

Informação Clínica

Hepatite por Halotano - Relato de Caso *

José Beltrame Neto¹, Elise Kúnster Vicente², Elaine Aparecida Felix Fortis TSA³

Beltrame Neto J, Vicente EK, Fortis EAF - Halothane-induced Hepatitis. Case Report

KEY WORDS - ANESTHETICS: halothane, COMPLICATIONS: halothane hepatitis

Halotano foi introduzido na prática anestesiológica em 1956 e logo passou a ser amplamente empregado. Alguns relatos de necrose hepática após o uso deste anestésico começaram a aparecer na literatura a partir de 1958¹. Atualmente não há dúvidas de que existem dois tipos distintos de disfunção hepática induzida pelo halotano^{2,3}. No tipo I, a exposição ao halotano causa uma forma leve de hepatotoxicidade, com baixa morbidade^{4,5}, em cerca de 20% dos pacientes. É caracterizada por aumento transitório das transaminases sem manifestações clínicas evidentes⁶. Em geral resolve-se espontaneamente⁴. No tipo II, o paciente desenvolve uma forma grave de hepatotoxicidade, ameaçadora da vida e conhecida como Hepatite por Halotano. Esta hepatite é associada à icterícia, de surgimento rápido, necrose maciça e insuficiência hepática fulminante^{6,7}. A mortalidade é de 50%, mas pode chegar a 80% nos pacientes com encefalopatia associada⁴. A incidência da hepatotoxicidade do tipo II, com necrose hepática, parece ser de 1:35.000⁸. No entanto, a real incidência destas duas entidades é incerta, por insuficiência de dados existentes em muitos dos relatos⁸.

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS

1 Anestesiologista do HCPA

2 ME₂ do CET-SBA do HCPA

3 Responsável pelo CET-SBA do HCPA

Correspondência para José Beltrame Neto

Rua La Plata 740 Ap 502

90670-040 - Porto Alegre - RS

Apresentado em 15 de maio de 1996

Aceito para publicação em 4 de setembro de 1996

© 1997, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

RELATO DO CASO

Paciente de 45 anos, feminina, negra, dona de casa, com 1,55 m de altura e 64 kg de peso, portadora de hipertensão arterial, em uso de propranolol e hidroclorotiazida, e com exames pré-operatórios de rotina sem particularidades. Como medicação pré-anestésica foi utilizado diazepam (10 mg) por via oral. Foi realizada cirurgia de Burch, colpoperineoplastia e laqueadura tubária por videolaparoscopia. A anestesia constou de tiopental, succinilcolina, fentanil, atracúrio, halotano em mistura O₂/N₂O nos 30 minutos iniciais e halotano em O₂ a 100% a seguir, perfazendo um total de 180 minutos. Na recuperação pós-anestésica não houve intercorrências. Recebeu alta no quinto dia.

No domicílio teve picos febris de até 39°C. Doze dias após voltou ao hospital com quadro clínico de dor abdominal e vômitos biliosos. Ao exame físico apresentava sinais de irritação peritonal e o hemograma mostrou leucocitose com 13% de bastões. Foi internada e iniciou-se o uso de penicilina G cristalina, gentamicina e clindamicina. A ecografia abdominal demonstrou líquido livre na cavidade abdominal.

Persistiu o quadro de dor abdominal, vômitos e febre. Novo hemograma mostrou leucocitose com desvio à esquerda. No dia seguinte à internação foi submetida a laparotomia exploradora. As drogas usadas na anestesia foram: midazolam, fentanil, tiopental, atracúrio, halotano em oxigênio a 100% na maior parte do procedimento e mistura O₂/N₂O (1:1) nos minutos finais. A duração do procedimento foi de 80 minutos. Durante a anestesia a oximetria mostrou SpO₂ de 100% e P_{ET}CO₂ entre 27-36 mmHg. Apresentou hipotensão arterial

discreta (80/50 mmHg), quando usou-se dopamina em infusão, na dose de $6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, com a pressão arterial retornando aos níveis iniciais em cinco minutos. Não houve intercorrências na sala de recuperação pós-anestésica. O achado per-operatório foi uma perfuração de alça de intestino delgado.

