

Effects of the Inhalational Anesthetics Halothane and Sevoflurane on an Experimental Model of Hepatic Injury

Andrea Fogaça Soubhia ¹, Susi Lauz ², Edna Frasson de Souza Montero ³, Alessandro Menezes ⁴,
Luciane Bicca Mespaque ⁵, Emilio Facin ⁵

Summary: Soubhia AF, Lauz S, Montero EFS, Menezes A, Mespaque LB, Facin E – Effects of the Inhalational Anesthetics Halothane and Sevoflurane on an Experimental Model of Hepatic Injury.

Background and objectives: Hepatic injury after inhalational anesthesia is controversial. Studies have suggested that inhalational agents generate an immune response that can provoke hepatic injury. The objective of this study was to analyze the effects of the inhalational agents halothane and sevoflurane on the liver of rats submitted to hypoxia and reperfusion.

Methods: Thirty Wistar rats, pretreated with 0.1% phenobarbital for 5 days, with discontinuation of the drug 24 hours before the experiment to cause hepatic injury, were used. Animals were distributed in five groups of six rats each. The control group (C) did not receive any treatment; in the F group, phenobarbital was used to induce hepatic injury; the Hypoxia group was submitted to 14% oxygen (O₂); the H group received 1% halothane and 14% O₂; and the S group received 2% sevoflurane and 14% O₂. Twenty-four hours after exposure to the gases, blood samples were collected to evaluate transaminases (AST and ALT), and liver samples were collected for histological evaluation. Kruskal-Wallis Analysis of Variance and the Newman-Keuls test were used.

Results: Enzymatic activity mean values of AST (280.33, for halothane, 181, for sevoflurane) and ALT (235 for halothane, and 48.33, for sevoflurane) did not show significant differences, and all groups showed elevated values. Compared to halothane on optical microscopy, sevoflurane had lower indices of morphologic changes with $p = 0.045$, for steatosis, $p = 0.0075$, for inflammatory infiltrate, and $p = 0.0074$, for necrosis.

Conclusions: Compared to the halothane group, sevoflurane did not show injuries of the liver parenchyma on optical microscopy.

Keywords: Halothane; General Anesthesia; Inhalational Anesthetics; Hepatopathies.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

INTRODUCTION

Complex liver surgical procedures, like extensive resections, transplants, and trauma, include most of the time a temporary occlusion of the hepatic pedicle. Patients with advanced liver disease (borderline liver function) who undergo large size surgeries have an extremely high postoperative morbidity and mortality ^{1,2}. Hypoxia caused by occlusion of the pedicle or by a significant reduction in hepatic blood flow triggers a process of ischemic injury that intensifies with reperfusion of the liver, compromising not only this organ, but also others related.

The role of inhalational anesthetics in the genesis of the ischemic process during surgery has been investigated to determine the degree of their involvement on the pathophysiology of the ischemic injury. Those investigations are aimed at the development of anesthetic alternatives to minimize the local and systemic repercussions of the ischemic injury.

Inhalational anesthetics are the most commonly used agents for maintenance of general anesthesia. The popularity of those drugs to establish anesthesia is based on a range of attractive, such as ease of administration, previsibility of their effects, low cost, and extensive training of anesthesiologists. However, every drug has side effects and among them hepatic injury and the associated high mortality. Studies have been conducted to establish the precise pathophysiology of this injury and factors and agents involved in its genesis ³⁻⁹.

Most hypotheses on the mechanisms of action of inhalational anesthetics are based on their physical-chemical characteristics and biochemical and neurophysiological effects, besides proposing the cellular membrane, both in its lipidic and protein portions, as sites of action ⁵.

Halothane seems to be the agent associated with hepatic cell injury due to the binding of its oxidative metabolites to hepatic cytochromes – they behave as haptens, inducing hypersensitivity responses. The oxidative metabolic pathway involving cytochrome P450 during exposure to halothane is identical to the metabolic pathway observed with enflurane,

Received from Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Brazil.

1. Health Sciences Professor at FURG; Assisting Professor of Faculdade de Medicina da FURG

2. Professor, Physician; Associated Professor of Faculdade de Medicina da FURG

3. Professor, Physician; Professor of Surgery Department of the Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

4. Professor of Ciências da Saúde; Professor of Faculdade da Medicina da FURG

5. Medical Student; Medical Student of Faculdade de Medicina da FURG

Submitted on November 27, 2010.

Approved on July 25, 2011.

Correspondence to:

Dra. Andrea Fogaça Soubhia

Rua General Portinho 35/ apto 803

96200210 – Rio Grande, RS, Brazil

E-mail: andsoubhia@yahoo.com.br

isoflurane, and desflurane. However, expression of neoantigens should be related to the amount of metabolism of each agent. This suggests that, regarding the antigenic load, halothane > enflurano > isoflurane > desflurane, in a proportion related to halothane as of 10, 100, and 1.000 times less, respectively. Sevoflurane is not metabolized to trifluoroacetyl halogenate but to hexafluoroisopropanol that does not behave like a neoantigen. But cases of hepatitis after exposure to sevoflurane have been reported, which might indicate more than one mechanism involved in hepatic injury or the presence or cross reaction, since, in the cases reported, patients had previous contact with other inhalational anesthetics. The objective of this study was to investigate the effects of the inhalational anesthetics halothane and sevoflurane in an experimental model of hepatic injury¹⁰⁻¹².

METHODOLOGY

Population

Thirty male Wistar rats (*Rattus norvegicus albinus*) with mean weight of 350 g and 3 months of age were used. Animals, from the controlled conventional laboratory of the *Universidade Federal do Rio Grande* (FURG), were operated in the Laboratório de Morfologia Experimental of the department of Cirurgia Geral of FURG. The investigation was evaluated and approved by the Ethics on Research Committee of FURG, # 21/2007. The number of animals was defined according to the norms of the *Colégio Brasileiro de Experimentação Animal* (COBEA) that determines 6 animals per group as the minimum significant number.

The sample was randomly distributed in five groups of 6 rats each, as described: Control Group (n = 6); Phenobarbital Group (n = 6); Hypoxia Group (n = 6); Halothane Group (n = 6); and Sevoflurane Group (n = 6).

