

1473

ANESTÉSICOS E FÍGADO (*)

DR. JORGE PEREIRA LIMA (**)

A lesão hepática pós operatória pode ser consequência de vários fatores tais como hipóxia, hipotensão arterial, hipercapnia, cirurgias de abdome superior, transfusão sanguínea e uso de drogas e doenças hepáticas prévia.

Das possíveis alterações hepáticas produzidas por anestésicos inalatórios cita-se como principais a hipersensibilidade e a necrose hepática maciça, destacando-se uma revisão dos estudos sobre as ações do halotano sobre a célula hepática.

AP1977

O estudo da relação anestésico-fígado deve necessariamente ser precedido por um que abarque o ato cirúrgico com tudo o que se relacione à estrutura e função hepática alteradas.

A lesão hepática pós-operatória pode decorrer em consequência de diversos fatores. A significação dos mais amplamente reconhecidos foi revisada entre outros por Boyce (4) e Engstrandl (28).

a — *hipóxia* — Uma lesão hepática se segue à exposição do fígado a atmosferas pobres em oxigênio (32) tanto no sentido absoluto — ventilação pulmonar inadequada, insuficiência circulatória (14) — quanto relativo — hipertemia, hipertiroidismo (46,57). A quantidade de oxigênio oferecida na unidade de volume de sangue é fator primordial sendo a pressão parcial de oxigênio uma medida indireta da mesma.

b — *pressão sanguínea* — A manutenção da mesma é obviamente importante para a integridade celular. Em consequência da queda da pressão sanguínea sistêmica, há me-

(*) Trabalho apresentado no painel sobre «Fígado e Drogas» no IV Congresso Brasileiro de Hepatologia — Belo Horizonte, Nov. 75.

(**) Professor Titular de Gastroenterologia da Faculdade Católica de Medicina e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul — Porto Alegre, RGS.

nor fluxo porta, de que o fígado depende principalmente em relação ao fornecimento de oxigênio. Além disto, a hipotensão arterial conduz a um menor conteúdo de oxigênio do sangue venoso porta. O fluxo arterial hepático é também diminuído conseqüente à vaso-constricção generalizada (55,56).

c — *hipercapnia* — Pode “per se” conduzir à necrose centro-lobular do fígado (56,84). A insuficiência respiratória é um exemplo desta situação (56,75,84).

O mecanismo parece ser uma vaso-constricção esplancênica com conseqüente redução do fluxo sanguíneo hepático. A resposta vaso-constritora é mediada através do sistema nervoso central pois somente é verificada se a inervação esplancênica estiver intacta (53).

d — *local da cirurgia* — A cirurgia no abdome superior (30), particularmente do trato biliar (19,66), é seguida regularmente por alterações funcionais hepáticas. Estudos comparativos entre biópsias hepáticas feitas logo ao abrir a cavidade abdominal e, posteriormente, imediatamente antes de fechá-la mostram maiores e mais freqüentes alterações — inclusive necrose celular — nestas últimas. (91) As alterações parecem depender da manipulação mecânica do fígado e estruturas associadas bem como aos efeitos das alterações sanguíneas do fígado produzidas pelos afastadores e outros instrumentos.

e — *transfusão de sangue* — Pode contribuir para o desenvolvimento de lesão hepática quando conduz a uma reação transfusional intensa. Necrose hepática é descrita na maioria dos casos de reações transfusionais fatais (3).

Icterícia pode seguir-se às transfusões de sangue compatível. O mecanismo envolvido parece ser de um lado um distúrbio no mecanismo excretor da bile conseqüente à diminuição do fluxo sanguíneo hepático e de outro uma sobrecarga de bilirrubina como resultado da hemólise.

A hepatite viral aguda, tanto do tipo antígeno positivo quanto negativo, é causa real de necrose hepática maciça no pós-operatório. A incidência desta doença tem sido progressiva nas últimas décadas e cirurgias têm sido realizadas mais freqüentemente no período de incubação da doença ou em pacientes com a forma anictérica. Dykes e Bunker (26) crêm que cerca de 300 pacientes anualmente são operados durante o período de incubação da hepatite viral aguda.

f — *infecção* — As infecções são causa reconhecida de lesão hepática (29,45,50). O mecanismo é discutido e a hipertermia “per se” pode contribuir (36) através da anóxia e alterações nas reações enzimáticas essenciais do hepatócito (46).

g — *drogas* — Os inúmeros medicamentos que são utilizados quer durante a anestesia quer durante o tratamento do paciente cirúrgico são capazes de provocar lesão hepática (46,67,68). O mecanismo de ação é variável mas merecem menção especial os vasopressores. Um aumento na incidência de necrose hepática tem sido observado desde que os vasopressores passaram a ser usados no tratamento do choque e, experimentalmente no cão, a administração das aminas simpaticomiméticas é associada com a necrose hepática difusa, havendo uma proporção entre dose e efeito (7).

h — *doença hepática prévia* — Uma hepatopatia prévia, aguda ou crônica, é capaz de, com o ato cirúrgico, tornar-se clinicamente apreciável.

