do tiopental.

Os *anestésicos locais*, tanto tipo-éter como tipo-amida, praticamente não tem efeito sobre o fígado. No entanto, podem produzir lesão hepática em consequência de reações sistêmicas ou hipotensão arterial.

FATORES RELACIONADOS COM A ANESTESIA

Há certos aspectos relacionados com a anestesia além do anestésico "per se", que podem desempenhar papel importante na gênese de problemas hepáticos pós-operatórios.

A *exposição repetida* a uma série de medicamentos; isolados ou em conjunto (poli-farmácia), pode induzir uma reação de hipersensibilidade. Exemplo: fenotiazinas, clorpromazina em particular, halotano.

A *profundidade da anestesia* (concentração ou dose) pode ser um fator de lesão hepática; quanto maior a dose do veneno protoplasmático maior será o efeito sobre a célula. Exemplos: tiopental, éter profundo, anestésicos locais.

Duração da exposição: animais expostos à mesma concentração do anestésico mostram maior disfunção hepática a medida que aumenta o tempo de exposição.

Local da cirurgia: a cirurgia de abdome superior, especialmente a cirurgia biliar, tem maior impacto sobre a função hepática.

A *hipotensão induzida* por ganglioplégicos ou bloqueios regionais altera o fluxo arterial hepático, que é crítico para sobrevivência celular, dado seu alto consumo de O_2 .

A hipotensão reduz em 33% o fluxo hepático, aumentando a diferença de oxigênio entre a artéria braquial e a veia hepática; se o fluxo esplâncnico diminuir concomitantemente, há grande perigo de lesão hipóxica e descompensação hepática.

A *hipotermia corporal* deprime acentuadamente a função hepática, como as demais funções orgânicas, com recuperação progressiva durante o reaquecimento. Quando muito acentuada ($25^{\circ}C$) e prolongada, a hipotermia pode produzir lesão hipóxica.

A *circulação extra-corpórea* provoca uma série de alterações metabólicas e orgânicas, incluindo a função hepática que é extremamente sensível à hipoxia. Alguns pacientes após circulação extracorpórea mostram elevação da TGO e aumento da retenção de bromosulfotaleína.

Conclusões Cada um dos fatores citados pode produzir lesão hepática grave, isoladamente. Geralmente não

o fazem. Com muito maior freqüência a combinação de vários fatores é que desencadeia lesão hepática e descompensação após a anestesia e a cirurgia. O fígado normal, em repouso, é capaz de proteger-se contra um ou mais insultos fisiológicos, porém o fígado em situações de "stress" pode ficar incapacitado para reagir contra uma combinação de insultos.

EFEITO DO FIGADO SOBRE A ANESTESIA

A maioria dos agentes utilizados em anestesia sofrem biotransformação no fígado ou através enzimas produzidas pelo fígado. Assim sendo, o efeito do fígado sobre a anestesia deve preocupar os anestesiológicos. Quando os processos metabólicos hepáticos estão alterados, seja por doença hepática ou mal formação congênitas, o efeito desses agentes também se altera e a anestesia sofre modificações significativas.

Os *hipno-analgésicos, hipnóticos e sedativos*, em geral, sofrem degradação no fígado, o que implica em prolongamento quantitativo e qualitativo de seus efeitos na presença de disfunção hepática.

A maioria dos barbituratos, inclusive os ultracurtos, também sofrem biotransformação no fígado.

Os *relaxantes musculares* — particularmente a *d-tubocurarina*, são degradados primariamente pelo fígado. Aparentemente doentes hepáticos seriam mais sensíveis à *d-tubocurarina*, no entanto na prática clínica ocorre o contrário. É que o fígado doente também reduz a síntese de colinesterase plasmática e há maior acúmulo de acetilcolina ativa na junção neuro-muscular. Como regra geral — a doença hepática grave aumenta a sensibilidade do paciente a todos os tipos de relaxantes musculares, provavelmente porque há concomitância de mal estado físico, hipoproteïnemia e distúrbios hídrico-eletrolíticos.

A pseudo-colinesterase produzida pelo fígado é um fator importante na duração do efeito da *succinilcolina*. Taxas reduzidas de pseudo-colinesterase ocorrem não só na doença hepática adquirida, como em certas condições genéticas familiares. Ademais, há pseudo-colinesterases atípicas, também de fundo genético, que são responsáveis pela apnéia prolongada pós-succinilcolina.

Os *anestésicos locais* tipo-éter ou tipo-amida são biotransformados pelo fígado mediante hidrólise e total ou parcial. A procaína, por exemplo, é desdobrada por uma esterase muito semelhante à pseudo-colinesterase.

A doença hepática pode ensejar o aparecimento de toxides sistêmica dos anestésicos locais mesmo nas doses clínicas habituais.

ESCOLHA DA ANESTESIA NA DOENÇA HEPÁTICA

Muito tem sido dito e escrito sobre este assunto: de modo geral os livros indicam os anestésicos locais e os anestésicos gasosos; recomendam muito cuidado com os anestésicos venosos; e evitam os anestésicos voláteis, particularmente halogenados. São conselhos sábios, porém nota-se a tendência a enfatizar demasiadamente a escolha do anestésico, em detrimento de outros aspectos mais importantes da administração da anestesia. Muitos estudos comparativos entre éter, ciclopropano, barbituratos e certos halogenados, em pacientes cirróticos ou com doença hepática grave, realizados por anestesiológicos competentes e experientes, não mostraram grandes diferenças nos resultados dos testes de função hepática.