Experimental Procedure

All animals, except for the Control Group, were pretreated with 0.1% phenobarbital (1 mg.mL⁻¹), added to their water during 5 days, to induce the P-450 complex, with a minimal dose of 15 mg.day⁻¹ of phenobarbital per rat, which was discontinued 24 hours before the experiment. Animals that did not achieve this index were discarded (control performed by the minimum ingestion of 15 mL.day⁻¹ of water).

Animals in the Hypoxia, Halothane, and Sevoflurane Groups were individually placed in glass cages connected to an anesthesia device with calibrated vaporizers. Rats received a mixture of 14% oxygen and 86% nitrogen through the anesthesia device via a flow meter. The mixture caused hypoxia at which point the anesthetics were administered:

Hypoxia Group: animals received only the mixture of 14% oxygen and 86% nitrogen during 2 hours.

Halothane Group: Animals received a mixture of 14% oxygen and 86% nitrogen plus 1% halothane (via a vaporizer calibrated for this concentration) during a 2-hour period.

Sevoflurane Group: Animals received a mixture of 14% oxygen and 86% nitrogen plus 2% sevoflurane (via a vaporizer calibrated for this concentration) during a 2-hour period.

At the end of the anesthetic procedure, rats were returned to their individual cages and received food and water *ad libitum*.

Material collection and euthanasia

The Control and Phenobarbital groups were not exposed to previous inhalational anesthesia, but they underwent collection of material and death along with the other groups, i.e., 24 hours after the procedure in the Hypoxia, Halothane, and Sevoflurane groups.

The blood collected was sent immediately to the Laboratório Central of Hospital Universitário of FURG. Enzymatic activities of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were measured by a kinetic method in an autoanalyzer device (Selectra).

Five samples were obtained from each liver for histological exam by optical microscopy. Samples were fixed in 10% tamponated formaldehyde and were stained with hematoxylin-eosin (HE) before histological evaluation. In the liver, the occurrence of the following was analyzed:

- 1 - Microvesicular steatosis: Defined as the presence of lipid accumulation of microvesicles in the cytoplasm whose volume is lower than the nucleus;
- 2 - Leukocyte infiltrate: Presence of leukocytes (especially neutrophils) in different areas of the hepatic lobule;
- 3 - Necrosis: Characterized by condensation or obliteration of the nucleus, intense cytoplasmic eosinophilia, and destruction and architectural loss of hepatocyte cords (hepatocellular detrabeculation);
- 4 - Apoptosis: Characterized by the aspect of the nucleus, i.e., the pattern of chromatin in the nucleus and aspect of the nuclear cytoplasm.

Results regarding AST and ALT were expressed as means and standard deviation, while the results of histological analysis as medians and quartiles. Kruskal-Wallis Analysis of Variance was used to analyze the enzymatic activity and histological changes, and the Newman-Keuls test was used to compare means. It was considered a level of significance of 5%. The analytical study was performed by the Statistics Department of FURG using the Bioestat 4.0 software.

RESULTS

Regarding the values of aspartate aminotransferase (AST) in rats in the Control, Phenobarbital, Hypoxia, Halothane, and Sevoflurane Groups, the following results were observed (Table I).

Table I – Comparative Values of AST in the Study Groups

AST	Control	Phenobarbital	Hypoxia	Halothane	Sevoflurane
	100	110	170	358	196
	111	120	135	343	180
	119	123	133	214	196
	120	121	155	219	185
	125	122	144	264	141
	130	109	154	284	188
Mean Value	117.50	117.50	148.50	280.33	181.00
Standard-deviation	10.67	6.28	13.98	60.67	20.57
Variation Coefficient - VC (%)	9.08%	5.34%	9.41%	21.64%	11.36%

Kruskal-Wallis Analysis of Variance test. $H_{\text{CRITICAL}} = 9.49$; $H_{\text{CALCULATED}} = 25.94$; $p = 0.0000$; comparison of means by the Newman-Keuls test $p < 0.05$; Control = Phenobarbital = Hypoxia.

According to the statistical analysis, the levels of aspartate aminotransferase (AST) in the Control Group were similar to those in the Phenobarbital and Hypoxia Groups; however, higher levels were observed in the Halothane and Sevoflurane Groups without significant differences between both groups.

As for the levels of alanine aminotransferase (ALT) in rats in the Control, Phenobarbital, Hypoxia, Halothane, and Sevoflurane Groups the results are shown in Table II.

On statistical analysis, the levels of alanine aminotransferase (ALT) in the Control Group were similar to those in the Phenobarbital and Hypoxia Groups; however, higher levels were observed in the Halothanes and Sevoflurane Groups, without significant differences between them.

Table III shows the results for hepatic microvesicular steatosis observed on optical microscopy stained by HE in rats in the Control, Phenobarbital, Hypoxia, Halothane, and Sevoflurane Groups.

On statistical analysis, the levels of hepatic microvesicular steatosis in the Control Group were similar to the Phenobarbital, Hypoxia, and Sevoflurane Groups; higher statistically significant levels were observed in the Halothane Group.

Regarding the hepatic inflammatory infiltrate observed in optical microscopy stained by HE, the results are presented in Table IV.

On statistical analysis, the hepatic inflammatory infiltrate in the Control Group was similar to that observed in the Phenobarbital, Hypoxia, and Sevoflurane Groups; however, higher statistically significant levels were observed in the Halothane Group.

As for liver necrosis observed on optical microscopy stained by HE in rats in the Control, Phenobarbital, Hypoxia, Halothane, and Sevoflurane Groups, the results are presented in Table V.

On statistical analysis, the levels of hepatic in the Control Group were similar in the Phenobarbital, Hypoxia, and Sevoflurane Groups; however, higher statistically significant levels were observed in the Halothane Group.

Table VI show liver apoptosis observed on optical microscopy stained by HE in the Control, Phenobarbital, Hypoxia, Halothane, and Sevoflurane Groups.

