

Fígado e Anestesia

José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA¹

Braz J R C - Liver and anesthesia.

Key Word: LIVER

Considerando-se que a grande maioria dos anestésicos e drogas empregadas na Anestesiologia é metabolizada no fígado, a importância deste órgão para a especialidade se manifesta através de um relacionamento muito grande, sendo que a anestesia e os agentes anestésicos podem interferir nas funções do fígado e este pode influenciar e mesmo alterar os rumos imprimidos durante uma anestesia.

Anatomia do fígado

O fígado é o maior órgão do organismo, pesando no adulto, em média, 1.500 g e é o único órgão a receber duplo suprimento sangüíneo, sendo 70% proveniente da veia porta e 30% através da artéria hepática.

A artéria hepática (AH), que é ramo do tronco celíaco, apresenta alta saturação de oxigênio (95%) e contribui com 50% do oxigênio consumido pelo fígado, que é de 50 ml.min⁻¹.

A veia porta (VP) é formada pela confluência das veias esplênica e mesentérica superior e recebe sangue venoso do trato gastrointestinal. Apresenta baixas pressão (10 mmHg) e saturação de oxigênio (60 a 75%)¹.

Tanto a VP como a AH dividem-se em ramos para os lobos direito e esquerdo do fígado. Na estrutura do fígado, essas ramificações junto com ramos da árvore biliar são envolvidos por tecido fibroso, formando os espaços ou tratos portas. Estes, junto com as veias

centrolobulares, formam dois sistemas tubulares, perpendiculares um ao outro, que não se contactam, tendo entre si as colunas de hepatócitos.

Dos vasos existentes nos espaços portas saem ramos ou colaterais que terminam nos sinusóides hepáticos. A mistura de sangue venoso e arterial é então levada às veias centrolobulares. Estas juntam-se entre si e formam as veias supra-hepáticas (duas direitas e uma esquerda) que terminam na veia cava inferior. Existem várias comunicações venosas porto-sistêmicas potenciais (esôfago, umbigo, mediastino e pulmonar) que podem apresentar importância clínica quando a drenagem do fígado é afetada por doenças como cirrose hepática, esquistossomose etc.

Fluxo sangüíneo hepático -

Métodos para medida do fluxo sangüíneo hepático (FSH)

No homem normal, em jejum e em repouso, o FSH é igual a 1.500 ml.min⁻¹, mas pode variar de 1 a 2 L.min⁻¹.

Existem diferentes métodos para medida do FSH. Atualmente, o método ainda mais utilizado é o que se baseia na medida de depuração hepática, ou seja, no princípio de Fick. As substâncias mais utilizadas neste método são bromossulfaleína e o verde de indocianina.

Outros métodos podem ser empregados no decorso de intervenção cirúrgica abdominal, com o emprego de fluxômetros eletromagnéticos colocados simultaneamente sobre a AH e a VP. Este método é delicado e nem sempre fornece resultado preciso. O FSH também pode ser medido por método que se baseia na curva de diluição de um indicador, injetado tanto na AH como na VP. Este método é pouco empregado, por necessitar cateterismo hepático.

Atualmente, para medida do FSH, começa a ser empregada a ecografia combinada ao método do Doppler pulsátil^{2,3}.

¹ Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, UNESP

Correspondência para José Reinaldo Cerqueira Braz
Universidade Estadual Paulista
Departamento de Anestesiologia-UNESP
18610- Rubião Júnior - Botucatu - SP

Recebido em 19 de março de 1991
Aceito para publicação em 7 de maio de 1991
© 1991, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Regulação do FSH

Existe auto-regulação do FSH no âmbito da AH, mas não a nível da VP⁴, principalmente no período pós-prandial, mas não em períodos de jejum⁵. Assim, a diminuição do fluxo sanguíneo portal (FSVP) está associada a aumento do fluxo sanguíneo hepático arterial (FSAH), através da diminuição da resistência arterial hepática (provavelmente mediada pela adenosina), mantendo o suprimento de oxigênio hepático, que é importante para a função dos hepatócitos, além de manter o FSH, que é essencial para a depuração de substâncias exógenas ou endógenas, com alta extração hepática⁶. Por outro lado, o mesmo não acontece se diminuir o FSAH, porque o VP não aumenta seu fluxo compensatoriamente, ficando o fígado submetido a baixa perfusão. Acredita-se que o FSH é auto-regulado por numerosos fatores: miogênico, nervoso, metabólico e hormonal.

Dentro da auto-regulação miogênica, a redução da pressão arterial sistêmica em nível inferior a 80 mmHg faz com que desapareça a auto-regulação hepática e, além da diminuição do FSAH, ocorre redução do FSVP e consequentemente do FSH⁷. Como as cirurgias são realizadas durante período de jejum, a auto-regulação hepática pode ficar prejudicada durante o ato anestésico-cirúrgico, ficando o FSH, tanto em nível arterial quanto portal, dependente diretamente da pressão arterial sistêmica⁸.

A AH é ricamente innervada pelo sistema nervoso simpático (T₃ a T₁₁) e possui receptores alfa e beta-adrenérgicos, enquanto que na VP existem somente receptores alfa⁹.

O estímulo dos receptores alfa aumenta a resistência vascular esplâncnica (RVS) e diminui o FSAH e FSVP. Isto pode ocorrer por estimulação alfa-adrenérgica direta, seja por drogas como a noradrenalina ou por estimulação provocada por hipoxia ou hiper carbria ou, ainda, pela estimulação secundária provocada por drogas beta-bloqueadoras, como propranolol⁹. Por outro lado, diminuição da RVS e aumento do FSH ocorrem com a estimulação beta, provocada diretamente por drogas como isoprenalina e adrenalin, ou indiretamente por drogas alfa-bloqueadoras, como a fenoxibenzamina, ou ainda por efeito direto do dióxido de carbono⁹.

A hipoxemia arterial importante (PaO₂ < 30 mmHg) e a acidose aumentam a RVS e diminuem o FSH, enquanto que a hiperoxia não possui efeito direto^{10,11}. Quando o suprimento de oxigênio tecidual não supre as necessidades metabólicas dos hepatócitos, metabólitos com ação vasodilatadora (adenosina, íons hidrogênio, entre outros) se acumulam e determinam

vasodilatação no fígado¹². A hiper carbria, quando associada à acidose, aumenta o FSAH e o FSVP, através de efeito direto¹³, enquanto que a hiper carbria isolada determina aumento da atividade nervosa simpática e efeito indireto de aumento da RVS⁷. Já a hipocarbria e a alcalose determinam reduções no FSAH e FSVP¹².

A angiotensina II e principalmente a vasopressina produzem marcante aumento da RVS, principalmente ao nível da vasculatura portal, o que torna a vasopressina um dos hormônios mais efetivos para minimizar a hipertensão portal⁹.

Doenças hepáticas determinam decréscimo da sensibilidade às catecolaminas, provavelmente como resultado do aumento da concentração do glucagon que aumenta o FSVP⁹. Por isso, estes pacientes podem apresentar diminuição da resposta compensatória à hipovolemia e hemorragia.

Além das drogas vasoativas, do pH e da PaCO₂, outros fatores também podem alterar o FSH, como as drogas anestésicas, o trauma cirúrgico, a ventilação com pressão positiva intermitente e as doenças hepáticas ou gastrointestinais.

Efeitos da anestesia no FSH

Todos os anestésicos e técnicas anestésicas que diminuem o débito cardíaco podem determinar também diminuição do FSH.

Assim, deve ser considerada se a diminuição do FSH é ou não proporcional à diminuição da pressão arterial sanguínea, se há alteração da auto-regulação hepática e se o consumo de oxigênio diminui em proporção à diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico. Felizmente, parece que todas as formas de anestesia que decrescem o FSH também diminuem o consumo de oxigênio hepático, fazendo com que a ocorrência de metabolismo anóxico dificilmente ocorra em condições de integridade hepática^{14, 15}, mas com possibilidade de ocorrer em situações de alterações hepáticas⁷.

Inalatória

Em animais de experimentação

O halotano diminui o FSH¹⁶⁻²². Esta diminuição, dose dependente¹⁸, é devida principalmente à diminuição do FSVP²⁰ e pode ser observada, mesmo em baixas concentrações, em situações de hipoxia e hiper capnia associada²³. O halotano também determina abolição da auto-regulação do FSH^{17,18}. Os efeitos

do halotano sobre o FSH são maiores em situações de hipovolemia^{21, 24}.

O enflurano diminui menos o FSAH e mais o FSVP do que o halotano^{18, 19, 25-27}, mas o auto-regulação, hepática e preservada²¹.

Já o isoflurano, que apresenta efeito vasodilatador, e o halogenado que menos modifica o FSH. Quando administrada em concentração que não modifica o débito cardíaco, se tem observado pouca²⁸ ou nenhuma modificação do FSH^{20, 21}; quando sua administração diminui o débito cardíaco, o FSH também diminui^{20, 21, 28, 29}.

O óxido nitroso, em concentração de 50%, diminui moderadamente o FSH e principalmente o FSVP²⁹. A associação do óxido nitroso à anestesia com halogenados, principalmente halotano, diminui o FSH³⁰.

No homem

No homem, o halotano diminui o FSH^{14, 31}, enquanto que o isoflurano determina aumento do FSH²³ e não modifica a depuração do verde de indocianina³².

Em pacientes sem doença hepática, sob anestesia com halotano, tem sido observada constrição seletiva da AH, durante a realização de exames contrastados do fígado³¹.

Na anestesia com halotano associada à hipercarbia pode ocorrer efeito paradoxal, pois ao invés do predomínio do efeito indireto da hipercarbia de vasoconstrição simpática, predomina a denervação funcional esplâncnica causada pela propriedade bloqueadora ganglionar do halotano, resultando em predomínio do efeito direto da hipercarbia, com vasodilatação esplâncnica³³. Este fato foi também observado em animal de experimentação³⁴.

O óxido nitroso, quando administrada a pacientes anestesiados com tiopental sódico e ventilados com pressão positiva intermitente e sob normocapnia, não determina alterações significantes do FSH ou da RVS³⁵. Em pacientes recebendo o mesmo tipo de anestesia descrito anteriormente, mas com adição de CO₂ à mistura inalada (PaCO₂ de 56 mmHg), observou-se aumento (22%) na RVS e diminuição (1570) no FSH; já os pacientes em hipocapnia (PaCO₂ de 18 mmHg) apresentaram também aumento na RVS e diminuição do FSH³⁶.

No homem, as medidas diretas, das variações da relação entre o aporte e consumo de oxigênio hepático são impossíveis. No entanto, é possível estimá-las indiretamente durante a anestesia, medindo as variações do conteúdo de O₂ nas veias hepáticas. Assim, a saturação de oxigênio no sangue venoso supra-hepático, durante administração de isoflurano,

é superior aquela observada durante anestesia com halotano³.

