

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

ROGEAN RODRIGUES NUNES

INFLUÊNCIA DA ADEQUAÇÃO ANESTÉSICA CONTROLADA PELO EEG SOBRE
O ESTRESSE OXIDATIVO E METABOLISMO ANAERÓBICO EM OPERAÇÕES
PELO ACESSO VIDEOLAPAROSCÓPICO

FORTALEZA
2007

ROGEAN RODRIGUES NUNES

INFLUÊNCIA DA ADEQUAÇÃO ANESTÉSICA CONTROLADA PELO EEG SOBRE
O ESTRESSE OXIDATIVO E METABOLISMO ANAERÓBICO EM OPERAÇÕES
PELO ACESSO VIDEOLAPAROSCÓPICO

Tese submetida à Coordenação do
Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
em Cirurgia da Faculdade de Medicina
da Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do grau
de Doutor em Cirurgia.

Orientador: Professor Titular Doutor
Francisco Sergio Pinheiro Regadas

FORTALEZA
2007

N928i

Nunes, Rogean Rodrigues

Influência da adequação anestésica controlada pelo eeg sobre o estresse oxidativo e metabolismo anaeróbico em operações pelo acesso videolaparoscópico / Rogean Rodrigues Nunes; Orientador: Francisco Sérgio Pinheiro Regado. – Fortaleza, 2007.

89f. il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, 2007.

1. Laparoscopia 2. Eletoecefalografia 3. Radicais Livres I. Regadas, Francisco Sérgio Pinheiro (Orient.) II. Título

CDD: 617.059

ROGEAN RODRIGUES NUNES

INFLUÊNCIA DA ADEQUAÇÃO ANESTÉSICA CONTROLADA PELO EEG SOBRE
O ESTRESSE OXIDATIVO E METABOLISMO ANAERÓBICO EM OPERAÇÕES
PELO ACESSO VIDEOLAPAROSCÓPICO

Esta tese foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Cirurgia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca Central da referida Universidade.

Aprovada em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco Sergio Pinheiro Regadas (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof^a. Dr^a. Sara Lucia Cavalcante
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Fabrício da Silva Costa
Universidade Estadual do Ceará – UECE

Prof^a. Dr^a. Sthela Maria Murad Regadas
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Antônio Ribeiro da Silva Filho
Universidade Federal do Ceará – UFC

Dedico este trabalho à minha amada esposa,

Nirla Paixão Rodrigues,
Pelos anos de apoio e dedicação;

Aos meus queridos filhos, Rogean Filho e Lara,
razão de nossas vidas;

Aos meus pais, Tereza e Artur (*In Memoriam*)
pelo esforço e dedicação

AGRADECIMENTOS

A oportunidade de agradecer é, a um só tempo, realizadora e difícil. Espero, ao fazê-la, expressar meu sincero reconhecimento a todos que ajudaram, em diferentes níveis e formas, na realização deste trabalho. Sem o apoio recebido sua conclusão teria sido muito mais difícil, quiçá impossível.

Ao professor Titular Doutor Francisco Sérgio Pinheiro Regadas, orientador deste estudo, pelo apoio e incentivo incomensuráveis, sem os quais não viabilizaria a pesquisa;

Ao Prof. Dr. Salustiano Gomes de Pinho Pessoa, pelo estímulo constante à realização deste trabalho;

Ao Dr. Lucas de Castro Pamplona pelo incentivo a este trabalho;

A Prof^ª. Doutora Sara Lúcia Cavalcante nossa eterna professora;

A Prof^ª. Doutora Sthela Maria Murad Regadas, pela colaboração, estímulo e incentivo permanentes;

Ao Professor Doutor Lusmar Veras Rodrigues, pela permanente colaboração e irrestrita ajuda na conclusão deste trabalho;

Ao Dr. Túlius Augustus Ferreira de Freitas pela especial colaboração na execução deste trabalho;

Ao Prof. Doutor Alberto Esteves Gemal, pela aceitação em compor a banca examinadora, motivo de enaltecimento ao trabalho;

Ao Professor Doutor Manoel Cláudio Azevedo Patrocínio, pela honrosa aceitação em participar da pré-banca examinadora desta tese;

Ao Professor Doutor Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos pela honrosa participação na pré-banca examinadora desta tese;

Ao Professor Robson Medeiros, do Departamento de Estatística da Universidade Federal do Ceará, pela realização da análise estatística;

À bibliotecária Norma de Carvalho Linhares, pela inestimável colaboração na revisão deste trabalho;

Ao Hospital Geral Dr. César Cals e todos os quais compõem aquela importante instituição, pelo apoio e dedicação;

Ao Hospital São Lucas e a todos que o compõem, pela dedicação e apoio;

Ao Dr. Rômulo Frota Lobo, pelo incentivo e amizade;

Ao Dr. Antônio Eliezer Arraes Mota Filho pelo estímulo e colaboração;

Ao Dr. João Flávio Lessa Nogueira, pela amizade e apoio constantes;

Ao Dr. Ricardo Leitão Santiago pelo incentivo e estímulo para realização desta tese;

A Senhora Maria Luciene Vieira de Oliveira, secretária do programa de pós-graduação *Stricto Sensu* em cirurgia, sempre disponível e dedicada;

A todos os professores do programa de pós-graduação do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, os quais nos possibilitaram valiosos ensinamentos.

“The same thing that makes you live can kill you in the end.”

(Neil Young)

RESUMO

Foram investigados os efeitos da profundidade da anestesia baseada na monitorização eletroencefalográfica(BIS, SEF 95%, pEMG e TS) sobre as concentrações sanguíneas dos metabólitos (lactato, piruvato e glicose), de substâncias reagentes ao ácido tiobarbitúrico(TBARS) e glutatona, em pacientes submetidas a operações com acesso laparoscópico. Vinte pacientes adultas, ASA I, índice de massa corpórea entre 20 e 26, idade entre 20 e 40 anos, foram aleatoriamente distribuídas em dois grupos iguais: Grupo I- submetidas a procedimento anestésico-cirúrgico com BIS mantido entre 45 e 60 e Grupo II- submetidas a procedimento anestésico-cirúrgico com BIS entre 30 e 45. As pacientes foram avaliadas em seis momentos: M1(imediatamente antes da indução anestésica), M2(imediatamente antes da intubação traqueal), M3(imediatamente após a intubação traqueal), M4(imediatamente antes do pneumoperitônio), M5(imediatamente após o pneumoperitônio) e M6(uma hora após a operação). Os valores do BIS foram ajustados de acordo com a concentração expirada do sevoflurano. Em todos os momentos foram avaliados os seguintes parâmetros: PAS,PAD,FC,BIS,TS,SEF 95%,CE_{sevo},TBARS, glutatona, lactato, piruvato e glicemia. As variáveis antropométricas foram semelhantes em ambos os grupos, assim como a duração da operação, anestesia e pneumoperitônio($p>0,05$). As variáveis hemodinâmicas não ultrapassaram valores além dos limites da normalidade. Observou-se aumento significativo nos valores do lactato, piruvato, glicemia, TBARS e glutatona em M5, tanto no grupo I como no Grupo II($p<0,05$), sendo os maiores valores detectados no grupo II(anestesia mais profunda). Houve registro de supressão em três pacientes no grupo II, após o pneumoperitônio. A elevação na concentração plasmática de todos os marcadores no grupo I(em M5)) sugerem aumento do metabolismo anaeróbico na circulação esplâncica enquanto os valores elevados observados no grupo II($GII>GI$ em M5- $p<0,05\%$) sugere interferência de mais um fator(anestesia profunda), como responsável pelo aumento do metabolismo anaeróbico, provavelmente como resultados de maior depressão do sistema nervoso autônomo e menor auto regulação esplâncica.

PALAVRAS-CHAVE: Eletroencefalografia. Sevoflurano. Metabolismo. Laparoscopia. Radicais livres.

ABSTRACT

The present study evaluated the influence EEG-monitored depth of anesthesia (BIS, SEF 95%, pEMG and TS) on the blood levels of the metabolites (lactate, piruvate and glucose) of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) and glutathione in patients submitted to laparoscopic surgery. Twenty adult subjects (ASA I, body mass index 20–26, age 20–40 years) were randomly assigned to one of two groups: Group I – BIS maintained in the range 45–60 during surgery; Group II – BIS maintained in the range 30–45. The patients were evaluated at six different moments: M1 (immediately before induction of anesthesia), M2 (immediately before tracheal intubation), M3 (immediately after tracheal intubation), M4 (immediately before pneumoperitoneum), M5 (immediately after pneumoperitoneum) and M6 (one hour after surgery). BIS levels were adjusted according to the end tidal concentration of sevoflurane. The parameters PAS, PAD, FC, BIS, TS, SEF 95%, CE_{sevo} , TBARS, glutathione, lactate, piruvate and glycemia were measured at all six moments. The groups were comparable with regard to anthropometric variables, duration of surgery, anesthesia and pneumoperitoneum ($p>0.05$), and the hemodynamic variables were within the normal range. Lactate, piruvate, glycemia, TBARS and glutathione levels increased significantly at M5 in both groups ($p<0.05$), but especially in Group II (deeper levels of anesthesia). Burst suppression was observed for three patients in Group II after pneumoperitoneum. The observed increase in plasma concentrations for all parameters in Group I indicates increased anaerobic metabolism in the splanchnic circulation, while the high concentrations observed for Group II ($GII>GI$ at M5; $p<0.05$) suggests the interference of another factor (deep anesthesia) inducing anaerobic metabolism, probably through increased depression of the autonomous nervous system and decreased splanchnic autoregulation.

KEYWORDS: Electroencephalography. Sevoflurane. Metabolism. Laparoscopy. Free radicals.

