

SBA

Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

Update em **Anestesia**

Erick Freitas Curi

Marcos Antonio Costa de Albuquerque

Maria Angela Tardelli





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

Update em Anestesia

EDITORES

Erick Freitas Curi

Marcos Antonio Costa de Albuquerque

Maria Angela Tardelli

SBA
Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Rio de Janeiro
2019

Update em Anestesia

Copyright© 2019, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer sistema, sem prévio consentimento da SBA.

Diretoria - Gestão 2019

Erick Freitas Curi - Diretor Presidente

Rogean Rodrigues Nunes - Diretor Vice-Presidente

Gualter Lisboa Ramalho - Diretor Secretário Geral

Augusto Key Karazawa Takaschima - Diretor Financeiro

Heber de Moraes Penna - Diretor do Departamento de Defesa Profissional

Marcos Antonio Costa de Albuquerque - Diretor do Departamento Administrativo

Maria Angela Tardelli - Diretora do Departamento Científico

Ana Cristina Pinho Mendes Pereira - Vice-Diretora do Departamento Científico

Coordenação do livro

Marcos Antonio Costa de Albuquerque

Capa e diagramação

Marcelo de Azevedo Marinho

Supervisão

Maria de Las Mercedes Gregoria Martin de Azevedo

Revisão Bibliográfica

Teresa Maria Maia Libório

Auxiliar Técnico

Marcelo de Carvalho Sperle

Ficha catalográfica

S678u Update em Anestesia / Editores: Erick Freitas Curi, Marcos Antonio Costa de Albuquerque e Maria Angela Tardelli.
Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia/SBA, 2019.
212 p.; 25cm.; ilust.

ISBN 978-85-98632-46-9

Vários colaboradores.

1. Anestesiologia - Estudo e ensino. I. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. II. Curi, Erick Freitas. III. Albuquerque, Marcos Antonio Costa de. IV. Tardelli, Maria Angela.

CDD - 617-96

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).
Produzido pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia.
Material de distribuição exclusiva aos médicos anestesiologistas.

Produzido em Outubro/2019

Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Rua Professor Alfredo Gomes, 36 - Botafogo - Rio de Janeiro - RJ

CEP 22251-080 - Tel.: (21) 3528-1050 - E-Mail: contato@sbahq.org - Portal: <https://www.sbahq.org/>

Fanpage: <https://www.facebook.com/sba.sociedade> - YouTube: <https://www.youtube.com/user/SBAwebtv>

Instagram: <https://www.instagram.com/sba.sociedade/> - Twitter: <https://twitter.com/SbaSociedade>

EDITORES

Erick Freitas Curi

- TSA – SBA, Diretor Presidente da SBA.
- Doutor em Anestesiologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).
- Médico anesthesiologista. Professor de Anestesiologia do Departamento de Clínica Cirúrgica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.
- Instrutor Corresponsável pelo CET da AFECC/Hospital Santa Rita de Cássia.

Marcos Antonio Costa de Albuquerque

- TSA – SBA.
- Diretor do Departamento Administrativo da SBA.
- Responsável pelo CET Menino Jesus de Praga do HU da Univ. Fed. de Sergipe.
- Mestre e doutor em ciências da saúde.

Maria Angela Tardelli

- TSA – SBA, Diretora do Departamento Científico da SBA.
- Professora associada da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Unifesp.
- Instrutora Corresponsável pelo CET/SBA da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva do Departamento de Cirurgia da EPM/Unifesp.
- Coordenadora geral do Núcleo SBA Vida.

AUTORES/COAUTORES

Airton Bagatini

- TSA – SBA.
- Instrutor Corresponsável pelo CET do SANE.
- Coordenador da Perspectiva Assistencial do Hospital Ernesto Dornelles de Porto Alegre, RS.
- Presidente da SBA – gestão 2013.

Alexandre Almeida Guedes

- TSA – SBA.
- Instrutor Corresponsável pelo CET-SBA do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.
- Professor de anestesiologia da Faculdade de Medicina de Barbacena, MG.

Caio Márcio Barros de Oliveira

- TSA – SBA.

Cassiana Gil Prates

- Mestre em ciência médica.
- Gerente de Risco do Hospital Ernesto Dornelles de Porto Alegre, RS.
- Coordenadora científica do MBA Gestão em Saúde e Segurança do Paciente, na Faculdade de Ciências Médica e da Saúde de Juiz de Fora, MG (SUPREMA).

César de Araújo Miranda

- TSA – SBA.
- Instrutor Corresponsável pelo CET da disciplina de anestesiologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).
- Professor voluntário da disciplina de anestesiologia da FMJ.
- Membro do Comitê de Medicina Perioperatória da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e da Comissão Científica da Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo (SAESP).

Cláudia Helena Ribeiro da Silva

- TSA – SBA.
- Responsável pelo CET da Santa Casa de Belo Horizonte e do Hospital da Unimed de Belo Horizonte.
- Médica anesthesiologista da Santa Casa de Belo Horizonte e do Hospital da Unimed de Belo Horizonte.
- Título de Especialista (TE) pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).
- Mestrado pelo Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte (IEP/SC).
- Presidente da Sociedade de Anestesiologia de Minas Gerais (SAMG).

Cristiane Gurgel Lopes

- TSA – SBA.
- Presidente do Comitê de Anestesia em Neurocirurgia e Neurociências (SBA).
- Médica anesthesiologista do Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE.
- Coordenadora do Serviço de Anestesiologia do Grupo de Cirurgia Oncológica do Aparelho Digestório, Fortaleza, CE.
- Instrutora Corresponsável pelo CET de Anestesiologia do Hospital Geral de Fortaleza.

Débora de Oliveira Cumino

- TSA – SBA.
- Doutora em pesquisa em cirurgia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
- Coordenadora do Serviço de Anestesiologia Pediátrica (SAPE) do Hospital Infantil Sabará.

Ed Carlos Rey Moura

- Mestre e doutor em ciências pela Unifesp.
- Professor da Universidade Federal do Maranhão.
- Anesthesiologista do Hospital São Domingos.

Evaldo Marchi

- Professor associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Jundiá (FMJ).

Fabricio Dias Antunes

- TSA – SBA.
- Membro do Comitê de Anestesia Ambulatorial.
- Instrutor Corresponsável pelo CET Menino Jesus de Praga.

José Lindemberg da Costa Lima

- Hematologista.
- Coordenador da Câmara Técnica de Hematologia do CREMEC.
- Hematologista Responsável Técnico por Agência Transfusional no Fujisan – Centro de Hemoterapia e Hematologia do Ceará/Fujiday D’Or.
- Hematologista Parecerista nos Distúrbios da Hemostasia no Hospital Prof. Carlos Alberto Studart do Coração e Pulmão de Messejana (CE).

Julio Cezar Mendes Brandão

- TSA – SBA.
- Doutor pela Escola Paulista de Medicina.
- Postdoctoral Research Fellow Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School.
- Diretor administrativo da Sociedade de Anestesiologia de Sergipe (SAESE).

Leandro Fellet Miranda Chaves

- TSA – SBA.
- Instrutor Corresponsável pelo CET-SBA do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.
- Professor de anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.
- Anesthesiologista do Hospital Albert Sabin, em Juiz de Fora, MG.

Liana Maria Tôrres de Araújo Azi

- TSA – SBA, Secretária da Comissão Examinadora do Título Superior em Anestesiologia.
- Secretária da Comissão de Normas Técnicas da SBA.
- Instrutora Corresponsável pelo CET do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA.
- Professor Assistente – UFBA; Profa. Dra. da Disc. de Anestesiologia da Faculdade de Tecnologia e Ciências.

Luciana Cavalcanti Lima

- Doutora em anestesiologia pela UNESP.
- Professora da Faculdade Pernambucana de Saúde.
- Médica anesthesiologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Luciana Paula Cadore Stefani

- TSA – SBA, Médica anesthesiologista.
- Chefe do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória (Sampe) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
- Professora adjunta do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- Instrutor Corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento (CET/SBA) do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória (Sampe) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
- Doutora em medicina e ciências médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Luís Vicente Garcia

- TSA – SBA.
- Responsável pelo CET/SBA do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Marcello Fonseca Salgado Filho

- TSA – SBA, MsC, PhD.
- Membro da Comissão Examinadora do Título Superior em Anestesiologia (CE-TSA).
- Coordenador do Curso de Ecocardiografia Transtorácica e Transesofágica no Intraoperatório da Sociedade Brasileira Anestesiologia (ETTI/SBA).
- Coordenador da residência de anestesiologia da Santa Casa de Juiz de Fora, MG.
- Professor de anestesiologia da Universidade Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora, MG.

Maria Betânia Dalcolmo de Azevedo

- TSA – SBA.
- Prof. Assistente em Anestesiologia/UERJ.
- Mestre em Estudos experimentais e clínicos da fisiologia e fisiopatologia da hipertensão arterial (CLINEX/UERJ).

Oziel de Souza Lima Filho

- TEA-SBA, Anesthesiologista.
- Anesthesiologista da COOPANEST-CE.
- Vice-presidente da Sociedade Cearense de Anestesiologia – 2017/2018.

Patrícia Wajnberg Gamermann

- TSA-SBA, Médica anesthesiologista.
- Chefe da Unidade de Residência Médica e Pesquisa do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória (Sampe) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
- Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento (CET/SBA) do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória (Sampe) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Área de Atuação em Dor.

Paulo Adilson Herrera

- TSA – SBA.
- Responsável pelo CET do Serviço de Anestesia do Hospital Evangélico de Londrina.

Plínio da Cunha Leal

- TSA – SBA; Mestre e doutor em ciências pela Unifesp.
- Professor da Universidade Federal do Maranhão.
- Anesthesiologista do Hospital São Domingos.

Roberto Manara Victorio Ferreira

- TSA – SBA.
- Mestre em ciências da saúde pela Unifesp.
- Instrutor Corresponsável pelo CET da PUC/Sorocaba.
- Professor do MBA em Qualidade e Segurança da FECS/HAOC.

Rogean Rodrigues Nunes

- TSA - SBA, Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA).
- Mestre e doutor em anestesiologia.
- Pós-graduado em cardiologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC).
- Pós-graduado em engenharia clínica pela Universidade de Fortaleza (Unifor).
- Professor de anestesiologia do Centro Universitário Christus (Unichristus).

Vera Lúcia Fernandes de Azevedo

- TSA - SBA.
- Responsável pelo CET das Obras Sociais Irmã Dulce.
- Mestre e doutora em Anestesiologia pela Universidade Estadual Paulista (Unesp).
- Presidente do Sistema de Avaliação da Educação Básica (SAEB), 2016-17.

Vera Maria Silveira de Azevedo

- TSA - SBA.
 - Instrutora Corresponsável pelo CET Menino Jesus de Praga.
-

APRESENTAÇÃO

Prezados leitores,

Apresento-lhes uma obra que expressa um novo conceito em publicação. A Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) possui, entre seus associados, um público ainda muito jovem, adepto de novas ferramentas tecnológicas e métodos de ensino, bem como um grupo mais conservador e experiente, além de uma enorme quantidade de pessoas influenciadas por esses dois extremos. Sendo assim, a SBA tem o desafio de produzir educação continuada que atenda às quatro gerações que compõem nosso corpo de associados.

A essência do *Update em Anestesiologia* é exatamente essa. Aliás, a própria terminologia do título mistura a língua portuguesa e inglesa, trazendo um conceito mais moderno para atualização.

Os 15 capítulos que embasam a obra possuem títulos incomuns nos sumários de livros clássicos da especialidade e despertam enorme curiosidade quanto a seu conteúdo. Quem ler o sumário lerá a obra com absoluta certeza. Outro ponto interessante é a versatilidade: os capítulos são independentes, assim, a obra poderá ser estudada em partes, se adequando ao tempo do leitor dedicado ao estudo.

Aproveitem mais essa publicação da Sociedade Brasileira de Anestesiologia.

Dr. Erick Freitas Curi
Diretor Presidente da SBA.



SUMÁRIO

Prefácio	11
Capítulo 01	
Saturação venosa central de oxigênio: elucidando uma complexa, elegante e acessível fisiologia	13
<i>César de Araújo Miranda, Evaldo Marchi, Rogean Rodrigues Nunes, Julio Cezar Mendes Brandão e Vera Lúcia Fernandes de Azevedo</i>	
Capítulo 02	
Novos fármacos em anestesia e as pesquisas atuais.	25
<i>Roberto Manara Victorio Ferreira</i>	
Capítulo 03	
Correlações entre as ações clínicas e os mecanismos moleculares dos anestésicos gerais	33
<i>Alexandre Almeida Guedes, Marcello Fonseca Salgado Filho e Leandro Fellet Miranda Chaves</i>	
Capítulo 04	
Influência dos anestésicos sobre o desenvolvimento neurocognitivo durante a primeira infância - mitos e verdades.	43
<i>Luciana Cavalcanti Lima e Débora de Oliveira Cumino</i>	
Capítulo 05	
Atualização em medicação pré-anestésica com foco nos desfechos.	55
<i>Plínio da Cunha Leal, Ed Carlos Rey Moura e Caio Márcio Barros de Oliveira</i>	
Capítulo 06	
Adequação anestésica sem opioides: é possível?	65
<i>Fabrcio Dias Antunes</i>	
Capítulo 07	
A relação entre câncer e anestesia com base em evidências	73
<i>Liana Maria Tôrres de Araújo Azi e Luís Vicente Garcia</i>	
Capítulo 08	
Proteção de órgãos: o estado da arte	89
<i>Patrícia Wajnberg Gamermann e Paulo Adilson Herrera</i>	
Capítulo 09	
A dor e o sofrimento como foco da anestesiologia baseada em valores	115
<i>Vera Maria Silveira de Azevedo</i>	
Capítulo 10	
Sepse e suas novas perspectivas	123
<i>Patrícia Wajnberg Gamermann e Luciana Paula Cadore Stefani</i>	
Capítulo 11	
Como gerenciar uma anestesia segura nas perspectivas atuais.	141
<i>Airton Bagatini e Cassiana Gil Prates</i>	
Capítulo 12	
Transfusão de sangue: avanços e limitações na atualidade.	153
<i>Rogean Rodrigues Nunes, Oziel de Souza Lima Filho e José Lindemberg da Costa Lima</i>	
Capítulo 13	
Alterações fisiológicas no idoso	165
<i>Maria Betânia Dalcolmo de Azevedo</i>	

Capítulo 14	
Fisiopatologia da senescência.....	177
<i>Maria Betânia Dalcolmo de Azevedo</i>	
Capítulo 15	
Técnicas de proteção cerebral e monitorização em neurocirurgia.....	185
<i>Cristiane Gurgel Lopes e Cláudia Helena Ribeiro da Silva</i>	

PREFÁCIO

Prezados colegas,

O conhecimento é de fundamental importância para o exercício da nossa especialidade com qualidade e segurança.

A decisão de editarmos um livro de atualização com temas que estão em plena discussão em congressos e publicações foi motivada pela oportunidade de disponibilizarmos para nossos associados a possibilidade de uma consulta contextualizada para melhor compreensão e execução do ato anestésico.

Leiam atentamente cada capítulo, que foi escrito por colegas abnegados que, voluntariamente, atenderam ao chamado para a escrita deste volume.

O conteúdo diversificado permite ao leitor uma abrangência de temas que vão desde avaliação pré-anestésica; uso de opioides; neurodesenvolvimento; proteção de órgãos; relação entre câncer e anestesia; mecanismos moleculares dos anestésicos e novos fármacos até a abordagem de temas clássicos de fisiologia e fisiopatologia do envelhecimento; gerenciamento do centro cirúrgico e abordagem da dor e do sofrimento baseada em valores. Destacamos também temas como saturação venosa de oxigênio, sepse e avanços e limitações na transfusão de sangue, entre tantos outros.

A sociedade só existe por você e para você. Espero que o plantio resulte em bons frutos.

Dr. Marcos Antonio Costa de Albuquerque
Diretor do Departamento Administrativo
e Coordenador do Livro





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
01

**Saturação Venosa Central de
Oxigênio: elucidando uma complexa,
elegante e acessível fisiologia**

*César de Araújo Miranda
Evaldo Marchi
Julio Cezar Mendes Brandão
Rogean Rodrigues Nunes
Vera Lúcia Fernandes de Azevedo*

Saturação Venosa Central de Oxigênio: elucidando uma complexa, elegante e acessível fisiologia

Introdução

Os estados de choque, a despeito da etiologia, resultam em desequilíbrio entre a oferta (DO_2) e o consumo de oxigênio (VO_2)¹, cuja persistência invariavelmente levará à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas e, em consequência, a óbito¹. Nesse sentido, recente revisão da literatura mostrou que a saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$) é um exame de baixo custo e de fácil acesso, que permite inferir de modo indireto a taxa de extração tecidual de oxigênio² possibilitando, assim, avaliar se a relação DO_2/VO_2 está equilibrada.

Embora os estudos a respeito da $SvcO_2$ sejam antigos, nas últimas décadas, houve um significativo incremento no interesse e nas pesquisas sobre essa variável, que passou a ser utilizada como um dos objetivos hemodinâmicos da chamada terapia guiada por metas³. Esse interesse renovado advém também da atual compreensão de aspectos fundamentais da fisiologia da microcirculação, conferindo um novo olhar sobre o estado hemodinâmico em que a avaliação da perfusão tecidual, por meio da oxigenação tecidual, torna-se tão ou mais importante do que parâmetros macro-hemodinâmicos clássicos como a pressão arterial⁴.

Além disso, ao longo dos anos, aos poucos, o conceito da terapia guiada por metas e o uso da $SvcO_2$ estenderam-se do cenário da sepse⁵ para o contexto das cirurgias de grande porte⁶.

Entretanto, a $SvcO_2$ é extremamente dinâmica, e, embora seja de fácil acesso, sua interpretação é complexa e altamente dependente do contexto clínico², razões pelas quais, quando analisada de modo equivocado, pode levar a terapêuticas catastróficas. Assim, a presente revisão tem por objetivo destacar os aspectos fisiológicos mais importantes dessa variável, para proporcionar uma interpretação apropriada de um dado que potencialmente orienta condutas terapêuticas mais adequadas e que, por isso, se tornou uma meta hemodinâmica.

Aspectos Básicos da Fisiologia

Segundo a Lei de Fick⁷, tanto a saturação venosa mista de oxigênio (SVO_2) quanto a saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$) são dependentes da saturação arterial de oxigênio (SaO_2), do débito cardíaco (DC), do consumo de oxigênio (VO_2) e da concentração de hemoglobina (Hb):

$$SVO_2 = [SaO_2 - VO_2/DC] [1/Hb \times 1,34]$$

Observando atentamente a equação acima, notamos que nela estão as principais variáveis que determinam o conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), como a hemoglobina e a saturação arterial de oxigênio. Sem dúvida isso não é coincidência, pois essas variáveis são determinantes para o adequado aporte de oxigênio para os tecidos. Dessa maneira, situações que reduzem o conteúdo arterial de oxigênio invariavelmente

levam à redução da $SvcO_2$. Dentre essas situações destacam-se a anemia, a hipovolemia, a hipóxia e a hemorragia.

Além das variáveis do conteúdo arterial de oxigênio, essa mesma equação contempla também a influência do débito cardíaco na oxigenação tecidual. E, de fato, a insuficiência cardíaca cursa com redução da $SvcO_2$, sobretudo em virtude da incapacidade de adequar o débito cardíaco às necessidades orgânicas^{2,8}.

Entretanto, a redução da $SvcO_2$ não ocorre somente pela redução da oferta de oxigênio. Existem outras situações clínicas em que o desequilíbrio da relação DO_2/VO_2 é resultado do aumento do consumo de oxigênio, como ocorrem nos pacientes com febre, tremor, dor, agitação e nos estados hipermetabólicos¹.

As alterações da $SvcO_2$ – benignas ou patológicas – não se restringem apenas às condições que causam sua redução. São diversas as circunstâncias que elevam a $SvcO_2$ e, por essa razão, sua interpretação deve sempre ser contextualizada. Essas elevações podem ser resultado do aumento da oferta de oxigênio ou da redução de seu consumo ou ainda de sua captação.

Nesse contexto, a condição mais dramática é o choque séptico, pois a elevação da $SvcO_2$ pode refletir a incapacidade de as células captarem oxigênio para exercerem normalmente suas funções⁵.

Entretanto, existem outros cenários nos quais a elevação da $SvcO_2$ é esperada e interpretada como uma alteração benigna por ser consequência da redução do metabolismo, como ocorre nos pacientes sedados e/ou com bloqueio neuromuscular e sob assistência ventilatória com enriquecimento da fração inspirada de oxigênio¹.

Naturalmente, mecanismos fisiológicos compensatórios mantêm a oxigenação tecidual adequada em caso de prejuízo à perfusão: a liberação de catecolaminas, por exemplo, otimiza o débito cardíaco; receptores cerebrais estimulam a ventilação com o propósito de manter a saturação arterial de oxigênio; e, por fim, ocorre lenta liberação de ferro, de eritropoietina e de hemácias jovens⁹, com o objetivo de otimizar os valores da hemoglobina. Entretanto, não há nenhum mecanismo compensatório exclusivo da $SvcO_2$, pois essa é uma variável passiva² cujas alterações refletem, de modo irrestrito, a extração de oxigênio. Em outras palavras, a normalização da $SvcO_2$ em situações patológicas só é possível mediante a correção da causa subjacente da hipoperfusão.

Saturação Venosa Central ($SvcO_2$) versus Saturação Venosa Mista (SVO_2)

Por definição, a $SvcO_2$ diz respeito à amostra colhida na veia cava superior ou átrio direito, ao passo que a SVO_2 é colhida na artéria pulmonar. Portanto, embora sejam termos parecidos e confundidos com frequência, a via de acesso é completamente diferente, exigindo técnicas e dispositivos distintos. Assim, a $SvcO_2$ pode ser obtida por meio de um cateter convencional para acesso venoso central, enquanto a SVO_2 demanda a utilização de um cateter de artéria pulmonar (CAP), também conhecido como cateter de Swan-Ganz.

Esse detalhe anatômico confere diferenças entre as saturações venosas que merecem algumas considerações. A primeira delas é que, pelo fato de a $SvcO_2$ ser colhida do átrio direito ou da veia cava superior, a rigor, decerto ela informa a respeito da oxi-

genação tecidual da metade superior do corpo, mas não necessariamente da metade inferior, na qual estão o trato gastrointestinal e os rins. Já a SVO_2 reflete a oxigenação tecidual global, que inclui, além do território esplâncnico, o coração¹⁰.

A segunda consideração diz respeito aos valores considerados normais de ambas e é consequência da primeira. Em indivíduos saudáveis, o valor da SVO_2 é em torno de 75%¹⁰, enquanto o valor da $SvcO_2$ é ligeiramente menor. A razão dessa discreta diferença, em indivíduos saudáveis, reside no fato de que os diferentes territórios do nosso organismo têm distintas atividades metabólicas resultando em diferentes razões de extração de oxigênio. A extração renal de oxigênio, por exemplo, é muito menor do que a extração cerebral, fazendo com que a saturação venosa de oxigênio seja maior na veia cava inferior (e, como resultado, na artéria pulmonar) do que na veia cava superior¹¹. Entretanto, quando há instabilidade hemodinâmica ou prejuízo da perfusão tecidual, esse padrão se inverte em virtude da alteração na distribuição do fluxo sanguíneo, que passa a privilegiar a metade superior do corpo em detrimento do território esplâncnico¹². Por essas razões, alguns *guidelines* recomendam que a $SvcO_2$ seja maior do que 70% e a SVO_2 maior do que 65%¹³⁻¹⁵, traduzindo a perversão da fisiologia da distribuição circulatória que ocorre nos pacientes criticamente enfermos e naqueles submetidos a cirurgias de grande porte. Reinhart demonstrou, nesse mesmo sentido, que em estados de choque a $SvcO_2$ pode ser até 20% maior do que a SVO_2 ¹⁶.

Assim, em virtude dessas diferenças fisiológicas, a questão da substituição da SVO_2 pela $SvcO_2$ é um ponto bastante polêmico e discutido na literatura. Alguns autores consideram que a SVO_2 pode ser substituída pela $SvcO_2$ porque, em condições de normalidade, a $SvcO_2$ é apenas 2-3% menor do que a SVO_2 pelo fato de a veia cava inferior drenar sangue de territórios com menor extração de oxigênio¹⁷⁻¹⁹. Essa substituição torna-se ainda mais interessante quando consideramos a disponibilidade, a praticidade e a facilidade em se obter um acesso venoso central convencional quando comparado ao cateter de artéria pulmonar. Por outro lado, outros autores consideram que essa substituição não deveria ser aplicada em pacientes criticamente enfermos pois, nesse tipo de paciente, as alterações na distribuição do fluxo sanguíneo visam privilegiar órgãos nobres em detrimento do território esplâncnico, levando a resultados de $SvcO_2$ superestimados. Por isso, os valores entre ambas as saturações deixam de ser próximos²⁰⁻²².

Embora haja tanta controvérsia sobre a substituição de uma saturação por outra, diversos autores demonstraram algum benefício ao se utilizar a $SvcO_2$ para monitorar a perfusão tecidual em diversos cenários, desde que seja feita uma correta interpretação dela de acordo com o contexto clínico e com as tendências dessa variável tão dinâmica.

De qualquer maneira, a discussão sobre a possibilidade de substituir adequadamente a SVO_2 pela $SvcO_2$ torna-se estéril pelo fato de o cateter de artéria pulmonar ter, no presente momento, indicações muito específicas e cada vez mais restritas. De fato, nos últimos anos foram feitos diversos estudos com conclusões que desencorajam seu uso, ao revelarem que sua utilização não muda as taxas de mortalidade^{23,24}, podendo até aumentar tanto a morbidade quanto a mortalidade^{25,26}. Metanálises realizadas posteriormente apontaram nessa mesma direção^{27,28}, fazendo com que alguns autores não mais considerem seu uso²⁹, salvo condições específicas.

Por essas razões, a $SvcO_2$ tem recebido particular interesse nos mais diversos cenários, e por isso é fundamental adequar sua interpretação em cada situação particular.

$SvcO_2$ nos Principais Cenários Clínico-cirúrgicos

1- Falência cardíaca/choque cardiogênico

A $SvcO_2$ reduz-se na falência cardíaca, pois o coração insuficiente torna-se incapaz de aumentar o débito para atender às demandas orgânicas. Assim, a única possibilidade disponível ao organismo para manter a oxigenação adequada é aumentando a extração de oxigênio de um fluxo sanguíneo lentificado reduzindo, conseqüentemente, a $SvcO_2$ ¹.

Nesse sentido, Jain e col.⁸ demonstraram que o índice cardíaco se correlaciona diretamente com a $SvcO_2$ ao analisar essas variáveis em pacientes com insuficiência cardíaca (classe funcional III e IV de NYHA). De acordo com esse estudo, um índice cardíaco de 1,3 L/min/m² resultou numa $SvcO_2$ de 30%; um índice de 2 L/min/m² resultou numa $SvcO_2$ de 59% e 2,3 L/min/m² teve uma $SvcO_2$ de 60%. Esses resultados deixam evidente a magnitude do impacto que a disfunção miocárdica tem sobre a perfusão tecidual.

A disfunção miocárdica não é exclusiva dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca, acometendo frequentemente, com intensidade variável, os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca ou aqueles com choque séptico avançado.

A disfunção de múltiplos órgãos é a principal causa de internação prolongada em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca³⁰. Essa disfunção é consequência da hipoperfusão tecidual, que na cirurgia cardíaca pode ter como causas: a circulação extracorpórea, anemia, hipovolemia, reserva cardíaca limitada e, principalmente, disfunção miocárdica pós-operatória³⁰. Dessa forma, pelo fato de a cirurgia cardíaca proporcionar alterações da volemia, ter riscos de sangramento tanto no intra quanto no pós-operatório, por serem pacientes que frequentemente apresentam ou sofrerão algum grau de disfunção miocárdica e que obrigatoriamente têm um acesso venoso central, a monitorização pela $SvcO_2$ torna-se bastante interessante na medida em que permite detectar tais alterações.

Partindo dessa premissa, Balzer e col.⁶ correlacionaram os valores de $SvcO_2$ à admissão na unidade de terapia intensiva com o desfecho em cirurgias cardíacas. Nesse estudo retrospectivo, foi analisado o impacto que os valores considerados baixos ($SvcO_2 < 60\%$), normais (entre 60% e 80%) e altos ($> 80\%$) teriam sobre a mortalidade. Os resultados mostraram que a faixa de valor normal tinha menor risco de óbito ao contribuir com 3,6% da mortalidade, enquanto a faixa de baixos valores contribuiu com 5,6% e a faixa de altos valores de $SvcO_2$ com 6,8%. Esse padrão repetiu-se em relação à morbidade, em que o grupo com altos valores teve maior incidência de diálise e maior tempo de internação hospitalar quando comparado aos outros grupos. O grupo com valores normais teve o menor tempo de internação e menor morbidade, e o grupo com $SvcO_2 < 60\%$ teve piores resultados quando comparados ao grupo da faixa normal, porém melhores do que o grupo com $SvcO_2 > 80\%$. Esses resultados eram esperados até certo ponto, pois, conforme discutido anteriormente, disfunção miocárdica, anemia e hipovolemia reduzem a $SvcO_2$, e por essa razão não causa espanto sua associação com maior morbimortalidade. Entretanto, diferentemente do

que se acreditava, valores elevados de $SvcO_2$ no pós-operatório surpreendentemente mostraram-se associados a piores desfechos, implicando mortalidade e complicações pós-operatórias maiores inclusive do que do grupo com $SvcO_2 < 60\%$. Uma possível explicação para esse resultado reside no fato de que o grupo com maiores valores de $SvcO_2$ recebeu maiores quantidades de noradrenalina e adrenalina, causando, em consequência, vasoconstrição e prejuízo à microcirculação, provavelmente para se obter melhora da pressão arterial, além de denotar a maior gravidade desses pacientes. Dessa maneira, alguns territórios não seriam adequadamente perfundidos, reduzindo a extração periférica de oxigênio e elevando a $SvcO_2$. Embora não se possa afirmar que seja o caso nesse estudo, observamos na prática clínica diária que a preocupação com os níveis pressóricos é maior do que com a perfusão tecidual. Essa prática resulta na chamada “incoerência hemodinâmica”⁴, uma situação na qual encontramos um descompasso entre os níveis pressóricos e a perfusão tecidual, caracterizado por pressão arterial normal, geralmente à custa de drogas vasoativas, com perfusão tecidual prejudicada.

Em concordância com os achados de Balzer, Pölönen e col.^{6,30} mostraram, em estudo realizado em cirurgias cardíacas, que a instituição de protocolos com o objetivo de manter a $SvcO_2 > 70\%$ e o lactato < 2 mmol/L reduz significativamente o tempo de internação hospitalar. Esses resultados mostram que a associação de variáveis permite melhor avaliação a respeito da perfusão tecidual orientando, dessa forma e de maneira mais adequada, a terapêutica ideal a ser instituída.

2- Sepses

A sepsis e o choque séptico proporcionam alterações na perfusão tecidual de maneira dinâmica e complexa. Isso se deve ao fato de a sepsis causar diversas alterações hemodinâmicas tais como vasodilatação periférica, depleção de volume, depressão miocárdica e aumento do metabolismo⁵. Essas alterações causam um desequilíbrio na relação entre oferta e demanda de oxigênio, resultando em piora da perfusão tecidual.

Partindo dessa premissa, o clássico estudo de Rivers e col.⁵ explorou essa ideia e utilizou a $SvcO_2$ como guia na ressuscitação hemodinâmica dos pacientes sépticos, em que estabeleceu como meta a manutenção da $SvcO_2 > 70\%$, utilizando, para tanto, recursos como transfusão, reposição volêmica e drogas vasoativas. O resultado foi uma significativa redução na mortalidade.

Posteriormente, esse estudo⁵ sofreu diversas críticas porque os baixos valores de $SvcO_2$ encontrados no momento da admissão na sala de emergência não eram compatíveis com o esperado para a fase hiperdinâmica (ou inicial) da sepsis. Além disso, estudos recentes não conseguiram reproduzir esses resultados^{31,32}. De fato, o choque séptico caracteriza-se pelo grave comprometimento da microcirculação, que resultará no prejuízo da regulação da perfusão tecidual. Esse prejuízo da microcirculação manifesta-se por meio de uma heterogeneidade dos leitos capilares, podendo haver, em uma mesma região, padrões de fluxo que variam desde a estagnação total passando pela oclusão capilar até o hiperfluxo³³.

Conseqüentemente, a $SvcO_2$ eleva-se pelo fato de que determinadas regiões não recebem oxigênio (*shunt*)³⁴ e/ou porque o oxigênio não está sendo utilizado adequadamente pelas mitocôndrias, caracterizando a hipóxia citopática³⁵. Em outras palavras, a tendência da $SvcO_2$ é elevar-se na sepsis.

Assim, existem controvérsias a respeito dos aspectos terapêuticos da sepse, porém os aspectos fisiológicos da $SvcO_2$ estão mais bem estabelecidos, razão pela qual sua utilização como mais um monitor da perfusão tecidual soma mais informações a respeito da oxigenação celular. Polêmicas à parte, a adição de uma variável micro-hemodinâmica na avaliação do paciente séptico foi um passo tão importante que, até hoje, *guidelines* como o Surviving Sepsis Campaign¹³ se utilizam dessa variável, recomendando a manutenção da $SvcO_2$ acima de 70% para os pacientes em tratamento de choque séptico.

Em resumo, a sepse, em razão da sua complexidade, é a situação clínica cuja interpretação da $SvcO_2$ é mais difícil, pois ao longo de sua evolução ocorrem estados de hipovolemia ora absoluta, ora relativa, que alteram os valores de $SvcO_2$, assim como também ocorrem estados hiperdinâmicos com *shunt*, elevando a $SvcO_2$, e tardiamente pode evoluir para um estado hipodinâmico com disfunção miocárdica, potencialmente reduzindo-a. Portanto, é imperativo que a interpretação dos valores da $SvcO_2$ esteja atrelada ao contexto clínico.

3- Cirurgias de grande porte

Os valores de $SvcO_2$ são determinados pelo aporte e consumo de oxigênio, variáveis que estão sujeitas a grandes alterações no período perioperatório³⁶. Os períodos intra e pós-operatórios apresentam dinâmicas completamente diferentes em relação ao equilíbrio da relação DO_2/VO_2 , uma vez que o consumo e a oferta de oxigênio são influenciados por atividades metabólicas absolutamente distintas.

Silva e col.³⁷ observaram que em cirurgias de grande porte os valores de $SvcO_2$ são maiores no intraoperatório. Isso ocorre porque nesse período o paciente recebe um considerável aumento no aporte de oxigênio, associado à importante redução do metabolismo à custa dos fármacos hipnóticos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares, e também em consequência da frequente hipotermia acidental intraoperatória. Na mesma direção, Lobo³⁸ destaca que não há consenso a respeito de qual é o valor de $SvcO_2$ a ser considerado normal no intraoperatório, sendo encontrados na literatura valores que variam de 70% até 80%. De fato, é muito difícil estabelecer um valor normal num período tão dinâmico, no qual as variáveis que definem a $SvcO_2$ estão sujeitas a alterações frequentes. O consumo de oxigênio, por exemplo, será bastante influenciado pela resposta neuroendócrino-metabólica ao estresse cirúrgico, sendo tal resposta extremamente variável. A técnica anestésica, por sua vez, também será determinante não só na atenuação dessa resposta, como também determinará a intensidade da atividade metabólica. Além disso, o período intraoperatório, pelo fato de oferecer potencial risco de hipovolemia, sangramento e de causar alterações cardiovasculares, pode interferir diretamente no conteúdo arterial de oxigênio e no débito cardíaco, variáveis determinantes da $SvcO_2$.

Assim, no intraoperatório a $SvcO_2$ é passível de sofrer diversas interferências; entretanto, por causa dos efeitos da anestesia, seus valores em geral aumentam. É importante destacar que nesse caso o aumento da $SvcO_2$, diferentemente do choque séptico, pode ser interpretado praticamente como uma alteração benigna, pois é consequência do aumento da oferta e da diminuição do consumo de oxigênio. Por outro lado, a ocorrência de valores de $SvcO_2$ abaixo de 70% no intraoperatório leva à inequívoca conclusão de que há um considerável prejuízo da perfusão tecidual, exigindo,

portanto, a otimização dos fatores que determinam o aporte de oxigênio como volemia, hemoglobina e débito cardíaco.

Baixos valores de $SvcO_2$ no período intraoperatório, no qual esperam-se os maiores valores perioperatórios, tem importante associação aos piores desfechos^{36,37}. No mesmo sentido, Pearse e col.³⁹ demonstraram que reduções na $SvcO_2$ no perioperatório estão independentemente associadas às complicações pós-operatórias.

Esse mesmo estudo revelou que ocorrem significativas oscilações da $SvcO_2$ no pós-operatório, e que a redução da $SvcO_2$ nem sempre é causada pela redução na oferta de oxigênio³⁹, podendo ser resultado do aumento do consumo. Para se ter uma ideia, nas cirurgias de grande porte o consumo de oxigênio passa de 110 mL/min/m² para 170 mL/min/m².³⁸ De fato, o pós-operatório se caracteriza por valores de $SvcO_2$ menores do que aqueles encontrados no intraoperatório^{36,37}, pois é o momento em que ocorrem maior consumo de oxigênio, maior atividade metabólica e uma oferta de oxigênio não mais tão abundante. Portanto, o VO_2 não deve ser esquecido ao longo do período perioperatório nessa avaliação.

4- Trauma

Trauma é o nome comumente dado a diversas formas de agressão que proporcionam toda sorte de lesões, localizadas ou sistêmicas. De modo geral, os traumatismos de magnitude considerável proporcionam uma distribuição característica dos picos de mortalidade. O primeiro pico ocorre no ambiente extra-hospitalar em razão de lesões fatais. O segundo e mais importante pico é consequência do choque hemorrágico, e o terceiro pico, e mais tardio, é fruto da sepse. Por essa razão, a $SvcO_2$ mais uma vez torna-se uma importante ferramenta porque permite não só avaliar a repercussão da hemorragia no aporte de oxigênio aos tecidos, mas também é capaz de prever, de maneira mais fidedigna, a perda sanguínea quando comparada aos parâmetros convencionais⁴⁰. O traumatismo cranioencefálico é outro exemplo de como a restauração da perfusão tecidual melhora desfechos: segundo o estudo de Di Filippo⁴¹, valores de $SvcO_2$ menores do que 65% nas primeiras 24 horas de traumatismo cranioencefálico estão associados a maiores mortalidade e tempo de internação hospitalar.

Em outras palavras, a $SvcO_2$ é um importante parâmetro para orientar a reposição volêmica e a transfusão em cenários dramáticos como o trauma, e dessa forma, ao auxiliar na restauração da perfusão tecidual, diminui o risco de complicações

Impacto de Cada Variável sobre a $SvcO_2$

Conforme descrito previamente, a equação simplificada de Fick leva em consideração os valores de hemoglobina, débito cardíaco, saturação arterial de oxigênio e consumo de oxigênio. Entretanto, essas variáveis não são equivalentes nem apresentam o mesmo comportamento².

O débito cardíaco e a hemoglobina, por exemplo, não apresentam uma relação linear com a $SvcO_2$, fazendo com que, inicialmente, pequenas variações de baixos valores dessas variáveis resultem em grandes variações de $SvcO_2$. Por outro lado, alterações de valores elevados dessas variáveis praticamente não alteram o valor de $SvcO_2$, indicando que a otimização dessas variáveis proporciona uma rápida e eficaz

melhora da perfusão tecidual, porém, da mesma forma, tem-se um efeito teto também rapidamente atingido (**Figura 1**).

Relações entre a SvO_2 e as Variáveis da Equação de Fick

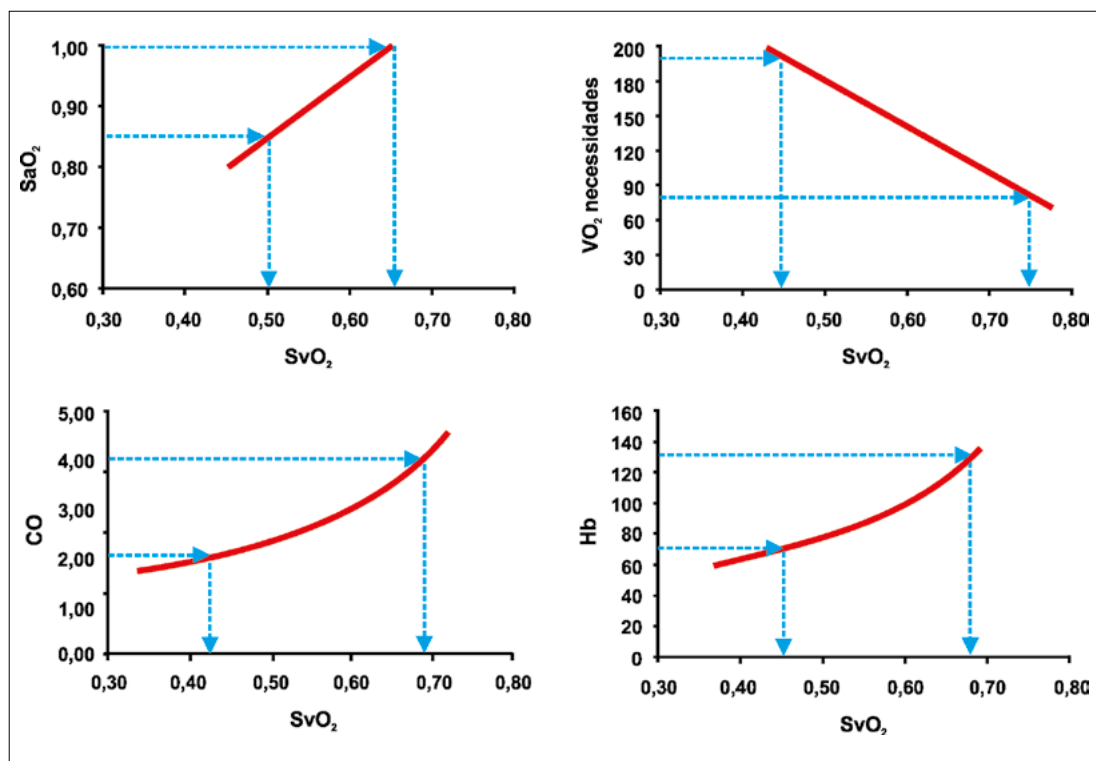


Figura 1 - Relações entre a SvO_2 e saturação arterial de oxigênio (SaO_2), consumo de oxigênio (VO_2), débito cardíaco (CO) e hemoglobina (Hb). (Reproduzido de Squara P: Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. (Crit Care, 2014; 18:579)

Assim, podemos observar nessas relações o impacto do VO_2 mostrando o quanto a redução metabólica proporcionada pela anestesia influencia a $SvcO_2$, e, da mesma maneira, observamos o impacto que o aumento do metabolismo no pós-operatório pode proporcionar.

Conclusão

A manutenção da adequada perfusão tecidual é a pedra angular para se obter melhores desfechos. Nesse sentido, a avaliação da extração tecidual de oxigênio por meio de um acesso venoso central é prática, factível e interessante. Entretanto, é fundamental o domínio do entendimento da fisiologia da $SvcO_2$ para que sua interpretação seja adequada e, dessa forma e em conjunto com outros dados, oriente terapêuticas que melhorem os desfechos clínicos.

Referências

1. van Beest P, Wietasch G, Scheeren T et al. Clinical Review: use of venous oxygen saturation as a goal – a yet unfinished puzzle. Crit Care, 2011; 15:232.
2. Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. Crit Care, 2014; 18:579.

3. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S et al. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care*, 2010; 14:R151.
4. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*, 2015; 19(suppl 3):S8.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001; 345:1368-77.
6. Balzer F, Sander M, Simon M et al. High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increased organ failure and long term mortality: an observational cross-sectional study. *Crit Care*, 2015; 19:168.
7. Fick A. Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsb Phys-Med Ges Würzburg*, 1870. p. xvi.
8. Jain A, Shroff SG, Janicki JS et al. Relation between Mixed venous oxygen and cardiac index. Nonlinearity and normalization for oxygen uptake and hemoglobin. *Chest*, 1991; 99:1403-9.
9. Gleiter CH, Freudenthaler S, Delabar U et al. Erythropoietin production in healthy volunteers subjected to controlled haemorrhage: evidence against a major role for adenosine. *Br J Clin Pharmacol*, 1996; 42:729-35.
10. Vincent JL, Pelosi P, Pearse R et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care*, 2015; 19:224.
11. Dahn MS, Lange MP, Jacobs LA. Central mixed and splanchnic venous oxygen saturation monitoring. *Intensive Care Med*, 1988; 14:373-8.
12. Lee J, Wright F, Barber R et al. Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology*, 1972; 36:472-8.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 2013; 41:580-637.
14. Carl M, Alms A, Braun J et al. Guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: haemodynamic monitoring and cardio-circulatory treatment guidelines of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery and the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 55:130-48.
15. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2005; 26:384-416.
16. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL et al. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest*, 1989; 95:1216-21.
17. Bloos F, Reinhart K. Venous oximetry. *Intensive Care Med*, 2005; 31:911-3.
18. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*, 2004; 30:1572-8.
19. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S et al. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology*, 2005; 103:249-57.
20. Ho KM, Harding R, Chamberlain J et al. A comparison of central and mixed venous oxygen saturation in circulatory failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010; 24:434-9.
21. van Beest PA, van Ingen J, Boerma EC et al. No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care*, 2010; 14:R219.
22. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G et al. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*, 2004; 126:1891-6.
23. Wu AW, Rubin HR, Rosen MJ. Are elderly people less responsive to intensive care? *J Am Geriatr Soc*, 1990; 38:621-7.
24. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD et al. Effect of pulmonary artery catheterization on outcome in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology*, 1989; 70:199-206.
25. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*, 1994; 330:1717-22.
26. Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L et al. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. *JAMA*, 2001; 286:309-14.
27. Heyland DK, Cook DJ, King D et al. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med*, 1996; 24:517-24.
28. Ivanov RI, Allen J, Sandham JD et al. Pulmonary artery catheterization: a narrative and systematic critique of randomized controlled trials and recommendations for the future. *New Horiz*, 1997; 5:268-76.

29. Marik PE. Obituary: pulmonar artery cateter 1970 to 2013. *Ann Intensive Care*, 2013; 3:38.
30. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M et al. A prospective, randomized study of goal-oriented therapy in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*, 2000; 90:1052-9.
31. The proCESS investigators. A randomized trial of protocol based care for early septic shock. *N Engl J Med*, 2014; 370:1683-93.
32. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al. Trial of early, goal directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*, 2015; 372(14):1301-11.
33. Elbers PWG, Ince C. Mechanisms of critical illness - Classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*, 2006; 10:221.
34. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med*, 1999; 27:1369-77.
35. Fink MP. Bench-to-bedside review. Cytopathic hypoxia. *Crit Care*, 2002; 6:491-9.
36. Pearse RM, Rhodes A. Mixed and central venous oxygen saturation. In: Vincent JL. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer, 2005. p.592-602.
37. Silva Jr JM, Oliveira AMRR, Morais SZ et al. Influência da saturação venosa central de oxigênio na mortalidade hospitalar de pacientes cirúrgicos. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010; 60:593-602.
38. Lobo SM, Oliveira NE. Clinical review: What are the best hemodynamic targets for noncardiac surgical patients. *Crit Care*, 2013; 17:210.
39. Pearse R, Dawson D, Fawcett J et al. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care*, 2005; 9:R694-9.
40. Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO et al. Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients. *J Trauma*, 1990; 30:1539-43.
41. Di Filippo A, Gonnelli C, Perretta L et al. Low central venous saturation predicts poor outcome in patients with brain injury after major trauma: a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2009; 17:17-23





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
02

**Novos fármacos em anestesia e as
pesquisas atuais**

Roberto Manara Victorio Ferreira

Novos fármacos em anestesia e as pesquisas atuais

Introdução

Apesar de várias pesquisas envolvendo novos anestésicos, poucos medicamentos foram liberados para uso e lançados na última década como o sugamadex e o desflurano¹.

Atualmente, são necessários estudos para a descoberta de novos anestésicos que possam substituir o propofol, em razão da limitação do suprimento deste fármaco, das dificuldades para formulações lipídicas, da contaminação bacteriana, da depressão respiratória, da depressão cardiovascular e da toxicidade lipídica².

Também são necessários medicamentos que possam ser antagonistas de todos os fármacos, sem trazer efeitos adversos².

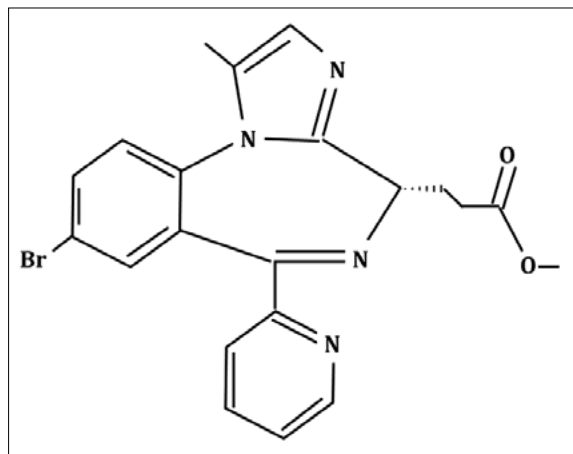
Dentre as propriedades de um fármaco ideal estão:

- estabilidade cardiovascular;
- solubilidade em água;
- segurança;
- aplicabilidade em pacientes idosos;
- proteção cerebral.

Ainda longe dessas características, vários estudos estão sendo feitos com os seguintes medicamentos.

Remimazolam (CNS7056)³

a) Fórmula estrutural:



b) Fase do estudo: FASE II - III

c) Características do fármaco:

- hipnótico indutor para sedação e anestesia geral;
- agonista GABA;
- ação ultracurta;

- solúvel em água;
- metabolizado por esterase plasmática;
- antagonista: flumazenil;
- dose para sedação: 0,12 mg/kg/h;
- dose para anestesia geral: 0,6 mg/kg/h.

d) Estudos comparativos:

Estudo comparativo com o remimazolam (grupo 1) e o midazolam (grupo 2) com doses em *bolus* para a realização de endoscopia digestiva alta mostrou adequada sedação em 92% dos pacientes do primeiro grupo e em 75% dos pacientes do segundo grupo⁴⁻⁶.

Estudo comparativo com o remimazolam e o propofol em infusão contínua para procedimentos de cirurgia geral mostrou semelhança entre a qualidade de hipnose dos dois fármacos. Entretanto, o remimazolam apresenta maior tempo de perda de consciência e demora na desintubação quando comparado com o propofol, apesar de apresentar boa resposta ao antagonista específico. Não foram identificados maior uso de vasopressor nem maior instabilidade cardíaca em nenhum dos grupos. No grupo com propofol, foram observados 18,7% de pacientes com íleo pós-operatório, e nenhum paciente apresentou a mesma condição no grupo em uso de remimazolam^{7,8}.

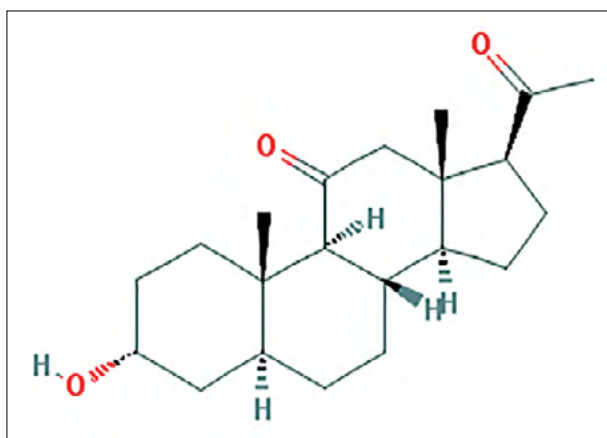
Estudo comparativo com o remimazolam em infusão contínua para cirurgia cardíaca versus propofol e sevoflurano mostrou menor instabilidade cardíaca no grupo com remimazolam e, conseqüentemente, menor necessidade de uso de noradrenalina⁹.

e) Conclusões:

Fármaco em estudo Fase II - III, podendo ser utilizado para anestesia geral e sedação em unidade de terapia intensiva e para procedimentos de endoscopia. Apesar de apresentar o mesmo antagonista do midazolam, mostra maior segurança na sua utilização.

Alphaxalone (Phaxan-CD/Captisol 13%)¹⁰

a) Fórmula estrutural:



b) Fase do estudo: FASE Ic

c) Características do fármaco:

- neuroesteroide;
- agonista GABA;
- metabolismo hepático;
- estrutura similar à progesterona;
- índice terapêutico > 30;
- dose para sedação: 1-1,5 mg/kg;
- dose para anestesia geral: 2-3 mg/kg.

d) Estudos comparativos:

Estudo comparativo mostrou que o Phaxan® apresentou rápida indução com o propofol, com menor incidência de depressão cardíaca e respiratória e, consequentemente, maior segurança¹¹.

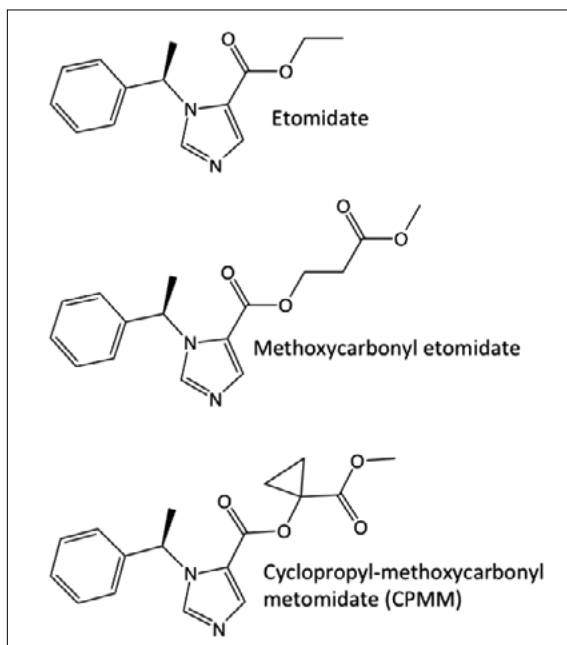
Estudo comparativo entre o Phaxan® (grupo 1) e o propofol (grupo 2) para indução da anestesia demonstrou semelhança entre a perda e a recuperação da consciência medida pelo índice bispectral (BIS). Entretanto, demonstrou menor depressão respiratória e cardíaca, além de menor dor à injeção e menor incidência de íleo pós-operatório¹².

e) Conclusões:

Fármaco em estudo Fase Ic. Dissolvido em Captisol® a 13% apresenta rápida indução e recuperação da anestesia. Pode ser utilizado por via intramuscular (IM), demonstrando baixa incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório.

Ciclopropil metoxicarbonil metomidato (ABP 700)¹³⁻¹⁵

a) Fórmula estrutural:



b) Fase do estudo: FASE I

c) Características do fármaco:

- segunda geração de análogo do etomidato;
- metade da potência do etomidato;
- mais potente que o metoxi metomidato;
- pouco solúvel em água;
- metabolismo hepático;
- menor supressão adrenocortical;
- dose de sedação: 0,4 mg/kg;
- dose de anestesia geral: 0,7 mg/kg.

d) Estudos comparativos:

Estudo comparativo mostrou que o fármaco apresenta menor supressão adrenocortical que o etomidato, podendo ser utilizado por infusão contínua¹⁶.

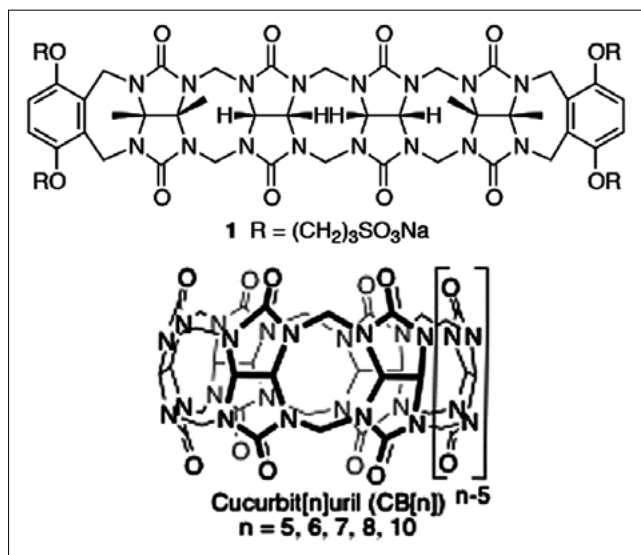
Estudo comparativo entre o etomidato e o ciclopropil metoxi metomidato demonstrou maior tempo de recuperação da adrenocortical com o etomidato, apresentando estabilidade cardiovascular semelhante nos dois grupos¹⁷.

e) Conclusões:

Apesar de estar em fase I de estudo, demonstrou recuperação do eletroencefalograma (EEG) mais rápida que o propofol. Apresenta também menor depressão adrenocortical, quando comparado com o etomidato.

Calabacion 1 e 2^{18,19}

a) Fórmula estrutural:



b) Fase do estudo: PRÉ-CLÍNICA

c) Características do fármaco:

- membro acíclico da família dos Cucurbit(n)uril;
- primeira e segunda geração;

- reversor antagonista de bloqueio neuromuscular benzilisoquinolínico e éster;
- liga-se a moléculas neutras e catiônicas com alta seletividade, com efeito de encapsulamento;
- seletividade por moléculas de cetamina, etomidato e ranitidina;
- não apresenta efeitos hemodinâmicos e respiratórios;
- eliminação renal;
- dose reversora calabacion 1:90 mg/kg.

d) Estudos comparativos:

Estudo revelou a eficácia do calabacion 1 para reverter o efeito do bloqueio neuromuscular causado pelo cisatracúrio e pelo rocurônio¹⁹.

Estudo revelou a eficácia do calabacion 2 na reversão do efeito hipnótico da cetamina e do etomidato ao EEG²⁰.

Estudo comparativo revelou maior eficácia de reversão do bloqueio neuromuscular do rocurônio pelo calabacion, quando comparado com o sugamadex^{21,22}.

e) Conclusões:

O calabacion apresenta duas gerações de fármacos, sendo a segunda com maior seletividade molecular. Eficaz na reversão do bloqueio neuromuscular dos benzilisoquinolínicos e éster, também apresenta atividade reversora do etomidato e da cetamina.

Outros fármacos

JM1232

Fármaco com potente atividade hipnótica, sedativa e analgésica. Ação ultrarrápida e solúvel em água. Apresenta índice terapêutico > 30 e $Ke_0 = 0,137 \text{ min}^{-1}$. Pode ser utilizado como anticonvulsivante, ansiolítico e antiemético^{23,24}.

PF0713

Análogo ao propofol, foi sintetizado em 1980 para ser precursor desse fármaco. Apresenta potência hipnótica similar à do propofol, com ação mais prolongada. Estudos de fase I demonstraram ser seguro como indutor endovenoso. Tem a vantagem de causar menor dor à injeção²⁵.

AZD 3043

Hipnótico não barbitúrico, apresenta ação hipnótica e recuperação da consciência ultrarrápida. Introduzido na prática clínica há 50 anos, apresentou várias reações anafiláticas em razão da sua composição com Cremophor®. Atualmente em estudo sem essa formulação, mostrou não apresentar esses efeitos em animais²⁶.

Gantacúrio e CW002

O gantacúrio e seu sucessor, o CW002, são futuros bloqueadores neuromusculares que aumentariam a segurança do procedimento anestésico, associados à reversão do bloqueio neuromuscular profundo pela cisteína²⁷.

Isoflurano e sevoflurano endovenosos intralipídicos

Formulações em início de estudo para uso por via intravenosa.

Referências

1. Chitilian HV, Eckenhoff RG, Raines DE. Anesthetic drug development: novel drugs and new approaches. *Surg Neurol Int*, 2013; 4(Suppl 1):S2-S10.
2. Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS et al. A placebo-and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation. *Anesth Analg*, 2014; 115:284-96.
3. Hvidas C, Lordan A, Pizzi LT et al. US Propofol drug shortages: a review of the problem and stakeholder analysis. *Am Health Drug Benefits*, 2013; 6:171-5.
4. Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ et al. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology. *Pharmacotherapy*, 2016; 36:1021-7.
5. Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI et al. A Phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg*, 2015; 120:771-80.
6. Worthington MT, Antonik LJ, Goldwater DR et al. A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. *Anesth Analg*, 2013; 117:1093-100.
7. Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ et al. A placebo-and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 2012; 115:274-83.
8. Lugo VW, Camacho CG, Dagnino RG et al. Remimazolam: a new ultra short acting benzodiazepine. *J Anesth Crit Care*, 2016; 4:166-70.
9. Probst S, Eibel S, Grossmann E. Phase II study of an ultra-short acting benzodiazepine (remimazolam) versus a standard regime of propofol/sevoflurane in patients undergoing cardio-surgery. *Anesthesiology*, 2014; ASA Abstract: A3038.
10. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 1974; 2:656-9.
11. Goodchild CS, Serrao JM, Kolosov A et al. Alphaxalone reformulated: a water-soluble intravenous anesthetic preparation in sulfobutyl-ether- β -cyclodextrin. *Anesth Analg*, 2015; 120:1025-31.
12. Monagle J, Siu L, Warell J et al. A Phase 1c Trial comparing the efficacy and safety of a new aqueous formulation of alphaxalone with propofol. *Anesth Analg*, 2015; 121:914-24.
13. Husain SS, Pejo E, Ge R et al. Modifying methoxycarbonyl etomidate inter-ester spacer optimizes in vitro metabolic stability and in vivo hypnotic potency and duration of action. *Anesthesiology*, 2012; 117:1027-36.
14. Campagna JA, Pojasek K, Grayzel D et al. Advancing novel anesthetics: pharmacodynamic and pharmacokinetic studies of cyclopropyl-methoxycarbonyl metomidate in dogs. *Anesthesiology*, 2014; 121:1203-16.
15. Ge R, Pejo E, Cotten JF et al. Adrenocortical suppression and recovery after continuous hypnotic infusion: etomidate versus its soft analogue cyclopropyl-methoxycarbonyl metomidate. *Crit Care*, 2013; 17(1):R20.
16. Pejo E, Liu J, Lin X et al. Distinct hypnotic recoveries after infusions of methoxycarbonyl etomidate and cyclopropyl methoxycarbonyl metomidate: the role of the metabolite. *Anesth Analg*, 2016; 122:1008-14.
17. Ge R, Pejo E, Husain SS et al. Electroencephalographic and hypnotic recoveries after brief and prolonged infusions of etomidate and optimized soft etomidate analogs. *Anesthesiology*, 2012; 117:1037-43.
18. Hoffmann U, Grosse-Sundrup M, Eikermann-Haerter K et al. Calabadiol: a new agent to reverse the effects of benzylisoquinoline and steroidal neuromuscular-blocking agents. *Anesthesiology*, 2013; 119:317-25.
19. Martin-Flores M, Paré MD, Campoy L et al. Neuromuscular blocking effects of cisatracurium and its antagonism with neostigmine in a canine model of autosomal-recessive centronuclear myopathy. *Br J Anaesth*, 2015; 115:927-31.
20. Diaz-Gil D, Haerter F, Falcinelli S et al. A novel strategy to reverse general anesthesia by scavenging with the acyclic cucurbit[n]uril-type molecular container calabadiol 2. *Anesthesiology*, 2016; 125:333-45.
21. Haerter F1, Simons JC, Foerster U et al. Comparative effectiveness of calabadiol and sugammadex to reverse non-depolarizing neuromuscular-blocking agents. *Anesthesiology*, 2015; 123:1337-49.
22. Haerter F, Eikermann M. Reversing neuromuscular blockade: inhibitors of the acetylcholinesterase versus the encapsulating agents sugammadex and calabadiol. *Expert Opin Pharmacother*, 2016; 17:819-33.
23. Iwata K, Iida H, Iida M et al. Effects of topical and intravenous JM-1232(-) infusion on cerebrovascular reactivity in rats. *J Anesth*, 2015; 29:798-802.

24. Ikemoto K, Ishiyama T, Shintani N et al. The effects of topical and intravenous JM-1232(-) on cerebral pial microvessels of rabbits. *BMC Anesthesiol*, 2015; 15:37.
25. Sneyd JR, Rigby-Jones AE. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). *Br J Anaesth*, 2010; 105:246-54.
26. Egan TD, Obara S, Jenkins TE et al. AZD-3043: a novel, metabolically labile sedative-hypnotic agent with rapid and predictable emergence from hypnosis. *Anesthesiology*, 2012; 116:1267-77.
27. Ferreira HYS, Quintão VC, Trindade CAF. Novos bloqueadores neuromusculares. *Rev Med Minas Gerais*, 2016; 26(Supl 1):S69-S72.



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
03

**Correlações entre as ações clínicas
e os mecanismos moleculares dos
anestésicos gerais**

*Alexandre Almeida Guedes
Marcello Fonseca Salgado Filho
Leandro Fellet Miranda Chaves*

Correlações entre as ações clínicas e os mecanismos moleculares dos anestésicos gerais

Introdução

O advento da anestesia é tido como uma das maiores conquistas da humanidade¹. Contudo, o exato mecanismo de onde e como ocorrem suas ações ainda não é muito bem compreendido, sobretudo para os agentes inalatórios. Além disso, não há uma definição consistente do que seja o estado de anestesia geral¹.

O objetivo deste capítulo é correlacionar as ações clínicas dos agentes anestésicos empregados na anestesia geral com suas interações moleculares nas biofases e os outros efeitos decorrentes dessas interações.

Mecanismos Moleculares da Imobilidade

Vários estudos experimentais têm demonstrado que a medula espinhal é o local de ação primordial em que os anestésicos inibem o movimento em resposta a um estímulo nocivo. Rampil e cols.^{2,3} concluíram que a concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios fluorados não é afetada pela descerebração⁴ ou pela transecção medular em nível cervical de roedores³. Assim como esses agentes, outros anestésicos, como barbitúricos, benzodiazepínicos, propofol e etomidato, inibem a ativação de neurônios sensoriais no gânglio da raiz dorsal, ou motoneurônios da raiz ventral da medula, por mecanismos moleculares semelhantes aos dos agentes voláteis, que envolveriam a modulação de receptores ácido gama aminobutírico tipo A (GABA_A) e receptores de glicina por dois mecanismos principais³.

Esses mecanismos seriam a potencialização, que se refere à habilidade dos anestésicos em aumentar, em grande quantidade, as correntes dos íons cloro para o interior dos neurônios localizados na medula espinhal, proporcionadas mesmo por baixas concentrações dos respectivos agonistas GABA ou glicina. Isso levaria a maior hiperpolarização e imobilidade diante de um estímulo doloroso, bem como da ativação direta desses receptores GABA_A e de glicina, ainda que na ausência de seus principais agonistas, porém apenas quando em concentrações ou doses mais elevadas do que aquelas usadas de maneira clínica⁵.

Além das ações citadas anteriormente, a inibição da transmissão sináptica medular que envolve arcos reflexos sensitivo-motores é outra teoria proposta para a imobilidade. Anestésicos voláteis fluorados previnem a liberação pré-sináptica – no neurônio sensitivo – do neurotransmissor excitatório glutamato, assim como N₂O, xenônio e cetamina, que bloqueiam receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) em nível pós-sináptico (motoneurônio), impedindo movimento relacionado a estímulo nocivo medular⁶.

Mecanismos Moleculares de Inconsciência

Inconsciência é a incapacidade do cérebro de integrar ou reter informações. A consciência, portanto, requer a integração de múltiplas regiões do encéfalo para que o indivíduo seja capaz de captar e compreender tais informações de forma a interagir com o meio ambiente que o cerca⁶. É um fenômeno de “tudo ou nada”.

