

## *Necrose Hepática Maciça Após Halotano. Relato de Um Caso.*

Jorge Osório Flôres<sup>¶</sup>, Antonio Burlamaque<sup>§</sup> & Geraldo Resin Geyer<sup>ξ</sup>

Este trabalho descreve um caso de necrose hepática maciça após duas cirurgias, com intervalo menor que quatro semanas, na quais fora usado como anestésico, o halotano (1,1,1, trífuro 2,2 cloro-bromo etano).

A necrose hepática maciça pós-halotano, parece ser uma reação de natureza alérgica<sup>11, 12, 13, 14, 17, 20</sup>, não se sabendo ao certo, se ao halotano ou seus metabólitos. Esta reação ao halotano se caracteriza por ocorrer, geralmente, após múltiplas exposições ao halotano com intervalos menores que quatro semanas<sup>1, 13, 14, 17, 30</sup>, sendo na maioria dos casos precedida de retardada febre inexplicável e seguida por icterícia e/ou bilirrubinúria<sup>11, 13, 14, 17</sup>.

Sua incidência é de 1/35.000, elevando-se no caso de múltiplas anestésias com halotano em período menor que seis semanas, para 2,8/10.000<sup>28</sup>. A taxa de mortalidade se encontra entre 42%<sup>17</sup> e 64%<sup>28</sup>.

Na literatura brasileira não encontramos nenhum caso relatado, o que nos motivou a apresentar este caso.

### APRESENTAÇÃO DO CASO

E.A. 69 anos, masculino, pedreiro, 64 quilos, internou-se em 27/09/1977 para investigação de nódulo pulmonar, observado em Raio X de tórax. O diagnóstico do material de punção pulmonar foi de adenocarcinoma pouco diferenciado.

Em 11/10/1977 foi realizada lobectomia inferior direita. A indução da anestesia foi realizada com 120 mg de metohexital sódico, a intubação traqueal com 70 mg de succinilcolina e a manutenção com halotano, fentanil, e brometo de pancurônio (4 mg). No per-operatório o paciente manteve uma média de pressão arterial em torno de 5,96 x 10,6 kPa (120 x 80 mm Hg) e não se fez transfusão de sangue. Em 24/10/1977, o paciente foi submetido a nova cirurgia para revisão e correção de possível fístula, com mesma técnica anestésica. Chegou na sala de cirurgia com pressão arterial de 19,9 x 13,3 kPa (150 x 100 mm Hg) e frequência cardíaca de 100 bpm. No per-operatório foi localizada no lobo superior direito, bolha

enfisematosa que apresentava grande escape de ar. Nesta ocasião foi colhido fragmento pleural para exames, com os seguintes resultados: pesquisa de BAAR - negativo, bacterioscopia - ausência de germes e ao exame cultural não houve crescimento de germes.

O paciente manteve no per-operatório pressão arterial de 17,3 x 10,6 kPa (130 x 80 mm Hg) sem transfusão de sangue.

No quarto dia do pós-operatório apresentou hipertermia (38,2 °C) (vide gráfico) e sonolência. Foi realizado exame bacterioscópico e cultural da secreção pleural e do cateter da veia subclávia, com os seguintes resultados: bacterioscopia - ausência de germes e cultura - não houve crescimento de germes. A febre cedeu no 6.º dia de pós-operatório. O paciente permanecia sonolento e a bioquímica do sangue apresentou: Transaminase Glutâmico Oxalacética (T.G.O.) 110 U, Transaminase Glutâmico Pirúvica (T.G.P.) 115 U, Fosfatase Alcalina (F.A.) 83 U, Bilirrubina Total (B.T.) 8,8 mg% e direta 5,5 mg%.

No oitavo dia de pós-operatório foi notada icterícia (vide gráfico) e o paciente apresentava-se astênico e anoréxico. A bioquímica do sangue apresentou: uréia de 46 mg%, creatinina de 1,58 mg% e o exame quantitativo de urina (E.Q.U.) apresentou traços nítidos de proteínas.

A icterícia e a sonolência foram progredindo e no décimo primeiro dia pós-operatório a bioquímica do sangue revelou-se TGO 320 U, TGP 490 U, FA 74 U, BT 19 mg% e direta 11,4 mg%. No décimo terceiro dia de pós-operatório o paciente icterico permanecia sonolento e astênico. A bioquímica do sangue apresentou: TGO 128 U, TGP 387 U, FA 61 U, BT 24 mg% e direta 17,4 mg%. Prova de coagulação: tempo de protrombina de 17 s. (40% da atividade). O paciente apresentava sinais vitais estáveis e temperatura axilar de 37°C.

No décimo quinto dia apresentou: uréia de 149 mg%, creatinina de 3,5 mg% e K de 5,8 mEq. l<sup>-1</sup>. A Gasometria arterial: PH 7,15, PO<sub>2</sub> = 8,65 kPa (65,1 mm Hg), PCO<sub>2</sub> = 3,31 kPa (24,9 mm Hg), saturação de O<sub>2</sub> 87,2, excesso de base - 17,4. O paciente faleceu às 10 horas. Neste mesmo dia foi levado à necropsia e enviado para exame anátomo-patológico os seguintes: fígado e vesícula biliar, fígado pesando 980 g e medindo 21,5 x 15,0 x 5,0 cm, baço e rim esquerdo.