LISTA DE TABELAS

1. Variáveis antropométricas	54
2. Duração pneumoperitônio	54
3. Duração anestesia, operação, despertar e alta hospitalar.....	54
4. Variáveis hemodinâmicas	55
5. EEG: BIS	55
6. Análise espectral: SEF 95%	56
7. Potência eletromiográfica	57
8. Concentração expirada sevoflurano	58
9. Variável lactato	59
10. Variável piruvato	60
11. Variável glicemia	61
12. Variável glutatona	62
13. Variável TBARS	64

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Episódios surto-supressão	35
Figura 2	Ângulo de fase	38
Figura 3	Amplitudes espectrais	38
Figura 4	BIS e subparâmetros	40
Figura 5	SEF 95% e densidades espectrais	42
Figura 6	Visão global EEG: BIS	43
Figura 7	Montagem eletrodos: BIS	46
Figura 8	BIS e avaliação entre momentos	56
Figura 9	SEF 95% e avaliação entre momentos	57
Figura 10	Potência eletromiográfica e avaliação entre momentos	58
Figura 11	Concentração expirada do sevoflurano entre momentos	59
Figura 12	Lactato: variações entre momentos	60
Figura 13	Piruvato: variações entre momentos	61
Figura 14	Glicemia: variações entre momentos	62
Figura 15	Glutamina: análise entre momentos	63
Figura 16	TBARS: análise entre momentos	64
Figura 17	Circulação esplâncnica	67
Figura 18	Regulação autonômica da circulação esplâncnica	67
Figura 19	Sistema esplâncnico	68
Figura 20	Catabolismo do piruvato	70
Figura 21	Atividade simpática: sevoflurano/desflurano	71
Quadro 1	BIS e subparâmetros clínicos	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μ	Micro(10^{-6})
n	nano(10^{-9})
m	mili(10^{-3})
d	deci(10^{-1})
ADP	Difosfato de adenosina
ASA	American Society of Anesthesiologists
mmHg	Milímetro de mercúrio
DP	Desvio padrão da média
g	Gramma
L	Litro
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
FC	Frequência cardíaca
CAM	Concentração alveolar mínima
EEG	Eletroencefalograma
SEF 95%	Frequência de margem espectral 95%
BIS	Índice bispectral
TS	Taxa de supressão
SNA	Sistema nervoso autônomo
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
FFT	Transformada rápida de Fourier
dB	Decibel
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
ON	Óxido nítrico
ADH	Hormônio anti-diurético
FAP	Fator ativador das plaquetas
CAM _{sevo}	CAM do sevoflurano
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
k	quilo(10^3)
M	Molar
UFC	Universidade Federal do Ceará

Hz	Hertz
I/R	Isquemia reperfusão
rpm	rotações por minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Trauma anestésico-cirúrgico e resposta inflamatória sistêmica	14
1.2	Eletroencefalograma, BIS e anestesia	31
2	OBJETIVO	44
3	MÉTODOS	45
3.1	Casuística	45
3.2	Critérios de exclusão	45
3.3	Equipamentos utilizados	45
3.4	Avaliação pré-operatória	46
3.5	Técnica anestésica	47
3.6	Coleta sanguínea venosa para dosagem de marcadores	
	Plasmáticos	47
3.6.1	Dosagem na concentração das substâncias reagentes do ácido tiobarbitúrico (TBARS)	48
3.6.2	Dosagem da concentração de glutathiona.....	48
3.6.3	Dosagem da concentração de lactato.....	49
3.6.4	Dosagem da concentração de piruvato	50
3.7	Parâmetros de avaliação	51
3.8	Critérios de avaliação	52
3.9	Análise estatística	53
4	RESULTADOS	54
5	DISCUSSÃO	65
6	CONCLUSÕES	74
	REFERÊNCIAS	75
	APÊNDICE	89

1 INTRODUÇÃO

1.1 Trauma Anestésico Cirúrgico e Resposta Inflamatória Sistêmica

O trauma cirúrgico ou acidental induz uma resposta imune inflamatória que é essencial para a recuperação tecidual (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004). O equilíbrio perioperatório entre os mecanismos de imunoestimulação e imunossupressão pode ser afetado por múltiplos fatores: reserva funcional do paciente, doenças pré-existentes, diferenças biológicas, extensão e duração da cirurgia, técnica operatória, drogas usadas, dor, ansiedade e técnica anestésica. Os anestésicos usados na anestesia geral e a técnica empregada podem modular a resposta inflamatória por agir nas células imunes e por modular a resposta ao estresse (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004). Recentes evidências científicas sugerem que a anestesia regional tem um efeito protetor à resposta ao estresse operatório (HAHNENKAMP; HERROEDER; HOLLMANN, 2004). A inflamação, reação de proteção ao trauma é estreitamente relacionada com o processo de cicatrização e reparação tecidual, e determina respostas locais (hiperemia, edema e infiltração leucocitária) e sistêmicas (febre, e liberação de mediadores humorais) que podem evoluir para complicações, como maior susceptibilidade a infecções, estado de hipercatabolismo, síndrome do estresse respiratório agudo, tromboembolismo, isquemia de vários órgãos, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e sepse (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

Inflamação é uma resposta ao trauma tecidual ou à presença de infecção e ocorre com a finalidade de erradicar o agressor e promover o reparo tecidual.

A inflamação crônica se caracteriza por duração prolongada (semanas, meses, anos), e ocorrência simultânea de inflamação ativa, com destruição e reparação tecidual por infiltração de células mononucleares e fibrose (LIEW, 2003; DAVIES *et al.*, 2003).

Cirurgias de grande porte, traumas severos, sepse, síndrome de estresse respiratória, lesões de isquemia e reperfusão têm importantes componentes inflamatórios agudos e representam um novo desafio para o anestesiológico através

do manuseio de drogas e técnicas anestésicas (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

A inflamação aguda é de curta duração (horas, dias) e é caracterizada por vasodilatação, exsudação de líquido rico em proteínas, migração de leucócitos (neutrófilos primariamente) para o sítio da ferida e em alguns casos ativação da cascata da coagulação (CARRAWAY *et al.*, 2003; OKAJIMA, 2001). A vasodilatação induzida pela inflamação é mediada primariamente por óxido nítrico (NO) (VALLANCE; CHAN, 2001), e prostaglandinas vasodilatadoras, PGD₂, PGE₂, e PGF₂ alfa e prostaciclina, PGI₂ (TABERNERO *et al.*, 2003). A vasodilatação induzida por inflamação envolve inicialmente as arteríolas, seguidas pela abertura de novos leitos microvasculares que podem determinar clinicamente hipotensão arterial sistêmica e choque (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004). Estas alterações cardiovasculares são potencializadas pela depressão miocárdica induzidas pela sepse e estão também relacionadas com a ação do óxido nítrico (NO) e das citocinas pró-inflamatórias (REES *et al.*, 1998).

O edema outro sinal precoce da inflamação, resulta das ações da histamina, bradicinina, leucotrienos, componentes do sistema complemento, substância P e fator ativador das plaquetas (PAF) (FRIEDL *et al.*, 1989). Estes fatores marcadamente alteram a função de barreira dos pequenos vasos sanguíneos e aumentam a permeabilidade dos capilares e vênulas para proteína e água (DEMLING; KRAMER; HARMS, 1984); O aumento na permeabilidade vascular associado à dilatação do leito capilar e venoso, à maior adesividade plaquetária e à hemoconcentração, induzem uma mudança no padrão da circulação onde as células passam a circular por toda a coluna sanguínea, facilitando o contato dos leucócitos com as células endoteliais, fenômeno denominado marginação dos leucócitos. A migração dos leucócitos, principalmente neutrófilos, para a área inflamada ocorre através dos agentes quimiotáticos representados por fragmentos de sistema complemento, fatores derivados do sistema fibrinolítico, cininas, produtos de plaquetas e peptídeos produzidos por bactérias (DOWNEY *et al.*, 1993).

Inflamação e coagulação estão intimamente ligadas, podendo a cascata da coagulação ser ativada durante a lesão tecidual, como forma de delimitar a área inflamada. O trauma direto ativa a via intrínseca, através do fator XII (fator de Hageman) e a extrínseca, via fator VII, é ativada por fator tecidual. O fator tecidual é exposto sobre as superfícies de tecidos que não são normalmente do compartimento

vascular, tais como tecidos subcutâneos e camada adventícia do vaso sanguíneo; Em adição, as células endoteliais e os monócitos ativados produzem fator tecidual durante período de inflamação em resposta à produção de citocinas pró-inflamatórias: Fator Necrosante Tumoral, TNF-alfa, IL -1, IL -6. Na SRIS, sepse, infecção e inflamação sistêmica, a via extrínseca é ativada primariamente (RIEWALD; RUF, 2003; PAWLINSKI *et al.*, 2003; D'AMBROSIO; PANINA-BORDIGNON; SINIGAGLIA, 2003 ; BRUNNEE *et al.*, 1993). A ativação da cascata da coagulação durante a inflamação é limitada por fatores antiinflamatórios:

- 1) anti-trombina, produzida no fígado;
- 2) sistema proteína C reativa é uma proteína circulante que é ativada pelo complexo trombomodulina - trombina;
- 3) fator inibidor da via fator tecidual – presente sobre a superfície das células endoteliais e ligadas as lipoproteínas no plasma (ESMON, 2003; MESSORI *et al.*, 2002; OKAJIMA, 2001).

O sistema complemento é uma série de proteínas que também é ativada durante a lesão tecidual por três vias:

- 1) a clássica - anticorpos Ig M ou Ig G;
- 2) via alternativa - descoberta após a via clássica, mas filogeneticamente antiga, é acionada pelo componente do complemento, C3, e serve como uma plataforma para a ativação das proteínas do sistema complemento;
- 3) via lecitina - ativada pela lecitina ligada a manose, a qual interage com glicoproteínas e glicolipídios (CLEMENZA *et al.*, 2003; COLE; MORGAN, 2003; PANGBURN; RAWAL, 2002).

Qualquer uma das três vias ativa a clivagem do C3 em C3a e C3b. C3a serve como fator quimiotático do neutrófilo. C3b se liga a superfície da bactéria para facilitar o reconhecimento por fagócitos e promover fagocitose. C3b forma um complexo proteolítico com outros componentes pra clivar C5 em C5a e C5b (PANGBURN; RAWAL, 2002); C5a é fator quimiotático para neutrófilos e também altera a permeabilidade vascular no sítio da inflamação; C5b se liga a superfície da bactéria e facilita a formação do complexo atacante da membrana, composto por C6,

C7, C6 e C9. O complexo atacante da membrana causa rotura da membrana da célula da bactéria e morte (COLE; MORGAN, 2003).

A resposta imune à lesão tecidual pode ser dividida em resposta imune inata e resposta adaptativa (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

Resposta imune inata - atua no organismo de forma inespecífica e não é alterada mediante exposição repetida do agressor. É a primeira linha de defesa e envolve as fases já discutidas, vasodilatação, edema, infiltração celular, ativação da coagulação e do sistema complemento. Pode sofrer alteração em função do meio ambiente: fatores etários, genéticos, nutricionais, higiênicos e etc. É realizada através de macrófagos, células dendríticas, células naturais assassinas, neutrófilos, células endoteliais e linfócitos T. Proteínas efetoras do sistema complemento, da cascata de coagulação e da fase aguda assumem importante papel na imunidade inata (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004).

O conjunto de respostas sistêmicas frente à agressão também é conhecida como reação da fase aguda, e do ponto de vista clínico se manifesta por: modificação na síntese protéica (proteínas da fase aguda): Os hepatócitos sintetizam menos albumina e aumentam a síntese de proteína C reativa, ceruloplasmina, alfa 1-antitripsina, alfa 2 – macroglobulina, transferrina, fibrinogênio, haptoglobina e componentes do complemento, podendo os níveis circulantes desses produtos se elevar até 50 vezes as taxas normais. Tais proteínas são conhecidas como proteínas da fase aguda, mas suas funções são só parcialmente conhecidas (FINK, 2005; HOTCHKISS; KARL, 2003 ;COURT *et al.*, 2002; DARVILLE; GIROIR; JACOBS, 1993).

Alterações metabólicas: Os principais mediadores da reação de fase aguda são Interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e Interleucina 6 (IL-6) produzidos no próprio tecido lesado, especialmente por macrófagos. Ao mesmo tempo, estímulos das terminações nervosas aferentes chegam ao sistema nervoso central e iniciam a resposta através do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, com a liberação de corticóides, ou de centros simpáticos, com a liberação de adrenalina pela medula da mesma glândula (FINK, 2005; HOTCHKISS; KARL, 2003; COURT *et al.*, 2002; DARVILLE; GIROIR; JACOBS, 1993).