On statistical analysis, the levels of liver apoptosis in the Control Group were similar to those observed in the Pheno-

Table II – Comparative Values of ALT in the Study Groups

ALT	Control	Phenobarbital	Hypoxia	Halothane	Sevoflurane
	20	20	44	395	50
	23	19	35	406	51
	21	29	41	176	53
	24	28	47	174	50
	30	40	49	129	47
	32	42	50	135	39
Mean	25.00	29.67	44.33	235.83	48.33
Standard Deviation	4.90	9.69	5.65	129.05	4.97
Variation Coefficient - VC (%)	19.60%	32.66%	12.75%	54.72%	10.21%

Kruskal-Wallis Analysis of Variance test. $H_{\text{CRITICAL}} = 9.49$; $H_{\text{CALCULATED}} = 24.16$; $p = 0.0001^*$; comparison of means by the Newman-Keuls test $p < 0.05$; Control = Phenobarbital = Hypoxia.

Table III – Analysis of Microvesicular Steatosis in the Study Groups

Microvesicular Steatosis					
	Control	Phenobarbital	Hypoxia	Halothane	Sevoflurane
	0	0	0	2.0	0
	0	0	0	2.0	0
	0	0	0	0.0	0
	0	0	0	1.0	0
	0	0	0	2.0	0
	0	0	0	2.0	0
Median	0.00	0.00	0.00	2.00	0,00
Quartile	0.00	0.00	0.00	Q ₁ 1 Q ₂ 2	0,00

Kruskal-Wallis Analysis of Variance test. $H_{\text{CRITICAL}} = 9.49$; $H_{\text{CALCULADO}} = 9.6990$; $p = 0.0458^*$; comparison of means by the Newman-Keuls test $p < 0.0139^*$; Control = Phenobarbital = Hypoxia = Sevoflurane Halothane.

Table IV – Analysis of the Inflammatory Infiltrate in the Study Groups

Inflammatory Infiltrate					
	Control	Phenobarbital	Hypoxia	Halothane	Sevoflurane
	0	0	0	1.0	0
	0	0	0	2.0	0
	0	0	0	3.0	0
	0	0	0	2.0	0
	0	0	0	2.0	0
	0	0	0	1.0	0
Median	0.00	0.00	0.00	2.00	0.00
Quartile	0.00	0.00	0.00	Q ₁ 1 Q ₂ 2	0.00

Kruskal-Wallis Analysis of Variance test. $H_{\text{CRITICAL}} = 9.49$; $H_{\text{CALCULATED}} = 13.9510$; $p = 0.0075^*$; comparison of means by the Newman-Keuls test $p < 0.0032^*$; Control = Phenobarbital = Hypoxia = Sevoflurane Halothane.

Table V – Analysis of Necrosis in the Study Groups

Necrosis					
	Control	Phenobarbital	Hypoxia	Halothane	Sevoflurane
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
Median	0.00	0.00	0.00	3.00	0.00
Quartile	0.00	0.00	0.00	Q ₁ 1 Q ₂ 3	0.00

Kruskal-Wallis Analysis of Variance test. $H_{\text{CRITICAL}} = 9.49$; $H_{\text{CALCULATED}} = 13.9697$; $p = 0.0074^*$; comparison of means by the Newman-Keuls test $p < 0.0032^*$; Control = Phenobarbital = Hypoxia = Sevoflurane Halothane.

Table VI – Analysis of Apoptosis in the Study Groups

APOPTOSIS					
	Control	Phenobarbital	Hypoxia	Halothane	Sevoflurane
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Quartile	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Kruskal-Wallis Analysis of Variance test. $H_{\text{CRITICAL}} = 9.49$; $H_{\text{CALCULATED}} = 0.0000$; $p = 1.0000$; Control = Phenobarbital = Hypoxia = Sevoflurane = Halothane.

barbital, Hypoxia, Sevoflurane, and Halothane Groups without significant difference among them.

DISCUSSION

In the present study, the experimental model of hepatotoxicity with halogenated anesthetics was used after pretreatment with the enzymatic inductor phenobarbital in the presence of hypoxia. Prior studies^{3,13} made it clear the need of the three factors mentioned to generate hepatic injury. Studies suggest that the liver that has not been pre-induced cannot metabolize halothane sufficiently to trigger the defense mechanisms that cause hepatic tissue injury, even in hypoxic conditions; the lower the oxygen concentration, more the hepatic damage generated by halothane increases³. Besides sensitizing the liver to halothane, hypoxia also increases the production of toxic intermediate metabolites of this drug.

When the enzymatic activity – a way of assessing liver function – was submitted to statistical analysis, it did not show a significant difference in the mean values of AST (280.33 for halothane, and 181 for sevoflurane) and ALT (235 for halothane, and 48.33 for sevoflurane). Both groups showed elevated levels, but with higher percentages in the Halothane Group. The findings of enzymatic activity of the present study are in agreement with the data in the literature. Nagata et al.¹⁴ reported investigations in an experimental model in which sevoflurane produced small transient elevations in the hepatic enzymes, AST and ALT, similar to those resulting from the use of enflurane and halothane. This increase in hepatic enzymes, however, returned to normal levels after 48 hours.

Histological evaluation by optical microscopy allows the differentiation between reversible and irreversible lesions in the hepatic tissue. Liver biopsy has a central role in the evaluation because it represents the most precise manner to determine the nature of the hepatic injury, may it be necrosis, inflammation, steatosis, or fibrosis. In this study, microvesicular steatosis, leukocyte infiltrate, necrosis, and cellular apoptosis were

observed in the liver of animals with parameters of parenchymal damage. Microvesicular steatosis is due to the accumulation of fat vacuoles in cells. It is seen as small droplets of fat finely spread in the cytoplasm without dislocating the nucleus, resulting from acute damage promoted by hepatotoxic drugs. Microvesicular steatosis was observed only in the group submitted to treatment with halothane, confirming other studies¹³ in which other isolated treatments with phenobarbital and hypoxia did not generate cellular damage on microscopic analysis. As for sevoflurane steatosis was not observed suggesting that this drug is not toxic for hepatocytes and, therefore, does not generate visible acute damage on optical microscopy.

Regarding the leukocyte infiltrate – especially neutrophils in different areas of the hepatic lobule, characterizing inflammation with oxidative stress and changes in vascular permeability and hepatic edema – the present study showed the same pattern of steatosis, being present only in the Halothane Group.

Cellular necrosis, which manifests by condensation or obliteration of the nucleus by the intense cytoplasmic eosinophilia and destruction and architectural loss of hepatocyte cords (hepatocellular detrabeculation), the mechanism of cellular death in hepatic injury and whether it could evolve in a late phase to apoptosis, is not completely understood. In the data collected for histological analysis by the HE technique, we observed the persistence of the pattern in which necrosis was observed only in the Halothane Group.