O diagnóstico anátomo-patológico foi de necrose hepática maciça de predominância centro lobular e médio-zonal, compatível com hepatite por halotano (vide microfotografias), pielonefrite crônica leve e nefrose colêmica.

### COMENTÁRIOS

O halotano foi introduzido na clínica em 1956 e logo apareceram relatos de icterícia e necrose hepática maciça

¶ Anestesiologista do EA de Porto Alegre, RS

§ Anestesiologista do SANE de Porto Alegre, RS

ξ Patologista do Serviço de Anatomia Patológica do Hed, Porto Alegre, RS

Correspondência para Jorge Osório Flores  
Rua Monteiro Lobato, 283 apto. 4 - Paternon 90000 Porto Alegre, RS

Recebido em 06 de janeiro de 1980

Aceito para publicação em 21 de agosto de 1981

© 1982, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

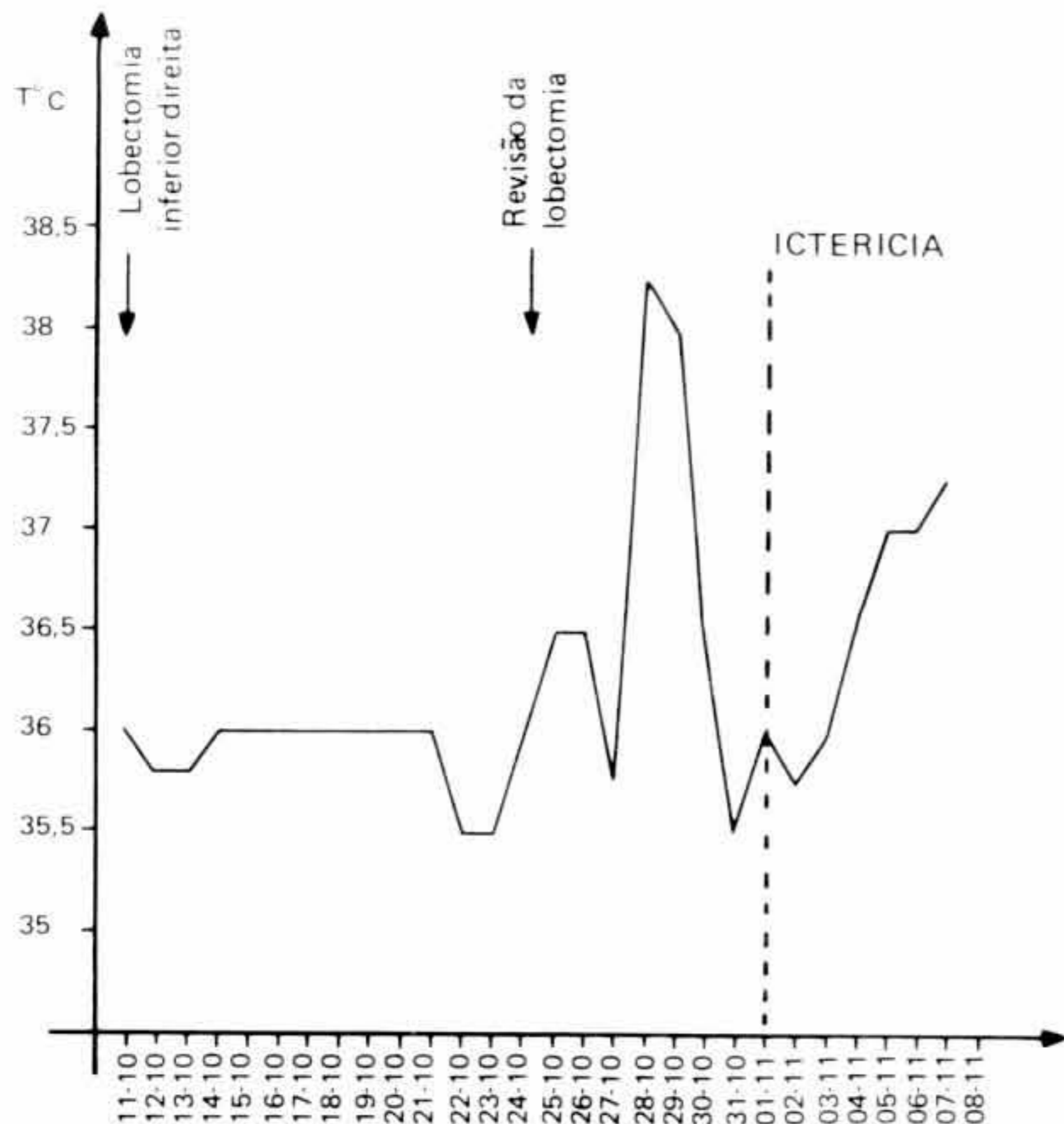


Gráfico indicado das duas cirurgias correlacionadas com o aparecimento da pirexia e icterícia.

atribuídas ao anestésico, isto em 1958<sup>3, 17</sup>.