A cirurgia e os anestésicos deprimem os mecanismos defensivos celulares contra as bactérias patogênicas e poderiam ter os mesmos efeitos em relação aos agentes virais (8). Os pacientes operados com hepatite viral aguda têm um prognóstico reservado (33,80) e a descompensação de um cirrótico é a regra quando submetido à cirurgia (44).

ANESTÉSICOS E FÍGADO

O quadro I, retirado de Klatskin (47), esquematiza as eventuais alterações hepáticas conseqüentes aos anestésicos por inalação.

QUADRO I

POSSÍVEIS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS POR ANESTÉSICOS INHALATÓRIOS

	Maior	Menor	Hiper sensibilidade	Necrose hepática maciça
Clorofórmio	+			+
Ciclopropano		+		
Divinileter		+		
Etileter		+		
Fluroxene	+			+
Halotano			+	+
Metoxifluorano (Pentrano)			+	+
Tribromoetanol		+		

CLOROFÓRMIO

A primeira descrição de morte por necrose hepática devida ao clorofórmio, em particular, e à anestesia em geral, na

literatura anglo-americana, se deve a Guthrie, em artigo publicado no *Lancet* em 1897 (cit. em 26). O autor relatou 10 casos, 9 dos quais foram fatais e todos em crianças.

A maioria dos casos fatais se segue à administração de anestesia prolongada, especialmente em mulheres por ocasião do parto. Isto "se deveria à má nutrição e infecção" que freqüentemente acompanham tais partos ⁽⁹¹⁾.

Indivíduos expostos a doses repetidas e intervalos freqüentes podem desenvolver cirrose ⁽⁸⁹⁾.

O quadro clínico é característico. Vinte e quatro a 72 horas após a anestesia desenvolvem-se sonolência, vômitos e icterícia. Em torno do 4º dia, surge o coma seguido de convulsões. Azotemia e acidose são de aparecimento precoce, usualmente associados à oligúria e albuminúria.

Histologicamente, há necrose centro-lobular com porções variáveis do lóbulo atingidas. A necrose nunca é maciça, uma pequena porção de células peri-portais podendo no máximo apresentar esteatose.

Embora classicamente aceite que a depleção proteica aumenta a suscetibilidade do fígado à ação tóxica do clorofórmio ⁽³³⁾, parece não ser isto verdadeiro ⁽⁴⁰⁾.

CICLOPROPANO

As alterações hepáticas desenvolvidas após anestesia com o ciclopropano parecem ser o resultado das alterações circulatórias a que conduz antes do que uma toxicidade própria.

No "National Halothane Study" ⁽⁶¹⁾, o ciclopropano foi dos anestésicos estudados aquele que mais freqüentemente se seguiu de necrose hepática maciça. De 147.358 anestésias com ciclopropano, de 1959 a 1962, houve 25 casos de necrose hepática maciça, uma incidência de 1.70 para cada 10.000 pacientes. No entanto, destes 25, 24 foram de "causas explicáveis", isto é, provavelmente não imputáveis ao anestésico. De outro lado, o ciclopropano foi o anestésico preferencialmente usado em pacientes com mau estado geral e naqueles submetidos à cirurgia de emergência. É possível que o uso do ciclopropano em tais situações aumente, pela vasoconstrição a que conduza, a possibilidade de lesão hepática do choque ⁽⁶¹⁾.

ÉTER DIVINÍLICO

No cão, a necrose centrolobular que provoca é correlacionada à dose administrada, ao estado nutritivo e ao grau de oxigenação ⁽³²⁾. No homem, a sua hepatotoxicidade tem sido posta em dúvida ⁽⁴⁶⁾, mas parecem existir casos bem do-

cumentados de necrose hepática produzida por esse anestésico (63,73).

ÉTER ETÍLICO

As alterações funcionais descritas após anestesia com éter são discretas e os poucos casos descritos de necrose hepática maciça são de difícil interpretação em virtude dos diferentes fatores já descritos e capazes de por si só provocar a lesão fatal (46).

TRIBROMOETANOL

Andersen (1) descreveu um caso de necrose hepática maciça conseqüente ao uso de Avertina e coletou mais 16 casos da literatura. Em geral, entretanto, as alterações funcionais hepáticas, se existentes, são discretas (53).

HALOTANO

O halotano foi introduzido em 1956 como anestésico na Inglaterra. Sua semelhança estrutural com o clorofórmio e o tetracloreto de carbono sugeriu a possibilidade de também ser um hepatotóxico. Entretanto, numerosos estudos em animais — ratos, camundongos, coelhos, cães e macacos — demonstraram, quando muito, modificações histológicas mínimas mesmo após grandes e repetidas administrações do anestésico (59). Também em pacientes estudados após anestesia com halotano, somente foram observadas pequenas alterações funcionais hepáticas (52).

Quando o halotano foi introduzido nos U.S.A. em 1958 começaram a surgir casos isolados de necrose hepática maciça atribuíveis a este anestésico (88) e, em 1963, 15 novos casos teriam se desenvolvido (10). Esses fatos conduziram ao já famoso "National Halothane Study" publicado em 1966 (61). O objetivo principal foi comparar o halotano com outros anestésicos gerais quanto à incidência de necrose hepática maciça nas primeiras 6 semanas a partir da anestesia. Para tanto 856.515 anestésias foram cuidadosamente analisadas durante os anos de 1959 a 1962 e provenientes de 34 instituições norte-americanas.