A adrenalina liberada estimula a glicogenólise, aumentando a glicemia. A glicogenólise se faz inicialmente no fígado, onde a depleção do glicogênio é rápida; depois, se mantém nos músculos, outra importante reserva de glicogênio. Além

disso, a adrenalina age nas ilhotas de Langerhans, inibindo a liberação de glucagon. Atua ainda nos lipócitos favorecendo a lipólise, que resulta em aumento da quantidade de ácidos graxos circulantes. A adrenalina também incrementa o trabalho cardíaco e produz vasodilatação arteriolar nos músculos esqueléticos, propiciando condições para a fuga do indivíduo, e ocorrem mesmo quando a fuga não é possível. Os glicocorticóides ativam o catabolismo protéico e aumentam a síntese de glicose a partir de aminoácidos. Essas modificações metabólicas visam fundamentalmente a aumentar a glicemia para que a atividade do tecido nervoso, que não armazena glicose, se mantenha normal, coordenando as diversas funções do organismo agredido. Elevação da glicemia e dos ácidos graxos circulantes aumentam a disponibilidade energética nos tecidos, cujas necessidades estão aumentadas. Por outro lado, alteração na síntese das proteínas hepáticas que se ligam aos lipídeos e o aumento dos ácidos graxos circulantes modificam a constituição das lipoproteínas devido à mudança nas quantidades de seus componentes; esse fato pode alterar suas propriedades físico-químicas e induzi-las a formar agregados maiores que em certas circunstâncias formam microêmbolos (FINK, 2005; HOTCHKISS; KARL, 2003; DARVILLE; GIROIR; JACOBS, 1993).

Em resumo, os mediadores principais das modificações metabólicas são os hormônios: adrenalina, tiroxina (aumentam a atividade metabólica e a demanda energética), hormônio do crescimento e glucagon (impedem a utilização periférica da glicose) (FINK, 2005; HOTCHKISS; KARL, 2003; DARVILLE; GIROIR; JACOBS, 1993). Assim:

- 1) alterações do apetite e do sono: IL-1 e TNF-alfa agem no sistema nervoso central inibindo o apetite, e também determinam insônia e irritabilidade (FINK, 2005).
- 2) febre: decorre da desregulação dos centros termoreguladores, que ficam com seu termostato (neurônios termossensíveis) regulado para cima. A partir daí, tais neurônios emitem sinais a outros neurônios e ao organismo para que haja maior produção de calor, aumento na liberação da tiroxina e estímulo para contração muscular (tremores) (FINK, 2005).
- 3) resistência a Dor: Há aumento da resistência à dor, devido a maior produção de endorfinas (FINK, 2005).
- 4) alterações dos leucócitos: aumento da produção de leucócitos na medula óssea (leucocitose), fenômeno mediado pela IL-1 e por fatores de crescimento específicos

liberados por células fagocitárias e por linfócitos (fator estimulador de colônias para granulócitos e para monócitos (CSF-GM) (BORN *et al.*, 2000; CHIKANO *et al.*, 2000).

5) modulação da resposta imunitária: a resposta imunitária é modulada pela ação dos corticóides (que reduzem a atividade de células T), da adrenalina (diminui a capacidade proliferativa dos linfócitos) e das endorfinas (capazes de interferir com a atividade de linfócitos T). IL-1, TNF-alfa e IL-6 estimulam algumas atividades imunitárias, melhorando seu desempenho sob certos aspectos. Na reação da fase aguda, parece haver uma tendência à imunossupressão, como se o organismo estivesse tentando evitar respostas auto-imunitárias exageradas (FINK, 2005; HOTCHKISS; KARL, 2003; COURT *et al.*, 2002).

Resposta (adaptativa) celular – requer exposição prévia aos antígenos microbianos e torna-se mais eficiente a cada contato subsequente com o mesmo agressor. É realizada com a participação de um outro grupo de leucócitos, os linfócitos, que agem contra um invasor quer ele esteja no interior de uma célula hospedeira, quer ele esteja em fluidos intersticiais ou no sangue. Os linfócitos são divididos em dois grupos, segundo funções especiais; os linfócitos B que combatem patógenos extracelulares e seus produtos através da produção de anticorpos; os linfócitos T possuem uma ampla variedade de atividades: interagem com as células fagocitárias, atuam no controle dos linfócitos B e na destruição celular (LUSTER, 1998).

Citocinas são polipeptídios produzidos por células do sistema imune em resposta à infecção ou a lesão tecidual e têm como função regular a reação inflamatória e imunológica (FINK, 2005). As citocinas podem ser classificadas de acordo com vários padrões diferentes, todos um tanto arbitrários e não totalmente satisfatórios. Na nomenclatura antiga, as citocinas eram classificadas de acordo com o tipo de célula responsável pela sua síntese; as citocinas produzidas pelos linfócitos eram chamadas de linfocinas, enquanto as secretadas pelos macrófagos ou monócitos eram chamadas de monocinas. Assim, como as citocinas podem ser produzidas por mais de um tipo de célula, os termos linfocinas e monocinas são raramente utilizados. As citocinas podem também ser classificadas com base em sua estrutura. Tipo 1 – são um grande grupo de proteínas que compartilham uma estrutura terciária característica, consistindo em um feixe de quatro hélices alfa. Os

receptores para as citocinas tipo I também compartilham semelhanças estruturais, sendo referidos como receptores de citocinas tipo I. As citocinas tipo I incluem as seguintes proteínas: TNF-alfa, Interleucina (IL-1 (alfa e beta), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, Fator de Ativação Plaquetária (PAF) e fatores estimuladores das colônias de granulócitos (G-CSF). As citocinas tipo II, um segundo grupo de proteínas estruturalmente relacionadas são o interferon (alfa, beta e gama) e IL-10 (FINK, 2005; PIZARRO; MICHIE; BENTIZ, 1999; DARVILLE; GIROIR; JACOBS, 1993).

Sua produção é autolimitada, embora algumas citocinas possam persistir na circulação por longo período de tempo. Seus efeitos são redundantes e pleiotrópicos, uma citocina tem numerosas funções (D'AMBROSIO; PANINA-BORDIGNON; SINIGAGLIA, 2003).

De forma genérica pode-se também classificar as citocinas como Fator de Necrose Tumoral (TNF) alfa e beta, Interleucinas, (IL), Interferon (IFN) e fatores de estimulação de colônias. Os TNF e as IL são mediadores de respostas na inflamação, nas infecções e sepses. Os INFs e fatores de estimulação de colônias têm suas ações nos sistemas hematopoiético e na modulação da resposta imune (BORN *et al.*, 2000; CHIKANO *et al.*, 2000; PIZARRO; MICHIE; BENTIZ, 1999).

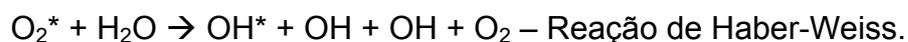
Uma resposta imune inflamatória exacerbada pode resultar em inflamação sistêmica (síndrome resposta inflamatória sistêmica - SRIS) e choque séptico (PAWLINSKI *et al.*, 2003). Normalmente, existe um equilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios (TNF-alfa, IL-1, IL-12 e IFN-gama e anti-inflamatórios (IL-10, certas prostaglandinas e Fator de crescimento Beta de transformação (D'AMBROSIO; PANINA-BORDIGNON; SINIGAGLIA, 2003; BORN *et al.*, 2000 ; DARVILLE; GIROIR; JACOBS, 1993).

Com a finalidade de prevenir uma ação deletéria e excessiva das citocinas pró-inflamatórias, o sistema imune pode liberar vários mediadores anti-inflamatórios, por exemplo, IL -10, antagonista do receptor IL-1, Fator de crescimento beta de transformação (TGF-beta), receptores de fator de necrose tumoral - TNF- solúvel, iniciando uma síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (D'AMBROSIO; PANINA-BORDIGNON; SINIGAGLIA, 2003; CHIKANOS *et al.*, 2000; LUSTER, 1998). Além disso, in vivo, um delicado balanço entre a resposta pró e anti-inflamatória é controlada pelo sistema nervoso central. Estudos clínicos sugerem que o sistema imune pode ativar o eixo adrenal-

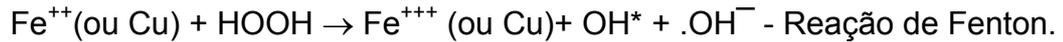
hipofisário-hipotalâmico tanto quanto o sistema nervoso autônomo e revelar um atalho no qual o reconhecimento imune de um agente infeccioso pode rapidamente induzir a secreção de moduladores neuroimunes tais como glicocorticóides, hormônio adrenocorticotrópico, hormônio estimulante alfa-melanócito, catecolaminas e acetilcolina. Estes mediadores podem novamente suprimir a função das células imune para controlar a inflamação sistêmica e estabelecer a homeostase (MUTLU; WOICIECHOWSKY; BECHMANN, 2004; OBERHOLZER *et al.*, 2002; DINARELLO, 2000; WOICIECHOWSKY *et al.*, 1999).

Nos últimos anos, o centro de estudos do oxigênio da Universidade de LEUVEN, na Bélgica, chama atenção que uma agressão inicial induz um aumento secundário na produção de radicais livres (moléculas reativas que possuem elétron não pareado na camada orbital externa) e que o dano oxidativo exarceba o dano tissular primário. Assim sendo, a ablação dos radicais livres por antioxidantes deve oferecer um benefício substancial para o tratamento das doenças; (MOTOYAMA *et al.*, 2003; FERREIRA; MATSUBARA, 1997; PINCEMAIL; DEFRAIGNE; LIMET, 1996).

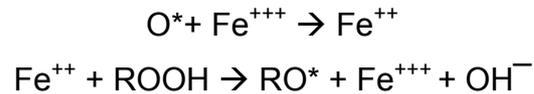
Em condições fisiológicas do metabolismo celular aeróbio, na mitocôndria, o O₂ sofre redução tetravalente, com aceitação de quatro elétrons, resultando na formação de H₂O. Durante esse processo são formados intermediários reativos (espécies reativas do metabolismo do oxigênio – ERMO), como os radicais superóxido (O₂^{*}), hidroperoxila (HO₂^{*}), hidroxila (OH^{*}) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O superóxido pode interagir com OH^{*} e originar o oxigênio ímpar (singlet oxygen) que embora tenha alteração na nuvem de elétrons, não possui elétrons desemparelhados na última camada, é uma forma excitável do oxigênio molecular, é uma ERMO e não um radical livre. O radical superóxido pode participar da reação de Haber-Weiss gerando radical hidroxila, o mais reativo das ERMO em sistemas biológicos (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; GUTTERIDGE, 1993; HALLIWELL; GUTTERIDGE; CROSS, 1992).



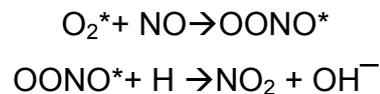
O radical hidroxil pode ser formado também na presença de metais de transição (Fe ou Cu na forma oxidada) na seguinte reação:



As reações podem ocorrer também na presença de um hidroperóxido (ROOH, onde R é um radical qualquer) e originar um radical alcoxil (RO*).



Os radicais hidroxil e alcoxil são muito reativos e podem causar lesões. No entanto, a reação de Fenton não é muito freqüente nas células porque há muito pouca disponibilidade de Fe^{++} livre no citoplasma, a não ser quando ocorrem lesões teciduais associadas a sangramentos, ou sobrecarga celular de ferro. O O_2^* reage com o óxido nítrico (NO) originando o radical peroxinitrito (KEHRER, 1993; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1986).