Os anestésicos gerais agem interferindo na sincronicidade operacional e na coerência entre essas regiões potencialmente envolvidas^{1,7}. A ruptura cortical funcional induzida por drogas altera a conectividade do indivíduo com seu meio, sendo um dos mecanismos básicos de inconsciência^{1,7}.

De modo semelhante a outras propriedades descritas, os mecanismos moleculares pelos quais os anestésicos gerais levam à inconsciência envolvem, em suma, duas frentes de ação: a potencialização de circuitos inibitórios talamocorticais e o bloqueio de circuitos excitatórios nas mesmas regiões e áreas adjacentes^{5,6}.

No primeiro caso, anestésicos voláteis, propofol, etomidato, barbitúricos e benzodiazepínicos – estes, por meio de seus receptores específicos – potencializam a ação do GABA em seu receptor GABA_A, ou mesmo por ação direta desses agentes nesse receptor, aumentando o fluxo intracelular de cloro com hiperpolarização de neurônios integradores talamocorticais responsáveis pela consciência e pela conectividade. Além disso, agem diretamente em canais de K⁺, sobretudo pré-sinápticos, ativando-os e aumentando o fluxo intracelular desse íon, que leva também à hiperpolarização de neurônios nas regiões anteriormente descritas⁶. Essa última ação em canais de K⁺ também é descrita para outros agentes, como N₂O e xenônio^{6,7}.

No segundo caso, anestésicos como N₂O, xenônio e a cetamina bloqueiam receptores NMDA pós-sinápticos, impedindo sua interação com o neurotransmissor excitatório glutamato, que ativaria esses receptores e permitiria a entrada de cálcio intracelular⁶. Dessa forma, impedem a ativação de circuitos excitatórios que poderiam integrar áreas talamocorticais, possibilitando consciência e conectividade (**Figura 1**).

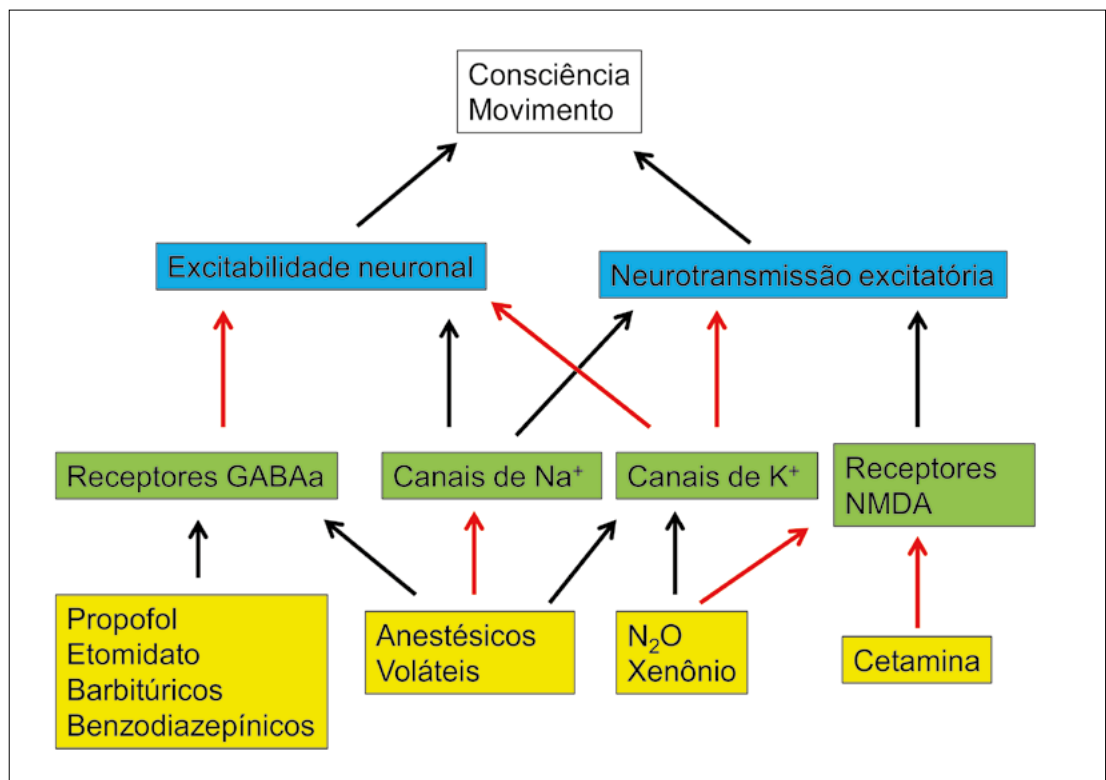


Figura 1 – Setas pretas estimulam, setas vermelhas inibem⁵

Mecanismos Moleculares de Controle Autônomo

Os anestésicos gerais promovem importantes efeitos nos centros autonômicos no tronco cerebral por ativação do núcleo do trato solitário, do sistema reticular ativador ascendente e do centro respiratório, além de atuarem em outras partes do SNC, como medula espinhal, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral^{1,7,8}.

Os anestésicos inalatórios causam importante depressão no centro respiratório e nos quimiorreceptores periféricos. O halotano reduz a captação do glutamato, que, por sua vez, deprime as células nervosas inspiratórias localizadas no centro respiratório, no tronco cerebral, inibindo a ação do nervo frênico e, por conseguinte, a contração diafragmática¹.

As alterações cardiovasculares em parte também são mediadas pelos centros autonômicos, como o núcleo ambíguo, que contém neurônios que ativam o sistema vagal cardíaco, cuja eferência regula a frequência cardíaca por ativação do sistema nervoso parassimpático. Tanto o propofol quanto o isoflurano aumentam a inibição do potencial dos neurônios vagais que atuam no sistema cardiovascular em resposta à ação do GABA¹. O núcleo do trato solitário, uma importante área do sistema parassimpático localizado no tronco cerebral, recebe informações das vias do reflexo autonômico que podem ser inibidas por estimulação do GABA.

O etomidato inibe a síntese do cortisol adrenal, efeito que está associado à inibição da enzima 11 β -hidroxilase, principalmente em pacientes sépticos, podendo promover maior mortalidade nessa classe de doentes¹.

A termorregulação hipotalâmica, da mesma forma, é alterada pelos anestésicos gerais. A área pré-óptica do hipotálamo anterior contém células sensíveis ao frio e ao calor e também é um ponto de convergência dos sensores periféricos. Porém, a relação entre a regulação térmica e a homeostase do sono – ambas reguladas pela área pré-óptica do hipotálamo anterior – continua incerta¹.

Mecanismos moleculares da analgesia

A lesão tecidual desencadeada por um trauma cirúrgico ativa células inflamatórias locais – macrófagos, mastócitos, linfócitos e plaquetas – e estimula a liberação de substâncias nociexcitatórias, como P e glutamato⁹. Esse primeiro mecanismo é chamado de hiperalgesia primária, que é definida como uma sensação de dor exagerada ao trauma ocorrido. Muitos receptores são incluídos nesse cenário, como N-methyl-D-aspartato (NMDA), que são receptores canais de cálcio-dependentes pós-sinápticos¹⁰.

A liberação de substância P na medula espinhal deslocará o magnésio que está bloqueando o canal NMDA, que, dessa forma, ficará aberto para receber o glutamato e promoverá a sensibilização central, desencadeando a hiperalgesia secundária. Os receptores NMDA estão associados à dor crônica em razão do mecanismo da plasticidade sináptica e da exotoxicidade induzida pela isquemia em virtude da capacidade ambígua de permitir a entrada intracelular de cálcio^{9,10}.

Os fármacos N₂O, xenônio, ciclopropano e cetamina são importantes bloqueadores pós-sinápticos dos receptores NMDA-glutamato, que, por sua vez, ajudam na modulação da dor aguda^{1,8}. Nos pacientes com dor crônica resistentes a opioides, a cetamina pode ser utilizada como analgésico adjuvante, diminuindo a necessidade de opioides^{1,11}.

Em alguns estudos, os anestésicos inalatórios apresentam afinidades com os receptores da glicina até maiores do que com o receptor GABA^{1,8}. Os receptores da glicina desempenham importante papel na modulação da dor, com ação predominante na medula espinhal. Em altas concentrações, os anestésicos inalatórios também bloqueiam os receptores NMDA e glutamato pós-sinápticos, além de diminuir a liberação do glutamato pré-sináptico, possibilitando, assim, melhor controle da dor^{1,8}.

Mecanismos moleculares do controle autonômico

Os anestésicos gerais promovem importantes efeitos nos centros autonômicos do tronco cerebral por ativação do núcleo de trato solitário, sistema reticular ativador ascendente, centros respiratórios e de vômito, além de atuar em outras partes do SNC, como medula espinhal, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral.

Os anestésicos inalatórios de forma dose-dependente produzem inotropismo cardíaco negativo, diminuição da resistência vascular sistêmica, diminuição da pré-carga e conseqüente hipotensão. Os anestésicos inalatórios promovem inotropismo cardíaco negativo por redução da sensibilização do Ca²⁺ no aparato de contração do miócito, no retículo sarcoplasmático e nos canais de cálcio dependentes.

A diminuição da resistência vascular periférica desencadeada pelos anestésicos inalatórios ocorre por vasodilatação direta da musculatura lisa endotelial vascular e por ação indireta no sistema simpático, que inibe o influxo de Ca²⁺ na musculatura lisa vascular, além da liberação de fatores endoteliais, como o óxido nítrico.

O bloqueio dos canais L-type Ca²⁺ no sistema de condução cardíaco pelos anestésicos inalatórios promove o encurtamento do período refratário, e a inibição dos canais de K⁺ dependentes podem precipitar arritmias graças a uma lentidão maior na fase de repolarização.

Os anestésicos inalatórios também podem promover efeitos cardioprotetores em virtude da ação de pré-condicionamento isquêmico por ativação de proteína quinase C, proteína quinase mitogênica ativada, proteína quinase B e tirosina quinase.

Esses anestésicos causam importante depressão no centro respiratório e nos quimiorreflexos periféricos. O halotano reduz a captação do glutamato, que, por sua vez, deprime as células nervosas inspiratórias localizadas no centro respiratório, no tronco cerebral, inibindo a ação do nervo frênico e, por conseguinte, a contração diafragmática.

Tanto o propofol quanto o isoflurano aumentam a inibição do potencial dos neurônios vagais cardíacos do núcleo do tracto solitário, desencadeados pela resposta ao GABA. Etomidato inibe a síntese do cortisol adenal, um efeito associado à inibição da enzima 11β-hidroxilase, principalmente em pacientes sépticos, podendo promover maior mortalidade nessa classe de pacientes.

O propofol é frequentemente utilizado em pacientes de alto risco de náuseas e vômitos pós-operatório (NVPO), pois, além de apresentar ação antidopaminérgica, ativa os receptores canabinoides por meio da inibição da enzima amida hidroxilase, que degrada o agonista endógeno dos receptores canabinoides. O tiopental tem ação inibitória ao receptor 5-HT₃, que está ligado ao aumento das NVPO.

A termorregulação hipotalâmica também é alterada pelos anestésicos gerais, porém sua relação com a homeostase do sono – ambas reguladas pela área pré-óptica do hipotálamo anterior – continua incerta.

Outros mecanismos moleculares

Os agentes anestésicos se destacam como fármacos proeminentes do contexto médico. À medida que o interesse em estudá-los aumenta, novas descobertas têm sido feitas. Contudo, as minúcias de seus mecanismos moleculares ainda não foram de todo compreendidas. A **Tabela 1** resume outros efeitos clínicos e seus mecanismos de ação.

Tabela 1 – Outros efeitos clínicos e seus mecanismos de ação

Efeito clínico	Mecanismo	Comentário	Referências
Vasodilatação, inotropismo negativo e disritmogênese	Inibição de canais de cálcio. Inibição de canais de potássio. Altera a sensibilidade do sistema de contração ao íon cálcio.	Agentes inalatórios e venosos específicos.	10
Depressão ventilatória	Depressão das respostas ventilatórias à hipercapnia e à hipoxemia. Depressão dos centros encefálicos de controle da respiração	Agentes venosos e inalatórios.	10
Hiperalgisia / broncoconstrição	Agonismo em certas isoformas da família dos Transient Receptors Potential (TRP).	Agentes inalatórios pungentes (isoflurano e desflurano) em baixas concentrações.	11
Delírio e agitação no despertar da anestesia	Depuração desigual do agente anestésico dentro do SNC pode ocasionar recuperações heterogêneas das funções cerebrais. Efeitos focais sobre o metabolismo cerebral. Efeitos excitatórios sobre o <i>locus coeruleus</i> .	Agentes venosos e inalatórios.	12, 13, 14
Variabilidade na resposta ao fármaco	Polimorfismo nos genes que codificam a síntese da isoforma CYP2D6, resultando em fenótipos variáveis.	Opioides fracos (codeína, tramadol, oxicodona) são metabolizados em outros mais potentes (morfina) por meio da isoforma CYP2D6	15

Efeito clínico	Mecanismo	Comentário	Referências
Proteção orgânica ao binômio isquemia-reperusão	<p>Diminuição da contratilidade e do consumo de O₂ pelo miocárdio.</p> <p>Ativação dos canais de K⁺-ATP dependentes na mitocôndria e na sarcolema.</p> <p>Preservação das reservas de energia.</p> <p>Prevenção da apoptose e da necrose celular.</p> <p>Melhora no fluxo sanguíneo microcirculatório.</p>	Agentes inalatórios, principalmente.	16, 17, 18
Prejuízos ao neurodesenvolvimento em longo prazo	<p>Várias hipóteses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apoptose e morte neuronal; • redução da sinaptogênese; • redução da neurogênese no hipocampo; • modificações em canais de cloro. 	Agentes venosos e inalatórios.	19, 20, 21
Disfunção cognitiva e demência em idosos	Processo neuroinflamatório decorrente de moléculas pró-inflamatórias que atravessam a barreira hematoencefálica fragilizada.	Agentes venosos e inalatórios.	22
Broncodilatação	Redução dos níveis de cálcio intracelular por aumento da fosfolipase-c, do AMP-cíclico e da rianodina, e inibição dos canais de cálcio.	Agentes inalatórios.	23

Conclusões

Como vimos, os anestésicos gerais atuam em múltiplos receptores e/ou desempenham efeitos celulares específicos ainda não totalmente elucidados. A **Tabela 2**

resume os mecanismos moleculares dos agentes anestésicos e seus efeitos clínicos mais relevantes.

Tabela 2 – Agentes anestésicos atuais e seus mecanismos de ação^{24,25}

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Agente anestésico	Propofol. Etomidato. Barbitúricos.	Óxido nitroso. Cetamina. Xenônio.	Éteres halogenados (isoflurano, sevoflurano, desflurano) e alcanos (halotano).	Opioides.
Características clínicas	Hipnose. Amnésia. Imobilidade fraca. Redução da atividade elétrica cortical.	Hipnose. Imobilidade fraca. Analgesia potente. Sem redução da atividade elétrica.	Hipnose. Amnésia. Imobilidade fraca. Redução da atividade elétrica cortical.	Analgesia Sedação
Mecanismos moleculares	Receptores GABA _A (subunidades b3 e b2).	Receptores NMDA. Receptores AMPA. Receptores colinérgicos neuronais. Canais de K ⁺ (poro 2).	Receptores GABA _A . Receptores glicina. Receptores glutamato (NMDA e AMPA). Receptores colinérgicos neuronais. Canais de K ⁺ (poro 2).	Inibição da liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios, por ativação de receptores específicos acoplados à proteína G. Inibição da resposta pós-sináptica a essas moléculas.

Referências

1. Son Y. Molecular mechanisms of general anesthesia. Korean J Anesthesiol, 2010; 59:3-8.
2. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology, 1993; 78:707-12.
3. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. Anesthesiology, 1994; 80:606-10.
4. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. Anesthesiology, 1993; 79:1244-9.
5. Crowder CM, Palanca BJ, Evers AS. Mechanisms of anesthesia and consciousness. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK et al. Clinical anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 107-29.
6. Mashour GA, Pryor KO. Consciousness, memory, and anesthesia. In: Miller RD (Ed.). Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 282-302.

7. Perouansky M, Pearce RA, Hemmings, Jr HC. Inhaled anesthetics: mechanisms of action. In: Miller RD (Ed.). *Miller's anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 614-637.
8. Garcia PS, Kolesky SE, Jenkins A. General anesthetic actions on GABA(A) receptors. *Curr Neuropharmacol*, 2010; 8:2-9.
9. Benzon HT, Hurley RW, Deer T et al. Chronic pain management. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting, RK et al. (Ed.). *Clinical anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 1645-1671.
10. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous anesthetics. In: Miller RD (Ed.). *Miller's anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 821-863.
11. Eilers H, Cattaruzza F, Nassini R, et al. Pungent general anesthetics activate transient receptor potential-A1 to produce hyperalgesia and neurogenic bronchoconstriction. *Anesthesiology*, 2010; 112:1452-63.
12. Leite AFV, Mello RRP, Pardini PHP et al. Comportamento negativo no pós-operatório imediato de anestesia pediátrica. *Rev Med Minas Gerais*, 2017;27(Supl 2): S38-S44.
13. Jacob Z, Li H, Makaryus R et al. Metabolomic profiling of children's brains undergoing general anesthesia with sevoflurane and propofol. *Anesthesiology*, 2012; 117:1062-71.
14. Yasui Y, Masaki E, Kato F. Sevoflurane directly excites locus coeruleus neurons of rats. *Anesthesiology*, 2007; 107:992-1002.
15. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther*, 2007; 81:429-44.
16. Nigro Neto C, Tardelli MA, Paulista PHD. Uso de anestésicos halogenados na circulação extracorpórea. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012; 62:350-5.
17. Frässdorf J, De Hert S, Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Brit J Anaesth*, 2009; 103:89-98.
18. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*, 2001; 94:1133-8.
19. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and developing brains - implications of the FDA warning. *N Engl J Med*, 2017; 376: 905-7.
20. Lunardi N, Oklopčić A, Prillaman M et al. Early exposure to general anesthesia disrupts spatial organization of presynaptic vesicles in nerve terminals of the developing rat subiculum. *Mol Neurobiol*, 2015; 52:942-51.
21. DiGruccio MR, Joksimovic S, Joksovic PM et al. Hyperexcitability of rat thalamocortical networks after exposure to general anesthesia during brain development. *J Neurosci*, 2015; 35:1481-92.
22. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA*, 2012; 308:73-81.
23. Farber NE, Stuth EAE, Stucke AG et al. Inhaled anesthetics: pulmonary pharmacology. In: Miller RD (Ed.). *Miller's anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 670-705.
24. Solta K, Forman AS. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007; 20:300-6.
25. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol*, 1993; 16:1-18.





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
04

**Influência dos anestésicos sobre o
desenvolvimento neurocognitivo
durante a primeira infância - mitos
e verdades**

*Luciana Cavalcanti Lima
Débora de Oliveira Cumino*

Influência dos anestésicos sobre o desenvolvimento neurocognitivo durante a primeira infância - mitos e verdades

Introdução

A anestesia pediátrica avançou nos últimos anos. Hoje, procedimentos difíceis de imaginar 20 ou 30 anos atrás são realizados de forma rotineira e com segurança em neonatos e lactentes sob anestesia geral. Uma premissa fundamental da anestesia geral é que os anestésicos produzam um estado reversível de inconsciência e irresponsividade. Está implícito nessa premissa que, após a anestesia, o cérebro e a medula, do ponto de vista neurofisiológico, estejam exatamente como antes da anestesia. Recentemente, diversos estudos têm questionado essa reversibilidade. O que é mito, o que é fato¹?

A preocupação com a neurotoxicidade da anestesia surgiu de maneira incomum. Em vez de achados clínicos provenientes de estudos com animais, a questão surgiu de achados quase incidentais em laboratório, após muitas décadas de anestesia aparentemente inofensivas e rotineiras em neonatos. Como poderia essa neurotoxicidade importante permanecer perdida, esquecida, no limbo dos estudos, durante tanto tempo?

O primeiro ponto relevante é que a maioria dos anestésicos não foi estudado de maneira inadequada em recém-nascidos e, muitas vezes, não foi licenciado para tal uso. Em segundo lugar, é difícil identificar uma associação quando há um intervalo de tempo longo entre a exposição e o resultado mensurável, particularmente na presença de importantes fatores de confusão².

Múltiplas evidências apoiam a hipótese de que os anestésicos gerais afetam negativamente o cérebro em desenvolvimento. Hoje, pesquisadores reconhecem que o sistema nervoso central (SNC) imaturo é muito sensível a qualquer tipo de estímulo. Intervenções farmacológicas, mesmo de curta duração, podem impactar os mecanismos moleculares, celulares e sistêmicos, interferindo no desenvolvimento de redes neurais. Em todas as espécies, a plasticidade no período crítico coincide com a fase de elevada intensidade de sinaptogênese na maioria das regiões corticais.

No córtex cerebral humano, muitas das redes sinápticas são estabelecidas entre o terceiro trimestre de gravidez e os primeiros anos de vida pós-natal. A fase mais intensa de sinaptogênese ocorre entre o nascimento e 6 meses de vida. A maior vulnerabilidade à exposição aos anestésicos gerais exerce papel funcional bem estabelecido nos sistemas de neurotransmissores durante o desenvolvimento do cérebro. Os anestésicos gerais são moduladores poderosos de neurotransmissores. Assim, a insuficiência no desenvolvimento do circuito neural por exposição a esses fármacos é uma possibilidade intrigante.

Anestésicos gerais modulam os neurotransmissores por meio de uma grande variedade de ligações a canais iônicos. De particular relevância para a anestesia durante o crescimento do cérebro, esses fármacos podem provocar neurodegeneração pela potencialização do receptor ácido gama-aminobutírico (GABA) e/ou bloqueio do receptor N-metil D-Aspartato (NMDA). Esses dois sistemas de neurotransmissores são

fundamentais na determinação do equilíbrio na relação excitação/inibição, esculpindo as redes neurais durante períodos críticos do desenvolvimento.

Foi levantada a hipótese de que o desequilíbrio entre a excitação e a inibição pode determinar distúrbios do neurodesenvolvimento, como autismo, epilepsia, entre outros. Em linha com os dois fundamentos acima mencionados, há provas de laboratório que se estende, desde os vermes até os primatas apoiando a neurotoxicidade da anestesia. Uma série de experimentos inicialmente revelou que a exposição a drogas que atuam nos receptores NMDA e GABA induzem apoptose no cérebro de roedores imaturos de forma dependente da fase de desenvolvimento.

Reforçando tudo o que foi descrito, estudos epidemiológicos demonstram associação entre a exposição a anestesia no início da vida e resultados neurocognitivos alterados em longo prazo em seres humanos. Contrariando todos os aspectos citados a favor da neurotoxicidade relacionada aos anestésicos, limitações relacionadas aos estudos experimentais, modelos animais, doses equipotentes dos agentes anestésicos pesquisados, diferenças fisiológicas e farmacológicas marcantes entre os modelos animais e os humanos, manifestações clínicas inespecíficas e sutis da neurotoxicidade, dificuldades com relação às ferramentas utilizadas para a avaliação de desempenho neurológico, além da influência de fatores de confusão como diferenças culturais, educacionais e emocionais, são fatores que questionam essa associação³.

Estudos Experimentais

Ao longo do processo de desenvolvimento normal da criança, um percentual das células sofre um processo fisiológico conhecido como morte celular induzida ou apoptose celular, que tem como objetivo final esculpir o tecido nervoso para que se alcance um cérebro de morfologia, tamanho e função normais. Esse processo está presente durante o período da embriogênese, sendo eficaz e necessário para a plasticidade e a estabilidade do SNC em desenvolvimento.

A suspeita é que a apoptose possa ser induzida por um processo não fisiológico no período crítico da neurogênese e da sinaptogênese, o que, em longo prazo, pode levar à degeneração dos neurônios e das conexões sinápticas, bem como a um déficit cognitivo. Em 1999, Ikonomidou e cols. publicaram um estudo descrevendo uma importante morte celular induzida pela cetamina em cérebro de ratos neonatos, sugerindo que esse fármaco seria inapropriado em neonatos e crianças. Esse foi o primeiro trabalho descrito examinando os efeitos tóxicos dos anestésicos em animais. Muitos outros estudos surgiram depois desse.

O fato é que dados recentes provenientes de pesquisas laboratoriais, em especial em ratos neonatos, sugerem que a exposição aos fármacos anestésicos utilizados de maneira rotineira na anestesia pediátrica afeta o processo normal de apoptose neuronal, suprimem a neurogênese e alteram a função sináptica no decorrer do desenvolvimento cerebral desses animais e implica em déficit de aprendizagem e de memória. Essa questão é de interesse primordial para anestesiológicos e intensivistas pediátricos, pois questiona a segurança dos anestésicos usados sobretudo em anestesia fetal e neonatal, gerando grande preocupação entre anestesiológicos, neurocientistas, intensivistas, pais e mídia²⁴.

Há, no entanto, dificuldades de extrapolar dados de animais para um cenário clínico. As doses equivalentes dos anestésicos estudados são mais elevadas em animais

que em humanos, e o período de sinaptogênese, que parece ser o de maior vulnerabilidade para a neurotoxicidade induzida pelos anestésicos, varia entre as espécies.

Estudos pré-clínicos sugerem que essa janela de suscetibilidade é muito estreita. O cérebro em desenvolvimento de um animal é particularmente vulnerável à morte neuronal, após exposição aos anestésicos, aos 7 dias de vida em roedores e 5 dias no macaco *Rhesus*, mas a vulnerabilidade diminui rapidamente com a idade. Estimativas para a equivalência do período em humanos gira em torno do terceiro trimestre aos 3 anos, embora este seja um ponto de debate considerável.

Alguns estudos mais recentes sugerem que a correlação de período de suscetibilidade em humanos talvez corresponda à 20^a a 26^a semana de gestação, tornando essa preocupação plausível apenas na anestesia para recém-nascidos prematuros.

Em roedores, agonistas dos receptores GABA e antagonistas dos receptores de NMDA – incluindo cetamina, isoflurano, midazolam e óxido nitroso – induzem apoptose neuronal e morte celular neuronal *in vitro* dependente da dose e da idade, com os efeitos mais proeminentes a serem observados no sétimo dia pós-natal.

O fato interessante é que esse também é o período de pico para sinaptogênese. De forma alarmante, tais resultados *in vitro* mostraram consequências funcionais em longo prazo, resultando em déficits de memória, aprendizagem, atenção e função motora em ratos adultos após a exposição neonatal a anestésicos. Além disso, um trabalho recente indica que neurotoxicidade poderia de fato ocorrer com doses dentro das variações humanas⁵.

O assunto é muito controverso. Um estudo recente⁵ argumenta que a fase de neurodesenvolvimento de macacos *Rhesus* ao nascimento se assemelha mais ao de lactentes humanos do que ao de roedores neonatais. Por exemplo, comparando a taxa de crescimento do cérebro, o pico nos seres humanos ocorre por volta do nascimento, ao passo que, nos macacos *Rhesus*, o pico é no pré-natal. No nascimento, esses macacos estão numa fase de nascimento comparável ao de um humano de 6 meses de vida.

Assim, pelo menos no que diz respeito ao pico de crescimento do cérebro, os macacos infantis expostos à anestesia nas primeiras 6 semanas de vida, em tese, corresponderão aos seres humanos na segunda metade do primeiro ano de vida. Dessa forma, a exposição a anestésicos nas primeiras semanas de vida de um macaco pode modelar melhor a condição humana, ao menos em bebês humanos com idade superior a 6 meses.

No estudo citado, macacos *Rhesus* de ambos os sexos foram expostos ao sevoflurano em três momentos, por um período de quatro horas cada, ou a breves separações maternas entre seis e dez dias de vida pós-natal. As exposições foram repetidas 14 e 28 dias mais tarde. Os macacos permaneceram com as mães em grandes grupos sociais em todos os momentos, exceto para observação durante a noite, depois de cada procedimento anestésico ou controle.

Aos 6 meses de vida, cada animal foi testado no paradigma intruso humano, um teste comum para a reatividade emocional em primatas não humanos. A frequência de comportamentos relacionados à ansiedade foi significativamente maior em macacos expostos à anestesia como recém-nascidos, quando comparados aos do grupo controle. A conclusão dos autores é que o aumento do comportamento emocional em

macacos após a exposição à anestesia na infância pode se refletir em efeitos nefastos em longo prazo após anestesia⁵.

O projeto SmartTots é um esforço colaborativo, projetado para aumentar a segurança de anestésicos e sedativos em crianças. Envolve um trabalho conjunto com várias partes interessadas, incluindo instituições de pesquisa acadêmica, profissionais e sociedades médicas, bem como outras organizações governamentais e sem fins lucrativos, para lidar com lacunas científicas e clínicas quanto ao uso seguro de anestésicos e sedativos em crianças.

Em junho de 2014, o SmartTots realizou uma reunião para revisar os dados de estudos em animais e humanos que se acumularam desde o lançamento da declaração de consenso inicial. Os participantes concluíram que os dados atuais de estudos em animais são agora convincentes de que os estudos clínicos de larga escala são necessários. O grupo produziu uma nova recomendação de que os procedimentos cirúrgicos realizados sob anestesia deveriam ser evitados em crianças com menos de 3 anos, a menos que a situação fosse urgente ou potencialmente prejudicial se não realizada.

A declaração também enfatiza a necessidade de determinar se anestésicos e sedativos causam danos cerebrais em neonatos, crianças e adolescentes. Além disso, ressalta que novos estudos em animais também são essenciais, a fim de elucidar os mecanismos celulares subjacentes e identificar estratégias adicionais de mitigação. A evidência crescente de que anestésicos causam efeitos neurotóxicos no cérebro em desenvolvimento de animais de laboratório aumenta a urgência de estudos clínicos em larga escala para responder a essas e outras questões.

O SmartTots deu um primeiro passo ao estabelecer um grupo de trabalho internacional de especialistas, que deve gerar dados em modelos animais e podem apoiar a concepção e a execução de ensaios clínicos adequados⁶.

Estudos Clínicos

A grande questão sobre esse tema é que a evidência convincente de modelos animais é apoiada por um pequeno número de estudos observacionais em crianças submetidas à anestesia num período precoce de suas vidas. Embora esses estudos observacionais ofereçam resultados conflitantes e sejam confundidos por múltiplos fatores, sugerem que algumas dessas crianças podem ter déficits de aprendizagem e de desempenho escolar após anestesia.

O que dizem, então, os estudos clínicos? Um dos primeiros estudos clínicos importantes publicados sobre o assunto é um de coorte retrospectivo, de nascimento e base populacional. Os registros educacionais e médicos de todas as crianças nascidas de mães residentes em cinco municípios de Minnesota, no período de 1976-1982, e que permaneceram na comunidade até os 5 anos, foram revisados com o objetivo de identificar aquelas com dificuldades de aprendizagem.

A análise foi feita para identificar exposição anestésica como fator preditivo de déficit de aprendizagem, ajustado para idade gestacional ao nascimento, sexo e peso ao nascer. Das 5.357 crianças nessa coorte, 593 receberam anestesia geral antes dos 4 anos. Em comparação com aqueles que não recebem anestesia, uma única exposição não está associada a risco aumentado de dificuldades de aprendizagem.

As crianças que receberam duas, três ou mais anestésias, ainda, estão sob risco aumentado para dificuldades de aprendizagem. Os autores concluíram que a exposição à anestesia é fator de risco significativo para o desenvolvimento posterior de problemas de aprendizagem em crianças que recebem múltiplas anestésias, mas não anestesia única⁷.

Outras publicações se seguiram. Estudo de coorte retrospectivo analisou 383 crianças submetidas à correção de hérnia inguinal durante os três primeiros anos de vida e uma amostra de 5.050 crianças pareadas por idade, sem história de herniorrafia antes dos 3 anos, após controle de idade, gênero e complicações relacionadas ao parto.

A probabilidade de diagnóstico de transtorno do desenvolvimento ou comportamental – diagnóstico de atraso não especificado ou distúrbio comportamental, retardo mental, autismo e transtornos de linguagem ou da fala – foi duas vezes maior nas crianças submetidas à herniorrafia antes dos 3 anos, o que sugere potencial associação da exposição a agentes anestésicos com neurotoxicidade.

As crianças foram selecionadas quando o código relacionado à herniorrafia era verificado no seu prontuário, indicando exposição à anestesia. Isso pode ter determinado limitações na análise dos dados e, conseqüentemente, interferências nos resultados do estudo. Por exemplo, não foi possível estabelecer explicitamente tipo, via ou dose do anestésico administrado, ou potenciais fatores de confusão, como prematuridade ou ventilação mecânica prolongada⁸.

Com estudos de desenhos retrospectivos, a confusão residual permanece como uma questão que só poderá ser resolvida em estudos prospectivos randomizados. Além de todas as limitações envolvidas nesses estudos retrospectivos, outras podem ser acrescidas. Tais estudos não refletem as características culturais, racial-étnica e a grande diversidade da população geral. Em alguns estudos, a exposição à anestesia ocorreu em um período em que os agentes mais utilizados eram o halotano e o óxido nítrico, o que não reflete a prática atual.

Com base, portanto, na relativa ausência de diversidade da população e em significativas mudanças na prática anestésica, não parece adequado generalizar os resultados desses estudos para a prática da anestesia pediátrica atual. Outra limitação importante dos estudos é a dificuldade de mensurar déficit de aprendizado como desfecho, visto que as ferramentas não são uniformes, variando nos diferentes estudos⁹.

Usando coortes de nascimentos dinamarqueses, o desempenho acadêmico de todas as crianças que se submeteram à correção de hérnia inguinal na infância foi comparado ao de crianças selecionadas aleatoriamente, pareadas por idade. Uma análise primária comparou escores médios de testes na nona série ajustados para gênero, peso ao nascer, idade materna e paterna e educação. A análise secundária comparou as proporções de crianças que não atingiram os resultados dos testes entre os dois grupos. Embora o grupo de exposição tenha apresentado desempenho pior do que o controle, depois do ajuste para fatores de confusão conhecidos não houve diferença significativa.

Desse modo, os autores concluíram que não há evidência de que uma única exposição, relativamente breve, à anestesia geral para correção de hérnia na infância reduza o desempenho acadêmico aos 15 anos ou 16 anos, após ajuste para fatores de confusão conhecidos na população dinamarquesa socioeconômico e etnicamente homogênea.

No entanto, a taxa de não realização do teste foi maior no grupo submetido à herniorrafia, o que pode sugerir que um subgrupo dessas crianças esteja em desvantagem em comparação com a população geral.

A força desse estudo reside na sua dimensão, pois incluiu todas as crianças nascidas na Dinamarca entre 1986-1990 submetidas à correção de hérnia inguinal durante a infância, na inclusão apenas de neonatos e lactentes – populações sob maior risco de neurotoxicidade da anestesia geral¹⁰.

Na tentativa de reduzir alguns fatores de confusão, uma coorte retrospectiva com irmãos avaliou a associação entre a exposição à anestesia para cirurgia em crianças menores de 3 anos e o risco de transtornos de desenvolvimento e comportamento. O grupo exposto foi composto de 304 crianças sem história de transtornos de desenvolvimento ou de comportamento submetido à cirurgia antes dos 3 anos. O grupo não exposto incluiu 10.146 crianças que não receberam procedimentos cirúrgicos.

As crianças foram acompanhadas até o diagnóstico de um distúrbio do desenvolvimento ou de comportamento, a perda de acompanhamento ou o fim do período do estudo. Após ajuste para gênero, história do nascimento, complicações relacionadas à saúde e ao agrupamento com o irmão, a razão de risco estimada de distúrbios do desenvolvimento ou do comportamento associados à exposição à anestesia foi 1,6.

Observou-se risco aumentado de 1,1 para uma cirurgia, de 2,9 para duas cirurgias e de 4 para três cirurgias. Os autores concluíram que o risco de um diagnóstico posterior de distúrbios de desenvolvimento e comportamento em crianças submetidas à cirurgia antes dos 3 anos foi 60% maior do que a do grupo de irmãos que não se submeteram à cirurgia. Análises indicam que o grau no qual o aumento do risco é atribuível à anestesia ou mediado por fatores não controlados permanece indeterminado.

O uso de controle com irmãos é uma forma eficaz de minimizar a confusão por variáveis importantes, mas difíceis de medir, como ambientes domésticos e de vizinhança. As taxas de distúrbios comportamentais e desenvolvimento na população estudada foram maiores do que os relatados na população geral¹¹.

Outro grupo de pesquisa analisou uma coorte de 1.143 pares de gêmeos idênticos (monozigóticos) divididos em três grupos: nenhum dos gêmeos exposto ao anestésico (concordantes - NE), ambos expostos (concordantes - E) e apenas um dos exposto (discordantes). Os resultados mostraram que os gêmeos expostos à anestesia antes dos 3 anos tinham menor pontuação na realização educacional e mais problemas cognitivos do que os não expostos.

Um resultado importante, no entanto, foi observado no grupo discordante – crianças com genoma idêntico e ambiente similar: não houve diferenças entre os gêmeos expostos e não expostos, trazendo à luz as evidências de que o risco de a anestesia causar dificuldades de aprendizagem tardias não está relacionado aos seus efeitos tóxicos. Conquanto o estudo permita eliminar a participação da genética sobre o resultado, não elimina completamente os efeitos de outros tipos de exposição ambiental¹².

Na busca por evidências, pesquisadores avaliaram a associação entre exposição a procedimentos realizados sob anestesia geral antes de 2 anos e o desenvolvimento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Crianças com TDAH podem apresentar transtorno de aprendizagem, caracterizado por uma discrepân-

cia entre a capacidade e o desempenho intelectual em tarefas relacionadas a leitura, linguagem e habilidades de escrita. Casos de TDAH diagnosticados antes de 19 anos foram identificados.

Uma análise de regressão de riscos proporcionais avaliou a exposição a procedimentos que necessitaram de anestesia geral – nenhum, um, dois ou mais – como um preditor de TDAH. Entre as 5.357 crianças analisadas, foram identificados 341 casos de TDAH (7,6%). Para as crianças com nenhuma exposição pós-natal à anestesia, a incidência de TDAH aos 19 anos foi igual a 7,3%. Para aquelas submetidas a uma ou duas, em comparação com aquelas submetidas a várias anestésias, as incidências foram 10,7% e 17,9%, respectivamente.

Após ajustes para idade gestacional, gênero, peso ao nascer, condições de saúde e comorbidades, apenas a exposição a múltiplas anestésias foi associada a risco aumentado para TDAH. Uma crítica a esse estudo é que o agente anestésico mais utilizado foi o halotano e que os cuidados anestésicos ainda não incluíam obrigatoriamente oxímetro de pulso, capnografia e analisador de gases.

Além disso, como os neonatos do sexo masculino precisam de cirurgia com mais frequência do que os do feminino, a população exposta foi muito maior em crianças do sexo masculino. Esse gênero é um viés potencialmente importante, porque o cérebro masculino pode ser mais vulnerável a certos insultos do que o feminino. Homens têm um risco três vezes maior de TDAH do que mulheres, a despeito de exposição a um procedimento que requeira anestesia geral¹³.

Não obstante as diferenças no desenvolvimento neurológico em longo prazo entre crianças expostas e não expostas encontradas em vários dos estudos citados, a razão para essas diferenças ainda é desconhecida. É provável que os problemas com os estudos até então publicados, e que encontraram diferenças cognitivas entre crianças expostas e não expostas, se devam a diferenças inatas em crianças que necessitam de cirurgia, outros insultos perioperatórios ou cirúrgicos ou distintos fatores de confusão adicionais.

Assim, o status atual de evidência para a neurotoxicidade anestésica em crianças é mais bem resumida pela declaração de consenso SmartTots: “Na ausência de evidências conclusivas, seria antiético evitar sedação e anestesia quando necessárias.”

Muitas perguntas permanecem sem respostas. Que agentes anestésicos, sedativos, procedimentos e/ou cirurgias gerais causam neurotoxicidade para o desenvolvimento? Quais são as doses, durações e frequências de exposição? Quais são os períodos mais vulneráveis do desenvolvimento? Existem resultados de curto e longo prazo, neurocognitivos, emocionais, comportamentais e/ou sociais resultantes da exposição a agentes anestésicos? Que abordagens podem ser tomadas para prevenir ou mitigar a neurotoxicidade dos anestésicos?

A fim de resolver essa incerteza e determinar a direção de futuras investigações científicas, o SmartTots, em conjunto com o FDA, patrocinou uma reunião, em 2014, com o objetivo de identificar um estudo ou uma série de estudos que não só moveriam a ciência para a frente, mas que também envolveriam as partes interessadas. Além das prioridades de investigação fundamentais do SmartTots, foi enfatizada a importância de estabelecer umnexo de causalidade entre anestesia e adversidade no neurodesenvolvimento, bem como de identificar estratégias anestésicas de proteção¹⁴.

Estudos prospectivos foram desenhados, alguns dos quais ainda em andamento. O GAS Study é um ensaio clínico randomizado que envolve crianças com menos de sessenta semanas de vida pós-conceptual corrigida e idade gestacional superior a 26 semanas submetidas a herniorrafias inguinais sob anestesia geral (294) ou regional (238). O principal desfecho do estudo é a avaliação do desenvolvimento neurológico. O objetivo primário é a avaliação de coeficiente de inteligência e QI aos 5 anos, e, o secundário, a avaliação do desenvolvimento neurológico aos 2 anos – escalas cognitivas, de linguagem e motoras – e a análise socioemocional do comportamento adaptativo e do desenvolvimento comunicativo pelos pais.

Como resultados iniciais, os autores observaram uma forte evidência de equivalência entre a anestesia acordado-regional e a anestesia geral na infância, em termos de desenvolvimento neurológico aos 2 anos.

É importante discutir que a maioria dos dados de estudos pré-clínicos sugere que a exposição prolongada à anestesia geral é necessária antes de uma lesão ser vista – geralmente em duas ou três horas. No entanto, alterações têm sido observadas com uma hora de exposição. Nesse ensaio clínico, a média de exposição ao sevoflurano foi de 54 minutos no grupo de anestesia geral. Consequentemente, os resultados são consistentes com a maioria dos dados pré-clínicos.

O julgamento é um complemento importante para esses dados porque a extrapolação de doses e exposições de animais para seres humanos é incerta, e a menor duração da exposição poderia ter efeitos relevantes que não podem ser detectados em modelos animais. A constatação da equivalência, após uma curta exposição, não descarta a possibilidade de que maior tempo de exposição ao anestésico possa ter um efeito sobre o desenvolvimento neurológico. Mais estudos são necessários antes de quaisquer suposições sobre o efeito da exposição à anestesia prolongada na infância serem feitas.

Resultados de alguns estudos também sugerem uma forte associação entre diversas exposições à anestesia e evolução desfavorável, comparadas a uma única exposição. Isso pode ser resultado de um fator de confusão. Inevitavelmente, as crianças que se submetem a múltiplos procedimentos são mais propensas a ter doença crônica.

É necessário aguardar os resultados da avaliação dessas crianças aos 5 anos. Os dados apresentados foram os do desfecho secundário, portanto o poder da amostra não foi calculado para esse resultado secundário, e sim para o primário. Por essa razão, precisam ser interpretados com cautela e como não definitivos. Essa análise foi realizada, nesse momento, em razão da crescente preocupação com o problema. Embora não definitivo, é o primeiro estudo que oferece evidências de alta qualidade e que se preocupa em manter uma coorte por 5 anos¹⁵.

Esse estudo prospectivo pode indicar que a exposição à anestesia nas fases iniciais da vida, ao menos por um breve período, parece não levar a problemas cognitivos de longo prazo. Apesar de estudos prévios em humanos e animais relacionando exposição à anestesia com comprometimento cognitivo, nenhuma das informações sobre os seres humanos vieram de um estudo padrão-ouro, randomizado, que poderia ajudar a eliminar outras razões para explicar tal correlação. Logo, o achado desse último estudo é reconfortante, mas não é a resposta final, visto que avalia somente o que acontece com os jovens depois de um período relativamente breve de exposição aos anestésicos.

Por esse motivo, é possível que exposições prolongadas ou repetidas aos anestésicos causam problemas de desenvolvimento neurológico. Também pode haver déficits em crianças que não são mensuráveis até que alcancem uma idade mais avançada. Alguns aspectos do desenvolvimento de habilidades de raciocínio e memória são adquiridos apenas quando o indivíduo é mais velho.

Outros estudos prospectivos foram conduzidos ou estão em andamento. O Pediatric Anesthesia Neurodevelopment Assessment (PANDA) é um exame multicêntrico que, da mesma forma que o GAS, utiliza testes formais de neurodesenvolvimento. Assim como este, revelou que uma breve e única exposição à anestesia geral não está associada a piores desfechos no desenvolvimento neurológico em crianças com menos de 3 anos.

O estudo da Mayo Anesthesia Safety Kids (MASK), que compara crianças não expostas com as submetidas a uma única ou a múltiplas exposições anestésicas, tem resultados esperados para o ano de 2017. Mais recentemente, pesquisadores estão conduzindo outro grande estudo, o Recognition Memory Study, que aborda especificamente a anestesia prolongada em crianças pequenas. Os dados deverão ser apresentados nos próximos anos.

Não há estudos que avaliem especificamente qualquer associação de exposição anestésica *in utero* em fetos humanos com resultados pós-natais de desenvolvimento neurológico.

Recomendações

As recomendações atuais enfatizam a necessidade de novos estudos sobre a segurança de anestésicos e sedativos administrados a lactentes e crianças jovens, com idade inferior a 4 anos. Recomenda-se não adiar cirurgia ou procedimentos que requeiram anestesia ou sedação. Da mesma forma, tratamentos sem medicação para a dor instigam profissionais de saúde e pais a discutirem riscos, benefícios e melhor momento, bem como sugerem explorar alternativas à anestesia ou à sedação, quando o manejo da dor não for um problema – por exemplo, em exames diagnósticos. Como não temos nenhuma alternativa aos fármacos anestésicos usados hoje em dia, são precisos estudos exaustivos sobre os efeitos dos anestésicos sobre o SNC em lactentes e crianças jovens¹⁶.

Em dezembro de 2016, o FDA emitiu o comunicado Drug Safety Communication advertindo que a anestesia geral e a sedação em crianças com menos de 3 anos e em mulheres grávidas no terceiro trimestre submetidas à anestesia por mais de três horas, bem como o uso repetido de anestésicos, podem afetar o desenvolvimento do cérebro das crianças.

Essa advertência resultou numa mudança nos rótulos de 11 anestésicos gerais comuns e agentes sedativos que se ligam a GABA ou NMDA, incluindo todos os gases anestésicos, como sevoflurano, e os agentes intravenosos propofol, cetamina, barbitúricos e benzodiazepinas, com alertas sobre o uso desses medicamentos. Tal alerta deixou surpresos clínicos e investigadores. A advertência levanta preocupações e perguntas entre profissionais de saúde, mulheres grávidas e pais de crianças pequenas, perguntas para as quais atualmente não há respostas claras¹⁷.

Muitas questões fundamentais importantes ainda precisam ser respondidas, e acreditamos ser necessária uma combinação de estudos em animais e ensaios clíni-

cos bem desenhados. Por exemplo, que populações de pacientes pediátricos estão em maior risco? A extensão dos efeitos neurotóxicos induzida por anestésicos depende da dose cumulativa? Doenças subjacentes ou processos inflamatórios aumentam o risco de lesão cerebral? Biomarcadores diagnósticos podem ser desenvolvidos para medir a incidência e a extensão da lesão cerebral? Estratégias ou intervenções podem ser desenvolvidas para reduzir os danos¹⁸?

Conclusões

Diante de tanta discussão, é evidente que a sedação e a anestesia de crianças submetidas a procedimentos médicos e cirúrgicos raramente são opcionais. Os médicos só executam esses procedimentos quando são necessários para a saúde e ao bem-estar da criança. Nesses casos, a anestesia é essencial tanto para a segurança quanto para o conforto.

A própria dor pode resultar em anormalidades neuronais e transtornos comportamentais em crianças e jovens que recebem analgesia inadequada. Ademais, é antiético permitir que uma criança seja submetida a procedimento médico assustador sem analgesia adequada. Assim, os resultados de estudos em animais não devem impedir o uso de fármacos anestésicos em crianças, exceto no caso raro e incomum de um procedimento puramente eletivo em criança menor de 3 anos.

Referências

1. Fortier MA, Del Rosario AM, Rosenbaum A et al. Beyond pain: predictors of postoperative maladaptive behavior change in children. *Pediatr Anesth*, 2010;20: 445-53.
2. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 1999;283:70-4.
3. Vutsikits L, Davis PJ, Hansen TG. Anesthetics and the developing brain: time for a change in practice? A pro/com debate. *Pediatr Anesth*, 2012;22:973-80.
4. Ikonomidou C, Bittigau P, Koch C et al. Neurotransmitters and apoptosis in the developing brain. *Biochem Pharmacol*, 2001;62:401-5.
5. Raper J, Alvarado MC, Murphy KL et al. Multiple anesthetic exposure in infant monkeys alters emotional reactivity to an acute stressor. *Anesthesiology*, 2015;123:1084-92.
6. Rappaport BA, Suresh S, Hertz S et al. Anesthetic neurotoxicity: clinical implications of animal models. *N Engl J Med*, 2015;372:796-7.
7. Wilder, RT, Flick RP, Sprung J et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*, 2009;110:796-804.
8. DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A et al. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2009;21:286-91.
9. Kalkman CJ, Peelen L, Moons KG et al. Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure. *Anesthesiology*, 2009;110:805-12.
10. Hansen TG, Pedersen JK, Henneberg SW et al. Academic performance in adolescence after inguinal hernia repair in infancy. a nationwide cohort study. *Anesthesiology*, 2011;114:1076-85.
11. DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*, 2011;113:1143-51.
12. Bartels M, Althoff RR, Boomsma DI. Anesthesia and cognitive performance in children: no evidence for a causal relationship. *Twin Res Human Genet*, 2009; 12: 246-53.
13. Sprung J, Flick RP, Katusic SK et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clin Proc*, 2012;87:120-9.
14. Flick RP, Ing CH. SmartTots and FDA: anesthetic-related neurotoxicity in children - ASA works in close cooperation with FDA and others to advance research. *ASA Monitor*, 2015;79:14-6.

15. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016;387:239-50.
16. Card EB, Wells NL. An introduction to the Smart Tots Consensus statement on the use of anesthetic and sedative drugs in infants and toddlers. *J Perianesth Nurs*, 2016;31:3-10.
17. Davidson AJ, Becke K, de Graaff J et al. Anesthesia and the developing brain: a way forward for clinical research. *Pediatr Anesth*, 2015;25:447-52.
18. U.S Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. Disponível em: www.fda.gov / Drugs / DrugSafety / ucm532356.htm.



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
05

**Atualização em medicação pré-
anestésica com foco nos desfechos**

*Plínio da Cunha Leal
Ed Carlos Rey Moura
Caio Márcio Barros de Oliveira*

Atualização em medicação pré-anestésica com foco nos desfechos

Introdução

Atualmente, vários artigos discutem o uso de medicações na fase pré-operatória, visando a resultados palpáveis a curto prazo que incluem redução da ansiedade, melhor controle da dor, diminuição de secreções, diminuição do trauma da separação dos pais etc. Vários podem ser os objetivos. No entanto, o que temos de resposta efetiva atualmente?

O capítulo pretende revisar a literatura das principais medicações pré-anestésicas.

Benzodiazepínicos

Midazolam

O midazolam é um benzodiazepínico de ação curta, muito lipofílico em pH fisiológico, o que contribui para seu rápido início de ação. Demonstrou induzir sedação e ansiólise satisfatórias dentro de 20 minutos, mesmo com uma baixa dose de $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$. A ansiólise e amnésia pós-administração de midazolam são benéficas tanto para redução da ansiedade pré-operatória como para a melhora do resultado pós-operatório¹. Pode ser utilizado nas doses de $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$ a $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$ via oral (VO); $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ a $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ sublingual (SL); $0,35 \text{ mg.kg}^{-1}$ retal; $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ nasal e $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}$ a $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ venosa (EV)².

O midazolam tem uma série de efeitos benéficos quando utilizado como pré-medicação: sedação, redução de vômitos, início rápido e duração limitada de ação². Apesar de ter inúmeros efeitos benéficos, está longe de ser uma pré-medicação ideal, com efeitos colaterais como comprometimento cognitivo, amnésia, distúrbios comportamentais a longo prazo e depressão respiratória³.

Diazepam

Vários estudos já utilizaram o diazepam (10 mg) em comparação com placebo para avaliação de ansiólise pré-operatória. Mostrou-se vantajoso nas duas primeiras horas após sua utilização⁴. Quando analisado o grau de sedação pelo uso do índice bispectral (BIS), mostrou-se mais seguro em relação ao midazolam em doses equivalentes⁵ e com menor ansiólise⁶. Tem dose preconizada de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ a $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ intramuscular (IM) ou via oral (VO), levando cerca de uma hora para efeito ansiolítico⁷.

Lorazepam

O lorazepam é um fármaco pouco utilizado como pré-anestésico⁸. Pode ter vantagens em relação ao midazolam, por ter meia-vida de 10 horas a 20 horas e atraso no início da ação. Pode ser administrado IM, EV, VO ou SL na dose de $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}$ a $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ ⁹.

Ensaio clínico randomizado de Maurice-Szamburski e col.⁸ mostrou que lorazepam oral 2 mg, duas horas antes da chegada à sala de cirurgia não melhorou a satisfa-

ção pós-operatória do paciente e foi associado ao tempo prolongado para a extubação e diminuição da recuperação cognitiva.

Opioides

Os opioides são medicações bem conhecidas e bastante utilizadas durante o intraoperatório, no pós-operatório e para controle da dor crônica. Atualmente algumas pesquisas demonstram seu benefício como medicação pré-anestésica.

Em pediatria, um estudo realizado por Bayrak e col.¹⁰ demonstrou que o uso de sufentanil na dose de 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ intranasal foi tão eficaz quanto midazolam VO na dose de 0,5 mg.kg^{-1} , em relação à ansiedade pré-operatória e cooperação na administração da máscara facial, e ambos os fármacos foram melhores que tramadol VO na dose de 0,5 mg.kg^{-1} .

Em neonatos submetidos a cirurgia de emergência, o uso de midazolam 0,05 mg.kg^{-1} , associado ao fentanil 1-2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ EV como medicação pré-anestésica, se mostrou melhor no que se refere à estabilidade hemodinâmica e ao aumento da glicemia depois da intubação do que quando utilizados morfina e/ou midazolam.

Apesar de o emprego de opioides diminuir a dor e a agitação após anestesia inalatória com uso de sevoflurano, aumentou a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório¹¹.

O uso de morfina (30 mg) como medicação pré-anestésica também foi avaliado em pacientes adultos submetidos a colecistectomia videolaparoscópica. Seu uso melhorou os escores de dor em repouso nas três primeiras horas de pós-operatório¹².

Agonistas alfa 2-adrenérgicos

Os alfa 2-agonistas, clonidina e dexmedetomidina, têm sido comparados frequentemente com o midazolam como medicação pré-anestésica¹³⁻¹⁷.

Um trabalho clínico comparou 0,5 mg.kg^{-1} de midazolam com 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de clonidina por via oral. A aceitação da máscara facial foi igualmente satisfatória, e foi notado maior incidência de agitação pós-operatória com midazolam¹³.

Metanálise encontrou que a clonidina, em comparação com o midazolam, produziu um nível de sedação mais satisfatório no momento da indução anestésica (odds ratio = 0,49), reduziu a agitação após o despertar (odds ratio = 0,25) e produziu analgesia pós-operatória recente mais efetiva (odds ratio = 0,33)¹⁵. A clonidina, na dose de 4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ a 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, é segura e efetiva em promover alívio da dor pós-operatória, além de reduzir náusea, agitação e tremor^{18,19}.

Um estudo comparou os efeitos de 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de dexmedetomidina e de 0,2 mg.kg^{-1} de midazolam, ambos por via intranasal, em pacientes pediátricos e concluiu que os dois fármacos são efetivos em reduzir a ansiedade no momento em que as crianças são separadas dos pais¹⁴.

Posteriormente, duas grandes metanálises mostraram que a pré-medicação com dexmedetomidina foi associada à sedação mais satisfatória e melhor aceitação da máscara facial^{17,20}. A dexmedetomidina também reduziu o uso de analgésicos, a incidência de delírio e de tremor no período pós-operatório¹⁷.

A dexmedetomidina pode ser administrada por diferentes vias (oral, sublingual, intranasal e intramuscular). Tem sido considerada superior às outras medicações pré-

-anestésicas, porque produz sedação mais satisfatória, reduz a intensidade da dor, a necessidade de analgésicos e a incidência de náusea e vômito pós-operatórios²¹⁻²³.

Barbitúricos

Atualmente, são pouco usados como medicação pré-anestésica. Os mais usados são o pentobarbital (na dose de 50 mg a 200 mg por via oral ou intramuscular), o secobarbital (na dose de 50 mg a 200 mg por via oral) e o metoexital (na dose de 25 mg.kg⁻¹ por via retal). Esses medicamentos são contraindicados para crianças com história de porfiria^{24,25}.

Anticolinérgicos

Nos pacientes pediátricos, a administração pré-operatória de atropina é comumente empregada para evitar bradicardia associada a intubação traqueal e reduzir secreções de via aérea, na dose de 0,02 mg.kg⁻¹ a 0,5 mg.kg⁻¹ por via venosa. É recomendada com veemência para crianças com menos de 1 ano de vida, para aquelas com idade entre 1 e 5 anos que receberem succinilcolina e para aquelas com mais de 5 anos que receberem uma segunda dose de succinilcolina²⁶.

Em artigo recente, o uso de glicopirrolato como pré-medicação facilitou significativamente a realização de procedimento endoscópico e reduziu a incidência de hipoxemia e tosse induzidas por secreção²⁷.

Protetores gástricos

Embora a síndrome de aspiração do conteúdo ácido gástrico seja uma complicação perioperatória rara, ela pode estar associada à mortalidade pós-operatória ou morbidade pulmonar²⁸. A gravidade da pneumonite depende da acidez e do volume do suco gástrico aspirado, os quais podem ser reduzidos com o uso de antagonistas do receptor de histamina (H2) e inibidores de bomba protônica²⁹.

Em uma revisão sistemática feita pelo Instituto Cochrane, foi evidente que a combinação de antiácidos com antagonistas H2 foi mais efetiva que nenhuma intervenção ou somente antiácido em prevenir pH gástrico baixo em pacientes submetidas a cesariana sob anestesia geral³⁰. Porém, o uso profilático de rotina de antagonistas do receptor H2 e de inibidores de bomba protônica em pacientes assintomáticos não foi associado à proteção pós-operatória para dispepsia³¹.

Hidroxizina

Hidroxizina é um tranquilizante anti-histamínico que produz efeitos ansiolíticos, analgésicos, anti-histamínicos, antieméticos, broncodilatadores e anticolinérgicos. As doses terapêuticas variam de 0,5 mg.kg⁻¹ a 1 mg.kg⁻¹ ³².

A hidroxizina na dose de 1 mg.kg⁻¹ VO administrada em crianças demonstrou ser mais eficaz que placebo para adequação e adaptação de máscara facial durante a indução de anestesia geral³³.

A hidroxizina também pode ser utilizada com outras medicações. Associado a hidrato de cloral VO demonstrou melhor resultado que midazolam e hidrato de cloral VO para realização de ressonância magnética em crianças³⁴; associado ao midazolam (0,5 mg.kg⁻¹) VO, demonstrou melhores resultados que associado ao hidrato de cloral (50 mg.kg⁻¹) para sedação em crianças submetidas a procedimentos dentários³⁵.

Difenidramina

A difenidramina é um anti-histamínico H1 de primeira geração, com efeitos anticolinérgicos e sedativos, utilizada como medicação pré-anestésica e para realização de diversos procedimentos ambulatoriais. Para realização de ressonância magnética, o uso de difenidramina na dose de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ associado ao midazolam ($0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$) EV produziu melhores resultados nos escores de sedação que o midazolam ($0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$) EV³⁶.

Para sedação em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco, o uso de difenidramina na dose 25 mg associado ao midazolam (5 mg) EV demonstrou melhores escores de sedação e menor requerimento de medicações para controle de dor pós-operatória, quando comparado ao placebo³⁷.

O uso de difenidramina (1 mg.kg^{-1}) EV demonstrou reduzir náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças submetidas a laparoscopia para correção de hérnia inguinal³⁸.

Prometazina

A prometazina é outro fármaco anti-histamínico H1, com atividade antialérgica, antiemética e sedativa, bastante utilizado em procedimentos ambulatoriais³⁹.

Em crianças submetidas a procedimentos eletivos, o uso de prometazina VO na dose de 1 mg.kg^{-1} foi tão eficaz quanto midazolam intranasal ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) para sedação pré-operatória⁴⁰.

Para controle de náuseas e vômitos pós-operatórios, a prometazina na dose de 25 mg EV associada a palonosetrona ($0,075 \text{ mg}$) e dexametasona (10 mg) demonstrou excelente controle de náuseas e vômitos pós-operatórios em craniotomia⁴¹. Porém, estudos demonstram que doses de até 6,25 mg pode ser eficaz no controle de vômitos pós-operatórios, com menor sedação⁴².

Estudos recentes sugerem que a prometazina tem o potencial de bloquear receptores NMDA, o que pode ampliar seu uso como sedativo, analgésico e neuroprotetor⁴³.

Hidrato de cloral

O hidrato de cloral (CH) é um sedativo hipnótico não opioide, não benzodiazepínico, que tem sido usado para sedação pediátrica em uma dosagem de 40 mg.kg^{-1} a 100 mg.kg^{-1} ³⁴. Embora o mecanismo de ação exato permaneça incerto, o CH é metabolizado para o tricloroetanol, o metabólito ativo responsável pelos efeitos hipnóticos. A meia-vida desse metabólito é de 8 horas a 12 horas em pré-escolares, mas pode ser até quatro vezes maior em recém-nascidos e recém-nascidos prematuros⁴⁴. Porém, não é eficaz em algumas crianças, mesmo na dose máxima, além das preocupações sobre a sua longa duração, obstrução de via aérea, depressão respiratória e seu potencial de carcinogenicidade³⁴.

Stephen e col.⁴⁵ conduziram um trabalho comparando hidrato de cloral (50 mg.kg^{-1} , VO) e midazolam ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ intranasal) com foco nos resultados. Os desfechos primários incluíam eficácia e segurança dos fármacos administrados. A eficácia foi mensurada pela sedação bem-sucedida, e a segurança foi medida pela variação da frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação de oxigênio. Teve como resultado que sedação bem-sucedida foi alcançada em 95% das crianças com hidrato de cloral em comparação com apenas 51% do midazolam intranasal ($p < 0,01$) e ambos os fármacos foram seguros.

Melatonina

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é sintetizada principalmente na glândula pineal e influencia o ritmo circadiano, incluindo o sono⁴⁶. Na medicina perioperatória, vários estudos randomizados indicaram efeito ansiolítico e analgésico e poder regulador do sono da melatonina exógena⁴⁷. Pode ser utilizada nas doses de 0,1 mg a 5 mg (0,05 mg.kg⁻¹ a 0,15 mg.kg⁻¹, VO)⁴⁸.

Não foram estabelecidas ações adversas graves. No entanto, efeitos adversos menores, como sonolência, tontura, dor de cabeça e náusea, foram relatados⁴⁹.

A melatonina tem sido utilizada em terapia intensiva, em doentes graves, com ótimos resultados. Proporciona sedação consciente e diminui a agitação, além de possuir certo efeito analgésico. Parece se tratar de fármaco seguro, mesmo em pacientes graves⁵⁰.

Passiflora

A passiflora é uma planta cultivada na Argentina, no Brasil e na região sudeste dos EUA e é usada como remédio contra ansiedade e insônia desde a Antiguidade. O mecanismo de ação da passiflora é relacionado com a mediação do sistema GABAérgico. O extrato de maracujá é considerado um agonista parcial do receptor benzodiazepina⁵¹.

Aslanargun e col.⁵² fizeram um estudo com a administração oral pré-operatória de 700 mg/5 mL de passiflora incarnata Linneaus aquosa e concluíram que a medicação suprime o aumento dos níveis de ansiedade dos pacientes antes da anestesia espinal, apesar de não alterar o nível de sedação (escala OAA/S) e as funções psicomotora e hemodinâmica. Conclusão semelhante obtiveram Movafegh e col.⁵³ com o uso de 500 mg VO de passiflora, 90 minutos antes da indução da anestesia geral.

Porém, uma revisão recente da Cochrane concluiu que o número de ensaios clínicos controlados randomizados que examinam a eficácia da passiflora para transtornos de ansiedade são poucos para permitir conclusões claras⁵⁴.

Gabapentinoides

A gabapentina, um anticonvulsivante, é amplamente utilizada no tratamento da dor crônica⁵⁵. A dose utilizada é de 300 mg a 1.200 mg VO no pré-operatório⁵⁶.

Uma revisão sistêmica com metanálise de gabapentina preventiva para a histerec-tomia abdominal resultou na diminuição dos escores de dor pós-operatória, consumo de opiáceos, náuseas e vômitos⁵⁷. Porém, em artroplastia total de joelho, não forneceu benefício analgésico⁵⁸.

A pregabalina é utilizada para o tratamento da dor neuropática associada a neuropatia diabética periférica, fibromialgia e lesão da medula espinal. O mecanismo de ação é desconhecido, porém, é um análogo GABA que se liga a uma subunidade dos canais de cálcio. A dose de pregabalina começa com 150 mg/d e é titulada para todas as indicações⁵⁶.

O uso perioperatório de pregabalina varia de 75 mg a 600 mg em estudos clínicos. A pregabalina reduz a ansiedade pré-operatória, a pontuação pós-operatória de dor e o consumo de opioides, além de melhorar a qualidade do sono em pacientes eletivos para craniotomia⁵⁹. A pregabalina perioperatória melhorou a analgesia e reduziu a dor neuropática em uma revisão sistêmica e metanálise. Porém, o risco de aumento de sedação e perturbações visuais associadas à pregabalina exigem precauções⁶⁰.