A reação alérgica ao halotano aparece com um padrão característico de retardada pirexia de 38,3 à 40,5 °C (após 7 dias nos pacientes submetidos a primeira anestesia; de 4 à 7 dias após a segunda exposição ao anestésico; após a terceira exposição a febre aparece em poucas horas) 1, 11, 14, 29, com queixas de mal estar, anorexia e náuseas antes de icterícia (BT de 32 mg% à 414 mg%)<sup>17</sup>, sendo que esta última, geralmente, aparece após o término da febre<sup>17</sup> ou a febre cai rapidamente com o aparecimento da icterícia<sup>13</sup>.

A obesidade é um achado comum<sup>14, 17, 20</sup>, o que sugere ser o fator que retarda a eliminação do halotano ou de seus metabólitos<sup>20</sup>.

Os achados laboratoriais são característicos de necrose hepatocelular, incluindo significativa elevação dos níveis séricos de TGO, TGP e bilirrubina<sup>20</sup>.

Eritema pode aparecer em 7% dos casos e encefalopatia em 65%; o fígado é palpável em 50% dos casos relatados e terminal oligúria é usual em 63% dos pacientes com êxito letal<sup>17</sup>. Eosinofilia foi encontrada em 24%<sup>13,17</sup> e elevação das imunoglobulinas em 91% dos pacientes testados<sup>17</sup>, mas o sintomas clínicos e complicações são os mesmos de qualquer hepatite severa.

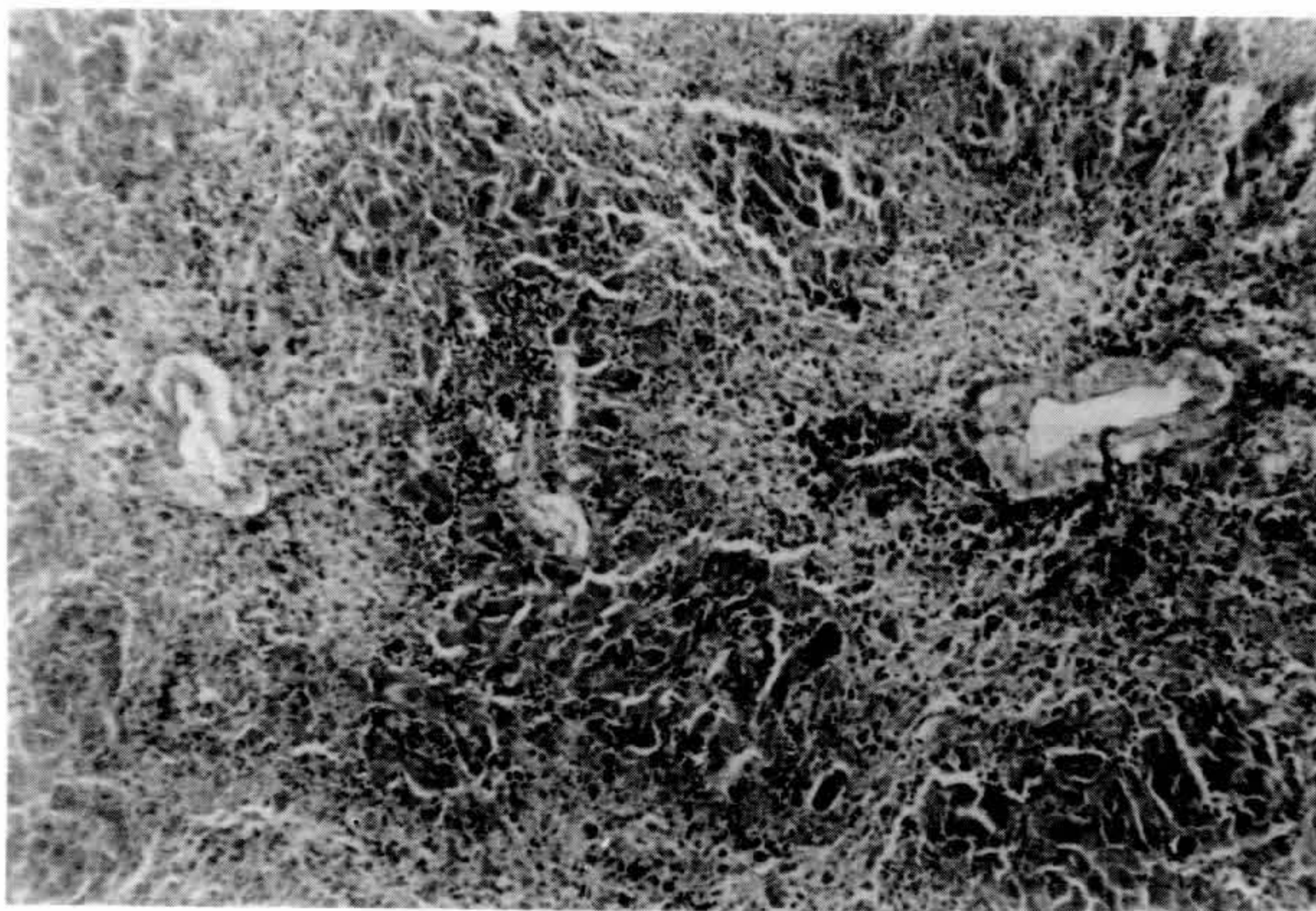
**PROGNÓSTICO:** Todos pacientes que morreram, tornaram-se ictericos dentro de 7 dias da última anestesia e os que se tornaram ictericos depois de 7 dias, sobreviveram. Falência hepática fulminante foi responsável por 42%<sup>17</sup> a 60% dos óbitos, sendo que destes mais de 50% morreram dentro de uma semana, a contar do início da icterícia<sup>17</sup>. A duração da icterícia nos sobreviventes foi de uma a doze semanas, em média seis semanas.