O quadro II esquematiza os resultados. Oitenta e dois casos de necrose hepática maciça foram observados. Destes, apenas 9 foram "inexplicáveis", isto é, não poderiam ser justificados por um fator clínico apreciável (choque, vasopressores, infecção grave, insuficiência cardíaca) e portanto poderiam ser levados em conta pelo anestésico. Dos 9, 7 rece-

QUADRO II

INCIDENCIA DE NECROSE HEPÁTICA MACIÇA PÓS-CIRÚRGICA

(Estudo Nacional sobre Halotano — U.S.A.)

	N.º pacientes	N.º mortes	Incidência
Após cirurgia + anestesia	850.000	82	1:10.000
Após anestesia geral	850.000	9	1:95.000
Após halotano	250.000	7	1:35.000

beram halotano, 1 ciclopropano e o restante etileno. Destes 9, 5 haviam sofrido uma ou mais cirurgias prévias dentro de 6 semanas que antecederam a última cirurgia e destes 5, 4 foram anestesiados com o halotano.

Desta admirável pesquisa conclui-se que:

1) a necrose hepática maciça pós-operatória é rara. Na maioria das vezes ela seria explicada pelo choque, sepse ou doença hepática prévia; 2) a possibilidade da necrose hepática maciça ser causada pelo anestésico é ainda mais rara; 3) se existir a hepatite por halotano ela ocorre também muito raramente.

De outro lado, a mortalidade geral foi maior quando cirurgias se sucederam no mesmo mês ou em meses sucessivos (quadro III). Isto foi particularmente verdadeiro em relação ao halotano (61).

A maior incidência de hepatite pós-halotano, fatal ou não, após múltiplas exposições ao anestésico, é reconhecida por grande maioria de autores (37,69,78,82,86,88) embora haja opiniões divergentes (11,16,59,83).

QUADRO III

INCIDENCIA DE NECROSE HEPÁTICA MACIÇA APÓS ANESTESIAS REPETIDAS

(Estudo Nacional do Halotano — USA)

	N.º pacientes	N.º mortes	Incidência	
Após cirurgias múltiplas	80.600	24	1:3.300	
Halotano (250.000)	Simples	235.900	3	1:80.000
	Múltiplo	14.100	4	1:3.500
Outros (650.000)	Simples	535.000	1	1:65.000
	Múltiplo	66.500	1	1:65.000

Paralelamente a esses fatos, é necessário também reconhecer a existência de necrose hepática maciça pós-anestésica e independente do halotano (31,44,59).

Caravatti e col. (12), revisando 15 anos de material de necrópsia, verificaram 3 casos de necrose hepática maciça — um atribuído ao ciclopropano, outro à anestesia local e o terceiro a uma combinação de pentotal sódico e nisentil. Em estudos retrospectivos, totalizando cerca de 85.000 anestésias, não houve diferença significativa entre a incidência de hepatite pós-anestésica por halotano ou não (20,27,59,90) (quadro IV).

QUADRO IV

INCIDÊNCIA DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA PÓS-ANESTÉSICA

Autor	Ano	N.º anestésias		Disfunção hepática		Incidência	
		Hal.	Outros	Hal.	Outros	Hal.	Outros
Dawson	1963	749	925	3	4	1:250	1:250
Wilson	1964	10.129	—	0	—	0	—
Mushin	1964	15.747	11.097	16	14	1:1000	1:800
Dykes	1965	14.685	32.238	8	10	1:1800	1:3000
Total		41.310	44.260	27	28	1:1500	1:1500

Outro aspecto que deve ser lembrado é o aumento, nas últimas décadas, da incidência de icterícia no pós-operatório. Isto provavelmente se deve à maior incidência de hepatite viral aguda, maior número de transfusões de sangue, maior número de drogas usadas e à maior complexidade do ato cirúrgico. O quadro nº 5 compara a incidência de icterícia

QUADRO V

ICTERICIA PÓS-OPERATORIA APÓS ANESTESIA GERAL

	N.º anestésias	N.º icterícia	Incidência (%)
1953 — 56	44.609	49	1.1
1960 — 63	48.311	201	4.2

ICTERICIA PÓS-OPERATORIA APÓS ANESTESIA GERAL
(1960 — 1963)

Anestésico	N.º anestésias	N.º icterícia	Incidência (%)
Halotano	21.461	88	4.1
Outros	26.850	113	4.2

(Henderson e Gordon, 1964)

pós-operatória em 2 décadas sucessivas no Hospital Geral de Toronto (34). Que o aumento na incidência de icterícia nesta última década não se deveu à introdução do halotano prova o fato de que ela permaneceu a mesma independentemente do anestésico usado.

Desses estudos conclui-se que o pós-operatório com a complexidade dos fatores que nele interferem é capaz de provocar necrose hepática maciça embora de incidência bastante pequena. Todos os anestésicos, independentemente da técnica usada, por si ou pelas alterações vasculares e/ou humorais a que conduzem, são também lesivos ao fígado. O halotano é capaz de provocar disfunção hepática, às vezes fatal, numa proporção variável mas apresenta, de outro lado, evidentes vantagens sobre outros anestésicos (9).