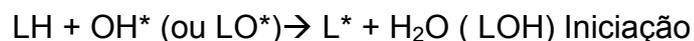
Radicais livres e ERMO são produzidos no metabolismo normal das células não só na cadeia respiratória como também nos processos de oxidação catalisados por oxidases citoplasmáticas, como no sistema microsomal que metaboliza xenobióticos, na síntese do colágeno, nos peroxissomos etc. Os fagócitos possuem uma oxidase que gera superóxido e forma H_2O usados para matar microorganismos (GUTTERIDGE, 1993; KEHRER, 1993; HALLIWELL; GUTTERIDGE; CROSS, 1992).

Assim as ERMO podem ser mediadores de doenças, sua formação nem sempre é deletéria, como na defesa contra a infecção, quando a bactéria estimula os neutrófilos a produzirem espécies reativas com a finalidade de destruir o microorganismo. Contudo, poderão ocorrer vários eventos nosológicos, se houver estímulo exagerado na produção dessas espécies, e a ele estiver associada uma falha da defesa antioxidante (WEINBERGER; WATOREK; STRAUSS, 2002; FERREIRA; MATSUBARA, 1997; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1986).

Todos os componentes celulares são suscetíveis à ação das ERMO, porém a membrana celular é um dos mais atingidos em decorrência da peroxidação

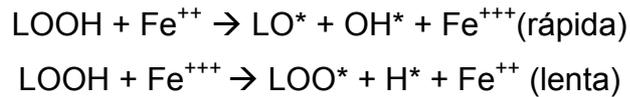
lipídica, que acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares. Conseqüentemente, há perda da seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo das organelas, como as enzimas hidrolíticas dos lisossomas, e formação de produtos citotóxicos (malonaldeído), culminando com a morte celular (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). A lipoperoxidação também pode estar associada aos mecanismos de envelhecimento, de câncer e a exarcebação da toxicidade de xenobióticos. Assim como na formação das ERMO, nem sempre os processos de lipoperoxidação são deletérios, pois seus produtos são importantes na reação de cascata a partir do ácido aracdônico (prostaglandinas) e, portanto, na resposta inflamatória (WEINBERGER; WATOREK; STRAUSS, 2002; GUTTERIDGE, 1993; HALLIWELL; GUTTERIDGE; CROSS, 1992).

A lipoperoxidação é uma reação em cadeia, representada pelas etapas de iniciação, propagação e terminação. Estas etapas estão apresentadas nas seguintes reações (L - representa lipídeo) (WEINBERGER; WATOREK; STRAUSS, 2002; FERREIRA; MATSUBARA, 1997; JAMIESON *et al.*, 1986).



O seqüestro do hidrogênio do ácido graxo polinsaturado (LH) da membrana celular é realizado pelo OH^* ou pelo LO^* (radical alcoxila), com conseqüente formação do L^* (radical lipídico). O L^* reage com o O_2 resultando em LOO^* (radical peroxila), que, por sua vez seqüestra novo hidrogênio do ácido graxo polinsaturado, formando novamente o L^* na segunda equação de propagação. O término da lipoperoxidação ocorre quando os radicais lipídico e peroxila produzidos nas etapas anteriores propagam-se até destruírem a si próprio.

A lipoperoxidação pode ser catalisada por íons ferro, por conversão de hidroperóxidos lipídicos (LOOH) em radicais altamente reativos (alcoxila e peroxila), que por sua vez iniciam nova cadeia de reações, que podem ser rápidas ou lentas, dependem da valência do ferro, a saber (MOTOYAMA *et al.*, 2003; FERRARI *et al.*, 1990 ; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1986; JAMIESON *et al.*, 1986):



O radical hidroxila é a espécie iniciadora e a mais importante da lipoperoxidação. O dano a membrana pode ser medido diretamente pela detecção dos níveis de malonaldeído, um subproduto da degradação lipídica, pelo teste TBARS (Tiobarbituric Acid Reactant Substances), o mais usual e simples marcador da peroxidação lipídica em amostras biológicas (WILSON; GELB, 2002; KEHRER, 1993; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1986).

Em sistemas aeróbicos, é essencial o equilíbrio entre agentes óxido-redutores (como as ERMO) e o sistema de defesa antioxidante (WEIGAND *et al.*, 2004; WILSON; GELB, 2002; FERREIRA; MATSUBARA, 1997). Como vimos, esses agentes são gerados endogenamente como consequência direta do metabolismo do O₂ e também em situações não fisiológicas, como a exposição da célula a xenobióticos que provocam a redução incompleta de O₂. Para proteger-se, a célula possui um sistema de defesa que pode atuar em duas linhas. Uma delas atua como detoxicadora do agente antes que ele cause lesão. Esta linha é constituída por glutathiona reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutathiona-peroxidase (GSH-Px) e vitamina E (alfa-tocoferol). A outra linha de defesa tem a função de reparar a lesão ocorrida, sendo constituída pelo ácido ascórbico, pela glutathiona-redutase (GSH) e pela GSH-Px, entre outros. Com exceção da vitamina E, que é um antioxidante estrutural da membrana, a maior parte dos agentes antioxidantes está no meio intracelular. Outras moléculas, como alfa e beta caroteno, ubiquinol, cisteína, também removem radicais livres (WILSON; GELB, 2002; HALLIWELL; GUTTERIDGE; CROSS, 1992; ALDEMIR *et al.*, 2001).

A eficiência do sistema de transporte de elétrons, a pouca disponibilidade de metais de transição livres no citoplasma e os mecanismos antioxidantes naturais controlam a produção e os efeitos dos radicais livres gerados naturalmente nas células. Em condições normais, há um equilíbrio entre a produção e a inativação de radicais livres, o que impede o aparecimento de lesões. Quando este equilíbrio se rompe, quer por aumento na produção, quer por falha dos mecanismos antioxidantes, inicia-se um processo de estresse oxidativo que pode resultar em lesões decorrente do excesso de radicais livres (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; KEHRER, 1993).

Muitos estudos em animais e humanos têm demonstrado a diminuição dos antioxidantes endógenos em situações de estresse oxidativo (desequilíbrio entre peroxidante e antioxidante em favor do primeiro, ou melhor, um estado químico-biológico em que a produção de espécies reativas de oxigênio ultrapassa a capacidade anti-oxidante), particularmente na situação de isquemia-reperusão, e mais recentemente na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio é um dos mecanismos apontados na patogênese das reações inflamatórias em resposta ao trauma-cirúrgico, sepse, transplante de órgãos, queimaduras e isquemia e reperusão (I/R) (FINK, 2005; WEIGAND *et al.*, 2004).

Na I/R, em consequência da redução da oferta de oxigênio, a síntese de ATP (adenosina-trifosfato) torna-se bloqueada, com aumento dos níveis de AMP (adenosina monofosfato), que é rapidamente catabolizada em hipoxantina e xantina, que servem de substrato para a XO (óxido xantina) (FINK, 2005). Esta enzima sob a forma oxidada é proveniente da conversão da xantina-desidrogenase (XDH) durante a hipóxia tecidual. Assim, existe na isquemia uma grande concentração de xantina, hipoxantina e da XO sob a forma oxidada. Quando o fluxo sanguíneo é restaurado, a XO reage com O₂ molecular causando oxidação das xantinas e liberação de radicais livres de oxigênio como radical superóxido. O radical superóxido também pode condensar com um outro radical livre, óxido nítrico (NO), para criar o ânion peroxinitrito, que após ser tamponado forma o ácido peroxinitroso, cuja decomposição forma o radical hidroxil. Assim, a peroxidação dos ácidos graxos polinsaturados existentes nos fosfolípidos das membranas celulares induz a formação de novos radicais livres ou das ERMO (FINK, 2005; DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003) .

A SRIS está relacionada à ativação dos neutrófilos e é frequentemente acompanhada de dano oxidativo em um ou mais sistemas orgânicos, podendo, se persistente, levar à falência de múltiplos órgãos (WEIGAND *et al.*, 2004; SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004; COURT; KUMAM; PARRILLO, 2002). No primeiro estágio da inflamação, é possível que substâncias endógenas tais como a superóxido-dismutase e a glutatona reduzida protejam a célula ou tecido do dano oxidativo causado pelos radicais livres ou pelas ERMO. No entanto, o consumo dos agentes antioxidantes endógenos pela persistência da SRIS pode acentuar o estresse oxidativo após a lesão inicial (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003;

CLERMONT *et al.*, 2002; HALLIWELL; GUTTERIDGE; CROSS, 1992). Nos pacientes com SRIS, as concentrações de TBARS no plasma foram significativamente relacionadas com as concentrações de citocinas pró-inflamatórias e a duração da SRIS; evidências têm apontado o estresse oxidativo como um dos fatores na gênese da disfunção de múltiplos órgãos em pacientes críticos adultos e pediátricos; Em operação cardíaca, a síndrome do distúrbio respiratório agudo é relacionada ao estresse oxidativo (FINK, 2005; MOTOYAMA *et al.*, 2003; DARVILLE; GIROIR; JACOBS, 1993).

A hipoperfusão tecidual, ou o aumento da demanda metabólica na SRIS, induz um desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, de forma que as células perfundidas e oxigenadas inadequadamente por quantidades insuficientes de substratos essenciais se tornam incapazes de realizar o metabolismo aeróbico normal e produzir energia (HAMMER; LOEFF; REICHENSPURNER, 2001; BRIX-CHRISTENSEN, 2001; MORSE; ADAMS; MAGANANI, 1998). A compensação neste momento é feita através do metabolismo anaeróbico, que leva a formação de ácido láctico e acidose metabólica (HEARSE; BOLLI, 1992; McCORD, 1985). Neste estado, uma série de mecanismos adaptativos são desencadeados, com o predomínio de catecolaminas, angiotensina II e vasopressina, sobre histamina, prostaglandinas E₂ e bradicinina a fim de priorizar a perfusão dos órgãos nobres, podendo levar a hipoperfusão renal, esplâncnica e mesentérica (CURELLO *et al.*, 1995; LI *et al.*, 1992; HAMMOND; HESS, 1985).

Várias linhas de pesquisa tornam evidente o conceito de que o distúrbio do metabolismo energético celular contribui para a falência de órgãos. Assim, inúmeras estratégias têm sido estimuladas para prevenir a hipóxia citopática (desequilíbrio do metabolismo do oxigênio), e o controle da glicemia nas situações de doenças ou trauma vem assumindo um papel importante (VAN den BERGHE, 2004; STRANDERS *et al.*, 2004).