Referências

1. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*, 2008;182:335-60.
2. Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D et al. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Pediatr Anesth*, 2007;17:667-74.
3. Bergendahl H, Lönnqvist P, Eksborg S. Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006;50:135-43.
4. Walker KJ, Smith AF. Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;(4): CD002192.
5. Manani G, Facco E, Favero L et al. Comparison by means of bispectral index score, between anxiolysis induced by diazepam and sedation induced by midazolam. *Minerva Stomatol*, 2011;60:365-81.
6. Tyagi P, Tyagi S, Jain A. Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam in the dental treatment of children. *J Clin Pediatr Dent*, 2013;37:301-5.
7. Folayan MO, Faponle AF, Oziegbe EO et al. A prospective study on the effectiveness of ketamine and diazepam used for conscious sedation in paediatric dental patients' management. *Eur J Paediatr Dent*, 2014;15:132-6.
8. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2015;313:916-25.
9. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ et al. A double-blind, randomized comparison of IV lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology*, 2001;95:286-98.
10. Bayrak F, Gunday I, Memis D et al. A comparison of oral midazolam, oral tramadol, and intranasal sufentanil premedication in pediatric patients. *J Opioid Manag*, 2007;3:74-8.
11. Shi F, Xiao Y, Xiong W et al. Effects of fentanyl on emergence agitation in children under sevoflurane anesthesia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2015;10:e0135244.
12. Fanelli A, Ghisi D, Pergolotti B et al. Pilot double-blinded study to assess efficacy and tolerability of morphine sulphate oral solution (Oramorph®) given preoperatively as add-on therapy within a multimodal postoperative pain approach in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol*, 2014;80:66-75.
13. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B et al. Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Pediatr Anaesth*, 2007;17:1143-9.
14. Yuen VM, Hui TW, Irwin MG et al. A comparison of intranasal dexmedetomidine and oral midazolam for premedication in pediatric anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 2008;106:1715-21.
15. Dahmani S, Brasher C, Stany I et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta-analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010;54:397-402.
16. Akin A, Bayram A, Esmooglu A et al. Dexmedetomidine vs midazolam for premedication of pediatric patients undergoing anesthesia. *Pediatr Anaesth*, 2012;22:871-6.
17. Sun Y, Lu Y, Huang Y et al. Is dexmedetomidine superior to midazolam as a premedication in children? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Anaesth*, 2014;24:863-74.
18. Lambert P, Cyna AM, Knight N et al. Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;(1):Cd009633.
19. Taghizadeh N, Davidson A. Does clonidine premedication decrease postoperative pain in children? *J Paediatr Child Health*, 2016;52:93-4.
20. Pickard A, Davies P, Birnie K et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative alpha(2)-adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Br J Anaesth*, 2014;112:982-90.
21. Schnabel A, Reichl SU, Poepping DM et al. Efficacy and safety of intraoperative dexmedetomidine for acute postoperative pain in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Anaesth*, 2013;23:170-9.
22. Jun JH, Kim KN, Kim JY et al. The effects of intranasal dexmedetomidine premedication in children: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*, 2017 [Epub ahead of print].
23. Nguyen V, Tiemann D, Park E et al. Alpha-2 agonists. *Anesthesiol Clin*, 2017; 35:233-45.
24. Wright KD, Stewart SH, Finley GA et al. Prevention and intervention strategies to alleviate preoperative anxiety in children: a critical review. *Behav Modif*, 2007;31:52-79.
25. Abdallah C, Hannallah R. Premedication of the child undergoing surgery. *Middle East journal of anaesthesiology*, 2011;21:165-74.
26. Jones P, Darger S, Denjoy I et al. The effect of atropine on rhythm and conduction disturbances during 322 critical care intubations. *Pediatr Crit Care Med*, 2013;14:e289-97.
27. Kim EJ, Um MY, Kim KO et al. Safety and efficacy of glycopyrrolate as a premedication for endoscopic submucosal dissection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Endoscopy*, 2017. [Epub ahead of print].

28. Olsson GL, Hallen B, Hambræus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1986;30:84-92.
29. American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*, 2011;114:495-511.
30. Paranjothy S, Griffiths JD, Broughton HK et al. Interventions at caesarean section for reducing the risk of aspiration pneumonitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):Cd004943.
31. Tsuchie SY, Nani FS, Vieira JE. Incidence of postoperative dyspepsia is not associated with prophylactic use of drugs. *São Paulo Med J*, 2014;132:219-23.
32. Chaudhary S, Jindal R, Girotra G et al. Is midazolam superior to triclofos and hydroxyzine as premedicant in children? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2014;30:53-8.
33. Trifa M, Khalifa SB, Gargouri F et al. Effets de l'hydroxyzine sur l'acceptation du masque a l'induction de l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010;29:53-4.
34. Fallah R, Fadavi N, Behdad S et al. Efficacy of chloral hydrate-hydroxyzine and chloral hydrate-midazolam in pediatric magnetic resonance imaging sedation, Iran *J Child Neurol*, 2014;8:11-7.
35. Ghajari MF, Golpayegani MV, Bargrizan M et al. Sedative effect of oral midazolam/hydroxyzine versus chloral hydrate/hydroxyzine on 2-6 year-old uncooperative dental patients: a randomized clinical trial. *J Dent (Tehran)*, 2014;11:93-9.
36. Álvarez-Bastidas L, Sabag-Ruiz E, Medina-Soto A. Effectiveness of intravenous sedation with midazolam-diphenhydramine in patients who are going to perform an magnetic resonance. *Gac Med Mex*, 2017;153:57-60.
37. Ashraf JM, Schweiger M, Vallurupalli N et al. Effects of oral premedication on cognitive status of elderly patients undergoing cardiac catheterization. *J Geriatr Cardiol*, 2015;12:257-62.
38. Nakagawachi A, Yoshino J, Miura D et al. [Prophylactic effect of diphenhydramine on postoperative vomiting in children after laparoscopic surgery] (Abstract). *Masui*, 2012;61:988-92.
39. Barzegari H, Zohrevandi B, Masoumi K et al. Comparison of oral midazolam and promethazine with oral midazolam alone for sedating children during computed tomography. *Emerg (Tehran)*, 2015;3:109-13.
40. Mathai A, Nazareth M, Raju RS. Preanesthetic sedation of preschool children: Comparison of intranasal midazolam versus oral promethazine. *Anesth Essays Res*, 2011;5:67-71.
41. Bergese SD, Puente EG, Antor MA et al. The effect of a combination treatment using palonosetron, promethazine, and dexamethasone on the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting and qtc interval duration in patients undergoing craniotomy under general anesthesia: a pilot study. *Front Med (Lausanne)*, 2016;3:1.
42. Deitrick CL, Mick DJ, Lauffer V et al. A comparison of two differing doses of promethazine for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *J Perianesth Nurs*, 2015;30:5-13.
43. Adolph O, Köster S, Georgieff M et al. Promethazine inhibits NMDA-induced currents – new pharmacological aspects of an old drug. *Neuropharmacology*, 2012;63:280-91.
44. Wandalsen GF, Lanza FC, Nogueira MC et al. Efficacy and safety of chloral hydrate sedation in infants for pulmonary function tests. *Rev Paul Pediatr*, 2016;34:408-11.
45. Stephen MC, Mathew J, Varghese AM et al. A randomized controlled trial comparing intranasal midazolam and chloral hydrate for procedural sedation in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015;153:1042-50.
46. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Boquete-Castro A et al. Outcomes of topical applications of melatonin in implant dentistry: a systematic review. *Implant Dent*, 2015;24:25-30.
47. Andersen LPH, Werner MU, Rosenberg J et al. A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia*, 2014;69:1163-71.
48. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*, 2013;8:e63773.
49. Andersen LPH. The analgesic effects of exogenous melatonin in humans. *Dan Med J*, 2016;63:B5289.
50. Mistraletti G, Umbrello M, Sabbatini G et al. Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol*, 2015;81:1298-310.
51. Baek JH, Nierenberg AA, Kinrys G. Clinical applications of herbal medicines for anxiety and insomnia; targeting patients with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014;48:705-15.
52. Aslanargun P, Cuevas O, Dikmen B et al. Passiflora incarnata Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth*, 2012;26:39-44.
53. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F et al. Preoperative oral Passiflora incarnata reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*, 2008;106:1728-32.

54. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;(1): CD004518.
55. Amr YM. Multi-day low dose ketamine infusion as adjuvant to oral gabapentin in spinal cord injury related chronic pain: a prospective, randomized, double blind trial. *Pain Physician*, 2010;13:245-9.
56. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*, 2016;16:1263-77.
57. Alayed N, Alghanaim N, Tan X et al. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2014;123: 1221-9.
58. Paul JE, Nantha-Aree M, Buckley N et al. Randomized controlled trial of gabapentin as an adjunct to perioperative analgesia in total hip arthroplasty patients. *Can J Anaesth*, 2015;62:476-84.
59. Shimony N, Amit U, Minz B et al. Perioperative pregabalin for reducing pain, analgesic consumption, and anxiety and enhancing sleep quality in elective neurosurgical patients: a prospective, randomized, double-blind, and controlled clinical study. *J Neurosurg*, 2016; 125:1513-22.
60. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;114:1031.





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
06

**Adequação Anestésica Sem Opioides:
É Possível?**

Fabricio Dias Antunes

Adequação Anestésica Sem Opioides: É Possível?

Introdução

O termo opioide refere-se amplamente a todos os compostos relacionados com o ópio. A palavra ópio é derivada da palavra grega *opos*, equivalente a suco, pois a droga é derivada do suco da papoula do ópio, *Papaver somniferum*. Os opiáceos são medicamentos derivados do ópio e incluem os produtos naturais morfina e codeína, bem como muitas drogas semissintéticas derivadas dele¹.

Além dos notáveis efeitos benéficos dos opioides, principalmente em relação à analgesia, os efeitos colaterais tóxicos e o potencial de dependência dessas drogas são conhecidos há séculos. Porém, na última década esses efeitos negativos dos opioides dividem espaço com achados ainda mais preocupantes. Um número limitado de estudos clínicos encontrou resultados importantes e perigosos relacionados com o opioide e a anestesia, como a contribuição para o desenvolvimento de metástase após cirurgia de tratamento oncológico ou uma taxa maior de recorrência do câncer em pacientes que receberam anestesia geral com opioides quando comparados aos pacientes que receberam agentes anestésicos locais ou regionais^{1,2}. Estudos experimentais demonstraram resultados também alarmantes, como a relação de opioides com a proliferação e a invasão de células tumorais e inibição da apoptose dessas células, além da recidiva do câncer por imunossupressão de forma indireta³. Também a superexpressão do receptor μ -opioide sugeriu crescimento e progressão do tumor no câncer de pulmão⁴.

Há também outras populações de pacientes que não se beneficiariam tanto com o uso de opioides no pós-operatório, como superobesos, pela potencial depressão respiratória após o despertar, pacientes com história de náuseas e vômitos incoercíveis após cirurgia com uso de opioides e os pacientes alérgicos a esse grupo de medicamentos⁵⁻⁷.

Com base nessa preocupação, surgem questionamentos.

Necessitamos Evitar os Opioides no Período Perioperatório?

As reações adversas mais comuns relacionadas com os opioides são depressão respiratória, prurido, náuseas, vômitos, constipação, queda no débito cardíaco, tonturas, sonolência, rigidez muscular a curto prazo, retenção urinária, tolerância e hiperalgesia imediata que pode evoluir para um quadro de dor crônica^{8,9}. Um efeito colateral menos conhecido é a fraqueza do músculo faríngeo, que contribui para padrões respiratórios obstrutivos nos pacientes. Daí a grande preocupação e prudência quanto ao uso de opioides em indivíduos obesos e portadores de apneia obstrutiva do sono, visto que são populações mais propensas naturalmente a esse tipo de complicação¹⁰⁻¹³. Outro aspecto importante relacionado com a ausência de opioides durante a cirurgia é a recuperação pós-operatória mais precoce, a melhora na cicatrização e a ausência de supressão no sistema imunológico. Em relação à temática opioides e câncer, são necessários estudos mais numerosos e mais elaborados para confirmar o efeito em relação a quadros de recidiva ou metástase relacionados com os opioides¹⁴. A retenção urinária pós-operatória, uma complicação comum depois da anestesia geral, parece ocorrer menos frequentemente com anestesia sem opioides¹⁵.

Diante de todos esses quadros adversos seria bastante interessante encontrar um ou mais substitutos que consigam fornecer uma analgesia tão efetiva quanto os opioídes durante a anestesia geral, sem trazer esses efeitos não benéficos. Porém, ainda não se pode crucificar completamente o opioide, pois as descobertas mais recentes necessitam de mais pesquisas e resultados mais significativos.

É Possível Realizar uma Anestesia Geral sem a Presença de Opioide?

A dor pós-operatória dependerá do local da cirurgia, do tempo cirúrgico, da técnica escolhida pelo cirurgião e pelo anesthesiologista, além da subjetividade e resistência do paciente. No entanto, se uma técnica anestésica multimodal de qualidade for realizada a analgesia superará todos esses fatores de risco para desenvolvimento da dor¹⁶. Uma anestesia geral padrão e tradicional normalmente inclui a administração de opioídes para analgesia intraoperatória, mesmo nos casos de uma anestesia multimodal. Os opioídes proporcionam um ótimo controle hemodinâmico em casos de estimulação laringoscópica e intubação traqueal, mas os opioídes podem potencialmente ser substituídos por outros medicamentos, principalmente se usados em conjunto.

A dexmedetomidina, um agonista do receptor alfa-2 que apresenta propriedades sedativas, hipnóticas, simpaticolíticas e analgésicas, pode ser usada como substituto de opioídes na anestesia geral e pode ser uma técnica analgésica possível durante os procedimentos cirúrgicos se administrado em doses adequadas. Uma grande vantagem desse medicamento é a ausência de depressão respiratória durante a indução anestésica, o que evitaria um quadro de obstrução respiratória mecânica em pacientes obesos e portadores de apneia obstrutiva do sono principalmente^{17,18}. Como seu mecanismo de ação não envolve receptores opioídes, a dexmedetomidina fornece uma ótima alternativa para fugir dos efeitos adversos dessas drogas e se torna um excelente analgésico em pacientes de risco^{19,20}. Uma dose de indução de dexmedetomidina equivalente a 0,5 µg/kg administrado por via intravenosa em 10 minutos seguida por uma dose de manutenção de 0,1-0,4 µg/kg/hora ou uma infusão contínua única de 0,2-0,8 µg/kg/hora, iniciada 3-5 minutos antes da indução da anestesia, são preparações possíveis²⁰⁻²². Embora a administração intravenosa perioperatória de dexmedetomidina esteja associada à redução de intensidade da dor pós-operatória, do consumo analgésico e das náuseas, a propriedade analgésica intraoperatória da dexmedetomidina isolada é menos eficaz se comparada ao remifentanil isolado²¹⁻²⁷. O uso de dexmedetomidina é contraindicado em casos de choque, bradiarritmia ou hipovolemia²⁸.

Lidocaína, magnésio, cetamina e gabapentina, quando administrados de maneira multimodal, evitam o uso de opioídes intraoperatórios. A vantagem dessa abordagem é que os opioídes pós-operatórios administrados como analgésicos também são drasticamente reduzidos.

A lidocaína intravenosa tem efeito analgésico, anti-hiperalgésico e anti-inflamatório com um retorno precoce da função intestinal e diminuição do período de internação hospitalar, e a dose da lidocaína de 1-1,5 mg/kg em bomba de infusão contínua de forma lenta é a recomendada atualmente^{19,20,28-37}.

O magnésio é um antagonista fisiológico natural do cálcio, regulando sua entrada para o espaço intracelular por meio de efeito competitivo no canal de cálcio tipo-L. Esse íon promove relaxamento muscular por redução da liberação da acetilcolina na junção neuromuscular, diminui a sensibilidade da placa motora à acetilcolina, bem

como a amplitude do potencial de placa terminal. O magnésio é um antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que lhe confere propriedades anticonvulsivantes, sedativas e analgésicas como na dose de 40 mg/kg, de forma intravenosa, na primeira hora antes da incisão cirúrgica³⁸.

Desde a descoberta da propriedade da cetamina em reduzir a sensibilização central por intermédio de seu efeito antagonista dos receptores NMDA, muitos trabalhos experimentais e clínicos com essa medicação para o alívio da dor pós-operatória têm sido realizados. Os estudos utilizaram diferentes vias de administração e a cetamina em baixa dose como agente único ou associado a outros analgésicos. A cetamina na dose de 0,5 mg/kg como bolus único intravenoso complementa a técnica com uso de lidocaína³⁹.

Os gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) são novos fármacos antiepilépticos também com significativa eficácia no tratamento da dor neuropática e dor no pós-operatório. Exercem efeito antinociceptivo pelo canal de cálcio sensível à voltagem, efeito antialodínico central e inibem a transmissão da dor. A gabapentina na dose de 150-300 mg pode ser administrada por via oral como medicação pré-anestésica, continuando no primeiro dia de pós-operatório⁴⁰⁻⁴⁵.

As medicações analgésicas de rotina, como ceterolaco (0,5 mg/kg) ou diclofenaco (150 mg) e dexametasona (10 mg), podem ser administradas antes da cirurgia para reduzir o uso de anti-inflamatórios no pós-operatório^{19,28}.

A infusão contínua de esmolol durante toda cirurgia também pode ser uma alternativa aceitável à infusão de remifentanil para cirurgias laparoscópicas; esse tipo de técnica está associado a um consumo reduzido de opioides no pós-operatório⁴⁶⁻⁴⁸.

A analgesia multimodal continua com o despertar do paciente administrando uma dose de ataque de paracetamol, seguindo com 1 g a cada 6 h desse medicamento por vários dias, se necessário. Além disso, adicionar drogas anti-inflamatórias não esteroidais, como o diclofenaco 75 mg a cada 12 h durante os primeiros dois dias e continuar com gabapentina oral 150-300 mg/dia, quando possível⁴⁴.

É lógico que a anestesia sem opioide pode ser aplicada em vários grupos de pacientes, não apenas em indivíduos obesos ou portadores de apneia obstrutiva do sono. Outras indicações são doença pulmonar obstrutiva crônica, hipersensibilidade a opioides, abuso de narcóticos ou neoplasia ativa²⁸.

As vantagens da anestesia sem opioide incluem evitar hiperalgisia após a cirurgia, estabilidade hemodinâmica e ausência de efeitos negativos dos opioides durante e após a operação²¹. Além disso, a analgesia multimodal diminui o risco de desenvolvimento de dor crônica²⁹.

A nova abordagem anestésica sem opioide deve fornecer hipnose com amnésia e relaxamento muscular no tempo necessário para toda a anestesia, mantendo perfusão tecidual e estabilidade cardiocirculatória como nas anestésias com uso de opioide.

Diante de tudo que foi exposto anteriormente, podemos concluir que é possível realizar uma anestesia sem uso de opioide, mas sempre respeitando a farmacologia de cada um dos medicamentos utilizados para evitar efeitos indesejados como bradicardia severa ou um despertar demorado. Também é importante frisar que substituímos apenas o opioide, mas o hipnótico e o bloqueador neuromuscular continuam presentes durante essa anestesia geral. Os trabalhos publicados sobre esse assunto

orientam o uso de bloqueadores neuromusculares de curta duração para evitar um possível quadro de curarização residual, além de reforçarem que o propofol em infusão contínua é o hipnótico mais bem indicado pensando em uma anestesia venosa total mais segura e com menos náuseas e vômitos pós-operatórios^{20,49}.

Opioide: Mocinho ou Vilão?

Há mais de 20 milhões de usuários de opioides em todo o mundo, e os americanos estão em primeiro lugar nesse ranking como os que mais usam esse tipo de medicamento⁵⁰. As vendas dessas substâncias aumentaram em quase três vezes nas últimas décadas, e o consumo dos analgésicos derivados dos opiáceos para tratamentos em geral aumentou significativamente em 10 anos⁵¹. No Brasil, mais de 1% da população faz uso de opioides, e as mulheres são as que mais usam⁵². Esses medicamentos levam à morte numa frequência muito maior que muitas outras drogas, e a maioria dessas mortes é não intencional⁵¹. O risco de uso e dependência de opioides está limitado a pessoas que desenvolveram dependência no curso de um tratamento médico e aos profissionais da saúde que têm acesso a eles⁵².

Na Síndrome de Dependência dos Opioides e Opiáceos, os sinais e sintomas surgem após um processo de adequação cerebral desencadeado pela exposição continuada a essas substâncias. O grau de dependência é variável e de acordo com alguns aspectos da droga como tipo, dose, tempo de uso, metabolização e excreção da substância⁵³⁻⁵⁵. Na Síndrome de Abstinência, os sinais e sintomas surgem diante da falta da substância no dependente de opioide, por redução ou cessação do uso. O quadro clínico ocorre em razão da hiperatividade autonômica e somática (midríase, aumento de 10 mmHg da pressão sistólica e de 10 bpm da frequência cardíaca, sudorese, calafrios, suspiros, dores no corpo, diarreia, rinorreia e lacrimejamento) e necessita de manejo médico intensificado⁵⁶. A medicação mais usada há décadas no tratamento desse quadro de dependência é a metadona, que é um fármaco eficaz, seguro e efetivo⁵⁷⁻⁵⁹.

Diante disso podemos concluir que a moderação no uso de opioide é a melhor forma de tirá-lo do cargo de vilão e demonstrarmos o seu benefício no tratamento álgico das mais diversas enfermidades.

Referências

1. Gottschalk A, Sharma S, Ford J et al. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*, 2010; 110:1636-43.
2. Bovill JG. Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth Analg*, 2010; 110:1524-6.
3. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The μ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology*, 2012; 116:940-5.
4. Lennon FE, Mirzapoiazova T, Mambetsariev B et al. Over-expression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology*, 2012; 116:857-67.
5. Gaszynski T, Jakubiak J, Machala W. Występowanie resztkowego zwiotczenia u pacjentów z otyłością, znacznego stopnia i jego wpływ na przebieg okresu pooperacyjnego – ocena obecnie stosowanej praktyki [Abstract]. *Anestezjolog Ratownictwo*, 2012; 6:33-40.
6. Funk RD, Hilliard P, Ramachandran SK. Perioperative opioid usage: Avoiding adverse effects. *Plast Reconstr Surg*, 2014; 134(4 Suppl 2):32s-9s.
7. Duarte LTD, Fernandes MCBC, Costa VV et al. Incidência de depressão respiratória no pós-operatório em pacientes submetidos à analgesia venosa ou peridural com opioides. *Rev Bras Anestesiologia*, 2009; 59:409-20.
8. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*, 2012; 17:32-42.

9. Wall H, Smith C, Hubbard R. Body mass index and obstructive sleep apnoea in the UK: a cross-sectional study of the over-50s. *Prim Care Respir J*, 2012; 21:371-6.
10. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR. Anesthesia, sleep, and upper airway collapsibility. *Anesthesiol Clin*, 2010; 28:443-55.
11. Mulier J. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: Mechanisms and alternative anesthesia strategies. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016; 29:129-33.
12. Conolly C, Buggy DJ. Opioids and tumour metastasis: does the choice of the anesthetic-analgesic technique influence outcome after cancer surgery? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016; 29:468-74.
13. Persyn J, Van Lancker P, Mulier J. Comparison of opioid free anaesthesia with opioid anesthesia on postoperative shivering in morbidly obese patients scheduled for bariatric surgery. *Eur J Anesthesiol*, 2016; 33(e-S54):58.11.
14. Fam BN, El-Sayed GGE, Reyad RM et al. Efficacy and safety of pulsed radiofrequency and steroid injection for intercostobrachial neuralgia in postmastectomy pain syndrome: a clinical trial. *Saudi J Anaesth*, 2018; 12:227-34.
15. Hofer RE, Sprung J, Sarr MG et al. Anesthesia for a patient with morbid obesity using dexmedetomidine without narcotics. *Can J Anaesth*, 2005; 52:176-80.
16. Naranjo-González M. Anestesia libre de opioides en cirugía ambulatoria. *Rev Mex Anestesiología*, 2015; 38(Suppl 1):S156-S158.
17. Bakhamees HS, El-Halafawy YM, El-Kerdawy HM et al. Effects of dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic gastric bypass. *Middle East J Anesthesiol*, 2007; 19:537-51.
18. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*, 2008; 106:1741-8.
19. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth*, 2006; 18: 24-8.
20. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J et al. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*, 2014; 112: 906-11.
21. Arain SR, Ruehlow RM, Uhrich TD et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg*, 2004; 98:153-8.
22. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*, 2006; 53:646-52.
23. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: the effect on recovery outcome variables. *Anesth Analg*, 2008; 106:1741-8.
24. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T et al. The effect of pre-anesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22:386-91.
25. Ohtani N, Yasui Y, Watanabe D et al. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: a randomized control trial. *J Anesth*, 2011; 25:872-8.
26. Blaudsun G, Lysakowski C, Elia N et al. Effect of perioperative systemic alpha-2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 2012; 116:1312-22.
27. Cortinez LI, Hsu YW, Sum-Ping ST et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics. Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2004; 101:1077-83.
28. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U et al. Anestesia venosa total livre de opioides, com infusões de propofol, dexmedetomidina e lidocaína para colecistectomia laparoscópica: estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. *Rev Bras Anesthesiol*, 2015; 65:191-9.
29. Misiolek H, Cettler M, Wordliczek J et al. The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2014; 46:221-44.
30. Mulier JP. Opioid free anesthesia (ofa) to optimize enhanced recovery after laparoscopic bariatric surgery (ERAS). Disponível em: <http://publicationslist.org/data/jan.mulier/ref-409/Opioid%20free%20IFSO%202013%20Istanbul.pdf>
31. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman Jr RP et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*, 1998; 86:235-9.
32. Koppert W, Weigand M, Neumann F et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2004; 98:1050-5.
33. Wu CT, Borel CO, Lee MS et al. The interaction effect of perioperative cotreatment with dextromethorphan and intravenous lidocaine on pain relief and recovery of bowel function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 2005; 100:448-53.

34. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*, 2007; 106:11-8.
35. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*, 2008; 55:754-60.
36. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA et al. Lidocaine vs magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010; 54:549-56.
37. Vigneault L, Turgeon AF, Coté D et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 2011; 58:22-37.
38. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg*, 2007; 104:1532-9.
39. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, 1999; 82:111-25.
40. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; (3):CD007076.
41. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; (3):CD007938.
42. Dauri M, Faria S, Gatti A et al. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr DrugTargets*, 2009; 10:716-33.
43. Eipe N, Penning J, Yazdi F et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain – a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2015; 156:1284-300.
44. Straube S, Derry S, Moore RA et al. Single dose oral gabapentin for established acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; (5):CD008183.
45. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC et al. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*, 2013; 119:1215-21.
46. Coloma M, Chiu JW, White PF et al. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anaesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg*, 2001; 92:352-7.
47. Collard V, Mistraletti G, Taqi A et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 2007; 105:1255-62.
48. Lopez-Alvarez S, Mayo-Moldes M, Zaballos M et al. Esmolol versus ketamine-remifentanyl combination for early postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth*, 2012; 59:442-8.
49. Mulier J. Opioid free general anesthesia: a paradigm shift? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2017; 64:427-30.
50. Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*, 2012; 15(3 Suppl):ES9-38.
51. Manchikanti L, Fellows B, Ailani H et al. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician*, 2010; 13:401-35.
52. Carlini EA, Galduroz JCE, Noto AR et al. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país: 2005. São Paulo: CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo, Páginas & Letras, 2007. p. 1-472.
53. Kreek MJ. Neurobiology of opiates and opioids. In: Galanter M, Kleber HD (Ed.). *Textbook of substance abuse treatment*. 4th ed. Arlington: American Psychiatric, 2008. p. 247-325.
54. Baltieri DA, Strain EC, Dias JC et al. Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr*, 2004; 26:259-69.
55. Cordeiro DC. Tratamento farmacológico da intoxicação aguda por opioides. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R (Ed.). *Tratamento farmacológico para dependência química: da evidência científica à prática clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 215-22.
56. Benyamin R, Trescot AM, Datta S et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, 2008; 11(2 Suppl):S105-20.
57. Wesson DR, Smith DE. Buprenorphine in the treatment of opiate dependence. *J Psychoactive Drugs*, 2010; 42:161-75.
58. O'Connor PG. Advances in treatment of opioid dependence: continued progress and ongoing challenges. *JAMA*, 2010; 304:1612-4.
59. Johansson BA, Berglund M, Lindgren A. Efficacy of maintenance treatment with methadone for opioid dependence: a meta-analytic study. *Nord J Psychiatry*, 2007; 61:288-95.





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
07

**A relação entre câncer e anestesia
com base em evidências**

*Liana Maria Tôrres de Araújo Azi
Luís Vicente Garcia*

A relação entre câncer e anestesia com base em evidências

Generalidades

O câncer compreende uma classe heterogênea de doenças que envolvem crescimento celular desordenado e anormal em determinado local do corpo, com potencial para invadir e espalhar-se para outros sítios. Cerca de 14,1 milhões de novos casos e 8,2 milhões de mortes ocorreram em 2012, segundo dados disponibilizados pela Organização Mundial de Saúde (**Figura 1**). Ele é responsável por, aproximadamente, 13% de todas as mortes que ocorrem no mundo. Espera-se que sua incidência aumente 70% nas próximas duas décadas¹. Nesse cenário, o anestesiológico assume papel relevante, não apenas no período perioperatório, mas também no tratamento da dor crônica, frequente na maioria dos casos.

A possibilidade de que determinada técnica ou fármaco utilizado durante a anestesia nos pacientes oncológicos possa ser implicado na progressão ou recorrência do câncer é sempre cercada por vários mitos, hipóteses e controvérsias. Pode certo fármaco imunossuprimir o paciente a tal ponto de permitir a recorrência de um câncer? Pode determinada técnica anestésica ser tão benéfica a ponto de prolongar a sobrevivência? Essas duas perguntas têm norteado as pesquisas nos últimos anos. A conclusão definitiva ainda não existe, por causa das variações de tipos e complexidade dos cânceres. Além disso, é muito difícil excluir os demais fatores envolvidos.

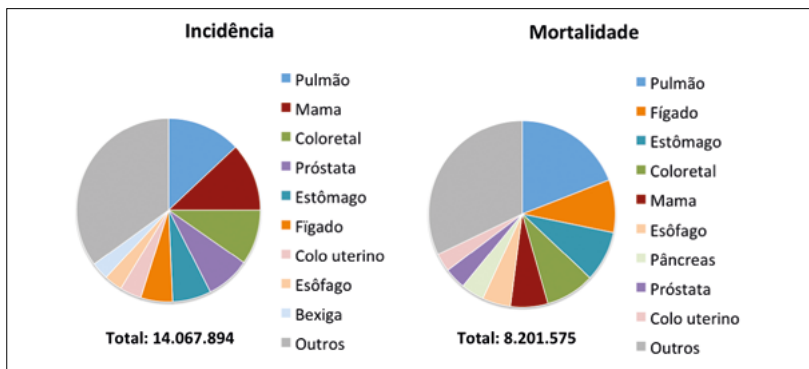


Figura 1 - Incidência e mortalidade mundial por câncer

O objetivo desta revisão é enumerar os fatores implicados na progressão ou metástase do câncer e tecer considerações acerca dos medicamentos e das técnicas anestésicas que possam influenciar a sobrevivência ou a recorrência tumoral, racionalizando à luz das últimas evidências científicas.

A Defesa contra o Câncer e a Microbiologia da Metástase

A resposta imunológica adequada tem papel fundamental no controle das células cancerosas. Ela envolve linfócitos T citotóxicos, células *natural killer* (NK), células NK-T, células dendríticas e macrófagos. As células NK são particularmente importantes na defesa contra células tumorais, constituindo-se na principal arma contra o câncer².

As interleucinas (IL) IL-2, IL-4, IL-10 e o interferon (INF) γ , bem como as citocinas T *helper* 1 (Th1), aumentam o potencial citotóxico de células T e NK. As células T citotó-

xicas, mononucleares e as dendríticas também têm papel protetor contra metástases. Isso é corroborado pela maior incidência de metástases em pacientes que receberam terapia imunossupressora, como os receptores de transplantes de órgãos ou pacientes com mieloma múltiplo².

A proteína caveolina-1 (CAV-1) é encontrada em todos os tipos celulares, mas está superexpressa em determinados tipos de câncer, como no carcinoma de células renais e no de cólon. De maneira experimental, a diminuição da CAV1 inibiu a migração celular e a invasão, enquanto sua superexpressão promoveu migração celular, invasão e resistência ao tratamento³.

Por outro lado, a interleucina 17 (IL-17), produzida pelas células Th 17, não só estimula a proliferação de células tumorais, a angiogênese, a linfangiogênese e a disseminação tumoral, mas também tem sido implicada na quimiorresistência⁴.

Em relação à metástase tumoral, de acordo com teoria proposta por Stephen Paget, em 1889, ela depende da interação entre as células cancerosas selecionadas (as “sementes”) e os microambientes de órgãos específicos (o “solo”). Essa teoria perdura até os dias atuais e propõe que, inicialmente, há um crescimento celular progressivo cujos nutrientes são fornecidos por difusão (**Figura 2**). Com a extensão da proliferação celular ocorre angiogênese em resposta à liberação vascular de fator de crescimento endotelial (VEGF) e prostaglandina E2 liberados pelas células tumorais. Essas células podem invadir o estroma hospedeiro circundante e adentrar circulações linfáticas e sanguíneas, de onde podem embolizar para locais distantes, aprisionarem-se em redes capilares ou extravasarem para outros parênquimas orgânicos, para proliferarem novamente, repetindo todo o ciclo⁵.

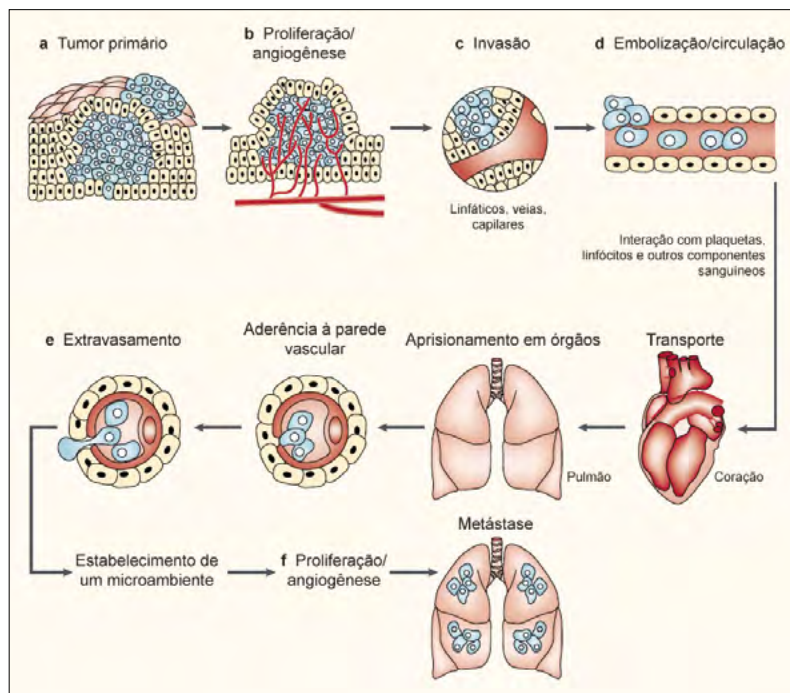


Figura 2 - Principais passos na formação da metástase - a. Transformação celular e crescimento tumoral - b. Vascularização extensa ocorre quando a massa tumoral excede 1-2mm de diâmetro - c. Invasão local do estroma do hospedeiro por algumas células tumorais. Veias finas e canais linfáticos oferecem pouca resistência à penetração de células tumorais, constituindo a principal fonte de disseminação para a circulação - d. Deslocamento e embolização do tumor para a circulação - e. Extravasamento, provavelmente por mecanismos semelhantes à invasão - f. Proliferação dentro do parênquima remoto completa o processo metastático.

Para continuar crescendo, essas micrometástases precisam desenvolver uma rede vascular e driblar os mecanismos de defesas do hospedeiro. As células podem ainda invadir vasos, adentrar a circulação e produzir metástases adicionais. (Traduzido e adaptado de Fidler IJ⁵, após permissão do autor)

Alguns fatores são constantemente implicados como possíveis influenciadores nesse processo de disseminação tumoral (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Fatores perioperatórios que podem afetar a disseminação tumoral

Relacionados à cirurgia	Relacionados à anestesia	Outros
Aumento da proliferação e diminuição da apoptose de células tumorais durante cirurgia	Técnica anestésica (geral versus regional)	Transfusão de sangue perioperatória
Liberação de células tumorais na circulação durante a dissecação do tumor	Uso de drogas opioides	Hipotermia grave
Motilidade acelerada e invasão por células tumorais, bem como aumento da sua adesão induzida por cirurgia	Presença de dor e estímulos nociceptivos	Estresse psicológico
Angiogênese induzida pelo fator de crescimento endotelial vascular		
Inibição da imunidade mediada por células secundária ao estresse cirúrgico		
Realização de laparotomia versus laparoscopia		

O Impacto da Cirurgia

Embora a cirurgia seja considerada um dos pilares no tratamento do tumor primário, ela possui, paradoxalmente, efeitos deletérios no processo de progressão tumoral. A manipulação operatória, com possível liberação de células tumorais, associada a subsequentes respostas neuroendócrinas e inflamatórias derivadas do estresse cirúrgico, atenua a imunidade mediada por células, fazendo do período pós-operatório o mais vulnerável a metástases tumorais⁶.

Ao menos três fatores perioperatórios estão envolvidos no desequilíbrio que pode resultar na evolução da doença. O primeiro é a cirurgia em si, que libera as células tumorais na circulação, deprime a imunidade mediada por células – incluindo as funções de células T citotóxicas e das células NK –, reduz as concentrações circulantes de fatores antiangiogênicos relacionados com o tumor – por exemplo, angiostatina e endostatina –, aumenta as concentrações de fatores proangiogênicos – como o VEGF – e libera fatores que promovem o crescimento local e distante do tecido maligno. O segundo fator é o efeito da anestesia geral, que prejudica numerosas funções imunes, incluindo de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, célu-

las T e NK⁷. O terceiro é a administração de opioides no perioperatório, implicados, no homem, na inibição da função imunológica celular e humoral⁸. Assim, durante o período perioperatório, a progressão do câncer está claramente relacionada com um estado de angiogênese aumentada, inflamação exagerada e intensa supressão da imunidade.

As Principais Drogas Anestésicas e o Câncer

Uma das primeiras associações entre câncer e drogas anestésicas data da década de 1980, por meio dos experimentos de Shapiro e col.⁹, que indicaram claramente que as drogas utilizadas para anestesia durante a excisão cirúrgica de tipos específicos de tumores de ratos poderiam causar aumento significativo da progressão e disseminação metastática. No entanto, na época, não se sabia se o mesmo fenômeno sofreria repetição nas células de outros mamíferos ou com outros anestésicos.

Em modelos animais, fármacos como cetamina, tiopental e halotano demonstraram diminuição da atividade de células NK e aumento da recorrência tumoral e de metástases. Apesar de apresentar propriedades anti-inflamatórias em diferentes modelos experimentais e de ser uma droga útil no tratamento da dor refratária do câncer, a cetamina produz maior supressão da atividade NK, sugerindo relação entre a estimulação beta-adrenérgica e supressão dessas células. De forma experimental, o risco de metástase tumoral aumentou em mais de 2,5 vezes com a cetamina¹⁰.

Os estudos com benzodiazepínicos apresentaram resultados inconclusivos. Já o propofol parece favorecer a resposta imune, pois preserva a função das células NK, estimula a atividade citolítica de linfócitos citotóxicos¹¹, induz apoptose e reduz a proliferação, adesão celular, migração e angiogênese em diferentes linhagens celulares cancerígenas¹², inclusive por meio da inibição de receptores NMDA¹³.

Em relação aos anestésicos voláteis, a magnitude do efeito em células cancerígenas depende de fatores como tempo de exposição, tipo de agente halogenado e modelo inflamatório estudado. Por exemplo, o sevoflurano e o desflurano diminuem a resposta inflamatória local associada a cirurgia e ventilação pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia torácica (**Figura 3**)¹⁴. Eles também podem estar envolvidos na modulação da angiogênese, efeito que parece estar ligado à ação direta em células cancerosas. O isoflurano causa suprarregulação do fator induzido por hipóxia (FIH) nas células de câncer renal¹⁵ e pode alterar a sinalização da via apoptótica, pois a exposição de células cancerosas do cólon ao isoflurano causa resistência contra a apoptose, por meio de um mecanismo dependente de Cav-1. O isoflurano aumenta a proliferação e invasão nas linhas celulares de células de carcinoma escamoso da cabeça e no pescoço¹⁶. Essa suprarregulação do FIH nas células tumorais pode contribuir para a recorrência tumoral por estimular comportamentos citoprotetores e pró-tumorigênicos nas células residuais¹⁷. Huitink e col.¹⁸ evidenciaram que a volatilidade pode modular a expressão de genes de células tumorais no câncer de mama e no de cérebro de uma forma tempo-dependente. Esses autores sugerem, então, que o tempo para a retirada do tumor pode influenciar os níveis de expressão de seus genes. De forma experimental, halotano e N₂O vêm sendo implicados, já há mais de 30 anos, como estimuladores de metástase^{9,19}.

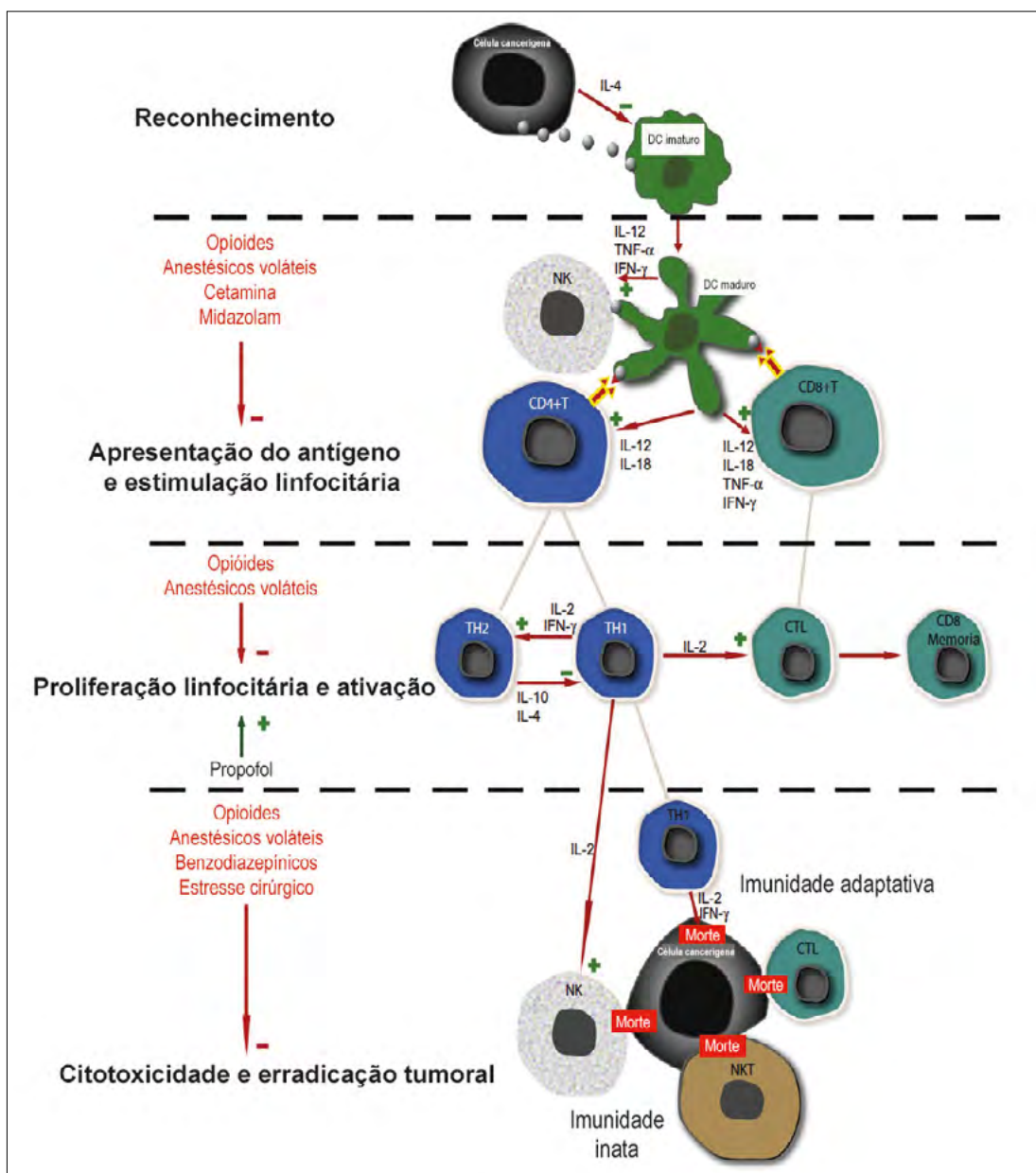


Figura 3 – Etapas envolvidas na vigilância imunológica contra o câncer e em quais fases os anestésicos podem potencialmente exercer seus efeitos. DCs: células dendríticas; CTL: linfócitos citotóxicos; NK: células *natural killer*; TH: células T helpers; IFN: interferon; IL: interleucina. (Traduzido e adaptado de Cata PJ⁵⁶, após permissão do autor)

Por outro lado, alguns resultados positivos também já foram encontrados em estudos que avaliaram o efeito dos anestésicos voláteis. O sevoflurano e o desflurano, *in vitro*, inibiram a migração de células do carcinoma do cólon de ratos em toda a matriz extracelular simulada, por meio da diminuição da liberação da metaloproteínase-9²⁰. Já o halotano, o isoflurano e o sevoflurano apresentaram efeitos citotóxicos, embora não uniforme, em todas as linhas celulares, nas células tumorais humanas tratadas²¹. Apesar de, no homem, dados clínicos serem quase inexistentes, uma coorte recente

avaliou o efeito dos anestésicos voláteis em pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico de câncer de ovário e encontrou maior sobrevida nas pacientes nas quais foi utilizado o desflurano, em comparação com o sevoflurano²².

Os principais efeitos das diversas medicações (anestésicas ou adjuvantes) que são utilizadas no período perioperatório encontram-se resumidos nas **Tabelas 2** (estudos em humanos) e **3** (estudos experimentais). Especial relevância deve ser dada à utilização de opioides no intraoperatório.

Tabela 2 – Principais efeitos dos agentes administrados no perioperatório em encontrados em estudos realizados em humanos

	Drogas	Potenciais efeitos
Efeitos negativos	Isoflurano	Causam aumento dos níveis de TNF alfa, IL-6 e IL-10 quando comparado a anestesia venosa
	Óxido nitroso	Interfere na síntese de DNA e purinas Inibe função dos neutrófilos Promove metástase tumoral
	Tiopental	Inibe a atividade das células NK e promove metástase tumoral
	Cetamina	Inibe a atividade das células NK e promove metástase tumoral
	Opioides	Supressão tanto da imunidade humoral quanto da imunidade mediada por células Promoção da migração e proliferação celular, além da expressão genética em células humanas <i>in vitro</i> Promove angiogênese
Inconclusivo	Tramadol (?)	
	Benzodiazepínicos (?)	
Sem efeitos	Relaxantes musculares	
Efeitos positivos	Propofol	Causa níveis menores de TNF - alfa, IL-6 e IL-10 quando comparado a isoflurano Previne disseminação tumoral
	AINE's	Efeito angiogênico e inibição da disseminação tumoral
	Anestésicos locais	Diminuição por ação direta na diferenciação celular
	Naltrexona, naloxona	Inibe angiogênese Atenua resposta tumoral e reduz metástases

Tabela 3 – Principais efeitos dos agentes administrados no perioperatório em estudos experimentais

	Drogas	Potenciais efeitos
Efeitos negativos	Anestésicos voláteis	Suprimem a atividade leucocitária Induz a apoptose em células NK e linfócitos T <i>in vitro</i> Promove metástase tumoral
	Óxido nitroso	Interfere na síntese de DNA e purinas Inibe função dos neutrófilos Promove metástase tumoral
	Tiopental	Inibe a atividade das células NK e promove metástase tumoral
	Cetamina	Inibe a atividade das células NK e promove metástase tumoral
	Opioides	Supressão tanto da imunidade humoral quando da imunidade mediada por células Promoção da migração e proliferação celular, além da expressão genética em células humanas <i>in vitro</i> Promove angiogênese
Inconclusivo	Tramadol (?)	
	Benzodiazepínicos (?)	
Sem efeitos	Relaxantes musculares	
Efeitos positivos	Propofol	Diminuição da migração, proliferação celular e metástases <i>in vitro</i> Promove apoptose de células cancerígenas de mama Possivelmente inibe a COX Inibe MMP (matriz metaloproteinase) Previne disseminação tumoral
	AINE's	Efeito angiogênico e inibição da disseminação tumoral
	Anestésicos locais	Diminuição por ação direta na diferenciação celular
	Naltrexona, naloxona	Inibe angiogênese Atenua resposta tumoral e reduz metástases

Os opioides são os analgésicos mais utilizados no período perioperatório. Em cuidados paliativos, eles têm sido a pedra angular no manejo da dor, especialmente nos pacientes oncológicos. No sistema imunológico, os opioides são predominantemente imunossuppressores, mas é válido ressaltar que muitos estudos apresentam resultados divergentes

ou não conclusivos. Esse conflito resulta da heterogeneidade dos modelos animais, da variedade de doses e vias de administração e dos tipos de tumor estudados²³.

Estudos experimentais e ensaios clínicos têm atribuído aos opioides um papel importante na promoção do alastramento do câncer e na redução da sobrevida dos pacientes. O receptor para opioide (MOR) é expresso em células malignas e não malignas. Por meio da análise imuno-histoquímica em tecido pulmonar sadio e em tecido pulmonar com câncer, demonstrou-se uma superexpressão desses receptores quando agonistas de morfina e encefalinas foram administrados²⁴. Zylla e col.²⁵ estudaram a regulação do crescimento tumoral e o aparecimento de metástases em pacientes com câncer avançado de próstata pelas ações do receptor opioide- μ e encontraram associação entre menor tempo de sobrevivência, maior expressão do MOR e necessidade de opioides.

Existem vários mecanismos propostos pelos quais os opioides promoveriam desfecho desfavorável nos pacientes com câncer. Os mais conhecidos são o prejuízo da imunidade mediada por células, especialmente células NK, e o aumento da angiogênese, os mesmos mecanismos gerados pelo estresse neuroendócrino. O fentanil é implicado no aumento da citotoxicidade de células NK²⁶, especialmente quando altas doses são utilizadas. Doses na faixa de 50 mcg.kg⁻¹ causam supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e da resposta ao estresse, com diminuição resultante nas concentrações de cortisol²⁷.

A superexpressão de receptores opioides- μ também foi demonstrada no câncer de mama e no tumor de pequenas células pulmonares após administração de agonistas opioides, acarretando crescimento e migração de células tumorais. Especialmente nos tumores pulmonares, é proposto que a ativação dos receptores opioides por agonistas promova uma cascata complexa de eventos que geram recrutamento de proteínas e ativação enzimática, responsáveis pela sinalização necessária para que haja proliferação, migração e transformação epitelial-mesenquimatosa, um passo intermediário para que as células cancerosas se tornem invasivas²⁸. O uso de antagonistas tem efeito oposto²⁹.

Em modelos experimentais, a morfina mostrou-se proangiogênica, por meio da suprarregulação de mecanismos da ciclo-oxigenase e de ativação de receptores de VEGF³⁰, promovendo o crescimento de tumores mamários em roedores. Ela estimula a proliferação celular endotelial microvascular e promove a angiogênese *in vivo* e *in vitro*, por meio de mecanismo de fosforilação de proteinocinases relacionadas com receptores de proteína G e liberação de óxido nítrico. Outros efeitos implicados à morfina incluem a inibição da apoptose e promoção da progressão do ciclo celular de células malignas, por melhora das vias de sinalização³¹. No homem, estudo retrospectivo demonstrou clara ligação entre o consumo de morfina em altas doses e maior progressão do câncer com menor sobrevida em relação ao uso de doses menores³¹. A proliferação e a sobrevivência de células cancerosas são estimuladas pelos efeitos da morfina, por meio da ativação da proteína quinase ativada por mitogênese e das vias de sinalização nas células tumorais^{30,32}.

Por outro lado, há modelos experimentais que demonstram a morfina como protetora, promovendo apoptose de células tumorais e redução da dor³³.

O remifentanil parece não prejudicar a função das células NK, ao menos em voluntários saudáveis³⁴.

A analgesia não opioide ajudaria a preservar a função celular NK em animais de experimentação e no homem e a reduzir a disseminação metastática do câncer em roedores³². De maneira geral, os estudos sugerem maior mortalidade com o uso de opioides, especialmente quando administrados por via sistêmica^{29,30}.

Anestesia Opioid Free

Houve um tempo em que os opioides eram considerados extremamente benéficos e altas doses eram utilizadas, na chamada anestesia *stress free*³⁵.

Com o reconhecimento de seus variados efeitos negativos, diversas tentativas foram feitas no sentido de minimizar seu uso ou extingui-lo. Há mais de 20 anos, reconhece-se a interferência da administração de opioides no sistema imunológico durante o período perioperatório⁷, mas o termo analgesia *opioid free* foi utilizado pela primeira vez em outro contexto, num estudo que avaliou se a metoclopramida, na dose de 0,5 mg.kg⁻¹, promoveria algum efeito analgésico³⁶.

Desde então, diversos fármacos já foram testados na tentativa de substituir seu uso (anestesia *opioid free* ou isenta de opioides). Os mais frequentemente utilizados foram a lidocaína³⁷, cetamina³⁸, clonidina³⁹, dexmedetomidina³⁹ e o sulfato de magnésio⁴⁰, isoladamente ou de maneira combinada⁴¹. Nenhuma das combinações mostrou-se superior no tocante à progressão, à reincidência do câncer ou ao aparecimento de metástases, não se podendo, até o momento, recomendar qual tipo de anestesia isenta de opioides promoveria melhor desfecho nos pacientes oncológicos.

Técnicas Anestésicas e o Câncer

As evidências acumuladas ao longo dos anos enfatizam a superioridade da anestesia regional em comparação com a anestesia geral na atenuação da metástase tumoral, favorecendo os resultados a longo prazo. O propósito da anestesia regional seria reduzir o estresse cirúrgico e o consumo de medicamentos (anestésicos voláteis e opioides) estimulantes da imunossupressão e da angiogênese, diminuindo, em última análise, as chances de recorrência⁴².

Exadaktylos e col.⁴³, em 2006, foram os primeiros a sugerir que a anestesia/analgesia regional poderia ter efeito benéfico nas pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico para câncer de mama. Encontraram maior sobrevida livre de metástases nas pacientes submetidas a bloqueio paravertebral. Recentemente, esses achados foram confirmados por Lee e col.⁴⁴, que demonstraram, em pacientes submetidos a toracotomia para ressecção de tumores pulmonares primários, que o bloqueio paravertebral promove maior sobrevida quando comparado com a ACP ou peridural torácica, embora não tenha influenciado nas taxas de recorrência tumoral.

Dos agentes anestésicos, a lidocaína e a ropivacaína seriam as mais benéficas, com estudos indicando efeito antimetastático *in vitro*, por meio da inibição direta nos receptores específicos para os fatores de crescimento responsáveis pela diferenciação de células epiteliais em tumores malignos. Além disso, ambas estão associadas à inibição do fator de necrose tumoral α (TNF α), efeito que seria independente de sua conhecida ação pelo bloqueio do canal de sódio⁴⁵. Além dessa ação direta de antiproliferação e antimigração de células cancerígenas, a lidocaína atua também por meio de uma ação anti-inflamatória nas células cancerígenas da língua, por intermédio da inibição da atividade do receptor do fator de crescimento epidermal⁴⁶.

Dados recentes, *in vitro*, demonstraram que o uso de lidocaína e ropivacaína induz modificações profundas nos perfis de expressão gênica de células tumorais no carcinoma hepatocelular, incluindo modulações na expressão de genes relacionados com seu ciclo celular que resultam no efeito citostático e na indução de apoptose⁴⁷.

Em relação à anestesia peridural, um dos primeiros e mais conhecidos estudos nessa área data de 2008, quando pesquisadores de um hospital universitário em Dublin analisaram, retrospectivamente, os prontuários de pouco mais de 200 pacientes submetidos à prostatectomia radical em um período de 10 anos e evidenciaram que, nos pacientes em que foi realizada anestesia peridural, houve menor recorrência bioquímica tumoral⁴⁸. Posteriormente, o estudo de Christopherson e col.⁴⁹ também encontrou maior sobrevida no período de 1,46 ano quando foi acrescentada a anestesia peridural à geral nos pacientes submetidos a colectomia. Ultrapassado esse período, o tipo da anestesia não influenciou metástases ou sobrevivência. Em um grande estudo retrospectivo que analisou 1.642 prontuários de pacientes submetidos à prostatectomia oncológica sob anestesia geral exclusiva ou associada a bloqueios regionais, também foi sugerido efeito benéfico da anestesia regional no prognóstico oncológico (progressão do câncer, recorrência e mortalidade)⁵⁰.

No entanto, de forma prospectiva, no ensaio clínico randomizado de Tsui e col.⁵¹, não foi observada diferença entre os grupos anestesia geral ou geral associada à peridural nos pacientes submetidos à prostatectomia radical no tocante à sobrevida livre de doença durante o acompanhamento de 4,5 anos. Críticas devem ser feitas ao fato de que ambos os grupos receberam opioides na indução e o grupo teste recebeu fentanil com ropivacaína na peridural, enquanto o grupo controle recebeu morfina 10-20 mg venosa para analgesia intraoperatória.

Dentre as diversas revisões sistemáticas a respeito do tema, três merecem especial consideração. Em 2012, Chen e col.⁵² realizaram metanálise dos estudos que avaliaram o efeito da anestesia/analgesia regional tanto na sobrevida geral quanto na sobrevida sem recorrência tumoral. Encontraram 14 estudos que continham 18 subestudos. Para a sobrevida geral, foi demonstrado benefício da anestesia peridural quando comparada com a anestesia geral isolada, especialmente na cirurgia de câncer colorretal. Em relação à sobrevida sem recorrência do tumor, não houve associação estatisticamente significativa. Os resultados sugeriram que, embora a anestesia peridural possa estar associada à melhor sobrevida, ela não contribui para o controle do câncer.

Em 2014, a Cochrane avaliou todos os estudos que envolviam adultos submetidos à ressecção de tumores primários de próstata e cólon e tumores abdominais maiores, com o objetivo de verificar se alguma técnica anestésica poderia influenciar no prognóstico a longo prazo. Foi concluído, com base no período de observação dos estudos (9 a 17 anos), que nenhuma das técnicas anestésicas avaliadas (geral, regional ou associação geral-regional) mostrou-se superior no tocante à sobrevida ou ao tempo para progressão tumoral. No entanto, a fraca qualidade de evidência e o grande número de imprecisões dos estudos foram fatores limitantes⁵³. Posteriormente, Sun e col.⁵⁴ constataram que a anestesia regional perioperatória esteve associada à melhora na sobrevida, mas não à recorrência do câncer.

Assim, embora estudos científicos básicos sugiram esse benefício potencial da anestesia regional, encontrou-se pouca evidência clínica para apoiar a teoria de que a

anestesia/analgesia regional melhora a sobrevida após cirurgias oncológicas⁵⁵⁻⁵⁷. Entretanto, como os ensaios clínicos concluem que ou a anestesia regional é benéfica ou que não muda o prognóstico, não sendo encontrado nenhum estudo que impute consequência maléfica dos bloqueios nos pacientes oncológicos, é prudente recomendar que, sempre que possível, se utilizem bloqueios regionais, visando, inclusive, à melhor qualidade de analgesia e satisfação do paciente.

Outros Fatores de Relevância Durante a Anestesia

Uso dos anti-inflamatórios não esteroidais

Entre os muitos mediadores pró-inflamatórios, as prostaglandinas (PG), especialmente PGE₂, induzem a proliferação de células epiteliais, inibição da apoptose e estimulação da angiogênese⁵⁸. A PGE₂ também tem efeitos diretos sobre o sistema imunológico, por inibir a citotoxicidade de células NK e suprimir o sistema imunológico adaptativo pela indução da apoptose das células T CD4⁺ e a inibição da maturação das células dendríticas, resultando na ativação produtiva de células T CD8⁺ ingênuas⁵⁹. Com base nessa premissa, o uso de inibidores de COX durante o período perioperatório poderia, hipoteticamente, melhorar a sobrevida do paciente pela diminuição da inflamação e da supressão imune. Forgetet e col.⁶⁰ demonstraram, em estudo de coorte, que o uso de cetoalaco ou diclofenaco em cirurgias para tumores de pulmão, rim e mama associa-se a maior sobrevida e menor risco de metástases.

Glicocorticoides

Quando administrados em dose única pré-operatória, os glicocorticoides atenuam a resposta inflamatória pós-cirúrgica. No entanto, por sua ação imunomoduladora, eles poderiam piorar a imunossupressão perioperatória e promover a proliferação tumoral e metástases⁶¹. Singh e col.⁶² avaliaram, aleatória e prospectivamente, pacientes que receberam 8 mg.kg⁻¹ de dexametasona ou placebo 90 minutos antes de colectomia oncológica. Apesar de não encontrarem diferenças nas taxas de complicações ou na sobrevida geral, os pacientes que receberam dexametasona apresentaram taxas de recorrência mais altas. Por causa do tamanho da amostra, esses achados devem ser interpretados com cuidado.

Fração inspirada de oxigênio (FiO₂)

Estudos recentes têm indicado aumento na morbimortalidade quando altas concentrações de oxigênio são administradas, em razão da formação de espécies reativas de oxigênio (radical superóxido e peróxido de hidrogênio, entre outros), que causam danos aos componentes celulares, incluindo o DNA. Em 1.377 pacientes submetidos à laparotomia eletiva ou de urgência, o estudo PROXI⁶³ observou significativo aumento da mortalidade em 30 dias quando a FiO₂ de 80% foi administrada durante o período de intubação em relação à administração de FiO₂ de 30%. As taxas de sobrevida livre de câncer foram maiores quando menores concentrações de oxigênio foram administradas. O seguimento após quatro anos confirmou esses achados. Assim, os autores recomendam fornecer a menor FiO₂ suficiente para a manutenção de adequada saturação de hemoglobina.

Hipotermia

A hipotermia causa aumento da infecção de feridas operatórias e depressão significativa da função imunológica. Consequentemente, pode estar associada com maior risco de recorrência tumoral, o que foi demonstrado por meio da redução da atividade de células NK e maior progressão tumoral com hipotermia entre 30-32°C em ratos⁶⁴. Infelizmente, os estudos não foram confirmados no homem e não há nenhum ensaio prospectivo randomizado que analise a incidência real de recorrência tumoral nos pacientes que apresentaram hipotermia intraoperatória.

Conclusão

Os dados disponíveis sobre o papel dos opioides no câncer são conflitantes, possivelmente por causa do uso de diferentes tipos, doses e modelos experimentais. Grande parte dos estudos sugere que seu uso deve ser diminuído ou evitado, em razão de seu papel imunossupressor. A anestesia regional previne ou atenua a resposta ao estresse cirúrgico e, adicionalmente, contribui para o alívio da dor, com consequente menor uso de opioides e agentes anestésicos. Assim, seu uso deve ser estimulado.

O conceito de que a técnica anestésica possa afetar o desfecho em pacientes oncológicos é factível e suportado por estudos *in vitro* e experimentais. No entanto, as evidências atuais, oriundas de estudos no homem, ainda são insuficientes para legitimar qualquer conclusão definitiva acerca do tema ou validar mudanças na prática clínica. Isso deriva da dificuldade de se demonstrar, de forma assertiva, que uma única intervenção por parte do anestesiológico seja capaz de modificar o prognóstico do paciente dentro da complexidade de variáveis envolvidas no contexto do câncer.

Referências

1. International Agency for Research on Cancer. Population Fact Sheets: World. Cancer Today: Lyon, France. World Health Organization, 2012. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=900>. Acesso em: 20 ago. 2017.
2. Melamed R, Rosenne E, Shakhbar K et al. Marginating pulmonary NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of beta-adrenergic and prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav Immun*, 2005; 19:114-26.
3. Ruan H, Li X, Yang H, Song Z et al. Enhanced expression of caveolin-1 possesses diagnostic and prognostic value and promotes cell migration, invasion and sunitinib resistance in the clear cell renal cell carcinoma. *Exp Cell Res*, 2017; 358:269-78.
4. Yang B, Kang H, Fung A et al. The role of interleukin 17 in tumor proliferation, angiogenesis and metastasis. *Mediators Inflamm*, 2014; 623-759.
5. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*, 2003; 3:453-8.
6. Bajwa SJS, Anand S, Kaur G. Anesthesia and cancer recurrences: the current knowledge and evidence. *J Cancer Res Ther*, 2015; 11:528-34.
7. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology*, 1993; 78:700-6.
8. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E et al. Relationship between fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag*, 2008; 4:27-33.
9. Shapiro J, Jersky J, Katzav S et al. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest*, 1981; 68:678-85.
10. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhbar G et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg*, 2003; 97:1331-9.

11. Inada T, Kubo K, Kambara T et al. Propofol inhibits cyclo-oxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Can J Anaesth*, 2009; 56:222-9.
12. Xu YB, Du QH, Zhang MY et al. Propofol suppresses proliferation, invasion and angiogenesis by down-regulating ERK-VEGF/MMP-9 signaling in Eca-109 esophageal squamous cell carcinoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013; 17:2486-94.
13. Chen X, Wu O, You Li et al. Propofol attenuates pancreatic cancer malignant potential via inhibition of NMDA receptor. *Eur J Pharmacol*, 2017; 795:150-9.
14. Schilling T, Kozian A, Senturk M et al. Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients. *Anesthesiology*, 2011; 115:65-74.
15. Benzonana LL, Perry NJ, Watts HR et al. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology*, 2013; 119:593-605.
16. Kawaraguchi Y, Horikawa YT, Murphy AN et al. Volatile anesthetics protect cancer cells against tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis via caveolins. *Anesthesiology*, 2011; 115:499-508.
17. Jun R, Gui-he Z, Xing-xing S et al. Isoflurane enhances malignancy of head and neck squamous cell carcinoma cell lines: a preliminary study in vitro. *Oral Oncol*, 2011; 47:329-33.
18. Huitink JM, Heimerikxs M, Nieuwland M et al. Volatile anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells. *Anesth Analg*, 2010; 111:1411-5.
19. Shapiro J, Jersky J, Katzav S et al. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest*, 1981; 68:678-85.
20. Müller-Edenborn B, Roth-Z'graggen B, Bartnicka K et al. Volatile anesthetics reduce invasion of colorectal cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinase-9. *Anesthesiology*, 2012; 117:293-301.
21. Kvolik S, Glavas-Obrovac L, Bares V et al. Effects of inhalation anesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines. *Life Sci*, 2005; 77:2369-83.
22. Elias KM, Kang S, Liu X et al. Anesthetic selection and disease-free survival following optimal primary cytoreductive surgery for stage III epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015; 22:1341-8.
23. Tazawa K, Koutsogiannaki S, Chamberlain M et al. The effect of different anesthetics on tumor cytotoxicity by natural killer cells. *Toxicol Lett*, 2017; 266:23-31.
24. Mathew B, Lennon FE, Siegler J et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg*, 2011; 112:558-67.
25. Zylla D, Gourley BL, Vang D et al. Opioid requirement, opioid receptor expression, and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer. *Cancer*, 2013; 119:4103-10.
26. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA et al. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg*, 2002; 94:94-9.
27. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 2000; 85:109-17.
28. Lennon FE, Mirzapoziova T, Mambetsariev B et al. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and epithelial mesenchymal transition (EMT) in human lung cancer. *PLOS ONE*, 2014; 9:e91577.
29. Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth*, 2012; 109:i17-28.
30. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The μ -opioid receptor in cancer progression: Is there a direct effect? *Anesthesiology*, 2012; 116:940-5.
31. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*, 2002; 62:4491-8.
32. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*, 1995; 83:500-8.
33. Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 2011; 30:225-38.
34. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T et al. Low-dose remifentanyl infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *Br J Anaesth*, 2003; 91:805-9.
35. Hess R, Hussmann K, Kettler D. Blood levels of fentanyl during multiple injections and intravenous infusions of low and high doses: approaching optimal conditions for "stress-free anaesthesia". *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1981; 3:107S-114S.
36. Lisander B. Evaluation of the analgesic effect of metoclopramide after opioid-free analgesia. *Br J Anaesth*, 1993; 70:631-3.