A incidência real da hepatite por halotano é desconhecida. Os autores citam-no desde 1:800 (35) a 1:600.000 (60). A administração repetida deste anestésico dentro de 4 semanas poderia elevar esta cifra para 1:6.000 e 1:22.000 (60). No entanto, levando-se em conta o número formidável de anestésias por halotano feitas anualmente, o fato do halotano ter sido detectado no ar expirado e no sangue do pessoal que trabalha na sala cirúrgica, na atmosfera da sala operatória e nos tubos de borracha dos instrumentos anestésicos (83), pode concluir-se que a hepatite por halotano é menor que a registrada na literatura. Haja vista, p.ex., os casos de hepatite halotânica descrita em anestesistas (48,87) técnicos de laboratório (78) e trabalhadores na industrialização do halotano (49).

Particularmente em relação à cirurgia do trato biliar, não há maior incidência de "toxicidade" por parte do halotano (44,61,69,78,82,88).

Clínica. A manifestação inicial da hepatite por halotano é a hipertermia na segunda semana de pós-operatório nos pacientes submetidos ao anestésico pela primeira vez (37,69,78,82,88). A hipertermia que se desenvolve nos primeiros 2 ou 3 dias do ato operatório não tem qualquer relação com a anestesia e independe do tipo de cirurgia.

Em pacientes expostos ao halotano por mais de uma vez, a hipertermia se desenvolve na 2ª metade da primeira semana. O início é abrupto, precedido por calafrios e pode alcançar 40°C.

Há anorexia, náusea, mal estar geral. As transaminases alcançam valores bastantes elevados (1000 U SF ou mais) e a icterícia pode desenvolver-se 1 ou 2 dias mais tarde. Os níveis de bilirrubinemia e fosfatase alcalina são variáveis. Pode haver leucocitose e eosinofilia.

A intensidade máxima da doença é alcançada em torno de 1 semana quando ou entra em convalescença ou evolue para o coma. Nesta eventualidade a mortalidade atinge a cifra de 95% (85). Nos pacientes que recuperaram, a involução clínica do quadro é rápida; a duração do processo é proporcional ao grau de colestase (78).

Alterações imunológicas têm sido descritas. Anticorpos antimitocôndria têm sido registrados numa razoável proporção de pacientes. No entanto, são esses anticorpos encontrados em pequena concentração, instáveis quando armazenados e de duração temporária (77). 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 daquele do da cirrose biliar primária. O seu aparecimento só se verificaria nos casos de hepatite por halotano e não se a anestesia por halotano não produzir hepatite.

Se linfócitos de pacientes com hepatite por halotano forem incubados com uma solução contendo halotano, há captação aumentada de Timidina- H_3 . Isto indica síntese aumentada de DNA e fundamenta a sugestão de os linfócitos terem sido sensibilizados pelo halotano (65), similarmente ao que acontece em relação a outras drogas (62). Este teste é negativo após a recuperação. Paronetto e Popper (65) sugerem que este teste seria muito útil no diagnóstico diferencial com a hepatite viral aguda.

No entanto outros autores não o têm encontrado positivo na hepatite por halotano (68)

Anticorpos anti-músculo liso e fator antinuclear podem ser encontrados nesta situação (88).

Histologia. Do ponto de vista histológico é praticamente impossível distinguir a hepatite por halotano da forma viral aguda (69), embora infiltração leucocitária nos sinusóides, granulomas e esteatose infiltrativa sejam mais sugestivas da origem "tóxica" do halotano (49). As áreas de necrose de hepatite halotânica são com delimitadas em relação ao parênquima são (2). Somente este aspecto permitiu a caracterização da hepatite por halotano em cerca de 50% dos casos num estudo feito às cegas (72). Num estudo de 41 pacientes com hepatite por halotano — 33 com a forma fatal — Peters e col. (70) descreveram 3 estágios evolutivos: necrótico, de reabsorção e de regeneração. Concluem os autores que o depósito significativo de colágeno nas primeiras duas semanas da forma fulminante de hepatite viral aguda seria unusual. Na hepatite por halotano isto seria a regra porque o anestésico destruiria ambos — parênquima e estroma. Este, lesado, reagiria formando colágeno. De qualquer modo, em casos in-

dividuais seria impossível distinguir entre a necrose hepática maciça por halotano da forma viral e a detecção de tais diferenças dependeria da experiência do patologista (82).

A microscopia eletrônica permitiu estabelecer algumas diferenças (43,49,79). Na hepatite por halotano observaram-se alterações na membrana externa e interna das mitocôndrias que não são vistas na hepatite viral aguda e pequenas alterações no retículo endoplasmático que são salientes na hepatite viral aguda.

Mecanismo. O quadro VI resume as possibilidades patogênicas da hepatite por halotano.