In the investigation of apoptosis, which is characterized by the aspect of the nucleus – i.e., by the pattern of chromatin in the nucleus and aspect of the nuclear cytoplasm as a late change of cellular damage evolving to a process of necrosis – this type of cellular destruction was not observed in any groups, since it was an acute experiment.

With similar results to our study, we found in the literature the study of Soma et al.¹⁰, in which monkeys were anesthetized with sevoflurane during 8 consecutive weeks. At the end of the study no macroscopic, histopathological, or ultrastructural pathological abnormalities were observed in the liver.

Although anesthesia-induced hepatitis is not a common occurrence, we should be aware of the association between the disease and the use of halogenated anesthetics. Halothane-induced hepatitis has elevated morbidity and mortality rates and survival of the more affected patients can require a liver transplant. A history of anesthesia-induced hepatitis is a reason to avoid subsequent exposure to halothane or other halogenated anesthetics, since crossed immunity although rare can occur. In summary, avoiding halothane seems to be the most effective isolated way of decreasing the frequency of anesthesia-induced hepatitis. On the other hand, as explained before, sevoflurane is a safe alternative because it is not metabolized as other halogenated anesthetics and it does not form haptens. Current evidence does not indicate the presence of any sevoflurane metabolites that can cause severe hepatic injury ¹¹, and studies ¹² to correlate its metabolite (compound A) to hepatotoxicity have been inconclusive.

We conclude that halothane should not be used in adults with prior history of anesthesia-induced hepatic injury and we advise against its use in the pediatric population. Although in children the incidence of hepatitis seems to be very low, one

should consider the immunologic memory, which can trigger hepatic injury in adult life after another exposure. Sevoflurane has a low hepatotoxic potential as described in the current medical literature. Such statement corroborates the studies of the present study.

Studies have confirmed that metabolites of sevoflurane are less reactive (and, most likely, cause less damage) than those of halothane, enflurane, isoflurane, and even desflurane ¹². Sevoflurane preserves more efficiently the blood flow and oxygen delivery to the liver than halothane, enflurane, or desflurane; the effects on hepatic perfusion and metabolic function are similar to those of isoflurane ¹⁵. It seems unlikely that sevoflurane can cause clinically important severe postoperative hepatic dysfunction; for this reason, it is the ideal anesthetic in patients with previous hepatic disease. Its use is essential in large size surgeries and liver transplants, intervention in which postoperative liver dysfunction could have harmful effects on patients with history of liver damage.

Thus, we conclude that the Sevoflurane Group, compared to the Halothane Group, did not have microscopic damage in the liver parenchyma.

O Efeito dos Anestésicos Inalatórios Halotano e Sevoflurano em um Modelo Experimental de Lesão Hepática

Andrea Fogaça Soubhia ¹, Susi Lauz ², Edna Frasson de Souza Montero ³, Alessandro Menezes ⁴,
Luciane Bicca Mespaque ⁵, Emilio Facin ⁵

Resumo: Soubhia AF, Lauz S, Montero EFS, Menezes A, Mespaque LB, Facin E – O Efeito dos Anestésicos Inalatórios Halotano e Sevoflurano em Um Modelo Experimental de Lesão Hepática.

Justificativa e objetivos: A lesão hepática pós-anestesia inalatória ainda é controversa. Estudos sugerem que agentes inalatórios geram uma resposta imune que pode provocar lesões hepáticas. O objetivo deste estudo é analisar o efeito dos anestésicos inalatórios halotano e sevoflurano no fígado de ratos submetidos à hipóxia e à reperfusão.

Método: Foram utilizados 30 ratos Wistar pré-tratados com fenobarbital 0,1% por cinco dias, com suspensão da medicação 24 horas antes do experimento, a fim de provocar a lesão hepática. Os animais foram distribuídos em cinco grupos com seis ratos cada. O Grupo C foi o de controle, sem qualquer tipo de tratamento; o Grupo F foi aquele no qual se induziu lesão hepática com fenobarbital; o Grupo Hipóxia foi exposto a 14% de oxigênio (O₂); o Grupo H recebeu halotano 1% e 14% de O₂, e o Grupo S recebeu sevoflurano 2% e 14% de O₂. Contadas 24 horas após a exposição dos gases, realizaram-se coletas de sangue para avaliação de transaminases (AST e ALT) e de amostras de fígado para avaliação histológica. Foram usados os testes de Análise de Variância não paramétrica de Kruskal-Wallis e, para comparação de médias, os testes de Newman-Keuls.

Resultados: A atividade enzimática revelou que os valores de média amostral de AST (280,33 para halotano, 181 para sevoflurano) e ALT (235 para halotano e 48,33 para sevoflurano) não indicaram diferença estatística significativa; os grupos testados apresentaram valores elevados. O sevoflurano, quando comparado com o halotano à microscopia óptica, apresentou índices menores de alteração morfológica, com $p = 0,045$ para esteatose, $p = 0,0075$ para infiltrado inflamatório e $p = 0,0074$ para necrose.

Conclusões: O Grupo sevoflurano, quando comparado ao Grupo halotano, não apresentou lesão no parênquima hepático quando avaliado por microscopia óptica.

Unitermos: ANESTESIA: Geral; ANESTÉSICOS: Volátil, halotano, sevoflurano; DOENÇAS: Hepatopatites.

©2011 Elsevier Editora Ltda Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos complexos no fígado, tais como ressecções extensas, transplantes e trauma, incluem na maioria das vezes a oclusão temporária do pedículo hepático. Pacientes com doença hepática avançada (função hepática limítrofe) que se submetem a cirurgias de grande porte têm morbidade e mortalidade pós-operatórias extremamente al-

tas ^{1,2}. A hipóxia gerada pela oclusão do pedículo, ou simplesmente pela redução significativa do fluxo sanguíneo hepático, desencadeia o processo lesivo de isquemia que se intensifica com a reperfusão do fígado, comprometendo não somente esse órgão, mas também outros ligados a ele.