Venosa

Em animais de experimentação

O tiopental sódico diminui o FSH³⁷, com diminuições proporcionais do FSVP e do FSAH; a auto-regulação hepática e preservada³⁸.

A quetamina não modifica o FSH no animal normovolêmico^{27, 39, 40}, mas o diminui no rato cirrótico normovolêmico²⁴ e preserva a auto-regulação hepática²⁷.

O etomidato, em doses de 80 µg.kg⁻¹.min⁻¹, diminui o FSH⁴¹ devido à diminuição do débito FSAH; em doses maiores (160 µg.kg⁻¹.mil⁻¹), o FSVP também diminui. Essas modificações ocorrem sem que haja modificação do débito cardíaco.

O midazolam induz pequeno e fugaz aumento do FSVP, que se acompanha de diminuição do FSH⁴².

A morfina, em pequenas doses (1 mg.kg⁻¹), aumenta (200%) tanto o débito cardíaco como o FSVP; em doses maiores (3 mg.kg⁻¹), diminui o FSVP (30 a 40%), sem alterar o débito cardíaco⁴³.

A neuroteptoanalgesia, com Inoval^R, diminui, na mesma proporção (25%), o débito cardíaco e o FSH e preserva a auto-regulação hepática⁴⁴.

No homem

No homem, poucos são os estudos com os anestésicos intravenosos.

O tiopental sódico determina pequena diminuição⁴⁵ ou nenhuma alteração do FSH³⁵, medido pela depuração da bromossulfaleína.

A morfina, na dose IV de 0,2 mg.kg⁻¹, se acompanha de elevação do FSH⁴⁶, enquanto que o flunitrazepam não modifica o FSH⁴⁷.

Bloqueio raquídeo

O bloqueio subaracnóideo ao nível de T4, no homem, determina diminuição do FSH (20%), proporcional à diminuição da pressão arterial sistêmica, sem alterar a resistência vascular sistêmica. Se o nível sensorial do bloqueio atingir nível mais elevado, poderá ocorrer maior diminuição do FSH⁴⁸.

O bloqueio peridural, sem o emprego de vasoconstrictor associado ao anestésico local, determina o mesmo efeito que o bloqueio subaracnóideo^{49, 50}; a adição de adrenalina ao anestésico local não determina, inicialmente, alteração do FSH, em decorrência do aumento no débito cardíaco e diminuição da RVS.

Quando o efeito beta-estimulante da adrenalina desaparece, ocorre diminuição do FSH (25%).

Trauma cirúrgico

As cirurgias abdominais provocam importante diminuição do FSH, a qual pode chegar até a 60% nas cirurgias do abdome superior⁴⁵. Assim, embora os anestésicos tenham efeito sobre o FSH, a extensão da manipulação cirúrgica é muito mais importante na sua diminuição.

Ventilação com pressão positiva

A ventilação com pressão positiva intermitente, ao aumentar a pressão intratorácica na fase inspiratória, diminui o FSVP e aumenta a RVS⁴⁵. A aplicação de pressão positiva no final de expiração também reduz o FSVP ao elevar a pressão venosa portal⁵¹.

Hipotensão induzida

A infusão de nitroprussiato de sódio determina pouca alteração do FSH, desde que a redução da pressão arterial sistêmica ocorra em nível de até 40% da inicial, embora ocorra inversão da contribuição sanguínea hepática através da VP e AH⁵².

Doenças hepáticas e gastrointestinais

A obstrução gastrointestinal e a cirrose hepática diminuem o FSH por motivos mecânicos¹⁵.

O aumento ou diminuição do FSH, seja por ação de drogas ou por doenças, tem que ser considerado na depuração de substâncias altamente dependentes do FSH, como o metoexital, propofol, quetamina, morfina, meperidina, propranolol e fentanil, entre outras, pois podem ocorrer alterações na farmacocinética destas substâncias^{53,54}. Por outro lado, drogas que são lentamente depuradas do sangue para o fígado, como acetaminofênio, clordiazepóxido, clorpromazina, diazepam, digitoxina e teofilina, entre outras, têm menor interferência na farmacocinética com o aumento ou diminuição do FSH⁸.

Em resumo, a maioria dos anestésicos provoca diminuição do FSH. Dos agentes halogenados, o isoflurano é o que determina menor alteração do mesmo, seguido do enflurano e, por último, do halotano. Apesar desta constatação, eles não podem, exclusivamente por este efeito, causar necrose hepática. Assim, se esta ocorrer após a anestesia, há necessidade de se procurar outros fatores. Também deve sempre ser considerado que a redução do FSH determinado

por agentes anestésicos parece ser pouco importante em comparação àquela determinada pelo ato cirúrgico.

Funções do fígado

Baseando-se no conhecimento das funções das várias organelas intracelulares, as principais funções do fígado são:

- manutenção da homeostase da glicose sanguínea;
- síntese de proteínas e dos fatores de coagulação;
- metabolismo das gorduras;
- metabolismo de hormônios e substâncias estranhas ao organismo;
- formação e excreção de bilirrubina.

Biotransformação de drogas

As drogas devem ser biotransformadas para que possam ser excretadas e o órgão mais importante neste processo é o fígado e em menor extensão o rim, o intestino, o pulmão e a pele. O retículo endoplasmático liso é o principal local do fígado onde as drogas são metabolizadas e o processo envolve a transformação de substâncias lipossolúveis que apresentam dificuldade em sua eliminação, por apresentarem alto grau de ligação protéica e alta reabsorção nos túbulos renais, em substâncias hidrossolúveis, polares, que são facilmente excretadas pelo rim ou sistema biliar.

Reações enzimáticas

O metabolismo das drogas compreende duas fases: na fase I há oxidação (perda de elétrons), redução (ganho de elétrons) ou hidrólise (adição de um grupo hidroxila) da droga e na fase II há conjugação da droga ou do produto intermediário com substâncias polares, formando metabólitos hidrossolúveis que são excretados na urina ou bile.

Reações da fase I

A forma mais comum de biotransformação de uma droga é a oxidação, que acontece em mais de 90% de todas as reações. O processo é catalisado pelo citocromo P-450 e nele ocorre a divisão da molécula do oxigênio, sendo um átomo reduzido para água e outro incorporado pelo produto⁵⁵.

A maioria das vias redutivas no fígado e também catalisada pelo citocromo P-450, enquanto que a hidrólise, catalisada por esterasas, que são sintetizadas no fígado, é uma reação que ocorre no plasma e

cujos produtos finais são um ácido e um álcool, que são sempre mais solúveis que a droga primária e facilmente eliminados através da fase II⁸.

A maioria dos anestésicos é metabolizada por oxidação, mas recentemente a atenção tem sido voltada para a via redutiva, particularmente para os anestésicos halogenados, principalmente o halotano.

Reações da fase II

Na fase II, há conjugação do composto com um metabólito solúvel em água, sendo o mais comum o ácido glucurônico catalisado pela UDP - glucuronil transferase, que também está localizada no retículo endoplasmático liso. Outras substâncias polares utilizadas no processo de conjugação são glutatión, sulfatos e aminoácidos (glicina).

Quando as substâncias são muito polares, a fase I não é necessária, como acontece por exemplo com o decametônio, ciclamato e bilirrubina, os quais são conjugados diretamente, sem passar pela fase I⁵⁶. Outros compostos, como o álcool etílico, são metabolizados e excretados apenas após a fase I⁵⁶.

Indução enzimática

Algumas drogas estimulam o retículo endoplasmático liso a produzir maior quantidade de enzimas microsossomais e citocromos, incluindo o citocromo P-450, aumentando o seu próprio metabolismo ou mesmo de outras substâncias.

Ao redor de 300 substâncias podem produzir indução enzimática e, entre elas, temos inseticidas, como os derivados do DDT; anticonvulsivantes, como a fenil-hidantoína; esteróides, como a cortisona e a prednisolona; tranquilizantes, como os anti-histamínicos, clorpromazina, meprobamato, clordiazepóxido e diazepam; sedativos, como os barbituratos, especialmente o fenobarbital e o hidrato de cloral; anestésicos, como o álcool etílico; halogenados, como o halotano e o enflurano e a quetamina, entre outros^{55,57-59}.

A indução enzimática entra em contato com os halogenados, principalmente halotano, parece ocorrer, no homem, apenas com concentrações subanestésicas⁵⁸; já em concentrações anestésicas, os halogenados inibem a biotransformação de drogas, como a quetamina⁶⁰, por ação direta no citocromo P-450 e enzima glucuronil-transferase.

Inibição enzimática

Drogas como a cimetidina, cloranfenicol, propranolol e dissulfiram podem provocar o fenômeno da

inibição enzimática do citocromo P-450, resultando em retardo na eliminação e prolongamento do efeito de outras drogas, principalmente daquelas com alta extração hepática, como o diazepam⁶¹.

Metabolismo dos halogenados

Halotano

Dos halogenados atualmente em uso clínico, o halotano é o mais extensamente metabolizado no fígado, com pelo menos 20% da dose absorvida aparecendo na urina como metabólito^{62,63}, principalmente através de metabolismo oxidativo e, em menor extensão, redutivo.

O principal metabólito oxidativo do halotano é o ácido trifluoracético, além de cloro e bromo.

No metabolismo redutivo do halotano, os produtos finais são compostos voláteis que são eliminados pelo pulmão e que não são tóxicos: o 2-cloro-1,1,1 trifluoretano e 2-cloro-1,1 difluoretano, além de íons fluoretos, brometos e cloretos⁶⁴.

Evidências a partir de modelos animais^{65,66} indicam que intermediários hepatotóxicos, principalmente radicais livres, são formados na via redutiva do metabolismo do halotano, os quais podem provocar reações destrutivas em cadeia. A indução do citocromo P-450 com fenobarbital, associado a hipoxia^{66,67}, aumenta a gravidade da necrose hepática. Por outro lado, a inibição do citocromo P-450 em ratos, pela administração prévia de cimetidina, atenua muito a hepatotoxicidade provocada pelo halotano⁶⁸.

Os dados obtidos em modelo animal precisam ser extrapolados com muito cuidado para o homem, pois existem muitas diferenças a serem consideradas. Assim, o sexo (macho), hipoxia, hipertiroidismo, jejum alimentar e pré-tratamento com fenobarbital são pré-requisitos no rato, mas não no homem, na produção de necrose hepática; também há que se considerar que recentemente^{69,70}, se demonstrou, em ratos e cobaias, que metabólitos oxidativos do halotano induzem também lesões hepáticas, mesmo na ausência de hipoxia.