QUADRO VI

MECANISMOS CAUSAIS POSSÍVEIS NA «HEPATITE POR HALOTANO»

Hepatotoxicidade direta
 molécula do halotano?
 metabólitos do halotano?
 Exacerbação de hepatite viral aguda
 Reação de hipersensibilidade
 à molécula do halotano? hapteno?
 aos metabólitos do halotano?

a — Aceitando os critérios de Klatskin (46), a hepatite por halotano não pode ser considerada como tóxica pois não é relacionada à dose administrada, não é reprodutível em animais nem o seu aparecimento é predizível.

b — Os anestésicos são imunossupressores em alguma extensão (38,39). De 329 pessoas submetidas à narcoanálise com barbitúrico de ação rápida, 41 desenvolveram hepatite (12.3%). Desses, 15 faleceram com a forma fulminante da doença (37%), (23).

Esta mortalidade excepcionalmente elevada pode estar relacionada ao efeito imunossupressor dos barbitúricos.

Em relação à hepatite da longa incubação, a pesquisa do antígeno Au tem sido reiteradamente negativa nestes pacientes (69,82,88).

O vírus da hepatite A pode ocorrer no período pós-operatório, inclusive por causa da contaminação através do próprio equipamento anestésico (11) ou então a forma anictérica poderia ser ativada pela exposição ao anestésico.

O fato entretanto de uma distribuição etária significativamente diversa entre essas duas entidades e de ser demasiadamente curto o tempo entre a administração do anestésico e o início da hepatite torna remota a possibilidade de uma simples coincidência.

A ativação de uma hepatite viral pela exposição ao anestésico também seria de difícil compreensão. Pois se assim fosse a hepatite por halotano seria mais comum em jovens, ocorreria freqüentemente após uma única anestesia e as grandes operações seriam mais freqüentemente seguidas de hepatite por halotano (58). No "Los Angeles County-University of Southern California Medical Center", de 1918 a 1968, 81.535 necrópsias foram realizadas. Necrose hepática não ocorreu nos primeiros 30 dias após o uso de outros anestésicos o que provavelmente, seria de esperar se uma hepatite viral aguda fosse "despertada" pela stress anestésico ou cirúrgico (70).

Além disto, a incidência de hepatite viral aguda independe do estado de nutrição enquanto a hepatite halotânica é preferencialmente observada em obesos (58,70).

c — Em torno de 20% do halotano administrado são metabolizados e provavelmente o trifluoracetato é o principal e talvez único produto final do metabolismo (78). Provavelmente a sua excreção se faça sob a forma de glicuronídeo. Exceção feita ao trifluoretanol nenhum outro intermediário foi detectado pelo menos no homem (78) e o controle do metabolismo do halotano pode estar na dependência de fatores ambientais e genéticos. Outros metabólitos transitórios encontrados em graus variáveis em diferentes pessoas (17,69) podem ser menos inertes, ligarem-se a proteínas, tornando-se potencialmente haptenos (69).

Duncan (24), estudando a distribuição do halotano nos tecidos depois de vários períodos de anestesia, observou que as concentrações mais altas se verificavam no tecido adiposo. Os níveis aqui alcançados podiam ser 20 vezes maiores que nos demais tecidos. Isto está de acordo com a observação que a hepatite por halotano é significativamente mais freqüente nos obesos (58,70).

O quadro VII resume os argumentos em favor do mecanismo de hipersensibilidade como responsável pela hepatite halotânica.

QUADRO VII
HALOTANO — HIPERSENSIBILIDADE

-
- 1 — Maior incidência de hepatite e um menor tempo de latência após exposições repetidas
 - 2 — Hipertermia
 - 3 — «rash» urticariforme, artralgia, broncoespasmo
 - 4 — eosinofilia
 - 5 — linfócitos anormais
 - 6 — anticorpos antimitocôndria
 - 7 — estimulação linfocitária com soro com halotano
 - 8 — aplasia eritróide
 - 9 — eosinófilos, plasmócitos e granulomas à biópsia de fígado
-

CONCLUSÕES

1. a hepatite por halotano parece ser uma entidade real embora rara.
2. é associada com obesidade e exposição múltiplas.
3. a possibilidade de desenvolver uma "lesão hepática de choque" pode ser maior com outros anestésicos do que a reação de hipersensibilidade ao halotano após a primeira exposição. Conseqüentemente, se não houver contra-indicação ao seu uso e nenhuma outra alternativa satisfatória, o halotano pode ser usado mesmo para cirurgias múltiplas. É o caso, por exemplo, da cirurgia oftalmológica, quando, além de não ser emético potente, diminui a tensão do globo ocular.
4. reexposição ao halotano dentro de 7 dias é perigosa pela impossibilidade de serem apreciadas as primeiras manifestações de hipersensibilidade.
5. desconhece-se a duração da hipersensibilidade ao halotano.
6. é absolutamente contra indicado naqueles pacientes que apresentaram hipertermia ou icterícia inexplicada na 2ª semana de uma prévia exposição ao halotano.
7. não há contra indicação ao uso do halotano em cirurgias do trato biliar ou do próprio fígado.

METOXIFLUORANO — (PENTRANO)

O quadro clínico é semelhante àquele produzido pelo halotano (25,42,49,64,70). Entretanto, as suas manifestações podem ser dominadas pela insuficiência renal poliúrica (18,54,64). Os achados imunológicos são similares aos da hepatite por halotano, podendo haver reatividade cruzada entre ambos anestésicos (65). Há excreção exagerada de ácido oxálico na urina, o ácido oxálico podendo formar-se da demetilação do metoxifluorano (18,54).