O papel dos anestésicos inalatórios na gênese do processo isquêmico durante a cirurgia vem sendo estudado para que se determine o grau de seu envolvimento na fisiopatologia da lesão isquêmica. Essas pesquisas visam o desenvolvimento de alternativas anestésicas com o intuito de minimizar a repercussão local e sistêmica da lesão isquêmica.

Os anestésicos inalatórios são os fármacos mais utilizados para manutenção da anestesia geral. A popularidade desses medicamentos para estabelecer anestesia é baseada em uma gama de atrativos, como facilidade de administração, previsibilidade de seus efeitos, baixo custo e extenso treinamento dos anestesistas. Entretanto, toda droga possui efeitos colaterais e, dentre eles, se destaca a lesão hepática e sua alta morbidade. Estudos já foram feitos no intuito de se estabelecer a precisa fisiopatologia dessa lesão e os fatores e agentes envolvidos em sua gênese ³⁻⁹.

A maioria das hipóteses sobre o mecanismo de ação dos anestésicos inalatórios tem como base as suas características físico-químicas e os seus efeitos bioquímicos e neurofi-

Recebido pela Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Brasil.

1. Mestre Ciências da Saúde UFRGS; Professora Assistente da Faculdade de Medicina da FURG
2. Professora Doutora em Medicina; Professora Associada da Faculdade de Medicina da FURG
3. Professora Doutora; Professora Afiliada do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
4. Mestre em Ciências da Saúde; Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da FURG
5. Acadêmico de Medicina; Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da FURG

Submetido em 27 de novembro de 2010.

Aprovado para publicação em 25 de julho de 2011.

Correspondência para:

Dra. Andrea Fogaça Soubhia
Rua General Portinho 35/ apto 803
96200210 – Rio Grande, RS, Brasil
E-mail: andsoubhia@yahoo.com.br

siológicos, além de propor a membrana celular, tanto na porção lipídica como na porção protéica, como sítios de ação⁵.

O halotano parece ser o agente associado à lesão na célula hepática devido à ligação de seus metabólitos oxidativos aos citocromos hepáticos – estes passam a atuar como haptenos e induzem respostas de hipersensibilidade. A via metabólica oxidativa envolvendo o citocromo P-450 durante exposição ao halotano é idêntica à via metabólica observada com enflurano, isoflurano e desflurano. Contudo, a expressão dos neoantígenos deve ser relacionada com a quantidade de metabolismo de cada agente. Isso sugere que, em termos de carga antigênica, halotano > enflurano > isoflurano > desflurano, em uma proporção em relação ao halotano de 10, 100 e 1.000 vezes menos, respectivamente. O sevoflurano não é metabolizado em halogenato de trifluoracetila e sim em hexafluorisopropanol, que não serviria como neoantígeno. Mesmo assim, também já foram descritos casos de hepatite depois de exposição ao sevoflurano, o que pode indicar mais de um mecanismo envolvido na formação da lesão hepática, ou ainda, a presença de reação cruzada, já que, nos casos descritos, os pacientes tiveram contato prévio com outros anestésicos inalatórios. O objetivo desse trabalho foi estudar o efeito dos anestésicos inalatórios halotano e sevoflurano em um modelo experimental de lesão hepática¹⁰⁻¹².

METODOLOGIA

Amostra

Foram utilizados 30 ratos (*Rattus norvegicus albinus*) Wistar machos, com peso médio de 350 g e idade de três meses. Os animais, provenientes do biotério convencional controlado da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), foram operados no Laboratório de Morfologia Experimental do setor de Cirurgia Geral da FURG. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FURG, protocolo de nº 21/2007. O número de animais foi definido segundo as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), que determina, como número mínimo de significância, seis animais em cada grupo.

A amostra foi distribuída aleatoriamente em cinco grupos, cada um com seis ratos, conforme descritos a seguir: Grupo Controle (n = 6); Grupo Fenobarbital (n = 6); Grupo Hipóxia (n = 6); Grupo Halotano (n = 6); e Grupo Sevoflurano (n = 6).

Procedimento experimental

Todos os animais, com exceção do Grupo Controle, foram pré-tratados com fenobarbital 0,1% (1 mg.mL⁻¹) adicionado à sua água por cinco dias, para induzir o complexo P-450, com dose mínima de 15 mg.dia⁻¹ de fenobarbital por rato e descontinuação 24 horas antes do experimento. Foram desprezados os animais que não atingiram este índice (controle feito pela ingestão mínima de 15 mL.dia⁻¹ de água).

Os animais dos Grupos Hipóxia, Halotano e Sevoflurano foram colocados individualmente em vidraria conectada a aparelho de anestesia com vaporizadores calibrados. Os ratos receberam uma mistura de 14% de oxigênio e 86% de nitrogênio pelo aparelho de anestesia via fluxômetro. A mistura provocou hipóxia, sendo então ministrados os anestésicos:

Grupo Hipóxia: Os animais receberam somente a mistura de 14% de oxigênio e 86% de nitrogênio por um período de 2 horas.

Grupo Halotano: Os animais receberam a mistura de 14% de oxigênio e 86% de nitrogênio mais halotano a 1% (por vaporizador calibrado para essa concentração) por um período de duas horas.

Grupo Sevoflurano: Os animais receberam a mistura de 14% de oxigênio e 86% de nitrogênio mais sevoflurano a 2% (por vaporizador calibrado para essa concentração) por um período de duas horas.

No fim do procedimento anestésico, os ratos foram devolvidos às suas gaiolas individuais e receberam ração e água *ad libitum*.

Procedimento de coleta de material e eutanásia

Os Grupos Controle e Fenobarbital não foram expostos à anestesia inalatória prévia, mas foram submetidos à coleta de material e mortos juntamente com os outros grupos, isso é, 24 horas após o procedimento experimental dos Grupos Hipóxia, Halotano e Sevoflurano.

O sangue coletado foi imediatamente encaminhado ao Laboratório Central do Hospital Universitário da FURG. As dosagens da atividade enzimática de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram mensuradas por método cinético em aparelho autoanalisador (Selectra).