37. Kranke P, Jokinen J, Pace NL et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(7):CD009642.
38. Bell RF, Dahl JB, Moore RA et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;(1): CD004603.
39. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N et al. Effect of systemic alpha2 agonists on post operative morphine consumption and pain intensity. Review and meta analysis. *Anesthesiology*, 2012; 116:1312-22.
40. Rodríguez-Rubio L, Nava E, Del Pozo JSG et al. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*, 2017; 39:129-38.
41. Bruhn J, Scheffer GJ, van Geffen GJ. Clinical application of perioperative multimodal analgesia. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017; 11:106-11.
42. Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *B J Anaesth*, 2015; 115:i34-i45.
43. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC et al. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*, 2006; 105:660-4.
44. Lee EK, Ahn HJ, Zo J et al. Paravertebral block does not reduce cancer recurrence, but is related to higher overall survival in lung cancer surgery: a retrospective cohort study. *Anesth Analg*, 2017; 125:1322-8.
45. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G et al. Anti-metastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology*, 2012; 117:548-59.
46. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg*, 2006; 102:1103-7.
47. Le Gac G, Angenard G, Clément B et al. Local anesthetics inhibit the growth of human hepatocellular carcinoma cells. *Anesth Analg*, 2017, 125:1600-9.
48. Biki B, Mascha E, Moriarty DC et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology*, 2008; 109:180-7.
49. Christopherson R, James KE, Tableman M et al. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg*, 2008; 107:325-32.
50. Scavonetto F, Yeoh TY, Umbreit EC et al. Association between neuraxial analgesia, cancer progression, and mortality after radical prostatectomy: a large, retrospective matched cohort study. *Br J Anaesth*, 2014; 113:i95-i102.
51. Tsui BC, Rashiq S, Schopflocher D et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth*, 2010; 57:107-12.
52. Chen WK, Miao CH. The effect of anesthetic technique on survival in human cancers: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *PLoS One*, 2013; 8:e56540.
53. Cakmakkaya OS, Kolodzie K, Apfel CC et al. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; (11):CD008877.
54. Sun Y, Li T, Gan TJ. The effects of perioperative regional anesthesia and analgesia on cancer recurrence and survival after oncology surgery: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*, 2015; 40:589-98.
55. Vaghari BA, Ahmed OI, Wu CL. Regional anesthesia-analgesia. Relationship to cancer recurrence and infection. *Anesthesiol Clin*, 2014; 32:841-51.
56. Cata JP, Gottumukkala V, Sessler DI. How regional analgesia might reduce postoperative cancer recurrence. *Eur J Pain*, 2011; 5:345-55.
57. Cata JP, Hernandez M, Lewis VO et al. Can regional anesthesia and analgesia prolong cancer survival after orthopaedic oncologic surgery? *Clin Orthop Relat Res*, 2014; 472:1434-41.
58. Singh B, Cook KR, Vincent L et al. Role of COX-2 in tumorspheres derived from a breast cancer cell line. *J Surg Res*, 2011; 168:e39-49.
59. Martinet L, Jean C, Dietrich G et al. PGE2 inhibits natural killer and gamma delta T cell cytotoxicity triggered by NKR and TCR through a cAMP-mediated PKA type I-dependent signaling. *Biochem Pharmacol*, 2010; 80:838-45.
60. Forget P, Machiels JP, Coulie PG et al. Neutrophil: lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in diferente cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol*, 2013; 20:S650-60.
61. Tasch MD. Corticosteroids and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002; 15:377-81.
62. Singh PP, Lemanu DP, Taylor MHG et al. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 2014; 113:i68-i73.

-
63. Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J et al. Risk of new or recurrent cancer after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 2014; 113:i74-i81.
 64. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Rosenne E et al. Hypothermia in barbiturate-anesthetized rats suppresses natural killer cell activity and compromises resistance to tumor metastasis: a role for adrenergic mechanisms. *Anesthesiology*, 1999; 91:732-40.



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
08

Proteção de órgãos: o estado da arte

*Patrícia Wajnberg Gamermann
Paulo Adilson Herrera*

Introdução

Desde os primórdios da anestesia, se reconhece que o papel do anesthesiologista não se resume à administração de agentes anestésicos durante o evento cirúrgico. Fundamentalmente, além da abolição da dor, o anesthesiologista busca a manutenção da homeostase fisiológica durante todo o período perioperatório, com foco na recuperação do paciente. As alterações fisiológicas decorrentes da cirurgia e da administração da anestesia (anemia, isquemia, hipotensão, hipóxia) representam uma ameaça à recuperação adequada e colocam em risco o funcionamento correto de órgãos, considerados alvo da resposta tecidual inflamatória sistêmica produzida pela cirurgia e/ou pelo próprio agravo, razão da indicação cirúrgica.

Hipóxia e inflamação são interdependentes e responsáveis gerais pela lesão tecidual. Se, por um lado, a resposta inflamatória aumenta a demanda metabólica e o consumo de oxigênio celular, por outro, a maior parte das condições causadas por hipóxia é caracterizada por respostas inflamatórias. Infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal e síndrome do desconforto respiratório são exemplos de complicações relacionadas com a injúria e que estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos.

A proteção de órgãos refere-se ao esforço do profissional responsável pelos cuidados do paciente para prevenir complicações decorrentes do traumatismo cirúrgico. Dizem respeito à prevenção – que se inicia no período pré-operatório, com a estratificação de risco do paciente, e continua em todas as fases da cirurgia, até a total recuperação do doente – a otimização do estado funcional do paciente e o tratamento adequado das possíveis doenças preexistentes.

Nesta revisão, procuraremos discutir a prevenção de algumas das mais frequentes complicações cardíacas, pulmonares e renais. Abordaremos os fatores de risco para essas complicações e as intervenções relacionados com o manejo anestésico, com evidências atuais de prevenção dessas complicações.

Proteção Cardíaca

O tecido miocárdio, assim com outros tecidos, é tremendamente suscetível a lesão por hipóxia/isquemia e/ou inflamação. Estratégias protetivas necessitam ser instituídas no período perioperatório para minimizar as agressões ao tecido cardíaco e a outros órgãos.

Infarto do miocárdio (IAM) pode ser definido como um aumento da troponina plasmática que excede o percentual 99 de uma amostra populacional normal em associação com um dos seguintes sintomas: isquemia, alterações do ECG (alterações no segmento ST, bloqueio de ramo esquerdo não diagnosticado anteriormente ou presença de onda Q), hipocinesia de parede ventricular ou trombo detectado na coronária^{1,2}.

Os infartos do miocárdio ocorrem com a morte dos cardiomiócitos por isquemia prolongada, ou seja, por insuficiência do fluxo coronariano. No período perioperatório, a falta de fluxo coronariano pode resultar em (**Figura 1**):

- infarto do miocárdio do tipo I - por causa da ruptura de placas instáveis com formação de trombo coronário;
- infarto do miocárdio do tipo II - em razão do desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio ao miocárdio.

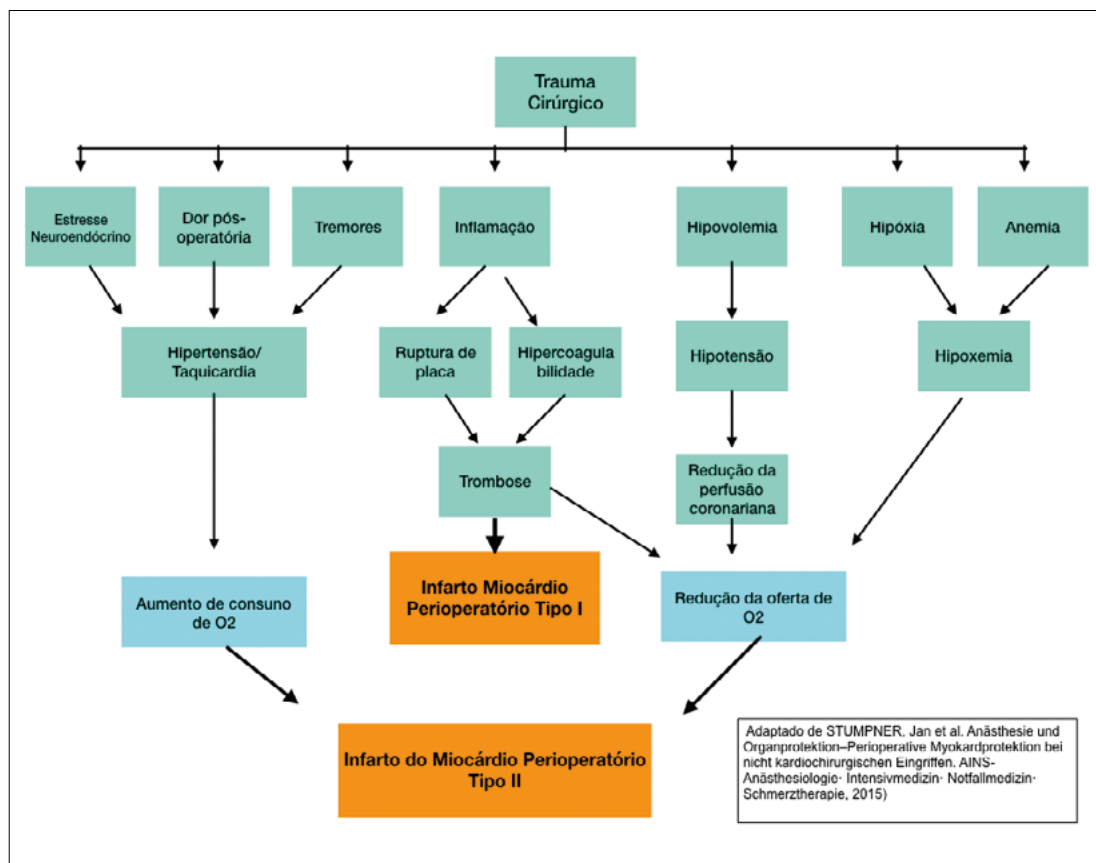


Figura 1 – Infarto do miocárdio perioperatório

Apesar de condições perioperatórias como anemia, hipotensão, hipertensão e hipovolemia serem sugestivas das condições do infarto miocárdio do tipo II, estudos realizados com base na autópsia de pacientes operados encontraram trombo coronário em cerca de 50% dos pacientes que apresentaram um infarto do miocárdio perioperatório¹. É provável que a fisiopatologia do infarto do miocárdio no período perioperatório decorra de uma via comum, na qual a instabilidade hemodinâmica e um estado de hipercoagulabilidade estejam envolvidos. O infarto do miocárdio no período perioperatório está claramente associado ao aumento da mortalidade. Deveraux e col. relataram mortalidade em 30 dias de 11,6% dos pacientes diagnosticados com IAM nesse período^{2,3}.

Um teste comum utilizado como marcador de lesão miocárdica perioperatória é a dosagem de troponina plasmática. Um nível aumentado da isoforma cardíaca no sangue circulante tem sido considerado um biomarcador sensível da lesão dos miócitos. Apesar de não haver diretrizes específicas de recomendação da dosagem de troponina, no período perioperatório, é razoável solicitar a dosagem de troponina plasmática

em todas as situações que combinem pacientes com risco cardíaco moderado ou elevado e instabilidade hemodinâmica.

A avaliação de troponina perioperatória como um marcador de isquemia miocárdica perioperatória

O complexo troponina com a tropomiosina no filamento actina participa da contração muscular cardíaca. Ele consiste em três peptídeos – T, I, e C. Os dois primeiros têm sido utilizados como marcadores da injúria miocárdica. A medida da troponina T, desde que foi aprovada pelo FDA, em 1996, tornou-se o biomarcador preferido pela comunidade cardiológica para o diagnóstico do IAM. A troponina plasmática aumenta quatro a oito horas depois das manifestações de isquemia miocárdica e se mantém elevada por até 10 dias após o evento isquêmico. Aumentos discretos podem ser considerados uma alteração na oferta/demanda de oxigênio para o tecido miocárdico, o que, a princípio, não teria grande significado clínico. O aumento isolado da troponina não caracteriza infarto do miocárdio. Porém, deve-se ressaltar que mesmo os achados de pequenos picos de troponina se correlacionam com o aumento da morbimortalidade no período pós-operatório.

O estudo VISION (The Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation study) encontrou uma associação independente de elevação da troponina superior a 0,03 ng/mL com aumento da mortalidade em 30 dias de pós-operatório. Nesse estudo, pacientes com pico de troponina T (TnT) superior a 0,03 ng/mL tinham aumentado em 4,3 vezes a chance de morrer em 30 dias. Além disso, 1 em cada 10 pacientes com lesão miocárdica diagnóstica pelo aumento da troponina e submetidos a cirurgias não cardíacas não sobreviveu 30 dias após a cirurgia.

Nesse estudo, os autores validaram o valor de TnT igual ou superior a 0,03 ng/mL para definir injúria miocárdica no período perioperatório. As recomendações de dosagem rotineira de troponina no período pós-operatório ainda não estão estabelecidas e não são indicadas para todos os pacientes. Em pacientes de alto risco para IAM há a recomendação IIB nas diretrizes da American Heart Association (AHA) e American College of Chest Physicians. Alguns autores aconselham dosagens diárias, pela manhã, até 72 horas de pós-operatório. Porém, outros argumentam que a elevação da troponina pode ser inespecífica, e medidas implementadas com base nesse diagnóstico podem não alterar os desfechos pós-operatórios².

Estratificação do risco

Reconhecer os pacientes e as cirurgias de maior risco produz *per se* melhora na monitorização e atenção aos cuidados durante a cirurgia e no pós-operatório, que podem interferir no desfecho, por identificar e tratar precocemente as complicações.

O risco cardíaco em cirurgias não cardíacas é fruto da ocorrência de eventos cardíacos mais críticos oriundos da combinação de ameaças clínicas e cirúrgicas, derivadas do porte cirúrgico e das comorbidades apresentadas pelo paciente. Existem várias ferramentas publicadas com essa finalidade. Para se estimar o risco cardíaco, por exemplo, sugerimos a calculadora de risco National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), do American College of Surgeons (www.riskcalculator.facs.org), ou, ainda, o Índice de Risco Cardíaco Revisado (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Índice de risco cardíaco revisado

Índice de Risco Cardíaco Revisado
1. História de doença cardíaca isquêmica
2. História de insuficiência cardíaca congestiva
3. História de doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório)
4. História de diabetes requerendo utilização prévia de insulina
5. Doença renal crônica (creatinina >2mg/dL)
6. Cirurgia vascular suprainguinal, cirurgia intraperitoneal ou intratorácica
Risco para Infarto Agudo do Miocárdio, morte de causa cardíaca ou parada cardíaca não fatal: 0 preditores = 0,4% 1 preditor = 0,9% 2 preditores = 6,6% 3 ou mais preditores ≥ 11%

Redução do risco pré-operatório

Em cirurgias eletivas, o risco perioperatório de eventos cardíacos pode ser reduzido pelo tratamento adequado das comorbidades – por exemplo, diabetes melito, doença coronariana, hiperlipidemia e hipertensão arterial; pela adequação e manutenção das terapias farmacológicas – por exemplo, betabloqueadores, estatinas, antiagregantes plaquetários, controle medicamentoso da glicemia e da hipertensão arterial; pela adaptação do balanço hídrico e/ou da redução de grandes desbalanços, evitando, por exemplo, preparos intestinais pré-operatórios agressivos; também pelas intervenções pré-operatórias – por exemplo, angiografias ou intervenção coronariana percutânea, implante de marca-passo quando indicado (por isso, a comunicação e cooperação estreita com o cardiologista são essenciais). Betabloqueadores devem ser mantidos em pacientes que os utilizam cronicamente ou podem ser iniciados naqueles que possuem risco cardíaco moderado ou elevado. Seu uso deve ser instituído no pré-operatório, com um tempo adequado para avaliar a segurança e a tolerabilidade do paciente; essa medicação não deve ser iniciada no dia da cirurgia, sob o risco de ser prejudicial.

As estatinas reduzem o colesterol total, têm ação anti-inflamatória, imunomoduladora e estabilizadora das placas de ateroma. Se utilizadas pelo paciente, não devem ser suspensas (recomendação Classe I). Elas devem ser iniciadas em pacientes submetidos a cirurgia vascular arterial. As estatinas devem ser instituída, pelo menos, duas semanas antes da cirurgia e mantidas por, no mínimo, quatro semanas após a cirurgia.

Aspirina utilizada como prevenção secundária não deveria ser suspensa no período perioperatório, a não ser em cirurgias específicas (oftalmológicas, por exemplo).

É claro que a redução do risco pré-operatório não pode ser aplicada em caso de intervenções urgentes^{1,3}.

Redução do risco intraoperatório e pós-operatório

Estratégias múltiplas, com o objetivo de manter parâmetros hemodinâmicos e correção imediata de desarranjos durante a cirurgia, são preferíveis no intraoperatório e devem trazer resultados melhores na proteção do miocárdio. Intervenções isoladas não têm mostrado redução dos eventos cardiovasculares maiores.

A meta deve ser a manutenção da perfusão tecidual. Os principais critérios que determinam a perfusão tecidual global são o débito cardíaco (controle da volemia, inotrópicos), a regulação do tônus vascular (drogas vasoativas) e fatores relacionados com a microcirculação: hipóxia (otimização da ventilação e do transporte de O_2 pelas hemácias e normotermia) e resposta inflamatória (utilização de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, controle de infecções).

A monitorização é o cerne dos cuidados intraoperatórios e deve ser escalonada, tornando-se mais invasiva em pacientes com maior risco cardiovascular. Naqueles com menor risco, a monitorização básica (eletrocardiograma, oximetria, pressão arterial não invasiva, capnografia e avaliação da perda sanguínea) deve ser adequada. Nos pacientes com maior risco cardiovascular e em cirurgias de médio e grande portes devem ser adicionadas outras medidas hemodinâmicas para avaliação da pressão arterial invasiva: variação do volume sistólico; débito cardíaco; avaliação seriada de gasometria arterial e saturação venosa central de O_2 ($SaVO_2$), por exemplo. A identificação precoce de eventos de isquemia miocárdica (pelas mudanças no segmento ST, por exemplo) sinaliza a necessidade imediata de intervenção para melhor adequação do fluxo coronário.

A reposição de fluidos guiada por metas, com base na monitorização, pode orientar as necessidades de reposição de fluidos e drogas vasoativas no intraoperatório. Tanto a hipovolemia como a sobrecarga de volume podem ser deletérias para o sistema cardiovascular.

Não existem recomendações específicas para a utilização de fármacos anestésicos. É mais provável que qualquer técnica em que se mantenha um plano anestésico e se evite a superficialização da anestesia, com taquicardia e hipertensão ou depressão cardiovascular e hipotensão, seja adequada para os pacientes com risco potencial cardíaco.

Os métodos farmacológicos de induzir cardioproteção têm sido desapontadores. Entretanto, resultados originados de estudos com esquema de condicionamento miocárdico têm sido promissores e podem ser incorporados à técnica anestésica. O pré-condicionamento isquêmico é um fenômeno em que breves episódios de isquemia podem conferir proteção a um órgão ou tecido para subseqüentes períodos maiores de isquemia. Mais interessantes do ponto de vista prático foram as demonstrações posteriores de que a isquemia intermitente de tecidos distantes pode induzir proteção miocárdica, fenômeno conhecido como pré-condicionamento isquêmico remoto. É interessante imaginar que uma manobra relativamente simples como a isquemia de um membro com torniquete pode induzir mecanismos cardioprotetivos⁴⁻⁸.

Pré-condicionamento cardíaco

O pré-condicionamento isquêmico é um fenômeno em que breves episódios de isquemia podem conferir proteção a um órgão ou tecido para períodos de isquemia maiores posteriores. Mais vantajosas, do ponto de vista prático, foram as demonstra-

ções subsequentes de que a isquemia intermitente de tecidos distantes pode induzir proteção miocárdica, fenômeno conhecido como pré-condicionamento isquêmico remoto. É curioso imaginar que uma manobra relativamente simples como a isquemia de um membro com torniquete pode induzir mecanismos cardioprotetivos.

De muitas maneiras, a injúria orgânica perioperatória é causada pela isquemia e consequente inflamação induzida pela hipóxia. Hipóxia e inflamação se confundem nesse contexto, em que as alterações inflamatórias provocadas pela isquemia e reperfusão contribuem significativamente para a lesão tecidual.

Durante a hipóxia, muitas células liberam ATP do intracelular para o compartimento extracelular. No espaço extracelular, o ATP ativa receptores do tipo P2, que causam o estímulo da inflamação e lesão orgânica durante a isquemia e a hipóxia.

No compartimento extracelular, ATP é convertido em adenosina, que se opõe à atividade pró-inflamatória dos receptores de ATP. Os receptores de adenosina atenuam a inflamação hipóxica, aumentam a tolerância à isquemia e promovem a resolução da injúria. Em 2005, Ross e col. estudaram o efeito de infusões de adenosina: os pacientes que receberam concentrações mais altas de infusão de adenosina tinham IAM menores.

Uma vez que a adenosina é gerada no compartimento extracelular, ela pode ativar quatro diferentes tipos de receptores. A ativação dos receptores ADORA2A e ADORA2B é responsável pela proteção tecidual decorrente da inflamação e hipóxia. Deve-se notar que os receptores ADORA2B têm indução da transcrição por um fator chamado HIF (fator induzível por hipóxia), produzido durante as condições de isquemia e hipóxia e fator-chave nos eventos que chamamos de condicionamento isquêmico. Outros genes alvos dos HIFs incluem os que controlam o metabolismo celular, modulam a inflamação, regulam a apoptose e promovem a angiogênese⁵⁻⁸ (**Figura 2**).

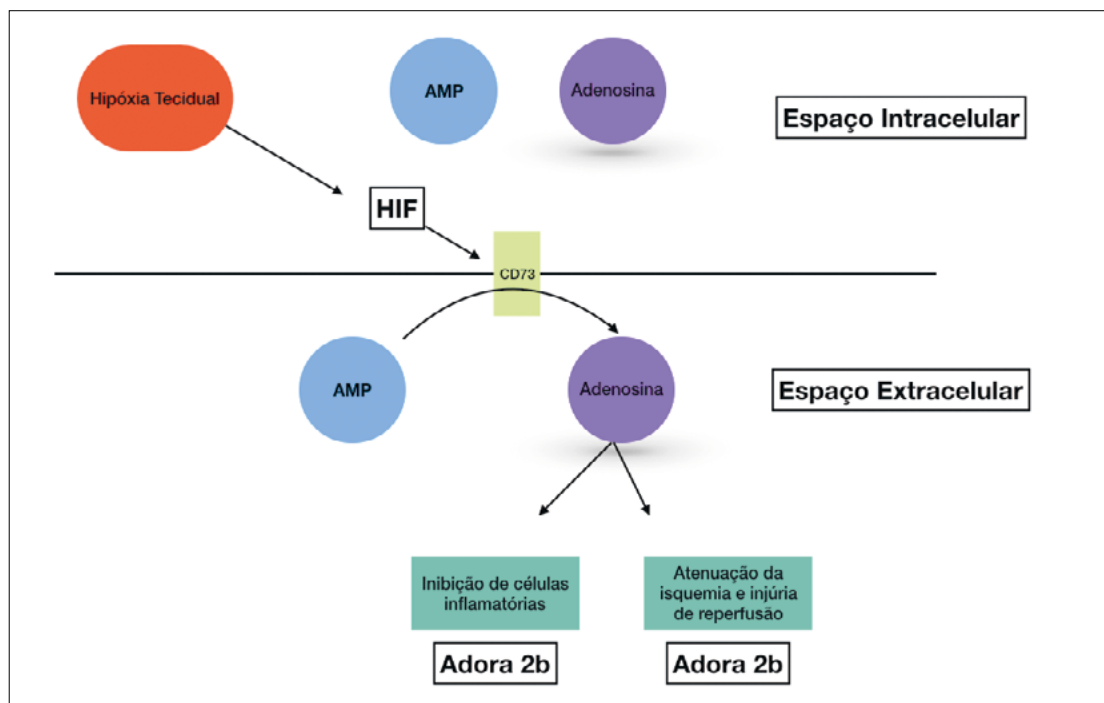


Figura 2 – Produção de adenosina extracelular e inflamação por hipóxia

Pré e pós-condicionamento por agentes inalatórios

Anestésicos inalatórios administrados no período perioperatório podem produzir mecanismos adaptativos que vão proteger o tecido miocárdico dos fenômenos associados à isquemia/reperfusão. Agentes inalatórios administrados antes da isquemia (pré-condicionamento) ou após a reperfusão (pós-condicionamento) conferem cardioproteção com um rápido início de ação.

O pré-condicionamento induzido pelos inalatórios acontece em duas fases distintas: a primeira confere cardioproteção ao infarto imediatamente após a administração do anestésico e é mediada pela ativação de receptores acoplados à proteína G, particularmente receptores de adenosina do tipo I; a segunda fase acontece 12-24 horas após a administração da anestesia e é marcada pela síntese de proteínas, principalmente enzimas como a eNOS (óxido nítrico sintase), por meio da *upregulation* transcricional e translacional.

O termo “pós-condicionamento” refere-se à capacidade que os anestésicos inalatórios possuem de reduzir o dano causado pela reperfusão, por meio da inibição da permeabilidade dos poros mitocondriais⁵.

Proteção miocárdica em cirurgia cardíaca

A proteção miocárdica durante a cirurgia cardíaca adiciona desafios associados às condições clínicas do paciente e às características peculiares da cirurgia cardíaca – hemodiluição; transição para um fluxo não pulsátil em *bypass* cardiopulmonar; resposta inflamatória sistêmica; microêmbolos; hipoperfusão e isquemia/reperfusão.

Muito pouco pode ser feito com as condições preexistentes, mas podemos minimizar o impacto adicional causado durante a cirurgia cardíaca. Algumas drogas – como estatinas e betabloqueadores – podem ter influência positiva na preservação da função miocárdica, porém, nenhum tratamento farmacológico pode compensar estados de hipoperfusão prolongada à qual o paciente pode estar sujeito, principalmente durante a circulação extracorpórea (CEC). Por isso, o mais importante durante a cirurgia cardíaca é a execução de um plano individualizado de perfusão com foco na otimização da oferta de O₂ (DO₂), no controle da hemodiluição, nos parâmetros dinâmicos de fluxo na CEC em vez de parâmetros predeterminados, e na atenuação da resposta inflamatória sistêmica⁴ (Tabela 2).

Tabela 2 – Fatores de risco para injúria miocárdica em cirurgia cardíaca

Fatores Predisponentes	Fatores Perioperatórios	
	Relacionados a CEC	Relacionados a Cirurgia
Idade	Hemodiluição	Manipulação da aorta
Genética	Fluxo da bomba	Tipo de cirurgia
Diabetes Mellitus	Hematócrito < 22%	Parada circulatória com hipotermia profunda
Hipertensão	Pressão Arterial	Cardioplegia
Reoperação	Fluxo de O ₂	
Infecção pré-existente		
Tipo de cirurgia		
História de AVC, IAM		

Analgésia pós-operatória

O tratamento da dor pode reduzir a demanda cardíaca por evitar taquicardia e hipertensão e também por permitir movimentação, deambulação e tosse, diminuindo complicações pulmonares que poderiam levar a trocas respiratórias prejudicadas e redução na oferta de O₂ aos tecidos. Populações de maior risco podem se beneficiar de técnicas neuroaxiais, especialmente aquelas submetidas a cirurgias torácicas e de abdome superior. Porém, estudos comparativos entre técnicas analgésicas distintas não parecem demonstrar diferenças significantes.

Existe uma preocupação fundamentada com as novas técnicas de anestesia que não utilizam opioides, especialmente naquelas populações com maior risco cardiovascular, pois o efeito protetor miocárdico dos opioides endógenos com administração exógena é extensivamente reconhecido. Além disso, há de se considerar o risco cardiovascular de drogas utilizadas na analgesia multimodal. É o caso dos anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo. Um estudo randomizado e duplo-cego em pós-operatório de revascularização do miocárdio relatou incidência aumentada de eventos cardiovasculares com a utilização de inibidores seletivos da enzima cicloxigenase-2⁹.

Proteção Pulmonar

Embora sejam menos estudadas do que as complicações cardíacas, as complicações pulmonares correspondem à principal causa de morbimortalidade perioperatória e contribuem para o aumento do tempo de internação e dos custos hospitalares¹⁰.

As complicações pulmonares incluem uma ampla variedade de condições como atelectasia; pneumonia; exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); lesão pulmonar aguda; síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e falência respiratória^{11,12}. É importante tentar identificar quais pacientes estão sob risco de desenvolver essas complicações, a fim de instituir medidas preventivas como reabilitação pré-operatória, interrupção do tabagismo e ventilação pulmonar protetora.

Fatores de risco para complicações pulmonares

As características dos pacientes mais frequentemente associadas a complicações pulmonares são idade, pobre status clínico e funcional, presença de comorbidades e abuso de drogas, incluindo o cigarro^{13,14}. Síndrome da apneia do sono (Sahos), hipoventilação relacionada com obesidade e hipertensão pulmonar estão intimamente relacionadas com o aumento das complicações pulmonares pós-operatórias. Pacientes com Sahos apresentam, com maior frequência, hipóxia pós-operatória, pneumonia aspirativa, reintubação traqueal e tempo de internação prolongado¹⁰.

Outros fatores que não se referem ao paciente, como a duração, o tipo de cirurgia e a técnica anestésica utilizada, influenciam na taxa de complicações. Cirurgias com mais de três horas de duração associam-se a maior risco¹⁰. Procedimentos cirúrgicos no tórax e abdome promovem disfunção diafragmática e atelectasia e levam à ventilação inadequada^{10,15,16}.

Os eventos pulmonares são também mais comuns após procedimentos neurocirúrgicos, de cabeça e pescoço e em emergências. A laparoscopia não está consistentemente associada a menores complicações pulmonares, a não ser que o paciente seja obeso¹². As complicações pulmonares ligadas à anestesia geral podem

ser parcialmente atribuídas ao bloqueio neuromuscular associado, especialmente se inadequadamente revertido antes da extubação traqueal^{10,15}. Além disso, as dificuldades pós-operatórias estão intimamente relacionadas com isquemia e inflamação. Fatores mecânicos como o estresse originado pela abertura e fechamento repetitivo dos alvéolos (atelectotrauma) e a tensão gerada por pressões transpulmonares elevadas (sobredistensão) causam uma resposta inflamatória conhecida como biotrauma^{10,12}.

Prevenção das complicações pulmonares

Intervenções pré-operatórias

As complicações pulmonares podem ser reduzidas pela otimização do tratamento das doenças respiratórias, sobretudo com o uso de fisioterapia pré-operatória, reabilitação e interrupção do tabagismo. Os medicamentos de uso crônico devem ser mantidos, incluindo os broncodilatadores inalatórios de longa e curta ação e, quando indicado, deve-se prescrever o uso de esteroides ou antibióticos^{10,17,18}.

O treinamento pré-operatório, também chamado de pré-habilitação, inclui um programa de fisioterapia torácica, exercícios físicos e nutrição. Essas medidas reduzem as complicações pulmonares após a cirurgia de redução de volume pulmonar, transplante pulmonar e câncer pulmonar. Técnicas pré-operatórias de expansão pulmonar – como espirometria de incentivo, respiração ativa e expiração forçada – reduziram pela metade as complicações pulmonares pós-operatórias, incluindo pneumonia, quando realizadas 20 minutos por dia pelo menos duas semanas antes da cirurgia^{18,19}.

A interrupção do tabagismo na véspera da cirurgia pode aumentar a taxa de complicações pulmonares provocadas pela combinação do aumento da produção de muco e redução da tosse¹². A interrupção do fumo pelo menos um mês antes da cirurgia pode reduzir as complicações, incluindo SARA, e melhorar a cicatrização cirúrgica. O tempo exato que o fumo deve ser suspenso antes da cirurgia permanece desconhecido^{10,20}.

Intervenções intraoperatórias

As complicações pulmonares pós-operatórias podem ser reduzidas com a implementação de ventilação pulmonar protetora, cautela na administração de fluidos e analgesia pós-operatória adequada.

Ventilação pulmonar protetora

A ventilação pulmonar protetora – isto é, a aplicação de baixos volumes correntes associados ao uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) – é benéfica para pacientes com SARA e lesão pulmonar aguda. Essa modalidade ventilatória também pode ser útil em pacientes sem lesão pulmonar, estando indicada para todos aqueles que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos que necessitarão de ventilação mecânica intraoperatória²¹.

A anestesia geral promove redução da capacidade residual funcional e atelectasia pulmonar em até 90% dos pacientes²². Além disso, a atelectasia também se desenvolve quando se utilizam altas concentrações de oxigênio inspirado. A ventilação mecânica na presença de atelectasia deforma o parênquima pulmonar, produz tensão alveolar e predispõe ao volutrauma, barotrauma e biotrauma.

O alvo da ventilação protetora é a redução da sobredistensão alveolar e da atelectasia cíclica, os principais desencadeadores da lesão pulmonar associados à ventilação mecânica. A atelectasia pode ser prevenida ou revertida com a aplicação de PEEP ou manobras de recrutamento e a sobredistensão alveolar pode ser evitada com a utilização de baixos volumes correntes e a redução da pressão de platô ou *driving pressure*, também chamada de pressão de distensão (pressão alveolar no final da inspiração – PEEP).

A maioria dos estudos identificou incidência reduzida de complicações pulmonares pós-operatórias com a utilização de menores volumes correntes (6-8 mL/kg de peso ideal) e PEEP \geq 5 mmHg durante a anestesia quando comparado com os modos mais tradicionais de ventilação que utilizam maior volume corrente (10-12 mL/kg) e não aplicam PEEP²³⁻³².

Atualmente, têm-se disponíveis três ferramentas de ventilação protetora adaptadas da terapia intensiva: baixo volume corrente ou reduzida *driving pressure* para atenuar o estresse e a tensão alveolar, aplicação de PEEP para manter o pulmão aberto e manobras de recrutamento para reabrir os alvéolos colapsados. O efeito protetor de cada uma dessas manobras varia entre os pacientes e os diferentes cenários clínicos e pode não perdurar no período pós-operatório³³. A contribuição isolada de cada um dos componentes não está clara, já que essas estratégias são realizadas em conjunto com os estudos de proteção pulmonar. Além disso, o manejo da ventilação imediatamente antes, durante e logo após a extubação e o despertar pode ter efeitos importantes nas complicações respiratórias pós-operatórias que, em geral, não são analisadas nesses estudos.

Volume corrente

A utilização de baixo volume corrente – reduzida *driving pressure* – parece um dos maiores determinantes da proteção pulmonar intraoperatória. Estudos que analisaram o efeito isolado do baixo volume corrente mostraram resultados mistos, entretanto, são trabalhos pequenos, retrospectivos e/ou que incluíram populações heterogêneas de pacientes e de procedimentos cirúrgicos. Uma metanálise, de 2013, de oito estudos, incluindo 1.670 pacientes, reportou redução de lesão pulmonar pós-operatória, infecção pulmonar e atelectasia com baixo volume corrente (6 mL/kg) comparada com maiores volumes (\geq 9 mL/kg)²⁰. Por outro lado, outra metanálise, de 16 estudos, incluindo 1.060 pacientes, demonstrou redução de infecção pulmonar com baixos volumes correntes, mas sem diferença entre atelectasia ou lesão aguda pulmonar³⁴. Essa mesma metanálise mostrou que baixos volumes correntes combinados com PEEP e manobras de recrutamento intermitente estavam associados com redução de infecção pulmonar, atelectasia e tempo de permanência hospitalar.

Durante a ventilação com baixos volumes correntes, as manobras de recrutamento devem ser usadas para compensar o desenvolvimento de atelectasias, especialmente em pacientes submetidos a cirurgias abdominais ou videolaparoscópicas.

Pressão de platô

A utilização de baixas pressões inspiratórias, especificamente baixas pressões de platô, pode proteger contra complicações pulmonares pós-operatórias. Isso foi demonstrado em um estudo que revisou os registros eletrônicos de anestesia de aproximadamente 70 mil pacientes submetidos à anestesia geral com intubação orotraqueal²⁸.

A ventilação pulmonar protetora está associada à redução do risco de complicações pulmonares maiores. A aplicação de PEEP de 5 cmH₂O e uma pressão de platô \leq 16 cmH₂O foram identificadas como estratégias protetoras, enquanto o baixo volume corrente não. A maioria dos ventiladores modernos entrega 10% de pausa inspiratória, o que permite que a pressão de platô seja calculada e visualizada no monitor.

Pressão expiratória final positiva (PEEP)

A aplicação de PEEP previne o colapso alveolar e pode manter o volume pulmonar recrutado durante a inspiração³⁴. Entretanto, a PEEP pode ser deletéria em alguns pacientes, como nos casos de hipovolemia ou aumento de pressão intracraniana.

O valor ideal de PEEP para ventilação intraoperatória é desconhecido e deve ser individualizado. O uso de baixos níveis de PEEP (\leq 5 cmH₂O) pode não reverter adequadamente a atelectasia ou melhorar a oxigenação arterial durante a anestesia³⁵, a não ser que seja precedido de manobra de recrutamento pulmonar³⁶. Estudos randomizados mostraram resultados mistos a respeito do valor ideal da PEEP. O estudo PROVHILO não demonstrou diferença nas complicações pulmonares em comparação com a PEEP alta (12 cmH₂O) associada a manobras de recrutamento com a aplicação de PEEP baixa (\leq 2 cmH₂O) sem manobras de recrutamento²⁴.

Por outro lado, o estudo IMPROVE relatou redução de eventos adversos pulmonares em pacientes ventilados com baixos volumes correntes (6-8 mL/kg), PEEP de 6-8 cmH₂O e manobras repetidas de recrutamento em comparação com pacientes que receberam volumes mais altos (10-12 mL/kg) sem PEEP²³. As contribuições individuais da PEEP e do volume corrente não ficaram claras nesse estudo.

O efeito benéfico da PEEP depende do tipo de procedimento cirúrgico. Uma revisão de aproximadamente 11 mil registros eletrônicos de anestesia concluiu que PEEP \geq 5 cm H₂O está associada com menor risco de complicações em procedimentos maiores abdominais, mas não em pacientes submetidos a craniotomia³⁷.

Manobras de recrutamento pulmonar

Corresponde à aplicação breve de alta pressão positiva contínua, com o objetivo de reverter a atelectasia e melhorar a oxigenação. O alvo do recrutamento pulmonar deve ser uma saturação \geq 90% com fração inspirada de oxigênio \leq 0,6.

Durante o recrutamento, pressões de 30 cmH₂O são fundamentais para reexpandir metade da atelectasia pulmonar induzida pela anestesia, mas uma pressão de pico inspiratória de até 40 cmH₂O pode ser imprescindível para a reversão completa do colapso de um pulmão saudável e pressões ainda maiores podem ser necessárias em pacientes muito obesos³⁸. A duração do recrutamento deve ser de, pelo menos, 7-8 segundos³⁹. A manobra é, geralmente, realizada apertando-se e mantendo uma pressão contínua na bolsa ventilatória. Alternativamente, pode ser feita com aumento incremental no volume corrente, utilizando-se baixas frequências respiratórias ou elevando sequencialmente o nível de PEEP enquanto se mantém a *driving pressure*⁴⁰.

As manobras de recrutamento podem reduzir a pré-carga e causar hipotensão. Não há suporte na literatura para seu emprego rotineiro, entretanto, estão indicadas após a desconexão do ventilador (p. ex., aspiração traqueal) e quando forem

necessárias para aumentar a oxigenação⁴¹. Elas devem ser seguidas de aplicação ou aumento da PEEP³². Podem também melhorar a oxigenação antes da insuflação e a complacência pulmonar após a desinsuflação do pneumoperitônio⁴², incluindo a cirurgia bariátrica^{43,44}.

Abordagem sugerida

A estratégia ventilatória durante a anestesia deve ser individualizada, com base nos fatores relacionados com o paciente (presença de doença pulmonar ou outras comorbidades) e com o tipo de cirurgia. Apesar da incerteza sobre os efeitos benéficos da proteção pulmonar intraoperatória, especialmente o valor de cada um dos componentes de forma isolada, sugere-se rotineiramente o uso de baixos volumes correntes (6-8 mL/kg), PEEP inicial de 5 cmH₂O (10 cmH₂O durante a laparoscopia) e pressão de platô ≤ 16 mmHg para a maioria dos pacientes. A frequência respiratória deve ser ajustada para manter uma pressão expirada final de dióxido de carbono (ETCO₂) em torno de 40 mmHg⁴⁵. As manobras de recrutamento devem ser utilizadas apenas quando for necessário otimizar a oxigenação (p. ex., lactentes, obesos, cirurgia abdominal aberta e antes, durante e após insuflação na videolaparoscopia e toracoscopia) e em circunstâncias específicas (p. ex., desconexão do ventilador para aspiração traqueal).

Reposição Hídrica

A reposição hídrica excessiva de fluidos associa-se às maiores taxas de lesão aguda pulmonar e SARA⁴⁶⁻⁴⁸. Na cirurgia cardiotorácica, acredita-se que a sobrecarga de fluidos contribua para o dano endotelial pulmonar causado pela reação inflamatória à ventilação mecânica e ao *bypass* cardiopulmonar⁴⁹⁻⁵¹. Uma metanálise recente indicou que maiores volumes de fluidos intravenosos causam aumento da incidência de pneumonia e edema pulmonar e prolongamento da permanência hospitalar após cirurgias de grande porte⁵². Recomenda-se a titulação da infusão de fluidos individualmente, com base nas medidas cardiovasculares específicas, como volume sistólico, débito cardíaco e responsividade hídrica indicada pela variação da pressão de pulso e do volume de ejeção cardíaco⁵⁰.

Técnica Anestésica

A anestesia neuroaxial reduz a taxa de complicações pulmonares após cirurgias dolorosas abdominais, esofágicas, aórticas e cardíacas⁵³, embora uma revisão tenha concluído que essa evidência não é consistente. O controle da dor após uma toracotomia com peridural torácica reduz a disfunção ventilatória pós-operatória e suas complicações. Uma peridural torácica também pode diminuir o consumo miocárdico de oxigênio, o que é importante em pacientes com doença arterial coronariana⁵⁴. A anestesia regional pode ser usada sem associação com a anestesia geral em pacientes com aumento de risco de complicações pulmonares, como os com SAHOS.

Os agentes anestésicos voláteis podem proteger a função pulmonar com o auxílio da modulação da resposta inflamatória, por meio da inibição dos mediadores pró-inflamatórios. Os anestésicos voláteis preservam os pulmões e o coração da isquemia e da lesão de reperfusão⁵⁵⁻⁵⁸. A inflamação após a ventilação monopulmonar ocorre em menor escala com o uso de anestesia volátil quando comparado com a anestesia com

propofol. Dessa forma, os agentes anestésicos voláteis podem, talvez, reduzir a taxa de eventos adversos, entretanto, mais estudos sobre esse tema são necessários^{59,60}.

Intervenções pós-operatórias

Técnicas pós-operatórias para a expansão pulmonar podem reduzir as complicações pulmonares, especialmente após cirurgias abdominais e torácicas^{10-13,16}. Essas técnicas incluem fisioterapia torácica, pressão positiva contínua na via aérea e espirometria de incentivo. A fisioterapia torácica inclui respiração profunda; tosse assistida; drenagem postural; percussão; vibração; sucção e deambulação precoce. A pressão contínua na via aérea é particularmente útil em pacientes com SAHOS e naqueles incapazes de participar da espirometria de incentivo e de exercícios de respiração profunda, todavia, pode ser uma forma desconfortável e dispendiosa de aumentar o volume corrente nesses pacientes. A espirometria de incentivo, por outro lado, é uma forma fácil e de baixo custo para encorajar a respiração profunda.

Proteção Renal

O termo insuficiência renal aguda (IRA) é usado para descrever uma rápida deterioração (de horas a dias) da função renal que leva ao acúmulo de produtos do metabolismo, como ureia e creatinina^{61,62}. A IRA perioperatória apresenta elevada morbimortalidade e está associada a disfunção múltipla de órgãos, infecção, internação prolongada, progressão para insuficiência renal crônica (IRC) e necessidade de diálise.

Os pacientes que apresentam comorbidades ou os candidatos a procedimentos vasculares, cardíacos ou de grande porte estão sob maior risco de desenvolver IRA. Dessa forma, estratégias perioperatórias têm sido propostas para proteger a função renal e otimizar os desfechos⁶³.

Definição de Insuficiência Renal Aguda (IRA)

Insuficiência renal aguda (IRA) é um termo inespecífico utilizado para indicar perda de função renal aguda e sustentada. Há um grande espectro de gravidade da lesão renal aguda, que varia de uma disfunção leve e reversível até um quadro severo com necessidade de diálise⁶³.

Muitas definições de IRA vêm sendo utilizadas na literatura, o que dificulta a comparação dos estudos sobre o tema. Em 2012, uma diretriz internacional foi proposta pela Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Foundation. Esse grupo aceitou as definições de IRA já existentes (RIFLE e AKIN)⁶⁴ e propôs um novo critério mais simples para o diagnóstico.

A comparação entre as diferentes classificações vigentes está descrita na **Tabela 3**, a seguir.

Há dúvidas se o volume do débito urinário é um critério pertinente ao período perioperatório, já que estudos recentes indicam que este pode estar significativamente reduzido durante as cirurgias e não se correlaciona com a função renal perioperatória⁶².

Tabela 3 – Comparação das três classificações dos estágios da IRA: RIFLE, AKIN e KDIGO

Definição Sistema	RIFLE 7 dias	AKIN 48 horas	KDIGO
Estadiamento	Risco Creatinina x 1,5 ou RFG reduzido em > 25% ou Débito urinário < 0,5ml/kg/hora por 6 horas	Estágio 1 Creatinina x 1,5 ou Aumento de creatinina $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ou Débito urinário < 0,5ml/kg/hora por 6 horas	Estágio 1 Creatinina x 1,5-1,9 que é conhecida ou presumida nos últimos 7 dias ou Aumento creatinina $\geq 0,3\text{mg/dL}$ dentro de 48h ou Débito urinário < 0,5ml/kg/hora por 6-12 horas
	Injúria Creatinina x 2 ou RFG reduzido em > 50% ou Débito urinário < 0,5ml/kg/h por 12 horas	Estágio 2 Creatinina x 2 -3 ou Débito urinário < 0,5ml/kg/h por 12 horas	Estágio 2 Creatinina x 2-2,9 ou Débito urinário < 0,5ml/kg/h por ≥ 12 horas
	Insuficiência Creatinina x 3 ou RFG reduzido em > 75% ou Creatinina $\geq 4\text{mg/dL}$ em elevação aguda ou Débito urinário < 0,3ml/hora por 24 horas ou anúria por 12 horas	Estágio 3 Creatinina x 3 ou RFG reduzido em > 75% ou Creatinina $\geq 4\text{mg/dL}$ em elevação aguda ou Débito urinário < 0,3ml/hora por 24 horas ou anúria por 12 horas	Estágio 3 Creatinina x 3 ou RFG reduzido em > 75% ou Iniciação de Terapia Dialítica ou RFG < 35 ml/min $(1,73\text{m})^2$ em pacientes < 18 anos ou Débito urinário < 0,3ml/hora por 24 horas ou anúria por 12 horas

Patofisiologia da IRA perioperatória

As causas da IRA são tradicionalmente divididas em pré-renal, intrínseca e pós-renal, entretanto, a doença nem sempre obedece a esses padrões. A nomenclatura IRA intrínseca é mais bem entendido quando dividido de acordo com as estruturas acometidas do rim, como lesão na vasculatura renal, no interstício renal e lesão tubular⁶².

A maioria dos casos de IRA no contexto cirúrgico e nos centros de terapia intensiva (CTI) se dá por causas renais intrínsecas, como necrose tubular aguda (NTA) de origem multifatorial (isquêmica, relacionada com nefrotoxinas ou sepse). A vasoconstri-

ção intrarrenal oriunda dos mediadores vasoativos, da ativação do feedback tubuloglomerular, do dano endotelial estrutural e da ativação leucocitária leva à destruição microvascular e contribui para o desenvolvimento do quadro. Os mecanismos da lesão tubular incluem apoptose e necrose epitelial, obstrução tubular e vazamento transtubular do filtrado glomerular.

O rim é capaz de manter a filtração glomerular independentemente das alterações da pressão arterial e do estado volêmico. A redução da pressão arterial média (PAM) desencadeia uma série de processos locais e sistêmicos: o sistema simpático é ativado, o hormônio antidiurético é liberado e o sistema renina-angiotensina-aldosterona aumenta a atividade da angiotensina II. O resultado é a retenção de água, o aumento da reabsorção de sódio e a preservação da taxa de filtração glomerular (TFG)^{65,66}. Posteriormente, caso a hipoperfusão não seja corrigida, a angiotensina II leva à vasoconstrição tanto da arteríola eferente como da aferente e, como consequência, ocorre redução da TFG⁶⁶. Esse mecanismo protetor funciona desde que a PAM seja mantida acima do limiar de 75-85 mmHg; abaixo desses níveis, a eficiência do sistema de autorregulação cai abruptamente⁶⁵.

Os mecanismos da IRA relacionados com procedimentos cirúrgicos – como uma cirurgia cardíaca – são multifatoriais e, em sua maior parte, estão ligados à circulação extracorpórea (CEC). Algumas das explicações propostas para esse fato incluem lesão de isquemia-reperfusão; microembolização; inflamação; redução da pressão de perfusão renal; hemodiluição e utilização de drogas nefrotóxicas⁶⁷.

A IRA induzida por radiocontraste corresponde ao tipo desenvolvido pela nefrotoxina, cuja patofisiologia inclui dano hipóxico e isquêmico e disfunção endotelial. Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca não eletiva logo após a realização de cateterismo estão sob risco tanto relativo ao contraste utilizado na angiografia como ao procedimento cirúrgico.

A cirurgia endovascular aórtica utiliza grandes quantidades de contraste e tem se tornado a técnica preferencial para o reparo em relação à cirurgia aberta, embora ambos os métodos estejam associados à piora da função renal. O clampeamento aórtico promove alteração do fluxo renal, independentemente do nível clampeado. Embora o clampeamento da suprarrenal resulte na interrupção abrupta da totalidade do fluxo renal, o infrarrenal reduz o fluxo sanguíneo em até 40%, o que se associa com o aumento da resistência vascular renal e a redução da filtração glomerular. O débito urinário durante esse período não se correlaciona com a taxa de filtração glomerular nem com o desenvolvimento de insuficiência renal perioperatória⁶¹.

Prevenção da Lesão Renal Perioperatória

A proteção renal intraoperatória apresenta três componentes principais: manutenção dos parâmetros fisiológicos sistêmicos, prevenção da nefrotoxicidade adicional e proteção farmacológica^{68,69}. Deve-se, inicialmente, identificar os pacientes sob risco (**Tabela 4**): extremos de idade; presença de comorbidades; anemia; hipovolemia potencial; uso de contraste ou de drogas nefrotóxicas e procedimentos de emergência ou de alto risco devem alertar o anestesiológista sobre a possibilidade de IRA perioperatória. Alguns desses fatores de risco podem ser otimizados antes da cirurgia. O perigo de complicações cardiovasculares deve ser avaliado e condições como anemia, hipercalemia e acidose metabólica devem ser previamente compensadas.

Tabela 4 – Fatores de risco para o desenvolvimento de lesão renal perioperatória

Fatores de Risco para desenvolvimento de lesão renal perioperatória¹⁴
<ul style="list-style-type: none">• Cirurgias de grande porte (principalmente cirurgia cardíaca, cirurgia para a correção de aneurisma aórtico abdominal e para icterícia obstrutiva, cirurgia de urgência ou reintervenções)• Sepses• Hipovolemia importante• Pancreatite severa• Choque cardiogênico ou hemorrágico• Insuficiência renal crônica• Aterosclerose severa• Diabetes melitus• Neoplasia avançada• Obesidade• Desnutrição• Insuficiência cardíaca congestiva

O estado volêmico deve ser otimizado com fluidos intravenosos e a restauração da pré-carga, do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo renal, das nefrotoxinas e da hipotensão deve ser evitada. Inotrópicos podem ser utilizados se houver hipotensão refratária à otimização volêmica. Alguns agentes farmacológicos mostraram resultados promissores na prevenção da NTA isquêmica, entretanto, resultados conflitantes têm sido descritos em diversos estudos e sua eficácia ainda precisa ser confirmada. Na **Tabela 5** encontram-se sumarizadas as recomendações indicadas para a prevenção da lesão renal perioperatória.

Tabela 5 – Recomendações perioperatórias para a prevenção da IRA

Recomendações Perioperatórias para a Prevenção de IRA	
Pré-operatório	<p>Identificar pacientes sob risco:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fatores relacionados ao paciente (obesidade, DM, IRC, doença cardiovascular ou hepatobiliar, uso de esteroides, câncer, escores ASA, pacientes de CTI, pressão intra-abdominal elevada, sepse, extremos de idade)• Fatores relacionados ao procedimento: Cirurgias de grande porte (laparotomias, ressecções pulmonares, transplantes); cirurgias de emergência; cirurgia cardíaca, utilização de contraste.• Anemia: corrigir anemia antes da cirurgia se possível de acordo com o protocolo local
Intra-operatório	<ul style="list-style-type: none">• Escolha de fluído de reposição: Evitar amidos se possível; cristaloides balanceados parecem ser superiores às soluções ricas em cloro na prevenção de IRA• Manejo de volume: O uso do débito urinário como guia para a reposição volêmica pode não ser adequado• Evitar uso de diuréticos, a menos que haja necessidade de tratamento de sobrecarga hídrica.• Utilizar medidas para redução da perda sanguínea e evitar hemotransfusão desnecessária.• Considerações gerais: Evitar o uso de aminoglicosídeos a menos que não haja outra opção com menor potencial nefrotóxico disponível.

Fonte: O. Goren and I. Matot . British Journal of Anaesthesia, 115 (S2): ii3–ii14 (2015)

1. Otimização hemodinâmica

A manutenção dos parâmetros fisiológicos é alcançada pela preservação da normovolemia, evitando-se hipotensão e hipertensão, hipoxemia, anemia severa e depressão miocárdica. O controle adequado da hemodinâmica, do débito cardíaco e da entrega de oxigênio garante a função renal adequada. Nos pacientes com risco aumentado para NTA, deve-se melhorar o volume com fluidos endovenosos. O uso racional da otimização volêmica se baseia em numerosos estudos bem alicerçados que mostraram que a expansão volêmica antes da exposição a contraste ou nefrotoxina reduz o risco de NTA.

Os melhores dados da reposição volêmica são provenientes de uma metanálise de 20 estudos randomizados que investigaram os efeitos renoprotetores da otimização hemodinâmica em 4.220 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos ou de urgência⁷⁰. A IRA foi reduzida por meio do controle hemodinâmico perioperatório otimizado comparado com o grupo controle (OR 0,64, 95% IC 0,5-0,83). Esse benefício foi observado quando a melhoria foi iniciada no pré-operatório, assim como no intraoperatório e pós-operatório, sugerindo que a lesão isquêmica pode ser prevenida ou efetivamente tratada com a reperfusão imediata.

A escolha entre cristaloides (salina isotônica, ringer lactato ou solução de bicarbonato) ou coloides (amidos, gelatinas e albumina) depende do cenário clínico. Os coloides permanecem mais tempo no intravascular do que os cristaloides e promovem melhor resposta hemodinâmica. Albumina e gelatinas parecem ser seguras para pacientes com função renal normal. A segurança dos amidos quando a lesão renal está presente não é clara, embora evidências recentes sugiram que os amidos estejam associados à maior incidência de IRA quando comparado com o ringer lactato em pacientes críticos^{71,72}.

A manutenção da normovolemia nem sempre é fácil. A literatura recomenda pressão arterial média de 65-70 mmHg^{73,74}. No entanto, níveis mais elevados podem ser necessários em pacientes com hipertensão preexistente. A monitorização do estado volêmico, da pressão arterial e do débito cardíaco é outro ponto crítico. Após a restauração volêmica, se a hipotensão for persistente, o anestesiológista deve considerar o uso de vasopressores/inotrópicos, com o intuito de elevar a pressão arterial sem promover vasoconstrição renal severa^{75,76}. A noradrenalina segue sendo o vasopressor de primeira linha. A vasopressina pode ser útil no tratamento do choque vasodilatador resistente às catecolaminas.

2- Evitar nefrotoxinas

Os agentes nefrotóxicos comumente utilizados no perioperatório estão relacionados com o desenvolvimento da IRA e devem ser evitados sempre que possível. Entre eles incluem-se os anti-inflamatórios não esteroides (AINES); inibidores da enzima convertora de angiotensina; bloqueadores do receptor de angiotensina; contrastes venosos; aminoglicosídeos; antibióticos betalactâmicos; a anfotericina B e a ciclosporina⁷⁷⁻⁷⁹.

3- Medidas relacionadas com os procedimentos cirúrgicos

Cirurgia cardíaca: múltiplas medidas vêm sendo avaliadas para reduzir o risco de NTA em pacientes submetidos a procedimentos cardíacos. Alguns estudos têm sugerido que a realização de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) sem CEC

reduz a incidência de IRA, mas não de IRA severa com necessidade de diálise. Uma metanálise, de 2010, que incluiu 22 ensaios clínicos randomizados (ECR), com 4.819 pacientes, evidenciou que a revascularização sem CEC esteve associada a um risco 40% menor de IRA pós-operatória sem, entretanto, afetar a mortalidade⁸¹. O estudo CORONARY, que comparou a revascularização com ou sem aplicação de CEC, randomizou 4.752 pacientes⁸². O uso de CRM sem CEC não reduziu o risco de diálise em 30 dias, embora tenha diminuído a ameaça de IRA leve nesse mesmo período. O fluxo pulsátil durante a CEC talvez possa proteger a função renal, apesar de os estudos ainda serem limitados. Outras estratégias relacionadas com o manejo da CEC, que pode reduzir a lesão renal, são: evitar hemodiluição excessiva e transfusão de células vermelhas, reduzir ao máximo o tempo de CEC e manter fluxo e perfusão adequados durante o procedimento⁸⁰.

Cirurgia vascular aórtica: a preservação da função renal é de significativa importância durante a cirurgia reconstrutiva aórtica. Procedimentos vasculares que requerem, por exemplo, o clampeamento acima das artérias renais reduzem drasticamente o fluxo sanguíneo renal. A otimização hemodinâmica sistêmica, incluindo a manutenção do volume intravascular, é geralmente considerada a forma mais efetiva de proteção renal durante e após o clampeamento aórtico. A finalidade é obter uma pré-carga adequada para que o ventrículo esquerdo consiga lidar com as alterações de contratilidade promovidas pelo clampeamento e pela pós-carga enquanto mantém o débito cardíaco. Contudo, deve-se evitar a sobrecarga hídrica, pois pode resultar em aumento inapropriado da pós-carga e edema pulmonar em pacientes com reserva miocárdica reduzida. Um número de fármacos tem sido proposto para proteção renal durante o clampeamento aórtico, incluindo furosemida, manitol, dopamina e acetilcisteína. O benefício desses fármacos não está estabelecido na literatura, além de estarem associados a possível risco de eventos adversos⁸³⁻⁸⁶.

4- Medidas ainda sem comprovação para a prevenção de NTA isquêmica

A patofisiologia da NTA sugere que as intervenções perioperatórias que otimizam a entrega de oxigênio renal podem prevenir a IRA. Entretanto, as estratégias farmacológicas que aumentam o fluxo renal ou reduzem o consumo renal de oxigênio não se provaram benéficas até então. Apesar da extensa investigação, poucas intervenções foram favoráveis e algumas mostraram-se claramente ineficientes.

Não há embasamento científico para a utilização de diuréticos, apesar de, em modelos animais de IRA, os diuréticos de alça e o manitol tenham minimizado a lesão renal⁸⁷⁻⁸⁸, o que não foi evidenciado em estudos clínicos. Não há benefício na infusão contínua de furosemida, dopamina ou salina isotônica e talvez seu uso seja prejudicial, como sugerido por um estudo que randomizou 126 pacientes submetidos a cirurgias cardíacas eletivas com função renal normal para a infusão dessas substância por 48 horas⁸⁹. O desfecho renal entre os pacientes que receberam salina isotônica e dopamina foi semelhante. No entanto, no grupo furosemida, houve aumento da creatinina plasmática, bem como da incidência de IRA.

Estudos não controlados em pacientes com início agudo de oligúria e insuficiência renal mostraram que aqueles que respondem à furosemida, à dopamina ou ao manitol com aumento de débito urinário apresentam melhor desfecho do que os que não respondem a esses fármacos desse modo⁹⁰⁻⁹². Porém, os que reagem podem simples-

mente apresentar doença menos grave, como evidenciado pela duração mais curta da oligúria (< 24 horas), maior débito urinário e osmolaridade urinária. Além disso, um estudo multicêntrico prospectivo observacional que incluiu 17 unidades de terapia intensiva sugeriu que o uso de diurético antes da internação em CTI foi fator de risco independente para a IRA (OR 1,68, 95% de IC 1,4-2)⁹³.

A dopamina age em diferentes tipos de receptor. O fluxo sanguíneo renal é aumentado pela vasodilatação renal mediada pelo receptor dopaminérgico, e a estimulação pelos beta-adrenorreceptores eleva a pressão da perfusão renal⁹⁹. Numerosos estudos placebo controlados e metanálises demonstraram que a dopamina é ineficaz para prevenir a NTA^{89,94-98}, além disso, há alguma evidência de que o uso de baixas doses de dopamina pode causar efeitos deletérios por reduzir o fluxo sanguíneo renal em pacientes com NTA isquêmica inicial, em contraste com o típico aumento do fluxo sanguíneo renal induzido pela dopamina em pacientes hígidos⁹⁷. Ademais, há riscos potenciais associados ao uso de baixas doses de dopamina, incluindo taquicardia, arritmias, isquemia miocárdica e intestinal^{91,100}.

A dopexamina é um análogo sintético da dopamina com efeito beta-adrenérgico e dopaminérgico. Seu uso no perioperatório não promove proteção renal para pacientes submetidos a procedimentos cardíacos ou vasculares⁹⁹.

O fenoldopam é um agonista dopaminérgico seletivo que aumenta o fluxo sanguíneo renal pela ação seletiva nos receptores de dopamina tipo 1. Não há embaçamento para seu uso – alguns estudos mostraram benefício, enquanto outros não identificaram vantagem clínica relevante¹⁰¹⁻¹⁰⁷. Esses estudos são limitados em parte pela pequena amostra e desenho. Em uma metanálise de 2007, que incluiu 16 estudos randomizados em que 622 pacientes receberam fenoldopam e 688, placebo ou outra terapia (principalmente baixas doses de dopamina), o fenoldopam reduziu o risco de IRA (OR 0,43, 95% IC 0,32-0,59), a necessidade de terapia de substituição renal (TSR) (OR 0,54 95% IC 0,34-0,84) e morte intra-hospitalar (OR 0,65 95% IC 0,4-0,91)¹⁰⁷. As limitações desse estudo incluíam falta de critérios bem estabelecidos para o uso da TSR, heterogeneidade dos pacientes (tanto a população cirúrgica como a não cirúrgica eram criticamente enfermas) e falta de controle por placebo em seis estudos. Após a publicação dessa metanálise, realizou-se o maior estudo clínico randomizado com pacientes criticamente enfermos com IRA, que não mostrou diferença na TSR, permanência em CTI ou mortalidade com o uso de fenoldopam, mas evidenciou aumento de hipotensão¹⁰⁸. Em outra revisão sistemática e metanálise que incluiu seis estudos randomizados controlados de 507 pacientes cirúrgicos, o fenoldopam reduziu o risco de IRA (OR 0,46 95% IC 0,27-0,79)¹⁰⁹, todavia, não houve diferença na diálise ou mortalidade, além disso, os estudos incluídos não tinham poder adequado e os dados de mortalidade estavam disponíveis em apenas 130 pacientes.

O fator natriurético atrial (FAN) impede a reabsorção de sódio e inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que alguns estudos evidenciam como benéfico para a prevenção de dano renal¹¹⁰⁻¹¹². Uma metanálise que incluiu pequenos estudos de qualidade variável (13 estudos randomizados e 934 pacientes adultos com cirurgia cardiovascular)¹¹⁰ mostrou, na análise de subgrupo, redução de instalação de diálise em pacientes que receberam FAN.

A N-acetilcisteína também não deve ser administrada com o intuito de prevenir a NTA de origem isquêmica⁶⁴. Algumas revisões sistemáticas e metanálises exami-

naram a eficácia da N-acetilcisteína na prevenção da NTA após cirurgias^{113,114}. Uma metanálise de 2009, que incluiu dez estudos e 1.193 pacientes, concluiu que a N-acetilcisteína, quando comparada com placebo, não foi capaz de prevenir a IRA (OR1,04 95% 0,45-2,37)^{114,115}. Dois ensaios clínicos publicados após essa metanálise também não mostraram vantagem no uso da N-acetilcisteína, quando comparado com o placebo, para a redução do risco de IRA. Seu uso para a prevenção de lesão renal induzida por contraste também não está completamente estabelecido¹¹⁶.

Alguns estudos sugeriram que a terapia intensiva com insulina poderia promover um efeito renoprotetor, embora a IRA tenha tido um desfecho secundário nesses trabalhos¹¹⁷⁻¹²⁰. O estudo, multicêntrico, mais adequado até o momento, chamado de NICE-SUGAR, randomizou 6.104 pacientes para receber tanto terapia intensiva para o controle glicêmico (alvo glicêmico 81-108 mg/dL) como manejo convencional (alvo glicêmico < 180 mg/dL)¹²⁰. Não houve diferença na porcentagem de pacientes que necessitou de TSR ou na duração da TSR. Entretanto, o controle glicêmico estreito associou-se a eventos adversos como hipoglicemia.

Referências

1. Bartels K, Karhausen J, Clambey A et al. Perioperative organ injury. *Anesthesiology*, 2013; 119:1474-89.
2. Bartels K, Sullivan BL, Eltzschig HK. TrT: blowing the cover from perioperative myocardial injury. *Anesthesiology*, 2014; 120:533-5.
3. Beckman JA. Postoperative troponin screening: a cardiac cassandra? *Circulation*, 2013; 127:2253-6.
4. De Somer F. End-organ protection in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*, 2013; 79:285-93.
5. WU L, Zhao H, Wang T et al. Cellular signaling pathways and molecular mechanisms involving inhalational anesthetics-induced organoprotection. *J Anesth*, 2014; 28:740-58.
6. Yuan X, Lee JW, Bowser JL et al. Targeting hypoxia signaling for perioperative organ injury. *Anesth Analg*, 2018; 126:308-21.
7. Eltzschig HK. Targeting purinergic signaling for perioperative organ protection. *Anesthesiology*, 2013; 118:1001-4.
8. Healy DA, Clarke Moloney M, McHugh SM et al. Remote ischaemic preconditioning as a method for perioperative cardioprotection: concepts, applications and future directions. *Int J Surg*, 2014; 12:1093-9.
9. Wu Y, Heymann HM, Gross ER. Non-opioid analgesic use and concerns for impaired organ protection. *Br J Anaesth*, 2018; 120:403-5.
10. Marseu K, Slinger P. Perioperative pulmonary dysfunction and protection. *Anaesthesia*, 2016, 71 (Suppl. 1):46-50.
11. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation: identifying and reducing risks for pulmonary complications. *Cleve Clin J Med*, 2006; 73:S36-41.
12. Smetana QW. Postoperative pulmonary complications: an update on risk assessment and reduction. *Cleve Clin J Med*, 2009; 76:S60-5.
13. Yang CK, Teng A, Lee DY et al. Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J Surg Res*, 2015; 198: 441-9.
14. Fleisher LA, Linde-Zwirble WT. Incidence, outcome, and attributable resource use associated with pulmonary and cardiac complications after major small and large bowel procedures. *Perioper Med*, 2014; 3:7.
15. Canet J, Hardman J, Sabate S et al. PERISCOPE study: predicting post-operative pulmonary complications in Europe. *Eur J Anaesthesiol*, 2011; 28:459-61.
16. Bhateja P, Kaw R. Emerging risk factors and prevention of perioperative pulmonary complications. *Sci World J*, 2014; 2014:546758.
17. Nici L. Preoperative and postoperative pulmonary rehabilitation in lung cancer patients. *Thorac Surg Clin*, 2008; 18:39-43.
18. Gillis C, Li C, Lee L et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology*, 2014; 121:937-47.
19. Lemanu DP, Singh PP, MacCormick AD et al. Effect of preoperative exercise on cardiorespiratory function and recovery after surgery: a systematic review. *World J Surg*, 2013; 37:711-20.