FLUROXENE

Poucos casos têm sido descritos (70,76). O quadro clínico é similar aos anteriores.

SUMMARY**ANESTHESIA AND LIVER**

Postoperative liver damage may be caused by many. Hypoxia arterial hypotension, hypercapnia, upper abdominal surgery, blood transfusions, the use of certain drugs and preoperative hepatic disease may all contribute. Inhalation anesthesia may induce liver injury by a hypersensitivity reaction or direct liver injury by a hypersensitivity reaction or direct liver injury by the drug or its metabolites. Liver injury after halothane anesthesia is reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Andersen D H — Avertin poisoning with acute yellow atrophy of the liver and toxic nephrosis. *Anesthesiology*, 6:284-301, 1945.
2. Bianchi L, de Groote J, Desmet V et al — Guidelines for diagnosis of therapeutic drug — induced liver injury in liver biopsies. *Lancet*, 1:854-857, 1974.
3. Bordley J — III — Reactions following transfusions of blood. with urinary supression and uremia. *Arch Intern Med* 47:288-292, 1931.
4. Boyce F F — El Papel del Hígado En la Cirurgia. Trad esp Editorial Vazquez, Cordoba, 1947.
5. Brauer R W — Liver Circulation and Function. *Physiol Rev* 43:115-125, 1963.
6. Bruce D L, Raymon F — Test for halothane sensitivity. *New Engl J Med* (correspondence), 286:1218, 1972.
7. Brunson J G, Eckman P L and Camphell J B — Increasing prevalence of unexplained liver necrosis. *N Engl J Med* 257:52-54, 1957.
8. Buckley J J — The present status of halothane hepatic toxicity in — Najarian J and Delaney J P — *Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary tract*, 429-442, Stratton Intercont Mad Book Coop N Y.
9. Bunker J P — «The hepatotoxicity of halothane» (Comment) — in *Controversy in Internal Medicine* — Ingelfinger F G, Ebert R V, Finland M and Reiman A S (ed) — vol II, pg 595-597, W R Saunders, Co, Filadelfia, 1974.
10. Bunker J P and Blumenfeld C M — Liver necrosis after halothane anesthesia. Cause or coincidence? *New Engl J Med* 268:531-534, 1963.
11. Burns T H S — Halothane hepatitis. *Brot Med J* (correspondence) 1:523, 1971.
12. Caravati C M and Wootton P — Acute massive hepatic necrosis with fatal liver failure. *Southern Med J* 55:1268-1272, 1962.
13. Carney F M T and Van Dyke R A — Halothane hepatitis — a critical review. *Anesth & Analg* 51:135-160, 1972 (G.jan 73, p 128).
14. Clarke W T W — Centrilobular hepatic necrosis following cardiac infartction. *Am J Path* 26:249-252, 1950.
15. Combes B — Halothane — induced liver damage: An entity. *New Engl J Med* 280:558-559, 1969.
16. Clinicopathologic Conference — Massive Hepatic Necrosis Following Multiple Exposures to Halothane. *The Am J Med* 45:589-600, 1968.
17. Cohen E N — Metabolism of halothane. *Anesthesiology*, 28:651-654, 1967.
18. Crandell W B, Pappas S G and Mc Donald A — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 27:591-607, 1966.
19. Crife G W — Function of the liver in relation to operation on gallbladder and ducts. *JAMA*. 87:309-313, 1926.
20. Dawson B, Jones R R, Schnelles N et al — Halothane and ether anesthesia in gallbladder and bile duct surgery: a retrospective study into mortality and hepatobiliary complications. *Anesth & Analg* 42:759-770, 1963.