A hepatotoxicidade do halotano também pode ocorrer, segundo alguns autores⁷¹⁻⁷³, como consequência da ligação covalente de metabólitos oxidativos do halotano, principalmente trifluoracetil, com certas proteínas celulares dos hepatócitos modificando sua estrutura antigênica e gerando, à maneira de um hapteno, resposta imune. Esta hipótese é sustentada pela natureza progressiva da lesão hepática, pelo seu aparecimento mais freqüente após exposições repetidas ao halotano, pela ocorrência de febre e eosino-

filia, além da demonstração de anticorpos plasmáticos circulantes⁷⁴. A presença de anticorpos tem sido demonstrada em pacientes que desenvolveram necrose hepática extensa e não naqueles somente com anormalidades dos testes de função hepática ou com outras formas de hepatite⁷⁵.

A existência de sensibilidade cruzada entre o halotano e o enflurano foi demonstrada recentemente⁷⁶. Este estudo sugere que todos os halogenados poderiam produzir, através do metabolismo oxidativo, haptenos. Estes seriam proporcionais ao metabolismo hepático dos halogenados. Neste aspecto o halotano teria um potencial antigênico mais importante que o enflurano e sobretudo o isoflurano.

Também há que se considerar que até o momento não se demonstrou nenhuma relação direta entre as anormalidades hepáticas, após administração de halotano, com o título de anticorpos, a não ser em único estudo experimental.

Ainda um possível papel genético tem sido sugerido, pelas variações da suscetibilidade do fígado a metabólitos tóxicos do halotano em diferentes linhagens de ratos^{69, 78}, bem como na ocorrência de hepatite após anestesia com halotano a três pessoas de uma mesma família com origem étnica comum (hispano-mexicana)⁷⁹.

Hoje, acredita-se que provavelmente a hepatite por halotano envolve o aumento do metabolismo oxidativo do halotano por fatores que incluem obesidade, decréscimo do fluxo sanguíneo hepático por ação das drogas anestésicas, associada a características genéticas, e a indução enzimática por drogas⁸⁰. O metabolismo reductivo do halotano em radicais livres seria o responsável por moderadas reações hepáticas, com aumento das transaminases, mas sem produção de anticorpos, mas não seria a causa da hepatite por halotano, na qual, às vezes, ocorre intensa destruição hepatocelular.

Enflurano

O metabolismo oxidativo do enflurano é pequeno, com 2,4% de dose absorvida aparecendo na urina como metabólitos⁸¹. Isto é o reflexo da boa estabilidade química e da baixa solubilidade do enflurano nos tecidos.

Os principais metabólitos oxidativos do enflurano são íons fluoretos e compostos orgânicos fluorinados (ácido difluorometoxi-difluoracético); não tem sido encontrado metabolismo reductivo com o enflurano e a sua possibilidade de formar radicais livres ou intermediários reativos é muito pequena⁸². Por estes motivos, as lesões hepáticas observadas após administração

do enflurano são sempre menos importantes e intensas do que com o halotano, tanto em animais de experimentação como no homem^{84, 85}.

Isoflurano

Somente 0,17% do isoflurano apresenta metabolismo oxidativo, com formação de difluorometanol e ácido trifluoracético, seu principal metabólito. O difluorometanol forma ácido fórmico e há liberação de duas moléculas de flúor^{86, 87}. Como o enflurano, mas de maneira mais intensa, o isoflurano não só é resistente à oxidação, como o metabolismo reductivo não ocorre. A formação de íons fluoretos é muito pequena, mesmo em situações de indução enzimática⁸⁷ ou de uso prévio de isoniazida⁸⁸.

Tanto o enflurano como o isoflurano podem formar, através do metabolismo oxidativo, trifluoracetil, que tem o potencial para acetilar proteínas do fígado e provocar resposta imunológica hepática, como ocorre com o halotano. A magnitude destas ocorrências é muito menor do que a do halotano, por causa da pequena quantidade de enflurano e principalmente isoflurano que é metabolizada e, portanto, de formação do composto acetilado.

Assim, a possibilidade de ocorrer alterações hepáticas com o isoflurano é a menor entre todos os halogenados e isto tem sido demonstrado tanto em animais de experimentação⁸⁶ como no homem^{89,90,91}.

Homeostase da glicose

O fígado apresenta fator primordial na manutenção dos níveis glicêmicos, sendo o responsável pela formação, armazenagem e liberação de glicose.

A glicose, ao entrar no hepatócito, por ação da enzima glicocinase, cuja atividade é regulada pela insulina, e fosforilada passando a glicose -6- fosfato, onde é estocada como glicogênio (glicogênese), sob a ação da enzima glicogênio sintetase, a qual também tem regulada sua ação pelo aumento dos níveis de insulina. Por ação da fosforilase a, enzima estimulada pelas catecolaminas e glucagon, o glicogênio pode voltar à forma de glicose -6- fosfato (glicogenólise), a qual pela ação da enzima glicose -6- fosfatase pode se transformar em glicose, que é liberada para o sistema circulatório, em situações de jejum, cirurgia e exercícios prolongado.

O fígado pode também formar glicose por neoglicogênese, isto é, a partir de lactato, aminoácidos e ácidos graxos. A neoglicogênese é estimulada pelo glucagon e catecolaminas e inibida pela insulina.

A doença hepática freqüentemente é associada

com desnutrição, e hipoglicemia pode ocorrer em situações de jejum prolongado, por depleção ou deficiência no armazenamento do glicogênio, diminuição da resposta ao glucagon e diminuição da neoglicogênese.

Metabolismo dos lipídios

Os lipídios (triglicérides, colesterol, fosfolipídios) chegam ao fígado por via linfática ou sanguínea, sob a forma de particular (quilomicra) onde são convertidos a glicerol e ácidos graxos.

Os ácidos graxos são esterificados no fígado, juntamente com o glicerol, para formar triglicéridos, os quais são importantes para a síntese de lipoproteínas e do colesterol. O catabolismo do colesterol para ácidos biliares e a conjugação com sais biliares é fundamental para a absorção de gorduras do trato gastrointestinal, além de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K).

Em jejum prolongado, parte dos ácidos graxos penetra no retículo endoplasmático liso, onde sofre oxidação, formando acetil-CoA, cujo excesso produz acetoacetato; este, por redução, em reação reversível, pode formar, nas mitocôndrias, beta-hidroxi-butirato, o qual pode formar acetona, por descarboxilação espontânea. Acetoacetato, beta-hidroxi-butirato e acetona constituem os corpos cetônicos. Estes podem fornecer grande parte do consumo de energia do organismo nas situações de jejum prolongado, reduzindo a formação de glicose pela neoglicogênese. A insulina inibe a formação de corpos cetônicos, enquanto que o glucagon apresenta efeito oposto.

Síntese protéica

A grande maioria das proteínas plasmáticas (albumina, alfa-1, alfa-2 e beta-globulina) e produzida no fígado, no retículo endoplasmático rugoso. As gamaglobulinas (imunoglobulinas) são produzidas no sistema reticuloendotelial, do qual as células de Kupffer, existentes no fígado, fazem parte.

A albumina é produzida na dose de 10 a 15 g.dia⁻¹ e este nível mantém a concentração plasmática da albumina ao redor de 35 a 50 g.l⁻¹.

A degradação de aminoácidos por transaminação e desaminação oxidativa forma cetoácidos, amônia e glutamina no fígado. O ciclo da uréia de Krebs-Henseleit converte a amônia em uréia. Nas hepatopatias agudas ou crônicas ocorre diminuição de síntese de uréia e aumento excessivo de amônia, a qual contribui no desenvolvimento de encefalopatias.

A síntese protéica é importante na ligação plas-

mática de várias substâncias, inclusive anestésicos, na produção dos fatores de coagulação e na hidrólise das substâncias ésteres.

Ligação protéica

A albumina pode ligar-se de maneira reversível com a maioria das drogas presentes na circulação. Nas doenças hepáticas, com a diminuição da produção de albumina, haverá aumento da fração ativa das drogas, não ligadas farmacologicamente, com aumento da intensidade de suas ações. Isto pode ocorrer com algumas drogas utilizadas na anestesia e que apresentam alta ligação protéica, com o tiopental diazepam⁹³ e etomidato⁹⁴.

Coagulação

O fígado é responsável pela síntese da maioria dos fatores da coagulação: protrombina ou fator II e fatores VII, IX e X, que são todos dependentes da vitamina K, além dos fatores fibrinogênio V, XI, XII e XIII, que não dependem da vitamina K para sua síntese. Dos fatores da coagulação, somente o fator anti-hemofílico não é sintetizado no fígado.

Se a doença hepática for associada esplenomegalia, poderá ocorrer alteração do mecanismo normal de coagulação, devido ao sequestro de plaquetas pelo baço.

Hidrólise de substâncias com ligação éster

As pseudocolinesterase são proteínas produzidas no fígado, responsáveis pela hidrólise de substâncias com ligação éster, como a succinilcolina e alguns anestésicos locais. Assim, a doença hepática pode decrescer a produção de colinesterase e aumentar a duração da apnéia provocada pela administração de succinilcolina⁹⁵, além de aumentar o tempo de ação dos anestésicos locais do grupo éster, como procaina, clorprocaína e tetracaína.

A meia-vida plasmática da pseudocolinesterase é de 14 dias e assim a falência hepática aguda não está inicialmente associada com diminuição da hidrólise da succinilcolina.

Formação e excreção de bilirrubina

A bilirrubina resulta da ruptura do pigmento heme da hemoglobina das hemácias envelhecidas (120 dias) no sistema retículo-endotelial. É transportada no plasma ligado à albumina (bilirrubina não conjugada)

e, por não ser solúvel em água, sua excreção urinária é mínima.

A bilirrubina não conjugada dissocia-se da albumina ao nível da membrana dos hepatócitos, que é permeável as moléculas apolares, lipossolúveis. No retículo endoplasmático liso ocorre a sua conjugação com o ácido glucurônico, numa reação catalisada pela uridinadifosfoglucuronil transferase (UDP-glucuronil transferase), formando-se bitirrubina polar, solúvel em água. Uma pequena quantidade da bitirrubina conjugada penetra na circulação e é eliminada por excreção renal. A maior parte da bilirrubina conjugada e excretada pelos canalículos biliares no intestino delgado, onde é convertida em urobilinogênio por ação bacteriana. Parte do urobilinogênio é reabsorvida e pela circulação êntero-hepática é levada ao fígado novamente, onde recircula, e é levada pela circulação geral aos rins, onde é eliminada sob a forma de urobilina, após sofrer oxidação. A outra parte do urobilinogênio que permanece no intestino delgado é transformada em estercobilinogênio, o qual, após sofrer oxidação, é eliminado sob a forma de estercobilina.