20. Mans CM, Reeve JC, Elkins MR. Postoperative outcomes following preoperative inspiratory muscle training in patients undergoing cardiothoracic or upper abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*, 2015; 29:426-38.
21. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*, 2015; 123:692-713.
22. Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med*, 2005; 31:1327-35.
23. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*, 2013; 369:428-37.
24. Hemmes SN, Gama de Abreu M et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2014; 384:495-503.
25. Gu WJ, Wang F, Liu JC. Effect of lung-protective ventilation with lower tidal volumes on clinical outcomes among patients undergoing surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*, 2015; 187:E101-9.
26. Guay J, Ochroch EA. Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in patients without acute lung injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; (12):CD011151.
27. Wolthuis EK, Choi G, Delsing MC et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology*, 2008; 108:46-54.
28. Ladha K, Vidal Melo MF, McLean DJ et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. *BMJ*, 2015; 351:h3646.
29. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013; 26:126-33.
30. Treschan TA, Kaisers W, Schaefer MS et al. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. *Br J Anaesth*, 2012; 109:263-71.
31. Yang D, Grant MC, Stone A et al. A meta-analysis of intraoperative ventilation strategies to prevent pulmonary complications: is low tidal volume alone sufficient to protect healthy lungs? *Ann Surg*, 2016; 263:881-7.
32. Treschan TA, Schaefer M, Kemper J et al. Ventilation with high versus low peep levels during general anaesthesia for open abdominal surgery does not affect postoperative spirometry: a randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2017; 34:534-43.
33. Hedenstierna G, Edmark L. Protective ventilation during anesthesia: is it meaningful? *Anesthesiology*, 2016; 125:1079-82.
34. Neumann P, Rothen HU, Berglund JE et al. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999; 43:295-301.
35. Bindslev L, Hedenstierna G, Santesson J et al. Airway closure during anaesthesia, and its prevention by positive end expiratory pressure. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1980; 24:199-205.
36. Tusman G, Böhm SH, Tempra A et al. Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children. *Anesthesiology*, 2003; 98:14-22.
37. de Jong MAC, Ladha KS, Vital Melo MF et al. Differential effects of intraoperative positive end-expiratory pressure (PEEP) on respiratory outcome in major abdominal surgery versus craniotomy. *Ann Surg*, 2016; 264:362-9.
38. Rothen HU, Sporre B, Engberg G et al. Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study. *Br J Anaesth*, 1993; 71:788-95.
39. Rothen HU, Neumann P, Berglund JE et al. Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999; 82:551-6.
40. Pelosi P, Gama de Abreu M, Rocco PR. New and conventional strategies for lung recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 2010; 14:210.
41. Dyhr T, Laursen N, Larsson A. Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002; 46:717-25.
42. Cakmakkaya OS, Kaya G, Altintas F et al. Restoration of pulmonary compliance after laparoscopic surgery using a simple alveolar recruitment maneuver. *J Clin Anesth*, 2009; 21:422-6.
43. Whalen FX, Gajic O, Thompson GB et al. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg*, 2006; 102:298-305.

44. Almarakbi WA, Fawzi HM, Alhashemi JA. Effects of four intraoperative ventilatory strategies on respiratory compliance and gas exchange during laparoscopic gastric banding in obese patients. *Br J Anaesth*, 2009; 102:862-8.
45. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, 2005; 31: 922-6.
46. Fernandez-Perez ER, Sprung J, Afessa B et al. Intraoperative ventilator settings and acute lung injury after elective surgery: a nested case control study. *Thorax*, 2009; 64: 121-7.
47. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS et al. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anesthesiology*, 2015; 123:66-78.
48. Hughes CG, Weavind L, Banerjee A et al. Intraoperative risk factors for acute respiratory distress syndrome in critically ill patients. *Anesth Analg*, 2010; 111:464-7.
49. Slinger P, Kilpatrick B. Perioperative lung protective strategies in cardiothoracic anesthesia: are they useful? *Anesthesiol Clin*, 2012; 30:607-28.
50. Chau EH, Slinger P. Perioperative fluid management for pulmonary resection surgery and esophagectomy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014; 18:36-44.
51. Assaad S, Popescu W, Perrino A. Fluid management in thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013; 26:31-9.
52. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S et al. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg*, 2012; 114:640-51.
53. Saada M, Catoire P, Bonnet F et al. Effect of thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia on segmental wall motion assessed by transesophageal echocardiography. *Anesth Analg*, 1992; 75:329-35.
54. Kanawati S, Fawal H, Maaliki H et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in five awake obese patients using paravertebral and superficial cervical plexus blockade. *Anaesthesia*, 2015; 70:993-5.
55. Fujinaga T, Nakamura T, Fukuse T et al. Isoflurane inhalation after circulatory arrest protects against warm ischemia reperfusion injury of the lungs. *Transplantation*, 2006; 82: 1168-74.
56. Reutershan J, Chang D, Hayes JK et al. Protective effects of isoflurane pretreatment in endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology*, 2006; 104:511-7.
57. Voigtsberger S, Lachmann RA, Leutert AC et al. Sevoflurane ameliorates gas exchange and attenuates lung damage in experimental lipopolysaccharide-induced lung injury. *Anesthesiology*, 2009; 111:1238-48.
58. Englert JA, Macias AA, Amador-Munoz D et al. Isoflurane ameliorates acute lung injury by preserving epithelial tight junction integrity. *Anesthesiology*, 2015; 123:377-88.
59. Schilling T, Kozian A, Kretschmar M et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth*, 2007; 99:368-75.
60. De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M et al. Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*, 2009; 110:1316-26.
61. Domi R, Huti G, Sula H et al. From pre-existing renal failure to perioperative renal protection: the anesthesiologist's dilemmas. *Anesth Pain Med*, 2016; 6:e32386.
62. Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth*, 2015; 115 (S2):ii3-ii14.
63. Webb ST, Allen JSD. Perioperative renal protection. *BJA Educ*, 2008; 8:176-80.
64. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*, 2012; 2: 1-138.
65. Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM et al. Acute kidney injury. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA et al. *Brenner and rector's the kidney*. Philadelphia: Elsevier, 2012. p. 1044-99.
66. Symons JM. Moving beyond supportive care: current status of specific therapies in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*, 2014; 29:173-81.
67. Vives M, Wijeyesundera D, Marczin N et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014; 18:637-45.
68. Jones DR, Lee HT. Perioper renal protection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008; 22:193-208.
69. Thakar CV, Arrigain S, Worley S et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16:162-8.
70. Brienza N, Giglio MT, Marucci M et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*, 2009; 37:2079-90.
71. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2012; 367:124-34.
72. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 2012; 367:1901-11.
73. Ronco C, Bellomo R. Prevention of acute renal failure in the critically ill. *Nephron Clin Pract*, 2003; 93:C13-20.

74. Lee RW, Di Giantomasso D, May C et al. Vasoactive drugs and the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004;18:53-74.
75. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001; 345:1368-77.
76. Lin SM, Huang CD, Lin HC et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock*, 2006; 26:551-7.
77. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 2009; 8:669-81.
78. Nagai J, Tanaka H, Nakanishi N et al. Role of megalin in renal handling of aminoglycosides. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001; 281:F337-44.
79. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A et al. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol*, 2008; 101:1112-8.
80. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006; 1:19-32.
81. Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM et al. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1734-44.
82. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D et al. Off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*, 2012; 366:1489-97.
83. Hersey P, Poullis M. Does the administration of mannitol prevent renal failure in open abdominal aortic aneurysm surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008; 7:906-9.
84. Hynninen MS, Niemi TT, Pöyhkä R et al. N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*, 2006; 102:1638-45.
85. Macedo E, Abdulkader R, Castro I et al. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21:1863-9.
86. Schoenwald PK. Intraoperative management of renal function in the surgical patient at risk. *Focus on aortic surgery. Anesthesiol Clin North America*, 2000; 18:719-37.
87. Hanley MJ, Davidson K. Prior mannitol and furosemide infusion in a model of ischemic acute renal failure. *Am J Physiol*, 1981; 241:F556-64.
88. Schrier RW, Arnold PE, Gordon JA et al. Protection of mitochondrial function by mannitol in ischemic acute renal failure. *Am J Physiol*, 1984; 247:F365-9.
89. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11:97-104.
90. Luke RG, Briggs JD, Allison ME et al. Factors determining response to mannitol in acute renal failure. *Am J Med Sci*, 1970; 259:168-74.
91. Graziani G, Cantaluppi A, Casati S et al. Dopamine and frusemide in oliguric acute renal failure. *Nephron*, 1984; 37:39-42.
92. Szerlip HM. Renal-dose dopamine: fact and fiction. *Ann Intern Med*, 1991; 115:15-43.
93. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013; 39:420-8.
94. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*, 2005; 142:510-24.
95. Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. *NORASEPT II Study Investigators. Am J Med*, 1999; 107:387-90.
96. Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet*, 2000; 356:2139-43.
97. Lauschke A, Teichgräber UK, Frei U et al. "Low-dose" dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 2006; 69:166-74.
98. Argalious M, Motta P, Khandwala F et al. "Renal dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med*, 2005; 33:1327-32.
99. Renton MC, Snowden CP. Dopexamine and its role in the protection of hepatosplanchnic and renal perfusion in high-risk surgical and critically ill patients. *Br J Anaesth*, 2005; 94:459-67.
100. Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G et al. Postoperative junctional ectopic tachycardia in children: incidence, risk factors, and treatment. *Ann Thorac Surg*, 2002; 74:1607-11.
101. Friedewald JJ, Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 66:486-912.

102. Noiri E, Gailit J, Sheth D et al. Cyclic RGD peptides ameliorate ischemic acute renal failure in rats. *Kidney Int*, 1994; 46:1050-8.
103. Ranucci M, Soro G, Barzaghi N et al. Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78:1332-8.
104. Bove T, Landoni G, Calabrò MG et al. Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Circulation* 2005; 111:3230-5.
105. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med*, 2006; 34:707-14.
106. Morelli A, Ricci Z, Bellomo R et al. Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care Med* 2005; 33:2451-6.
107. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis*, 2007; 49:56-68.
108. Bove T, Zangrillo A, Guarracino F et al. Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 312:2244-53.
109. Gillies MA, Kakar V, Parker RJ et al. Fenoldopam to prevent acute kidney injury after major surgery—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19:449.
110. Nigwekar SU, Hix JK. The role of natriuretic peptide administration in cardiovascular surgery-associated renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009; 23:151-60.
111. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR et al. Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD006028.
112. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR et al. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4:261-72.
113. Adabag AS, Ishani A, Bloomfield HE et al. Efficacy of N-acetylcysteine in preventing renal injury after heart surgery: a systematic review of randomized trials. *Eur Heart J*, 2009; 30:1910-7.
114. Baker WL, Anglade MW, Baker EL et al. Use of N-acetylcysteine to reduce post-cardiothoracic surgery complications: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009; 35:521-7.
115. Ho KM, Morgan DJ. Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *Am J Kidney Dis*, 2009; 53:33-40.
116. Song JW, Shim JK, Soh S et al. Double-blinded, randomized controlled trial of N-acetylcysteine for prevention of acute kidney injury in high risk patients undergoing off-pump coronary artery bypass. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20:96-102.
117. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001; 345:1359-67.
118. Wang LC, Lei S, Wu YC et al. [Intensive insulin therapy in critically ill patients] (Abstract). *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:748-50.
119. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ et al. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol*, 2008; 19:571-8.
120. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-97.





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO 09

A Dor e o Sofrimento como Foco da Anestesiologia Baseada em Valores

Vera Maria Silveira de Azevedo

*“Sendo assim, tudo quanto vier
à mão para realizar, faze-o com o
melhor das tuas forças”*

Eclesiastes 9:10

A Dor e o Sofrimento como Foco da Anestesiologia Baseada em Valores

Introdução

Adotando o princípio filosófico de que “a única coisa que permanece é a mudança”, a prática da anestesiologia baseada em valores e centrada no paciente é, no momento, a grande oportunidade de transformar e amadurecer a anestesiologia^{1,2}.

Apesar do título, não estamos falando de algo novo. Há aproximadamente 20 anos os conflitos resultantes do rápido avanço tecnológico, das restrições econômicas, o ambiente médico-legal e a heterogeneidade da sociedade eram questões discutidas no ambiente do cuidado em saúde focando a palição³⁻⁵.

A preocupação com uma abordagem diferente das atualmente disponíveis pelos sistemas de saúde em crise vem há muito tentando acrescentar, de modo definitivo, aos modelos atuais deficientes um retorno aos princípios baseados no que diz respeito à existência como um direito: direito de não sentir dor⁶, direito de não sofrer, direito de saber a verdade e, principalmente, direito a sua autonomia e liberdade como princípios da ética plena.

Somados a essa necessidade de mudança e transformação, nas últimas décadas, tem ocorrido um envelhecimento progressivo da população^{7,8}, assim como o aumento da prevalência do câncer⁹ e de outras doenças crônicas ameaçadoras à vida¹⁰. Em contrapartida, o avanço tecnológico, associado ao desenvolvimento da terapêutica e à melhoria na educação e formação, foram pontos importantes para oferecer um atendimento perioperatório qualificado em pacientes cada vez mais frágeis. Com isso, com o objetivo de sobrevivência imediata na sala de cirurgia está sendo acrescentada a oportunidade de atender as necessidades dos pacientes de uma forma mais completa^{11,12}.

Nesse cenário, a anestesiologia moderna tem contribuído para a melhor qualidade de vida de pacientes crônicos com dor e conseqüentemente com o sofrimento que dela deriva, o que nos faz maioria entre os profissionais médicos habilitados nessa especialidade^{13,14}. Estão incluídas algumas condutas baseadas em tudo aquilo que evoluiu nos últimos tempos, como resultado das observações clínicas e experimentais voltadas para os seguintes pontos: a) segurança¹⁵; b) mínimos efeitos sobre o organismo; c) diminuição da poluição ambiental; d) analgesia perioperatória; e) diminuição da liberação de substâncias algogênicas na região operada; f) otimização de técnicas ambulatoriais; g) integração clínica desde o momento pré-operatório até o pós-operatório tardio^{13,16}.

Cuidados Paliativos como Boas Notícias

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em conceito definido em 1990 e atualizado em 2017, “cuidados paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida^{17,18} do paciente e seus familiares diante de uma doença que ameaça a vida, por meio de prevenção e alívio do sofrimento, identificação precoce, avaliação impecável e trata-

mento de dor e demais sintomas¹⁹ físicos, sociais, psicológicos e espirituais”. Melhorar a qualidade de vida (QV) em doenças graves é uma prioridade atual em todo o mundo, porém, estudos ainda indicam que as relações com o aumento da sobrevivência²⁰ precisam ser discutidas²¹.

Dor e sofrimento fazem parte dos sintomas emergentes e prevalentes em pacientes que necessitam de cuidados paliativos¹¹. Esse grupo especial de pessoas também poderá necessitar de abordagens e intervenções para aliviar sintomas que não respondem à abordagem usual. Então, nesse momento é essencial que utilizemos nossas habilidades de comunicação e conhecimento para reconhecer e oferecer assistência integral e dirigida de excelência, uma vez que estudos comprovam que o planejamento antecipado de cuidados proporciona excelência na qualidade do atendimento²².

Os cuidados paliativos (CPs) modernos estão organizados em graus de complexidade que se somam em um cuidado integral e ativo. Atualmente, podemos identificar e dividir os CPs em fases^{23,24}.

Fase 1 – Cuidados paliativos gerais - referem-se à abordagem do paciente com base no diagnóstico de doença em progressão, atuando em todas as dimensões dos sintomas¹⁹ que vierem a apresentar.

Fase 2 – Cuidados paliativos específicos - são requeridos ao paciente nas últimas semanas ou nos últimos seis meses de vida, no momento em que se torna claro que ele se encontra em estado progressivo de declínio. Todo o esforço é feito para que ele permaneça autônomo, com preservação do autocuidado e próximo de seus entes queridos.

Fase 3 – Cuidados no fim de vida - referem-se, em geral, aos últimos dias ou às últimas 72 horas de vida².

O reconhecimento dessas fases pode ser difícil, mas é extremamente necessário para o planejamento do cuidado e preparo do paciente e sua família para perda e óbito. Mesmo depois do óbito, a equipe de cuidados paliativos deve dar atenção ao processo de morte: como ocorreu, qual o grau de conforto do paciente e que impactos a morte dele trouxe aos familiares e à própria equipe interdisciplinar. A assistência familiar pós-morte pode e deve ser iniciada com intervenções preventivas^{25,26}.

Portanto, se faz crescente a aceitação de um novo modelo para descrever os cuidados paliativos. É necessário reconhecer a dualidade de uma abordagem que prepara pacientes para o pior (morte), mas ainda permite a esperança pelo melhor (cura). O objetivo desse modelo seria ajudar as pessoas a aceitarem que os cuidados paliativos podem desempenhar sua missão como parte normal e essencial de cuidados médicos. Descreve um processo no qual a possibilidade de morrer pode ser suavemente introduzida no momento em que pacientes e familiares podem ser consumidos pela esperança de cura. Esse modelo proposto adere ao escopo atualmente definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Como mostrado na **Figura 1**, o modelo consiste em dois triângulos sobrepostos que lembram as asas de uma borboleta, com seta apontando da esquerda para a direita. O primeiro triângulo representa o manejo da doença, e o segundo é o cuidado paliativo. A base do triângulo de cuidados paliativos (final do modelo) inclui morte e sobrevivência como possíveis resultados. A seta indica que este é um processo dinâmico²⁷.



Figura 1 - Modelo de cuidados paliativos integrados²⁷

A principal diferença entre este e o modelo tradicional é que a sobrevivência é incluída como possível resultado²⁷.

Esses pontos nos remetem à possibilidade de a anestesiologia manter o foco em ampliar e redefinir nossos horizontes, reconhecendo a necessidade de capacitação e desenvolvimento de novas competências clínicas e habilidades técnicas, tendo como momento primário de aprimoramento os programas de residência médica.

Atuarmos de maneira plena e qualificada na assistência a pacientes que necessitam de cuidados paliativos se faz urgente, pois somos uma especialidade com grande capacidade de compor equipes de CPs qualificadas e de excelência^{27,28}.

Cuidados Perioperatórios

Ao contrário do intraoperatório, no perioperatório, o ambiente atual é conhecido por ser fragmentado e com custo elevado²⁹. Uma das possíveis soluções para esse problema é o recém-proposto modelo de cuidados perioperatórios (CPOs) em todas as subespecialidades. Nesse sentido, podemos identificar em estudos a capacidade de qualificarmos nossa prática, tentando evitar eventos como transfusão de sangue, dor, estresse e hipotermia diante dos conhecimentos necessários para resultados favoráveis³⁰.

Os CPOs têm um modelo assistencial focado na equipe que está sendo representada por um microsistema de saúde centrado no paciente e que começa no momento em que a decisão pela cirurgia é tomada. Os CPOs são de caráter contínuo e terminam 30 dias após a alta do hospital. O modelo baseia-se no envolvimento multidisciplinar: coordenação de cuidados, aplicação consistente de melhores evidências/protocolos de melhores práticas, total transparência com monitoramento contínuo e relato de dados de segurança, qualidade e custo para otimizar e diminuir a variação nas práticas de cuidado. Para reduzir a variação no atendimento, o processo perioperatório deve evoluir para um ambiente único de cuidado, tratado por uma equipe e coordenado por um líder. Esse processo é caracterizado por cuidados que são planejados, entregues e gerenciados e pela busca de resultados envolvendo várias equipes que atendem os pacientes e familiares³¹ utilizaram esse modelo na tentativa de otimizar os cuidados de saúde no momento perioperatório. De acordo com a **Figura 2**, essa integração proporciona resultados necessários para o futuro da anestesiologia.

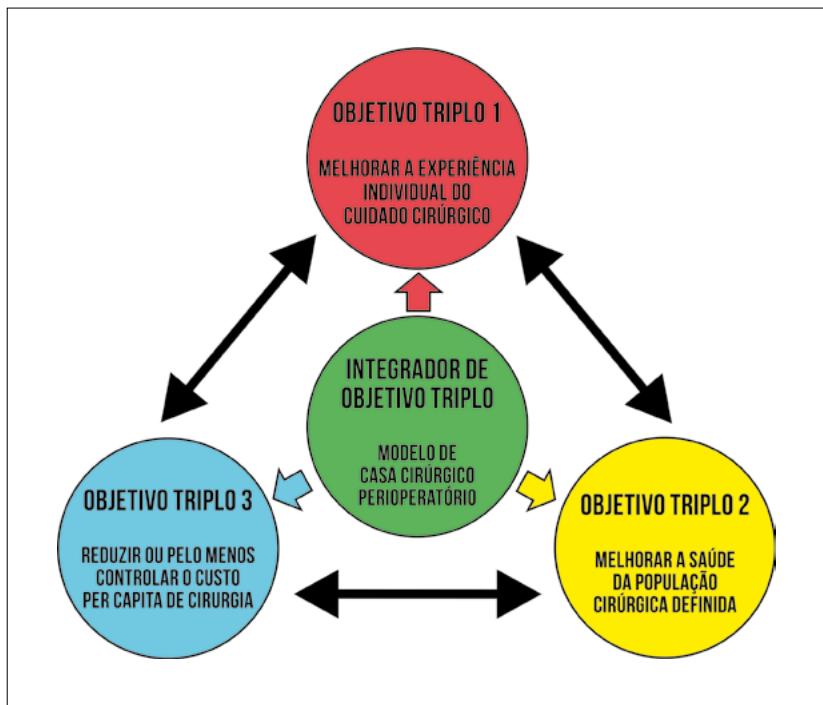


Figura 2 – Modelo de assistência integrado

De acordo com a teoria do modelo, o gerenciamento integrado do sistema de informação será essencial para o desenvolvimento de um ambiente cirúrgico perioperatório de sucesso³².

Anestesiologistas estão idealmente posicionados para liderar este novo modelo e, assim, contribuir de modo significativo para os mais altos padrões em medicina transicional. As características únicas que nos colocam nessa estrutura incluem nosso papel sistemático nos hospitais (como gerenciadores do tripé pacientes – equipe médica – instituições), a cultura de segurança e métricas de saúde inatas para a especialidade, e um papel significativo na avaliação e aconselhamento pré-operatório permitindo um papel ideal em medicina perioperatória³².

Assim, o anestesiolegista, cuja rotina tradicional é imediatista e pontual, deve ser um profissional bem preparado não apenas para o atendimento clínico, mas também para o discernimento de como atuar perante um paciente em quadro irreversível, para o qual a possibilidade de prolongamento da vida inexistente e os recursos humanos, tecnológicos e financeiros são limitados¹³. Racionalmente, ante a limitação de finitos e poucos recursos, o anestesiolegista, respeitando os direitos do paciente e em harmonia com a ética profissional, deveria estar muito seguro em decidir o momento em que se pode tutelar mais a vida ou a dignidade da pessoa humana³³.

Em relação ao tema, podemos colocar que a cada dia se discute mais a questão de reanimar ou não reanimar em sala cirúrgica²⁴. Estudos demonstram a necessidade de diminuir os conflitos que podem surgir diante da assistência anestésica a um paciente paliativo que se apresenta com ordem de não reanimar³³. As discussões entre os departamentos de anestesiologia, enfermagem e cuidados paliativos servem para guiar esses conflitos²⁴.

Sistema Integrado de Cuidados

A anestesiologia tem se tornado a maior especialidade hospitalar³⁴. A medicina perioperatória abraçada pela especialidade como necessidade e fator diferencial está alcançando seus objetivos e desenhando um futuro promissor. As oportunidades de atendimento fora do centro cirúrgico para o tratamento da dor, que já é uma realidade, de pacientes com indicação de cuidados paliativos e de cuidados de suporte em momentos de terminalidade são cada vez mais frequentes¹⁶. Portanto, se faz necessário aumentarmos nossa oferta de centros de referência em medicina paliativa para que um maior número de residentes possa desenvolver habilidades e competências na área.

As técnicas intervencionistas em medicina paliativa se fazem presentes, uma vez que, apesar de um número pequeno - aproximadamente 8% a 10% - existem alguns pacientes que se beneficiarão de procedimentos intervencionistas^{35,38}. Isso inclui uma variedade de bloqueios nervosos e alguns procedimentos neurocirúrgicos. Técnicas intervencionistas podem ser altamente eficazes, mas também têm o potencial de produzir efeitos adversos importantes. A avaliação precisa ser completa. De acordo com um modelo ajustado às dimensões do cuidado integral, citamos essa necessidade na **Figura 3**, que inter-relaciona as equipes multidisciplinares no seu papel principal e íntegro.



Figura 3 - Inter-relações nas equipes multidisciplinares

Conclusão

Pacientes paliativos são tratados por anestesiológicos em diferentes circunstâncias. Esses profissionais precisam identificar esses pacientes e precisam estar cientes de suas características para atendê-los adequadamente durante o período perioperatório¹³. Para tanto, defendemos uma mudança fundamental na mentalidade de como os cuidados paliativos interagem com a anestesiologia e vice-versa. Talvez nós, como anestesiológicos, precisemos considerar nossa especialidade interligada à palição¹⁶.

A formação em medicina perioperatória no ambiente de cuidados paliativos é uma emergência que está sendo reconhecida por especialistas em todo o mundo. Nossa missão deve ser fornecer conhecimento, capacitação e habilidades técnicas e não técnicas aos residentes em anestesiologia, lembrando sempre que o paciente cirúrgico é um ser biopsicossocial e deve ser assistido dessa forma em toda sua assistência.

Cada vez mais, os anestesiológicos estão direta ou indiretamente envolvidos em discussões sobre questões de fim de vida. Cabe a nós estarmos bem informados e participarmos mais plenamente do debate que se segue como médicos experientes na comunidade médica e como cidadãos com experiência bioética na nossa sociedade^{36,37}.

Referências

1. Jankowski CJ, Walsh MT. Quality Improvement in ambulatory anesthesia: making changes that work for you. *Anesthesiol Clin*, 2019; 37:349-360.
2. Cobert J, Hauck J, Flanagan E et al. Anesthesia-guided palliative care in the perioperative surgical home model. *Anesth Analg*, 2018; 127:284-8.
3. Fine PG. Anesthesiology and the discipline of medical ethics: challenges and opportunities. *Anesth Analg*, 1992; 74:327-8.
4. Erlenwein J, Petzke F, Stamer U et al. Role of anesthesiology in pain medicine and palliative care treatment in German hospitals: Survey of department heads of anesthesiology on treatment structures. *Der Anaesthesist*, 2017; 66:579-88.
5. Etkind SN, Bone AE, Gomes B et al. How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. *BMC Med*, 2017; 15:102.
6. Cousins MJ, Brennan F, Carr DB. Pain relief: a universal human right. *Pain*, 2004; 112:1-4
7. Deandrea S, Montanari M, Moja L et al. Prevalence of under treatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol*, 2008; 19:1985-91.
8. Warner MA. Who better than anesthesiologists? The 44th Annual Rovenstine Lecture. *Anesthesiology*, 2006; 104:1094-101.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018; 68:394-424.
10. Connor SR, Bermedo MCS. Global atlas of palliative care at the end of life. London: Worldwide Hospice Palliative Care Alliance, 2018.
11. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief—an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*, 2018; 391:1391-454.
12. Lassen CL, Aberle S, Lindenberg N et al. Palliative patients under anaesthesiological care: a single-centre retrospective study on incidence, demographics and outcome. *BMC Anesthesiol*, 2015; 15:164.
13. Fine PG, Davis MS, Muir JC et al. Anesthesiology and palliative care: past, present, and future. *Anesth Analg*, 2018; 127:12-4.
14. Kettler D, Nauck F. Palliative care and involvement of anaesthesiology: current discussions. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010; 23:173-6.
15. Stoelting RK. The Anesthesia Patient Safety Foundation: Pioneering success in safety but challenges remain. *Anaesth Pain Intensive Care*, 2013; 17:109-110.
16. Zaccagnino MP, Bader AM, Sang CN et al. The perioperative surgical home: a new role for the acute pain service. *Anesth Analg*, 2017; 125:1394-402.

17. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2014; 383:1721-30.
18. Grudzen CR, Richardson LD, Johnson PN et al. Emergency department-initiated palliative care in advanced cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2016; 2:591-8.
19. Wong FK, Ng AY, Lee PH et al. Effects of a transitional palliative care model on patients with end-stage heart failure: a randomised controlled trial. *Heart*, 2016; 102:1100-8.
20. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2014; 2: 979-87.
21. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D et al. Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2016; 316:2104-14.
22. Duncan MJ. Perioperative surgical home, fixing a fragmented process to improve quality of care. *Missouri Med*, 2019; 116:53-7.
23. Walsh EC, Brovman EY, Bader AM et al. Do-not-resuscitate status is associated with increased mortality but not morbidity. *Anesth Analg*, 2017; 125:1484-93.
24. Scott TH, Gavrinn JR. Palliative surgery in the do-not-resuscitate patient: ethics and practical suggestions for management. *Anesthesiol Clin*, 2012; 30:1-12.
25. Cavalcanti AB, Bozza FA, Machado FR et al. Effect of a quality improvement intervention with daily round checklists, goal setting, and clinician prompting on mortality of critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016; 315:1480-90.
26. Coelho CBT, Yankaskas JR. New concepts in palliative care in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2017; 29:222-30.
27. Hawley PH. The bow tie model of 21st century palliative care. *J Pain Symptom Manage*, 2014; 47:e2-e5.
28. Van Mechelen W, Aertgeerts B, De Ceulaer K et al. Defining the palliative care patient: a systematic review. *Palliat Med*, 2013; 27:197-208.
29. Desebbe O, Lanz T, Kain Z et al. The perioperative surgical home: an innovative, patient-centred and cost-effective perioperative care model. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35:59-66.
30. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Brit J Anaesth*, 2010; 105:106-15.
31. Vetter TR, Boudreaux Am, Jones KA et al. The perioperative surgical home: how anesthesiology can collaboratively achieve and leverage the triple aim in health care. *Anesth Analg*, 2014; 118:1131-6.
32. Prielipp RC, Cohen NH. The future of anesthesiology: implications of the changing healthcare environment. *Curr Opin Anesthesiol*. 2016; 29:198-205.
33. Martin RL, Soifer BE, Stevens WC. Ethical issues in anesthesia: management of the do-not-resuscitate patient. *Anesth Analg*, 1991; 73:221-5.
34. Smith A, Carey C, Sadler J et al. Undergraduate education in anaesthesia, intensive care, pain, and perioperative medicine: the development of a national curriculum framework. *Med Teach*, 2019; 41:340-6.
35. Chambers WA. Nerve blocks in palliative care. *Brit J Anaesth*, 2008; 101:95-100.
36. Waisel DB, Truog RD. The end-of-life sequence. *Anesthesiology*, 1997; 87:676-86.
37. Hyder JA, Hebl JR. Performance measurement to demonstrate value. *Anesthesiol Clin*, 2015; 33:679-96.
38. Huygen F, Kallewaard JW, van Tuldeer M et al. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses: Update 2018. *Pain Pract*, 2019; 19:664-75.



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
10

Sepse e suas novas perspectivas

*Patrícia Wajnberg Gamermann
Luciana Paula Cadore Stefani*

Sepse e suas novas perspectivas

Introdução

A sepsé é uma síndrome composta por diferentes sinais e sintomas em pacientes com suspeita de infecção cuja fisiopatologia ainda não é completamente conhecida. A resposta inflamatória à sepsé pode levar à disfunção múltipla de órgãos e à morte. A infecção e a bacteremia representam a fase inicial da doença, que pode evoluir para um quadro mais grave caso não seja reconhecida precocemente¹.

Os desfechos melhoraram nos últimos anos após a consolidação dos conceitos lançados pela Surviving Sepsis Campaign, que preconiza o diagnóstico precoce, a administração de antibióticos, a monitorização hemodinâmica e a ressuscitação hídrica agressiva, além de outras medidas como ventilação mecânica protetora e uso judicioso de hemoderivados².

É fundamental que o anestesiológico mantenha alto grau de vigilância e identifique precocemente os pacientes com suspeita de quadro séptico nos diferentes momentos de sua atuação: pré, trans e pós-operatório, além de conhecer e aplicar as estratégias de ressuscitação inicial preconizadas.

Epidemiologia

A sepsé continua sendo um grande desafio para os profissionais de saúde do mundo todo. Estima-se o registro de cerca de 17 milhões de novos casos todo ano, sendo 670 mil só no Brasil. Dados brasileiros indicam que a sepsé é responsável por mais óbitos do que câncer e infarto agudo do miocárdio. Resultados de estudos epidemiológicos coordenados pelo Instituto Latino-americano de Sepsé (ILAS) apontam que cerca de 30% dos leitos das unidades de terapia intensiva no Brasil são ocupados por pacientes com sepsé grave, e a taxa de mortalidade pode chegar a 55%.

Segundo os pesquisadores nacionais, uma das razões pelas quais o Brasil ainda apresenta índices preocupantes de sepsé é o pouco conhecimento da população sobre a doença, o que faz com que os pacientes com sepsé sejam admitidos para tratamento em fases mais avançadas da síndrome, quando o risco de óbito é maior³.

A incidência de sepsé aumentou substancialmente nos últimos 40 anos, embora a mortalidade intra-hospitalar nesse mesmo período tenha diminuído de 28% para 18%. Acredita-se que esse aumento seja consequência do incremento da expectativa de vida populacional, da prevalência de imunossupressão e de infecções por germes multirresistentes⁴⁻⁸.

A ocorrência de sepsé é maior durante o inverno, provavelmente em razão do aumento da prevalência das infecções respiratórias⁹. A sepsé é mais comum na população idosa e afeta mais facilmente pacientes com câncer ou imunossupressão. Pacientes idosos (> 65 anos) representam a maioria (60-85%) dos casos, e com a elevação da idade populacional, é provável que a incidência continue a crescer nos próximos anos^{1,2}.

A sepsé, a sepsé severa e o choque séptico representam um contínuo de gravidade, sendo a mortalidade estimada $\geq 10\%$ na sepsé e $\geq 40\%$ no choque séptico^{1,2}.

Severidade da Doença

A severidade da doença parece estar aumentando. Em uma análise retrospectiva, a proporção de pacientes com sepse em associação com pelo menos uma disfunção de órgão aumentou de 26% para 44% entre 1993 e 2003¹. A síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), insuficiência renal aguda (IRA) e coagulação intravascular disseminada (CIVD) representam as complicações mais comuns^{5,10,11}.

Novas Definições de Sepse

Todos os pacientes com infecção ou bacteremia estão sob risco de desenvolver sepse e representam as fases precoces da doença. A infecção é definida como a invasão de tecidos normalmente estéreis por organismos patológicos infecciosos e a bacteremia corresponde à presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea⁶.

Em 2016, uma força-tarefa composta pela Sociedade de Terapia intensiva (SCCM) e pela Sociedade Europeia de Terapia Intensiva (ESICM) publicou o novo consenso de definição de sepse e seus critérios relacionados (Sepsis-3). As principais mudanças estão descritas na **Tabela 1**⁴.

Tabela 1 – Novas definições de sepse (2016)⁴

- Os termos “SIRS” e “sepse severa” foram eliminados.
- A sepse é definida como uma disfunção de órgãos que impõe risco à vida e é causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção.
- A disfunção de órgãos é definida de acordo com o escore SOFA.
- O choque séptico é definido como a sepse associada a anormalidades circulatórias, celulares ou metabólicas profundas suficientes para aumentar substancialmente a mortalidade.

SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score.

A sepse passou a ser definida como uma condição de risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. O choque séptico é estabelecido como a sepse que apresenta anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas associadas a maior risco de morte do que a sepse isoladamente. Clinicamente inclui pacientes que preenchem critérios para sepse e que, apesar da ressuscitação volêmica adequada, precisam de vasopressores para manter a pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e que possuem lactato sérico > 2 mmol/L (> 18 mg/dL)⁷.

A disfunção de órgãos foi definida pela SCCM/ESICM 2016 como um aumento de 2 ou mais pontos no escore Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) (**Tabelas 2 e 3**). A validade desse escore foi derivada de mais de um milhão de registros eletrônicos de pacientes criticamente enfermos com suspeita de sepse em unidades de terapia intensiva (UTI). A ferramenta SOFA é um escore de disfunção de órgãos que ajuda a identificar pacientes com risco potencial de morrer^{8,9}.

Os seguintes termos **não** são mais incluídos na definição dos quadros de sepse:

- síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), visto que nem sempre é causada por infecção⁴;

- sepse severa, que originalmente se referia a pacientes com sepse associada a hipoperfusão tecidual (p. ex., elevação de lactato ou oligúria) ou disfunção de órgãos (p. ex., elevação de creatinina ou coagulopatia), também passa a não ser mais utilizada de acordo com as novas definições de sepse⁴.

Tabela 2 – Comparativo entre as definições prévias e a atual de sepse 2016⁴

	Definições Antigas	Definições Novas
SEPSE	SIRS: <u>temperatura</u> > 38°C ou < 36°C <u>frequência cardíaca</u> > 90 bpm <u>frequência respiratória</u> > 20 mrm ou PaCO ₂ < 32 mmHg e <u>leucócitos</u> totais < 4.000 ou > 12.000, ou > 10% de <u>bastões</u> + Suspeita de Infecção	Suspeita/documentação de Infecção + 2 ou 3 no qSOFA OU Aumento de 2 ou mais no SOFA
SEPSE	Sepse	Definição Excluída
GRAVE	+ <u>PAS</u> < 90 ou <u>PAM</u> < 65 <u>Lactato</u> > 2 mmol/L <u>RNI</u> > 1,5 ou <u>KTTP</u> > 60 s <u>Bilirrubina</u> > 2 mg/dL <u>Débito Urinário</u> < 0,5 mL/Kg/h por 2 h <u>Creatinina</u> > 2 mg/dL <u>Plaquetas</u> < 100.000 <u>SaO₂</u> < 90% em AA	
CHOQUE	Sepse	Sepse
SÉPTICO	+ Hipotensão mesmo com reanimação volêmica adequada	+ Necessidade de vasopressores para manter PAM > 65 E Lactato > 2 mmol/L após reanimação volêmica adequada

Tabela 3 – Escore Sequencial Organ Failure Assessment Score (SOFA)⁷

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) with respiratory support	< 100 (13.3) with respiratory support
Coagulation Platelets, x 10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Liver Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	< 1.2 (20)	1.2 - 1.9 (20-32)	2.0 - 5.9 (33-101)	6.0 - 11.9 (102- 204)	> 12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1 - 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine < 0.1 ^b	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1 ^b

System	Score				
	0	1	2	3	4
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	< 1.2 (110)	1.2 - 1.9 (110-170)	2.0 - 3.4 (171-299)	3.5 - 4.9 (300-440)	> 5.0 (440)
Urine output, mL/d				< 500	< 200

Abbreviations: FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour;

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷;

A identificação precoce de pacientes em risco de desenvolver sepse, fora da unidade de terapia intensiva, é fundamental para reduzir a morbimortalidade. Para isso, foi elaborado um escore chamado de *quick SOFA* (SOFA rápido), uma versão modificada do escore SOFA, em que uma pontuação ≥ 2 está associada a pobres desfechos (**Tabela 4**)¹²⁻¹⁴. É fácil calcular, pois possui apenas três componentes facilmente identificáveis à beira do leito. Cada variável conta um ponto e uma pontuação ≥ 2 indica maior risco de morte ou permanência prolongada na UTI¹.

Tabela 4 – Escore *quick SOFA**¹

- Frequência respiratória ≥ 22/minuto.
- Alteração do estado mental.
- Pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg.

* Ferramenta para identificar pacientes sob suspeita de sepse fora da unidade de terapia intensiva.

O termo **Disfunção Múltipla de Órgãos (MODS)** se refere à disfunção progressiva de órgãos em pacientes agudamente doentes, de forma que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção. É o modo mais severo de infecção (sepse e choque séptico) e de condições não infecciosas (p. ex., SIRS oriunda de pancreatite). Pode ser primária, como resultado de um insulto no qual a disfunção de órgão ocorre de forma precoce (p. ex., falência renal por rabiomiólise), ou pode ser secundária, ou seja, não resulta diretamente do insulto, mas é uma consequência da resposta do hospedeiro (p. ex., síndrome da angústia respiratória do adulto com pancreatite). Não existem critérios universalmente aceitos para a disfunção múltipla de órgãos. Entretanto, anormalidades progressivas nos parâmetros dos órgãos são comumente utilizadas para o diagnóstico (**Tabela 5**)^{1,9,15}. Quanto maior o número de órgãos em falência, maior a mortalidade, sendo o risco associado à falência respiratória que necessite de ventilação mecânica o mais elevado¹⁵.

Tabela 5 – Parâmetros avaliados para definir a disfunção múltipla de órgãos¹

- Respiratório: razão pressão parcial de oxigênio (PaO₂)/fração inspirada de oxigênio (FiO₂).
- Hematológico: contagem plaquetária.
- Hepático: bilirrubina sérica.
- Renal: creatinina sérica ou débito urinário.
- Cerebral: escala de Glasgow.
- Cardiovascular: hipotensão e necessidade de vasopressor.

Causas da Sepses

Os microrganismos infecciosos causadores da sepses vêm mudando ao longo dos anos¹⁶⁻¹⁸. A incidência de sepses de origem fúngica aumentou no decorrer da última década, mas permanece menor que a sepses bacteriana¹. Deve-se lembrar que, em aproximadamente metade dos casos, o organismo causador não é identificado (sepses com cultura negativa). Na **Tabela 6**, estão descritos os fatores de risco para o desenvolvimento de sepses¹.

Tabela 6 – Fatores de risco para o desenvolvimento de sepses¹

- Admissão da UTI.
- Idade avançada: ≥ 65 anos.
- Imunossupressão.
- Diabetes e câncer.
- Pneumonia adquirida na comunidade.
- Hospitalização prévia.
- Fatores genéticos.

UTI = unidade de terapia intensiva.

SIDA = síndrome da imunodeficiência humana.

Fisiopatologia

A sepses é caracterizada por disfunção em múltiplos sistemas com importante comprometimento do sistema cardiovascular. A monitorização invasiva com cateter de artéria pulmonar (CAP), fortemente difundida na década de 1980, mostrou que a maioria dos pacientes com sepses apresenta débito cardíaco normal ou aumentado e resistência vascular reduzida. A preservação ou o aumento do débito cardíaco ocorre apesar da presença de disfunção biventricular¹.

O endotélio é considerado um órgão importante na regulação do tono vasomotor, no movimento de células e de nutrientes para dentro e fora dos tecidos, no sistema de coagulação e no balanço de sinalizadores pró e anti-inflamatórios. No quadro séptico ocorrem profundas alterações no endotélio, incluindo aumento da adesão leucocitária, mudança para um padrão pró-coagulante e vasodilatação e perda da função de barreira, que levam a um edema tecidual generalizado¹.

As alterações microcirculatórias da sepse podem produzir um quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD) que se caracteriza por sangramento em função do consumo de plaquetas e de fatores de coagulação e elevada mortalidade¹.

O aumento da permeabilidade capilar pulmonar leva ao edema por extravasamento proteico no interstício do pulmão e à disfunção da barreira epitelial alveolar. Essas alterações podem resultar em disfunção ventilação-perfusão, hipoxemia arterial, redução da complacência pulmonar e SARA^{1,4}.

A disfunção mútua tanto da barreira endotelial como epitelial é o mecanismo chave para a disfunção dos órgãos. O epitélio intestinal torna-se mais permeável na presença de citocinas e, assim, inicia-se um ciclo vicioso, que inclui translocação bacteriana e lesão intestinal por substâncias, que engloba as enzimas pancreáticas ativadas (autofagia), e piora da inflamação sistêmica, que pode perpetuar o quadro de disfunção múltipla de órgãos (**Tabela 7**)¹.

Tabela 7 – Mecanismos autoperpetuantes da disfunção de órgãos na sepse¹

- A SARA frequentemente requer ventilação mecânica, que, por sua vez, causa injúria pulmonar adicional e intensifica a inflamação sistêmica.
- O uso de sedativos para possibilitar a ventilação pulmonar, frequentemente, piora a encefalopatia e o delírio e leva à redução de mobilidade, catabolismo e fraqueza muscular severa.
- A disfunção da barreira intestinal leva à translocação bacteriana de organismos patogênicos e piora do estado nutricional.
- A disfunção do sistema imune torna o hospedeiro altamente suscetível a novas infecções oportunistas por bactérias resistentes.

O aumento dos níveis de lactato prediz a mortalidade e, tradicionalmente, foi atribuído à hipóxia tecidual oriunda da hipoperfusão. Essa teoria estimulou boa parte do foco terapêutico da sepse nas últimas três décadas, que objetivava o aumento da entrega sistêmica de oxigênio em um cenário de débito cardíaco normal ou elevado¹.

A insuficiência renal aguda (IRA) é comum na sepse severa e eleva substancialmente o risco de morte¹⁹. Embora, no passado, a IRA tenha sido atribuída à redução da perfusão renal e à necrose tubular generalizada, pouca evidência suporta esses mecanismos para explicar o grau de disfunção renal visto na sepse. A IRA parece envolver um sistema mais complexo e mais sutil de disfunção tubular causado por citocinas e mediadores imunes^{1,15}.

A encefalopatia é um sinal clínico precoce e comum na sepse severa que pode variar de um quadro leve até o coma profundo. A infecção pode causar encefalopatia como resultado direto, mas, mais comumente, resulta de uma série de eventos estéreis que perturbam a função neurológica. A disfunção endotelial sistêmica promove alterações na barreira hematoencefálica (BHE), permitindo que citocinas inflamatórias e células entrem no sistema nervoso e gerem edema perivascular, estresse oxidativo, leucoencefalopatia e alteração generalizada na neurotransmissão^{1,20}.

Finalmente, o estado pró-inflamatório na sepse severa, com frequência, se transforma em um estado tardio e prolongado de disfunção do sistema imune. Sendo assim, ocorre apoptose das células imunes, impedindo que o paciente apresente uma resposta adequada a uma eventual infecção sobreposta¹⁸. Dessa forma, múltiplos vírus (incluindo citomegalovírus, Epstein-Bar e herpes simples) apresentam reativação durante o curso da doença^{1,16}.

Apresentação Clínica

Os pacientes sépticos tipicamente se apresentam com hipotensão, taquicardia, febre e leucocitose. Com o agravamento do quadro, há sinais de choque (cianose e má perfusão da pele) e disfunção de órgãos como oligúria, alteração do estado mental e insuficiência renal aguda¹.

A apresentação não é específica, assim, muitas condições (p. ex., pancreatite, SARA) podem apresentar similaridade com o quadro. Os sintomas podem incluir sinais específicos de alguma fonte infecciosa como tosse, dispneia, pneumonia, dor ou drenagem purulenta de ferida operatória. Hipotensão arterial definida como PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou redução na PAS > 40 mmHg em relação aos parâmetros basais também é muito comum. Outros sinais – como temperatura > 38,3 °C ou < 36 °C, FC > 90 bpm e indícios de má perfusão de órgãos como pele avermelhada e quente nas fases precoces da sepse – são vistos. Com a progressão para o choque, a pele se torna fria pelo redirecionamento do fluxo sanguíneo para os órgãos centrais. Redução do enchimento capilar, cianose e moteamento podem indicar choque. Sinais adicionais de hipoperfusão incluem alteração do estado mental, obnubilação, inquietação, oligúria e anúria. Íleo ou ausência de sons intestinais são em geral um sinal tardio de hipoperfusão^{21,22}.

O quadro clínico pode ser modificado pela presença de doenças preexistente ou do uso de medicamentos. Como exemplo, pacientes idosos, diabéticos ou que usam betabloqueadores podem não apresentar a taquicardia esperada em resposta à queda da pressão sanguínea. Em contraste, pacientes jovens frequentemente desenvolvem taquicardia severa e prolongada e tornam-se hipotensos na fase mais tardia da evolução²³.

Da mesma forma, os sinais laboratoriais não são específicos e podem estar associados com anormalidades oriundas da causa básica da sepse ou com hipoperfusão e/ou disfunção de órgãos. As alterações laboratoriais mais comuns encontram-se na **Tabela 8**. O lactato sérico elevado (p. ex., > 2 mmol/L) pode ser manifestação de hipoperfusão de órgãos na presença ou ausência de hipotensão e é um importante componente da avaliação inicial, já que, quando aumentado, se associa a pobres desfechos²⁴. Um lactato sérico maior ou igual a 4 mmol/L é indicativo, mas não diagnóstico, de choque séptico. Exames laboratoriais adicionais podem ajudar a caracterizar a severidade e incluem baixa contagem plaquetária e aumento da creatinina e dos níveis de bilirrubina¹.

Tabela 8 – Alterações laboratoriais na sepse¹

- Leucocitose (CCB > 12.000 micro/L) ou leucopenia (CCB < 4.000 micro/L).
- CCB normal com mais de 10% de formas jovens.
- Hiperglicemia (glicose plasmática > 140 mg/dL ou 7,7 mmol/L) na ausência de diabetes.
- Proteína C reativa mais de duas vezes o desvio padrão acima da normalidade.
- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$).
- Oligúria aguda ($\text{DU} < 0,5 \text{ mL/kg/h}$ por, no mínimo, duas horas após a ressuscitação hídrica adequada).
- Aumento de > 0,5 mg/dL de creatinina ou 44,2 micromol/L.
- Anormalidades de coagulação (INR > 1,5 ou TTPa > 60 segundos).
- Trombocitopenia (contagem plaquetária < 100.000 micromol/L).
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total > 4 mg/dL ou 70 micromol/L).
- Insuficiência adrenal (p. ex., hiponatremia e hipercalemia).
- Hiperlactatemia.
- Imagem: não há sinais radiológicos específicos para a identificação de sepse que não os associados à infecção de um local específico (p. ex., pneumonia na radiografia de tórax, coleção abdominal na TC de abdome).

CCB = contagem de células brancas.

DU = débito urinário.

TC = tomografia.

Avaliação Inicial e Manejo

Pacientes com sepse severa podem apresentar comprometimento respiratório e cardiocirculatório significativos. A sepse precoce vem acompanhada de queda de resistência vascular sistêmica e alto débito cardíaco. Em fases avançadas, a falência da contratilidade miocárdica pode ser vista. Na ausência de ressuscitação volêmica agressiva, o débito cardíaco diminui. A ressuscitação precoce é importante e deve ser titulada para ajustar a pré-carga, contratilidade e pós-carga antes de procedimentos cirúrgicos. As primeiras seis horas da ressuscitação frequentemente coincidem com o momento da realização de algum procedimento cirúrgico de emergência. Deve-se ter cautela e aguardar a estabilização hemodinâmica antes de realizar o transporte desses pacientes.

O manejo inicial do paciente séptico deve incluir estabilização da via aérea quando indicada, correção da hipoxemia e obtenção de acesso venoso para a administração precoce de fluidos e de antibióticos^{3,4}. Os exames (**Tabela 9**) devem ser obtidos rapidamente (até 45 minutos da apresentação inicial), mas não devem retardar a administração de fluidos e antibióticos¹.

Oxigênio suplementar deve ser ofertado e a oxigenação deve ser monitorada continuamente por oximetria de pulso. A intubação e a ventilação mecânica podem ser necessárias para minimizar o trabalho respiratório que geralmente está elevado ou para a proteção da via aérea, visto que a encefalopatia e a depressão do nível de consciência frequentemente acompanham o quadro^{1,24}.

O acesso venoso deve ser estabelecido o quanto antes na suspeita de sepse. O acesso periférico pode ser suficiente, principalmente durante o manejo inicial. Entretanto, a maioria dos pacientes vai precisar de um cateter venoso central (CVC) em algum momento. A instalação do CVC não deve retardar a administração de fluidos de ressuscitação e antibióticos. O acesso central pode ser usado para a infusão de líquidos, medicamentos (vasopressores) e hemocomponentes, assim como para a coleta de exames. O CVC pode ser usado para medir a pressão venosa central (PVC) e a saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂)^{12,13}.

Tabela 9 – Investigação inicial na sepse^{1,3,4,15,16,20}

- **Hemograma com contagem diferencial** - testes de função hepática, provas de coagulação, D-dímeros. Esses exames podem reforçar a hipótese de sepse, indicar a severidade do quadro e servir como medidas de base para avaliar a resposta terapêutica.
- **Lactato sérico** - valores elevados (p. ex., > 2 mmol/L) indicam a severidade da sepse e são usados para avaliar a resposta terapêutica.
- **Gasometria arterial** - pode indicar acidose, hipoxemia ou hipercarbia.
- **Culturas venosas periféricas** - culturas aeróbicas e anaeróbicas de, pelo menos, dois sítios, análise de urina e cultura de microbiologia (urinária, cateteres venosos, lesões ou ferida operatórias, secreções corpóreas). Em pacientes com cateteres vasculares, a amostra de sangue deve ser colhida do cateter e de sítios periféricos também.
- **Exames de imagem do sítio de suspeição** - p. ex., radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e/ou abdome.

Monitorização

Todos os pacientes devem ter monitorados a pressão arterial, a frequência cardíaca, a frequência respiratória, o débito urinário, a cor da pele, a temperatura, a oximetria de pulso e o estado mental. Entre esses, a PAM \geq 65 mmHg e o débito urinário \geq 0,5 mL/kg/h são os alvos comumente usados na prática clínica¹.

Na maioria dos pacientes, inserem-se cateter venoso central e pressão arterial invasiva (PAI) para monitorização. A PAI é indicada na presença de instabilidade hemodinâmica, quando a medida não invasiva não for confiável, se houver previsão de restauração volêmica prolongada ou para monitorar medidas dinâmicas de responsividade hídrica. O acesso venoso central tem como indicações a previsão do uso de vasopressores, alto volume de cristaloides, pobre acesso venoso periférico, uso de saturação venosa central ou pressão venosa central como parâmetros de monitorização. Os cateteres de artéria pulmonar não devem ser usados de rotina, já que não melhoram os desfechos¹⁴. Esse cateter consegue medir a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e a saturação venosa mista de oxigênio (SVO₂). Entretanto, a POAP mostrou-se um pobre preditor de responsividade hídrica na sepse e a SVCO₂ apresenta utilidade similar a SCVO₂, que pode ser obtida com o acesso venoso central^{18,19}.

O lactato costuma ser coletado a cada seis horas até que esteja em nítida redução³. O tratamento guiado pelos valores de lactato mostra melhores desfechos. A gasometria fornece parâmetros, como a razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, assim como a gravidade e o tipo de acidose. A piora da troca gasosa pode indicar edema pulmonar oriundo da resuscitação hídrica ou de outras complicações, como pneumotórax, por acesso central, SARA ou tromboembolismo venoso. Contagem plaquetária e bioquímica sérica são comumente realizadas (p. ex., a cada seis horas) até que os valores tenham atingido a medida de base^{1,25}.

Tratamento

As melhoras consistentes na sobrevida da sepse indicam que houve implementação de tratamento efetivo, embora terapias moleculares direcionadas para sepse ainda não estejam aprovadas. Além disso, as controvérsias persistem em quase todas as variáveis envolvidas no manejo, com consenso em poucos pontos centrais do tratamento. De forma geral, as tentativas de normalizar ou melhorar vários aspectos fisiológicos dos pacientes com sepse (troca gasosa, controle glicêmico, entrega de oxigênio) provaram-se ineficientes ou prejudiciais, questionando o valor dos grandes ensaios randomizados²⁶. A **Figura 1** resume os principais focos do tratamento.

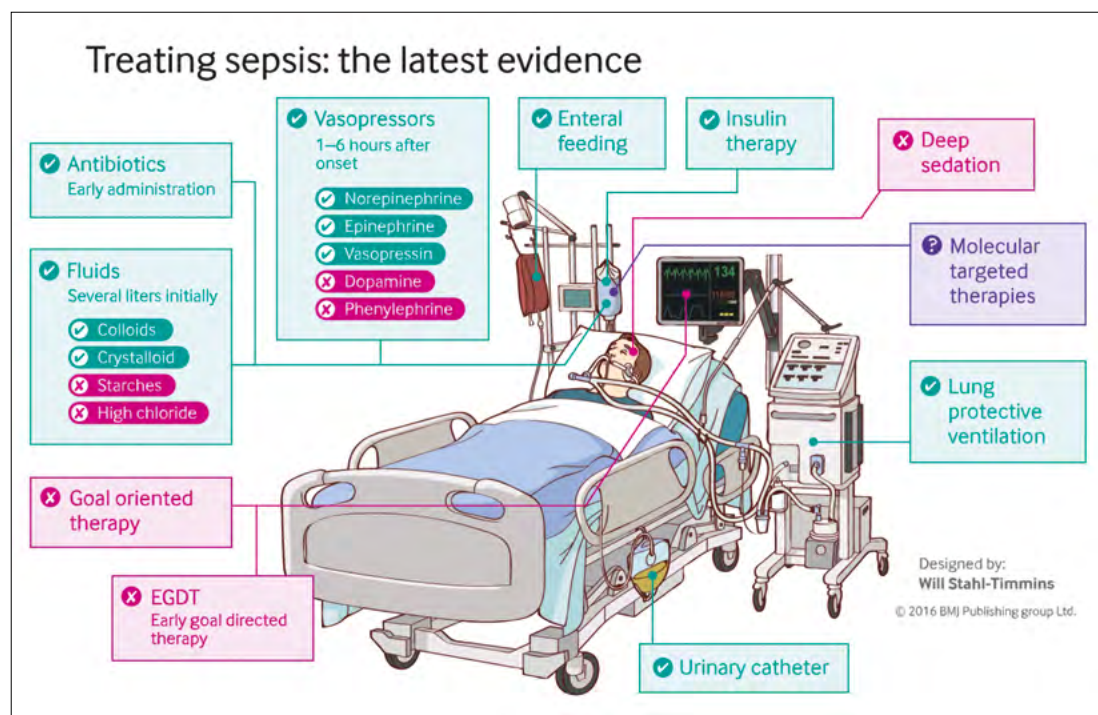


Figura 1 – Tratamento da sepse¹

Terapia Antibiótica

A identificação e o tratamento precoce do local de origem da infecção são as principais intervenções terapêuticas primárias, e a maioria das outras intervenções é puramente de suporte. Cada hora de atraso na administração de antibiótico após o desenvolvimento do choque séptico está associada à redução de 12% na sobrevi-

da (*odds ratio* 1,12 por hora de atraso, 1,103-1,136). As diretrizes de 2016 da Surviving Sepsis Campaign (SSC) recomendam a administração de antibiótico efetivo intravenoso em, no máximo, uma hora após a identificação da sepse ou do choque séptico. Para atingir essa meta, há necessidade de comprometimento institucional para identificar precocemente os pacientes sépticos, obter amostras microbiológicas e administrar antibióticos de amplo espectro^{15,23}.

Os antibióticos empíricos devem ser escolhidos tendo como alvo a fonte de suspeição da infecção, que é identificada por meio da história do paciente e de exames laboratoriais e de imagem^{14,27-35}. Devem ser levados em conta a história (uso recente de antibióticos, infecções prévias), as comorbidades (p. ex., diabetes, falência de órgãos), o local suspeito da infecção, a presença de dispositivos invasivos, a imunossupressão (SIDA), o contexto clínico (infecção adquirida na comunidade ou nosocomial), o padrão Gram da localidade e os tipos de prevalência e resistência microbiana^{12-14,24}.

Para a maioria dos pacientes, recomenda-se antibioticoterapia empírica de amplo espectro com um ou mais antibióticos para cobrir todos os possíveis patógenos. A abrangência deve ser tanto para bactérias Gram-positivas como para Gram-negativas e, se indicado, para fungos (p. ex., *Candida*) e raramente para vírus (p. ex., influenza)^{27,28}.

Muitos pacientes com choque séptico devem receber uma combinação de, no mínimo, dois antibióticos de diferentes classes, dependendo do organismo que está sendo considerado como agente causador e da suscetibilidade local a antibióticos. Entre os agentes isolados de pacientes com sepse, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e o *Streptococcus pneumoniae* são os mais comuns, assim a cobertura deve incluir abrangência para eles^{1,29}.

Nos casos em que o microrganismo for desconhecido, deve-se ter em mente os patógenos potenciais e levar em consideração o *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), já que, cada vez mais, esse agente é identificado como causador de sepse intra-hospitalar e na comunidade. Por essa razão, indica-se que a vancomicina ajustada para a função renal faça parte do regime empírico³⁰.

Caso a pseudomonas não seja a provável causadora, sugerem-se as seguintes combinações com a vancomicina:

- cefalosporina de terceira geração (p. ex., ceftriaxona ou cefotaxime) ou uma cefalosporina de quarta geração (cefepime);
- betalactâmico/inibidor da beta-lactamase (p. ex., piperacilina-tazobactan, ticarcilina-clavulonato); ou
- carbapenêmicos (p. ex., imipenen ou meropenen).

Se a pseudomonas for provável, sugere-se combinar a vancomicina com duas das opções seguintes, de acordo com os padrões de suscetibilidade aos antibióticos locais:

- cefalosporina antipseudomonas (p. ex., ceftazidima, cefepime);
- carbapenêmico antipseudomonas (p. ex., imipenem, meropenen);
- betalactâmico/inibidor da beta-lactamase antipseudomonas (p. ex., piperacilina-tazobactan, ticarcilina-clavulonato);
- fluoroquinolona com boa atividade antipseudomonas (p. ex., ciprofloxacino);
- aminoglicosídeo (p. ex., gentamicina, ampicacina); ou
- monobactâmico (p. ex., aztreonam).

Caso a suspeita seja de organismos não pseudomonas Gram-negativos (*E. coli*, *K. pneumoniae*), indica-se um agente único com eficácia comprovada e com a menor toxicidade possível, exceto em pacientes neutropênicos⁴⁸.

A administração rotineira de terapia antifúngica empírica não está recomendada para pacientes não neutropênicos^{1,30}.

O descalonamento da terapia de amplo espectro, assim que possível, é indicado para prevenir a emergência de organismos resistentes, minimizar o risco de toxicidade e reduzir custos¹.

Ressuscitação Hídrica

A ressuscitação hídrica é também um dos pontos principais do manejo na sepse. A rápida restauração da perfusão tecidual é fundamental e é obtida predominantemente pela administração agressiva de fluidos intravenosos (cristaloides balanceados ou soro fisiológico) dados em 30 mL/kg (peso atual) três horas da apresentação do quadro. Nos pacientes com sepse, a hipovolemia é comum e pode ser severa, motivo pelo qual pode ser necessária uma ressuscitação de fluidos rápida. Infusões rápidas de grandes volumes intravasculares (30 mL/kg) estão indicadas na sepse severa e no choque séptico, a não ser que exista evidência nítida de congestão pulmonar. Alguns pacientes podem precisar de volumes maiores, especialmente os que apresentam indicadores clínicos ou hemodinâmicos de responsividade hídrica⁵⁻⁷. A terapia de reposição hídrica deve ser administrada em *bolus* de infusão rápida e bem definidos (p. ex., 500 mL). A resposta clínica e hemodinâmica e a presença ou ausência de edema pulmonar devem ser verificadas antes e após cada *bolus*. Os desafios hídricos podem ser repetidos até que a pressão sanguínea e a perfusão tecidual estejam em níveis aceitáveis na ausência de congestão pulmonar. Não existem respostas definitivas quanto ao melhor tipo de fluido a ser administrado ou à melhor forma de monitorar a resposta. Entretanto, a falha em restaurar agressivamente a perfusão também pode estar associada ao aumento da mortalidade¹.

Embora estudos randomizados prospectivos iniciais tenham sugerido melhora de desfechos pela otimização da entrega de oxigênio (terapia guiada por metas – TGM), esses resultados não foram mantidos em estudos posteriores. Em meados de 1990, dois estudos randomizados importantes em pacientes criticamente enfermos que tinham como alvo a obtenção de alta saturação venosa mista de oxigênio ou um débito cardíaco acima dos valores basais não identificaram melhora significativa da sobrevida^{29,30}.

O entusiasmo para o aumento da entrega de oxigênio em pacientes sépticos foi oriundo de um estudo realizado em um único centro, em 2001, que randomizou 263 pacientes com SIRS e hipotensão ou com lactado sérico > 4 mmol/L uma ou duas horas da admissão para protocolos com duração de seis horas³¹. O tratamento padrão tinha como alvo a pressão venosa central (PVC), de 8-12 mmHg, a PAM, de 65-90 mmHg, e o DU, de 0,5 mL/kg/h, por meio de cristaloides, coloides ou vasopressores para atingir essas metas. O grupo da TGM tinha os mesmos alvos e uma saturação venosa central (SCVO₂) de 70% usando transfusão e inotrópicos quando necessário. O grupo TGM teve 16% de melhora absoluta na mortalidade intra-hospitalar (47% versus 31% RR 0,58, 0,38-0,87). Com base nesse estudo, o protocolo de TGM foi instituído e gerou alto grau de recomendação – nível I na SSC. Com base nesses resultados,

muitos centros passaram a utilizar cateteres especiais para monitorar a saturação de oxigênio central continuamente^{14,27,30}.

Embora os desfechos tenham melhorado nas diversas categorias de sepse, ainda existe controvérsia se os protocolos de TGM são realmente efetivos ou se eles conseguiram criar sistemas gerenciais para reconhecer a sepse precocemente e melhorar outros aspectos do tratamento, como a administração precoce de antibióticos. Nos últimos dois anos, três grandes estudos randomizados multicêntricos – nos EUA (PROCESS), no Reino Unido (ProMiSe) e na Austrália e Ásia (ARISE) – foram publicados, com mais de 4.200 pacientes no total, que compararam a TGM com o manejo padrão. Esses estudos concluíram que a TGM não afetou a sobrevida dos pacientes de forma significativa, indicando que outras melhorias implementadas na sepse podem explicar a evolução dos desfechos ou que o real benefício da TGM foi obscurecido porque as medidas de recuperação do tratamento da sepse foram muito difundidas e acabaram incorporadas ao manejo padrão^{14,27,30}.

Ao olhar de forma conjunta, esses três estudos sugerem que a TGM é segura e não apresenta superioridade diante do tratamento padrão. Dessa forma, as diretrizes da SSC 2016 removeram os alvos de ressuscitação da TGM e, em troca, indicaram que a ressuscitação seja feita com 30 mL/kg de cristaloides em até três horas. O *guideline* enfatiza a verificação frequente do status hemodinâmico do paciente e do uso de medidas dinâmicas de reação aos fluidos (p. ex., variação da pressão arterial de pulso), pois parecem prever melhor a responsividade hídrica¹.

As evidências para a recomendação da otimização do débito cardíaco como alvo na sepse não são robustas. Além disso, a reposição volêmica excessiva no contexto do aumento da permeabilidade endotelial pode piorar a disfunção de órgãos, incluindo o desenvolvimento de SARA³². A reposição conservadora de fluidos após a ressuscitação inicial do paciente – ou seja, quando este encontra-se fora do choque hemodinâmico – parece oferecer melhor índice de oxigenação e redução de dias em VM, além de uma tendência ao aumento da sobrevida e à menor incidência de diálise dentro de 60 dias do que a reposição liberal de fluidos^{23,33}.

Nenhuma medida ou desfecho hemodinâmico pode ser considerado isoladamente para guiar a terapia de ressuscitação. Ao contrário, uma combinação de variáveis pode informar, com maior precisão, a responsividade a fluidos à necessidade de suporte hemodinâmico (Tabela 10).

Tabela 10 – Alvos do manejo da sepse

Common end points for sepsis resuscitation		
End point	Goal	Comment
Central venous pressure	≥ 8 mmHg	Poor correlate with volume responsiveness. Low values (< 5 mmHg) more informative. Best used in conjunction with change after a volume challenge
Cardiac Index	≥ 3.0 litre min ⁻¹ m ⁻²	Requires more sophisticated or invasive monitoring Shock resuscitation should not wait for monitoring
Mixed venous oxygen saturation	> 65%	Requires invasive access

Common end points for sepsis resuscitation		
End point	Goal	Comment
Central venous oxygen saturation	> 70%	Requires invasive access
Pulse pressure variation	≤ 12%	Requires arterial access, regular rhythm, tidal volume > 8 ml kg ⁻¹ , absence of right heart failure
Lactate	< 4 mmol litre ⁻¹	Clearance of lactate is likely to be a better resuscitation end point early in resuscitation. Confounded by epinephrine infusion

Nunnally E. Sepsis for the anaesthetist. *Br J Anaesth*, 2016; 117 (S3): iii44–iii51.