Cinco amostras de cada fígado foram obtidas para exame histológico por microscopia óptica. As amostras foram fixadas em formol tamponado a 10% e submetidas ao estudo histológico pela técnica hematoxilina-eosina (HE). No fígado, foi analisada a ocorrência de:

- 1 - Esteatose microvesicular: Definida como a presença de acúmulo lipídico sob a forma de microvesículas citoplasmáticas, com volume menor que o do núcleo;
- 2 - Infiltrado leucocitário: Presença de leucócitos (em especial, neutrófilos) nas várias partes do lóbulo hepático;
- 3 - Necrose: Caracterizada por condensação ou apagamento do núcleo, intensa eosinofilia citoplasmática e destruição e perda da arquitetura dos cordões de hepatócitos (destrabeculação hepatocelular);
- 4 - Apoptose: Caracterizada pelo aspecto nuclear, ou seja, a disposição da cromatina no núcleo e pelo aspecto do citoplasma nuclear.

Os resultados de AST e ALT foram expressos por média e desvio padrão e os resultados das análises histológicas, em medianas e quartis. Para a análise da atividade enzimática e

alterações histológicas foram aplicados os testes de Análise de Variância não paramétrica de Kruskal-Wallis e, para comparação de médias, os testes de Newman-Keuls. O nível de significância utilizado foi de 5%. O estudo estatístico foi realizado junto ao Setor de Estatística da FURG com o programa Bioestat 4.0.

RESULTADOS

Quanto aos valores do aspartato aminotransferase (AST) em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano foram encontrados os seguintes resultados (Tabela I).

Pela análise estatística, os valores do aspartato aminotransferase (AST) no Grupo Controle foram iguais aos dos Grupos Fenobarbital e Hipóxia; entretanto, valores maiores foram encontrados nos Grupos Halotano e Sevoflurano, sem diferença significativa entre ambos.

Quanto aos valores da alanina aminotransferase (ALT) em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano foram encontrados os resultados apresentados na Tabela II.

Pela análise estatística, os valores da alanina aminotransferase (ALT) no Grupo Controle foram iguais aos dos Grupos Fenobarbital e Hipóxia; entretanto, valores maiores foram encontrados nos Grupos Halotano e Sevoflurano, sem diferença significativa entre ambos.

Quanto aos valores da esteatose microvesicular no fígado, observada na microscopia óptica corada por HE em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano, os resultados encontrados estão presentes na Tabela III.

Pela análise estatística, os valores de esteatose microvesicular no fígado no Grupo Controle foram iguais aos dos Grupos Fenobarbital, Hipóxia e Sevoflurano; valores maiores

estatisticamente significativos foram encontrados no Grupo Halotano.

Quanto aos valores de infiltrado inflamatório no fígado, observado na microscopia óptica corada por HE, os resultados encontrados estão presentes na Tabela IV.

Pela análise estatística, os valores de infiltrado inflamatório no fígado no Grupo Controle foram iguais aos dos Grupos Fenobarbital, Hipóxia e Sevoflurano; entretanto, foram encontrados valores maiores estatisticamente significativos no Grupo Halotano.

Quanto aos valores de necrose no fígado, observada na microscopia óptica corada por HE em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano, os resultados encontrados estão presentes na Tabela V.

Pela análise estatística, os valores de necrose no fígado no Grupo Controle foram iguais aos Grupos Fenobarbital, Hipóxia e Sevoflurano; entretanto, valores maiores estatisticamente significativos foram achados no Grupo Halotano.

Quanto aos valores de apoptose no fígado, observada na microscopia óptica corada por HE em ratos dos Grupos Controle, Fenobarbital, Hipóxia, Halotano e Sevoflurano, os resultados encontrados estão presentes na Tabela VI.

Pela análise estatística, os valores de apoptose no fígado no Grupo Controle foram iguais aos Grupos Fenobarbital, Hipóxia, Sevoflurano e Halotano, não havendo diferença significativa entre os grupos.

DISCUSSÃO

Neste estudo, utilizou-se o modelo experimental de hepatotoxicidade com anestésicos halogenados, após pré-tratamento com indutor enzimático fenobarbital na presença de hipóxia. Estudos anteriores^{3,13} deixaram clara a necessidade da presença dos três fatores citados, em conjunto, para gerar lesão hepática. Estudos sugerem que o fígado não pré-induzido

Tabela I – Valores Comparativos de AST nos Grupos Estudados

AST	Controle	Fenobarbital	Hipóxia	Halotano	Sevoflurano
	100	110	170	358	196
	111	120	135	343	180
	119	123	133	214	196
	120	121	155	219	185
	125	122	144	264	141
	130	109	154	284	188
Média Amostral	117,50	117,50	148,50	280,33	181,00
Desvio padrão Amostral	10,67	6,28	13,98	60,67	20,57
Coefficiente de Variação - CV (%)	9,08%	5,34%	9,41%	21,64%	11,36%

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 25,94$; $p = 0,0000$; comparação entre médias por Newman-Keuls $p < 0,05$; Controle = Fenobarbital = Hipóxia.

Tabela II – Valores Comparativos de ALT nos Grupos Estudados

ALT					
	Controle	Fenobarbital	Hipóxia	Halotano	Sevoflurano
	20	20	44	395	50
	23	19	35	406	51
	21	29	41	176	53
	24	28	47	174	50
	30	40	49	129	47
	32	42	50	135	39
Média Amostral	25,00	29,67	44,33	235,83	48,33
Desvio padrão Amostral	4,90	9,69	5,65	129,05	4,97
Coefficiente de Variação - CV (%)	19,60%	32,66%	12,75%	54,72%	10,21%

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 24,16$; $p = 0,0001^*$; comparação entre médias por Newman-Keuls $p < 0,05$; Controle = Fenobarbital = Hipóxia.

Tabela III – Análise de Esteatose Microvesicular nos Grupos Estudados

Esteatose Microvesicular					
	Controle	Fenobarbital	Hipóxia	Halotano	Sevoflurano
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	0,0	0
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	2,0	0
Mediana	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00
Quartis	0,00	0,00	0,00	Q ₁ 1 Q ₂ 2	0,00

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 9,6990$; $p = 0,0458^*$; comparação entre médias por Newman-Keuls $p < 0,0139^*$; Controle = Fenobarbital = Hipóxia = Sevoflurano Halotano.