21. Doniach D — Cell — Mediated immunity in halothane hypersensitivity. *New Engl J Med* 283:315-316, 1970 (editorial).
22. Doniach D and Walker G — Mitochondrial antibodies (AMA) Gut (Progress Reprint), 15:664-668, 1974.
23. Dougherty W J and Altman R — Viral hepatitis in New-Jersey 1960-1961. *Am J Med* 32:704-716, 1962.
24. Duncan W A M and Raventos J — The pharmacokinetics of halothane «Fluothane» anesthesia. *Brit J Anaesth* 31:302-306, 1959.
25. Durkin M G, Brick I B and Schereiner G E — Fatal hepatic necrosis following penthrane anesthesia. *Gastroenterology*, 50:420, 1966 (abstr.).
26. Dykes M H M and Bunker J P — Hepatotoxicity and anesthetics *Pharmacol for Physicians*, 4:1-10, 1970.
27. Dykes M H M, Walzer S G, Slater E M and al — Acute parenchymatous hepatic disease following general anesthesia. *JAMA*, 193:89-94, 1965.
28. Engstrand L and Friberg O — On the function of the liver as affected by various operations and anesthetics. *Acta Chir Scand Suppl* 104, vol 92:1-45, 1945.
29. Fahrländer H, Huber F and Aloor F — Intrahepatic retention of bile in severe bacterial infections. *Gastroenterology*, 47:590-599, 1964.
30. Geller W and Tagnon J C — Liver disfunction following abdominal operations; the significance of postoperative hyperbilirubinemia. *Arch Int Med* 86:908-916, 1950.
31. Gringrich T F, Virtue R W — Postoperative liver damage: is anesthesia involved? *Surgery*, 57:241-243, 1965.
32. Goldschmidt S, Ravdin I S and Lucke B — Anesthesia and liver damage — I. — the protective action of oxygen against the necrotizing effect of certain anesthetics on the liver *J Pharmac Exp Ther* 59:1-14, 1937.
- 32-a Goldschmidt S, Vars H M and Ravdin I S — The influence of the foodstuffs upon the susceptibility of the liver to injury by chloroform and the probable mechanism of their action. *J Clin Invest* 18:277-289, 1939.
33. Harville D D and Summerspill W H — Surgery in acute hepatitis: causes and effects. *JAMA*, 184:257-260, 1963.
34. Henderson J C and Gordon R A — The incidence of postoperative jaundice with special reference to halothane. *Canad Anaesth Soc J* 11:453-459, 1964.
35. Herber R and Specht N W — Liver necrosis following anesthesia. *Arch Intern Med* 115:266-272, 1965.
36. Herman R H and Sullivan Jr H H — Heatstroke and jaundice. *The Am J Med* 27:154-166, 1959.
37. Hughes M and Powell L W — Recurrent hepatitis in patients receiving multiple halothane anesthetic for radium treatment of carcinoma of the cervix uteri. *Gastroenterology*, 58:790-797, 1970.
38. Humphry L J, Wingard D W and Lang R — Effect of halothane on spleen cells: in vitro studies on reversibility of immunosuppression. *Surgery*, 65:939-942, 1969.
39. Johnstone M W — Halothane hepatitis. *Brit Med J (Correspondence)* 1: 523-524, 1971.
40. Judah J D, Mc Lean A E M and Mc Lean E K — Biochemical mechanisms of liver injury. *The Am J Med* 49:609-616, 1970.
41. Jurgensen J C, Abraham J P, Hardy W W — Erythroid aplasia after halothane hepatitis Report of a case. *Am J Dig Dis* 15:577-581, 1970.
42. Katz S — Hepatic coma associated with methoxyflurane anesthesia. Report of a case. *Am J Dig Dis* 15:733-739, 1970.
43. Keeley A F, Trey C, Marcon N and al — Anicteric halothane hepatitis: histological and ultrastructural lesion associated with postoperative fever in two patients. *Gastroenterology*, 58:965, 1970 (abstract).
44. Keéri-Szántó M and Lafleur F — Postanesthetics liver complications in a general hospital: a statistical study. *Can Anaes Soc J* 10:531-538, 1963.

45. Klatskin G — Hepatitis associated with systemic infections in Schiff L (ed) — Diseases of the Liver, 3^o ed Cap 15, pg 602 J B Lippincott Co, Filadelfia, 1969.
46. Klatskin G — Toxic and drug — induced hepatitis — in Schiff L (ed) — Diseases of the Liver, 3^o ed, Cap 14 p 498-601, J B Lippincott Co, Filadelfia, 1969.
47. Klatskin G — Drug — induced hepatic injury in Schaffner F, Sherlock S and Leevy C M (ed) The Liver and Its Diseases Intercontinental Medical Book Corporation. New York 1974 p 163-178.
48. Klatskin G and Kimberg D V — Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. New Engl J Med 280:515-522, 1969.
49. Klion F M, Schaffner F and Popper H — Hepatitis after exposure to halothane. Ann Int Med 7:467-477, 1969.
50. Keeton R W — Convalescence: study in the physiological recovery of nitrogen metabolism and liver function. Ann Intern Med 28:521-551, 1948.
51. Krejs G J, Gassner M and Blum A L — Epidemiology of Infections hepatitis. Clinics in Gastroenterology, 3:277-303, 1974.
52. Little D M Jr, Barbour C M and Given J B — The effects of fluothans, cyclopropane and ether anesthetics on liver function. Surg Gyner Obst 10: 712-718, 1958.
53. Little D M and Wetstone H J — Anesthesia and the liver. Anesthesiology, 25:815-853, 1964.
54. Mazze R I, Shu G L and Jackson S H — Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia. JAMA, 216:278-288, 1971.
55. Mc Michaels J — The oxygen supply of the liver. Quart J Exp Physiol 27:73-75, 1937.
56. Morris L E and Feldman S A — Influence of hypercapnia and hypotension upon liver damage following halothane anesthesia Anaesthesia, 18:32-40, 1963.
57. Moschcowitz, E. — Pathogenesis of cirrhosis of the liver occurring in patients with diffuse toxic goiter. Arch Int Med 78:497-515, 1946.
58. Moul P J A and Sherlock S — Halothane — related hepatitis. Quart J of Med 44:99-114, 1975.
59. Mushin W W, Rosen H, Bowen D J et al — Halothane and Liver Dysfunction: a retrospective Study. Brit Med J 2:329-341, 1964.
60. Mushin W W, Rosen M and Jones E V — Post-halothane jaundice in relation to previous administration of halothane. Brit Med J 3:18-21, 1971.
61. National Halothane Study — Summary of the National Halothane Study: possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. JAMA 197:775-788, 1966.
62. Opolon P, Cartron J, Chicot D et al — Application du test de transformation lymphoblastique (TTL) au diagnostic de certaines hépatites médicamenteuses. La Presse Médicale, 77:2041-2044, 1969.
63. Orth O S, Slocum H C, Stutzman I et al — Studies of Vinethene as an anesthetic agent. Anesthesiology, 1:246-249, 1940.
64. Panner B J, Freeman R B, Roth-Mayo L A et al — Toxicity following methoxyflurane anesthesia. 1. clonocal and pathological observations in two fatal cases. JAMA, 214:86-90, 1970.
65. Paronetto F and Popper H — Lymphocyte Stimulation induced by halothane in patients with hepatitis following exposure to halothane. New Engl J Med 283:277-289, 1970.
66. Pereira Lima J — Estudo anátomo-funcional do fígado nas colecistopatias crônicas. Rev Med Rio Grande do Sul, 7:100-116, 1954.
67. Pereira Lima J e Böhn G M — Colestase intra-hepática. Anais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre. Julho-dez 1962: 5-36.
68. Perez V — Hígado y Drogas. Editorial Paidós. Buenos Aires, 1969.
69. Perez V, Schaffner F and Popper H — Hepatic drug reactions, in Popper H and Schafner F (ed) Progress in Liver Diseases. Vol IV Cap 35, p 597-625. Grum Stratton N Y, 1972.