O peso corporal nos casos fatais era em média de 79,8 kg comparados com uma média de 64,9 kg nos sobreviventes. Esta diferença é estatisticamente significativa<sup>17</sup>.

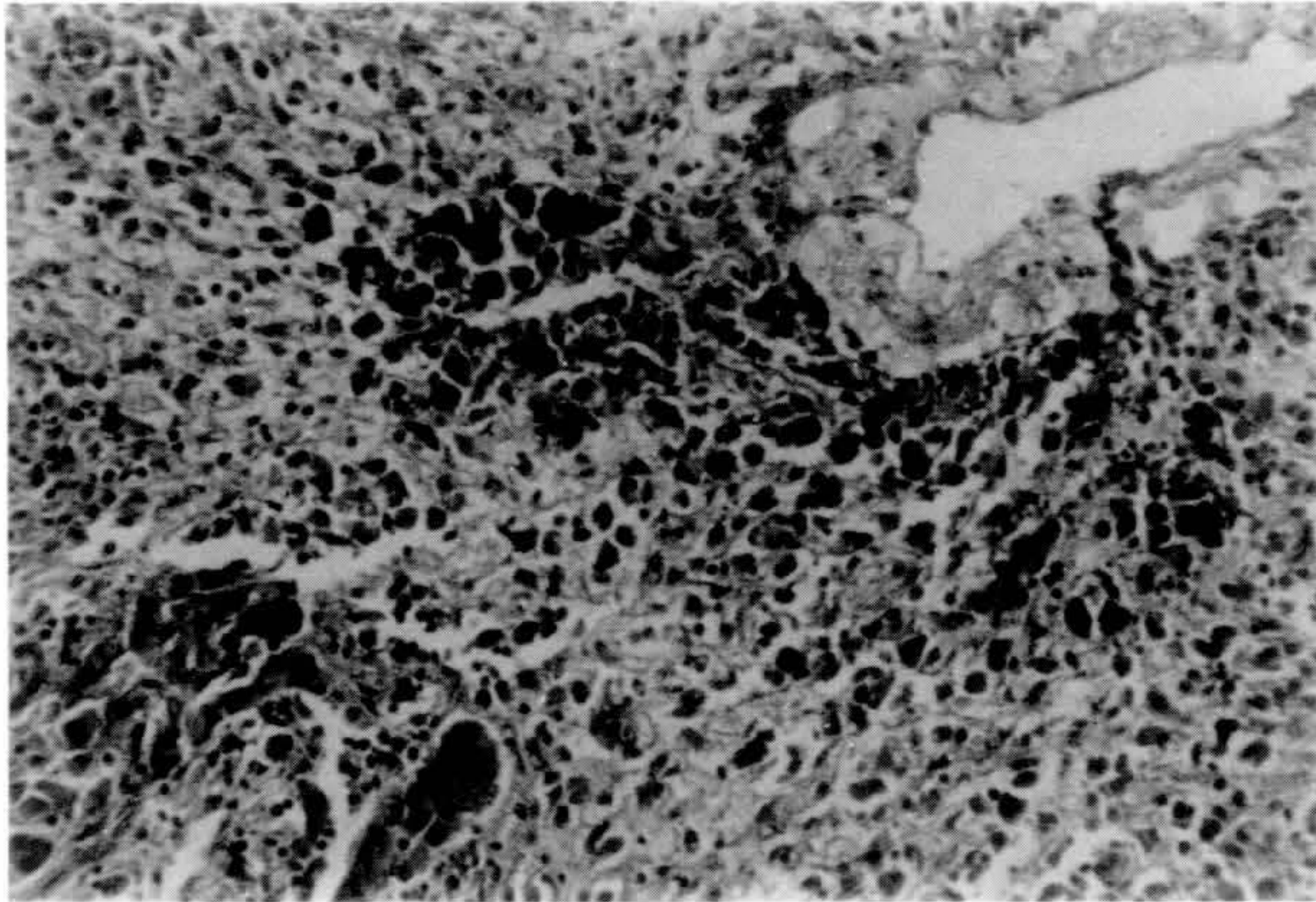
O tromboteste nos casos fatais foi de 15% ou menos<sup>17</sup>, não havendo sobrevida com o tempo de protrombina superior a 20 segundos<sup>13</sup>.