Secreção biliar

As células hepáticas formam bile continuamente (600 a 1.000 ml.dia⁻¹), a qual é secretada nos canalículos e vias biliares até o duodeno. Antes de ser excretada, a bile é estocada na vesícula biliar, onde é liberada para o duodeno durante a digestão, devido à liberação pela mucosa intestinal da colecistocinina, hormônio que causa contração seletiva da musculatura lisa da vesícula, juntamente com a estimulação vagal, e relaxamento do esfíncter de Oddi, permitindo o fluxo da bile do ducto biliar comum para o duodeno.

A bile contém proteínas, sais biliares, bilirrubina, colesterol e ácidos graxos, além da água e eletrólitos que são reabsorvidos pela mucosa vesicular, determinando concentração do seu volume inicial.

A principal função dos sais biliares é a emulsificação das gorduras no intestino, para que sejam absorvidas pelos linfáticos, juntamente com vitaminas lipossolúveis: A, D, E e K. Cerca de 95% dos sais biliares são reabsorvidos através da mucosa do íleo distal.

Todos os opióides agonistas como a morfina, fentanil, meperidina e alfentanil podem determinar espasmo do esfíncter de Oddi (dose-dependente), tanto por via intravenosa^{96,97,98} como por via peridural⁹⁹, a aumentar a pressão na árvore biliar. Já os opióides agonistas-antagonistas como a nalbufina determinam pouca ou nenhuma alteração da pressão na árvore biliar¹⁰⁰.

A naloxona e o glucagon revedem o aumento da pressão na árvore biliar determinada pelos opióides, com exceção de meperidina^{96,101}. O mesmo ocorre com a atropina¹⁰² e a aminofilina¹⁰³. Os anestésicos halogenados atenuam a resposta do esfíncter de Oddi aos opióides¹⁰⁴.

Avaliação clínica da função hepática

A avaliação clínica da função hepática deve incluir história e exame físico completos. Na história deve-se obter informações sobre o uso de medicamentos, abuso de álcool, exposição a substâncias químicas, agentes tóxicos e contato com pessoas ictericas, recebimento prévio de transfusões de sangue, injeções ou anestesia, presença de icterícia ou de alterações na coloração das fezes e/ou urina, sangramentos digestivos, além de informações sobre a origem, vícios em drogas e hábitos sexuais do paciente. Sabe-se que os viciados em drogas, prisioneiros, homossexuais, imunossuprimidos e os pacientes em hemodiálise apresentam entre 5 e 10% de chance de apresentarem hepatite ou de serem portadores do vírus B da hepatite.

O paciente com hepatite em associação com o ato anestésico-cirúrgico pode apresentar alteração da função hepática no pós-operatório, com possibilidade de desenvolver falência hepática fulminante, além de contaminar o pessoal da sala cirúrgica e o equipamento anestésico-cirúrgico com vírus B ou não A - não B.

O exame físico, além de procurar estabelecer as condições cardiocirculatórias e respiratórias do paciente, deve analisar o tamanho e textura do fígado e baço, presença de icterícia, ascite, circulação portal colateral, encefalopatia e hábito hepáticos, hemorragia gastrointestinal e insuficiência renal.

Hipertensão portal

Na cirrose há aumento da resistência do fluxo portal, fazendo com que aumente a pressão portal; quando esta excede 10 mmHg, há o desenvolvimento de circulação colateral entre a VP com alta pressão e as veias esplênicas, que possuem menor pressão, e sangue portal e desviado para a circulação sistêmica. Devido a este fato, há a ocorrência de varizes esofágicas e gástricas, as quais podem romper e produzir intenso sangramento gastrointestinal.

A avaliação da intensidade do sangramento gastrointestinal é importante, pois podem ocorrer hipotensão arterial e choque, prejudicando internamente ainda mais o FSH através da AH e aumentando o risco ao hepatócito por diminuição da oxigenação. O sangue

no trato digestivo aumenta também a produção de amônia, que pode precipitar encefalopatias, além de aumentar a intensidade de vômitos e a possibilidade de aspiração traqueal.

Alterações circulatórias

Pacientes cirróticos apresentam circulação hiper-cinética, caracterizada por diminuição da resistência periférica total, aumento do débito cardíaco (6 a 8 l.min⁻¹) e frequência cardíaca e pressão arterial sem alterações. O aumento do débito cardíaco tem sido atribuído a *shunts* porto-sistêmicos, ao aumento circulante de substâncias vasoativas que não são detoxicadas pelo fígado cirrótico, como o glucagon, e não têm correlação com a expansão do volume plasmático que pode ocorrer nestes pacientes. Em muitos cirróticos pode ocorrer diminuição da função contrátil ventricular (cardiomiopatia cirrótica).

Ascite

A ascite é conseqüente à diminuição da pressão oncótica secundária a diminuição da albumina plasmática, à elevada resistência do fluxo sanguíneo através do sistema porta e também à maior retenção de sódio e água devido à maior duração dos hormônios antidiurético e aldosterona e também ao maior tempo de circulação destes hormônios, pela deficiente degradação hepática. Como a retenção de água e maior do que a do sódio, é freqüente a ocorrência de hiponatremia relativa.

Insuficiência renal

A cirrose está associada com diminuições do fluxo sanguíneo renal e do ritmo de filtração glomerular, as quais precedem a disfunção renal. O aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona é um dos fatores principais pelo decréscimo do fluxo sanguíneo renal. O aparecimento de oligúria abrupta em associação com cirrose, na chamada síndrome hepatorenal, apresenta alta mortalidade (60 a 80%). Altos níveis de bilirrubina também se correlacionam com o desenvolvimento de insuficiência renal, principalmente no paciente com oligúria.

Alterações ventilatórias

No paciente com cirrose hepática, com freqüência ocorre hipoxemia ($PaO_2 < 50$ mmHg) por diferentes causas, como *shunts* intrapulmonares, pelo aparecimento de *spiders* e dilatações vasculares intrapulmo-

nares, tanto a nível pré-capilar como arteriovenoso, além de aumento na concentração de substâncias vasodilatadoras (principalmente glucagon) que aumentam os *shunts* intrapulmonares; colaterais entre o sangue venoso portal e o sistema vascular pulmonar; anormalidades da relação ventilação/perfusão, inclusive com ausência da resposta vasoconstritora pulmonar à hipoxia; hipoventilação conseqüente à ascite; diminuição na capacidade de difusão pulmonar, pelo aumento do líquido extracelular.

A hiperventilação também ocorre por causa da hipoxemia e por fatores ainda desconhecidos, resultando em diminuição da $PaCO_2$.

Encefalopatia

É uma das complicações mais graves da doença hepática e pode ser precipitada por sangramentos gastrointestinais, distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia), infecções, constipação intestinal, sedativos, diuréticos, opióides e álcool. A hipoglicemia pode exacerbar a encefalopatia.

A encefalopatia hepática pode ser devida a níveis sanguíneos de amônia no cérebro, interferindo com suas funções devido a incapacidade de conversão da amônia em uréia pelo fígado cirrótico e pela presença dos *shunts* porto-sistêmicos. Outras causas incluem a formação de falsos transmissores como mercaptanas e aminoácidos, que deslocariam os transmissores normais das terminações nervosas, manifestando a encefalopatia. Os distúrbios neurológicos variam desde mudança no comportamento, irritabilidade e tremores a quadros de coma profundo.

O tratamento da encefalopatia inclui restrição alimentar de proteínas e controle do sangramento gastrointestinal, evitando a formação da amônia. Também são empregados antibióticos como a neomicina, que praticamente não é reabsorvida pelo trato gastrointestinal e que, ao reduzir a população bacteriana, reduz a quantidade de uréia convertida em amônia por ação das ureases bacterianas.

Testes da função hepática

Na avaliação da função hepática é necessário correlacionar uma série de testes, juntamente com a avaliação clínica, para avaliar corretamente as alterações hepáticas. Os testes de função hepática raramente são específicos.

Os principais testes de função hepática incluem medidas das concentrações de bilirrubina, urobilinogênio, transaminases, fosfatase alcalina, albumina,

excreção de bromossulfaleína e tempo de protrombina.

Enzimas transaminases

Diversas enzimas são sintetizadas nos hepatócitos, sendo que algumas somente são liberadas para a circulação em condições patológicas, enquanto outras, como a pseudocolinesterase, são sintetizadas para liberação no plasma. Assim, enquanto a pseudocolinesterase apresenta diminuição de seu valor sérico em hepatopatias com comprometimento da reserva funcional do fígado, os níveis de transaminases elevam-se a partir da agressão celular, quando ocorre alteração da permeabilidade da membrana celular, lesões das organelas e necrose celular.

As transaminases mais comumente medidas são: transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO), também denominado aspartato aminotransferase (AST), cujo valor normal é de até 20 UI, transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), também denominado alanina aminotransferase (ALT), cujo valor é de até 22 UI e desidrogenase láctica (DHL), cujo valor normal é de 60-200 UI.

A AST (TGO) e a ALT (TGP) são enzimas presentes não só nos hepatócitos, mas também no coração, rins e músculos esqueléticos; das duas, a ALT é considerada mais específica para o fígado. Como a TGP/ALT tem localização citoplasmática, ela é a que mais se eleva nos processos agudos de agressão hepatocelular. Quando a hepatopatia se cronifica, com a agressão ao hepatócito tornando-se menos pronunciada, os níveis das transaminases tornam-se pouco elevados, porém agora com predomínio da TGO/AST sobre a TGP/ALT.

Parece não haver correlação entre os níveis máximos enzimáticos e a gravidade ou prognóstico da doença. Assim, estas enzimas, embora produzidas no hepatócito, não avaliam reserva funcional do fígado, com exceção da pseudocolinesterase.

Outras enzimas como a guanase (GDS), desidrogenase láctica (DHL) e a desidrogenase do ácido glutâmico (GLDH) apresentam sensíveis alterações nas hepatopatias, mas ainda não estão amplamente disponíveis para aplicação clínica.

Fosfatase alcalina sérica

A fosfatase alcalina sérica, com valores normais de 30 a 115 UI, é a enzima específica para diagnóstico de síndrome colestatia, pois está ligada ao sistema biliar dos hepatócitos, mas podendo também aumentar em processos tumorais.

Outros sistemas contêm esta enzima, como o sistema esquelético, intestinos e placenta: entre os procedimentos existentes para diferenciação do local do aumento enzimático temos a determinação da gama-glutamilttransferase (valores normais de 8 a 78 UI), e o fracionamento de isoenzimas, empregando-se eletroforese. A gama-glutamilttransferase, apesar de ser encontrada também em outros tecidos, não se eleva na gravidez e nas doenças ósseas.