Há 150 anos, Reyboso observou glicosúria induzida pelo éter anestésico, e em 1877, Claude Bernard descreveu a hiperglicemia durante o choque hemorrágico, de forma que nos dias atuais é bem conhecido que qualquer tipo de doença ou trauma agudo resulta em resistência à insulina, intolerância à glicose e hiperglicemia, uma constelação denominada: diabetes do trauma. Doença ou trauma aumentam a produção de glicose pelo fígado ao mesmo tempo da gliconeogênese, embora existam glicose e insulina em abundância na circulação. A captação da

glicose dependente da insulina é prejudicada no músculo esquelético e no coração. O sistema nervoso central e periférico, células sanguíneas, endoteliais, epiteliais, imunes e hepatócitos são compartimentos que captam a glicose independente da insulina. A glicose no citosol sofre glicólise, e seu metabólito piruvato é transformado em acetilcoenzima A, após a qual na presença de O_2 , a fosforilação oxidativa gera ATP (VAN DEN BERGHE, 2004; STRANDERS *et al.*, 2004; GUTTERIDGE, 1993). Em condições normais, 2-5% do O_2 é metabolizado em superóxido, o qual é subsequentemente detoxicado pela superóxido dismutase. Quanto mais glicose entra nas células, mais piruvato é usado pela fosforilação oxidativa, e mais superóxido poderá ser gerado. Estes dados demonstram como as citocinas pró-inflamatórias podem afetar a homeostase da glicose (CURELLO *et al.*, 1995). Van den Berghe *et al.* (2003) em um estudo controlado, randomizado, testou de forma prospectiva, a hipótese que hiperglicemia aumenta a mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente em unidade de terapia cirúrgica. 1548 pacientes receberam insulina em infusão contínua para manter a glicose sanguínea entre 80-110mg/dL ou tratamento convencional com aplicação de insulina somente quando a glicose sanguínea excedia 215 mg/dL. Houve uma redução da mortalidade no grupo da insulina contínua, e foi correlacionado como a normoglicemia e não com a quantidade de insulina administrada. Pacientes com glicose sanguínea entre 80-110 mg/dL têm melhor evolução clínica do que o grupo com hiperglicemia moderada (glicose sanguínea de 110-150mg/dL) e taxas acima de 150mg/dL foram correlacionadas com maior morbimortalidade.

O aumento ou a variação nas taxas de lactato (produto do metabolismo anaeróbico) detectado durante cirurgia cardíaca, apesar de inespecífico, pode ser considerado um marcador de hipoperfusão regional ou aumento da demanda metabólica (HARTHERILL *et al.*, 1997). Os órgãos que mais frequentemente produzem lactato em resposta à hipoperfusão ou devido à queda da extração de oxigênio, são cérebro, intestinos, fígado, rins e músculos esqueléticos (CHEIFETZ *et al.*, 1997). O lactato é um produto do metabolismo anaeróbico e uma hiperlactatemia pode ser resultado de hipoperfusão tecidual, menor liberação de oxigênio, redução na extração de oxigênio ou diminuição da depuração hepática do lactato (HARTHERILL *et al.*, 1997; CHEIFETZ *et al.*, 1997). A associação entre baixo fluxo sanguíneo e acúmulo dos níveis de lactato no perioperatório é bem estabelecida, bem como seu valor preditor de morbimortalidade. Sua elevação foi proposta como

marcador potencial de má evolução no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica (HARTHERILL *et al.*, 1997) embora seu valor como marcador de prognóstico, não defina um valor específico quanto a sobrevida (HARTHERILL *et al.*, 1997).

Hatherill *et al.*(1997) relataram que, o valor de lactato sérico maior 6 mmol/L à admissão, tem baixo valor preditivo de mortalidade em operação cardíaca pediátrica. Cheifetz *et al.* (1997) observaram que durante a internação, pacientes portadores de doenças cardíacas congênitas complexas submetidos à cirurgia, com taxas de lactato maior que 7 mmol/L no máximo até 9 mmol/L, tinham maior taxa de mortalidade. Outros autores confirmam os mesmos achados, embora utilizem valores séricos diferentes para o lactato (MUNOZ *et al.*, 2000; SHEMIE, 1996; SIEGEL *et al.*, 1995).

Hiperlactatemia e acidose láctica surgem também por uma disfunção da piruvato desidrogenase na sepse, por aumento da degradação protéica causada pela conversão de aminoácidos em piruvato ou por glicólise aeróbica acelerada durante o uso de catecolaminas (VARY *et al.*, 1986). Nessas circunstâncias não hipóxicas, a elevação do lactato se dá com uma relação lactato/piruvato normal, ou seja menor que 10, enquanto durante condições de metabolismo anaeróbico, o piruvato (produto final da glicólise) é convertido em lactato pela transferência de dois átomos de hidrogênio da coenzima ADP, tornando a relação lactato/piruvato maior que 10, indicando hipóxia tecidual (LEVY *et al.*, 2000; VARY *et al.*, 1986).

Anestesia geral acompanhada por estresse cirúrgico pode influenciar a resposta inflamatória, essencial para manter a homeostasia durante o pós-operatório (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004). O conhecimento dos mecanismos celular e molecular responsáveis pela resposta ao trauma cresceram muito na última década, no entanto estes ainda não foram aplicados com grande avanço no tratamento da SRIS. Monitorização adequada da volemia, da perfusão tecidual e o tratamento agressivo da infecção, são formas de minimizar a resposta ao trauma e minimizar as complicações dos pacientes cirúrgicos (GALLEY; DIMATTEO; WEBSTER, 2000; STEVENSON *et al.*, 1990).

Agentes anestésicos e técnicas anestésicas agem em vários aspectos da resposta inflamatória, quer por sua ação nas células imunes, quer por modular a resposta ao estresse (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004). Muitos estudos *in vivo* têm sugerido que os efeitos imunomodulatórios da anestesia são negligenciáveis em comparação ao do trauma cirúrgico. No entanto, nos pacientes com disfunção imune

pré-existente, com sepse e lesão de múltiplos órgãos, e nos pacientes de alto risco, idosos, cirurgias de grande porte, há de se considerar os vários aspectos das propriedades imunomodulatórias dos anestésicos e das técnicas anestésicas, como forma de diminuir a morbimortalidade (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004).

Os opióides sintéticos interferem nos componentes humoral e celular da resposta imune de forma peculiar, por envolver os receptores opióides, e por participar no sistema nervoso central e eixo adrenal –hipófise –hipotálamo (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004).

Recentes estudos estimam que os efeitos dos opióides sintéticos usados na anestesia geral são do ponto de vista imunomodulatório de curta duração. Fentanil aumenta a citotoxicidade de células NK e o número relativo de CD16/56+ e CD8 em voluntários saudáveis; fentanil aumenta o número das células NK, no entanto o número de linfócitos B e T permanecem invariáveis. Em dois estudos, sufentanil e alfentanil demonstraram efeitos inibitórios sobre a migração leucocitária, e atividade das células NK (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004; YEAGER *et al.*, 2002).

Os agentes inalatórios apresentam resultados controversos quanto aos efeitos inibitórios sobre a resposta imune. Sobre o cérebro, os anestésicos têm efeitos complexos que resultam em neuroproteção devido suas propriedades antioxidantes, por modificar a resposta celular aos radicais livres, e prevenir a elevação do glutamato extracelular durante o estresse oxidativo após a isquemia (SCHNEEMILCH; SCHILLING, 2004; FRÖHLICH *et al.*, 1997).

O lactato, produto do metabolismo anaeróbico, pode refletir a extensão da hipóxia tecidual em pacientes críticos (HARTHERILL *et al.*, 1997). A baixa perfusão tecidual, com conseqüente queda de oferta de nutrientes e oxigênio, induz a um comprometimento da respiração celular aeróbica, com diminuição da produção de ATP, principal fonte energética do organismo (CHEIFETZ *et al.*, 1997). Nas condições anaeróbicas, o piruvato é convertido a lactato, sob ação da enzima lactato desidrogenase, com a participação do co-fator NADH, levando a produção de apenas duas moléculas de ATP (SHEMIE; 1996). Portanto, em concentrações bem inferiores, aquelas obtidas pela mitocôndria, durante a fosforilação oxidativa, que produz 38 moles de ATP para cada molécula de glicose. Este processo é denominado de glicólise anaeróbica, que tem certa eficácia, pelo menos por algum período de tempo, pois permite também a manutenção de oxidação do NADH,

fundamental ao ciclo de produção de ATP. Todas as células do organismo não só são capazes de gerar lactato e liberá-lo na circulação, como também extraí-lo para uso metabólico, exceto as hemácias, as células da retina e medula supra-renal, essencialmente glicolíticas (SHEMIE; 1996). Os órgãos que mais produzem lactato em resposta à hipoperfusão ou diminuição da extração de oxigênio são o cérebro, intestino, fígado, rins e músculo esquelético (CHEIFETZ *et al.*, 1997). Outros trabalhos chamam a atenção para a dificuldade de interpretar o aumento de lactato, que pode surgir por aumento da taxa de depuração hepática, aumento do fluxo do piruvato na ausência de hipóxia tecidual nos pacientes críticos, disfunção da piruvato desidrogenase durante a sepse, aumento da degradação das proteínas causando conversão de aminoácidos em piruvato e glicólise aeróbica acelerada por catecolaminas (HARTHERILL *et al.*, 1997; VARY *et al.*, 1986).

Em operações cardíacas de doenças congênitas, o aumento de lactato durante a circulação extra-córporea pode ser um indicador de morbidade e mortalidade. Observou-se: 1) os valores mais altos de lactato durante a extra-córporea; 2) entre o período pós extra-córporea e a admissão na sala de terapia intensiva os níveis de lactato diminuíram; 3) pacientes que tiveram parada cardiocirculatória assim como os pacientes que faleceram exibiram altos níveis de lactato durante todo o tempo; 4) uma variação no lactato maior que 3mmol/L durante a circulação extra-córporea tem 82% de sensibilidade e 80% de especificidade para mortalidade (MUNOZ *et al.*, 2000; HARTHERILL *et al.*, 1997; CHEIFETZ *et al.*, 1997; SHEMIE; 1996).

Em isquemia prolongada, além do lactato, estão aumentadas as concentrações hepáticas e sanguíneas de piruvato, devido ao aumento da glicólise anaeróbica e uma menor oxidação deste. O piruvato é o substrato central do metabolismo dos carboidratos e lipídios, estando em parceria íntima com o lactato e a glicose. Na fase inicial da via glicolítica, cada 01 mol de glicose converte-se em 02 moles de piruvato, que produzem 02 moles de ATP. Todas essas reações ocorrem no citosol, não dependem da presença de oxigênio. Além disso, a relação $NAD^+/NADH$ durante a isquemia também se encontra baixa, contribuindo, assim, para o aumento marcante da síntese de lactato. O piruvato é também formado por desaminação da alanina no fígado e por meio da oxidação de glutamina no rim, participando como importante fonte de gliconeogênese. O piruvato sob a ação da piruvato desidrogenase, sofre descarboxilação a acetil-coenzima A, que é oxidada

(ciclo tricarboxílico) a dióxido de carbono e água, com formação de ATP. Dentro das mitocôndrias, esse é a sua principal via metabólica. Inicialmente, as vias do metabolismo do piruvato dependem de reações oxidativas mitocondriais, no entanto com queda da perfusão tecidual, ocorre disfunção e estes mecanismos são lesados (HATHERILL *et al.*, 2000; HARTHERILL *et al.*, 1997).

A relação lactato/piruvato é um outro marcador bioquímico plasmático para estimar o grau de hipóxia tecidual. Em pacientes sépticos, instáveis hemodinamicamente, necessitando de catecolaminas têm acidose láctica com aumento da relação lactato/piruvato. A duração da acidose láctica esta associada ao desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos e morte. Valores da relação lactato/piruvato ≥ 10 indica hipóxia tecidual, quando ≤ 10 acompanhado de aumento de lactato indica condições não hipóxicas (LEVY *et al.*, 2000).