Tabela IV – Análise de Infiltrado Inflamatório nos Grupos Estudados

Infiltrado Inflamatório					
	Controle	Fenobarbital	Hipóxia	Halotano	Sevoflurano
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	1,0	0
Mediana	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00
Quartis	0,00	0,00	0,00	Q ₁ 1 Q ₂ 2	0,00

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 13,9510$; $p = 0,0075^*$; comparação entre médias por Newman-Keuls $p < 0,0032^*$; Controle = Fenobarbital = Hipóxia = Sevoflurano Halotano.

Tabela V – Análise de Necrose nos Grupos Estudados

Necrose					
	Controle	Fenobarbital	Hipóxia	Halotano	Sevoflurano
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
Mediana	0,00	0,00	0,00	3,00	0,00
Quartis	0,00	0,00	0,00	Q ₁ Q ₂ Q ₃	0,00

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 13,9697$; $p = 0,0074^*$; comparação entre médias por Newman-Keuls $p < 0,0032^*$; Controle = Fenobarbital = Hipóxia = Sevoflurano = Halotano.

Tabela VI – Análise de Apoptose nos Grupos Estudados

Apoptose					
	Controle	Fenobarbital	Hipóxia	Halotano	Sevoflurano
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Quartis	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 0,0000$; $p = 1,0000$; Controle = Fenobarbital = Hipóxia = Sevoflurano = Halotano.

não consegue metabolizar o halotano em quantidade suficiente a ponto de desencadear os mecanismos de defesa que causam lesões no tecido hepático, mesmo em condições de hipóxia; quanto mais decresce a concentração de oxigênio, mais aumenta o dano hepático gerado pelo uso de halotano³. A hipóxia, além de sensibilizar o fígado ao halotano, também aumenta a produção de metabólitos intermediários tóxicos do metabolismo dessa mesma substância.

A atividade enzimática – meio de avaliar a função hepática – mostrou que os valores de média amostral de AST (280,33 para halotano e 181 para sevoflurano) e ALT (235 para halotano e 48,33 para sevoflurano), quando submetidos à análise estatística, não mostraram diferença significativa. Ambos os grupos apresentaram valores elevados, mas com percentuais maiores para o Grupo Halotano. Os achados da atividade enzimática do presente estudo vêm ao encontro dos dados existentes na literatura atual. Nagata e col.¹⁴ descrevem estudos em modelo experimental nos quais o sevoflurano produziu pequenas elevações transitórias das enzimas hepáticas AST e ALT, similares às que resultam com o uso do

enflurano e halotano. Esse aumento das enzimas hepáticas, porém, regrediu em 48 horas, voltando aos valores normais.

A avaliação histológica pela microscopia óptica permite a diferenciação de lesões reversíveis e irreversíveis no tecido hepático. A biópsia do fígado desempenha papel central na avaliação porque representa o meio mais preciso para determinar a natureza da lesão hepática, seja ela necrose, inflamação, esteatose ou fibrose. Neste estudo foram observados esteatose microvesicular, infiltrado leucocitário, necrose e apoptose celular no fígado dos animais como parâmetros de lesão parenquimatosa. A esteatose microvesicular provém de um acúmulo de vacúolos de gordura na célula. É vista como pequenas gotículas de gordura finamente dispersas no citoplasma, sem deslocar o núcleo, e resulta da lesão aguda promovida pela droga hepatotóxica. Somente no grupo submetido ao tratamento com halotano constatou-se esteatose microvesicular, confirmando estudos¹³ nos quais outros tratamentos isolados com fenobarbital e hipóxia não geraram lesão celular na análise microscópica. Quanto ao sevoflurano, não foi encontrada esteatose, o que sugere que a droga

não tem toxicidade efetiva sobre o hepatócito e, portanto, não gera lesão aguda visível à microscopia óptica.

Quanto à infiltração leucocitária que se manifesta pela presença de leucócitos – em especial neutrófilos nas diferentes partes do lóbulo hepático, caracterizando inflamação com estresse oxidativo e alterações de permeabilidade vascular e edema hepático, o presente estudo apresentou o mesmo padrão da esteatose, estando presente somente no Grupo Halotano.

Em relação à necrose celular, que se manifesta pela condensação ou apagamento do núcleo, pela intensa eosinofilia citoplasmática e pela destruição e perda da arquitetura dos cordões de hepatócitos (destrabeculação hepatocelular), ainda não está totalmente esclarecido o exato mecanismo de morte celular da lesão hepática e se esta evoluiria em uma fase tardia para apoptose. Constatou-se, nos dados coletados para análise histológica pela técnica de coloração de HE, a persistência do padrão na qual apenas no Grupo Halotano apresentou lesões necróticas.

No estudo da apoptose, que se caracteriza pelo aspecto nuclear – ou seja, pela disposição da cromatina no núcleo e pelo aspecto do citoplasma nuclear como uma alteração tardia da lesão celular evoluindo a um processo de necrose, esse tipo de destruição celular não foi encontrado em nenhum dos grupos, visto ter sido um experimento agudo.

Com resultados semelhantes aos obtidos neste estudo, encontramos na literatura o estudo de Soma e col.¹⁰, onde macacos foram anestesiados por oito semanas consecutivas com sevoflurano. Ao fim do estudo, nenhuma anormalidade patológica macroscópica, histopatológica ou ultra-estrutural do fígado foi encontrada.

Embora a hepatite induzida pela anestesia não seja de ocorrência frequente, devemos estar cientes da associação entre a doença e o uso dos anestésicos halogenados. A hepatite por halotano produz taxas de morbidade e mortalidade elevadas e a sobrevida dos pacientes mais gravemente afetados, podendo exigir um transplante hepático. Uma história de hepatite induzida por anestesia é razão para evitar o uso subsequente de halotano e de outros anestésicos halogenados, uma vez que o cruzamento imune, apesar de remoto, pode ocorrer. Em resumo, evitar o uso de halotano apresenta-se como o modo isolado mais eficaz de diminuir a frequência de hepatite induzida por anestesia. Por outro lado, como já foi exposto, o sevoflurano se apresenta como uma alternativa segura, já que não é metabolizado como os outros halogenados e não forma haptenos. Atualmente não há evidência de que qualquer metabólito do sevoflurano cause lesão hepática grave¹¹ e os estudos¹² visando correlacionar o seu metabólito (composto A) à hepatotoxicidade foram inconclusivos.