Tipo de fluido de reposição

Existe evidência de nível I de que os amidos devem ser evitados¹. Não parece haver diferença entre soluções de albumina e soluções cristaloides como o soro fisiológico ou o ringer lactato no tratamento da sepse ou do choque séptico^{22,23}. Não há espaço para a salina hipertônica.

Como monitorar a resposta

Preditores estáticos ou dinâmicos de responsividade hídrica devem ser implementados para guiar a resposta aos fluidos administrados. Os parâmetros estáticos incluem alvo de PVC 8-12 mmHg e SCVO₂ ≥ 70% (≥ 65% se for obtido do CAP)¹. As mudanças respiratórias no diâmetro da veia cava inferior, no pulso da artéria radial, no pico de velocidade do fluxo aórtico, no fluxo de saída do ventrículo esquerdo (VE) e no fluxo da artéria braquial são consideradas medidas dinâmicas.

Os parâmetros dinâmicos são mais acurados do que os estáticos em prever a resposta hídrica, entretanto, é necessário que os pacientes apresentem ritmo sinusal e estejam sob ventilação mecânica com volumes adequados para que possam ser utilizados. Nos pacientes fora de VM ou naqueles com ritmo irregular pode-se utilizar um aumento no débito cardíaco em resposta à elevação passiva das pernas medido por ecografia, análise do contorno de pulso ou CAP para prever a responsividade^{1,19}.

O valor ideal de pressão arterial também não está estabelecido. Um estudo recente evidenciou que valores entre 80 e 85 mmHg apresentam melhora modesta na função renal quando comparados com valores entre 60 e 65 mmHg, embora a incidência de fibrilação atrial tenha aumentado e não tenha ocorrido diferença na sobrevida³².

Pacientes com hipoperfusão sustentada, mesmo após a restauração hídrica e terapia antimicrobiana, devem ser reavaliados quanto à responsividade hídrica e à adequabilidade da terapia antibiótica escolhida, assim como quanto à acurácia do diagnóstico e à possibilidade de complicações¹.

Suporte hemodinâmico

O suporte hemodinâmico é útil para pacientes que seguem hipotensos, apesar da reposição hídrica, ou que desenvolvem edema pulmonar. Não se sabe ainda ao certo o momento em que os vasopressores devem ser iniciados. A maioria dos intensivistas infunde primeiramente 2-3 litros de cristaloides antes de iniciar o uso^{1,4}.

Uma revisão sistemática, em 2011, de 23 ensaios randomizados não encontrou evidência de superioridade de um vasopressor sobre os outros. Entretanto, uma metanálise de 2012 constatou aumento da mortalidade associado ao uso de dopamina quando comparado com a noradrenalina. De acordo com o *guideline* SSC mais recente, a noradrenalina é indicada como agente de primeira escolha e a epinefrina ou baixas doses de vasopressina, como agentes de segunda linha. Dopamina e fenilefrina devem ser evitadas como vasopressores de uso empírico^{34,35}.

O ideal é individualizar a escolha dos vasopressores de acordo com fatores adicionais, como outras condições presentes (p. ex., insuficiência cardíaca), arritmias e isquemia de órgãos. Em pacientes com taquicardia significativa (p. ex., FA ou taquicardia sinusal > 160 bpm), agentes sem atividade beta-adrenérgica como a vasopressina seriam a escolha, já que a piora da taquicardia poderia promover uma descompensação. Da mesma forma, a dopamina pode ser aceitável em pacientes com bradicardia significativa, mas doses baixas dessa substância não devem ser usadas com o propósito de “proteger os rins”. A dobutamina pode ser ministrada em pacientes que falham em responder aos fluidos e vasopressores, principalmente se tiverem DC baixo¹.

Terapias adicionais como glicocorticoides, inotrópicos e transfusão de concentrado de hemácias não devem ser a rotina, mas podem ser usados em algumas situações – os glicocorticoides servem nos casos de choque séptico refratário à reposição hídrica e aos vasopressores¹.

A transfusão costuma ser realizada se $Hb \leq 7$ g/dL. Os estudos ProCESS, ProMI-Se e ARISE indicam que a estratégia de aumento da entrega de oxigênio por meio da transfusão sanguínea de células vermelhas como parte da TGM não melhorou a sobrevivência do paciente. Um recente estudo feito em 32 UTIs na Escandinávia, com mais de mil pacientes randomizados, não encontrou diferença na mortalidade em 90 dias ou taxa de eventos isquêmicos entre os limiares de 7 ou de 9 g/dL para a transfusão^{14,27,30,36}.

Outros Tratamentos de Suporte

A adoção de medidas de ventilação pulmonar protetoras em pacientes com sepse e SARA tem sido um dos maiores fatores na melhora dos desfechos do tratamento da sepse nos últimos 15 anos. A ventilação sob baixos volumes ventilatórios em pacientes com SARA mostrou um enorme benefício com redução absoluta da mortalidade intra-hospitalar de 8,9%. Estudos posteriores estenderam o benefício encontrado aos pacientes sépticos³⁷.

Sabe-se que o uso excessivo de sedativos é prejudicial e muitos hospitais implantaram protocolos para reduzir a utilização de sedação desnecessária. Pacientes despertos são mais capazes de reabilitar-se e a mobilização precoce reduz a incidência de delírio e da duração de ventilação mecânica¹.

O momento ideal para reassumir a dieta enteral segue sem definição, mas o SSC 2016 recomenda que seja iniciada conforme tolerância do doente. Os pacientes frequentemente apresentam-se hiperglicêmicos, mas o controle ideal da glicemia também ainda não está definido. O controle estreito da glicemia (80-110 mg/dL) mostrou-se prejudicial quando comparado com valores < 180 mg/dL. A SCC recomenda terapia insulínica para a manutenção de glicemia < 180 mg/dL³⁸.

Conclusões

A sepse continua sendo um problema comum, caro e com alta taxa de mortalidade em todo o mundo. O anesthesiologista não pode perder a oportunidade única de reconhecer e tratar precocemente o paciente séptico³⁹⁻⁴¹. Monitorizar, ressuscitar e facilitar o controle precoce da fonte de infecção são ações fundamentais para otimizar os desfechos.

Referências

1. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*, 2016; 353: i1585.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003; 348:1546-54.
3. Abubaih A, Weissman C. Anesthesia for patients with concomitant sepsis and cardiac dysfunction. *Anesthesiology Clin*, 2016; 34:761-74.
4. Berry M, Patel BV, Brett SJ. New consensus definitions for sepsis and septic shock: implications for treatment strategies and drug development? *Drugs*. 2017; 77:353-61.
5. McPherson D, Griffiths C, Williams M et al. Sepsis-associated mortality in England: an analysis of multiple cause of death data from 2001 to 2010. *BMJ Open*, 2013; 3:e002586.
6. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care*, 2009; 13:120.
7. Raith EP, Udy AA, Bailey M et al. Prognostic accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*, 2017; 317:290-300.
8. Churpek MM, Snyder A, Han X et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; 195:906-11.
9. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*, 2008; 12:R158.
10. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. *Crit Care Med*, 2013; 41:1450-7.
11. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*, 2014; 311:1308-16.
12. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*, 2015; 43:567-73.
13. Tang Y, Choi J, Kim D et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. *QJM*, 2015; 108:279-87.
14. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*, 2014; 370:1683-93.
15. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*, 2006; 10:R42.
16. Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF et al. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit Care Med*, 2013; 41:945-53.
17. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*, 2007; 35:1244-50.
18. Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence and severity? *Crit Care Med*, 2007; 35:1414-4.
19. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992; 20:864-74.
20. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep*, 2005; 7:329-34.
21. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016; 315:775-85.

22. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016; 315:762-74.
23. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*, 2017; 45:486-552.
24. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*, 2006; 34:15-21.
25. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003; 31:1250-6.
26. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*, 2005; 365:63-78.
27. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*, 2014; 371:1496-506.
28. Rhodes A, Phillips G, Beale R et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*, 2015; 41:1620-8.
29. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA*, 2011; 306:2248-54.
30. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al. ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*, 2015;372:1301-11.
31. Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001;345:1368-77.
32. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F et al. SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*, 2014;370:1583-93.
33. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, 2006; 354:2564-75.
34. Havel C, Arrich J, Losert H et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011;5:CD003709.
35. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 2012; 40:725-30.
36. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*, 2014; 371:1381-91.
37. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2000; 342:1301-8.
38. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009; 360:1283-97.
39. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med*, 2006; 34:2588-95.
40. Labelle A, Juang P, Reichley R et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med*, 2012; 40:2016-21.
41. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*, 2014; 40:839-45.



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO 11

Como gerenciar uma anestesia segura nas perspectivas atuais

*Airton Bagatini
Cassiana Gil Prates*

*"Afinal, se coisas boas se vão
é para que coisas melhores possam vir.
Esqueça o passado,
desapego é o segredo!"*

Fernando Pessoa

Como gerenciar uma anestesia segura nas perspectivas atuais

Introdução

Não restam dúvidas de que os avanços na área da saúde, especialmente nos âmbitos diagnóstico e cirúrgico, trouxeram benefícios extraordinários para o tratamento de patologias inimagináveis no passado. Porém, esses avanços não são isentos de riscos associados e gerenciá-los é o desafio nas perspectivas atuais.

Nesse sentido, a segurança do paciente, conceituada como redução a um mínimo aceitável do risco de dano desnecessário associado ao cuidado em saúde¹, ganha espaço e notoriedade. Inúmeros institutos, fundações governamentais e não governamentais, associações e redes, preocupados e interessados no tema, foram criados. Em consequência, ações de melhorias, campanhas, protocolos e iniciativas foram propostos, para minimizar o impacto dos erros nas instituições de saúde, garantindo segurança ao paciente, ao profissional de saúde e à própria instituição.

Na prática atual, os resultados dessas ações ainda estão longe do ideal, e a segurança do paciente é considerada um grave problema de saúde pública. O complexo segmento da saúde segue operando com baixo grau de confiabilidade, e os pacientes seguem sofrendo danos que poderiam ser prevenidos durante o processo assistencial².

A assistência cirúrgica tem papel fundamental nesse contexto. Estima-se que, mundialmente, sejam realizadas entre 187 e 281 milhões de cirurgias por ano, e os resultados alertam para a necessidade urgente de mudança: 7 milhões de pacientes cirúrgicos apresentam complicação decorrente do procedimento; a cada quatro pacientes cirúrgicos, um sofre alguma complicação perioperatória; dos eventos adversos em pacientes hospitalizados, em média 50% estão relacionados com cirurgia; a mortalidade varia de 0,4% a 0,8% nos países desenvolvidos e de 5% a 10% naqueles em desenvolvimento; e 50% das complicações são consideradas evitáveis³.

As causas para a ocorrência desses eventos são multifatoriais. Diferentemente do passado, quando se creditava unicamente ao profissional envolvido a culpa pelo incidente, hoje é sabido que falhas nos processos de trabalho, estruturas físicas inadequadas das organizações, falhas de comunicação, sobrecarga, distrações e o trabalho solitário do médico são alguns dos fatores que contribuem para a insegurança nas instituições de saúde. Em comparação com uma década atrás, agora temos uma boa compreensão da fenomenologia do erro e do dano.

Na busca por estratégias que de fato garantam uma assistência segura aos pacientes, bem como melhorias sustentadas e generalizadas para os sistemas de saúde, partilhar de uma cultura de segurança emerge como um requisito essencial a ser desenvolvido e aprimorado. A segurança deve ser vista pelos olhos dos pacientes e gerenciada com uma visão estratégica ampla, não simplesmente pontuada em falhas específicas^{4,5}.

A Contribuição da Anestesia

Desde o princípio, a anesthesiologia tem participado de tentativas sistemáticas para melhorar a segurança do paciente⁶ como, por exemplo, o estabelecimento de um pa-

drão de códigos de cores para os cilindros de gás medicinais desde 1932⁷. Esse fato significativo acarretou duas consequências igualmente importantes.

Primeiro, é dever do anestesiológista utilizar a experiência de suas conquistas anteriores e não permitir que a imagem de “segurança”, tão familiar e confortante de sua especialidade, dê lugar à complacência⁸.

Em segundo lugar, seus cuidados com o paciente não se limitam ao período perioperatório. Também estão envolvidos com a terapia intensiva, tratamento das dores crônica e aguda, cuidados paliativos e gestão. A medicina de cuidados críticos e de emergência é outra área em que o anestesiológista desempenha papel importante⁹.

Os anestesiológistas têm tido uma oportunidade rara de inter-relacionar suas especialidades para influir na segurança e na qualidade do tratamento do paciente. As conquistas anteriores permitiram que nossa especialidade tivesse a percepção de que se tornou segura, mas também de que não há lugar para a acomodação enquanto ainda houver tanto a ser feito. Pacientes cada vez mais idosos e doentes, intervenções cirúrgicas cada vez mais complexas, maior pressão por rendimento, fármacos e mecanismos novos, além da simples casualidade, tudo isso representa risco para o trabalho do anestesiológista¹⁰.

Em resposta a essas dificuldades crescentes e complexas no ambiente de trabalho, o European Board of Anaesthesiology (EBA – Conselho Europeu de Anestesiologia), em cooperação com a European Society of Anaesthesiology (ESA – Sociedade Europeia de Anestesiologia), produziu um modelo para a segurança do paciente em anestesiologia. Esse documento, conhecido como a Declaração de Helsinque sobre a Segurança dos Pacientes em Anestesiologia¹¹, foi endossado por esses dois órgãos, com a Organização Mundial de Saúde (OMS), na World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA – Federação Mundial das Sociedades de Anestesiologia) e na European Patients’ Federation (EPF – Federação dos Pacientes Europeus)^p, no Euroanaesthesia Meeting (Congresso Europeu de Anestesiologia), em Helsinque, em junho de 2010.

Das áreas da medicina, a anestesia foi a pioneira na implantação de ações de segurança do paciente. Na década de 1970, morria um paciente para cada 5 mil anestésias. Com a melhora da tecnologia e do conhecimento e a adoção de um *checklist* anestésico – processo presente em toda a cultura de segurança –, em 2000, a taxa de mortalidade caiu para um paciente a cada 250 mil anestésias. Contudo, uma relação nociva permanece na África Subsaariana, de um óbito para 100 anestésias¹².

Gerenciamento da Anestesia Segura

A prevenção de eventos e de complicações perioperatórias deve iniciar muito antes da anestesia propriamente dita e terminar após a recuperação anestésica, como indicado a seguir¹³:

- a. o paciente deve ser avaliado por um anestesiológista antes da administração da anestesia;
- b. o profissional deve se assegurar de que o equipamento necessário está presente e funciona corretamente antes de iniciar os cuidados anestésicos;
- c. deve ser garantido que a assistência esteja disponível quando necessário e que o anestesiológista seja competente para resolver eventos adversos durante o ato cirúrgico;

- d. uma lista de verificação anestésica apropriada deverá ser estabelecida em cada instituição de saúde, para as equipes anestésicas a executarem antes de iniciar os procedimentos;
- e. a Lista de Verificação Cirúrgica (LVC), preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), deve ser incorporada às demais listas relacionadas com a anestesia.

Os cinco itens citados nos parágrafos anteriores já estão solidificados nas academias, na prática diária dos anesthesiologistas e em publicações nacionais¹⁰ e internacionais¹³.

Nas linhas a seguir, o tema será abordado apresentando as contribuições da anesthesiologia como uma área pioneira na segurança do paciente e cinco dos principais riscos a serem gerenciados atualmente: uso de fármacos, incêndio, depressão respiratória, pressão por produção e distrações.

Segurança no uso de fármacos na sala cirúrgica

Os eventos adversos relacionados com fármacos podem levar a importantes agravos à saúde dos pacientes, com relevantes repercussões econômicas e sociais. Erros de medicação causam pelo menos uma morte todos os dias e prejudicam cerca de 1,3 milhão de pessoas por ano apenas nos Estados Unidos. Mundialmente, o custo associado aos erros de medicação foi estimado em US\$ 42 bilhões por ano ou quase 1% do total das despesas de saúde globais¹⁴.

Na sala de cirurgia, os erros com o uso de fármacos são mais específicos, visto que o provedor – anesthesiologista – é tipicamente o único praticante envolvido em todo o processo: ele prescreve, formula e administra todos os fármacos, pulando todas as barreiras para impedir o erro, por exemplo a dupla checagem, que existem em outras áreas da instituição^{15,16}.

Existem poucos estudos controlados e randomizados para direcionar estratégias de segurança no uso de fármacos no perioperatório, o que não significa permissão para que não façamos nada ou para que consideremos aceitável o estado atual.

As abordagens disponíveis nos dias de hoje são¹⁶: tecnologias automatizadas de infusão; integração de registros médicos eletrônicos; monitorização contínua do paciente; algoritmos preditivos; listas de checagem e processo integrados para o cuidado contínuo.

Para gerenciar a segurança no uso de fármacos na sala cirúrgica, inicialmente, a alta direção da instituição de saúde deverá estar consciente do problema e comprometida com o aperfeiçoamento contínuo dos processos que envolvam fármacos¹⁷. Em seguida, cada hospital deve criar uma equipe multidisciplinar que inclua médicos, enfermeiros, tecnologia da informação e farmácia para operacionalizar as ações.

Abaixo são destacadas cinco ações para o uso seguro de fármacos na sala cirúrgica:

- a. realização de uma autoavaliação abrangente das oportunidades de melhorias que possam ser implementadas na instituição para reduzir os erros com o uso de fármacos¹⁸;
- b. gerenciamento de protocolos sistemáticos para administração correta e oportuna de fármacos¹⁹;
- c. capacitação de colaboradores e anesthesiologistas para o manuseio de fármacos e para o uso correto das bombas de infusões intravenosas²⁰;

- d. implementação do uso de etiquetas de medicação e/ou aperfeiçoamento do respectivo redesenho, conforme necessário²¹; se possível, com código de barras;
- e. monitoração contínua de todos os pacientes que estejam recebendo narcóticos ou outros fármacos sedativos parenterais²².

Prevenção de incêndio na sala cirúrgica

Para o início da combustão, é necessária a presença de três elementos: calor ou uma fonte de ignição, combustível e oxigênio (oxidante), constituindo a chamada “tríade do fogo”. É necessária a presença desses agentes no mesmo lugar e ao mesmo tempo para o início do incêndio. Em outras palavras, um ambiente rico em oxigênio, material inflamável e fontes de ignição compõe todos os centros cirúrgicos²³, portanto, a prevenção consiste na redução e na separação dos agentes. A fonte de ignição mais frequentemente envolvida é o bisturi elétrico, utilizado em aproximadamente 85% das cirurgias e relacionado com 100% dos incêndios associados à assistência anestesiológica²⁴.

Mais de 28 milhões de cirurgias são realizadas todos os anos nos Estados Unidos. Com base nesses dados, estima-se que ocorram entre 50 e 200 incêndios em centros cirúrgicos (CC) por ano. Por essa razão, a American Society of Anesthesiologists (ASA – Sociedade Americana de Anestesiologia)^{25,26} reuniu uma força-tarefa para estudar o problema e fazer recomendações sobre como prevenir incêndios na sala de operações.

A Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF – Fundação de Segurança do Paciente da Anestesia Americana) publicou um algoritmo (**Figura 1**)²⁷ e lançou o vídeo Segurança contra Incêndio: Prevenção e Gerenciamento de Incêndios na Sala de Operações²⁹. Esse vídeo foi criado com orientação do Emergency Care Research Institute (ECRI) e pode ser baixado sem custo do site da APSF²⁸.

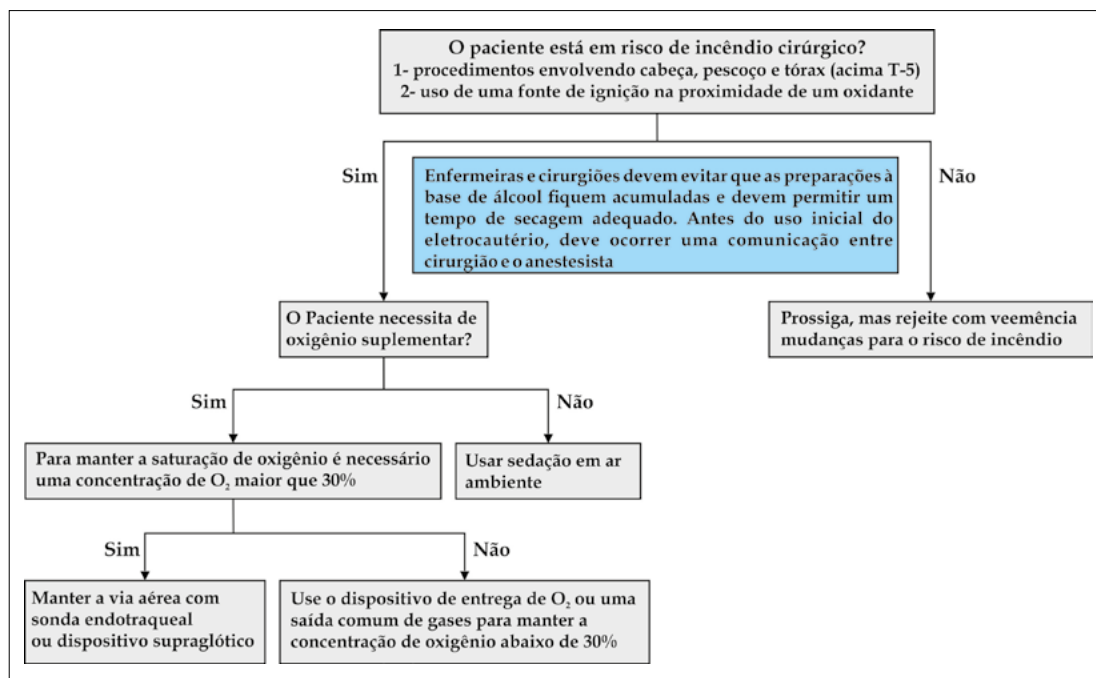


Figura 1 – Algoritmo da Fundação de Segurança do Paciente da Anestesia Americana (APSF). Abordagem simplificada para o gerenciamento do risco de incêndio cirúrgico²⁷

O papel do anestesiológico consiste em minimizar a administração de oxigênio e evitar o uso de óxido nítrico. Para garantir uma oxigenação adequada ($SpO_2 \geq 95\%$), é sugerido manter a via aérea com uma sonda intratraqueal ou dispositivo supraglótico, evitando a administração de oxigênio em campo aberto.

As sugestões para a redução de riscos de incêndio estão descritas a seguir²⁹:

- a. disseminar educação específica sobre a prevenção e o gerenciamento de incêndios no CC;
- b. implantar um programa de segurança elétrica nas instituições de saúde com identificação dos riscos elétricos e adequação das instalações elétricas às normas vigentes;
- c. realizar exercícios de simulação sobre incêndios. Eles devem ser praticados periodicamente com todo o pessoal cirúrgico;
- d. atribuir tarefas específicas a serem realizadas pelos membros da equipe;
- e. evitar incêndios cirúrgicos, reduzindo os fatores que contribuem para ambientes de alto risco;
- f. enfatizar tarefas atribuídas com antecedência e seguir os protocolos da instituição no caso de ocorrer um incêndio.

Depressão respiratória pós-operatória

Durante o período de recuperação pós-anestésica, as complicações pulmonares aparecem como o principal problema a ser enfrentado pelo anestesiológico. A combinação de anestésicos inalatórios, opioides, bloqueadores neuromusculares e benzodiazepínicos pode deprimir o centro respiratório, resultando na hipoventilação.

A redução da força da musculatura respiratória também pode ser causada pela reversão incompleta do bloqueio neuromuscular e resultar em obstrução das vias aéreas e hipoventilação.

O bloqueio neuromuscular residual é mais comum em pacientes que receberam bloqueador neuromuscular (BNM) de longa duração e não foram tratados com agentes reversores^{30,31}. Classicamente, a reversão farmacológica dos BNM é efetuada com um anticolinesterásico³². Mais recentemente, foi introduzida na prática clínica uma nova proposta de reversão do bloqueio neuromuscular com uma gama-ciclodextrina modificada (sugammadex) que é capaz de encapsular os bloqueadores neuromusculares esteroides, principalmente o rocurônio³³.

Independentemente do agente reversor escolhido, a monitorização quantitativa do bloqueio neuromuscular, preferencialmente, deve sempre ser utilizada³⁴.

Em 2011, a APSF recomendou que todos os pacientes que recebessem narcóticos parenterais fossem monitorados continuamente, e um sistema de notificação fosse usado para indicar aos cuidadores o momento da ocorrência³⁵.

Em agosto de 2012, foi emitido um alerta a todos os hospitais americanos para introduzirem medidas para melhorar a segurança dos pacientes que estivessem recebendo opioides, incluindo protocolos sistemáticos para avaliar a dor e sua dosagem apropriada, bem como monitorização contínua da oxigenação e ventilação³⁶.

Se os hospitais adotassem práticas seguras e implementassem os sistemas que facilitassem a segurança do paciente hospitalizado, muitas mortes e incapacitações permanentes poderiam ser evitadas. O custo de 2 milhões de dólares associado à insufi-

ciência respiratória no pós-operatório também poderia ser evitado, se a preocupação com essa complicação fosse maior³⁵.

Além dos problemas clínicos descritos, a depressão respiratória pode levar a processos jurídicos contra os anesthesiologistas. Nos Estados Unidos, os incidentes na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) podem chegar a 71%, dos quais mais da metade decorre de complicações respiratórias, cujo principal representante tem sido a ventilação inadequada³⁷.

A seguir estão destacadas algumas das oportunidades de melhoria para avaliar formalmente o controle da dor, da curarização residual e da prevenção de eventos adversos causados pela depressão respiratória no pós-operatório^{34,38}:

- a. elaborar protocolos sistemáticos para avaliar a dor;
- b. implementar estratégias multimodais para tratamento da dor aguda pós-operatória, com o objetivo de reduzir a quantidade de opioide necessária;
- c. monitorar continuamente a oxigenação, a ventilação e a frequência respiratória em pacientes com uso de oxigênio suplementar no pós-operatório;
- d. equipar os monitores multiparamétricos de um sistema que unifique os dados verificados, permitindo identificar mais precocemente e de forma mais confiável quaisquer mudanças clínicas significativas;
- e. instituir Times de Resposta Rápida para atender intercorrências no pós-operatório;
- f. monitorar o bloqueio neuromuscular durante todo o transoperatório, mas principalmente antes do despertar do paciente³⁴.

Pressões por produção

Durante a execução de um projeto não é incomum observar que tanto o cronograma previsto como desempenhos de qualidade são diferentes dos planejados (p. ex., atraso na programação e retrabalho). Essas diferenças, em geral, são resultantes da pressão por produção (pressão para funcionar mais rápido). A pressão por produção afeta de modo negativo o desempenho da segurança. No entanto, o processo pelo qual a pressão por produção influencia no desempenho da segurança e até que ponto, ainda não foi totalmente investigado³⁹.

Como o impacto da pressão por produção, geralmente, não é incorporado na gestão de segurança, um programa efetivo de segurança ocupacional deve ser desenvolvido e gerenciado, visando não apenas à minimização de riscos biológicos, mas à incorporação do mapeamento e da redução de eventos relacionados com os riscos emocionais que acometem os profissionais de saúde.

Na prática, como consequência da pressão por produção, observa-se uma incidência de estresse ocupacional na população médica de 28%⁴⁰ e, entre os anesthesiologistas, essa incidência é claramente maior, situando-se em 50% na Europa⁴⁰ e 59% até 96% na América Latina⁴¹⁻⁴³.

Horários de trabalho inadequados podem desencadear distúrbios do ritmo circadiano, distúrbios do sono, fadiga, alterações cardiovasculares e digestivas, além de interferir na vida familiar, portanto, podem causar, principalmente, impacto na saúde do profissional, fato que, mais tarde, vai se refletir em seu desempenho e na segurança ocupacional e do paciente⁴⁴⁻⁴⁶.

O ideal é que, no futuro, tenhamos, em todas as instituições, normas que regulem o limite de horas de trabalho, como horas por dia, horas contínuas ou com intervalo para descanso, horas extras e horas trabalhadas no período noturno, rodízio de plantão, momentos para descanso entre os plantões, folgas semanais e férias anuais⁴⁷.

As empresas devem ter um programa de saúde ocupacional para os profissionais que inclua prevenção de fatores estressantes, apoio psicológico, apoio a doenças físicas, prevenção e tratamento de possíveis alterações comportamentais e abuso de álcool e drogas, além de um programa de saúde mental específico.

A seguir, estão descritas algumas ações para reduzir a pressão por produção e aumentar a segurança nas instituições de saúde⁴⁸:

- a. estudar as condições de trabalho e saúde do profissional para identificar os fatores de risco a que está exposto em seu trabalho diário;
- b. planejar e organizar as atividades de trabalho de acordo com os fatores de risco prioritários, considerando a atenção ao ambiente de trabalho e às pessoas nele envolvidas;
- c. compartilhar responsabilidades entre os diferentes níveis de organização para assegurar um processo de melhoria contínua na saúde e na segurança;
- d. definir atividades preventivas, visando melhorar as condições de trabalho, saúde e qualidade de vida para o profissional;
- e. elaborar políticas de profilaxia, com orientação clara sobre prevenção e proteção, além de protocolos específicos de gestão de risco;
- f. criar padrões de segurança e vigilância para prevenir acidentes de trabalho e doenças ocupacionais;
- g. planejar, organizar e desenvolver eventos para treinamento, programa de educação para o profissional e sua família.

Distrações no ambiente de trabalho do anestesologista

Distrações e interrupções são comuns em muitas áreas da saúde, principalmente na anestesiologia⁴⁹. É bem conhecido em outras profissões, como na aviação, que a distração aumenta o risco de erro. Na anestesiologia, a distração tem sido implicada no desenvolvimento de incidentes críticos^{50,51}.

Está claro que as distrações são parte integrante da prática anestésica, e lidar com elas é uma habilidade profissional chave. A atenção é uma das qualidades necessárias para a excelência na anestesia^{52,53} e deve fazer parte dos ensinamentos durante a formação do anestesologista⁵⁴. O treinamento com duplas tarefas tem vantagens em relação ao treinamento de uma única tarefa e esta pode ser uma abordagem promissora no futuro⁵⁵.

Exemplos de distrações comuns na sala cirúrgica são: ruído (música ambiente), conversas não relacionadas com o ato anestésico-cirúrgico, estagiários, alunos, ações burocráticas, espaço de trabalho inadequado (limitações ou bloqueio de caminhos por aparelhos), coletas de sangue, pessoas que entram na sala para fazer perguntas, alarmes inadequados e finalmente o uso de telefones celulares e computadores portáteis.

O uso de aparelhos celulares na sala cirúrgica certamente é um exemplo clássico de distração, mas infelizmente ainda não temos dados científicos ou pesquisas dispo-

níveis sobre o tema. Nos Estados Unidos, o custo por danos ocorridos decorrentes de distrações pode chegar a U\$ 725.937⁵⁶.

Algumas estratégias descritas na literatura⁵⁶ para reduzir as distrações na sala cirúrgica são citadas a seguir:

- a. elaborar diretrizes e/ou políticas para o uso de dispositivos eletrônicos no centro cirúrgico;
- b. evitar músicas altas ou causadoras de distração;
- c. limitar as chamadas telefônicas pessoais e mensagens de texto; liberá-las apenas para situações urgentes;
- d. limitar o acesso à internet; permitir somente o acesso a sites relacionados com os cuidados com os pacientes;
- e. minimizar conversas não essenciais, especialmente durante as fases críticas do procedimento anestésico-cirúrgico;
- f. limitar o acesso de funcionários externos à sala cirúrgica e suas interrupções;
- g. dar exemplos – a vigilância e a atenção focada no paciente são primordiais;
- h. informar o usuário do celular que ele está distraindo a equipe cirúrgica.

Conclusão

O desenvolvimento contemporâneo da temática segurança do paciente permitiu um novo olhar sobre a qualidade do cuidado de saúde, uma vez que mostra com clareza como a assistência pode ser danosa para os pacientes. Também chama a atenção para o impacto do erro e as consequências do dano, aborda diretamente a questão do erro, sua natureza e suas causas, amplia a atenção sobre o desempenho humano e para as questões de ergonomia e psicologia, além de utilizar uma ampla variedade de modelos de segurança e qualidade da indústria, principalmente das de alta confiabilidade como aviação, e introduz novas ferramentas e técnicas para a melhoria do cuidado em saúde⁵⁷.

Na busca por estratégias que garantam uma assistência segura aos pacientes, partilhar de uma cultura de segurança positiva emerge como um requisito essencial a ser desenvolvido e aprimorado nas instituições de saúde.

No atual cenário, prestar uma assistência em consonância com os princípios da gestão da qualidade e livre de danos desnecessários ao paciente, aos profissionais, à instituição e à sociedade torna-se imperativo. Quando for entendido que o ato de anestesiá-lo é apenas uma parte do cuidado que devemos ter com os pacientes, somente então conseguiremos atingir a plenitude do cuidado.

A inovação e a aspiração de melhorar continuamente estão interiorizadas na formação do médico. No entanto, a introdução de novos tratamentos, de novos padrões sociais e de cuidados com os pacientes podem vir a exigir condutas impensáveis no passado, fazendo com que as pessoas e as instituições estabeleçam regras claras e simples, o mais precoce possível, para conviver com a tecnologia do presente.

Referências

1. Runciman W, Hibbert P, Thompson R et al. Towards an International Classification for Patient Safety: key concepts and terms. *Int J Qual Health Care*, 2009; 21:18-26

2. National Patient Safety Foundation. Free from harm: accelerating patient safety improvement fifteen years after to err is human. Boston; 2015. 59p. Disponível em: <http://www.npsf.org/?page= freefromharm#form>. Acesso em: 22 jan 2017.
3. World Health Organization. WHO guidelines for safe surgery. Geneva; 2009. 186p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44185/1/9789241598552_eng.pdf. Citado em: 22 jan 2017.
4. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*, 2009; 360:491-9.
5. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington (DC): National Academies Press, 2000.
6. Gaba DM. Anaesthesiology as a model for patient safety in health care. *BMJ*, 2000; 320:785-8.
7. Boulton TB. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland 1032-1992 and the Development of the Specialty of Anaesthesia. Sixty years of progress and achievement in the context of scientific, political and social change. London, UK: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 1999. p.59-60.
8. Smith AF, Goodwin D, Mort M et al Adverse events in anaesthetic practice: qualitative study of definition, discussion and reporting. *Br J Anaesth*, 2006; 96:715-21.
9. De Robertis E, Tomins P, Knape H. Anaesthesiologists in emergency medicine: the desirable manpower. *Eur J Anaesthesiol*, 2010; 27:223-5.
10. Lemos Neto SV, Diego LAS, Brandão JCM, et al. Segurança do paciente e prática médica. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2014.
11. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK et al. The Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 2010; 27:592-597.
12. Ferraz EM. A cirurgia segura. Uma exigência do século XXI. *Rev Col Bras Cir*, 2009; 36:281-2.
13. Merry AF, Cooper JB, Soyannwo O et al. International standards for a safe practice of anesthesia. *Can J Anaesth*, 2010; 57:1027-34.
14. World Health Organization. WHO global patient safety challenge: medication without harm. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/> Acesso em: 31 maio 2017.
15. Nanji KC, Patel A, Shaikh S et al. Evaluation of perioperative medication errors and adverse drug events. *Anesthesiology*, 2016; 124:25-34.
16. JH. APSF hosts medication safety conference: consensus Eichhorn group defines challenges and opportunities for improved practice. *APSF Newslet*, 2010; 25:1-8.
17. National Quality Forum. Safe practices for better healthcare – 2010 update. A consensus report. Disponível em: https://www.qualityforum.org/Publications/2010/04/Safe_Practices_for_Better_Healthcare_%E2%80%93_2010_Update.aspx. Acesso em: 26 ago 2017.
18. Institute for Safe Medications Practice. 2011 ISMP medication safety self assessment for hospitals. Disponível em: <http://www.ismp.org/selfassessments/hospital/2011/pdfs.asp>. Acesso em: 26 ago 2017.
19. Institute for Safe Medications Practice. ISMP. Acute care guidelines for timely administration of scheduled medications. 2011. Disponível em: <http://www.ismp.org/Tools/guidelines/acute/tasm.pdf>. Acesso em: 26 ago 2017.
20. Institute for Safe Medications Practice. Proceedings from the ISMP summit on the use of smart infusion pumps: guidelines for safe implementation and use. Disponível em: <http://www.ismp.org/Tools/guidelines/smartpumps/default.asp>. Acesso em: 26 ago 2017.
21. Institute for Safe Medications Practice. Label formats finalized versions. Disponível em: <http://www.ismp.org/Tools/guidelines/labelFormats/default.asp>. Acesso em: 26 ago 2017.
22. Weinger MB, Lee LA. No patient shall be harmed by opioid-induced respiratory depression: proceedings of essential monitoring strategies to detect clinically significant drug-induced respiratory depression in the postoperative period. *APSF Newslet*, 2011; 26:21, 26.
23. Almeida CED, Curi EF, Brezinski R et al. Incêndio no centro cirúrgico. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012; 62:432-8.
24. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW et al. Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a closed claims analysis. *Anesthesiology*, 2006; 104:228-34.
25. Apfelbaum JL, Caplan RA, Barker SJ et al. Practice advisory for the prevention and management of operating room fires: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Operating Room Fires. *Anesthesiology*, 2013; 118:271-90.
26. Caplan RA, Barker SJ, Connis RT et al. Practice advisory for the prevention and management of operating room fires. *Anesthesiology*, 2008; 108:786-801.
27. Stoelting RK, Feldman JM, Cowles CE et al. Surgical fire injuries continue to occur: prevention may require more cautious use of oxygen. *APSF Newsletter*, 2012; 26:41.

28. Anesthesia Patient Safety Foundation – Resources. Fire Safety Video. Disponível em: www.apsf.org/resources/fire-safety. Acesso em: 19 ago 2017.
29. Cowles Jr CE, Wahr JA, Nussmeier NA. Fire safety in the operating room. UpToDate, 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/fire-safety-in-the-operating-room>. Acesso em: jul 2017.
30. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41:1095-103.
31. Debaene B, Plaud B, Dilly MP et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*, 2003; 98:1042-8.
32. Bevan DR. Clinical pharmacology of reversal of neuromuscular blockade. In: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED (Ed.). *The Pharmacology basis of anesthesiology*. New York: Churchill Livingstone, 1994. p.483-95.
33. Sikharam S, Egan TD, Kern SE. Cyclodextrins as new formulation entities and therapeutic agents. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005; 18:392-5.
34. Rodrigues RC, Potério AFB, Potério GMB et al. Transmissão e bloqueio neuromuscular, In: Bagatini A, Cangiani LM, Carneiro LF et al. (Ed.). *Bases do ensino da anestesiologia*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2016. p. 300-336.
35. Reed K, May R, Nicholas C et al. HealthGrades Eighth Annual Patient Safety in American Hospitals Study. 2011. Disponível em: www.hospitals.healthgrades.com/CPM/assets/File/HealthGradesPatientSafetyInAmericanHospitalsStudy2011.pdf. Acesso em: 24 ago 2017.
36. Vila Jr H, Smith RA, Augustyniak MJ et al. The efficacy and safety of pain management before and after implementation of hospital-wide pain management standards: Is patient safety compromised by treatment based solely on numerical pain ratings? *Anesth Analg*, 2005; 101:474-80.
37. Falcão LFR; Amaral JLG. Recuperação pós-anestésica. In: Bagatini A, Cangiani LM, Carneiro LF et al. (Ed.). *Bases do ensino da anestesiologia*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2016. p.436-445.
38. Patient Safety Movement. Actionable Patient Safety Solution (APSS) #4: Failure to rescue: monitoring for opioid induced respiratory depression. Disponível em: <http://patientsafetymovement.org/challenge/failure-to-rescue-monitoring-for-opioid-induced-respiratory-depression/>. Acesso em: 27 ago 2017.
39. Han S, Saba F, Lee SH et al. Toward an understanding of the impact of production pressure on safety performance in construction operations. *Accidnt Anal Prev*, 2014; 68:106-16.
40. Firth-cozens J. The psychological problems of doctors. In: Firth-Cozens J, Payne RL (Ed.). *Stress in health professionals: psychological and organizational causes and interventions*. London: Wiley, 1999.
41. Calabrese G. Informe CLASA 2000. Encuesta de riesgos profesionales del anestesiólogo en Latino America. In: Confederacion Latino Americana de Sociedades de Anestesiologia. Comision de Riesgos Profesionales. *Actas de la XXI Asamblea de Delegados de CLASA. Congreso Latino Americano de Anestesiologia*. San Salvador, 2001.
42. Triana MA, Huergo JR. Estudio de estres en los anestesiólogos de La Habana. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1994; 41:273-7.
43. Calabrese G. Trastornos psiquicos relacionados al trabajo del anestesiólogo. In: Congreso Sudamericano de Anestesiologia, 4., 1996. Montevideo. *Actas del IV Congreso Sudamericano de Anestesiologia*. Montevideo, 1996.
44. Tyssen R, Vaglum P, Grinvold NT et al. Suicidal ideation among medical students and young physicians: a nationwide and prospective study of prevalence and predictors. *J Affect Disord*, 2001; 64:69-79.
45. Linderman S, Laara E, Hakko H et al. A systematic review on gender specific mortality in medical doctors. *Br J Psychiatry*, 1996; 168:274-9.
46. Hawton K, Clements A, Simkin S et al. Doctors who kill themselves: a study of the methods used for suicide. *QJM*, 2000; 93:351-7.
47. Freudenberger HJ. The staff burn-out syndrome in alternative institutions. *Psychother Theory Res Pract*, 1975; 12:73-82.
48. Torchiario GC. Avaliação do bem-estar ocupacional dos anestesiólogos em diferentes partes do mundo. In: Duval Neto GD. *Bem-estar ocupacional em anestesiologia*. Rio de Janeiro: SBA; Brasília: CFM, 2013. p.19-54.
49. Rivera-Rodriguez AJ, Karsh BT. Interruptions and distractions in healthcare: review and reappraisal. *Qual Saf Health Care*, 2010; 19:304-12.
50. Smith AF, Mahajan RP. National critical incident reporting: improving patient safety. *Br J Anaesth*, 2009; 103:623-5.
51. James RH. 1000 anaesthetic incidents: experience to date. *Anaesthesia*, 2003; 58:856-63.
52. Smith AF, Glavin R, Greaves JD. Defining excellence in anaesthesia: the role of personal qualities and practice environment. *Br J Anaesth*, 2001; 106:38-43.
53. Smith AF. In search of excellence in anaesthesiology. *Anesthesiology*, 2009; 110:4-5.

-
54. Pope C, Smith A, Goodwin D et al. Passing on tacit knowledge in anaesthesia: a qualitative study. *Med Educ*, 2003; 37:650-5.
 55. Smith AF, Shelly MP. Communication skills for anesthesiologists *Can J Anaesth*, 1999; 46:1082-8.
 56. Thomas BJ. Distractions in the operating room: an anesthesia professional's liability? *APSF Newslet*, 2017; 31:59-61
 57. Anvisa. Assistência segura: uma reflexão teórica aplicada à prática. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013. (Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde).



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
12

**Transfusão de sangue: avanços e
limitações na atualidade**

*Rogean Rodrigues Nunes
Oziel de Souza Lima Filho
José Lindemberg da Costa Lima*

Transfusão de sangue: avanços e limitações na atualidade

Introdução

No princípio e durante 400 anos, era somente uma tentativa de usar o sangue para tratar algumas enfermidades. Nas décadas próximas às duas guerras mundiais, a tentativa de uso terapêutico do sangue iniciou uma evolução vertiginosa até os dias de hoje, quando é considerado um ramo importante da ciência médica, denominada medicina transfusional ou hemoterapia¹ – uma especialidade médica e uma área de atuação médica em que agem outros especialistas médicos como anesthesiologistas, clínicos internistas, cirurgiões, intensivistas, onco-hematologistas, pediatras e geriatras.

Pode-se dizer, então, que o avanço sociomédico mais simbólico da transfusão de sangue na era contemporânea foi sua transformação em ciência médica, com suas habilidades, competências e conhecimento científico específico organizados sob a égide da medicina transfusional, que lhe conferiu importância especial no cenário médico².

Essa importância se evidencia muito bem quando observamos que a transfusão de sangue é o segundo procedimento invasivo mais realizado nos hospitais, e, em alguns países desenvolvidos, já se consagrou como o mais realizado em pacientes internados, como nos Estados Unidos, em 2010, sendo atualmente considerada a 14^a causa de morte no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)³. O uso de sangue pelo paciente impacta na sua evolução, sendo a transfusão considerada variável comprometedora do resultado.

Neste capítulo, citamos as principais inovações ocorridas nos últimos 50 anos e discorremos com riqueza de conteúdo sobre o avanço mais relacionado com a transfusão de sangue realizada na rotina de um hospital: *a gestão clínica do sangue do paciente e o uso otimizado do sangue doado altruisticamente*.

Avanços Médicos da Transfusão de Sangue

Os avanços no uso do sangue se fizeram por meio de inovações técnicas e científicas, as quais, como devem ocorrer na área médica, objetivam, primariamente, a agregação de valor à segurança do paciente e, de modo secundário, a otimização dos meios de sustentabilidade socioeconômica para a prática médica⁴. O anesthesiologista é um dos protagonistas da história evolutiva do uso do sangue, dada sua tradicional performance no manejo de pacientes cirúrgicos potencialmente hemorrágicos.

Nos últimos 50 anos, a transfusão de sangue foi submetida a múltiplos avanços relevantes, com destaque para²:

- antígenos das hemácias;
- antígenos das plaquetas e neutrófilos;
- doador voluntário de sangue;
- estocagem do sangue;
- expansão do tempo de estocagem;
- fatores de crescimento hematopoiético;
- Gestão Clínica do Uso do Sangue: Patient Blood Management (PBM)⁵;

- inativação de patógenos;
- hemoderivados do plasma;
- leucorredução universal;
- lei do Uso do Sangue;
- liofilização do plasma;
- o papel dos leucócitos;
- rejuvenescimento do sangue;
- segurança do sangue;
- substitutos do sangue
- tecnologia da aférese;
- terapia celular: célula dendrítica, linfócito T (CAR-T e TRUCK);
- trauma e transfusão maciça;
- uso de células-tronco hematopoiéticas.

Este capítulo focará o avanço que a transfusão sanguínea sofreu no que diz respeito a sua gestão clínica, cuja essência é gerar protocolos que exijam uma indicação transfusional baseada em notória evidência científica, não permitindo o uso desnecessário do sangue.

Gestão Clínica do Uso do Sangue: Patient Blood Management (PBM)

A adoção de mecanismos gerenciais do uso do sangue, fundamentados no princípio de que nenhuma transfusão de sangue é indene, promoveu uma otimização das práticas transfusionais: 1) racionalizou mais a indicação do uso do sangue; 2) gerou diretrizes e protocolos que suportam o uso mais limitado da transfusão de sangue; e 3) reduziu a exposição desnecessária aos efeitos deletérios da transfusão de sangue⁶. Esse avanço da indicação médica da transfusão de sangue será apresentado de forma mais completa por ser mais pertinente ao dia a dia de um anestesologista.

Atualmente, a indicação mais adequada se baseia em uma estratégia transfusional denominada Patient Blood Management (PBM) e que se encontra em franca adoção pelos melhores centros médicos mundiais. A PBM, ainda sem tradução oficial para a língua portuguesa, mas que chamaremos de Estratégia de Gestão Clínica do Sangue do Paciente e da Transfusão Sanguínea ou, reduzindo, Gestão Clínica do Uso do Sangue, é uma ferramenta de excelente performance na indicação médica de uma transfusão, em um contexto de gerenciamento clínico do sangue do paciente^{7,8}.

A PBM é um plano desenvolvido pela Society for the Advancement of Blood Management (SABM, Sociedade de Desenvolvimento e Gerenciamento do Sangue), entidade americana fundada em 2001 (www.sabm.org), que se dedica a melhorar o resultado do tratamento do paciente pela gestão otimizada do sangue desse paciente. Foi criada por um grupo de voluntários que perceberam a necessidade de uma “nova maneira de pensar” o uso do sangue como alternativa, e não como terapêutica imperativa, de primeira linha, nas anemias significativas e nas coagulopatias perioperatórias^{5,8}.

O século XX consagrou o sangue como um valioso instrumento da terapia médica. A descoberta dos tipos sanguíneos (Sistema ABO/Rh) e dos anticoagulantes permitiu a coleta e o armazenamento do sangue com segurança por muitos dias. Também pro-

piciou a realização de uma transfusão de forma compatível. Essas circunstâncias provocaram seu uso de forma muito difundida, quando, na Segunda Guerra Mundial, de tanto ser usado em pacientes com grandes traumas, chocados e com ótima resposta, lhe foi alcinhado um aforismo: o sangue salva vidas.

Decorridas algumas décadas dessa euforia, começaram a ser identificadas as reações adversas ao uso do sangue, o que levou à criação de medidas atenuadoras da ocorrência dessas reações como:

- a) seleção mais criteriosa de candidatos à doação de sangue;
- b) uso de testes sorológicos que identificassem candidatos com riscos de transmitir AIDS, sífilis, doença de Chagas, hepatites B e C;
- c) uso de testes que previnem e/ou reduzem reações imunológicas graves, como as hemólises, as alossensibilizações pelo sistema HLA e outras de naturezas diversas, porém de idêntico potencial de causar reações graves^{7,8}.

Numa tentativa de diminuir a exposição do paciente a riscos desnecessários, foram elaborados diretrizes e protocolos que promoviam maior racionalização na indicação de transfusões sanguíneas. Uma das condutas que geraram grande impacto foi a adotada pelo cirurgião Denton Cooley (1977), que demonstrou ser possível realizar cirurgias cardíacas sem o uso do sangue, apresentando resultados melhores nesses pacientes não transfundidos do que naqueles transfundidos de forma liberal.

Essa conduta, chamada cirurgia sem sangue ou tratamento médico sem sangue, ganhou volume na década de 1970, e várias instituições notórias na área médica começaram a desenvolver protocolos com essas características. Essas iniciativas foram aceitas de forma entusiástica quando a epidemia de HIV irrompeu nos anos 1980.

Em decorrência dessas iniciativas, se fortaleceu o conceito de transfundir somente em circunstâncias muito bem definidas, tirando o foco do médico (na tomada de decisão de transfundir ou não) do uso do produto sanguíneo para convergir a atenção no paciente, buscando otimizar as reservas fisiológicas, diminuir sua exposição a perdas sanguíneas e interagir de forma autônoma com esse paciente. Em outras palavras, quebrando um paradigma: em vez de gerenciar o estoque de sangue do banco de sangue, “gerencia clinicamente” o sangue do próprio paciente, num manejo multimodal e multidisciplinar, conduta esta que foi, mais recentemente, denominada PBM⁸.

Em 1988, o hematologista australiano James Isbister propôs a quebra do paradigma transfusional vigente, ao tirar o foco do produto sanguíneo como único elemento terapêutico para os distúrbios anêmico-hemorragíparos e concentrar-se no paciente, adotando medidas que otimizam seu sangue, aumentam sua massa eritrocitária, previnem hemorragias, recuperam o sangue durante a cirurgia e reforçam a capacidade do paciente de adaptação à anemia moderada (Hb ~ 7 g/dL), otimizando a ventilação, perfusão, oxigenação tecidual etc.⁵

Também fazia do paciente um coprotagonista da tomada da decisão médica sobre indicar ou não uma transfusão sanguínea. Foi Isbister quem cunhou o termo Patient Blood Management (PBM), em 2005, no artigo “The Paradigm Shift in Blood Transfusion”, publicado no jornal *Updates in Blood Conservation and Transfusion Alternatives*. Hoje, as principais instituições relacionadas com a normatização do uso do sangue e promotoras da saúde da população recomendam a adoção da PBM, como é o caso da OMS^{4,5,8}.

Aspectos conceituais da PBM

A PBM é um conjunto de estratégias que objetiva diminuir o dano transfusional, eliminar as transfusões desnecessárias, melhorar o resultado do tratamento do paciente e reduzir o custo da assistência médico-hospitalar. Esses métodos estão fortemente apoiados em evidências científicas de notória relevância⁹.

Assim, o conjunto de estratégias focadas no paciente permite uma tomada de decisão do médico com base em avaliações clínicas sustentadas por uma abordagem multidisciplinar (hematologia, clínica, anestesiologia, cirurgia e intensivismo) e multiprofissional (médico, enfermeiro, farmacêutico e bioquímico), de modo estruturado, fundamentado em relevante evidência científica e de manejo clínico segundo rotinas seguidas por todos os envolvidos na linha de cuidado da transfusão sanguínea e da gestão do sangue do paciente^{9,10}.

O funcionamento de uma PBM exige uma estruturação que compreende^{9,10}:

a) a coordenação por um médico hematologista ou médico que tenha reconhecida experiência em transfusão de sangue;

b) a integração funcional entre os principais serviços envolvidos na linha de cuidado do paciente cirúrgico eletivo: laboratório de análises clínicas, serviço de hemoterapia/agência transfusional, serviço de anestesiologia, serviço de cirurgia, serviço de terapia intensiva, serviço de enfermagem e serviço de farmácia hospitalar;

c) a criação de um banco de dados para registrar todas as atividades e todos os resultados da PBM e que promova treinamento do pessoal envolvido nas rotinas hospitalares que espelham fielmente os princípios da PBM^{10,11}.

A PBM pode ser desenvolvida em várias áreas de assistência médico-hospitalar: clínica, cirurgia, terapia intensiva, maternidade, neonatologia e pediatria. Em cada uma dessas áreas é criado um protocolo específico.

Neste capítulo, centramos a análise na PBM – Paciente Cirúrgico Eletivo, por ser mais pertinente à atuação do anestesiologista.

A PBM e manejo perioperatório do paciente cirúrgico eletivo

Esse manejo é realizado de acordo com as estratégias contidas nos seguintes pilares da PBM:

- **Pilar 1** – detecção e tratamento da anemia pré-operatória.
- **Pilar 2** – redução da perda de sangue no perioperatório.
- **Pilar 3** – potencialização e otimização da reserva fisiológica e da capacidade de suportar anemia pelo paciente, incluindo a adoção de gatilho transfusional hemoglobina-restritivo.

Pilar 1 – detecção e tratamento da anemia pré-operatória – adulto

Neste capítulo, consideraremos apenas paciente adulto e adotaremos o que a OMS aceita, atualmente, como definidores de estado de anemia¹²:

- homem: Hb < 13 g/dL;
- mulher: Hb < 12 g/dL.

A anemia é a patologia mais frequente em humanos, sendo bem evidente na faixa etária de 10 anos a 50 anos, apesar de que a maior prevalência seja em crianças com menos de 4 anos.

A OMS estima que 1,6 bilhão de pessoas no mundo (24,8% da população mundial) sejam portadoras de anemia, sendo, portanto, considerada, atualmente, um dos grandes problemas de saúde pública^{12,13}. Pode ser uma doença única, mas com frequência está associada a outras enfermidades. Sua etiologia é multifatorial e sua presença ou ausência pode modificar o prognóstico das enfermidades¹⁴.

A anemia pré-operatória (ou um nível subótimo da hemoglobina: Hb < 13 g/dL) é um importante fator preditivo, independente, da necessidade de transfusão perioperatória de sangue. Não só em cirurgias de grande porte, mas em algumas de médio porte, a perda de sangue no transoperatório e a diminuição da eritropoiese no pós-operatório podem gerar anemia aguda importante, particularmente se o paciente tinha Hb baixa no pré-operatório. Para atenuar os efeitos deletérios desse tipo de anemia, se transfunde o paciente, expondo-o às reações adversas do uso de sangue: desde as doenças infecciosas hemotransmissíveis até algumas de gravidade letal, como as de natureza anafiláticas, hemolíticas e/ou como a de grave complexidade, como Transfusion-associated Acute Lung Injury (TRALI).

A transfusão, como já muito bem definido por extensos estudos, piora o resultado do paciente cirúrgico, aumentando o risco de morbi-mortalidade e prolongando sua internação hospitalar, mesmo que ele não sofra reação adversa transfusional¹⁵⁻¹⁷.

A anemia, na sua grande maioria não diagnosticada previamente, é comum em pacientes cirúrgicos eletivos, variando de 5% a 75% sua incidência nesse grupo de pacientes¹⁸ e é um dos mais potentes preditores de transfusão perioperatória de sangue^{19,20}.

Diante dessas peculiaridades de graves repercussões sociomédicas e de natureza econômica, que geram importante ônus evitável para os financiadores da assistência à saúde^{21,22}, imperativo se faz que a boa prática da medicina perioperatória seja tentar, sempre que possível, tratar a anemia pré-operatória em pacientes de cirurgia eletiva, somente liberando-o para ser operado quando estiver com o nível de hemoglobina adequado para o tipo de cirurgia programada.

Manejo diagnóstico do paciente anêmico em cirurgia eletiva

A anemia é uma condição clínica resultante de vários mecanismos fisiopatológicos, com frequência de etiologia multifatorial, embora um terço dos portadores tenha anemia de causa não diagnosticada. As mulheres grávidas podem apresentar a chamada pseudoanemia gestacional. Numa abordagem simplificada, a anemia pode ser classificada²³: a) tomando como base o volume corpuscular médio (VCM) das hemácias – em normocítica, microcítica e macrocítica; b) com base em seu mecanismo patológico – hipoproliferativa (anormalidade de maturação celular) ou hiperproliferativa (aumento de destruição eritrocitária ou perda sanguínea); c) com base na história clínica do paciente – congênita, adquirida, aguda ou crônica.

As anemias também podem ser divididas em duas categorias sindrômicas, de acordo com o conjunto de manifestações clinicolaboratoriais: a) a anemia de padrão inflamatório agudo (anemia das perdas de sangue, dos processos patológicos agudos etc., em que os depósitos de ferro estão depletados); b) a anemia de padrão inflama-

tório crônico (conhecida antigamente como anemia das doenças crônicas degenerativas, muito bem representada pela anemia do idoso, no qual os depósitos de ferro não estão depletados).

Quando há suspeita de anemia pré-operatória, a história do paciente tem extraordinária relevância, pois, frequentemente, elimina muito das hipóteses diagnósticas a serem levantadas na investigação clínica das etiologias.

O quadro clínico da anemia é muito rico e se manifesta, em geral, por meio de queixas de fadiga, fraqueza, intolerância aos esforços (sintomas proporcionais à intensidade da anemia: leve, Hb > 10 e < 11,5 g/dL; importante, Hb > 8 e < 10 g/dL; e grave, Hb < 8 g/dL). Ao exame físico, apresenta alteração dos fâneros e das mucosas (unhas quebradiças, palidez, icterícia etc.), taquicardia, dispneia, megalias abdominais, hipertrofia ganglionar, sinais de coagulopatias (petéquias, equimoses, hematomas etc.), na dependência do agente causador da anemia^{23,24}.

Manejo terapêutico do paciente anêmico em cirurgia eletiva

O anesthesiologista, confiando no suporte do hematologista da equipe de PBM (quando a complexidade da patologia causadora de anemia no paciente de cirurgia eletiva assim exigir), poderá contar com as seguintes estratégias de tratamento da anemia pré-operatória, após o diagnóstico etiológico e se esta condição *anemizante* permitir que o paciente ainda possa ser submetido à cirurgia programada²³.

Essas estratégias têm por objetivo aumentar a Hb do paciente para nível não anêmico e/ou otimizá-la mais ainda para um nível de Hb > 14 g/dL caso o procedimento cirúrgico tenha alto risco de grande perda sanguínea, podendo gerar uma anemia importante no POI (pós-operatório imediato) caso não seja feita a otimização. É possível que a recuperação ou adequação do nível de Hb se dê num intervalo de 4 a 30 dias de tratamento (dependendo da complexidade e/ou intensidade da anemia). Também pode ser realizada pelas seguintes estratégias:

Estratégia medicamentosa²⁵

A – Medicamentos hematínicos

– Ferroterapia (VO, IM ou IV)

- Tratamento oral – um comprimido de sulfato ferroso 500 mg duas x dia, até Hb > 13,5 g/dL.
- Tratamento parenteral – cálculo da necessidade de ferro: número de ampolas = $\{[(\text{peso} \times \text{delta Hb} \times 2,4) + 500]:20\} : 5$

Administração IV de ferro III na forma de complexo de sacarato de hidróxido férrico (Noripurum IV®) – duas ampolas diluídas em 300 mL de soro fisiológico (SF) 0,9%. Aplicar em três horas; fazer anti-histamínico IV 30 minutos antes, do tipo cloridrato de difenidramina, 50 mg, diluído em 50 mL de SF 0,9% – correr em 30 minutos + loratadina, 10 mg, VO, um comprimido 30 minutos antes de iniciar a infusão do Noripurum IV® + corticoide (Solu-Cortef, 100 mg) IV 30 minutos antes da aplicação do ferro. Realizar uma sessão de infusão em dias alternados até o número total de ampolas de Noripurum IV®.

Administração IV de carboximaltose férrica (Ferinject 500®) – aplicar em 15 minutos uma ampola por semana, até Hb > 13,5 g/dL.

Administração IM de hidróxido de ferro III polimaltosado (Noripurum Intramuscular®), usando a técnica em Z na região glútea, profunda, em dias alternados.

– Vitamina B12 5.000 UI – uma ampola IM de 7/7 dias para manter o nível sérico de cianocobalamina > 210 pg/mL.

– Ácido fólico – VO, 5 mg, até o nível sérico de ácido fólico > 5,38 ng/mL.

B – Estimulante da eritropoiese

Em paciente trombogênico, fazer profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) com heparina (HNF/HBPM), fondaparinux ou anticoagulantes orais (cumarínicos, rivaroxabana, dabigatrana, apixabana, edoxaban, betrixaban etc.).

Eritropoietina (Eprex®) 80.000 UI, subcutânea (SC), em dois dias consecutivos ou eritropoietina 10.000 UI, SC, em dias alternados, até Hb > 13,5 g/dL.

Outras estratégias

Exames laboratoriais – otimizar a coleta e reduzir o volume da amostra.

Cuidado com feridas cirúrgicas, drenos, escaras etc. para evitar sangramento.

Pilar 2 – redução da perda de sangue no perioperatório

- Abordagem multimodal da coagulopatia hemorrágica.
- Identificação de coagulopatia hemorrágica no pré-operatório e/ou de preditores de sangramento pericirúrgico.

A – Tratamento farmacológico da coagulopatia hemorrágica

– Fármacos antifibrinolíticos

- Ácido tranexâmico (Transamin®) – 20 mg/kg/peso a 30 mg/kg/peso, diluído em 450 mL, soro fisiológico (SF) 0,9%, correr com velocidade de infusão de 100 mL/h.

- Ácido épsilon aminocaproico (Ipsilon®) – 100 mg/kg/peso a 150 mg/kg/peso, diluído em 450 mL, SF 0,9%, correr com velocidade de infusão de 100 mL/h.

– Fármacos otimizadores da ação plaquetária

- Desmopressina (DDAVP®) – 0,3 µg/kg/peso diluído em 50 mL, SF 0,9%, correr com velocidade de infusão para concluir em 30 minutos.

B – Uso de hemoderivados otimizadores da coagulação

- **Concentrado de fator de coagulação** – fazer reposição seletiva, ou seja, repor o fator depletado ou aquele que se deseja aumentar o efeito:

– fibrinogênio – concentrado de fibrinogênio humano (Hemocomplettan®), IV, 2 g/adulto 70 kg de peso, correr em 10 minutos cada ampola;

– fator VII – concentrado de fator VII ativado, recombinante (Novoseven®), somente em sangramento maciço, 50 µg/kg/peso a 120 µg/kg/peso em bolus.

- complexo protrombínico IV (Beriplex® - fatores II, VII, IX e X), 25 U/kg/peso a 50 U/kg/peso de acordo com o valor do INR.

C - Agentes hemostáticos tópicos e vedantes teciduais

D - Autotransfusão

- Recuperação automatizada intraoperatória de sangue (*cell saver*).
- Hemodiluição normovolêmica aguda.

E - Outras medidas para minimizar perdas sanguíneas

- Evitar Ca iônico < 1,17 mmol/L.
- Evitar pH < 7,4.
- Evitar hipotermia (T < 36°C).
- Evitar fibrinogênio sérico < 250 mg/dL.
- Evitar hemostasia mecânica precária, instável.

Pilar 3 - potencialização e otimização da reserva fisiológica e da capacidade de suportar anemia pelo paciente, incluindo a adoção de gatilho transfusional hemoglobina-restritivo

A - Adoção de política transfusional restritiva, não transfundindo se:

- Hb > 7 g/dL;
- Plt > 50 mil/mm³ (sempre fazer contagem antes de transfundir);
- TAP com INR < 1,8;
- TTPA estiver com relação controle/paciente < 1,8, salvo se houver sangramento ativo ou elevado risco de hemorragia perioperatória.

B - Transfundir somente uma bolsa de concentrado de hemácias e reavaliar o paciente

Ou seja, não fazer múltiplas transfusões consecutivas sem reavaliar, a cada bolsa transfundida, se o paciente suporta o atual grau de anemia: essa conduta é chamada de Single-unit Transfusions.

C - Otimizar a oferta de oxigênio tecidual

Esse manejo já faz parte do conhecimento básico do anestesiológico, dispensando comentários.

Superando Limitações na Vida Real

Estes avanços têm limitações de aplicação na vida real, pois em sua maioria não estão incluídos na política de financiamento do ato médico-hospitalar. No entanto, a **PBM**, em que o próprio anestesiológico adota as principais medidas médico-transfusional respaldado pela equipe e pelos protocolos dessa estratégia, gera um custo efetivo no manejo do paciente e supera limitações, pois reduz gastos e evita intercorrências médicas graves.

Para orientar na implantação de uma PBM, recomendamos seguir as orientações contidas no guia Supporting Patient Blood Management in the EU: a Practical Implementation Guide for Hospitals²⁶.

Também para assegurar melhor prática dos princípios da medicina transfusional e da PBM, citamos os serviços e as comissões que um hospital de porte secundário e/ou terciário deve ter em sua estrutura de apoio à linha de cuidado da transfusão sanguínea:

a) banco de sangue/agência transfusional com logística assistencial 24 horas e com capacidade para realizar recuperação automatizada intraoperatória de sangue (uso de máquina conhecida como *cell saver*);

b) comissão hospitalar de transfusão sanguínea;

c) Manual de Condutas Hemoterápicas²⁷;

d) farmácia hospitalar com estoque de fármacos moduladores da hemostasia [*box coagulation*] e da massa celular do sangue [Eritropoietina (Eprex[®]) e agente trombo-poietico (Nplate[®])]²⁸;

e) serviço hospitalar de hemostasia e trombose ou ter no corpo clínico do hospital um hematologista com experiência em distúrbios graves da hemostasia.