Albumina sérica

A albumina sérica, cujos valores normais estão entre 3,5 e 5,5 g%, é produzida unicamente pelo fígado e doença hepatocelular resulta em diminuição de sua concentração plasmática. Assim, níveis inferiores a 2,5 mg% podem significar doença plasmática severa.

Como a meia-vida plasmática de albumina é de 14 a 21 dias, a disfunção hepática aguda não pode ser aferida com este teste. Também a relação albumina/globulina tem pouco significado como medida de função hepática, desde que a produção de imunoglobulina não é realizada no fígado.

Na maioria das vezes, apenas a dosagem isolada de albumina sérica é insuficiente e torna-se necessária a realização de eletroforese das proteínas.

Na eletroforese de proteínas a fração dominante é a albumina que, apesar de síntese hepática, pode mostrar-se diminuída por deficiência de aporte, problemas nutricionais, distribuição anormal, por aumento do volume plasmático ou excesso de eliminação por doenças renais ou intestinais. As frações alfa-1 e alfa-2 das globulinas podem apresentar-se muito diminuídas na insuficiência hepática aguda, mas não costumam alterar-se significativamente nas hepatopatias clínicas. A fração gamaglobulina aumenta bastante nas hepatopatias crônicas.

Tempo de protrombina

A meia-vida dos fatores de coagulação é muito curta, variando de quatro dias para o fibrinogênio, até algumas horas para vários fatores, como o fator VII. Por isto, na lesão hepática ocorre rápida diminuição destes fatores e alteração da coagulação, mesmo em lesões hepáticas agudas. Felizmente, há necessidade de grande alteração na função hepática para que ocorra alteração da coagulação, pois são requeridos de 20 a 30% dos níveis normais dos fatores de coagulação para que ocorram sangramentos.

Dentre os testes de coagulação sanguínea, o tempo de protrombina é melhor que o tempo parcial de

tromboplastina (deficiências de fatores II, IX e X), em termos de avaliação da reserva funcional do fígado. Alterações do tempo de protrombina indicam alterações dos fatores de coagulação: I, II, V, VII e X, dos quais três fatores: II, VII e X são dependentes da vitamina K. O emprego da vitamina K restaura o tempo de protrombina quando este está alterado em situações de icterícia obstrutiva ou má absorção, mas pode não ser efetivo em doença hepatocelular. O tempo de controle de protrombina é em geral de 12 a 13 seg, correspondendo ao valor referencial 100%. Níveis de atividade da protrombina abaixo de 40% são indicativos de baixa reserva funcional hepática.

Bilirrubina

Geralmente ocorre icterícia quando a bilirrubina total excede 2 mg% (valores normais de 0,2 a 1,1 mg%). A bilirrubina indireta ou não conjugada (valores normais de 0,2 a 0,7 mg%) não pode ser excretada pelos rins por ser lipossolúvel. Já a bilirrubina direta ou conjugada (valores normais de 0,1 a 0,4 mg%), por ser hidrossolúvel, pode ter excreção renal.

Aumento da concentração de bilirrubina não conjugada ocorre na hemólise de eritrócitos. Já o aumento da bilirrubina conjugada indica disfunção do parênquima hepático ou dos ductos biliares (calculose ou tumor). Também na hiperbilirrubinemia não conjugada por hemólise aguda pode ocorrer aumento na porção conjugada, já que altos níveis de bilirrubina são colestáticos.

Não existe correlação entre os níveis plasmáticos de bilirrubina e a severidade da disfunção hepática.

Teste da bromossulfaleína

O teste de excreção da bromossulfaleína, cujo valor normal é de retenção de menos de 5% do corante, 45 min após a injeção IV de 5,0 mg.kg⁻¹ do produto, se baseia no fato de que o corante é transportado em ligação com a albumina plasmática até as células do fígado, onde é conjugado e excretado na bile. É considerado o melhor teste para detecção de lesão hepatocelular, mas por implicar em eventual reação alérgica ao produto e ser contra-indicado em situações de icterícia e cardiopatia, entre outras, não é empregado rotineiramente. Sua indicação máxima é na fase inicial da hepatopatia crônica, quando há suspeita de comprometimento hepatocelular e quando os demais testes de função hepática ainda se apresentam dentro da faixa de normalidade.

Avaliação da reserva funcional do fígado

Na prática, a utilização de quatro testes laboratoriais pode dar avaliação da reserva funcional do fígado em hepatopatias crônicas, como se verifica no Quadro I.

Quadro I - Testes laboratoriais na avaliação da reserva hepática funcional¹⁰⁵

Testes laboratoriais	Reserva funcional hepática		
	Boa	Pouco alterada	Muito alterada
Bilirrubina totais (mg%)	<2,5	2,5 a 6,0	>6,0
Albumina (g%)	>3,5	2,5 a 3,5	<2,5
Atividade da protrombina (%)	80 a 100	40 a 79	<40
Pseudocolinesterase (UI)	1.900 a 3.200	800 a 1.900	<800

Anestesia e o Fígado

Hepatite aguda

A hepatite aguda é uma doença inflamatória do fígado que pode ter como causa infecções virais, ação de drogas e processos sépticos.

Se possível, as cirurgias eletivas devem ser postergadas em pacientes com doença hepática aguda por causa do aumento do risco da morbidade e mortalidade^{106,107}. A razão deste fato parece estar relacionada ao decréscimo do FSH que ocorre em todos os tipos de anestesia e a possibilidade de desenvolvimento de necrose hepática pela relativa hipoperfusão do fígado¹⁰⁸.

Durante a anestesia de pacientes com hepatite aguda, os anestésicos intravenosos que são largamente metabolizados e/ou excretados pelo fígado devem ser evitados, em favor dos anestésicos inalatórios, porque podem determinar respostas variáveis em pacientes com doença hepática¹⁰⁸. Entre os anestésicos halogenados, a preferência recai sobre o isoflurano, que não apresenta grande efeito sobre a circulação hepática. Se for necessário o emprego de ventilação controlada, deve-se procurar a normocarbina, evitando-se a hipocarbina e principalmente a hiper carbina, devido aos seus efeitos deletérios sobre o FSH.

Disfunção hepática associada com halotano

A partir da introdução do halotano na prática anesthesiológica, surgiram na literatura vários relatos clíni-

cos de desenvolvimento de icterícia e necrose hepática no pós-operatório^{109,110}, que culminaram, em 1966, com o Estudo Nacional do Halotano¹¹¹, no qual um comitê reviu retrospectivamente a incidência de necrose hepática maciça fatal em aproximadamente 850.000 anestésias. A incidência de necrose hepática maciça associada com halotano foi de sete em 250.000 anestésias, ou seja, a proporção de 1:35.000. Esta proporção foi semelhante à encontrada com outros agentes anestésicos e menor do que a encontrada com o ciclopropano. Esta incidência também é consideravelmente menor que a incidência de doença hepática no pós-operatório de pacientes assintomáticos submetidos a cirurgia eletiva (1:7.000)¹¹².

Seguiram-se vários estudos clínicos importantes^{84,113} e estudos experimentais, como verificamos anteriormente, mas ainda não há resposta para muitas questões sobre as lesões hepáticas provocadas pelo halotano. No entanto, várias considerações são pertinentes:

1. Existem lesões hepáticas produzidas por halotano. Na grande maioria ocorre alteração moderada e somente em alguns casos aparece necrose hepática maciça, na proporção de 1:22.000 a 1:35.000 anestésias. A lesão hepática não tem padrão histológico específico.
2. As alterações hepáticas manifestam-se inicialmente por febre, eosinofilia, aumento das transaminases e icterícia.
3. Falência hepática fulminante pode ocorrer dentro de sete a 19 dias do pós-operatório, com mortalidade sempre muito alta (50%).
4. O comprometimento hepático pode ocorrer após uma única exposição, mas a frequência é bem maior com exposições repetidas.
5. A incidência é maior nos adultos, principalmente no sexo feminino de meia-idade (40-65 anos) e em obesos. A ocorrência de alteração hepática em crianças com halotano somente recentemente foi relatada^{114, 115}.
6. Qualquer recomendação sobre o intervalo de segurança entre as anestésias repetidas com halotano é empírica. Para alguns autores seria de quatro semanas e para outros de três meses.
7. O mecanismo responsável da disfunção hepática associada com o halotano ainda é desconhecido,

mas as teorias evocam metabólitos reativos tóxicos intermediários ou resposta de hipersensibilidade auto-imune.

Doença crônica do fígado

A doença crônica do fígado pode se apresentar sob a forma de hepatite crônica, que é um processo que persiste por pelo menos seis meses, provocando anormalidades nas funções hepáticas, com moderada lesão hepática, inflamações dos tratos portas e com mínima necrose e alteração da arquitetura normal do fígado; cirrose, que é a expressão mais comum da doença crônica do fígado, caracterizada por destruição do parênquima hepático, seguida de proliferação das células remanescentes, que se agrupam formando nódulos e intensa fibrose hepática, que além de envolver, segmenta os nódulos de regeneração, os quais em seu crescimento comprimem as estruturas adjacentes, principalmente as veias hepáticas; cirrose biliar primária, que é uma doença progressiva, com desenvolvimento de intensa colestase e caracterizada por destruição dos ductos biliares intra-hepáticos, inflamação portal e eventual desenvolvimento de cirrose e falência hepática.

Entre as causas de cirrose temos, em primeiro lugar, o álcool, seguido de drogas, hepatite viral, cirrose biliar primária e insuficiência cardíaca congestiva, entre outras. No Brasil, ainda encontramos a forma hepatoesplênica da esquistossomose, causada pela migração dos vermes para as porções intra-hepáticas da VP, onde se desenvolve processo inflamatório que geralmente evolui para granuloma e obstrução do fluxo sanguíneo, com menor comprometimento parenquimatoso.

Como resultado do aumento da resistência, a proporção do fluxo sanguíneo através da VP é diminuída, mas há aumento do fluxo sanguíneo através da AH. Por isto, o fígado fica muito sensível à pressão de perfusão sistêmica ou da oxigenação arterial.

Apesar de todas estas alterações, os testes de função hepática estão freqüentemente normais ou pouco alterados e somente nas agressões, como o ato anestésico-cirúrgico, ocorrem alterações maiores dos testes de função hepática. Provavelmente este fato ocorre em decorrência da grande reserva funcional e poder de regeneração do fígado.

Preparação para a cirurgia e anestesia

Deve-se levar o paciente com alteração hepática a cirurgia sempre nas melhores condições possíveis.