Não quero dizer que a escolha do anestésico ou da técnica não seja importante, porém desejo enfatizar que a habilidade com que a anestesia é administrada é muito mais importante para se obter sucesso no doente hepático do que o anestésico propriamente dito. Hipotensão, hipercapnia e especialmente hipóxia são decisivos para destruir a reserva parênquimatosa funcional que ainda resta. São estes casos que exigem meticulosa atenção para os detalhes mais ínfimos do preparo pré-operatório, da administração da anestesia e dos cuidados pós-operatórios. Reposição volêmica e hemática, restauração das taxas normais de albumina, dieta hiper-calórica e hiperprotéica, suplemento de vitaminas, em particular vitamina K, no pré-operatório. Durante anestesia, cuidados especiais com a ventilação pulmonar, com a reposição volêmica quantitativa e qualitativa e com as condições hemodinâmicas sistêmicas. No pós-operatório, verificar continuamente a oxigenação eficiente dos pulmões, corrigir imediatamente distúrbios hídricos e eletrolíticos e assegurar suprimento calórico adequado.

BIBLIOGRAFIA

- Allen J G A, Sayman W A — Serum hepatitis from transfusions of blood — *JAMA* 180:1079, 1962.
- Artusio J F — Pentran — *Rev Bras Anest* 15:3, 1965.
- Blondal B A, Fargelund B — Ethichlorethylene anasthesoa and hepatic function *Acta Anesth Scand* 7:147, 1963.
- Baptista A M, Azevedo N, Fernandez H A P, Portella J L — Alterações da circulação hepática e periférica no homem, na anestesia com halotano. *Rev Bras Anest* 19:439, 1969.

- Brauer R W — Liver circulation and function. *Physiol Rev* 43:115, 1963.
- Brody G L, A Sweet R B — Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 24:29, 1963.
- Brunker J P, Blumenfeld C M — Liver necrosis after halothane anesthesia: cause or coincidence? *New Eng J Med* 268:531, 1963.
- Dundee J W — Thiopentone as a factor in the production of liver dysfunction. *Brit J Anaesth* 27:14, 1955.
- Dykes M H M — Anesthesia and the liver. *Int Anesth Clinics* 8 (n.º 2), 1970.
- Galindo A — Hepatic circulation and hepatic function during anesthesia and surgery. *Canad Anaesth Soc J* 12:262, 1965.
- Hamilton W K — The limited clinical pharmacology of nitrous oxide. *Clin Pharmacol Ther* 4:663, 1963.
- Goldgraber M B, A Kirsner J B — The hypersensitive state and the liver: a critical Review. *Amer J Med Sci* 241:109, 1961.
- Gonçalves B, Santos C B, Spiegel P — Problemas relacionados com as transfusões de sangue. *Rev Bras Anest* 21:86, 1971.
- Klatskin G — Symposium on toxic hepatitis. *Gastroenterology* 38:789, 1960.
- Lindenbaum J, Leifer E — Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *New Engl J Med* 268:525, 1963.
- Little D M Jr, Wetstone H J — Anesthesia and the liver. *Anesthesiology* 25:815, 1964.
- Lofstrom J B (editor) — Biochemical effects of halothane. *Acta Anaesth Scand Supl* 49:40, 1972.
- Medrado V C, Pereira D C — Hepatotoxicidade do metoxifluorano em animais de laboratório. *Rev Bras Anest* 13:197, 1963.
- Medrado V C, Ribeiro L A — Efeitos da anestesia pelo fluotano sobre fígado de cães. *Rev Bras Anest* 14:16, 1964.
- Morris L E — Chloroform. *Clin Anesth* 1:23, 1963.
- Morris L E, Feldman S A — Influence of hypercarbia and hypotension upon liver damage following halothane anesthesia. *Anesthesia* 18:32, 1963.
- Neily H H — Physiologic changes with induced hypotension. Present status of clinical use. *Can Anaesth Soc J* 10:244, 1963.
- Rouiller C H (editor) — The liver: morphology biochemistry, physiology. Academic Press, New York, vol I, 2 e 8, 1963.
- Rouiller C H (editor) — The liver: morphology biochemistry, physiology. Academic Press, New York, vol II, cap 12, 1964.
- Savolainen V P — Splanchnic blood flow during anesthesia, em *Peripheral Circulation and Anesthesia*. *Int Anesth Clinics* 7 (n.º 2), 1969.
- Soares P M, Nicoletti R S, Oliveira M P R, Ferraz A L M — Avaliação clínica e laboratorial da anestesia com Etrano. *Rev Bras. Anest* 23:593, 1973.
- Summary of the National Halothane Study — *J A M A* 197:121, 1966.
- Sultarinen T, Galindo A, Sayolainen V P — Observations on the hepatic circulation under various Anaesthetic agents. *Acta Anesth Scand Supl* 15:108, 1964.
- Zimelewic J — Contribuição para o estudo da ação hepatotóxica dos halogenados fluorinados. *Rev Bras Anest* 14:297, 1964.