No pós-operatório o menor nível tensional registrado foi de 90/70 mmHg. Manteve-se a antibioticoterapia, mas a infecção persistiu no pós-operatório sem remissão satisfatória. O hemograma revelou leucocitose de 15.000 U/l, com 6% de bastões.

Cinco dias após a nova operação a paciente apresentou icterícia intensa, e no sexto dia os exames laboratoriais mostraram indícios de necrose hepática: SGOT: 415 U/l; SGPT: 1.076 U/l; fosfatase alcalina: 207 UI/l; bilirrubina total: 8,7 mg/dl; bilirrubina direta: 7,4 mg/dl; tempo de protrombina: 31%. Gasometria arterial: pH: 7,29; PCO_2 : 25,2; HCO_3 : 4,9; PO_2 : 113; SpO_2 : 97,5%.

A paciente foi transferida para o CTI por risco de sangramento e para complementar a avaliação diagnóstica. Evoluiu para insuficiência hepática aguda grave e acidose metabólica. Foi submetida à ventilação mecânica. Antibioticoterapia constou das três drogas já citadas, além de ceftriaxona.

O tempo de protrombina decresceu progressivamente até atingir 18% no 10º dia de pós-operatório. A dosagem de bilirrubinas mostrou aumento acentuado, com a bilirrubina total evoluindo até 21,1 mg/dl no 12º dia, e a bilirrubina direta evoluindo até 13,6 mg/dl no mesmo período.

Dosagens de Anti-HbsAg, anti-HvA, anti-Hcv, anti-Hbc, anti-Hbe foram solicitadas para rastrear outras possíveis formas de hepatites, mas todos estes exames foram negativos.

Já em insuficiência hepática franca, no 13º dia de pós-operatório foi submetida a nova laparotomia exploradora, para descartar presença de foco séptico, em vista da piora progressiva do quadro. A paciente foi admitida no bloco cirúrgico em choque, com pressão arterial

sistólica de 30 mmHg, comatosa e em acidose metabólica. Na anestesia utilizou-se fentanil e oxigênio a 100%. Após 50 minutos de cirurgia ocorreu parada cardiorrespiratória em assistolia, revertida em poucos minutos com uso de adrenalina. Durante o procedimento foi realizada biópsia hepática e coletada amostra de líquido peritoneal para exames bacteriológicos. Havia abundante ascite, mas não se encontrou pus na cavidade abdominal. Retornou ao CTI sem melhora do padrão hemodinâmico, registrando-se óbito no dia seguinte.

Os exames bacteriológicos revelaram presença de *Acinetobacter calcoaceticus*. A biópsia hepática mostrou extensa necrose periportal (zona 1) Não foi realizada necropsia por negativa dos familiares.

DISCUSSÃO

Os fatores de risco para desenvolvimento de hepatotoxicidade por halotano incluem:

- a) Exposições repetidas: O risco aumenta com exposições repetidas, havendo relação inversamente proporcional entre o intervalo entre as exposições e a gravidade do quadro ^{1,7}, porém há relatos de casos onde houve intervalo de vários anos entre as exposições ^{3,9}. O uso de halotano deve ser desaconselhado se houver sinais de hepatotoxicidade leve ⁷.
- b) Idade: Pessoas de meia-idade tem maior propensão a desenvolver esta complicação ^{1,3}. Neonatos e crianças tem risco muito menor, de 1:82.000 a 1:200.000 ¹⁰.
- c) Sexo: Sabe-se que o risco é maior nas mulheres, com relação de 2:1 ^{3,4}. Foi demonstrado que o halotano sofre maior biotransformação nas mulheres, o que explicaria este fato ¹¹.
- d) Obesidade: O halotano acumula-se em tecidos adiposos, o que pode retardar sua excreção e prolongar o potencial de risco. Além disso, os obesos metabolizam este

agente mais extensivamente que os não obesos ¹.