O conhecimento dos mecanismos celulares e moleculares da lesão inflamatória tem crescido marcadamente durante os últimos dez anos, no entanto para que estes resultados gerem pontos positivos na prevenção e tratamento da SRIS, muitas pesquisas no campo da anestesiologia devem ser implementadas, para que no futuro próximo possamos estabelecer uma correlação entre técnica e drogas anestésicas que ofereçam uma maior proteção ao paciente. É importante, que saibamos que no trauma seja ele acidental, seja ele cirúrgico, necessitamos de um certo grau de atividade inflamatória no pós-operatório, não só como forma de eliminar os microorganismos, mas também porque a secreção das células inflamatórias é essencial para iniciar a recuperação da ferida operatória.

1.2. Eletroencefalograma, BIS e anestesia.

O BIS (índice bispectral) é um índice derivado empiricamente e que é dependente da medida da "coerência" entre os componentes do eletroencefalograma (EEG) quantitativo (RAMPIL, 1998).

- **Captura do sinal**

No processo de cálculo do BIS, o primeiro passo é a aquisição do sinal do EEG que é levado a cabo por meio da aplicação de quatro eletrodos colocados na superfície cutânea os quais permitem uma condução elétrica apropriada com baixa impedância.

- **Digitalização**

Após a aquisição e amplificação do sinal é realizada a digitalização do mesmo. O sinal analógico capturado é apresentado a intervalos regulares (freqüência expressa em Hz) de forma que as deflexões de cada onda estão definidas por uma sucessão de valores concretos positivos ou negativos dependentes do momento da coleta dos dados.

A freqüência dos dados coletados é essencial para a obtenção de um sinal digitalizado seguro já que, segundo o teorema de Shannon (RAMPIL,1998; SHANNON,1949), deve ser superior ao dobro da máxima freqüência do sinal analisado. As freqüências máximas do sinal do eletroencefalograma têm sido consideradas durante muito tempo, de 30 a 40Hz, portanto, uma freqüência de 70Hz seria mais real.

Se a freqüência de amostras é pequena, existe um risco de converter, de forma errônea, uma onda analógica rápida em uma onda digitalizada lenta (fenômeno de aliasing) (RAMPIL,1998).

- **Reconhecimento e filtragem de artefatos**

Após a digitalização, o sinal é submetido a um processo de reconhecimento de artefatos. Os artefatos produzidos por sinais que excederam o

limite dinâmico do amplificador, como o uso do bisturi elétrico, podem ser identificados no *epoch* (divisões temporais finitas do registro, em que se realiza a análise: 2 segundos de duração no caso do BIS) e, então, rejeitados, já que os dados originais não podem ser reconstituídos.

Outros artefatos podem ser eliminados do sinal contaminado e o sinal filtrado resultante ser utilizado para análise ulterior. Estes tipos de artefatos incluem os que apresentam frequências superiores as do eletroencefalograma (por exemplo: corrente elétrica alternada). Outros artefatos com frequência dentro do limite das ondas do EEG, como o ECG e os produzidos por bombas rotativas (CEC) são eliminados já que apresentam uma regularidade. Outros contaminantes detectáveis são as interferências produzidas pelos estimuladores de nervos periféricos assim como as emitidas por estimuladores de potenciais evocados. Nos pacientes acordados ou com sedação superficial, os movimentos oculares criam uma atividade ondulatória lenta que pode ser reconhecida (NIEDERMEYER, 1999).

No caso particular do BIS, o EEG digitalizado é filtrado para excluir artefatos de alta e baixa frequências e dividido em *epochs* de 2 segundos. Cada *epoch* é correlacionada com um modelo de eletrocardiograma (ECG) e caso sejam mostradas espículas de marca-passo ou sinais de ECG os mesmos serão eliminados e os dados perdidos serão estimados por interpolação. Os movimentos do globo ocular são detectados e as *epochs* contaminadas com este artefato são descartadas.

Posteriormente a linha de base é analisada e eliminadas as voltagens contaminantes devido as baixas frequências (por exemplo: ruídos de baixa frequência dos eletrodos).

- **Análise temporal e parâmetros derivados: taxa de supressão de surtos e índice QUAZI de supressão**

O sinal do EEG, após digitalização e filtragem de artefatos poderá ser tratado matematicamente. Entretanto, neste momento, as alterações na voltagem somente poderão ser avaliadas no domínio do tempo. Com estes parâmetros (voltagem e tempo), várias análises estatísticas podem ser realizadas, resultando em

variáveis importantes, tais como: 1) frequência de borda espectral 50%; 2) frequência de borda espectral 95% (cálculo estatístico estrito). Para a análise estatística destes dados no domínio do tempo, é necessário conhecer que o EEG é um sinal não determinístico, ou seja, não é possível prever exatamente seus valores futuros. Portanto, o EEG é um sinal estocástico e alguns pontos estatísticos não são previsíveis (MCEWEN; ANDERSON, 1975) (os valores futuros só podem ser previamente preditos em função de uma probabilidade de distribuição de amplitudes observadas no sinal). Tem-se utilizado vários parâmetros derivados da análise estatística temporal descritiva, como: 1) potência elétrica do EEG (BICKFORD, 1950); 2) potência total (AROM; COHEN; STROBL, 1989); 3) análise descrita por Hjorth (1970), envolvendo atividade, mobilidade e complexidade e frequência de cruzamento (da linha isoeletrica de voltagem zero); 4) análise aperiódica de Demetrescu (GREGORY; PETTUS, 1986), derivada do parâmetro anterior.

No cálculo do BIS não se utiliza qualquer parâmetro derivado da análise estatística temporal estrita, sendo, portanto, sua geração baseada, também, em duas medidas “*ad hoc*” das ondas do EEG: taxa de supressão de surtos e o índice de supressão QUAZI.

- **Taxa de supressão de surtos**

A supressão de surtos é definida como intervalos maiores que 0,5 segundos em que a voltagem do EEG encontra-se abaixo de $\pm 0,5\mu\text{V}$ (figura 1). A taxa de supressão de surtos (RAMPIL; LASTER, 1992; RAMPIL *et al.*, 1986) é a fração da *epoch* (período de tempo de análise de 2 segundos) em que o EEG é isoeletrico (não excede $\pm 0,5\mu\text{V}$). Devido à natureza especialmente variável (não estacionária) da supressão de surtos, esta deve ser calculada em média durante um intervalo de, pelo menos, 30 *epochs* (60 segundos).

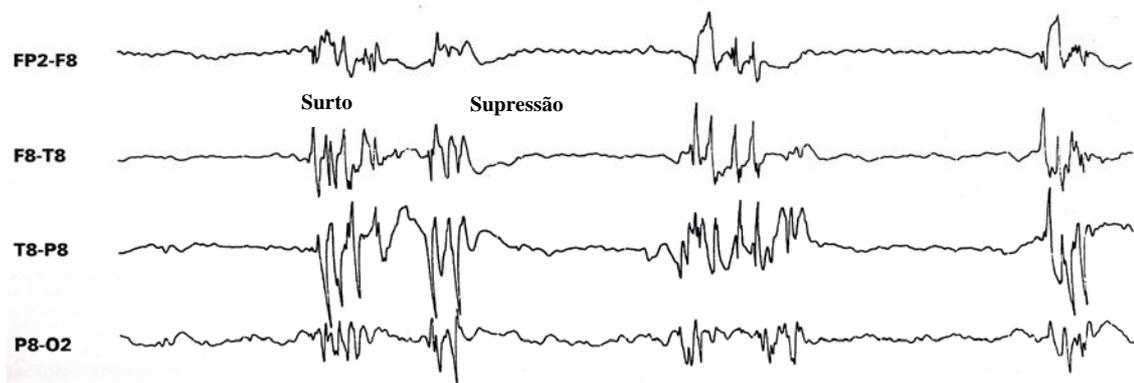


Figura 1 – Episódios de surto-supressão.

- **Índice de supressão QUAZI**

O índice de supressão QUAZI foi projetado para descobrir a presença de supressão de surtos na presença de voltagem errante da linha base. QUAZI incorpora informação de ondas lentas ($<1,0$ Hz), derivadas do domínio de frequência, para detectar a atividade de surtos superimpostos sobre estas ondas lentas, que iriam de certa forma contaminar o algoritmo original do BSR, excedendo os critérios de voltagem estabelecidos para definir o silêncio elétrico. Com este índice, podemos detectar certos períodos de supressão os quais não poderiam ser descobertos com os critérios estritos do silêncio elétrico ($\pm 5\mu\text{V}$) imposto pela definição da taxa de surto supressão.

- **Janela, análise frequencial e parâmetros derivados: potência relativa β**

Antes de realizar a análise frequencial e para evitar erros na interpretação posterior das ondas, devido a rupturas artificiais no traçado contínuo nas *epochs*, cada *epoch* é analisada de acordo com a janela de *Blackman*, a qual reduz as distorções relacionadas à contaminação por artefatos frequenciais criados pelas transições abruptas nos extremos de cada *epoch*.

Após digitalização do sinal e aplicado a função de janela de Blackman (DINIZ; SILVA; NETTO,2002) o mesmo pode ser tratado matematicamente através da análise de Fourier. Esta análise gera um espectro de freqüências que corresponde a um simples histograma de amplitudes no domínio da freqüência.

A melhor comparação para entender a análise de Fourier é comparar o eletroencefalograma a uma luz branca que atravessa um prisma de cristal, criando um arco íris (o espectro). Cada cor da luz representa uma freqüência e a luminosidade das cores a amplitude em cada freqüência.

No monitores clínicos, o eletroencefalograma é decomposto em seu espectro frequencial através da transformada rápida de Fourier (FFT) de Cooley e Tukey (COOLEY; TUKEY,1965). Este algoritmo permite um cálculo eficiente dos dados digitalizados e apresenta-se graficamente como um histograma de potência no domínio da freqüência, sendo descartado o espectro de fase. A análise quantitativa do sinal obtido por meio da FFT permite identificar alguns padrões genéricos que são denominadas bandas e cada uma delas é definida por uma faixa de freqüências: $\delta = 0,5-3,5$ Hz, $\theta = 3,5-7,0$ Hz, $\alpha = 7,0-13,0$ Hz, $\beta = 13,0-30,0$ Hz e $\beta_2 = 30,0-50,0$ Hz. Do espectro de potência vários parâmetros podem ser derivados: amplitude ou potência total, amplitude ou potência relativa de bandas, freqüência da potência de pico, freqüência de borda espectral 50%, freqüência de borda espectral 95% e quociente delta aumentado. Existem outros parâmetros que combinam a análise temporal com a frequencial, como a freqüência espectral limite compensada com surtos de supressão (RAMPIL,1998).

- **Potência β relativa**

O parâmetro de análise frequencial que utiliza o BIS é a taxa relativa beta, a qual é definida como $\log(P_{30-47\text{Hz}}/P_{11-20\text{Hz}})$, ou seja, o logaritmo do quociente entre as somas de energias espectrais (amplitude de onda expressa na forma de voltagem ao quadrado) das bandas de freqüências. Assim, temos uma banda de baixa freqüência (11-20Hz), que está incluída dentro de dois espectros clássicos: α e β e outra de alta freqüência, incluída dentro do espectro β_2 .