Como visto, apesar das aparentes limitações operacionais da rotina médica, *manter o foco no paciente e fazer a otimização da indicação clínica de uma transfusão de sangue é, sem dúvida, o avanço que mais agrega valor ao paciente com indicação de cirurgia eletiva, evitando, assim, o uso desnecessário de sangue. Esse foco pode ser adotado na rotina médico-hospitalar com o uso de princípios de governança transfusional como a PBM.*

Referências

1. Bauer AW. From blood transfusion to haemotherapy - the anniversary of the German Society for Transfusion Medicine and Immunology (DGTI) from a medicinal- historical and bioethical perspective. *Transfus Med Hemother*, 2004; 31.
2. Schmidt AE, Refaai MA, Blumberg N. Past, present and forecast of transfusion medicine: What has changed and what is expected to change? *Presse Med*, 2016; 45:e253-72.
3. Friedman MT, Avadhani V, Gilmore S et al. Blood transfusion in the 21st century. *Discovery*, 2014; 2:e11.
4. McCullough J. Innovation in transfusion medicine and blood banking: documenting the record in 50 years of TRANSFUSION. *Transfusion*, 2010; 50:2542-6.
5. Thakrar SV, Clevenger B, Mallett S. Patient blood management and perioperative anaemia. *BJA Education*, 2017; 17:28-34.
6. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S et al. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*, 2011; 107 (Suppl 1): i41-i59.
7. Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol*, 2013; 163:303-14.
8. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology*, 2012; 116:1367-76.
9. AuBuchon JP. Citations in patient blood management. Bethesda; AABB, 2014.
10. Oliver JC, Griffin RL, Hannon T et al. The success of our patient blood management program depended on an institution-wide change in transfusion practices. *Transfusion*, 2014; 54:2617-24.
11. Lozano M, Cid J. Transfusion medicine as of 2014. *F1000Prime Rep*, 2014; 6:105.
12. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*, 2006; 107:1747-50.
13. McLean E, Cogswell M, Egli I et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*, 2009; 12:444-54.
14. Cappellini MD, Motta I. Anemia in clinical practice - definition and classification: does hemoglobin change with aging? *Semin Hematol*, 2015; 52:261-9.

15. Lunn JN, Elwood PC. Anaemia and surgery. *Br Med J*, 1970; 3:71-3.
16. Musallam KM, Tamim HM, Richards T et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011; 378:1396-407.
17. Scrascia G, Guida P, Caparrotti SM et al. Incremental value of anemia in cardiac surgical risk prediction with the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II model. *Ann Thorac Surg*, 2014; 98:869-75.
18. Shander A, Knight K, Thurer R et al. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med*, 2004; 116 (Suppl 7A):58S-69S.
19. Carabini LM, Zeeni C, Moreland NC et al. Development and validation of a generalizable model for predicting major transfusion during spine fusion surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014; 26:205-15.
20. Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*, 2003; 43:459-69.
21. Shander A, Hofmann A, Ozawa S et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion*, 2010; 50:753-65.
22. Shander A, Hofmann A, Gombotz H et al. Estimating the cost of blood: past, present, and future directions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007; 21:271-89.
23. Zaiden R. Assessment of anaemia. London: BMJ Best Pract, 2018. Disponível em: <http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/93/pdf/93.pdf>. Acesso em: 17 mar 2018.
24. Alli N, Vaughan J, Patel M. An approach to anaemia diagnosis: concerns in primary care. *S Afr Med J*, 2017; 107:12116.
25. Munõz Gómez M, Leal Noval SR. Manejo de la anemia perioperatoria en los programas de Patient Blood Management: luces y sombras. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2015; 62:421-4.
26. Gombotz H, Hofmann A, Norgaard A et al. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU: a practical Implementation Guide for Hospitals. Luxembourg, European Commission, 2017. Disponível em: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/93e1bbb1-1a8b-11e7-808e-01aa75ed71a1/language-en>
27. Lima JLC, Uchoa RB, Maia MAG et al. HEMOGUIA: manual de condutas hematológicas em cirurgia torácica e cardiovascular. Fortaleza: Hospital de Messejana/SESA (CE), 2014.
28. Hilbert P, Hofmann GO, Teichmann J et al. The “coagulation box” and a new hemoglobin-driven algorithm for bleeding control in patients with severe multiple traumas. *Arch Trauma Res*, 2013; 2:3-10.





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
13

Alterações Fisiológicas no Idoso

Maria Betânia Dalcolmo de Azevedo

Introdução

As alterações inerentes ao processo de envelhecimento incluem atrofia e diminuição de função em todos os órgãos, exceto no coração e na próstata no homem, que se hipertrofia.

A população de idosos cresce exponencialmente no mundo, e definir idoso apenas em bases cronológicas é complexo, uma vez que, dependendo do estilo de vida adotado, a intensidade e a individualidade de alterações são variáveis e devem ser avaliadas ante a possibilidade de realização do ato anestésico.

Cinco elementos-chave contribuem para o processo do envelhecimento humano: genética, nutrição, estilo de vida, meio ambiente e o acaso. O envelhecimento não é um processo simples, e são considerados vários mecanismos que sinergicamente são responsáveis pela senescência.

No dano oxidativo, os radicais livres causam estragos ao DNA, impedindo sua função de gen, à mitocôndria e aos telômeros. O aumento das mutações somáticas relacionadas com a idade produz permanentes alterações da sequência do DNA e, portanto, de sua função. Uma enzima importante envolvida no reparo de um DNA é a poli (ADP-ribose) polimerase1 (PARP-1), e seu nível está correlacionado com a duração de vida. Centenários que mantiveram boa saúde têm altos níveis de PARP-1. Os telômeros são regiões de sequência nucleotídica repetitivas encontradas no fim de cada cromossomo. Eles protegem o final dos cromossomos da deterioração e da fusão com cromossomos próximos. Recentemente, uma grande base de evidências ligou o comprimento dos telômeros à longevidade e mortalidade. Considerando o envelhecimento normal, os telômeros se encurtam, limitando a habilidade dos tecidos de se regenerarem, resultando em perda da função e morte celular. O encurtamento precoce dos telômeros está associado com certas doenças, como demência vascular e estresse psicológico e fisiológico e é considerado, potencialmente, uma maneira pela qual fatores do meio ambiente contribuem para o envelhecimento prematuro.

O envelhecimento das mitocôndrias, caracterizado por mutações mitocondriais do DNA, é observado no desgaste do tecido cerebral, das células musculares e do epitélio intestinal associado à má função de proteínas responsáveis pela alta incidência de algumas doenças que ocorrem no idoso e que também são afetadas por fatores ambientais que interagem com o genoma de várias maneiras.

Uma dieta com baixa caloria está relacionada com a longevidade e pode ser explicada pela “teoria do soma descartável”¹. Se tentarmos definir cronologicamente deveríamos nos embasar na Figura 1, na qual se nota a involução da funcionalidade dos órgãos a partir do final da terceira década de vida, tornando-se mais evidente depois dos 70 anos (**Figura 1**). Não linearmente aceita, a tênue separação entre o que seja fisiologia e fisiopatologia referente às alterações que ocorrem nessa fase da vida deve ser considerada, muito embora as mesmas funções celulares e moleculares que contribuem para melhorar a expectativa de vida são também responsáveis por algumas doenças degenerativas, como osteoporose, osteoartrite e demência.

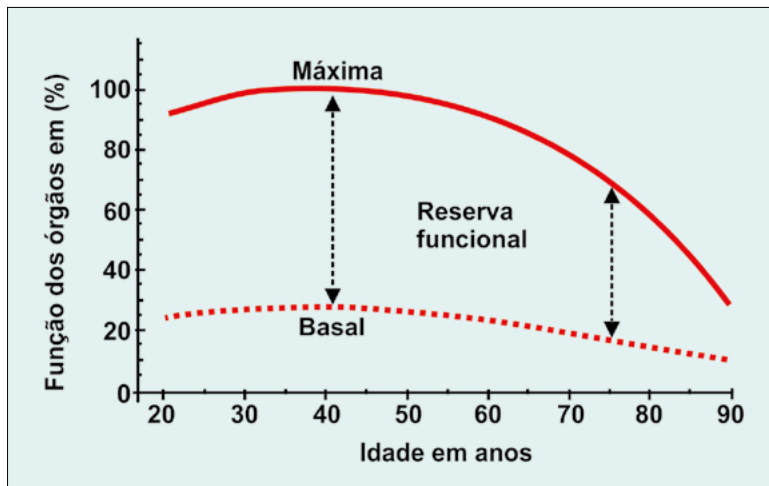


Figura 1 - a reserva funcional dos sistemas orgânicos é a diferença entre a função sistêmica basal e máxima. A reserva funcional demarcantemente declina com a senescência. A mostrada no gráfico foi feita com atletas treinados após capacidade aeróbica máxima, a idade reduz esta reserva funcional mesmo em indivíduos que sejam jovens fisiologicamente. Fonte: Stanley Muravchick, MD, PhD Anesthesiology Clinics of North America volume 18, Number 1- March 2000.

Alterações Fisiológicas do Envelhecimento

Sistema nervoso central, autônomo e periférico

As funções globais integradas do sistema nervoso central (SNC), como inteligência, personalidade, memória e senso de humor, estão preservadas de modo similar às dos jovens adultos. Considera-se, entretanto, que a ocorrência de delírio pós-anestésico seja mais comum em idosos, principalmente se houver história progressiva de depressão e alcoolismo, o que os leva também a uma disfunção cognitiva mais persistente.

Existe perda neuronal cortical e cerebelar de áreas filogeneticamente mais antigas, e aos 80 anos o cérebro perde 30% de sua massa, ou cerca de 200g, principalmente nos homens, sendo a atrofia mais marcante na substância cinzenta, razão pela qual ocorre, portanto, o aparecimento de limiares aumentados para visão, toque, dor, gustação e odor. O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) total diminui significativamente, acompanhando essa perda de massa, o que leva o liquor e os ventrículos cerebrais a aumentarem de volume, ocorrendo também a lentificação da velocidade do FSC em cerca de 20%. Poderíamos afirmar que o cérebro de um idoso é uma versão menor que a de um jovem, mas a perda seletiva de neurônios no córtex cerebelar e corticais em áreas com maciça produção de neurotransmissores, como o gânglio basal e o *locus coeruleus*, faz diferença.

Uma depleção generalizada de catecolamina, serotonina, acetilcolina e outros neurotransmissores cerebrais leva a uma reduzida taxa de síntese bioquímica e uma elevada destruição dos neurotransmissores, uma vez que enzimas de síntese como a colina acetiltransferase ou dopa descarboxilase estão diminuídas, enquanto as que degradam os neurotransmissores estão presentes em concentrações mais altas.

A redução da anidrase carbônica leva a um PH cerebral menos estável e à limitação da síntese de ATP, por causa da atividade menor da glicose-6-fosfoquinase. A

microarquitetura cortical também se altera – existe menor quantidade de dendrito e uma generalizada degeneração de componentes celulares, como sistema tubular e mitocôndrias. Muito embora afirmemos que a função cerebral seja bem preservada no idoso, a habilidade do cérebro em gerar novas alternativas vias neurais, ou seja, a plasticidade está progressivamente diminuída, se explicada por sutis alterações celulares e neuroquímicas com escassez aparente de proteínas e ácidos nucleicos associada à desidratação cerebral que, no idoso, é maior que em sua composição corporal. O eletroencefalograma (EEG) apresenta mínimo prolongamento difuso e leve redução de frequência alfa. Potenciais evocados auditivos, visuais e somatossensoriais têm aumento de latência, leve diminuição de amplitude e redução em frequências, sendo possível afirmar que necessidades anestésicas embasadas no SNC sejam ditadas mais pela reserva funcional cerebral que por padrões de EEG.

Existem menos fibras nervosas autonômicas, sensoriais, motoras e periféricas, bem como difusa diminuição dos axônios e de suas velocidades de condução aferente e eferente (-0,15 m/s/ano), assim como o transporte protoplasmático de aminoácidos e neuropeptídios dentro desses axônios, o que leva a sua atrofia, causando a proliferação da placa motora muscular com hiper-regulação de receptores periféricos colinérgicos nicotínicos, o que clinicamente é notado por meio de uma resposta de tempo aumentada dos movimentos motores rápidos, existindo atrofia muscular média difusa, hiporreflexia, marcha insegura e diminuição de equilíbrio.

O relato de tonteirolas e/ou fraqueza ao se levantar com alguma rapidez se dá por causa da intolerância à mudança postural rápida, sendo consequência comum da responsividade do barorreflexo reduzida, mesmo na ausência de doença cardiovascular, e é a resposta diminuída do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre os órgãos-alvo, uma vez que os níveis plasmáticos de noradrenalina estão mais altos em idosos que em jovens, explicando-se, assim, a dificuldade de ter, quantificar e qualificar o sono. Os níveis cronicamente elevados de adrenalina e noradrenalina refletem uma hiperatividade simpatoadrenal, e esses níveis persistem mesmo em repouso, o que explica a alta incidência de distúrbios e ineficiência do sono nessa população. Entretanto, tais níveis não interferem na resposta dos músculos lisos vasculares e das células de marca-passo no miocárdio que, com resposta à demanda diminuída, permitem amplas variações para qualquer ponto em termos de pressão arterial (PA), corroborando a ineficiência do SNA, que pode ser inferido em outros aspectos, como resposta vasoconstritora ao frio ou a pressões arteriais mais baixas, bem como resposta à hipóxia e hipercapnia que estão significativamente diminuídas.

Idosos têm a ventilação aumentada em apenas um quarto a PaO_2 de 40 mmHg ou ela inexistente e o aumento da frequência cardíaca é mínimo a ponto de poder alertar clinicamente o médico.

O limiar de proteção – como o fechamento da glote em vigência de qualquer irritação – é seis vezes maior aos 80 anos que aos 20, corroborando a diferença observada em comparação com a ocorrência de laringoespasma entre crianças, adolescentes e adultos jovens.

Em nível periférico para entendermos as respostas de idosos a bloqueadores neuromusculares, temos, microscopicamente, as sinapses neuromusculares com aparência diferente: existe um espessamento de placa muscular mais difusa, que tem sido denominada atrofia neurogenética disseminada. Existem menos unidades motoras

nos músculos dos idosos, mas a dinâmica de liberação e captação de acetilcolina parece estar mantida. Os potenciais de repouso dessa placa motora são negativos em animais idosos e a geração de potencial de ação com base no quanta de acetilcolina é menor. Há maior dificuldade em combater o tétano, entretanto, essas alterações não têm importância clínica relevante quanto à dosagem de relaxantes musculares, sendo a dose mantida como em adultos jovens.

Fator importante relacionado com a função autônoma é a termorregulação, que é progressivamente deteriorada no idoso. Tremores, se ocorrem em resposta ao ambiente frio, são menos vigorosos, possivelmente por causa da reduzida percepção de temperatura periférica, lentidão da função hipotalâmica após anestesia geral e/ou massa muscular reduzida ou todos esses fatores juntos^{3,4} (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Alterações no sistema neurológico inerentes ao processo de envelhecimento

Volume cerebral	↓	Permeabilidade da barreira hematoencefálica	↑
Nível de dopamina	↓	Espessura da parede arterial	↑
Metabolismo cerebral	↓	Atividade da monoamina oxidase	↑

Sistema cardiovascular

Parâmetros hemodinâmicos alteram-se menos que a anatomia cardíaca ou vascular. Usualmente, idosos têm PA mais alta, fração de ejeção e frequências cardíacas similares, volume ventricular diastólico final, volume sistólico e débito cardíaco menores que a população mais jovem. Essas alterações se devem, inicialmente, à mudança no tecido conjuntivo, que se enrijece nas artérias, nas veias e no miocárdio, levando-os a menor complacência. Esse enrijecimento se dá por conta da interrupção da produção de elastina na quarta década de vida, além da lenta produção de colágeno, e ambos acumulam radicais livres em quantidades que causam danos, por meio do tempo de vida, sendo a menor produção de elastina substituída por uma proteína de colágeno menos flexível.

As consequências clínicas do enrijecimento arterial são hipertensão sistólica, impedância diminuída e hipertrofia miocárdica. Na aorta, causa aumento da pressão sistólica e redução da pressão diastólica, que geram menor fluxo sanguíneo coronariano. Poderemos afirmar que, em circunstâncias normais, maior quantidade de volume sistêmico está contida na aorta torácica, que, enrijecida, passa a transferir esse volume com maior pressão, que, cronicamente elevada, aumenta a pós-carga ventricular esquerda, com consequente espessamento.

Associa-se o aumento da impedância com a diminuição da força de contração miocárdica e o incremento da pressão na aorta, e quando essa pressão gerada é transmitida para a circulação arterial e suas ramificações, retorna à aorta torácica e cria maior impedância e mais tensão no miocárdio, promovendo um estímulo significativo para a hipertrofia de cardiomiócitos. A contração miocárdica é prolongada por essa associação, de hipertrofia de cardiomiócitos e pós-carga ventricular esquerda aumentada, o que leva a um retardo no relaxamento ventricular, resultando no declínio do enchimento diastólico em aproximadamente 50% entre a segunda e a oitava década de vida. O volume diastólico final torna-se dependente desse enchimento diastólico

prolongado e da contribuição atrial para sua eficácia, portanto, o enrijecimento e a hipertrofia miocárdica ventricular levam o coração a se tornar dependente das pressões de enchimento atriais. A condução elétrica do miocárdio e dos componentes especializados em condução está dificultada pela fibrose miocárdica. No feixe de His provoca um prolongamento dos intervalos PR, QRS e QT, sendo frequente o aparecimento de bloqueio de ramo direito. Existe ainda uma perda significativa de células marca-passo em nó sinusal e atrioventricular. Alguns estudos mostram diminuição acentuada da frequência cardíaca com a idade, atribuindo essa diminuição em repouso a uma resposta menor do sistema nervoso simpático, e não são incomuns arritmias ventriculares, como extrassístoles e curtos períodos de arritmia ventricular.

A habilidade de amortecer alterações no volume e na distribuição sanguínea está diminuída pelo enrijecimento venoso. Oitenta por cento do volume sanguíneo dentro da rede venosa mantém uma pré-carga estável, e o enrijecimento venoso impede a manutenção dessa estabilidade.

A atividade do sistema nervoso simpático está elevada nos idosos com altos níveis de noradrenalina circulantes, consequente aumento em vasoconstrição e resistência vascular sistêmica evidenciadas pelo incremento da liberação de noradrenalina nos terminais neurais do percentual que atinge a circulação e a redução no metabolismo e sua recaptção.

Diminuição da frequência cardíaca e resposta contrátil a hipotensão, exercícios e catecolaminas são resultantes de alteração nos receptores beta no miocárdio, e não é por causa da redução de seu número, e sim da diminuição de acoplamento à adenilciclase. Essa resposta cronotrópica ou inotrópica diminuída do coração se apresenta seja ante estimulação exógena ou endógena de catecolaminas, o que faz com que ele seja mais dependente da relação Frank-Starling para manter o débito cardíaco.

Alterações que se somam nesse sistema incluem a diminuição da estimulação do barorreflexo, tônus vagal menor e extração de oxigênio diminuída. O somatório de barorreflexo e tônus vagal alterados resulta em menor resposta da frequência cardíaca e habilidade em manter um débito cardíaco constante

A disfunção arterial tornou-se a principal teoria para o mecanismo do envelhecimento vascular. A função endotelial, incluindo a liberação de óxido nítrico, tem propriedades cardioprotetoras e vasoprotetoras, por causa da inibição da agregação plaquetária e da adesão de células do processo inflamatório às células endoteliais, da interrupção de cininas pró-inflamatórias, da inibição de apoptose e regulação do metabolismo energético tecidual. Existem consideráveis evidências publicadas que mostram o aumento de radicais livres dentro do coração e da vasculatura com o avançar dos anos, e esse acúmulo de estresse oxidativo resulta na produção alterada de óxido nítrico, além de sua produção reduzida com a idade, portanto, esses fatores diminuem a bioavaliabilidade do óxido nítrico na circulação periférica e coronariana nessa faixa etária, levando a um diminuído fluxo na microvasculatura e ao aumento do risco de disfunção de órgãos. Tais fatores associados aos anteriormente descritos levam à labilidade tensional e maior ocorrência de hipotensão no idoso, quando comparado com o jovem, o que afeta diretamente o tipo e a qualidade da anestesia requerida, bem como a resposta do sistema nervoso simpático ao estímulo cirúrgico e medicamentos inerentes ao coração. (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Alterações no sistema cardiovascular no processo de envelhecimento

Alterações cardíacas		Alterações vasculares	
Peso do coração	↑	Espessamento da parede arterial	↑
Número de cardiomiócitos	↓	Elastina	↓
Alterações no colágeno	↑	Fragmentação da elastina	↑
Volume diastólico inicial	↓	Distensibilidade arterial	↓
Volume diastólico final	↑	Velocidade da onda de pulso	↑
Respostas cronotrópicas e inotrópicas a beta-agonistas	↓	Resistencia periférica total	↑
		Função endotelial	↓

Sistema respiratório

O desenvolvimento pulmonar ocorre ao longo da vida, com sua função máxima sendo alcançada no início da terceira década, a partir daí, seu declínio gradual é iniciado. Esse declínio se dá por causa de alterações em suas propriedades mecânicas, pela redução da saturação da oxi-hemoglobina e da resposta à hipóxia (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Alterações no sistema respiratório no processo de envelhecimento

Deficiência na relação ventilação-perfusão	↑	Reflexos de proteção das vias aéreas	↓
Rigidez da caixa torácica	↑	Volume residual	↑
Força dos músculos respiratórios	↓	Capacidade vital	↓
Trabalho respiratório	↑	Volume de fechamento	↑
Resistência dos músculos respiratórios	↓	Troca gasosa	↓
Área de superfície alveolar funcionante	↓	Resposta à hipoxemia e hipercapnia	↓

A alteração estrutural sofrida pelo parênquima pulmonar se dá com a diminuição das fibras elásticas, o que leva a um recolhimento elástico diminuído, criando, no interior pulmonar, forças que promovem redução dos volumes pulmonares de cerca de 0,1 a 0,2 cmH₂O por ano, e após a quinta década, torna-se mais pronunciado. Com a coalescência dos alvéolos, a superfície alveolar é reduzida de cerca de 75m², aos 30 anos, para 60m², em torno dos 70 anos, o que aumenta a complacência pulmonar, representando um enfisema funcional. Associa-se a esse recolhimento elástico diminuído a reduzida compliância dos músculos intercostais, das articulações em geral, das costelas e das vértebras, levando à rigidez torácica.

A osteoporose resultante do envelhecimento diminui o tamanho da vértebra torácica, o que leva a uma restrição maior de seu funcionamento, que, associada à redução da massa muscular respiratória, contribui para diminuir a força produzida pela atividade muscular respiratória. Entretanto, essa perda de função muscular da parede torácica diminui a necessidade de força exterior para a ventilação, de tal for-

ma que a capacidade pulmonar total permanece imutável. As alterações teciduais inerentes aos pulmões, com o avançar da idade, levam a significativas mudanças na mecânica pulmonar. A capacidade residual funcional aumenta de 1% a 3% por década, e o volume residual, de 5% a 10% por década. Como a capacidade pulmonar total permanece imutável, ocorre diminuição na capacidade vital significativa em 40% dos 20 aos 70 anos. Esse declínio de reserva fisiológica torna os idosos mais vulneráveis a infecções pulmonares.

Uma progressiva decadência ocorre na capacidade vital forçada (CVF), de 14 mL a 30 mL por ano, e no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), de 23 mL a 32 mL por ano, e, após os 65 anos, existe um declínio de 38 mL por ano em VEF1. Essas alterações podem levar a uma razão VEF1/CVF tão baixa quanto 55% no idoso.

O volume corrente está menor e a frequência respiratória, maior nos idosos quando comparados com os jovens.

Envelhecer altera as propriedades das trocas gasosas e, gradualmente, a oxigenação arterial diminui com a idade, provavelmente por causa da heterogênea relação ventilação/perfusão, inerente à reduzida área de superfície alveolar e ao fechamento prematuro das pequenas vias aéreas. Para se ter noção do que seja normal em termos de oxigenação arterial em idosos, várias equações têm sido propostas correlacionando PaCO_2 e índice de massa corpórea. Podemos inferir uma aproximada PaO_2 como PaO_2 (mmHg) = $143,6 - (0,39 \times \text{idade}) - (0,56 \times \text{IMC}) - (0,57 \times \text{PaCO}_2)$ entre 40 e 75 anos. Após os 75 anos, a oxigenação arterial não se relaciona com o índice de massa corporal (IMC) e a PaCO_2 e passa a se tornar estável em aproximadamente 83 mmHg.

Ocorrem diminuição de cerca de 50% na resposta hipóxica e hipercápnica e redução na capacidade de difusão pulmonar, sendo necessário compensar tais alterações aumentando a ventilação.

As vias aéreas superiores do idoso apresentam perda de massa muscular, o que as torna mais suscetíveis a obstrução. A resposta a essa obstrução se torna lenta, e os reflexos protetores, como tosse e deglutição, têm sua eficácia reduzida, tornando os idosos sujeitos ao risco de aspiração.

Essas alterações deixam os idosos com maior risco de desenvolver complicações pulmonares que podem ser identificadas após a anestesia. A rigidez torácica impõe maior trabalho respiratório em pacientes geriátricos após a anestesia. As alterações na mecânica pulmonar prejudicam as trocas gasosas e levam ao fechamento de pequenas vias aéreas, o que pode acarretar atelectasia. Vários estudos mostram que a idade, por si só, é um preditor independente de risco para complicações pulmonares peroperatórias.

Sistema renal

O declínio da função renal tem sido amplamente documentado em vários trabalhos científicos, o que mostra uma relação significativa entre aumento de idade e falência renal em estágio terminal. Essa falência ocorre mais nos homens que nas mulheres por causa de um dano maior na vasculatura e na produção de androgênios. O envelhecimento diminui a taxa de filtração glomerular e o *clearance* de creatinina, que podem resultar em rápida deterioração renal crônica e falência renal final, bem como na suscetibilidade aumentada de ocorrências agudas.

A homeostasia eletrolítica é afetada pelo envelhecimento e se manifesta com uma responsividade menor às alterações do sódio, diminuída habilidade de concentrar e diluir urina, bem como dificuldade crescente de movimentar outros eletrólitos e transportar íons pelo epitélio tubular. A vasculatura renal sofre significativas alterações, com redução global e proporcional do fluxo sanguíneo renal, de cerca de 10%, que diminui a cada década a partir dos 40 anos, o que causa importante mudança na resposta e autorregulação do volume de líquidos no corpo. As artérias renais acompanham as transformações sistêmicas, com aterosclerose, hipertrofia das camadas médias e íntimas. As alterações intersticiais incluem diminuição do tamanho dos rins na quinta década de vida, essa perda de massa pode ser por causa das modificações intersticiais tubulares, que incluem infartos, enrijecimento e fibrose, resultando em capacidade de *clearance* diminuída.

No sistema renina-angiotensina-aldosterona há declínio significativo da atividade plasmática da renina, sendo mais significativo na sexta década de vida. No envelhecimento, esse efeito é mais significativo que quando comparado com o nível de angiotensina II (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Alterações no sistema renal

Número de néfrons	↓	Função tubular	↓
Taxa de filtração glomerular	↓	Habilidade de conservar sódio	↓
Fluxo sanguíneo renal	↓	Água corporal total	↓
Habilidade de concentrar urina	↓	Sentir sede	↓

Sistema gastrointestinal

O trato gastrointestinal é alterado no envelhecimento. A resposta a uma simples deglutição se dá com diminuição da amplitude e incoordenação das contrações do esôfago e do número de ondas peristálticas, bem como esvaziamento gástrico lento, a tal ponto que uma refeição usual leva o dobro do tempo para deixar o órgão nos idosos em comparação com os jovens. A secreção ácida gástrica também é diminuída, mesmo se estimulada, fato derivado de uma gastrite atrófica, que causa redução da secreção ácida. Tal fato é intrínseco ao envelhecimento, mas não é prejudicial o bastante para levar à má absorção de vitamina B12 e anemia perniciosa, embora possa afetar a biodisponibilidade de cálcio em razão da habilidade muito limitada de dissociar-se dos alimentos.

A resposta à estimulação por secretina ou colecistoquinina não é afetada, de modo que é possível inferir que a função pancreática não parece estar diminuída com o avançar dos anos.

A superfície da mucosa do intestino delgado está levemente diminuída, apesar disso, a razão entre superfície e volume de mucosa jejunal não muda com a idade. (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Alterações nos sistemas gastrointestinal e hepático

Alterações gastrointestinais		Alterações hepáticas	
Motilidade esofágica	↓	Fluxo sanguíneo hepático	↓
Secreção gástrica ácida	↓	Massa do fígado	↓
Tempo de esvaziamento gástrico	↑	Vias de desmetilação microsossomal	↓
Área de superfície de intestino delgado	↓	Metabolismo de drogas	↓

As alterações relacionadas com o fígado são redução de seu volume, entre 20% e 40% ao longo da vida, acompanhada da diminuição do fluxo sanguíneo hepático. A contração da superfície do retículo endoplasmático tem forte correlação entre idade e atividade microsossomal hepática de metabolização de fase 1, o que acentua a redução da metabolização de drogas, que pode gerar reações adversas a medicamentos e agentes utilizados nos idosos, que podem variar de droga ou de pessoa.

Sistema endócrino

O declínio da função do corpo humano ocorre com o avançar dos anos. O hipotálamo exige maior quantidade de hormônios das glândulas-alvo para liberar fatores que vão agir sobre a hipófise, que, ao regredir de tamanho, por causa da diminuição das células basófilas e cromóforas, sofre pequena fibrose e tem a incidência aumentada de macroadenoma e microadenoma associada à menor sensibilidade aos hormônios reguladores da função hipofisária.

A função tireoidiana diminui gradualmente, com conseqüente redução do metabolismo basal e do consumo de oxigênio, sendo esse metabolismo tecidual preferencialmente gorduroso, o que exige maior consumo de ácidos graxos livres, maior síntese de colesterol e triglicérides junto com a diminuição da síntese de proteína muscular. A captação de iodo e a secreção de T3 e T4 diminuem, o percentual de diminuição do T3 é maior que do T4 e, ainda, a redução da sensibilidade hipofisária ao fator de liberação de tireotrofina (TRF) está presente. O ritmo hormonal circadiano é profundamente alterado. Não se sabe se o hormônio paratireoidiano aumenta ou diminui com o passar do tempo, pois sua mensuração ainda é difícil, mesmo por radioimunoensaio. O fato é que ele atua preferencialmente sobre o tecido ósseo, determinando descalcificação e, em conseqüência, a osteoporose, mas talvez a causa não seja sua maior secreção, mas, sim, sua menor excreção renal.

Em relação ao pâncreas, com a diminuição de sua função, as células beta têm sua sensibilidade a insulina reduzida, bem como é dos receptores celulares, dessa forma, sua liberação se torna mais lenta em resposta a uma glicemia maior, além de haver maior resistência periférica, a principal causa de diabetes tipo 2. Os níveis pós-prandiais de glicemia em idosos são maiores, e o retorno aos patamares basais se torna mais lento. Hiperinsulinemia e hiperglicemia pós-prandiais ocorrem - se atribui aumento de cerca de 15% da glicemia a cada década de vida, e dieta e exercícios físicos regulares influenciam esse percentual. O glucagon parece não se alterar, mas a relação insulina/glucagon é reduzida.

Com a idade, a síntese de mineralocorticoides (aldosterona) é diminuída em cerca de 50% e os glicocorticoides (cortisol), em 30% pelas suprarrenais. Androgênios

sintetizados na camada cortical são reduzidos e, bem como a síntese de adrenalina e noradrenalina na camada medular.

Valores de cloro e sódio são mais elevados porque a função reguladora dos eletrólitos diminui nos idosos, e o potássio tem seu valor inferior aos dos adultos jovens.

Estrógeno e progesterona diminuem em 40% por causa da menopausa, assim como os níveis de testosterona.

As mulheres passam pela menopausa na sexta década de vida, quando as concentrações séricas de estradiol estão reduzidas e as de hormônios folículo-estimulantes são mais altas do que em mulheres jovens. O hormônio luteinizante não se modifica.

Nos homens, ocorre a andropausa, com um marcante declínio dos níveis de testosterona livre pelo aumento da ligação dos hormônios à globulina, bem como dos níveis de concentração sérica de testosterona total causada pela diminuição de sua produção nos homens idosos. (Tabela 6).

Tabela 6 – Alterações no sistema endócrino com o envelhecimento

Massa muscular	↓	Níveis de testosterona nos homens	↓
Massa adiposa	↑	Hormônios folículo-estimulantes nos homens	↑
Estradiol feminino	↓	Hormônios luteinizantes nos homens	↑
Hormônios folículo-estimulantes na mulher	↑	Tiroxina sérica (T4)	■
Hormônios luteinizantes na mulher	■	Tri-iodotironina sérica (T3)	↓

■ inalterados.

Sistema imunológico

Em termos gerais, o sistema imunológico se encontra deprimido, limitando, assim, a capacitação reativa imune do idoso.

O timo involui, o número de linfócitos imaturos aumenta, diminuem a proporção de linfócitos T, a interleucina 2, o interferon gama e a função das células *natural killer*.

Alterações nos compartimentos corporais

Ocorre diminuição da água corporal total (entre 10% e 15%), da massa muscular (10%), do volume sanguíneo (20% a 30%), da concentração de albumina sérica (entre 15% e 20%) e do aumento do tecido adiposo (entre 20% e 40%), com maior alteração no gênero feminino.

Alterações fisiológicas e impacto na farmacologia

Com o esvaziamento gástrico prolongado e a motilidade e absorção mais lentas, acredita-se que a absorção no trato gastrointestinal no idoso sem patologias seja semelhante à das demais faixas etárias da população. Essa forma de absorção e/ou a administração intramuscular ou venosa, ao entrarem na circulação, são distribuídas entre os vários fluidos e tecidos corporais, e qualquer alteração na composição corporal influencia essa distribuição, e isso ocorre significativamente no idoso.

A água corporal total é reduzida em termos percentuais e absolutos do peso corpóreo, chegando a 15%. A massa magra diminui e a adiposa aumenta em relação ao peso corpóreo total. Mulheres são mais afetadas por essa condição, e uma significativa alteração ocorre também nas proteínas séricas, com redução da albumina sérica entre 15% e 20%, refletindo, inclusive, o tipo e o aporte nutricional do idoso. Importante salientar que a redução da ligação de drogas associada ao fluxo sanguíneo hepático restrito promoverá inibição do metabolismo destas. Sendo assim e em observância aos princípios farmacológicos estabelecidos no idoso, com a água corporal diminuída, os agentes solúveis em água terão menor volume de distribuição, ao contrário dos lipossolúveis, que, com alto volume de distribuição, tendem a influenciar a decisão em administrá-los, em que doses e intervalos. A taxa de filtração glomerular e de secreção renal diminui com o envelhecimento, sendo o resultado final a menor excreção de drogas e seus metabólitos. Os idosos são mais sensíveis aos agentes intravenosos por razões farmacodinâmicas e farmacocinéticas para essa aumentada sensibilidade^{1,5} (Figura 2).

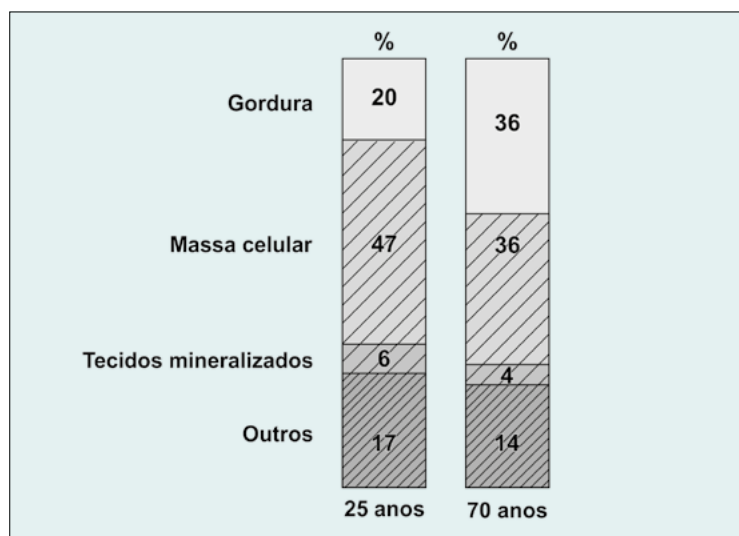


Figura 2 - Alterações na composição corporal em idosos

Conclusão

As mesmas funções celulares e moleculares que contribuem para melhorar a expectativa de vida são também responsáveis por doenças degenerativas nessa faixa etária e com melhores dizeres assim: justificando considerações sobre a descrição da fisiopatologia da senescência.

Referências

1. Tonelli D. Alterações fisiológicas no paciente idoso.
2. Akthar S. Diseases of aging. In: Hines RL, Marschall KE. *Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 327-43.
3. Muravchick S. Nervous system aging, anesthesia and Mr Anderson. *Semin Anesth*, 1986; 5:31-35
4. Alvis BD, Hughes CG. Physiology considerations in geriatric patients. *Anesthesiol Clin*, 2015; 33:447-56.
5. Yashikawa TT. Physiology of aging: impact on pharmacology. *Semin Anesth*, 1986; 5:8-13.



Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
14

Fisiopatologia da Senescência

Maria Betânia Dalcolmo de Azevedo

Introdução

Os escritos sobre gerontologia têm em comum a projeção estatística real e inconteste do aumento exponencial do número de idosos na população mundial extremamente associado à diminuição da natalidade. Importante diferenciar o que é patológico em um processo anteriormente visto como doença, e hoje não mais sendo a idade por si só um fator de possíveis complicações per e pós-anestésicas¹.

Com o avançar dos anos (**Figura 1**), a reserva fisiológica nos leva a pensar nos idosos como extremamente frágeis ante o trauma anestésico-cirúrgico, e serão se não tivermos o conhecimento de suas individualidades ao envelhecer, período no qual a funcionalidade dos órgãos pode ser afetada de maneira diversa.

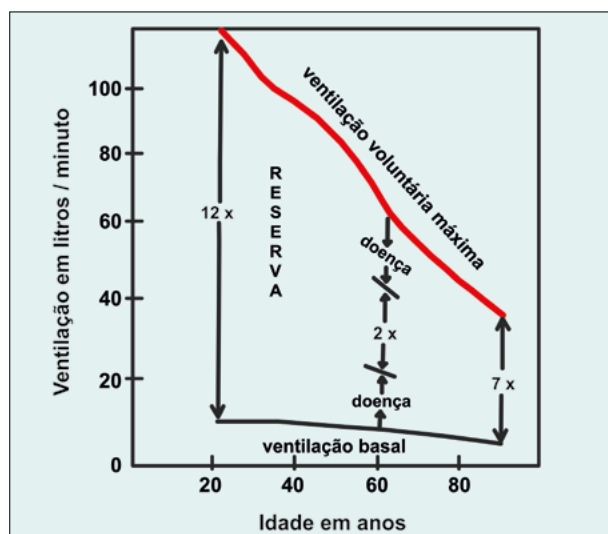


Figura 1 - Média de declínio da ventilação voluntária máxima (VVM) e a basal no processo de envelhecimento. A reserva ventiladora pode ser considerada a razão entre as duas. Indivíduos de 90 anos têm ainda ampla reserva, mas a ocorrência de doença pulmonar aos 60 anos diminui a VVM a um terço e ou um processo agudo como infecção cirúrgica duplica a necessidade basal podendo levar a falência respiratória

Partindo-se da premissa que toda a reserva funcional na senescência está diminuída e que essa reserva implica limites bastante estreitos entre o que seja fisiologia ou fisiopatologia, podemos inferir que um tratado médico poderia abordar a fisiopatologia da senescência.

No sistema nervoso central (SNC), com a diminuição e/ou alteração da produção e eficiência de neurotransmissores, resalta-se a ocorrência da doença de Parkinson como exemplo de outras advindas do comprometimento do sistema motricial principalmente. Relacionadas com o ato anestésico em si e com o procedimento cirúrgico nessa faixa etária, ressaltam-se o delírio pós-operatório e a disfunção cognitiva, que, sendo entidades distintas, têm em comum ligações advindas de resultados ruins associados à alta mortalidade, ao declínio do estado mental, a uma consciência reduzida do meio ambiente, a distúrbios de atenção, à disfunção cognitiva que

pode incluir desorientação e diminuição da memória e da função psicomotora e a presença de alucinações.

O delírio pós-operatório é mais frequente em idades mais avançadas e comumente ocorre entre um e três dias após o ato anestésico cirúrgico, e, embora usualmente os idosos estejam lúcidos no pós-anestésico imediato, exibem mais tarde flutuações do estado mental seguidas de outras características dessa desordem. O delírio ocorre quase sempre como a apresentação de uma doença aguda ou a exacerbação de doença crônica (**Tabela 1**).

Tabela 1² – Fatores de risco para delírio pós-operatório

Idade maior que 65 anos
Dificuldade cognitiva
Doença grave ou sobrepeso
Dificuldade auditiva e visual
Fratura de quadril
Presença de infecção
Controle inadequado da dor
Depressão; uso de álcool
Distúrbio ou privação do sono
Insuficiência renal; anemia
Hipóxia; hipercarbica
Má nutrição
Desidratação
Distúrbios hidreletrolíticos (hipo ou hipernatremia)
Estado funcional debilitado
Imobilidade ou mobilidade limitada
Uso de vários medicamentos, entre os quais psicotrópicos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, antipsicóticos e benzodiazepínicos
Constipação intestinal ou retenção urinária
Presença de cateter vesical
Procedimentos aórticos

Estatisticamente, o delírio parece afetar entre 10% e 30% dos pacientes geriátricos hospitalizados por outra condição médica clínica, ocorrendo no pós-operatório em cerca de 10% a 15% dos casos¹¹. É mais comum em certos grupos de risco, como nos pacientes com idade superior a 70 anos, com demência preexistente, em uso pré-operatório de narcóticos ou benzodiazepínicos, que tenha praticado abuso de álcool, com episódios anteriores de delírio pós-operatório, diminuição da acuidade visual,

doenças graves, certos tipos de traumas (fraturas de quadril) e níveis de ureia elevados. Fatores que precipitam o delírio: maus-tratos; má nutrição; introdução a seu já vasto arsenal terapêutico de três ou mais novas medicações em um período de 24 a 48 horas; presença de cateter urinário; alterações no equilíbrio líquido e eletrolítico. Os fatores peroperatórios incluem significativa perda sanguínea intraoperatória, transfusão sanguínea e hematócrito pós-operatório menor que 30%, não importando se o idoso foi submetido à anestesia geral ou regional.

O mecanismo do delírio permanece pouco esclarecido, mas está ligado a estresse cirúrgico e resposta inflamatória, que resulta na migração de leucócitos para o SNC, associados à resposta inflamatória. A maioria dos pacientes tem completa recuperação, o que não impede que esses pacientes hospitalizados tenham dez vezes maior risco de desenvolver outras complicações médicas, com estadia prolongada no hospital, aumento dos custos inerentes e mortalidade mais alta em um ano. A prevenção é possível, e o devido tratamento deve ser realizado adequadamente.

A disfunção cognitiva pós-operatória (DCPO) caracteriza-se por persistente deterioração das habilidades cognitivas após a cirurgia. A maioria dos casos é detectada em comparação com exames neurológicos realizados no pré-operatório, durante a alta hospitalar e três meses depois, que é o período em que a maioria das disfunções se resolve. Algum percentual é crítico e pode levar a impacto negativo severo na qualidade de vida, na capacidade funcional como um todo, na perda de emprego, na perda da independência e na mortalidade com um ano de pós-operatório. A DCPO é mais comumente associada a cirurgia cardíaca e sabe-se pouco sobre sua prevalência em cirurgias não cardíacas.

Sua aferição deve ser conduzida por meio de testes neurológicos, com observação, sobretudo, do déficit de memória e das funções em executar tarefas, sendo notadas a prevalência ou ausência de uma das funções ou ambas. O fator de risco mais consistente para DCPO é a idade avançada. Outros são baixo nível educacional, acidente vascular cerebral (AVC) e a habilidade em executar frequentes tarefas simples caseiras, bem como a existência de demência pré-operatória. Evidências sugerem a influência do tempo maior de anestesia, mas faltam dados conclusivos¹⁰.

Muitas hipóteses são aventadas, incluindo a neurotoxicidade direta pela homeostasia alterada do cálcio, a produção aumentada de peptídeo beta-amiloide com elevação da neurodegeneração endógena e o advento de fatores inflamatórios disparados pelo ato cirúrgico, induzindo mediadores sistêmicos inflamatórios e supressão da proliferação de células-tronco e/ou diferenciação de células para o sistema nervoso.

Senescência cursa em termos fisiopatológicos com graves desajustes do sistema nervoso autônomo (SNA). Neuropatias periféricas e autonômicas frequentemente coincidentes podem ser variáveis entre elas. O envelhecimento diminui a densidade neuronal dos neurotransmissores acompanhada de alterações degenerativas nos mecanismos efetores. A disfunção autonômica resulta da numerosa interação entre mediadores e cininas. Pode ocorrer vasodilatação induzida pela insulina mediada pelo óxido nítrico (NO) liberada pelas células endoteliais simpáticas, enquanto o controle do ritmo cardíaco pelo sistema parassimpático está reduzido na ausência de NO sintase. Alterações dessa enzima estão associadas a anormalidades neuronais, incluindo diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, e ocorrem em síndromes metabólicas antes do início da hiperglicemia e do diagnóstico de diabetes. Inicialmente o

desajuste autonômico é a perda dos efeitos cardioprotetores da função parassimpática, e a predominância simpática leva a taquicardia em repouso, arritmias, cardiomiopatia e intolerância aos exercícios com dano miocárdico.

Esse componente parassimpático começa a se deteriorar na idade adulta, com a diminuição do fluxo para o nódulo sinusal, enquanto o tônus simpático é mantido até a sétima década de vida. A aferição das consequências devastadoras das disfunções autonômicas é essencial para a eficiência de medidas a serem tomadas na população de pacientes cirúrgicos idosos⁶⁻⁸.

A dor crônica está entre as mais comuns e de maior custo e é responsável por situações incapacitantes na vida tardia. A dor aguda permanece estatisticamente similar entre as idades, mas a dor crônica se torna exponencial na sétima década de vida, sendo consequência resultante de uma patologia que envolve o processo fisiológico ou fisiopatológico no idoso. Combater o mito de que dor é inevitável no envelhecimento representa um dos desafios educacionais que permite a transformação cultural da abordagem ao tratamento da dor nos idosos⁹ (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Causas comuns de dor crônica em idoso

Artrites e doenças relacionadas: artrite reumatoide, estenose de canal medular
Neuropatia diabética periférica, neuralgia do trigêmeo, neuralgia pós-herpética
Dores relacionadas com câncer: neuropatia induzida por quimioterapia e radioterapia
Doença vascular periférica
Dor central pós-AVC
Dor miofascial, fibromialgia
Dor pós-operatória

Ao abordar os sistemas cardiovascular, respiratório e renal, poderemos correlacionar as alterações fisiológicas associadas à idade e as doenças mais comuns aos idosos (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Alterações fisiológicas relacionadas a idade e doenças comuns ao idoso

Alterações fisiológicas cardiovasculares	Alterações fisiopatológicas mais comuns
Elasticidade arterial diminuída	Aterosclerose
Pós-carga elevada	Doença coronariana
Pressão sanguínea sistólica elevada	Hipertensão essencial
Hipertrofia ventricular esquerda	Insuficiência cardíaca congestiva
Atividade adrenérgica diminuída	Arritmias cardíacas
Frequência cardíaca diminuída em repouso, frequência cardíaca máxima diminuída, reflexo barorreceptor diminuído	Estenose aórtica

Alterações fisiológicas respiratórias	Alterações fisiopatológicas mais comuns
Elasticidade pulmonar diminuída	Enfisema, bronquite, pneumonia
Área de superfície alveolar diminuída	
Volume residual aumentado	
Capacidade de fechamento das vias aéreas aumentada	
Distúrbio da relação ventilação/perfusão	
Oxigênio arterial diminuído	
Rigidez de parede torácica aumentada	
Força muscular diminuída, redução da tosse e da capacidade respiratória máxima	
Respostas à hipóxia e à hipercapnia diminuídas	

Alterações fisiológicas renais	Alterações fisiopatológicas mais comuns
Fluxo sanguíneo renal diminuído Fluxo plasmático renal diminuído Taxa de filtração glomerular diminuída	Nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva, obstrução prostática, insuficiência cardíaca congestiva
Massa renal diminuída	
Função tubular diminuída	Manuseio prejudicado do sódio Habilidade de concentração diminuída Capacidade de diluição diminuída Manuseio prejudicado de líquidos Excreção de drogas limitada
Responsividade diminuída de renina-aldosterona	Excreção de potássio diminuído

A incidência e a prevalência de insuficiência cardíaca aumentam drasticamente com a idade, e o segmento da população e o número de pessoas com insuficiência cardíaca com mais de 65 anos está se expandindo rapidamente³, sendo a disfunção diastólica e a insuficiência cardíaca diastólica relativamente novos conceitos, atualmente bem distintos da disfunção ou insuficiência sistêmica. Nesta, as miofibrilas perdem a habilidade de se encurtarem contra a carga da pressão aórtica. Na disfunção diastólica ocorre a inabilidade de as miofibrilas retornarem rápida ou completamente à sua medida usual durante a diástole, levando o ventrículo a não aceitar mais sangue a uma pressão mais baixa, assim, o enchimento ventricular se torna lento ou incompleto, a menos que a pressão atrial aumente para ampliar o enchimento ventricular esquerdo.

Aproximadamente 45% de pacientes com insuficiência cardíaca diastólica têm ecocardiografia de hipertrofia ventricular esquerda e 45% têm doença coronária.

Outras causas são diabetes melito, síndromes metabólicas e doenças valvulares mitral e aórtica.

A função diastólica tem um papel importante na dinâmica cardiovascular do paciente idoso, embora seu diagnóstico necessite exame ecocardiográfico mais elaborado que para a disfunção sistólica, pois esta, mesmo com uma fração de ejeção normal ou supernormal, pode ter efeito significativo no manuseio perianestésico de pacientes idosos⁴. A fibrose do sistema de condução e a diminuição das células nodais sinoatriais aumentam a incidência de arritmias, particularmente fibrilação atrial e flutter⁵.

O surgimento da inteligência artificial pode ser um marco no sentido de aprimorar a certeza do corte e encurtar muito a duração de cirurgias, permitindo, assim, que cirurgias mais invasivas e complicadas possam ser realizadas nesse segmento populacional. O advento de toda tecnologia, a cada dia mais requintada, objetiva e útil, será acessível aos anesthesiologistas, com o objetivo de realizar anestésias em pacientes cada vez mais longevos e em situação de saúde complexa.

Conclusão

No primeiro artigo do jornal *Geriatrics* (1956), E. A. Rovestine escreveu: A Anestesia para os extremos da vida foi desenvolvida para cirurgia pediátrica antes do que para cirurgia geriátrica. Na cirurgia pediátrica logo foi apreendido e aprendido que do ponto de vista de um anesthesiologista, a criança não era um “pequeno adulto”. Recentemente se tem conscientizado que, similarmente, o idoso não deve ser considerado meramente como “indivíduos de maturidade prolongada”¹².

Referências

1. Smith TC. Respiratory effects of aging. *Semin Anesth*, 1986; 5:14-22.
2. Inouye SK, Robinson T, Blaum C et al. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*, 2015; 220:136-48.e.1.
3. Morgan Jr GE, Mikhail MS, Murray MJ. Geriatric anesthesia. In: Morgan Jr GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical anesthesiology*. 4th ed. New York: Lange Medical Books, 2006. p.951-8.
4. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005; 47:320-32.
5. Deiner S, Silverstein JH. Anesthesia for geriatric patients. *Minerva Anesthesiol*, 2011; 77:180-9.
6. Akhtar S. Diseases of aging. In: Hines RL, Marschall K. *Stoelting's anesthesia and co-existing disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2017. p. 327-44.
7. Knittel JG, Wildes TS. Preoperative assessment of geriatric patients. *Anesthesiology Clin*, 2016; 34:171-83.
8. Boyd GL. Aging and neuropathy: implications for geriatric. *Int Anesthesiol Clin*, 2014; 52:109-25.
9. Bicket MC, Mao J. Chronic pain in older adults. *Anesthesiology Clin*, 2015; 33:577-590.
10. Levine WC, Mehta V, Landesberg G. Anesthesia for the elderly: select topics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006; 19:320-4.
11. Inouye SK, Robinson T, Blaum C et al. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*, 2015; 220:136-48.e.1.
12. Ellison N, Muravchick S. An Overview of Geriatric Anesthesia. *Semin Anesth*, 1986; 5:1-7.





Sociedade Brasileira
de Anestesiologia

CAPÍTULO
15

**Técnicas de Proteção Cerebral e
Monitorização em Neurocirurgia**

*Cristiane Gurgel Lopes
Cláudia Helena Ribeiro da Silva*

Técnicas de Proteção Cerebral e Monitorização em Neurocirurgia

Introdução

Situações de crise em neuroanestesia podem ocorrer em vários cenários, e, quando ocorrem, o objetivo principal do anestesiológico deve ser um “bom resultado neurológico” para o paciente. Para isso, cabe ao anestesiológico buscar a resolução imediata no cenário intraoperatório, para que se alcance uma boa performance neurocognitiva no pós-operatório, com o mínimo de dano. No entanto, o conceito de um “bom resultado neurológico” muitas vezes não está bem definido. Grande parte da literatura sobre neuroanestesia tem se concentrado em parâmetros perioperatórios de curto prazo, como pressão intracraniana (PIC), relaxamento cerebral, perfusão cerebral e monitoramento neurofisiológico. Os resultados a longo prazo, como função neurológica, incapacidade, qualidade de vida e sobrevida, permanecem negligenciados, apesar de sua importância para os pacientes.

Fisiologia Cerebral

Como o tecido cerebral é pouco compressível, qualquer aumento na pressão fará com que o liquor e o sangue sejam direcionados para fora do crânio. Assim, a mudança no volume de um compartimento é acompanhada por uma mudança recíproca em outro compartimento^{1,2,3,4}.

Regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC)

Alguns fatores podem influenciar a dinâmica do FSC, bem como seu metabolismo, e são listados a seguir.

1) Regulação miogênica (autorregulação)

A autorregulação é definida como a manutenção de um nível constante de FSC na presença de alterações na pressão de perfusão cerebral (PPC). Para um valor de pressão de PPC entre 50 e 150 mmHg, o FSC é mantido em 50 mL/100 g/min. Existe uma relação linear entre a PaCO_2 (20-80 mmHg) e o FSC. O contrário acontece com a PaO_2 , hipoxemia aumenta o FSC e hiperóxia diminui. Se a pressão arterial permanece constante, o FSC diminui quando eleva a pressão intracraniana (PIC) (**Figura 1**).

A autorregulação é provocada por mudanças na resistência cerebrovascular (RCV) causadas por reflexos miogênicos nos vasos de resistência, provavelmente por causa das mudanças na tensão transmural.

A autorregulação muda na presença de patologia intracraniana e agentes anestésicos voláteis. A hipertensão arterial crônica ou a ativação simpática desvia a curva autorreguladora para a direita^{1,4,5}.

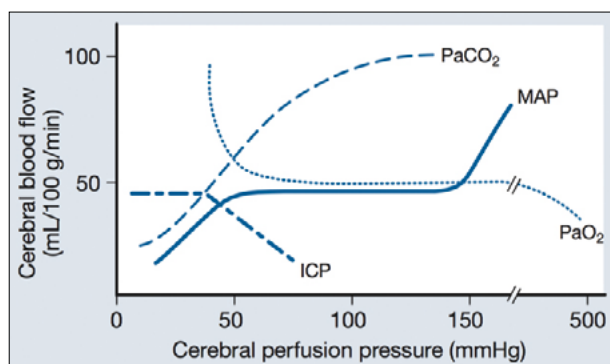


Figura 1 – Autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC). (Fonte: Cottrell & Young¹)

2) Acoplamento fluxo-metabolismo ou acoplamento metabólico

O aumento da atividade neuronal provoca aumento da taxa metabólica cerebral (TMC), resultando em um aumento bem combinado no FSC. A mudança paralela no FSC com TMC é conhecida como “fluxo de metabolismo”. A acetilcolina, o óxido nítrico, a serotonina e a substância P foram descritos como mediadores desse processo, mas seu mecanismo preciso ainda é desconhecido^{1,6,7,8}.

3) Regulação química

Pressão arterial do dióxido de carbono (PaCO₂) - o CO₂ é um potente vasodilatador. O FSC muda de 1 a 2 mL/100g/min para cada alteração de 1 mmHg em PaCO₂ dentro dos limites fisiológicos. Acredita-se que essas mudanças sejam conduzidas por alterações na concentração do íon H⁺ extracelular ou intersticial. No entanto, após 6 a 8 horas, o FSC retorna para os valores basais, porque o pH do líquido cefalorraquidiano (LCR) gradualmente se normaliza como resultado da extrusão de bicarbonato^{1,3,6,8}.

Pressão do oxigênio arterial (PaO₂) - embora o oxigênio arterial não tenha sido pensado para efetuar o FSC, a menos que PaO₂ caia abaixo de 50 mmHg (**Figura 1**), evidências recentes de estudos em voluntários humanos demonstraram que o limiar da vasodilatação hipóxica existe em saturações arteriais de 90-92%. A hipóxia localizada pode causar vasodilatação e aumento do FSC^{1,6,8}.

Viscosidade do sangue

O FSC pode ser influenciado pela viscosidade do sangue e seus determinantes, dos quais o hematócrito é o mais importante. Estudos sugerem que um hematócrito de 30-34% pode resultar em um ótimo fornecimento de oxigênio. No entanto, se a vasodilatação máxima já existe, a distribuição de O₂ pode diminuir com a hemodiluição^{1,6}.

Efeito de Agentes Anestésicos sobre o FSC

Agentes anestésicos inalatórios

Todos os agentes anestésicos voláteis produzem diminuição no consumo metabólico cerebral (CMC) relacionada com a dose, enquanto causam aumento no FSC. O fluxo e o metabolismo não são realmente desacoplados, mas o gradiente da inclinação é

aumentado com maiores doses de agente. O óxido nitroso (N_2O) pode causar aumento no FSC sem redução na CMC. Esse aumento não é afetado pela hipocapnia^{1,6}.

O isoflurano tem eficácia protetora controversa. Já o sevoflurano mostrou melhorar a recuperação de regiões cerebrais, retardou e atenuou a despolarização hipóxica/isquêmica e reduziu o Ca^{+} e Na^{+} dentro dos neurônios. Em concentrações alveolares mínimas equivalentes, o sevoflurano foi mais eficaz do que o isoflurano, além de demonstrar melhora sustentada após a isquemia cerebral, em comparação com a anestesia com óxido nitroso-fentanil^{1,6,8,9}. O desflurano também foi protetor em regiões do cérebro e após isquemia cerebelar *in vivo*.

O pré-condicionamento isquêmico é a propriedade de tornar o tecido mais resistente em um período mais longo de isquemia, que seria normalmente prejudicial, levando à recuperação total ou a danos sutis no SNC. Os anestésicos, quando administrados antes da isquemia, têm demonstrado induzir o pré-condicionamento^{1,6}.

As doses subanestésicas de xenônio têm demonstrado reduzir a lesão cerebral após asfixia neonatal e podem atenuar a diminuição da memória induzida por anestésicos em camundongos neonatais^{6,8}.

Em estudos com animais, demonstrou-se que o óxido nitroso diminui a recuperação da isquemia e da anóxia em comparação com outros anestésicos, sendo necessário cautela quando utilizá-lo em doentes com perfusão cerebral comprometida^{1,6,8}.

Agentes intravenosos

O tiopental, o etomidato e o propofol causam redução no CMC e no FSC. Mesmo altas doses de tiopental ou propofol não afetam a autorregulação, o acoplamento do metabolismo do fluxo ou a resposta ao CO_2 .

Os barbitúricos são os únicos anestésicos que têm demonstrado eficácia clínica protetora, mas somente em um contexto altamente específico¹⁰.

O etomidato é um derivado imidazólico carboxilado, e alguns estudos pré-clínicos demonstraram seu efeito neuroprotetor, por meio da depressão do metabolismo cerebral, da inibição da hiperemia pós-isquêmica e da atenuação da inflamação vascular mediada^{1,6,8}. No entanto, outras pesquisas indicaram que o etomidato pode exacerbar a lesão isquêmica, inibindo a síntese de óxido nítrico, o que intensifica o insulto isquêmico⁸.

O propofol é um anestésico intravenoso amplamente utilizado. Estudos com animais indicam que ele pode reduzir o dano isquêmico, mas pode não ser tão potente quanto o tiopental. Os efeitos do propofol sobre o metabolismo cerebral e o FSC são semelhantes aos do tiopental. No entanto, em comparação com o tiopental, as infusões de propofol resultam em melhor acoplamento do fluxo do metabolismo, com a reatividade do FSC preservada para mudanças na $PaCO_2$.

A dexmedetomidina é um agonista adrenérgico alfa-2a que possui efeitos sedativos, analgésicos e ansiolíticos e reduz a atividade simpática, inibindo a liberação de norepinefrina dos terminais nervosos pré-sinápticos. Estudos em animais que examinaram lesão isquêmica do cérebro e da medula espinhal demonstraram redução da lesão com dexmedetomidina, indicando um efeito protetor direto do fármaco^{1,6,8,10}.

Os benzodiazepínicos causam redução do CMC e do FSC em de 20-25%, aumentam a inibição neuronal no sistema nervoso e reduzem o metabolismo cerebral, potenciando o efeito do transmissor neuronal GABA no receptor GABA^{1,6,8}.

Opiáceos têm como padrão geral a redução moderada do CMC e do FSC. Altas doses de morfina (3 mg/kg) e doses moderadas de fentanil (15 µg/kg) têm pouco efeito sobre o FSC e o CMC. Altas doses de fentanil (50-100 µg/kg) e sufentanil (10 µg/kg) deprimem o CMC e o FSC. O alfentanil (0,3 µg/kg) não mostra redução no FSC^{1,6}.

A lidocaína pode conferir proteção cerebral ao causar uma desaceleração do deslocamento iônico transmembranar isquêmico, redução da taxa metabólica cerebral e da liberação isquêmica de excitotoxina, modulação da resposta inflamatória e preservação do fluxo sanguíneo cerebral^{1,6,10}.

O bloqueio do influxo de sódio retarda e atenua a despolarização e atrasa a queda no ATP durante a anóxia e a isquemia. A lidocaína reduz o tamanho do infarto e melhora o resultado neurológico após a exposição focal da isquemia cerebral e parece funcionar, pelo menos em parte, bloqueando as vias apoptóticas na área de penumbra^{6,10}.

A nimodipina –bloqueador do canal de cálcio sensível à tensão –melhora a recuperação da hemorragia subaracnóidea, enquanto a nicardipina, estreitamente relacionada, não oferece o mesmo resultado. A nimodipina é, portanto, indicada apenas nesse cenário para prevenir ou tratar o vasoespasm. Um grande estudo clínico sobre a efetividade da nimodipina após um acidente vascular cerebral (AVC) foi descontinuado por causa da maior mortalidade no grupo nimodipino^{1,6,8}.

A cetamina é um antagonista não competitivo do receptor de ácido N-metil-D-aspartático (NMDA) que pode reduzir a perda de células neuronais pós-isquêmicas e prevenir a lesão excitotóxica causada pelo glutamato, regulando as proteínas da apoptose e interferindo na resposta inflamatória^{10,11}.

O magnésio bloqueia muitos canais sensíveis à tensão e transmissores ativados (incluindo o NMDA e os canais ativados que induzem a excitotoxicidade), reduzindo o influxo de cálcio e de outros íons. O magnésio demonstrou, recentemente, ser benéfico durante a isquemia cerebral focal, entretanto, um ensaio clínico não mostrou vantagem na administração de magnésio intravenoso após acidente vascular cerebral. Um grande problema é o acesso limitado do magnésio ao sistema nervoso central por causa de sua má permeabilidade através da barreira hematoencefálica^{8,12,13}.

Outras Condições Que Influenciam o FSC

Hipotermia

Estudos experimentais indicam que a hipotermia moderada tem um efeito protetor, sem muitas complicações da hipotermia profunda (27° C ou menos), embora a depressão miocárdica tenha sido documentada. No entanto, estudos recentes maiores mostram que a hipotermia branda não melhora o resultado da cirurgia para aneurisma intracraniano. Em uma revisão sistemática, Cochrane não encontrou benefícios ou danos causados pela hipotermia durante o AVC agudo. É claro que mesmo pequenas quantidades de hipertermia pioram o desfecho clínico da isquemia e aumentam os danos neuronais, e isso deve ser cuidadosamente protegido^{1,6,10,11,14}.

Glicose

A glicose é a principal fonte de energia para os neurônios no cérebro. O mecanismo prévio pelo qual a hiperglicemia exacerba o dano não é conhecido. As recomendações

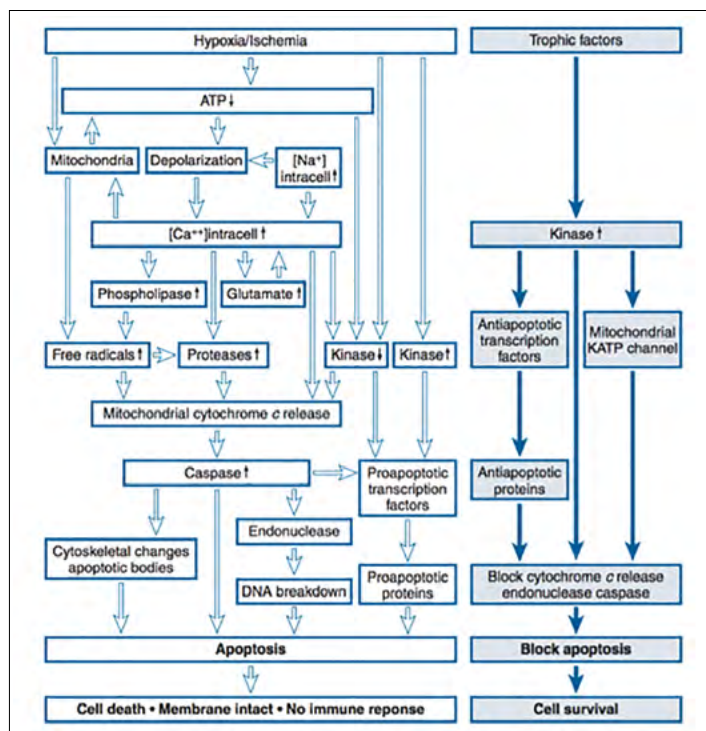
clínicas são manter os níveis normais de glicose no sangue e tratar a hiperglicemia maior que 180 mg/dL, a fim de deixar o valor da glicose mais próximo do normal. É importante que o paciente não seja hipoglicêmico, uma vez que a hipoglicemia também piora o resultado. Controle para manter a glicose abaixo de 180 é recomendado, mas o controle em intervalo muito apertado é claramente prejudicial. Evidências mais fortes indicam tratamento da hipoglicemia se a glicose cair abaixo de 60 mg/dL^{1,6,8,10,11}.

Fisiopatologia da isquemia

Quando o suprimento de sangue para o cérebro é limitado, o dano isquêmico aos neurônios pode ocorrer. O evento central que precipita dano por hipóxia ou isquemia é a redução da produção de energia, em razão do bloqueio da fosforilação oxidativa. Isso faz com que a produção de ATP por molécula de glicose seja reduzida em 95%, e a essa taxa de produção, os níveis de ATP caem, levando à perda de mecanismos homeostáticos dependentes de energia^{1,8,10,11}.

Necrose versus apoptose

Existem dois principais processos que levam à morte neuronal: necrose e apoptose. A necrose é devida a um insulto mais severo, no qual a função mitocondrial se perde, e se caracteriza pela desintegração da célula e pela ativação da microglia e da resposta imune. A resposta imune e a inflamação ativam e recrutam neutrófilos e macrófagos, que produzem radicais livres e danificam os neurônios adjacentes. Esse processo expande a lesão em volume e tempo, permitindo o dano neuronal continuado e expandido. Já na apoptose, a célula morre sem se romper e não há envolvimento microglial ou imunológico com o potencial de causar danos em excesso aos neurônios adjacentes. A cascata apoptótica de alterações bioquímicas evocadas por hipóxia ou isquemia está representada na **Figura 2**.