- e) Indução enzimática: pacientes que desenvolveram indução enzimática tem maior risco de desenvolver hepatotoxicidade ^{1,10}.
- f) Outros fatores: um fator familiar de suscetibilidade pode existir, mas necessita de maior investigação para sua comprovação ¹. Não existe nenhuma evidência convincente de que pacientes com doença hepática preexistente tem maior risco do que outros ¹². Lesões hepáticas seguindo-se à exposição profissional foram descritas em cirurgiões, anestesiastas e pesquisadores ¹.

No presente caso a paciente apresentava como fatores de risco o sexo feminino, a faixa etária, a obesidade e as exposições repetidas à droga em um curto intervalo.

Dois mecanismos foram propostos para explicar a hepatotoxicidade pelo halotano. A toxicidade autolimitada do tipo I seria causada por lesão direta ao fígado provocada por metabólitos da droga, enquanto que a necrose fulminante descrita no tipo II seria causada por um processo imunológico contra estes metabólitos ^{1, 8, 10}. A biotransformação do halotano pelo sistema do citocromo P-450 produz metabólitos que estão envolvidos na lesão hepática ¹⁰. Outra evidência de causa imunológica para a hepatotoxicidade do tipo II é que esta ocorre quase sempre após exposições repetidas ⁹.

Enquanto o isoflurano e o enflurano sofrem respectivamente metabolização de menos de 1% e de cerca de 3% do total absorvido, o halotano tem 20% de biotransformação no sistema do citocromo P-450 ⁴.

O uso de halotano é o maior responsável pelos casos de necrose hepática que ocorrem de 5 a 15 dias após uma anestesia geral ¹³. No caso em estudo, o intervalo entre as exposições foi de 13 dias, e a icterícia e os demais sinais de insuficiência hepática começaram a surgir quatro dias após o segundo procedimento.

Se após uma anestesia com halotano ocorrer icterícia inexplicável com rápida deterioração da função hepática, deve-se suspeitar de toxicidade provocada por este agente ¹⁰.

O diagnóstico é de exclusão. Deve-se afastar a ocorrência de marcada hipotensão, hipóxia grave, hepatites virais, transfusão sangüínea, anemia falciforme, cirurgia biliar, septicemia e reação a outras drogas ⁴.

No caso em estudo foi possível excluir todas estas hipóteses. Não houve transfusão sangüínea, não houve hipóxia, e a hipotensão arterial (80/50 mmHg) apresentada durante a segunda cirurgia foi tratada com dopamina, com a pressão arterial retornando ao níveis iniciais em poucos minutos. Embora houvesse sinais inequívocos de infecção, o que motivou a indicação de uma segunda cirurgia, ainda não havia septicemia quando do início do quadro de insuficiência hepática. A pesquisa laboratorial para hepatites de outras etiologias foi negativa.

São extremamente raros os casos de necrose hepática provocada pelos vírus da hepatite A e pelos vírus do herpes. Não há relatos convincentemente documentados de necrose hepática por vírus Epstein-Barr ou citomegalovírus ¹³.

Já a necrose por isquemia hepática é resultante de uma marcada e aguda redução no fluxo sangüíneo hepático ¹³.

Muitos autores caracterizam os padrões histológicos da hepatotoxicidade por halotano como sendo de necrose centrolobular ⁸, mas pode haver outras formas de apresentação ¹⁴.

Benjamin et al publicaram, em 1985, achados de 43 necropsias e 36 biópsias hepáticas de casos com diagnóstico estabelecido de necrose hepática por halotano. Nesta série, os autores encontraram 13 casos de necrose maciça, atingindo todos ou quase todos os hepatócitos, 12 casos com pequenas áreas difusas de necrose, e 54 casos de necrose submaciça. Destes 54 casos, em 46 o padrão foi de lesão atingindo os hepatócitos da zona três (centrolobular), e em apenas oito o padrão foi de

necrose atingindo a zona 1 (necrose periportal)¹⁴.