A obesidade, o aparecimento de icterícia precoce e a reduzida atividade de protrombina estão associados ao coma fatal<sup>17</sup>. A intensidade máxima da doença é alcançada em torno da primeira semana, quando entra em convalescência ou evolui para o coma. Nesta eventualidade a mortalidade atinge a cifra de 95%<sup>14</sup>.

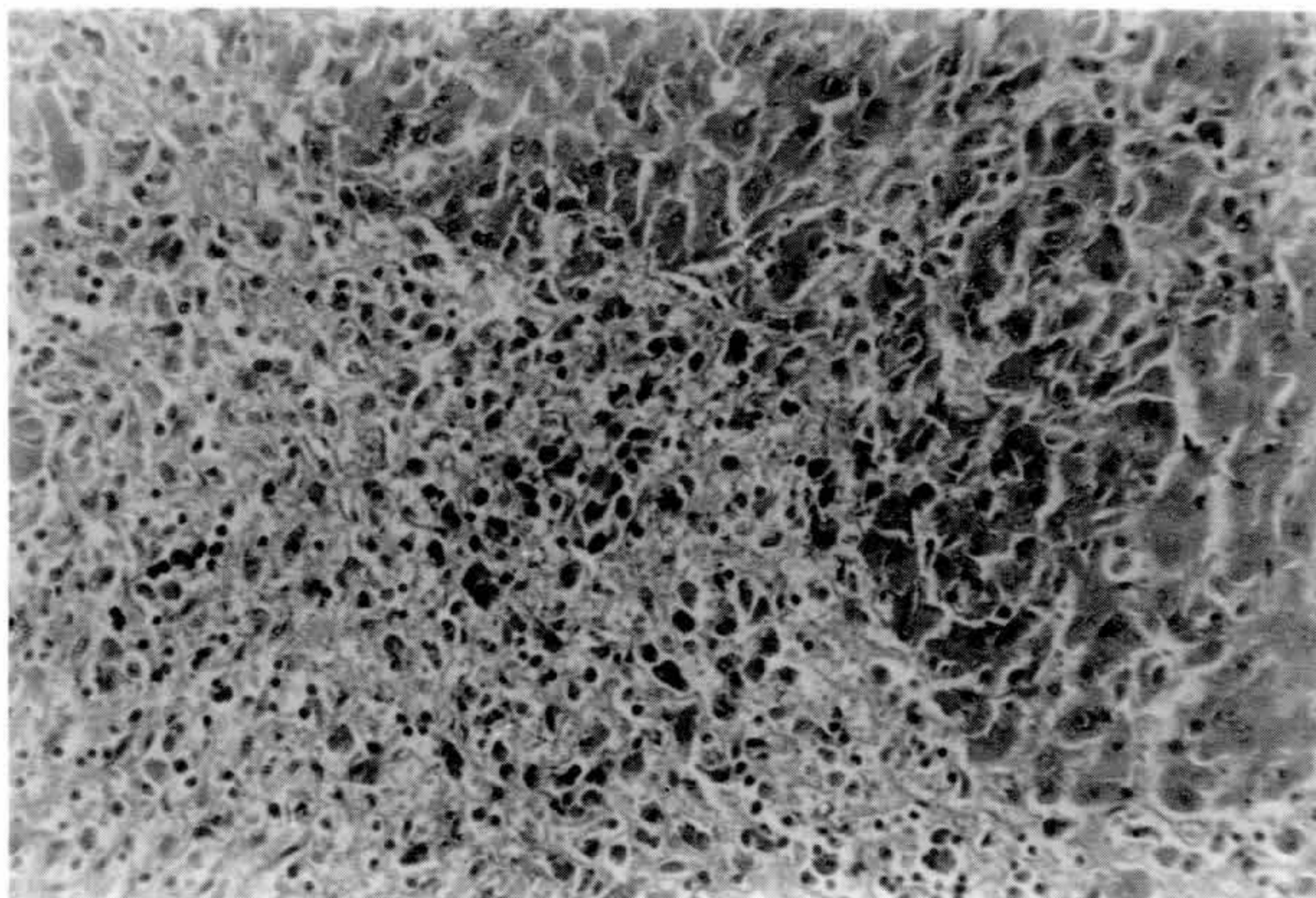
**DIAGNÓSTICO:** Na ausência de um teste específico e seguro, o diagnóstico da hepatite por halotano deve ser baseada na correlação das informações clínicas<sup>13, 17</sup>.



Microfotografia 1. - Extensa necrose hepatocelular em torno de duas veias centrolobulares. O espaço-porta entre ambas é cercado por parênquima mais conservado. H. E., 40 x.



Microfotografia 2. - Maior aumento da região centrolobular mostrando necrose maciça desta zona. H. E., 100 x.