Assim, a ascite deve estar controlada, a nutrição melhorada e com normalização, se possível, do tempo de protrombina e dos níveis de albumina e bilirrubina. As coagulopatias podem ser atenuadas pela administração de vitamina K (10 mg) via IM, por pelo menos três dias antes da cirurgia. O emprego de plasma fresco congelado pode corrigir todas as deficiências dos fatores de coagulação, exceto fibrinogênio, que requer a infusão de crioprecipitado. Plaquetas deverão ser administradas se estiverem em níveis inferiores a 50.000/mm³.

Não ocorrendo alteração dos fatores de coagulação ou se os mesmos foram corrigidos, o bloqueio raquídeo poderá ser indicado em cirurgias periféricas.

Nos pacientes com hiperbilirrubinemia recomenda-se emprego profilático de antibióticos, já que na ausência de sais biliares ocorre aumento da flora anaeróbica do intestino, aumentando a produção de endotoxinas que podem ser levadas à circulação sistêmica produzindo graves infecções. Também pela possibilidade de deposição dos pigmentos biliares nos túbulos renais e ocorrência de lesão tubular aguda, há que se assegurar boa diurese, seja por adequada hidratação ou emprego de diuréticos osmóticos, como o manitol, ou de dopamina, em doses dopaminérgicas (2 a 3 µg.kg⁻¹.min⁻¹).

Medicação pré-anestésica

Os sedativos e narcóticos devem ser evitados na medicação pré-anestésica de pacientes com alterações hepáticas, pois estes apresentam dificuldade em sua metabolização¹¹⁶ e aumento da sensibilidade do SNC a estas drogas.

Nos pacientes bem controlados, e caso haja necessidade, pode-se empregar os benzodiazepínicos, que são eliminados através de conjugação com o ácido glucurônico, como oxazepam e lorazepam.

Muitos pacientes com avançada doença do fígado, por causa da presença de ascite, hemorragia gastrointestinal e diminuição da motilidade gastrointestinal, necessitam ser considerados de estômago cheio, mesmo se há jejum alimentar e de líquidos por várias horas. Por isso, medicamentos como bloqueadores H₂(ranitidina), metoclopramida ou antiácidos como o citrato de sódio podem ser empregados.

Monitorização

A monitorização destes pacientes inclui a realização rotineiramente como cardioscopia, pressão san-

güinea, estetoscópio esofágico ou precordial, temperatura, fração inspirada de O₂, oximetria de pulso, capnografia e controle da diurese. Nas cirurgias maiores ou nos, pacientes mais graves, a canulação de artérias periféricas (radial) pode ser importante para controle direto da pressão arterial, bem como para coleta de amostras sangüneas para gasometria, hematócrito, eletrólitos, glicemia etc.

Nos pacientes com intensa lesão hepática ou nas cirurgias maiores, é necessário controle rigoroso da infusão de líquidos; a inserção de cateter venoso central ou de cateter na artéria pulmonar, principalmente nos pacientes com insuficiência ventricular esquerda, torna-se necessária.

As situações de perdas sangüneas intensas requerem a realização de coagulogramas.

A monitorização do bloqueio neuromuscular, através de estimulação de nervo periférico, é necessária na maioria dos pacientes, por causa do efeito prolongado dos bloqueadores neuromusculares.

Emprego das drogas anestésicas

Durante a fase inicial da doença hepática, particularmente a determinada pelo álcool, pode ocorrer o fenômeno da tolerância para algumas drogas anestésicas como tiopental¹¹⁷ e para anestésicos voláteis, como halotano¹¹⁸ e isoflurano¹¹⁹, nos quais há aumento da CAM necessária.

A tolerância as drogas pode ser devida ao aumento do volume de distribuição, a diminuição do FSH e a indução enzimática inicial, determinada pelo álcool. Com a evolução da doença ocorre o inverso, ou seja, diminuição da atividade e do conteúdo enzimático, principalmente das enzimas que participam da biotransformação na fase I e menos das enzimas da fase II (conjugação).

Os pacientes com estágio avançado da doença cirrótica são extremamente susceptíveis a drogas como barbitúricos, opióides e benzodiazepínicos, principalmente os que são oxidados como diazepam e flunitrazepam e menos os que são conjugados, como o oxazepam e lorazepam^{120,121}. Isto se deve as alterações do SNC, com alterações da barreira sangue-cérebro e dos receptores neuronais.

Também há que se considerar que grandes alterações na farmacocinética das drogas podem ocorrer em pacientes com doença crônica do fígado, dificultando a escolha dos mesmos. Assim, as drogas que são excretadas pelo fígado devem ser evitadas ou suas doses diminuídas.

Anestésicos intravenosos

Nos pacientes com diminuição da concentração plasmática de albumina deve-se esperar decréscimo da ligação protéica das drogas e, em decorrência, aumento dos efeitos farmacológicos dos anestésicos intravenosos que se ligam muito às proteínas plasmáticas, como o tiopental⁹² e benzodiazepínicos⁹³.

Em relação aos anestésicos intravenosos sintetizados mais recentemente, o etomidato parece não apresentar vantagem em relação ao tiopental no paciente cirrótico¹²², enquanto que o propofol parece ser uma boa indicação, pois os autores não têm encontrado alterações importantes da farmacocinética desta droga em pacientes cirróticos, a não ser maior volume de distribuição, tanto em uso único¹²³ como em infusão contínua¹²⁴.

Quanto aos opióides, o fentanil parece ser o de escolha, considerando que a doença hepática provoca poucas alterações na sua farmacocinética, principalmente quando empregado em pequenas doses (5 mg.kg⁻¹)¹²⁵.

Já os demais opióides, como a morfina¹²⁶ e o alfentanil¹²⁷, apresentam nos pacientes com cirrose hepática alterações farmacocinéticas, com maiores volumes de distribuição e meia-vida plasmática na fase de eliminação.

Há que se considerar também nestes pacientes, pelas alterações cardiocirculatórias que podem apresentar, possíveis efeitos deletérios dos agentes anestésicos sobre o aparelho cardiovascular. Assim, qualquer que seja o agente anestésico escolhido para indução anestésica, o mesmo deve ter sua dose diminuída e injetada lentamente.

Anestésicos locais

A doença hepática reduz a depuração plasmática e aumenta a meia-vida plasmática da lidocaína^{128,129} e provavelmente de todos os anestésicos locais¹²⁹. Por isso, injeções repetidas dos mesmos podem produzir efeito cumulativo no paciente com severa doença hepática.

Bloqueadores neuromusculares

No paciente cirrótico, devido ao aumento do volume de distribuição, há necessidade de maiores doses iniciais dos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes para se obter efeito farmacológico satisfatório.

Isso foi observado principalmente com a d-tubocurarina e o pancurônio¹³⁰.

A "resistência" inicial aos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes é seguida de aumento da atividade, devido à menor depuração dos mesmos. Assim, as doses subseqüentes dos bloqueadores neuromusculares devem ser reduzidas e espaçadas para evitar o efeito cumulativo¹³⁰.

Não se observa alteração do volume de distribuição do vecurônio, tanto na doença hepática cirrótica, como na obstrutiva, mas a diminuição da depuração plasmática está associada com o aumento da meia-vida da eliminação¹³¹, quando se empregam doses iguais ou maiores que 0,2 mg.kg⁻¹; com doses de até 0,15 mg.kg⁻¹, a meia-vida de eliminação do vecurônio não está aumentada em pacientes com insuficiência hepática¹³².

Na doença hepática obstrutiva também existe aumento do volume de distribuição do pancurônio, com conseqüente prolongamento de seu efeito¹³². Já a galamina, que é excretada inteiramente pelo rim, apresenta o mesmo perfil farmacocinético em pacientes com ou sem doença hepática obstrutiva¹³³.

O atracúrio, em virtude da biotransformação através da hidrólise éster e eliminação de Hofmann, não apresenta alteração da farmacocinética em pacientes com alterações hepáticas e renais associadas¹³⁴.

O atracúrio, juntamente com a galamina, constituem-se nos bloqueadores neuromusculares adespolarizantes de primeira escolha em pacientes com cirrose ou colestase hepáticas. O emprego dos demais bloqueadores neuromusculares adespolarizantes e possível, desde que em menores doses e com os intervalos das reinjeções aumentado, acompanhados de avaliação do bloqueio neuromuscular.

Em relação aos bloqueadores neuromusculares despolarizantes, a succinilcolina poderá ser empregada, observando-se o fato de que a duração do bloqueio neuromuscular poderá aumentar, devido à diminuição dos níveis plasmáticos das pseudocolinesterases.

No paciente cirrótico não existe contra-indicação ao emprego da prostigmina na reversão do bloqueio neuromuscular.

Anestésicos inalatórios

Não existe contra-indicação para o emprego dos halogenados, principalmente enflurano e isoflurano, no paciente cirrótico. Apenas o halotano deve ser evitado, pois podem ocorrer com o mesmo diminuição do FSH e do suprimento de oxigênio, além de altera-

ções hepáticas no pós-operatório. O isoflurano, por aumentar o FSH e provocar as menores alterações hepáticas no pós-operatório, certamente é a melhor escolha entre os inalatórios.

O óxido nitroso poderá ser utilizado, mas pelo seu efeito simpaticomimético e possibilidade de alterações na oxigenação, tem seu emprego limitado no paciente cirrótico. Também há que se considerar que nestes pacientes, devido à possibilidade de hipoxemia pelo aumento do *shunt* intrapulmonar, é usual o emprego do oxigênio em concentrações superiores a 50 %

Pós-operatório

Todos os cuidados tomados no pré e intra-operatórios devem continuar no pós-operatório. Assim, os pacientes devem ser encaminhados à sala de recuperação pós-anestésica e muitos deles necessitarão também de cuidados em unidades de terapia intensiva.