70. Peters R L, Edmondson H A, Reynolds T B and al — Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *The Am. J Med* 47:748-764, 1969.
71. Pohle F J — Anesthesia and liver function. *Wiscconsin M J* 47:476-480, 1948.
72. Popper H — «Hígado y Droga». *Memórias del IV Congresso de la Sociedad Latiua americana de hepatologia*, ps 116-127.
73. Ravdin I S, Eliason E L, Coates C M et al — Divinyl ether. *J A M A* 108: 1163, 1937.
74. Ravdin I S, Thorogood E, Riegel C and al — The prevention of liver damage and the facilitation of repair in the liver by diet. *JAMA*, 121:321-325, 1943.
75. Refsum H E — Arterial hypoxemia. Serum activities of GO-T, GP-T and LDH and Centrilobular liver cell necrosis in pulmonary insufficiency. *Clin Sci* 25:369-374, 1963 (Dec.)
76. Reynolds E S, Brown B R, Jr and Vandam L D — Massive hepatic necrosis after fluroxene anesthesia — a case of drug interaction? *New Engl J Med* 286:530-531, 1972.
77. Rodriguez M, Paronetto F, Schaffner F and Popper H — Antimitochondrial antibodies nijaundice following drug administration. *JAMA*, 208:148-150, 1969.
78. Schaffner F — «Halothane hepatitis» — in *Controversy in Internal Medicine* — Ingelfinger F J, Ebert R V, Finland M and Reiman A S (ed) vol II, ps 565-579. W B Saunders, Co, Filadelfia, 1974.
79. Schaffner F and Paronetto F — Immunologic observations and electron microscopy of halothane — induced hepatic injury — in *Immunology of the Liver*. Smith M and Willians R (ed) pg 186-193. William Heinemann Medical Books Ltda, Londres, 1971.
80. Shaldon S and Sherlock S — Virus hepatitis with features of prolonged bile retention. *Brit Med J* 2:734-738, 1957.
81. Sharpstone P, Medley D R K and Williams R — Halothane hepatitis a preventable disease? *Brit Med J* 1:448-450, 1974.
82. Sherlock S — Halothane hepatitis (progress report) *Gut*, 12:324-329, 1971
83. Simpson B R, Strunin L and Walton B — «Evidence for Halothane hepatotoxicity is equivocal» — in *Controversy in Internal Medicine* — Ingelfinger F J, Ebert R V, Finland M and Reiman A S (ed), vol II ps 580-594, W B Saunders Co, Filadelfia, 1974.
84. Sims J L, Morris L E, Orth O S and al — The influence of oxygen and carbon dioxide levels during anesthesia upon postsurgical hepatic damage. *J Lab Clin Med* 38:388-396, 1951.
85. Trey C, Lipworth L, Chalmers T C et al — Fulminant hepatic failure: presumable contribution of halothane. *New Engl J Med* 279:798-801, 1968.
86. Trowell J and Smith C — A controlled trial of repeated halothane anaesthetics in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radium. *Gut*, 16:403, 1975 (abstract).
87. Tygstrup N — Halothane hepatitis. *Lancet* 2:466, 1963.
88. Virtue R W and Payne K W — Postoperative death after fluothane. *Anesthesiology*, 19:562-563, 1958.
89. Wilcox W W — Toxic jaundice. *Lancet*, 2:57-59, 1931.
90. Wilson R D, Tarrow A B and Garvin S — Hepatic eddects of halothane — a clinical and laboratory evaluation of 10, 129 administrations. *Anest Analg* 43:40-43, 1964.
91. Zamcheck N, Chalmers T C and Davidson C S — Pathologic and functional changes in liver following upper abdominal operations. *Am J med* 7:409-412, 1949.