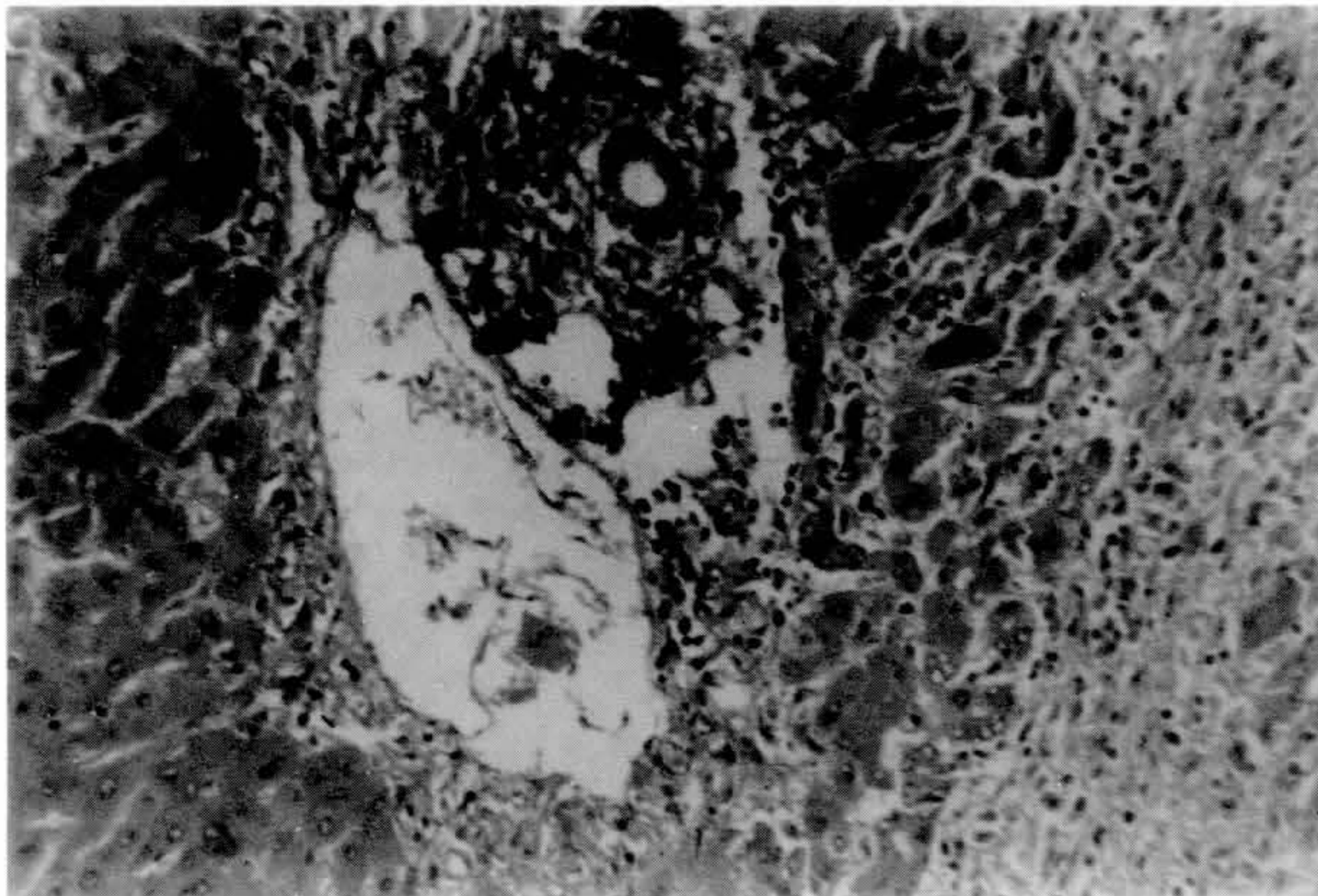


Microfotografia 3. - Nítida delimitação da zona de necrose centrolobular, onde aparecem numerosos macrófagos, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. H. E., 100 x.

Anticorpos séricos antimitocôndria tem sido registrado numa razoável proporção de casos<sup>13,17</sup>. A sua positividade só é verificada, quando o órgão teste usado é o estômago de rato e não o rim humano. Assim, pelo menos aparentemente, o anticorpo antimitocôndria da hepatite por halotano é diferente daquela da cirrose biliar primária. O seu aparecimento só se verifica nos casos de hepatite por halotano, e não se a anestesia por halotano não pro-

duzir hepatite<sup>14</sup>.

Do ponto de vista histológico é praticamente impossível distinguir a hepatite por halotano da forma viral aguda<sup>14</sup>, embora infiltrado leucocitário nos sinusóides, granuloma e esteatose infiltrativa sejam mais sugestivas de origem pelo anestésicos<sup>13</sup>. Além disso, as áreas de necrose da hepatite por halotano são delimitadas (microfotos 1 e 3), em relação ao parênquima são 3: Somente este



Microfotografia 4. - Parênquima menos lesado em torno de espaço-porta, no qual também a infiltração inflamatória é relativamente pouco pronunciada. H. E., 100 x.

último aspecto permitiu a caracterização da hepatite por halotano em cerca de 50% dos casos num estudo feito às cegas<sup>3</sup>. As áreas de necrose são de predominância centrobular (microfoto 2) e o espaço porta geralmente exhibe parênquima são (microfoto 4), com algum infiltrado leucocitário<sup>1, 3, 9, 11, 12, 13, 20</sup>.