Braz J R C - Fígado e anestesia

UNITERMO: Fígado

REFERÊNCIAS

1. Greenway C V, Stark R D - Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* 1971; 51:23-65.
2. Payen D, Gatecel C, Dupuy P et al. - Effects of isoflurano Vs halothane on human arterial hepatic blood flow (AHBF) and portal vein blood (PVBF) after surgical stress. *Anesthesiology* 1988; 69: A77.
3. Goldfarb G, Debaene B, Angel ET et al. - Comparative effects of isoflurane and halotane on hepatic blood flow in man. *Anesthesiology* 1989; 71: A234.
4. Lauth WW-Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow:Hepatic arterial buffer response.*Am J Physiol*1985;249:G549 G556.
5. Norris C P, Barnes GE, Smith EE et al. - Autoregulation of superior mesenteric blood flow in fasted and fed dogs. *Am J Physiol* 1979;237:H174-H177.
6. Gelman S - Anesthesia and the liver, em *Clinical Anesthesia*. Barash P G, Cullen B F, Stoelting R K. Philadelphia: JP Lippincott Co., 1989:1133-1162.
7. Strunin L - The liver and anesthesia, em *Scientific Foundations of Anesthesia. The Basis of Intensive Care*. Scurr C, Feldman S, Soni N, 4th Ed., Oxford, Heineman Medical Books 1990:400-408.
8. Maze M - Hepatic physiology, em *Anesthesia*. Miller R D, 3rd Ed., New York: Churchill Livingstone 1990; 585-600.
9. Richardson P D I, Withrington P G - Liver blood flow II. Effects of drugs and hormones on liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81: 365-375.
10. Gelman S, Ernst E- Role of PH, PCO₂, and O₂, content of portal blood in hepatic circulatory autoregulation. *Am J Physiol* 1977; 233: E255-E262.
11. Hughes R L, Mathie R T, Campbell D - Systemic hypoxia and hyperoxia and liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. *Pflugers Arch* 1979; 381: 151-157.
12. Richardson P D I, Withrington P G - Liver blood flow I. Intrinsic and nervous control of liver blood flow. *Gastroenterology* 1981; 81:159-173.
13. Scholtholt J, Shiraishi T- The reaction of liver and blood flow to a generalized hypoxia and hypocapnia in the anesthetized dog. *Pflugers Arch* 1979; 318:185-201.
14. Price H L, Davidson I A, Clement A F et al. - Can general anesthetics produce splanchnic visceral hypoxia by reducing regional blood flow? *Anesthesiology* 1966;27:24-32.
15. Andreen M- Inhalation versus intravenous anaesthesia- Effects on the hepatic and splanchnic circulation.*Acta Anaesth Scand(supl.)*1982;75: 25-31.
16. Amory D W, Steffenson J L, Forsyth R P - Systemic and regional blood flow changes during halothane anesthesia in the rhesus monkey. *Anesthesiology* 1971; 35:81-90.
17. Andreen M, Irestedt L, Zetterstrom B-The different responses of the hepatic arterial bed to hypovolemia and to halothane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21:457-469.
18. Hughes R L, Campbell D, Fitch W - Effects of enflurane and halothane on liver blood flow and oxygen consumption in the greyhound. *Br J Anaesth* 1980;52:1079-1086.
19. Tranquilli W J, Manohar M, Pars C Metal, - Systemic and regional blood flow distribution in unanesthetized swine and swine anesthetized with halothane + nitrous oxide, halothane, or enflurane. *Anesthesiology* 1982;58:389-372.
20. Gelman S, Fowler K C, Smith L R - Liver circulation and function during isoflurano and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61:726-730.
21. Seyde W C, Longnecker D E- Effects of halothane, enflurane or isoflurane on the regulation of total hepatic blood flow in rats. *Anesthesiology* 1984; 61: A277.
22. Reilly C S, Wood A J J, Koshakji R Pet al. - The effect of halothane on drug disposition: contribution of changes in intrinsic drug metabolizing capacity and hepatic blood flow. *Anesthesiology* 1985; 63:70-76.
23. Ross W T, Daggly B P - Hepatic blood flow in phenobarbital-pretreated rats during halothane anesthesia and hypoxia. *Anesth Analg* 1981;60:306-309.
24. Debaene B, Goldfarb G, Braillon A et al. Effects of ketamine, halothane, enflurane, and isoflurane on systemic and splanchnic hemodynamics in normovolemic and hypovolemic cirrhotic rats. *Anesthesiology* 1990; 73:118-124.
25. Colognesi J R, Hossne W S - Efeitos do pentobarbital sódico e do enflurano sobre a circulação sanguínea hepática: fluxometria eletromagnética e manometria. *Rev Bras Anest* 1977; 27:4-14.
26. Andreen M, Irestedt L- Effects of enflurane on splanchnic circulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23:48-51.
27. Seyde W C, Longnecker D E - Anesthetic influences on regions hemodynamics in normal and hemorrhaged rats. *Anesthesiology* 1984:689-698.
28. Miller CD, Fitch W, Thomson I A - Effect of isoflurano on the canine hepatic circulation and hepatic oxygen balance. *Br J Anaesth* 1990; 65:698-703.

29. Lundeen G, Manohar M, Parks C - Systemic distribution of blood flow in swine while awake and during 1,0 and 1,5 MAC isoflurano anesthesia with or without 50% nitrous oxide. *Anesth Analg* 1983; 62:499-512.
30. Ellis J E, Longnecker D E - Nitrous oxide decreases renal and splanchnic blood flow in rats. *Anesthesiology* 1984; 61: A26.
31. Benumof J L, Bookstein J J, Saidman L J et al. - Diminished hepatic arterial flow during halothane administration. *Anesthesiology* 1976; 45:545-551.
32. Lam AM, Herd S F, Mustard R F et al. - Hepatic blood during isoflurano - induced hypotension in man. *Anesthesiology* 1985; 63: A404.
33. Epstein R M, Deutsch S, Cooperman L H et al. - Splanchnic circulation during halothane anesthesia and hypercapnia in normal man. *Anesthesiology* 1966; 27: 654-661.
34. Thompson IA, Fitch W, Hughes R L et al. - Effect of increased concentrations of carbon dioxide during halothane anesthesia on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. *Br J Anaesth* 1983; 55:1231-1237.
35. Epstein R M, Wheeler H O, Frumin MJ et al. - The effect of hypercapnia on estimated hepatic blood flow, circulating splanchnic blood volume, and hepatic sulfobromophthalein clearance during general anesthesia in man. *J Clin Invest* 1961; 40:592-597.
36. Cooperman L H, Warden J C, Price H L - Splanchnic circulation during N₂O anesthesia and hypocarbia in normal man. *Anesthesiology* 1968; 29: 254-258.
37. Thompson IA, Fitch W, Hughes R L et al. - Effects of certain I.V. anesthetics on liver blood flow and hepatic oxygen consumption in the greyhound. *Br J Anaesth* 1986; 58:69-80.
38. Seyde W C, McGowan L, Lund L et al. - Effects of anesthetics on regional hemodynamics in normovolemic and hemorrhaged rats. *Am J Physiol* 1985; H164-H1 73.
39. Gelman S, Mardis M - Splanchnic circulatory response to ketamine in stressed and unstressed dogs. *Anesthesiology* 1980; 53: S53.
40. Miller ED, Kistner J R, Epstein R M - Whole-body distribution of radioactively labelled microsphere in the rat during anesthesia with halothane, enflurane, or ketamine. *Anesthesiology* 1980; 52: 296-302.
41. Thomson IA, Fitch W, Campbell D et al. - Effects of ketamine on liver blood flow and hepatic oxygen consumption. *Studies in the anesthetized greyhound. Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:10-14.
42. Gelman S, Reves J G, Harris D - Circulatory responses to midazolam anesthesia: emphasis on canine splanchnic circulation. *Anesth Analg* 1983; 62: 135-139.
43. Priano L L, Vatner S F - Morphine effects on cardiac output and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Anesthesiology* 1981; 65: 236-243.
44. Irested L, Andreen M - Effects of neurolept anesthesia (NLA) on haemodynamics and oxygen consumption in the dog with special reference to the liver and preportal tissue. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23:1-12.
45. Gelman S I - Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976; 111:881-883.
46. Leaman D M, Levenson L, Zelis R et al. - Effect of morphine on splanchnic blood flow. *Br Heart J* 1978; 40:569-571.
47. Philip F, Pastorino G, Grimaud D - Effects du flunitrazépam injectable sur les débits hépatique et cardiaque de l'homme. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4:14-16.
48. Kennedy W F, Everett G B, Cobb LA et al. - Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during high spinal anesthesia in normal man. *Anesth Analg* 1970; 49: 10 16-1024.
49. Kennedy W F, Everett G B, Cobb LA et al. - Simultaneous systemic and hepatic hemodynamic measurements during high peridural anesthesia in normal man. *Anesth Analg* 1971; 50:1069-1078.
50. Arnt J O, Hock A, Stanton-Hicks M et al. - Peridural anesthesia and the distribution of blood in supine man. *Anesthesiology* 1985; 63:612-623.
51. Johnson E E, Hedley-Whyte J - Continuous positive-pressure ventilation and choledochoduodenal flow resistance. *J Appl Physiol* 1975; 39:937-942.
52. Chauvin M, Bonnet F, Montebault C et al. - Hepatic plasma flow during sodium nitroprusside-induced hypotension in humans. *Anesthesiology* 1985; 63:287-293.
53. Borel JD, Bently J B, Nenad R E et al. - Influence of halothane on fentanyl pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1982; 57: A239.
54. Sear J W - Drugs by infusion: their use during intravenous anesthesia and intensive care, em *Recent Advances in Anesthesia and Analgesia*, Atkinson R S, Adams A P. Edinburgh: Churchill Livingstone 1989:43-64.
55. White R E, Coon M J - Oxygen activation by cytochrome P-450. *Annu Rev Biochem* 1980; 49:315-318.
56. Strunin L - Drug metabolism, em *The Liver and Anesthesia*. Strunin L, London: W B Saunders 1977: 49-68.
57. Kanto J, Lisalo E, Lehtinen U et al. - Concentration of diazepam after an acute and chronic administration. *Psychopharmacologic* 1974; 36:123-126.
58. Duvaldestin P, Mazze R I, Nivoche Y et al. - Occupational exposure to halothane results in enzyme induction in anesthesia. *Anesthesiology* 1981; 54:57-60.
59. Dale O, Nielsen K, Westgaard G. et al. Drug metabolizing enzymes in the rat after inhalation of halothane and enflurane. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1127.
60. White P F, Johnstone R R, Pudwill C R - Interaction of ketamine and halothane in rats. *Anesthesiology* 1975; 42:179-186.
61. Klotz U, Reimann I - Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *N Engl J Med* 1980; 302:1012-1014.
62. Rheder K, Forbes J, Alter H et al. Halothane biotransformation in man: A quantitative study. *Anesthesiology* 1967; 28:711-715.
63. Carpenter R L, Eger E II, Johnson B H et al. - Metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 1985; 63: A572.
64. Lind R C, Gandolfi A J, Sipes I G et al. Oxygen concentration required for reductive defluorination of halothane by rat hepatic microsomes. *Anesth Analg* 1986; 65:835-839.
65. Cousins M J, Sharp J H, Gourlay GK et al. - Hepatotoxicity and halothane metabolism in an animal model with applications for human toxicity. *Anesth Intensive Care* 1979; 7:9-24.
66. Shingu K, Eger E II, Johnson B H et al. - Hepatic injury induced by anesthetic in rats. *Anesth Analg* 1983; 62: 140-145.
67. Loturco M E, Braz J R C, Coelho K I R, Vane LA, Castiglia Y M M - Efeitos do halotano em associação ou não a hipoxia e hipercapnia sobre o fígado do rato. Estudos bioquímicos e histopatológicos. *Rev Bras Anest (Supl.)* 1987 37: CBA 80.
68. Plummer J L, Wanwimolruk S, Jenner M A et al. - Effects of cimetidine and ranitidine on halothane metabolism and hepatotoxicity in an animal model. *Drug Metab Dispos* 1984; 12: 106-110.
69. Rice S A, Mazze M, Smith C M et al. - Halothane hepatotoxicity in Fischer 544 rats pretreated with isoniazid. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 87:411.