Conclui-se que o halotano não deve ser usado em casos cirúrgicos de adultos com história pregressa de lesão hepática por anestesia e deve ser desaconselhado na população pediátrica. Embora em crianças a incidência de hepatite pareça ser muito baixa, deve-se levar em conta a memória imunológica, que pode desencadear lesão hepática na vida adulta do paciente, depois de outra exposição à anestesia. O sevoflurano tem potencial baixo de hepatotoxicidade, conforme

descrito na literatura médica atual. Tal afirmação corrobora os resultados desta pesquisa.

Estudos confirmam que os produtos metabólitos do sevoflurano são menos reativos (e provavelmente menos lesivos) do que os resultantes do halotano, enflurano, isoflurano e mesmo do desflurano¹². O sevoflurano preserva de maneira mais eficiente o fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio hepático do que o halotano, o enflurano ou o desflurano; os efeitos sobre perfusão e a função metabólica hepática são semelhantes aos do isoflurano¹⁵. Parece pouco provável que o sevoflurano possa vir a ser causa clinicamente importante de disfunção hepática grave pós-operatória; por isso, torna-se o anestésico ideal para pacientes com doença hepática prévia. Seu uso é essencial em cirurgias de grande porte e em transplantes hepáticos, intervenções nas quais a disfunção hepática pós-operatória poderia ter efeitos deletérios sobre pacientes com histórico de lesões no fígado.

Assim sendo, conclui-se que o Grupo Sevoflurano, quando comparado ao Grupo Halotano, não apresentou lesão à microscopia óptica no parênquima hepático.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Powell-Jackson P, Greenway B, William R – Adverse effects of exploratory laparotomy in patients with unsuspected liver disease. *Br J Anesth*, 1982;69:449-451.
2. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk Jr HC – Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg*, 1984;199:648-655.
3. McLain GE, Sipes IG, Brown BR Jr. – An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction of hypoxia. *Anesthesiology*, 1979;51:321-326.
4. Shingu K, Eger EI, Johnson BH et al. – Hepatic injury induced by anesthetic agents in rats. *Anesth Analg*, 1983;62:140-145.
5. Ray DC, Drummond GB – Halothane hepatitis. *Br J Anesth*, 1991;67:84-99.
6. Martin J, Dubbink DA, Plevak DJ et al. – Halothane hepatitis 28 years after primary exposure. *Anesth Analgesia*, 1992;74:605-608.
7. Fassoulaki A, Eger EI 2nd, Johnson B et al. – Brief periods of hypoxia can produce hepatic injury in rats. *Anesth Analg*, 1984;63:885-887.
8. Mets B, James M, James MF, Hickman R – Hepatic energy charge and adenine nucleotide status in rats anesthetized with halothane, isoflurane or enflurane. *Acta Anesth Scand*, 1997;41:252-255.
9. Njoku D, Laster M, Eger E – Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver protein: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg*, 1997;84:173-178.
10. Soma LR, Tierney WJ, Hogan GK, Satoh N – The effects of multiple administrations of sevoflurane to monkeys: clinical pathologic, hematologic and pathologic study. *Anesth Analg*, 1995;81:347-352.
11. Kharasch ED – Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anesthesiol Belg*, 1996;47:7-14.
12. Frink EJ – The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analgesia*, 1995;81:46-50.
13. Brasil LJ, Amaral JL, Zettler CG, Marroni CA, Vercelino R, Marroni N – Modelo experimental de indução de lesão oxidativa hepática em ratos por halotano. *Arq Gastroenterol*, 2007;44:45-51.
14. Nagata R, Sameschima H, Komaki T et al. – The effects of inhalation of sevoflurane for an hour on the liver of beagles. *Jap J Anesth*, 1991;40:887-895.
15. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ – Sevoflurane: a new inhalation anesthetic agent. *Anesth Analgesia*, 1975;54:758-766.

Resumen: Soubhia AF, Lauz S, Montero EFS, Menezes A, Mespaque LB, Facin E – El Efecto de los Anestésicos Inhalatorios Halotano y Sevoflurano en un Modelo Experimental de Lesión Hepática.

Justificativa y objetivos: La lesión hepática postanestesia inhalatoria todavía es algo controversial. Algunos estudios sugieren que los agentes inhalatorios generan una respuesta inmune que puede provocar lesiones hepáticas. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de los anestésicos inhalatorios halotano y sevoflurano en el hígado de ratones que fueron sometidos a la hipoxia y a la reperfusión.

Método: Fueron utilizados 30 ratones Wistar tratados previamente con fenobarbital al 0,1% durante cinco días, con suspensión de la medicación 24 horas antes del experimento para provocar la lesión hepática. Los animales fueron distribuidos en cinco grupos con seis ratones cada uno. El grupo C fue el de control, sin ningún tipo de tratamiento; el grupo F fue aquel en el cual se indujo la lesión hepática con fenobarbital; el grupo Hipoxia se expuso a un 14% de oxígeno (O₂); el grupo H recibió halotano al 1% y al 14% de O₂; y el grupo S recibió sevoflurano al 2% y al 14% de O₂. Contadas 24 ho-

ras después de la exposición de los gases, se realizó la recolección de sangre para la evaluación de las transaminasas (AST y ALT), y de las muestras de hígado para la evaluación histológica. Fueron usados los test de Análisis de Variancia no paramétrica de Kruskal-Wallis, y para la comparación de los promedios se usaron los test de Newman-Keuls.

Resultados: La actividad enzimática arrojó valores de promedio de muestra de AST (280,33 para halotano, 181 para sevoflurano y ALT 235 para halotano y 48,33 para sevoflurano), que no indicaron diferencia estadística significativa: los grupos testados presentaron valores elevados. El sevoflurano, cuando fue comparado con el halotano a la microscopía óptica, presentó índices menores de alteración morfológica, con $p = 0,045$ para esteatosis, $p = 0,0075$ para infiltrado inflamatorio y $p = 0,0074$ para necrosis.

Conclusiones: El grupo sevoflurano, cuando se comparó con el grupo halotano, no presentó lesión en el parénquima hepático cuando se evaluó por la microscopía óptica.

Descriptores: ANESTESIA: General; ANESTÉSICOS: Volátil, halotano, sevoflurano; ENFERMIDADES: Hepatopatías.