A microscopia eletrônica permite estabelecer algumas diferenças. Na hepatite por halotano a mitocôndria mostra perda segmentar da membrana externa e interna. Estas mudanças não são vistas na hepatite viral, nas quais ocorre uma inchação da mitocôndria (anormalidades mitocôndrias similares a esta, da hepatite por halotano, tem sido produzidas em ratos por inalação repetida do anestésico)<sup>13</sup>. O retículo endoplasmático rugoso está intacto, e os lisossomas não estão proeminentes, diferente da hepatite viral, nas quais o retículo endoplasmático rugoso está fragmentado e os lisossomas consistindo principalmente de vacúolos autofágicos<sup>13</sup>.

**TRATAMENTO:** A taxa de mortalidade é mais baixa, com precoces e múltiplas transfusões com sangue heparinizado do que com esteróides, restrição de proteínas e neomicina.

#### CONCLUSÕES:

- 1 - Icterícia inexplicável depois de prévia anestesia com halotano, deve ser uma contra-indicação absoluta para sua ulterior administração.
- 2 - Inexplicável febre pós-operatória tardia, exige dosagem de transaminases ou contra-indica ulterior administração do halotano.
- 3 - Reexposição dentro de 7 dias, leva a um risco particular, pois sinais de advertência com a pirexia não teriam tempo para se desenvolver.
- 4 - Icterícia inexplicável, após administração de halotano, exige pesquisa de antígeno da hepatite a soro homólogo, principalmente nos pacientes que fizeram uso de transfusão de sangue ou de seus derivados até seis meses antes do aparecimento da icterícia.
- 5 - Não existe contra-indicação, para o uso de halotano em pacientes com outra forma de doença hepática ou aqueles levados à cirurgia do trato biliar. Mesmo em pacientes previamente icterícios, que irão se expor a uma única anestesia, não se justifica o emprego de outras técnicas de anestesia geral, pois a incidência de necrose hepática maciça por outras técnicas de anestesia geral é maior do que em uma única exposição ao halotano.

Flôres J.O, Burlamaque A, Geyer G R - Massive Hepatic Necrosis After Halothane. Rev Bras Anest

Clinical records and histological description of one case of massive hepatic necrosis after having two surgeries, distant thirteen days from each other, in wich the anesthetic agent halothane had been used.

With the clinical records follow the hepatic lesion microphotograph description and a graph relating the anesthesia with halothane, the hepatic lesion jaundice.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aach R, Kissane J - Massive hepatic necrosis following multiple exposures to halothane. Am J Med 45: 589 - 600, 1968.
2. Brown B R - Mechanisms of acute hepatic toxicity chloroform, halothane and glutathione. Anesthesiology 41: 554 - 556, 1974.