70. Lind R C, Gandolfi A J, Hall P de la M - The role of oxidative biotransformation of halothane in the guinea pig model of halothane - associated hepatotoxicity. *Anesthesiology* 1989; 70:649-653.
71. de Groot H, Noll T - Halothane hepatotoxicity: relation between metabolic activation, hypoxia, covalent binding, lipid peroxidation, and liver cell damage. *Hematology* 1983; 3:601-606.
72. Hubbard AK, Roth T P, Gandolfi A J et al. - Halothane hepatitis patients generate an antibody response toward a covalently bound metabolite of halothane. *Anesthesiology* 1988; 68:791-796.
73. Martin J L, Kenna J G, Satoh H et al. Assay for the detection of antibodies directed against halothane-induced liver neoantigens in the sera of patients with halothane hepatitis. *Anesthesiology* 1988; 69: A439.
74. Walton B - The liver, em Hazerds and Complications of Anesthesia. Taylor T H, Major E. London: Churchill Livingstone 1987: 85-100.
75. Kenna J G, Neuberger J, Williams R - Specific antibodies to halothane-induced liver antigens in halothane-associated hepatitis. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1286-1290.
76. Christ D D, Kenna J G, Kammerer W et al. Enflurane metabolism produces covalently bound liver adducts recognized by antibodies from patients with halothane hepatitis. *Anesthesiology* 1988; 69:833-38.
77. Siadat - Pajouh M, Hubbard A K, Roth T Pet at. - Generation of halothane - induced immune reponse in a guinea pig model of halothane hepatitis. *Anesth Analg* 1987; 66:1209-1214.
78. Lunam G A, Cousins M J de la Hall M P - Genetic predisposition to liver damage after halothane anesthesia in guinea pigs. *Anesth Analg* 1986; 65: 1143-1148.
79. Farrel B, Prendergast D, Murray M - Halothane hepatitis: Detection of a constitutional susceptibility factor. *N Engl J Med* 1985; 313: 1310-1314.
80. Stoelting R K, Diedorf S F, McCammon R L - Anesthesia and Co-existing Disease, 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone 1986:374.
81. Cousins M J, Greenstein L R, Hitt BA et al. - Metabolism and renal effects of enflurane in man. *Anesthesiology* 1976; 44:44-53.
82. Burke TR, Branchflower RV, Lees D E et al. - Mechanism of defluorination of enflurane. Identification of an organic metabolite in rat and man. *Drug Metab Dispos* 1981; 9:19-24.
83. Van Dike R A - Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane, enflurane, or isoflurane. *Anest Analg* 1982; 61:812-819.
84. Fee J P, Black G W, Dundee J W et al. - A prospective study of liver enzyme and other changes following repeat administration of halothane and enflurane. *Br J Anaesth* 1979; 51:1133-1141.
85. Eger E II, Smuckler E A, Ferrel L D et al. Is enflurane hepatotoxic? *Anesth Analg* 1986; 65:21-30.
86. Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta I P et al. - Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975; 43:325-332.
87. Davidkova T, Kikuchi H, Fujii K et al. - Biotransformation of isoflurane: urinary and serum fluoride ion and organic fluorine. *Anesthesiology* 1988; 69: 218-222.
88. Rice S A, Sbordone L, Mazze R I - Metabolism by rat hepatic microsomes of fluorinated ether anesthetics following isoniazid administration. *Anesthesiology* 1980; 53:489-493.
89. Stoelting R K - Isoflurane and postoperative hepatic dysfunction. *Can J Anaesth* 1987; 223-226.
90. Hussey A J, Aldridge L M, Paul D et al. - Plasma glutathione S - transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. *Br J Anaesth* 1988; 60: 130-135.
91. Goldfarb G, Roger E, Gebauer C et al. - Comparative effects of halothane and isoflurane anesthesia on the ultrastructure of human hepatic cells. *Anesth Analg* 1989; 69:491-495.
92. Pandele G, Chauv F, Salvadori C et al. - Tiopental pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1983; 59:123-126.
93. Klotz U, Avant G R, Hoyumpa A et al. - The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin invest* 1975;55:347-359.
94. Carlos R, Calvo R, Erill G - Plasma protein binding of etomidate in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:144.
95. Foldes F F, Swerdlow M, Lipschitz E et al. - Comparison of the respiratory effects of suxametonium in man. *Anesthesiology* 1956; 17:559-568.
96. Radnay P A, Duncalf D, Novakovic M et al. - Common bile duct pressure changes after fentanyl, morphine, meperidine, butorphanol and naloxone. *Anesth Analg* 1984:441-444.
97. Hynynen M J, Turanen M, Kortilla K T - Effects of alfentanil and fentanyl on common bile duct pressure. *Anesth Analg* 1986; 65:370-372.
98. Vieira Z G, Duarte B, Renigers S A et al. - Double-blind ultrasonographic demonstration of morphine-induced spasm of the common bile duct. *Anesthesiology* 1988; 69: A347.
99. Nocite J R, Jorge Filho I, Nunes A M M et al. - Efeito da morfina peridural sobre a pressão nas veias biliares. *Rev Bras Anest* 1989; 39:171-174.
100. Vatahky E, Haskel E - Effect of nalbuphine on intrabiliary pressure in the early postoperative period. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 343-346.
101. Jones R M, Detmer M, Hill A B et al. - Incidence of choledochoduodenal sphincter spasm during fentanyl-supplemented anesthesia. *Anesth Analg* 1981 ;60:638-640.
102. Arguelles J E, Franatovic Y, Romo-Salas F et al. - Interbiliary pressure changes produced by narcotic drugs and inhalation anesthesia in guinea pigs. *Anesth Analg* 1979; 58:120-123.
103. Gao Y, Chai X - Narcotic analgesic. Its antagonists and common bile duct pressure. *Can J Anaesth* 1990; 37: S143.
104. Tigerstedt I, Turunen MT, Hastbacka J - Effect of anesthesia on fentanyl - induced changes in human intracholedochal pressure. *Ann Clin Res* 1984;16:204.
105. Strauss E - Prova de função hepática. *Prática Hospitalar* 1990; 5:17-21.
106. Harville D D, Dummerskill W H J - Surgery in acute hepatitis. Causes and effects. *J Am Med Ass* 1963;184; 257-261.
107. Dobanek E C, Sterling W A, Allison D C - Morbidity and mortality after operation in nonbleeding cirrhotic patients. *Am J Surg* 1983; 146:306-310.
108. Maze M, Prager M - Anesthesia and the liver, in *Anesthesia*. Miller RD 3rd, New York, Churchill Livingstone, 1990:1811-1812.
109. Brody G L, Sweet R B - Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 1963; 24:29-37.
110. Lindenbaum J, Leifer E - Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *N Engl J Med* 1963; 268:525-530.
111. National halothane study (summary). *J Am Med Ass* 1966; 197:755-788.
112. Schemel W H - Unexpected hepatic dysfunction found by multiple laboratory screening. *Anesth Analg* 1976; 55:810-812.
113. Walton B, Hamblin A, Dumonde D C et al. - Absence of cellular hypersensitivity in patients with unexplained hepatitis following halothane. *Anesthesiology* 1976; 44:391-397.
114. Lewis R B, Blair M - Halothane hepatitis in a young child. *Br J Anaesth* 1982; 54:349-354.
115. Kenna J G, Neuberger J, Mieli-Vergani G et al. - Halothane hepatitis in children. *Br Med J* 1987; 249: 1209-1211.

116. Klotz U, McHorse T S, Wilkinson G R et al. - The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of meperidine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16:667.
117. Loft S, Jensen V, Resaard S et al. - Influence of moderate alcohol intake on tiopental anesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:22-26.
118. Han Y H- Why do chronic alcoholics require more anesthesia? *Anesthesiology* 1969; 30:341-342.
119. Holnstone R E, Kulp RA, Smith TC - Effects of acute and chronic ethanol administration on isoflurane requirements in mice. *Anesth Analg* 1975; 54: 277-281.
120. Andreasen P B, Handel J, Greisen G et al. - Pharmacokinetics of diazepam in disordered liver function. *Eur J Clin Pharmacol* 1976; 10:115-120.
121. Kraus K W, Desmond P V, Marshall J P et al. - Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24:411-419.
122. Van Been H, Manger F W, Van Boxtel C et al. - Etomidate anesthesia in patients with cirrhosis of the liver: Pharmacokinetic data. *Anesthesia* 1983; 38:91S-92S.
123. Servin F, Desmots J M, Haberer J P et al. - Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988; 69: 887-891.
124. Servin F, Cookshott ID, Farinotti R et al. - Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990; 65:177-183.
125. Haberer J P, Schoeffler P, Couderc E et al. - Fentanil pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982; 54:1267-1272.
126. Mazoit J, Sandouk P, Zetlaoui P et al. - Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. *Anesth Analg* 1987; 66:293-298.
127. Ferrier C, Marty J, Bouffard J et al. - Alfentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985; 62:480-484.
128. Thomson P D, Rowland M, Melmon K L- The influence of heart failure, liver disease and renal failure on the disposition of lidocaine in man. *Am Heart J* 1971; 83:417-421.
129. Adjepon-Yamoah K K, Nimmd J, Prescott L F - Gross impairment of hepatic drug metabolism in a patient with chronic liverdisease. *Br Med J* 1974; 4:387-388.
130. Duvaldestin P, Lebrault C, Chauvin M - Pharmacokinetics of muscle relaxants in patients with liver disease. *Clin Anesthesiol* 1985; 3:293-296.
131. Lebrault C, Berger J L, D'Hollander A A et al. - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985; 62: 601-605.
132. Arden J R, Lynam D P, Castagnoli K P et al. - Vecuronium in alcoholic liver disease: A pharmacokinetic and pharmacodynamics analysis. *Anesthesiology* 1988; 68:771-776.
133. Westra P, Vermeer GA, de Lange AR et al. - Hepatic and renal disposition of pancuronium and gallamine in patients with extrahepatic cholestasis. *Br J Anaesth* 1981; 53:331-338.
134. Miller R D - Pharmacokinetics of atracurium and the nondepolarizing neuromuscular blocking agents in normal patients and those with renal or hepatic dysfunction. *Br J Anaesth* 1986; 58:225-235.