- **Análise bispectral e parâmetros derivados: SynchFastSlow**

A análise bispectral incorpora informação sobre a fase (Figura 2), relativa ao início da *epoch* considerada, das diferentes freqüências obtidas. O bispectro mede a correlação de fase das ondas obtidas pela análise de Fourier entre as diferentes freqüências. Em um modelo simplista, quanto maior for o grau de acoplamento de fase, menor será o número de neurônios “marca-passo”. A análise bispectral permite suprimir as fontes gaussianas de ruído, aumentando a relação sinal/ruído, podendo identificar situações não lineares importantes no processo de geração do sinal. O bispectro é calculado multiplicando três valores espectrais complexos (cada valor espectral complexo inclui informação da freqüência, amplitude e fase), o valor espectral das freqüências primárias f_1 e f_2 pelo valor espectral da freqüência de modulação (f_1+f_2). Este produto é o ponto mais importante da análise bispectral: se em cada freqüência do tripé (f_1 , f_2 e f_1+f_2) a amplitude espectral é grande (existe alguma onda sinusoidal para esta freqüência) e se os ângulos de fase para cada uma das três freqüências consideradas estão alinhadas, o produto final será grande (figura 3A). Ao contrário, se um dos componentes sinusoidais é pequeno ou está ausente ou se os ângulos de fase não estão alinhados, o produto será pequeno (figura 3B) (RAMPIL,1998).O único conjunto de combinações de freqüências para o cálculo do bispectro é um espaço em cunha (triangular e sombreado na Figura 4A) de freqüência frente à freqüência. As possíveis combinações fora desta cunha triangular não são necessárias ao cálculo devido à simetria ($B(f_1,f_2)=B(f_2,f_1)$). Além disso, uma gama de possíveis freqüências de modulação (f_1+f_2) está limitada a freqüências menores ou iguais à metade da freqüência de amostragem.

O bispectro é expressado em microvolts ao cubo (μV^3) já que se trata do produto de três ondas sinusoidais, cada uma com uma amplitude em microvolts. Um valor derivado do bispectro é a bicoerência, a qual varia numericamente de 0 a 1 proporcionalmente ao grau de acoplamento de fase na freqüência do tripé considerado.

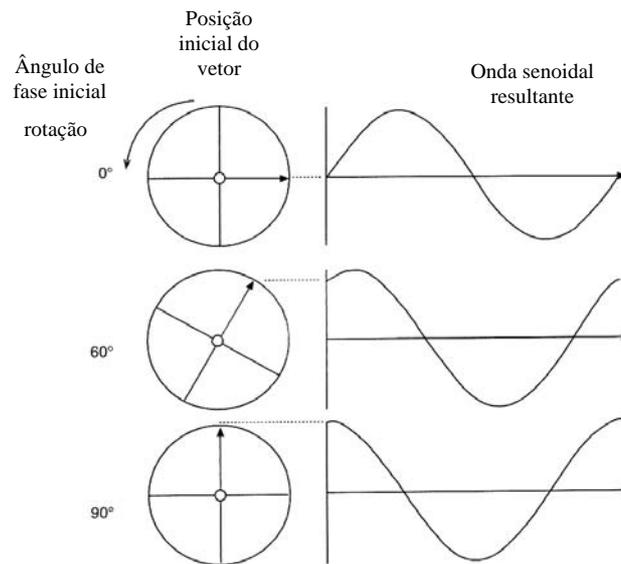


Figura 2 – Variações no ângulo de fase
Fonte: Rampil, 1998.

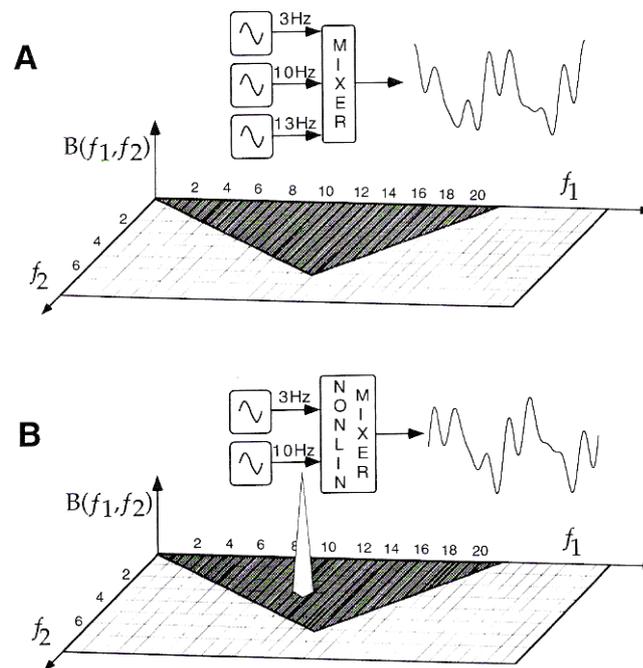


Figura 3 – Amplitudes espectrais resultantes
Fonte: Rampil, 1998

- SynchFastSlow

O BIS utiliza como parâmetro derivado da análise bispectral a sincronização rápido/lenta, que é o logaritmo do quociente entre a soma de todos os picos de bispectro na banda de 0,5 a 47Hz e a soma do bispectro na banda de 40 a 47Hz.

- **Análise ponderada de subparâmetros**

O número BIS é obtido da análise ponderada dos quatro subparâmetros que se tem analisado: taxa de supressão de surtos, supressão QUAZI, potência relativa beta e sincronização rápido/lenta, onde se aplica um modelo estatístico multivariado utilizando uma função não linear (ROSOW; MANBERG,1998; SIGL;CHAMOUN,1994).

A particular utilização de vários subparâmetros na geração do BIS foi derivada empiricamente de uma base de dados, acumulados prospectivamente, de EEG e escalas de sedação em que se utilizou uma grande variedade de protocolos anestésicos.

Cada um deste subparâmetros apresenta maior ou menor influência na geração do BIS (figura 4), a depender das variações na atividade elétrica captada pelo eletrodo explorador. Assim, temos:

- 1) sincronização rápido/lenta- correlaciona-se melhor com as respostas durante uma sedação moderada ou anestesia superficial. Este parâmetro também se correlaciona bem com os estados de ativação do EEG (fase de excitação) e durante os níveis cirúrgicos de hipnose;
- 2) potência beta relativa- este parâmetro é mais importante para o algoritmo de cálculo do BIS durante a sedação superficial;
- 3) supressão de surtos e supressão QUAZI- detectam anestesia profunda.

EEG

- Validação do Sinal

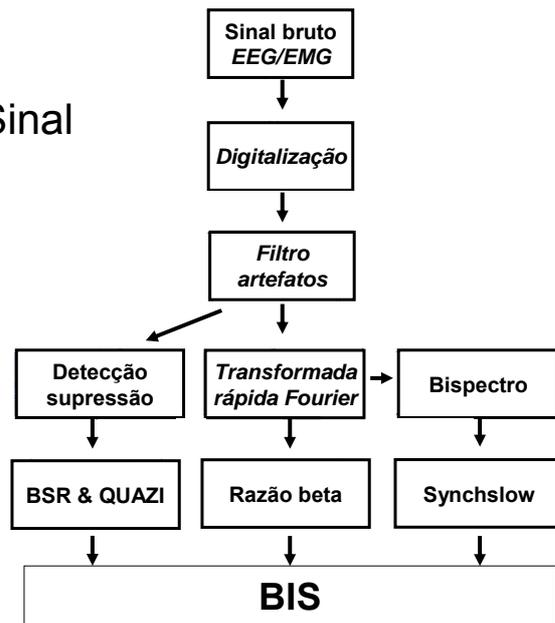


Figura 4 – BIS e seus subparâmetros geradores.

A partir das últimas versões do BIS desenvolveu-se uma escala a qual correlaciona o índice bispectral com o grau de sedação/hipnose (Quadro 1).

100	Desperto e com capacidade de resposta
70-100	Sedação leve a moderada
60-70	Anestesia superficial
60	Baixa probabilidade de memória
45-60	Anestesia adequada
0-45	Anestesia profunda
0	EEG isoeletrico

Quadro 1 – BIS e subparâmetros clínicos.

- **Outras variáveis processadas:**

1) eletromiografia – a avaliação da atividade eletromiográfica é feita em uma faixa de frequência de 70 a 110Hz. Esta atividade eletromiográfica é matematicamente transformada em potência eletromiográfica através da utilização da raiz média quadrática (RMS), de acordo com a equação abaixo:

$$\text{RMS} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2} = \sqrt{\frac{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_N^2}{N}}$$

A variável potência eletromiográfica é calculada como a soma de todas as potências RMS, no intervalo citado (70-110Hz), normalizado para 0,01 μ V_{RMS} e expressado em decibel (dB). Por exemplo:

$$\text{Potência RMS(70-110Hz)} = 1 \mu\text{V}; \text{EMG} = 20 * \log(1/0.01) = 40 \text{ dB}$$

O intervalo de visualização, mostrado em um gráfico de barra, está entre 30 e 55 dB. É um parâmetro importante, pois mensura a atividade elétrica no núcleo do nervo facial (região bulbo-pontina).

2) matriz spectral de densidade (DAS)- corresponde à densidade de potência no domínio da frequência, esta variando de 0 a 30Hz. O número que representa o limite da borda espectral apresenta a frequência abaixo da qual 95% da potência total do EEG se encontra (Figura 5). A análise das mudanças nas densidades espectrais mostra variações na adequação anestésica mesmo que o BIS não varie. Percentuais elevados de densidade espectral próximos à borda (SEF 95%), indicam mudanças iminentes na adequação anestésica.

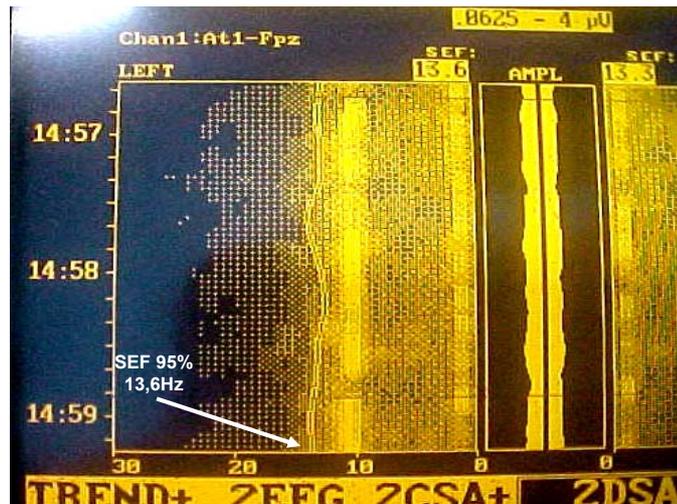


Figura 5 –SEF 95% e densidades espectrais.