3. Bunker J P, Blumenfeld C M - Liver necrosis after halothane anesthesia. *New Engl J Med* 268: 531 - 534, 1963.
4. Carney F M T, Van Dike R A - Halothane hepatitis. *Anesth Analg* 51: 135 - 160, 1972.
5. Cohen E N - Toxicity of inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 50: 665 - 675, 1978.
6. Corssen G - Cytotoxic effects of halogenated anaesthetics on cultured human liver and embryonic Kidney cells. *Canad Anaesth Soc J* 20: 48 - 54, 1973.
7. Dykes M H M - Is halothane hepatitis?. *Anesthesiology* 46: 233 - 235, 1977.
8. Engel H L - Should you use halothane?. *Anesthesiology* 47: 396 - 397, 1977.
9. Herber R, Specht N W - Liver necrosis following anesthesia. *Arch Intern Med* 115: 266 - 272, 1965.
10. Hungues H C, Lang C M - Hepatic necrosis produced by repeated administration of halothane to guinea pigs. *Anesthesiology* 36: 466 - 471, 1972.
11. Hunhes M, Powell L W - Recurrent hepatitis in patients receiving multiple halothane anesthetic radium treatment of carcinoma of the cervix uteri. *Gastroenterology* 58: 790 - 797, 1970.
12. Klatskin C, Klimberg D V - Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthesiologist. *New Engl J Med* 71: 467 - 477, 1969.
13. Klion F M, Schaffer F, Popper H - Hepatitis after exposures to halothane. *Ann Int Med* 71: 467 - 477, 1969.
14. Lima J P - Anestésicos e fígado. *Rev Bras Anest* 6: 911 - 926, 1976.
15. Marschall K E, Mathieu A - Recurrent hepatitis B - negative hepatitis after halothane anesthesia. *Anesthesiology* 44: 336 - 339, 1976.
16. Mathieu A, Dipadua D - Lymphocyte transformation test, reaginic and complement fixing antibodies in guinea pigs sensitized to a metabolite of halothane and fluroxene. *Anest Analg* 52: 676 - 681, 1973.
17. Moutl P J A, Sherlock S - Halothane related hepatitis. *Quart J Med* 44: 99 - 114, 1975.
18. Mrak E - Halothane - A new perspective. *Anesthesiology* 48: 165 - 166, 1978.
19. Nowill W K - Death due to acute hepatic necrosis secondary to administration of halothane anesthesia. *Anest Analg* 49: 355 - 360, 1970.
20. Peters R L, Edmondson H A, Reynolds T B - Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *Am J Med* 47: 748 - 764, 1969.
21. Reves J G, Mcracken L E - Failure to induce hepatic pathology in animals sensitized to halothane metabolite and subsequently challenged with halothane. *Anest Analg* 55: 235 - 242, 1976.
22. Reynolds E S, Moslen M T - Halothane hepatotoxicity. *Anesthesiology* 47: 19 - 27, 1977.
23. Riding J E - Jaundice and repeated exposure to halothane. *Br J Anaesth* 46: 1 - 2, 1974.
24. Ross W T - Are effects of halothane on hepatocytes "pathologic"? *Anesthesiology* 47: 76, 1977.
25. Sipes G, Brown B R - An animal model of hepatotoxicity associated with halothane anesthesia. *Anesthesiology* 45: 622 - 628, 1976.
26. Stacey N H, Priestly B G - Toxicity of halogenated volatile anesthetics in isolated rat hepatocytes. *Anesthesiology* 48: 17 - 22, 1978.
27. Strunin L - Hepatitis and halotane. *Br J Anaesth* 48: 1035 - 1036, 1976.
28. Subcommittee on the National Halothane Study of the Committee on Anesthesia, National Academy of Sciences - National Research Council - Possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. *JAMA* 197: 775 - 788, 1966.
29. Tygstrup N - Halothane hepatitis. *Lancet* 2: 466 - 467, 1963.
30. Trey C, Lipworth L, Chalmers T C - Fulminant hepatic failure. *New Engl J Med* 279: 798 - 801, 1969.
31. Walton B - Halothane hepatitis. *Anesthesiology* 41: 415, 1974.
32. Walton B, Hamblin A - Further immunological investigations in patients with possible halothane hepatitis. *Br J Anaesth* 47: 908 - 909, 1975.
33. Walton B, Hamblin A - Absence of cellular hypersensitivity in patients with unexplained hepatitis following halothane. *Anesthesiology* 44: 391 - 397, 1976.
34. Wilson R D, Tarrow A B, Garvin S - Hepatic effects of halothane. *Anest Analg* 43: 40 - 43, 1964.

**PRESSÃO INTRACRANIANA EM AGRESSÕES CEREBRAIS  
NÃO TRAUMÁTICAS HIPÓXICAS E ISQUÊMICAS**

*Os fatores responsáveis pela falência neurológica progressiva que ocorre após uma lesão cerebral isquêmica ou hipóxica ainda são desconhecidos. Os fatores mais significantes são a redução de pressão de perfusão cerebral, redução do substrato energético, eliminação inadequada dos metabolitos, edema encefálico e hipertensão intracraniana.*

*Os autores estudaram duas séries de pacientes com lesão cerebral não traumática: 7 doentes com lesão cerebral pós-isquêmica (consequente à hipotensão arterial) e 5 com lesão cerebral pós-anóxica (sem hipotensão arterial).*

*Em todos eles foi monitorizada continuamente a pressão intracraniana (PIC). Em todos os doentes do Grupo I (lesão pós-isquêmica), exceto um, houve elevação da PIC maior que 15 mm Hg. O tratamento com barbitúricos em níveis sanguíneos de 35-45 mg% normalizou a PIC em 4 de 6 doentes. Um paciente recebeu barbitúrico apesar de não apresentar hipertensão previamente.*

*No grupo II (lesão cerebral hipóxica) a PIC foi normal em todos os doentes. Os pacientes somente foram medicados com dexametasona.*

*Em nenhum dos dois grupos, a evolução final pode ser relacionada com o grau inicial do coma ou de hipertensão intracraniana bem com a sintomatologia neurológica, exceto sinais de comprometimento do tronco cerebral. Ela pode ser atribuída apenas à intensidade da agressão inicial.*

*Existe realmente uma diferença histopatológica entre uma lesão cerebral isquêmica e hipóxica. A isquemia cerebral determina perfusão cerebral desigual, alterações da distribuição iônica intra e extracelular, perda de autorregulação e da reatividade dos nervos cerebrais ao CO<sub>2</sub>.*

*Na lesão hipóxica ocorre perda de autorregulação e alterações metabólicas.*

*A diferença entre ambas corresponde à elevação da PIC após um episódio de isquemia o que implica em um verdadeiro edema cerebral, neste último caso. Isso sugere um efeito benéfico dos barbitúricos na lesão cerebral pós-isquêmica.*

*(Intracranial pressure in Nontromatic ischemic and hypoxic cerebral insults. HJ Senter, A Wolf & FC Wagner - J. Neurosurg. 54: 489-493, 1981).*

**COMENTÁRIOS:** *Apesar de que a evolução final dos doentes não pode ser relacionada com o grau de hipertensão intracraniana, é conveniente o controle contínuo da mesma e a instituição de terapia adequada, principalmente nos casos de lesão cerebral isquêmica. (Cremonesi E).*