Eventos semelhantes também podem ocorrer durante danos epiléticos e induzidos por trauma, que levam à despolarização, à redução da adenosina trifosfato (ATP), ao influxo de sódio e a altos níveis de cálcio citossólico. Não há interrupção da membrana celular durante a apoptose, e a inflamação não é desencadeada. A cascata bioquímica apoptótica pode ser modulada ou retardada por fatores tróficos¹.

Figura 2 - Apoptose secundária à hipóxia ou isquemia. KATP channel = canais de potássio sensíveis a ATP; as grandes setas abertas indicam as vias prejudiciais; as grandes setas fechadas indicam as vias de proteção. (Fonte: Cottrell & Young¹)

O Papel do Anestesiologista durante a Clipagem Temporária de Aneurisma Cerebral

No ambiente perioperatório, drogas e tratamentos podem ser aplicados antes de um insulto ou no início de uma cirurgia de alto risco, assim, os agentes que não conseguem proteger contra acidente vascular cerebral quando utilizados após o insulto podem ser eficazes se administrados antes da cirurgia.

Tendo como objetivo um cérebro que tenha maior tolerância a um insulto isquêmico, o uso de terapias multimodais para a neuroproteção deve ser adotado^{1,6,8,11}.

As ações de proteção cerebral mais eficazes durante a clipagem temporária e com maiores evidências nos estudos analisados são:

- a) Aplicação de fármacos antes que ocorra a clipagem temporária - tiopental ou *bolus* de propofol no caso de anestesia venosa total com uso prévio de propofol. A lidocaína tem efeito benéfico; o magnésio ainda requer mais estudos comprobatórios; a fenitoína tem efeito estabilizador de membrana, conferindo também benefício nesses casos.
 - O ponto de discussão está no fato de que tanto o tiopental quanto o propofol provocam hipotensão na maioria dos pacientes nas doses preconizadas em *bolus* (5 mg/kg para o tiopental e 2 mg/kg para o propofol). Esse fato não pode ser impeditivo para a administração em *bolus* dos fármacos, pois o benefício é inerente à dose efetiva aplicada.
 - Um controle pressórico adequado deve ser mantido durante a clipagem temporária, a fim de se otimizar a perfusão colateral da região adjacente. Para isso, a fenilefrina tem mais vantagens na relação de perfusão cerebral do que a norepinefrina; no trauma, ambos parecem ter benefício equivalente¹⁵.
- b) A adenosina pode ser utilizada na clipagem de aneurismas gigantes e complexos; nesses casos, todo o cuidado para a reversão de uma assistolia sustentada deve ser tomado. O efeito do uso da adenosina pode ser hipotensão profunda ou assistolia fugaz, com reversão espontânea da droga pela metabolização (**Figura 3**). Pás de marca-passo externo devem ser instaladas antes da administração da droga, que pode ser em doses de 6 a 54 mg em *bolus* e pode ser repetida quantas vezes for necessário. Importante lembrar que, após a administração da adenosina, um *bolus* de solução cristalóide deve ser administrado a fim de que a droga chegue ao compartimento central (metabolização: 10 segundos)^{16,17,18,19,20,21,22}.
- c) Doses adicionais de bloqueador neuromuscular devem ser administradas antes da clipagem, para se obter um relaxamento ótimo e evitar movimentação ou tosse.
- d) Manter normotermia: a hipotermia não mostrou benefícios, e os riscos do reaquecimento pode ser prejudicial. A hipertermia deve ser combatida a todo momento, pois é prejudicial ao paciente^{1,6,10,14}.
- e) Controle adequado da glicemia (correção de glicemia acima de 180 mg/dL). Hipoglicemia menor que 60 mg/dL deve sempre ser corrigida^{1,6,8,10}.
- f) Preparo cerebral: solução salina hipertônica 3% parece ser mais efetiva e apresentar menos efeito colateral (**Figura 4**)^{1,6,21,22,23}. A **Tabela 1** avalia sete estudos quanto à superioridade ou não das soluções salinas sobre o manitol.

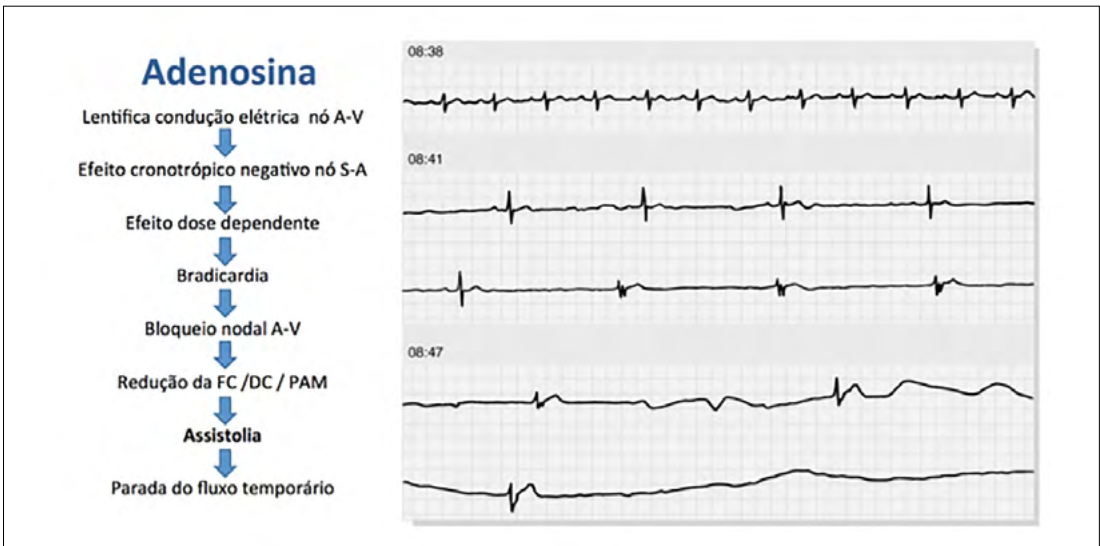


Figura 3 – Descrição da ação da adenosina na condução cardíaca e seus efeitos no eletrocardiograma. (Fonte: elaborada pelos autores)

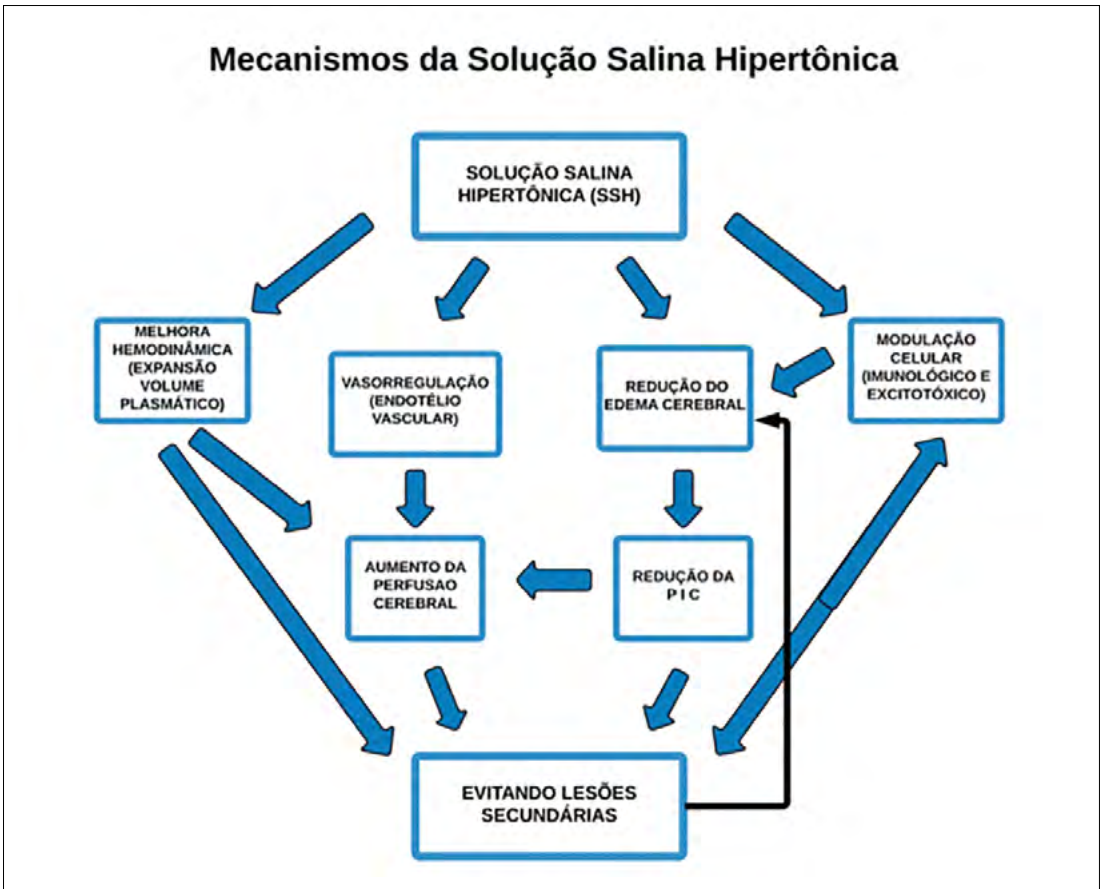


Figura 4 – Mecanismo de ação da solução salina hipertônica (SSH). (Fonte: traduzido e adaptado de Doyle, Davis e Hoyt⁵)

Tabela 1 – Compilação de trabalhos comparativos entre o manitol e a solução salina que mostra vantagem no uso da solução salina em comparação com o manitol no preparo cerebral para craniotomia

Estudo	Ano	Soluções	Amostra	Patologias estudadas	Vantagem para salina?
Wang LC, Papangelou A, Lin C et al. ²⁴	2013	Manitol 25%/Salina 4,2%; Manitol 25%/Salina + furosemida; Manitol 25%/Salina 4,2% + furosemida	200 ratos	Não	Sim
Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A et al. ¹²	2012	Manitol 20%/Salina 3%; Manitol 20%/Salina 23%; Manitol 20%/Salina 7,5% + HES ou Dextran; Manitol 20%	787 artigos - 41 estudos analisados (6 a 68 pacientes em cada estudo)	Lesão traumática e não traumática (HAS, tumores)	Igual ou melhor
Boas WWV, Marques MB, Alves A. ²⁵	2011	Manitol 20%/NaCl 7,2%/HES 6%	29 pacientes	Craniotomia (aneurisma, tumor, MAV)	Sim
Kamel Navi BB, Nakagawa K et al. ²⁶	2011	Manitol 20%/Salina 3%; Manitol 20%/Sol 7,5% + 6% Dextran; Manitol 20%/Salina 7,45%; Manitol 20%/Sol 7,5% + HES; Manitol 20%/Ringer lactato	5 estudos - 112 pacientes no total	Tratamento de hipertensão intracraniana	Sim em todas as formulações igual ou maior que 3%
Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S et al. ²⁷	2011	Manitol 20%/Salina 15%	29 pacientes	Hipertensão intracraniana	Igual
Wu CT, Chen LC, Kuo CP et al. ²⁸	2010	Manitol 20%/Salina 3%	238 pacientes	Tumores supratentoriais	Sim
Rozet I, Tontisirin N, Muangman S et al. ²⁹	2007	Manitol 20%/Salina 3%	40 participantes	Aneurismas e tumores	Sim

(Fonte: elaborada pelos autores)

Neurocirurgias para Ressecção Tumoral – Preparo Cerebral

Muitos conceitos descritos para a neuroanestesia em aneurismas são usados também nos casos de ressecção de tumores, mas existem algumas especificidades no atendimento ao paciente com tumor. Devemos ter em mente a localização, o tamanho da lesão e a área de edema peritumoral, ou seja, devemos saber o grau de complacência cerebral para definirmos a técnica anestésica a ser empregada. Como visto, os anestésicos inalatórios podem ser usados em neuroanestesia com alguns benefícios bem peculiares, como a neuroproteção isquêmica. Logo, quando pensar-

mos em anestesia para neurocirurgia, podemos utilizar anestésicos inalatórios que, na dose de até 1 CAM (concentração alveolar mínima), não provoquem vasodilatação cerebral significativa^{10,11}.

Nos casos de cérebro pouco complacente, a anestesia venosa total pode ser vantajosa e requerida para se evitarem aumento da pressão intracraniana e herniações (**Figura 5**)¹⁵.

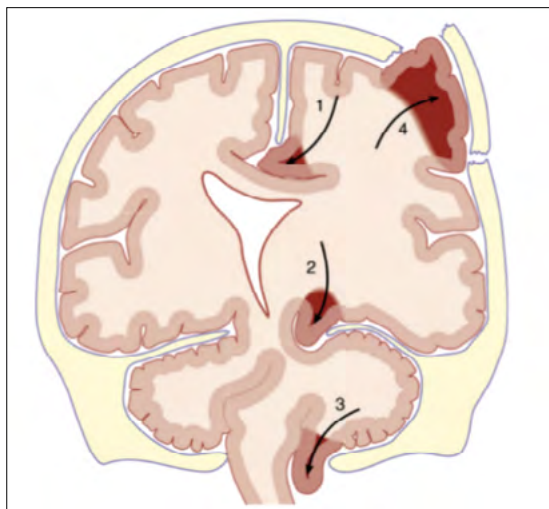


Figura 5 - Possibilidades de herniação cerebral. (Fonte: Drummond & Patel⁶)

Pressão intracraniana (PIC)

A pressão intracraniana é a pressão dentro da abóbada craniana em relação à pressão atmosférica. Inicialmente, pequenos aumentos de volume causam ligeira expansão da PIC. À medida que o volume se eleva, há um declínio constante da complacência e incremento da PIC, até que um pequeno aumento de volume esteja associado à expansão acentuada da PIC, causando queda na pressão de perfusão e, em última instância, isquemia cerebral (**Figura 6**)^{1,6,8}.

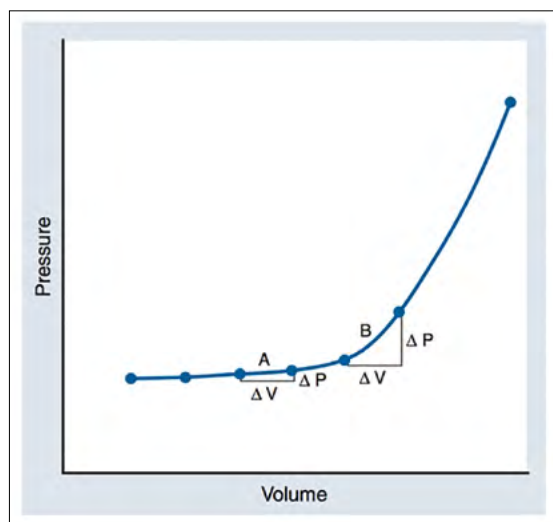


Figura 6 - Curva hiperbólica idealizada para a pressão-volume intracraniana. No ponto A, alta complacência intracraniana: uma alteração no volume produz mudança mínima na pressão; no ponto B, baixa complacência intracraniana: a mesma alteração de volume que a de A produz grande alteração na pressão intracraniana. (Fonte: Cottrell & Young¹)

Líquido cefalorraquidiano (LCR)

A redução do volume de um compartimento como resultado de um aumento em outro compartimento é conhecida como “compensação espacial”. O líquor desempenha o maior papel na compensação espacial. À medida que a lesão se expande, haverá a redução progressiva do espaço líquórico (tamanho diminuído dos ventrículos/das cisternas basais). As massas rapidamente crescentes (por exemplo, hematoma) levam à exaustão da compensação espacial, resultando no aumento rápido da PIC^{1,6,8,9}.

Volume sanguíneo cerebral (VSC)

A maior parte do volume sanguíneo intracraniano está contida nos seios venosos e nas veias piais. Isso funciona como um escape no caso de PIC elevada. Os fatores que afetam o VSC incluem:

- **Distensão venosa** - obstrução venosa jugular, aumento da pressão intratorácica, pressão arterial venosa elevada, inclinação da cabeça para baixo, uso de vasodilatadores.
- **PaCO₂** - tanto o FSC quanto o VSC aumentam com a PaCO₂ elevada, mas a curva de resposta do VSC é mais plana do que a curva do FSC. A redução na PaCO₂ de 40-20 mmHg (5,3-2,7 kPa) resulta na diminuição de 65% no FSC, mas apenas na redução de 28% no VSC (2,8 mL/100 g). Essa pequena mudança no volume intracraniano terá uma redução significativa na PIC na presença de hipertensão intracraniana porque o sistema opera na parte íngreme da curva do volume de pressão (ponto B da **Figura 6**, anterior)^{20,23}.
- **PaO₂** - a vasodilatação cerebral ocorre com hipóxia, resultando no aumento do VSC. Há evidências de que a hiperóxia causa vasoconstrição, embora não haja comprovação que sugira que isso seja clinicamente significativo.
- **Acoplamento do metabolismo ao fluxo** - o aumento da demanda metabólica aumenta o FSC, o VSC e a PIC.
- **Autorregulação** - uma queda na pressão arterial média (PAM) pode levar à diminuição do tônus cerebrovascular, causando vasodilatação cerebral e aumento do VSC dentro dos limites^{1,6,8,10}.

Estratégias para relaxamento cerebral

1. **Posicionamento** - Trendelenburg reverso a 10-30 graus: permite drenagem adequada sem interferência no débito cardíaco.
2. **Manitol 20%** - 0,5 a 1 g/kg (20 min) ou solução salina hipertônica 3%: melhor estabilidade (principalmente por conferir menor espoliação volêmica no peroperatório)^{10,11,15,22}.
3. **Furosemida** - não recomendada; seus efeitos prolongados são de difícil compensação durante o peroperatório.
4. **Drenagem líquórica** - 20 a 30 mL - não exceder 5 mL/min.
5. **Hiperventilação** - hipocapnia leve (30 a 35 mmHg) antes de a dura-máter ser aberta; hipocapnia moderada (25 a 30 mmHg) após abrir a dura-máter; e normocapnia durante hipotensão induzida - cuidado com a manutenção do FSC.

Medidas a serem tomadas diante de um preparo cerebral não adequado

1. Certificar-se de que não há hipoxemia - otimizar a ventilação; PEEP maior que 10 mmHg pode dificultar o retorno venoso, mas o fundamental é que se tenha uma boa ventilação com trocas adequadas; avaliar o uso de bloqueador neuromuscular.
2. Verificar se não há hipertensão arterial sistêmica - medidas para a correção da hipertensão arterial devem ser iniciadas, com observação do plano anestésico adequado com ausência de dor. Caso necessite de uso de drogas vasoativas, os betabloqueadores de ação rápida e tituláveis, como o esmolol, são preferíveis. Os vasodilatadores sistêmicos também terão ação de vasodilatação cerebral, mas é preferível seu uso, como o nitroprussiato de sódio, a ter uma hipertensão arterial indesejada mantida.
3. Inspeção o dreno subaracnóideo - caso esteja com drenagem subaracnóidea, verificar se não há obstruções. Se não for possível solucionar a obstrução do dreno subaracnóideo, devemos solicitar punção liquórica direta dos ventrículos ou das cisternas pelo cirurgião.
4. Descontinuar a administração de óxido nitroso.
5. Elevar a cabeceira - cuidado com as instabilidades volêmicas.
6. Dose adicional de manitol (completar 2 g) ou de solução salina 3% (não ultrapassar 4 mL/kg).
7. Lidocaína 1,5 a 2 mg/kg - cuidado especial deve ser dado ao idoso, que poderá ter sua dose reduzida em 50%.
8. Dose teste de tiopental (3 mg/kg) ou propofol (1-2 mg/kg) - se houver melhora, iniciar infusão contínua. Preferir propofol em infusão contínua por causa das características mais favoráveis da droga em termos de acúmulo de dose.
9. Retirar os inalatórios e o óxido nitroso se estiver em uso - nesses casos, então, preferir propofol e remifentanil ou sufentanil (lembrar que, nos pacientes neurológicos, as drogas de eliminação rápida são preferíveis pela facilidade de se avaliar o quadro neurológico no pós-operatório)^{1,6,8}.

Neuromonitorização

Como um dos principais papéis do neuroanestesiologista é manter a integridade do sistema nervoso central (SNC), cabe-nos assegurar que sejam supridas suas demandas metabólicas e, sob circunstâncias de reduzida perfusão e oxigenação, lançar mão de estratégias protetoras guiadas por um adequado monitoramento.

Embora a avaliação clínica neurológica seja o padrão ouro da neuromonitorização, um exame clínico completo não é possível em pacientes anestesiados. Todas as técnicas de monitorização que possam reduzir, reverter e prevenir a injúria neurológica são importantes. Não existe ainda um monitor que, sozinho, atenda a todas as demandas.

As técnicas de monitorização direcionadas para a neurocirurgia destinam-se à medida da pressão intracraniana (PIC), da oxigenação e do metabolismo cerebral e à monitorização eletrofisiológica.

Monitorização da Pressão Intracraniana

Sangue (5%), líquido cefalorraquidiano (LCR) (10%) e tecido encefálico (85%) constituem o conteúdo da caixa fechada do crânio. Aumento em qualquer um desses elementos deve resultar na diminuição de um dos outros dois ou na elevação da PIC, cujo valor normal é de 7 a 10 mmHg³⁰.

A monitorização perioperatória da pressão intracraniana (PIC) deve ser considerada em pacientes com TCE, grandes tumores cerebrais com efeito de massa, hidrocefalia, hemorragia intracraniana e subaracnóidea e na presença de edema cerebral significativo de qualquer causa. A monitorização da PIC após neurocirurgia é indicada se houver risco de hipertensão intracraniana.

As técnicas não invasivas de avaliação da PIC oferecem a possibilidade de monitoramento quando há contra-indicação clínica, como coagulopatia, para a prática invasiva. São usados basicamente Doppler transcraniano, EEG, pupilometria e medição ultrassônica do diâmetro da bainha do nervo óptico. No entanto, a limitada acurácia e interpretação desses testes para avaliação da PIC tem dificultado sua utilização generalizada^{31,32}.

Das técnicas invasivas, os dispositivos mais recomendados são o cateter intraventricular, também conhecido como drenagem ventricular externa (DVE), e os monitores intraparenquimatosos. Essas ferramentas permitem a medição da PIC absoluta, o cálculo da pressão de perfusão cerebral (CPP) e a identificação de formatos patológicos de onda da PIC e podem descrever a reatividade da pressão cerebrovascular³³.

A DVE fornece uma avaliação mais precisa da PIC global, pode ser recalibrada, tem bom custo-efetividade e permite a intervenção terapêutica para drenagem do liquor em casos de hidrocefalia. As desvantagens da técnica incluem dificuldade de inserção – especialmente em ventrículos deslocados ou comprimidos –, obstrução da coluna de fluido por coágulo, que leva a medições imprecisas, e a necessidade de manter o transdutor em uma referência fixa em relação à cabeça do paciente. Complicações hemorrágicas ou infecciosas, relacionadas com a instalação de DVE, ocorrem em menos de 1% e 5-15%, respectivamente³⁴.

Os sensores de pressão intraparenquimatosos são relativamente mais fáceis de inserir e fornecem monitoramento contínuo em comparação com a DVE, em que o sistema de drenagem deve ser fechado para medir a PIC.

Posicionamento ideal perto da área em risco é de suma importância, particularmente em lesões focais, porque variações inter-hemisféricas de mais de 10 mmHg podem ocorrer³⁴.

O cateter espinhal pode também ser utilizado, para medir a pressão transferida da parte intracraniana do liquor para o espaço subaracnóideo na coluna. Esse método pode não apresentar tanta acurácia em relação à medida da PIC, e sua colocação em pacientes com pressão aumentada pode representar risco de hérnia encefálica³⁰.

Monitores do Fluxo Sanguíneo e Oxigenação Cerebral

A adequação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode ser verificada pela avaliação do fluxo propriamente dito ou da oferta de oxigênio. Em cérebros normais, considera-se adequado um fluxo de 50 mL.100 g⁻¹.min⁻¹ para que ocorra uma boa oxigenação tecidual. Valores inferiores a 25 mL.100 g⁻¹.min⁻¹ podem associar-se à falha na função,

que, se mantida a lesão estrutural cerebral, representada por retardo na eletroencefalografia (EEG), em $20 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ocorre perda de consciência. A homeostase celular fica ameaçada e os neurônios convertem-se em metabolismo anaeróbico quando o FSC é menor que $18 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Uma vez que o FSC atinja valores menores que $10 \text{ mL} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, a integridade da membrana é comprometida e dano cerebral irreversível ocorre³⁰.

A gravidade do infarto cerebral está relacionada não somente com a intensidade da redução do FSC, mas também com a duração da alteração e a extensão de efeitos colaterais que podem compensar a região hipoperfundida. Pode também ocorrer perda neuronal em decorrência de injúria secundária (hipotensão arterial, hipoxemia, alterações da regulação da glicemia e da temperatura, desacoplamento de fluxo/metabolismo, alterações metabólicas e inflamatórias que levarão a apoptose)³⁵.

Técnicas Não Invasivas

Ultrassom transcraniano com Doppler

Avanços na ultrassonografia com Doppler de baixa frequência, na sonografia com Doppler codificada por cores transcraniana (SDCC) e no power Doppler levaram ao uso dessas tecnologias para a avaliação da circulação intracraniana de forma não invasiva em tempo real. O Doppler combina as vantagens da informação hemodinâmica, custo-efetividade e aplicação à beira do leito. É seguro, rápido, pode ser facilmente repetido e mede a velocidade do fluxo sanguíneo de maneira não invasiva, emitindo e recebendo energia de alta frequência^{30,36}. A SDCC pode ser particularmente útil em pacientes que necessitam de imagens repetidas. É um método seguro para a avaliação das artérias cerebrais basais proximais na circulação intracraniana, com sensibilidade relativamente melhor na circulação anterior³⁷. O Doppler tornou-se um dos pilares para a detecção do vasoespasmó após a HSA.

No intraoperatorio, a técnica mais utilizada é a monitorização da artéria cerebral média, por meio da janela temporal, que é usualmente encontrada logo acima do zígoma e anterior ao trago da orelha. Podem ser identificadas alterações no fluxo ou a presença de êmbolos. Como estudo diagnóstico, outros vasos, além da artéria cerebral média – como a artéria cerebral anterior, comunicante anterior, cerebral posterior e comunicante posterior –, podem ser avaliados, por meio da janela óssea temporal. Outras janelas podem ser acessadas, como as janelas cervical, transorbital, transforaminal (forame magno) e transcervical (**Figuras 7 e 8**)³⁸.

É importante ressaltar que uma alta velocidade de fluxo pode ser um reflexo do diâmetro diminuído do vaso (vasoespasmó) ou aumento do volume sanguíneo (hiperemia). Nem todo vasoespasmó leva à lesão isquêmica, e uma proporção significativa de lesões isquêmicas podem ocorrer com velocidades de Doppler normais.

Uma limitação da técnica ultrassonográfica com Doppler está no fato de a monitorização ser realizada, na maioria das vezes, através do osso temporal, que pode, em 10% a 20% dos pacientes, ser espesso o suficiente para comprometer a avaliação, fato que ocorre mais frequentemente em mulheres idosas. A janela transorbital pode ser uma alternativa viável para a visualização da circulação anterior³⁸.

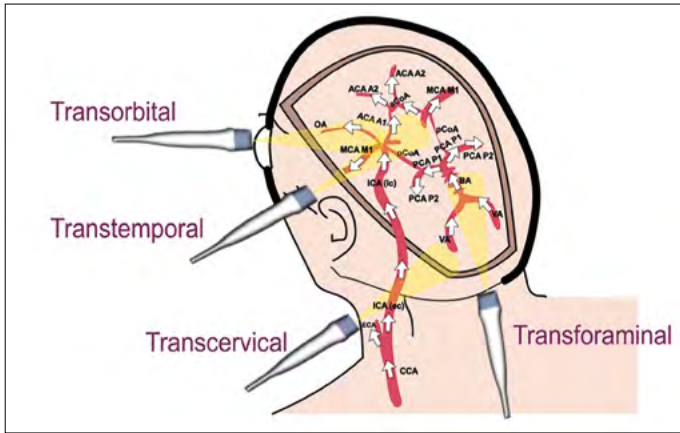


Figura 7 – Vista esquemática da circulação cerebral com direção normal do fluxo sanguíneo e janelas de Doppler transcraniano. CCA = artéria carótida comum; ECA = artéria carótida externa; ICA = artéria carótida interna extracraniana; ICA (IC) = ICA intracraniana; VA = artéria vertebral; BA = artéria basilar; MCA M1 = primeiro segmento da artéria cerebral média; ACA A1 = primeiro segmento da artéria cerebral anterior; ACA A2 = segundo segmento da artéria cerebral anterior; aCoA = artéria comunicante anterior; ao = artéria oftálmica; pCoA = artéria comunicante posterior; PCA P1 = primeiro segmento da artéria cerebral posterior; PCA P2 = segundo segmento da artéria cerebral posterior³⁸

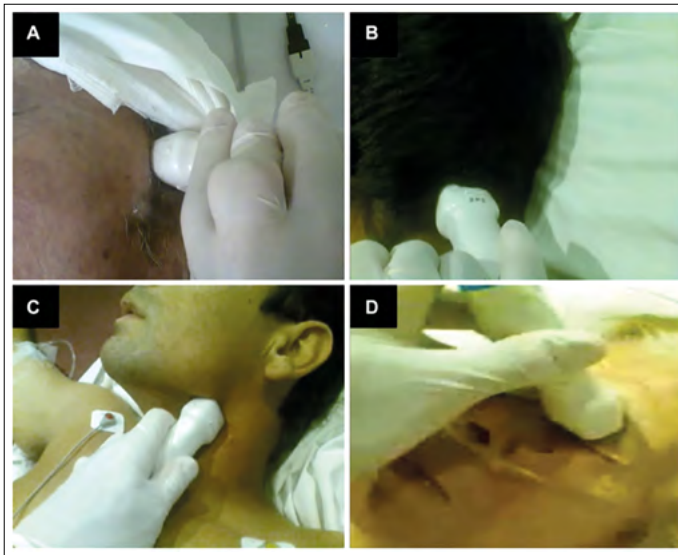


Figura 8 – Janelas para Doppler transcraniano. a - transtemporal; b - transforaminal; c - transcervical; d - transorbital³⁸

Saturação venosa de oxigênio no bulbo jugular

No cérebro, a saturação venosa de oxigênio no bulbo jugular ($SjvO_2$) mede o grau de extração de oxigênio pelo cérebro e traduz o equilíbrio entre o suprimento de oxigênio e a demanda cerebral³⁰.

Um cateter venoso central pediátrico com fibra óptica é inserido na veia jugular dominante, retrogradamente, de forma que sua ponta fique ao nível do primeiro ou segundo corpo vertebral, para prevenir contaminação com sangue venoso proveniente da veia jugular externa. Além da saturação venosa de oxigênio, a amostra de san-

gue do bulbo jugular pode oferecer o valor da pressão venosa de oxigênio (PvO_2)³⁹. E com a concentração de hemoglobina, teremos outras informações:

$$CvO_2 = (1,34 \times Hb \text{ concentração} \times S_{jv}O_2) + (0,003 \times PvO_2)$$

O metabolismo cerebral pode ser estimado da seguinte forma:

$$CMRO_2 = CBF \times (CaO_2 - CvO_2)$$

A $S_{jv}O_2$ varia entre 60% e 80%; valores inferiores a 55% sugerem alta demanda cerebral de oxigênio ou hipoperfusão e valor menor que 45% está associado ao aumento da produção de glutamato e lactato cerebral, indicando baixo fluxo sanguíneo cerebral, isquemia ou alta taxa metabólica, como ocorre nas convulsões. A $S_{jv}O_2$ superior a 75% sugere hiperemia, alto fluxo cerebral, baixo metabolismo, baixa descarga de oxigênio ou inabilidade para a utilização do oxigênio ofertado (injúria mitocondrial ou infarto extenso). A $S_{jv}O_2$ mostra as alterações na utilização do oxigênio de forma global, de modo que alterações regionais podem passar despercebidas⁴⁰.

Sabe-se que há importante associação entre episódios de dessaturação venosa jugular ($S_{jv}O_2 < 50\%$) e resultados desfavoráveis em pacientes com trauma craniano³⁵.

Diretrizes atuais da Brain Trauma Foundation afirmam que a monitorização da oximetria jugular pode ser considerada para orientar os cuidados de pacientes vítimas de trauma craniano e que estratégias de tratamento que mantenham os valores da $S_{jv}O_2$ superiores a 50% podem melhorar os resultados entre três e seis meses⁴¹. Já pacientes com níveis elevados de $S_{jv}O_2$ após lesão cerebral isquêmica difusa apresentam piores desfechos³⁵.

Near-infrared spectroscopy

A oxigenação cerebral (rSO_2) pode ser avaliada de forma não invasiva com o Near-infrared spectroscopy (NIRS). A medida é baseada na capacidade de a luz penetrar no crânio e determinar a oxigenação da hemoglobina, de acordo com a quantidade de luz absorvida por ela⁴². As placas adesivas são aplicadas sobre o crânio, na região dos lobos frontais. A amostragem é de 70% a 75% de sangue venoso e 25% de arterial e não depende do fluxo pulsátil. A dessaturação cerebral é indicada para uma diminuição de mais de 20% na rSO_2 mantida por mais de 1 minuto. Intervenções – incluindo a garantia de normocapnia, aumento do suprimento de oxigênio, elevação da pressão arterial, transfusão e adequado posicionamento da cabeça – podem ser necessárias. A contaminação do sinal da oximetria por sangue de origem extracraniana é uma preocupação, embora o uso de sensores com dois diodos e ajustes do algoritmo do oxímetro possam minimizar esse problema⁴³.

A NIRS é uma monitorização bastante utilizada durante cirurgias cardíacas para o manejo anestésico da circulação, mas não há recomendação padrão na literatura para seu uso em procedimentos cirúrgicos não cardíacos, além da endarterectomia carotídea⁴⁴.

Apesar de representar um avanço tecnológico, quando comparado com a avaliação invasiva da saturação, o NIRS pode não ser adequado ou suficiente na detecção de hipóxia cerebral em pacientes neurologicamente críticos. Nesse cenário, a tensão intersticial de oxigênio continua sendo o método de escolha⁴⁵.

Outras técnicas não invasivas

Uma técnica bem utilizada verifica diretamente o fluxo sanguíneo cerebral, por meio da administração de um isótopo radioativo, o Xenônio-133 (^{133}Xe), e da medida do *wash-out* radioativo, através de detectores gama posicionados em regiões específicas do cérebro. Esse modelo tem sido utilizado em alguns procedimentos, como na monitorização intraoperatória em endarterectomia de carótida. A técnica apresenta diversas limitações, entre elas a impossibilidade de oferecer monitorização contínua³⁰.

As modalidades de neuroimagem são consideradas padrão ouro para quantificar o FSC. Tomografia computadorizada de crânio (TC) e tomografia computadorizada de crânio com perfusão (TCP), além de ressonância nuclear magnética (RNM), permitem aferir o fluxo regional, porém também oferecem somente um registro instantâneo do fluxo, o que limita seu uso^{31,46}.

Técnicas Invasivas

Cateteres invasivos podem ser colocados diretamente no tecido cerebral para medir, além da pressão intracraniana (PIC), a tensão intersticial de oxigênio (PbtO_2), o FSC e a bioquímica tecidual e podem ser posicionados em um único local na substância branca encefálica (**Figura 9**)⁴⁷.

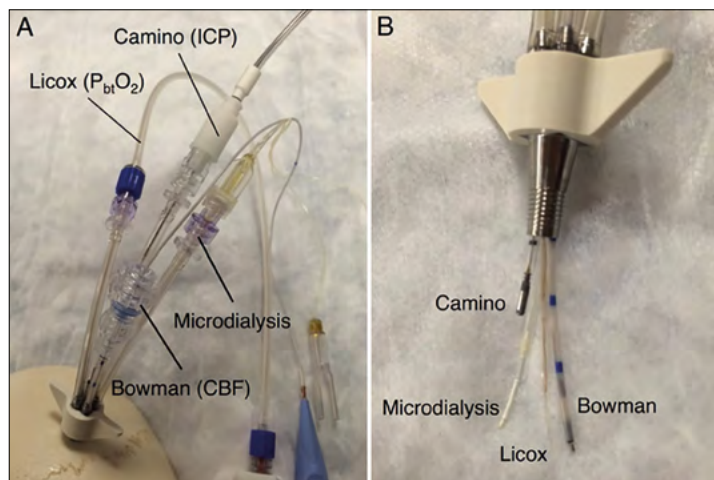


Figura 9 - Uso de um alojamento do tipo parafuso multilúmen para facilitar a colocação simultânea de vários monitores intracranianos. **A** - imagem externa de um parafuso que mostra as posições do eletrodo Clark do tipo PbtO_2 inserido (Licox, Integra); monitor de PIC de fibra óptica (Camino, Integra); monitor de fluxometria (FSC) de difusão térmica (Bowman Perfusion Monitor, Hemedex); cateter de microdiálise (MDialysis). **B** - imagem que mostra a porção interna do parafuso, com cateteres saindo do lúmen³⁵

Sondas de difusão térmica parenquimatosas invasivas permitem a monitorização contínua do FSC regional e correlacionam-se com baixas taxas de infecção e hemorragia³⁴. A fluxometria por difusão térmica (TDF) permite, em tempo real, a medição do FSC absoluto, através de um cateter com dois termístores inserido no parênquima. Embora promissora, essa medida invasiva do FSC ainda requer validação adicional antes de se tornar amplamente adotada^{35,45}.

A medida da pressão parcial do oxigênio no tecido cerebral (PbtO_2) é outra avaliação realizada através de cateter no parênquima cerebral. Diferente da oximetria

venosa jugular, as medições de $PbtO_2$ não revelam diretamente a relação entre o suprimento e o consumo de oxigênio, mas o produto do FSC pela diferença de tensão arterial e venosa de oxigênio³⁵.

A microdiálise avalia marcadores bioquímicos de dano cerebral secundário. Um cateter de duplo lúmen envolto por uma membrana semipermeável é inserido no parênquima cerebral⁴³. Moléculas do tecido intersticial se difundem através dessa membrana, e sua concentração no dialisato recuperado pode ser determinada. Sistemas de microdiálise disponíveis para uso clínico medem produtos do metabolismo cerebral (glicose, lactato e piruvato), de excitotoxicidade (glutamato) e subprodutos da membrana celular (glicerol)³⁵. Uma relação elevada de lactato/piruvato (> 40) é um indicador de metabolismo cerebral anaeróbico, e a redução da glicose cerebral ($< 0,7$ mmol/L) sugere, similarmente, um desacoplamento entre a demanda metabólica e a oferta. Essas assinaturas bioquímicas de estresse metabólico preveem desfechos ruins. A microdiálise é um método relativamente fácil, entretanto, uma metanálise mostrou que não há evidências que suportem a validade da ferramenta diagnóstica durante neurocirurgias. São necessários estudos clínicos prospectivos padronizados⁴⁸.

Monitorização Neurofisiológica

Os monitores que avaliam a função do sistema nervoso mais frequentemente utilizados são potenciais evocados (PE), resposta sensitiva evocada e resposta motora evocada, eletromiografia (EMG) e eletroencefalografia (EEG).

Potencial evocado somatossensitivo (PESS)

O potencial evocado somatossensitivo foi utilizado pela primeira vez na década de 1970 e, atualmente, é o método de neuromonitorização mais adotado durante procedimentos de coluna.

O PESS avalia a via sensitiva dos nervos periféricos, através das grandes fibras medulares dorsais, passando pelo tálamo sensorial, em direção ao córtex cerebral⁴⁹. A estimulação para o PESS é comumente realizada no nervo mediano (MNSEP) e no nervo tibial posterior (PTSEP) (**Figura 10**)⁵⁰. O registro é realizado em potência *versus* tempo, em gráficos representados por picos e vales. Verificam-se, com esse registro, a latência – que é o tempo entre o estímulo e o registro do pico – e o tempo de condução – que consiste no intervalo entre dois picos. Vários fatores podem modificar a condução normal, como ação dos fármacos anestésicos, isquemia, alterações de temperatura ou perfusão e manipulação cirúrgica⁵⁰.

As informações de base são registradas no início do procedimento cirúrgico, então, os potenciais evocados são monitorados durante todo o procedimento para verificar as mudanças na amplitude ou latência, que podem indicar comprometimento neurológico. Uma alteração na amplitude de 50% ou na latência de 10% deve gerar preocupação⁴⁹.

Em recente revisão sistemática, verificou-se que a monitoração intraoperatória com PESS é altamente específica para prever o desfecho neurológico após clip de aneurisma cerebral. Pacientes com déficits neurológicos no pós-operatório são sete vezes mais propensos a ter alterações de PESS no intraoperatório⁵¹.

Os anestésicos podem influenciar o PESS, dependendo do mecanismo de ação dos fármacos – alguns deprimem o sinal, enquanto outros o intensificam. Os fármacos

inalatórios têm ação sobre o PESS no tálamo e no córtex e aumentam a latência da resposta, reduzindo a amplitude das ondas. Os anestésicos venosos em doses clínicas, com exceção da cetamina e do etomidato, influenciam pouco o PESS. A cetamina age incrementando as amplitudes corticais. Os opioides, em geral, reduzem discretamente as amplitudes corticais e aumentam a latência^{30,52}.

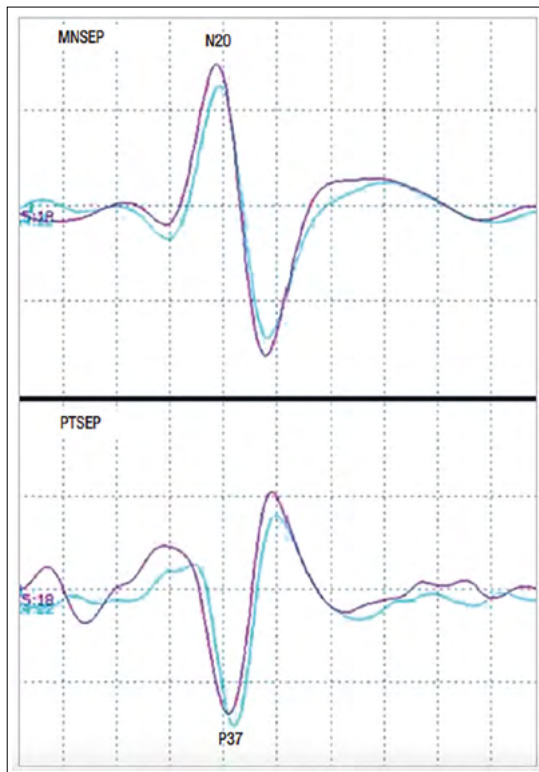


Figura 10 – Ondas do potencial evocado somatossensitivo do nervo mediano (MNSEP) e potencial evocado somatossensitivo do nervo tibial posterior (PTSEP)⁵⁰

Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEAT)

Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEAT) são pequenos potenciais elétricos gerados em resposta a estímulos acústicos. Esses potenciais são relativamente resistentes a anestésicos e podem ser úteis para monitorar estruturas auditivas⁵⁰. A estimulação consiste em uma série de sons (cliques) rápidos emitidos próximo ao canal auditivo. O estímulo sonoro tem intensidade superior ao limiar auditivo do paciente (60dB a 70dB a mais). O PEAT avalia o aparato auditivo, o VIII par craniano, o núcleo coclear, a pequena parte do tronco encefálico rostral, o colículo inferior e o córtex auditivo³⁰.

O sistema auditivo pode ser ameaçado durante os procedimentos operatórios que acessam e manipulam a fossa craniana posterior. A monitorização com PEAT permite avaliar estruturas anatômicas críticas e oferecer cuidado precoce, evitando danos neurológicos permanentes.

A interpretação do PEAT geralmente é feita pela latência e/ou amplitude de seus primeiros cinco potenciais negativos. O prolongamento da latência em mais de 1 ms

e/ou a diminuição da amplitude em mais de 50% são critérios de alarme para dano neural e subsequente perda auditiva pós-operatória^{30,50}.

Potencial evocado visual (PEV)

É pesquisado através da estimulação da retina com flashes de luz, em que são posicionados eletrodos nas regiões parietal, occipital e central do escalpo (lobo occipital)⁵³. O PEV pode ter utilidade em cirurgias que envolvam o aparelho visual, como remoção de tumores, procedimentos transesfenoidais e clip de aneurisma da circulação posterior. Mais estudos para estabelecer sua utilidade clínica no perioperatório são necessários⁵⁰.

Potencial evocado motor (PEM)

O aumento do volume cirúrgico e da complexidade dos procedimentos sobre o sistema nervoso impôs a necessidade de avaliação da integridade motora em separado. O PEM avalia a integridade da via motora descendente, por meio da cápsula interna, do tronco encefálico, da medula espinhal, do nervo periférico e, finalmente, do músculo. A utilização do PEM permite avaliar diretamente as colunas anterolaterais medulares e pode, portanto, ser útil na detecção e prevenção de lesões neurológicas causadas por compressão anterior ou por fluxo sanguíneo prejudicado para a medula espinhal⁴⁹.

A paraplegia é a complicação mais temida da cirurgia de aneurisma toracoabdominal e, apesar de não haver ainda evidências para suportar a recomendação para o uso do PEM em todos os procedimentos, a monitorização mostra-se útil em prever paraplegia em pacientes que perdem sua resposta ao PEM e não a recobram até o final da cirurgia⁵⁴.

Para as cirurgias de escoliose, o consenso geral é que o uso de PESS associado a PEM seja a monitorização mínima padrão⁵⁵. Para outros tipos de cirurgia de coluna, os níveis de evidência são variados. Para os procedimentos lombares não complicados, como descompressão e discectomia, a indicação da monitorização é controversa⁵⁶.

Uma recente revisão mostrou que a sensibilidade e a especificidade dos potenciais evocados intraoperatórios para avaliação de comprometimento motor e sensorial foram de 100% e 98%, respectivamente⁵⁷.

Os procedimentos cirúrgicos são mais precisos e a integridade das vias neurológicas pode ser assegurada quando o monitoramento em tempo real é utilizado⁴⁹.

Eletromiografia (EMG)

A eletromiografia intraoperatória é realizada para avaliar a integridade e localizar os nervos que suprem os músculos. Podem ser utilizados eletrodos de superfície ou eletrodos de agulha posicionados diretamente no músculo inervado de interesse, que apresentam sensibilidade. Os eletrodos de superfície não são uma opção preferível em cenários cirúrgicos pela possibilidade de deslocamento deles e pela possibilidade de o tecido entre o músculo e o eletrodo exercer papel de filtro.

A EMG monitora a atividade espontânea (fEMG) ou a atividade estimulada (tEMG) nos músculos, através de dois eletrodos posicionados no corpo do músculo, distanciados cerca de 1cm. Em alguns casos, agulhas individuais podem ser colocadas em vários músculos e, em seguida, cada músculo referenciado ao outro. Nesse caso, a

especificidade é perdida para assegurar a cobertura completa dos nervos de interesse. Com base em certo limiar de voltagem do EMG, a equipe é informada do risco de lesão da estrutura, por meio de um alerta sonoro emitido pelo equipamento⁵⁸.

A monitoração do nervo trigêmeo (eletrodos posicionados no músculo temporal ou masseter) tem sido usada na secção do nervo para neuralgia, para preservação de seu ramo motor e juntamente com a monitoração do nervo facial durante a ressecção de grandes lesões na fossa posterior. A EMG espontânea nos músculos inervados pelo VII par craniano também é rotineiramente utilizada durante cirurgias para a ressecção de tumores no ângulo cerebelopontino, como o Schwannoma vestibular, com o objetivo de prevenir ou minimizar os prejuízos do nervo facial, já que parestesia persistente nesse nervo é uma complicação comum desse procedimento^{59,60}. E apesar de oferecer menor risco de tal complicação, a cirurgia para descompressão microvascular para a neuralgia do trigêmeo também merece monitorização da função do nervo facial com a EMG⁶¹. Embora não haja um acordo geral sobre a previsão funcional satisfatória de diferentes critérios eletrofisiológicos, incluindo a EMG, a falta de padronização na montagem dos eletrodos e parâmetros de estimulação ainda se opõe a uma conclusão definitiva sobre a utilização dos métodos⁶².

Em geral, o efeito dos medicamentos anestésicos na eletromiografia é mínimo, com exceção dos agentes bloqueadores neuromusculares. A EMG requer que o sinal neural atravesse a junção neuromuscular, sítio de ação dos bloqueadores neuromusculares⁵⁸.

Eletroencefalograma (EEG)

O EEG reflete, em tempo real, a condição funcional e metabólica do encéfalo, trazendo também o nível de consciência do paciente. O sinal elétrico é produzido por potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios gerados com base no córtex cerebral e representa a interação do córtex com estruturas subcorticais, como o tálamo, o hipotálamo, núcleos da base e do tronco encefálico⁶³. As ondas são captadas por eletrodos posicionados no escalpo, e obedecem, normalmente, à montagem do sistema 10-20. Este baseia-se nas estruturas referenciais nasion (região onde a ponte do nariz encontra a testa) e inion (protuberância occipital) e percentuais das distâncias entre os pontos. Eletrodos são dispostos nas regiões parietais (P), temporais (T), occipitais (O), frontais (F) e centrais (C). As montagens seguem uma disposição referencial ou bipolar. E a leitura da atividade é representada em canais, cada um deles sendo uma comparação do potencial elétrico entre duas regiões anatômicas estudadas (**Figura 11**)^{64,65}.

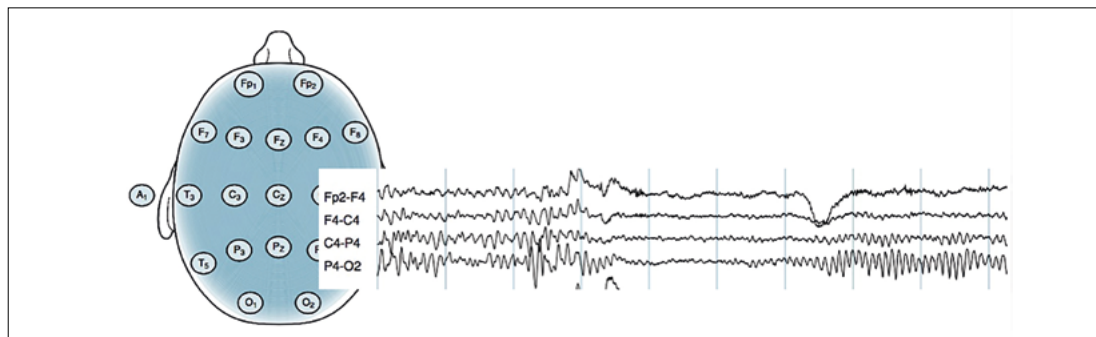


Figura 11 - Disposição dos eletrodos no escalpo e traçado elétrico gerado com base na captação do sinal (ref. arquivo pessoal)

A atividade elétrica gera uma onda sinusoidal, com basicamente três características: amplitude, frequência e tempo. As frequências são descritas em Hertz (Hz) ou ciclos por segundo e suas faixas são:

Slow oscillations: 0,1 a 1Hz

Delta: 1 a 4Hz

Teta: 4 a 8Hz

Alfa: 8 a 13Hz

Beta: 13 a 30Hz

Gama: > 30Hz

É importante compreender que quanto mais acordado está o indivíduo, quanto mais ativa está a função cerebral, maior será a frequência do EEG. Na anestesia geral em plano adequadamente profundo, surgem ondas com frequências bastante lentas, em torno de 1Hz (0,1Hz a 1Hz), que ocorrem assincronicamente ao longo do córtex, interrompendo a conectividade funcional entre as áreas corticais. São chamadas de *slow oscillations*⁶⁶. A atividade de EEG captada através do escalpo dificilmente ultrapassa 40Hz; para eletrodos implantados diretamente no córtex, a atividade mostra-se mais exuberante⁶⁵.

Uma ferramenta importante para a análise do EEG é a decomposição das ondas, em que uma onda complexa repetitiva pode ser decomposta em ondas fundamentais, senoidais simples. Essa decomposição e estratificação das ondas nas diversas faixas de frequência são realizadas pelos equipamentos através da transformada rápida de Fourier⁶⁷.

No intraoperatório, os registros são feitos com base em eletrodos posicionados no escalpo, mas, em alguns procedimentos neurocirúrgicos, eles podem ser originados de eletrodos na superfície do encéfalo (eletrocorticograma) ou de microeletrodos implantados transcorticalmente para o registro de neurônios individuais (por exemplo, durante a cirurgia para a doença de Parkinson) (**Figura 12**)³⁰.

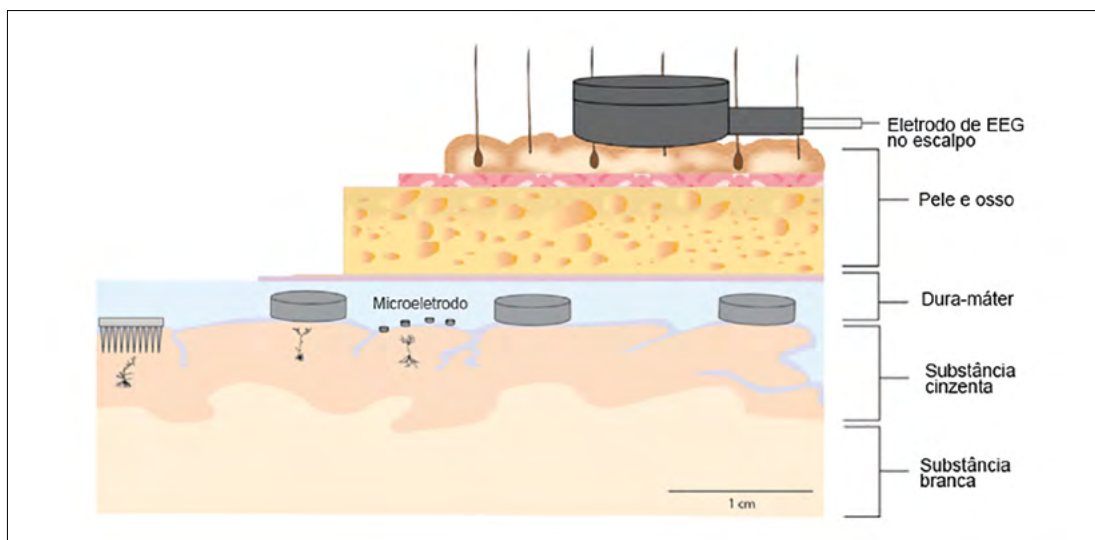


Figura 12 - Posicionamento de eletrodos no escalpo, na dura-máter e na superfície encefálica e microeletrodos implantados (ref. arquivo pessoal)

Embora o eletroencefalograma contínuo (EEG) seja mais frequentemente usado para a detecção de crises convulsivas e para orientar a terapêutica farmacológica, o cEEG também pode ser usado para identificar agravamento de isquemia cerebral, por conta do desacoplamento entre atividade neuronal e FSC. O cEEG é particularmente útil em pacientes com alto risco, sobretudo aqueles com hemorragia subaracnoide (HSA). A relação entre as potências alfa/delta e a variabilidade alfa relativa são utilizadas na detecção da isquemia cerebral tardia, que pode ocorrer após a HSA. Alterações no EEG ocorrem segundos após a redução do FSC. Quando o FSC é menor que 8 a 10 mL.100g.⁻¹ min⁻¹, suficientemente reduzido para causar morte celular, as potências do EEG sofrem supressão, mas, antes disso, diferentes componentes do EEG são alterados, dependendo da intensidade da redução do FSC. Portanto, a monitorização pode viabilizar intervenções no sentido de prevenir lesões neuronais irreversíveis^{58,63}.

Sabe-se que os padrões eletroencefalográficos sofrem alterações com a administração de anestésicos, de acordo com o mecanismo de ação e as doses utilizadas desses fármacos⁶⁸.

Conclusão

Para vários eventos fisiopatológicos no cérebro, o desequilíbrio iônico (particularmente, altos níveis de cálcio intracelular) e a depleção de energia têm sido implicados como possíveis gatilhos de danos cerebrais. Nos neurônios, subsequentes a um insulto fisiopatológico, são desencadeadas alterações biológicas e bioquímicas moleculares, que podem levar à morte celular apoptótica ou necrótica. Assim, podem existir mecanismos comuns de morte celular neuronal para vários eventos fisiopatológicos. Uma série de estratégias pode ser empregada na tentativa de reduzir danos cerebrais permanentes. O cuidado rigoroso com a manutenção do FSC e a redução do consumo metabólico cerebral, além de criteriosa escolha dos fármacos anestésicos, são desejáveis na prática da neuroanestesia. O ideal é adotar uma monitorização mais abrangente que possa guiar as condutas perioperatórias e, dessa forma, proteger o SNC, minimizando seus danos e perdas de funcionalidade no pós-operatório.

Referências

1. Cottrell JE, Young WL. Neuroanesthesia. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010.
2. Todd MM, Warner DS, Sokoll MD et al. A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. Propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1993; 78:1005-20.
3. Hossmann KA. The two pathophysiologies of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012; 32:1310-6.
4. Dirnagl U, Fisher M. International, multicenter randomized preclinical trials in translational stroke research: it's time to act. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012; 32:933-5.
5. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma*, 2001; 50:367-83.
6. Drummond JC, Patel PM. Neurosurgical anesthesia. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 2045-81.
7. Rusa R, Zornow MH. Fluid management during craniotomy. In: Cottrell JE, Young WL. *Neuroanesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 147-160.

8. American Society of Anesthesiologist. Anesthesiologists Meeting Guide. Proceedings of the Transforming Patient Safety Through Education and Advocacy - Anesthesiology 2012: American Society of Anesthesiologists (ASA) 2012 Annual Meeting; 2012 Oct 13-17; Washington, DC, USA. Schaumburg: ASA; 2012.
9. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg*, 2006; 202:971-89.
10. Ribas GC. Aneurismas intracranianos e hemorragia meningea. *Temas Atuais Neurocirurg*, 2005; 7:4-32.
11. Bendok BR, Gupta DK, Rahme RJ et al. Adenosine for temporary flow arrest during intracranial aneurysm surgery: a single-center retrospective review. *Neurosurgery*, 2011; 69:815-20.
12. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg*, 2012; 116:210-21.
13. Hoffer A, Selman WR. Hypertonic saline. *J Neurosurg*, 2012; 116:208-9.
14. Galvin IM, Levy R, Boyd JG et al. Cooling for cerebral protection during brain surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1:CD006638.
15. Sollevi A, Lagerkranser M, Irestedt L, et al. Controlled hypotension with adenosine in cerebral aneurysm surgery. *Anesthesiology*, 1984; 61:400-5.
16. Bebawy JF, Gupta DK, Bendok BR et al. Adenosine-induced flow arrest to facilitate intracranial aneurysm clip ligation: dose-response data and safety profile. *Anesth Analg*, 2010; 110:1406-11.
17. Kakazu C, Lippmann M, White RA. Additional use for adenosine in anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth*, 2005; 95:836-7.
18. Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B et al. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; (193):161-88.
19. Powers CJ, Wright DR, McDonagh DL et al. Transient adenosine-induced asystole during the surgical treatment of anterior circulation cerebral aneurysms: technical note. *Neurosurgery*, 2010; 67(2 Suppl Operative):461-70.
20. Kim SO, Chung YG, Won YS et al. Delayed ischemic stroke after flow diversion of large posterior communicating artery aneurysm. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2016; 18:19-26.
21. Spetzler RF, Zabramski JM, McDougall CG et al. Analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*, 2018; 128:120-5.
22. Pasternak JJ, Lanier WL. Neuroanesthesiology update. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2015; 27:87-122.
23. Acciarri N, Toniato G, Raabe A et al. Clipping techniques in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg Sci*, 2016; 60:83-94.
24. Wang LC, Papangelou A, Lin C et al. Comparison of equivolume, equiosmolar solutions of mannitol and hypertonic saline with or without furosemide on brain water content in normal rats. *Anesthesiology*, 2013; 118:903-13.
25. Boas WWV, Marques MB, Alves A. Equilibrio hidroeletrólítico e relaxamento cerebral com salina isoncótica hipertônica versus manitol (20%) durante neuroanestesia eletiva. *Rev Bras Anestesiol*, 2011; 61:462-8.
26. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K et al. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med*, 2011; 39:554-9.
27. Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J Neurosurg*, 2011; 114:545-8.
28. Wu CT, Chen LC, Kuo CP et al. A comparison of 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg*, 2010; 110:903-7.
29. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S et al. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology*, 2007; 107:697-704.
30. Seubert CN, Mahla ME. Neurologic monitoring, In: Miller RD. *Miller's anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. p:1487-523.
31. Kirkman MA, Smith M. Multimodality neuromonitoring. *Anesthesiol Clin*, 2016; 34:511-23.
32. Kristiansson H, Nissborg E, Bartek Jr J et al. Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013; 25:372-85.
33. Tasneem N, Samaniego EA, Pieper C et al. Brain multimodality monitoring: a new tool in neurocritical care of comatose patients. *Crit Care Res Pract* 2017; 2017: 6097265.
34. Roh D, Park S. Brain multimodality monitoring: updated perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016; 16:56.
35. Sinha S, Hudgins E, Schuster J et al. Unraveling the complexities of invasive multimodality neuromonitoring. *Neurosurg Focus*, 2017; 43:E4.
36. Ghazy T, Darwisch A, Schmidt T et al. Transcranial doppler sonography for optimization of cerebral perfusion in aortic arch operation. *Ann Thorac Surg* 2016; 101:e15-6.

37. Simon B, Mani SE, Keshava SN et al. Role of noninvasive imaging of cerebral arterial system in ischemic stroke: comparison of transcranial color-coded doppler sonography with magnetic resonance angiography. *J Clin Imaging Sci* 2018; 8:19.
38. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound*, 2018;21:1-16.
39. Gopinath SP, Valadka AB, Uzura M et al. Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue PO₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. *Crit Care Med*, 1999; 27:2337-45.
40. Samra SK, Rajjee V. Monitoring of jugular venous oxygen saturation. In: Koht A, Sloan TB, Toleikis JR (Ed.). *Monitoring the nervous system for anesthesiologists and other health care professionals*. New York: Springer, 2012. p.255-77.
41. Carney N, Totten AM, O'Reilly C et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*, 2017; 80:6-15.
42. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques and limitations of near-infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*, 2004;29:463-87.
43. Frost EAM. Neuromonitoring. In: Prabhakar H, Mahajan C, Kapoor I (Ed.). *Manual of Neuroanesthesia: the essentials*. Boca Raton: CRC Press, 2017. p.115-21.
44. Nielsen HB. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. *Front Physiol* 2014; 5:93.
45. Oddo M, Villa F, Citerio G. Brain multimodality monitoring: an update. *Curr Opin Crit Care*, 2012; 18:111-8.
46. Vespa P, Bergsneider M, Hattori N, et al. Metabolic crisis without brain ischemia is common after traumatic brain injury: a combined microdialysis and positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005; 25:763-74.
47. Baker WB, Balu R, He L et al. Continuous non-invasive optical monitoring of cerebral blood flow and oxidative metabolism after acute brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019; 39:1469-85.
48. Bossers SM, de Boer RD, Boer C et al The diagnostic accuracy of brain microdialysis during surgery: a qualitative systematic review. *Acta Neurochir* 2013; 155:345-53.
49. Gunter A, Ruskin KJ. Intraoperative neurophysiologic monitoring: utility and anesthetic implications. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016; 29:539-43.
50. Kim SM, Kim SH, Seo DW et al. Intraoperative neurophysiologic monitoring: basic principles and recent update. *J Korean Med Sci*. 2013; 28:1261-9.
51. Thirumala PD, Udesh R, Muralidharan A et al. Diagnostic value of somatosensory-evoked potential monitoring during cerebral aneurysm clipping: a systematic review. *World Neurosurg*, 2016; 89:672-80.
52. Sloan TB. General anesthesia for monitoring. In: Koht A, Sloan TB, Toleikis JR (Ed.). *Monitoring the nervous system for anesthesiologists and other health care professionals*. New York: Springer, 2012. p. 319-335.
53. McGarvey M, Cheung AT. Neurologic intraoperative electrophysiologic monitoring. In: Reich DL (Ed.). *Monitoring in anesthesia and perioperative care*. New York: Cambridge University, 2011. p:199-217.
54. Fok M, Jafarzadeh F, Sancho E et al. Is there any benefit of neuromonitoring during descending and thoracoabdominal aortic aneurysm repair? *Innovations*, 2015; 10:342-8.
55. Lall RR, Lall RR, Hauptman JS et al. Intraoperative neurophysiological monitoring in spine surgery: indications, efficacy, and role of the preoperative checklist. *Neurosurg Focus*, 2012; 33:E10.
56. Li F, Gorji R, Allott G et al. The usefulness of intraoperative neurophysiological monitoring in cervical spine surgery: a retrospective analysis of 200 consecutive patients. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012; 24:185-90.
57. Marafona AS, Machado HS. Intraoperative evoked potentials: a review of clinical impact and limitations. *J Anesth Clin Res*, 2018, 9:805.
58. Shils JL, Sloan TB. Intraoperative neuromonitoring. *Int Anesthesiol Clin*. 2015; 53(1):53-73.
59. Anderson DE, Leonetti J, Wind JJ et al. Resection of large vestibular schwannomas: facial nerve preservation in the context of surgical approach and patient-assessed outcome. *J Neurosurg*, 2005; 102:643-9.
60. Prell J, Rampp S, Rächinger J et al. Spontaneous electromyographic activity during microvascular decompression in trigeminal neuralgia. *J Clin Neurophysiol*, 2008; 25:225-32.
61. Prell J, Strauss C, Rächinger J et al. Facial nerve palsy after vestibular schwannoma surgery: dynamic risk-stratification based on continuous EMG-monitoring. *Clin Neurophysiol*, 2014; 125:415-21.
62. Acioly MA, Liebsch M, Aguiar PHPD et al. Facial nerve monitoring during cerebellopontine angle and skull base tumor surgery: a systematic review from description to current success on function prediction. *World Neurosurg*, 2013; 80: e271-e300.
63. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med.*, 2010; 363:2638-2650.
64. Libenson MH. Eletroencefalografia: abordagem prática. Rio de Janeiro: Di Livros, 2011.

-
65. Yamada T, Meng E. Guia Prático de neurofisiologia clínica: eletroencefalografia. Rio de janeiro: Di Livros, 2011.
 66. Lewis LD, Weiner VS, Mukamel EA et al. Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci*, 2012; 109: E3377-86.
 67. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 1998; 89:980-1002.
 68. Brown EN, Solt K, Purdon PL et al. Monitoring brain state during general anesthesia and sedation. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Philadelphia; Elsevier Saunders, 2015. p:1524-40.

Update em Anestesia



Update em Anestesia

Copyright© 2019, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Impressão - Gráfica Walprint

Formato fechado 18 x 25 cm

Papel de miolo - Couchê Matte Importado 90g/m²

Papel da capa - Triplex LD 300g/m²

Tipografia utilizada - Book Antiqua, corpo 11, entrelinhas 13

Update em Anestesia

01. Saturação venosa central de oxigênio: elucidando uma complexa, elegante e acessível fisiologia
02. Novos fármacos em anestesia e as pesquisas atuais
03. Correlações entre as ações clínicas e os mecanismos moleculares dos anestésicos gerais
04. Influência dos anestésicos sobre o desenvolvimento neurocognitivo durante a primeira infância - mitos e verdades
05. Atualização em medicação pré-anestésica com foco nos desfechos
06. Adequação anestésica sem opioides: é possível?
07. A relação entre câncer e anestesia com base em evidências
08. Proteção de órgãos: o estado da arte
09. A dor e o sofrimento como foco da anestesiologia baseada em valores
10. Sepsis e suas novas perspectivas
11. Como gerenciar uma anestesia segura nas perspectivas atuais
12. Transfusão de sangue: avanços e limitações na atualidade
13. Alterações fisiológicas no idoso
14. Fisiopatologia da senescência
15. Técnicas de proteção cerebral e monitorização em neurocirurgia



www.sbahq.org

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.



ISBN 978-85-98632-46-9



9 788598 632469