Por outro lado, Gall (1968) não encontrou nenhum achado histológico específico de hepatite por halotano¹⁵, e Wills e Walton (1978) não foram capazes de distinguir os achados histológicos da hepatite pós-halotano dos padrões presentes na hepatite viral¹⁶.

No caso enfocado a lesão hepática se apresentou como necrose periportal (zona 1).

O diagnóstico pode ser auxiliado por detecção de anticorpos reagentes a proteínas trifluoroacetiladas, através do método ELISA, utilizando albumina trifluoroacetilada de plasma de coelho como antígeno, bem como utilizando proteínas de fígado de coelhos tratados com halotano. Estes dois testes, combinados, teriam positividade de 92%¹⁷, mas só são realizados em alguns poucos laboratórios¹⁸. Estes exames não estão disponíveis em nosso meio.

Embora a hepatite por halotano seja rara, costuma apresentar grave morbidade e elevadas taxas de mortalidade quando acompanhada de necrose hepática, por isso devemos sempre ter em mente a possibilidade de sua ocorrência. Para os pacientes que necessitarem submeter-se a atos anestésico-cirúrgicos repetidos em curtos intervalos, devemos considerar a possibilidade de evitar o uso deste agente anestésico.

Beltrame Neto J, Vicente EK, Fortis EAF -
Hepatite por Halotano - Relato de Caso

UNITERMOS - ANESTÉSICOS: halotano;
COMPLICAÇÕES: hepatite por halotano

REFERÊNCIAS

01. Ray DC, Drummond GB - Halothane hepatitis. *Br J Anaesth*, 1991;67:84-99.
02. Brown BR, Gandolfi AJ - Adverse effects of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1987;59:14-23.
03. Neuberger J, Williams R - Halothane anaesthesia and liver damage. *Br Med J*, 1984; 289:1136-1139.
04. Brown B, Bird G - Inhalation anaesthetics and liver damage. *Supplement to SAMJ*; 1993; 83:1-4.
05. Gut J, Christen U, Huwyler J - Mechanisms of halothane toxicity: novel insights. *Pharmacol Ther*, 1993;58:133-155
06. Neuberger JM - Halothane and hepatitis. Incidence, predisposing factors and exposure guidelines. *Drug-Saf*, 1990;5:28-38.
07. Speedy H - Halothane hepatitis: a case report. *Br J Anaesth*, 1990;64:358-362.
08. Elliot RH, Strunin L - Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1993; 70:339-348.
09. Martin JL, Dubbink DA, Plevak DJ et al - Halothane hepatitis 28 years after primary exposure. *Anesth Analg*, 1992;74:605-608.
10. Shipton EA - Halothane hepatitis revisited. *SAMJ*, 1991;80:261-262.
11. Jenner MA, Plummer JL, Cousins MJ - Halothane reductive metabolism in an adult surgical population. *Anaesth Inten Care*, 1990;18:395-399.
12. Stock JGL, Strunin L - Unexplained hepatitis following halothane. *Anesthesiology*, 1985;63:424-439.
13. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP - Fulminant hepatic failure. *Seminars in Liver Disease*, 1986; 6:97-106.
14. Benjamin SB, Goodman ZD, Ishak KG et al - The morphologic spectrum of halothane-induced hepatic injury: analysis of 77 cases. *Hepatology*, 1985;5:1163-1171.
15. Gall EA - Report of the pathology panel. National Halothane Study. *Anesthesiology*, 1968; 29:233-248.
16. Wills EJ, Walton B - A morphologic study of unexplained hepatitis following halothane anesthesia. *Am J Pathol*, 1978;91:11-26.
17. Hastings KL, Thomas C, Hubbard AK et al - Screening for antibodies associated with halothane hepatitis. *Br J Anaesth*, 1991; 67:722-728.
18. Guthoff W, Schiller WG, Gastmeier K - Halothane hepatitis in the differential diagnosis of postoperative jaundice. *Anaesthesiol Reanim*, 1990;15:195-198.