Suavização de tendências: BIS- as versões atuais apresentam 03 possibilidades de suavização de tendências, as quais são obtidas através das médias móveis simples (MORETTIN;TOLOI,2004). Esta técnica consiste em calcular a média aritmética das r observações mais recentes, isto é:

$$M_t = \frac{Z_t + Z_{t-1} + \dots + Z_{t-r+1}}{r}$$

$$M_t = M_{t-1} + \frac{Z_t - Z_{t-r}}{r}$$

Assim, M_t é uma estimativa que não leva em conta as observações mais antigas, o que é razoável devido ao fato do parâmetro variar suavemente com o tempo. O nome média móvel é utilizado porque, a cada período, a observação é substituída pela mais recente, calculando-se uma média nova.

- Possibilidades de suavização:

- 1) 10 segundos- proporciona uma acrescida resposta a alterações de estado, tais como indução e despertar;
- 2) 15 segundos- intermediário;
- 3) 30 segundos- proporciona uma tendência mais suave, com menor variabilidade e sensibilidade a artefatos.

Tanto o BIS como os outros parâmetros podem ser avaliados diretamente(Figura 6)

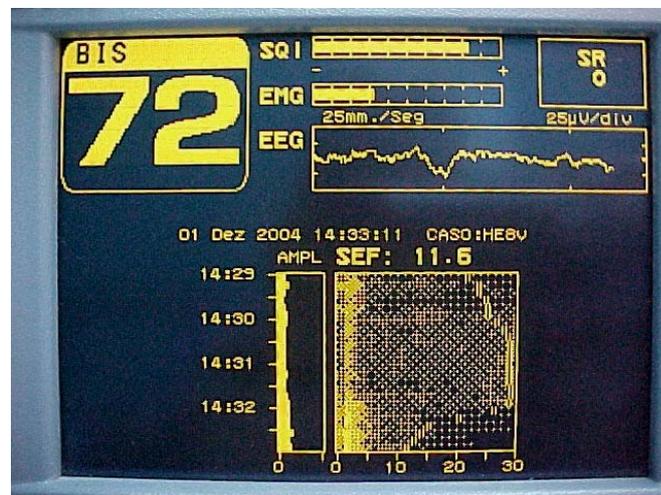


Figura 6 - Visão global dos parâmetros derivados do EEG.

É possível que a escolha de determinadas técnicas anestésico-cirúrgicas possam interferir nas respostas inflamatórias, endócrino-metabólicas e oxidativas por mecanismos centralmente mediados. Assim, faz-se necessário estudos envolvendo os vários aspectos das respostas ao trauma operatório e melhor controle da adequação anestésica com monitorização eletroencefalográfica, pela possibilidade destas condutas interferirem na modulação da resposta imune estresse-induzida.

2 OBJETIVO

1. Avaliar o efeito do pneumopritônio (lesão de isquemia/reperfusão) sobre o metabolismo anaeróbico, o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica.
2. Avaliar a influência da adequação anestésica, controlada pelo eletroencefalograma sobre as concentrações *in vivo* dos marcadores metabólicos (lactato, piruvato e glicose), do estresse oxidativo e peroxidação lipídica (glutathiona e TBARS).

3 MÉTODO

Trata-se de um estudo prospectivo e randomizado, realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica do hospital César Cals(Fortaleza-Ceará), sob o protocolo nº 002/2005, no dia 03 de março de 2005, assim como o consentimento informado.

3.1 Casuística

Foram avaliadas 20 pacientes, sexo feminino, submetidas a operações pelo acesso videolaparoscópico para ooforectomia ou miomectomia, ASA I (American Society of Anesthesiologists), idade entre 20 e 50 anos e índice de massa corpórea entre 22 e 26. As pacientes foram alocadas em dois grupos de 10, de forma randomizada, por sorteio realizado antes da indução anestésica.

Grupo I – Anestesia mantida com BIS entre 45 e 60.

Grupo II – Anestesia mantida com BIS entre 30 e 45.

3.2 Critérios de exclusão

Pacientes com doenças malignas, grávidas, desordens psicológicas e neurológicas, uso recente de vitamina C, alfa tocoferol e outros antioxidantes, alcoolismo ou uso recente de medicamentos que possam interferir no eletroencefalograma e naqueles em que houve necessidade de drogas vasopressoras para estabilização das variáveis hemodinâmicas(ISHIYAMA *et al.*, 2003).

3.3 Equipamentos utilizados:

1) eletroencefalograma processado- Aspect – A-1000®

(Índice bispectral, análise espectral, Taxa de supressão e potência eletromiográfica);

A montagem utilizada é a bipolar unilateral com eletrodo explorador na posição FT9 ou FT10 (região fronto-temporal) e o eletrodo de referência na posição FPz (fronto-polar) (JOHANSEN, 2006)-(Figura 7). Isto determina que o traçado do EEG obtido seja monocanal (esquerdo ou direito, segundo a posição do eletrodo fronto-temporal).

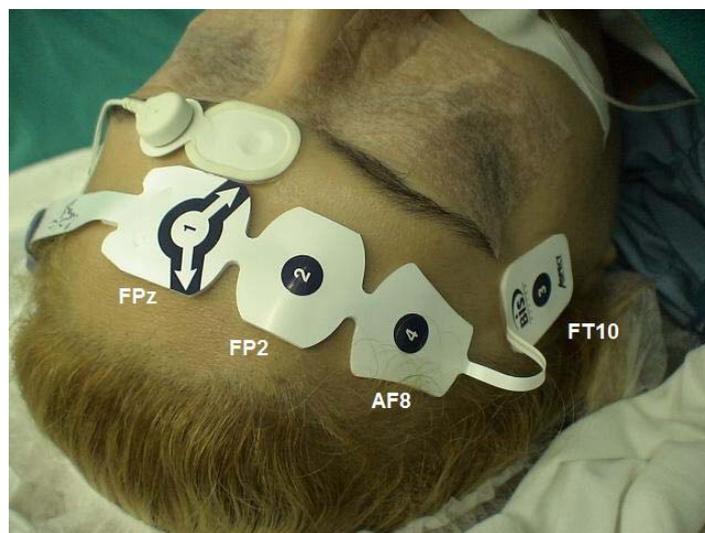


Figura 7 – Montagem dos eletrodos do BIS.

2) analisador de gases anestésicos;

3) eletrocardiograma em dois canais-DII e V5;

4) oximetria de pulso;

5) capnografia e capnometria;

6) pressão arterial não invasiva automática;

7) aquecedor de ar térmico forçado convectivo;

8) material específico para coleta de marcadores plasmáticos;

9) termômetro com sensor naso-faríngeo.

3.4 Avaliação pré-operatória

Todas foram previamente submetidas a avaliações clínica e laboratorial pré-operatória.

3.5 Técnica anestésica

Nenhum dos pacientes recebeu medicação pré-anestésica. Todos os pacientes foram submetidos aos efeitos da mesma técnica anestésico-cirúrgica, mantendo o pneumoperitônio com pressão de 12mmHg e fluxo de 3L/min. Após punção venosa no membro superior direito, foi instalado, em todos os pacientes, solução fisiológica NaCl 0,9% (2ml.kg^{-1} para reposição do jejum e 6ml.kg^{-1} para reposição das perdas no intra-operatório). No Grupo I, a indução anestésica foi iniciada pela infusão contínua de cloridrato de remifentanil na dose de $0,5\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e, após 6 minutos, propofol intra venoso para manter um BIS entre 45 e 60. No grupo II, a indução anestésica foi iniciada pela infusão contínua de cloridrato de remifentanil na dose de $0,5\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e, após 6 minutos, infusão do propofol intra venoso para manter um BIS entre 30 e 45. Em ambos os grupos, realizou-se pré-oxigenação com oxigênio 100% sob máscara desde o início da infusão do remifentanil até imediatamente antes da intubação traqueal. Não foi utilizado bloqueador neuromuscular pela possibilidade de interferência nos valores processados do eletroencefalograma (NUNES *et al.*, 2007). A manutenção da inconsciência foi realizada com sevoflurano, sendo sua concentração expirada ajustada para manter os valores do BIS nos grupos I e II. Ao final do procedimento, foi mantida a mesma frequência respiratória, interrompidas as administrações de sevoflurano e remifentanil, aumentado o fluxo de O_2 para 7 litros por minuto, utilizando-se ventilador com compensação de perda de complacência.

3.6 Coleta sanguínea venosa para dosagem dos marcadores plasmáticos

Amostras foram coletadas através de cateter venoso(veia cefálica), utilizando-se seringas descartáveis de 10 mL, pelo método de duas seringas.

3.6.1 Dosagem da concentração das substâncias reagentes do ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A avaliação da peroxidação lipídica foi realizada através da reação com ácido tiobarbitúrico.

O teste com o ácido tiobarbitúrico (TBA) foi introduzido por Kohn e Liversedge em 1944 e ainda é um dos métodos mais utilizados para medida da peroxidação lipídica. A técnica tem por objetivo quantificar o dialdeído malônico (MDA) formado na peroxidação lipídica. Esse composto, quando extraído da solução por um solvente orgânico (n-butanol), tem sua concentração determinada e expressa como substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Com esse fim, 5 mL de sangue foram colhidos e submetidos a processo de centrifugação, sendo o plasma imediatamente congelado em nitrogênio líquido a -70°C .

Posteriormente, a amostra foi levada à temperatura ambiente, retiraram-se 100 μL de plasma e adicionou-se 4 mL de KCl gelado a 1,15%, de forma que a amostra ficasse homogênea, resultando em uma solução ácida concentrada. Retirou-se uma alíquota de 0,5 mL da amostra e acrescentou-se 1ml da solução aquosa de TBA a 0,6% e 3mL da solução de ácido fosfórico (H_3PO_4) a 1%. A mistura foi colocada em banho fervente pois o MDA é capaz de reagir, sob aquecimento em meio ácido, com o ácido tiobarbitúrico (TBA) originando composto de cor rosa.

Adicionou-se então, 4 mL de n-butanol. Após isso, a mistura foi agitada por 2 minutos e então centrifugada por 10 min a 3000 rpm.

A absorbância da fase sobrenadante foi medida em espectrofotômetro Beckman (520 nm a 535 nm), mensurando-se a concentração plasmática das Substâncias Reagentes do Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) em unidade de nmol MDA/mL plasma.

3.6.2 Dosagem da concentração de Glutathiona

A determinação da concentração de glutathiona baseia-se na reação do 2-ácido nitrobenzóico com o tiol livre, originando um dissulfeto misto mais ácido 2-nitro-5-tiobenzóico. A medida do produto de formação da reação é feita em espectrofotômetro de Beckman, por leitura da absorbância a 412 nm.

Utiliza-se como reagentes:

- 1) ácido etilenodiaminotetracético (EDTA);
- 2) ácido tricloracético a 50% (ATC,50%);
- 3) tampão TRIS 0,4 M, pH 8,9;
- 4) 2-ácido nitrobenzóico (DTNB) 0,5 M;
- 5) metanol;
- 6) glutathiona (GSH, 1mg/mL).

Após a amostra ser submetida a processo de centrifugação, o plasma imediatamente congelado em nitrogênio líquido a -70°C . Posteriormente, com o plasma tendo sido levado à temperatura ambiente, retiraram-se 100 μL e realizou-se a homogeneização em 5 mL de EDTA 0,02M. Retiraram-se 4 mL do homogenato e mistura-se com 3,2 mL de água destilada e 0,8ml de ácido tricloracético a 50%. O tubo é agitado e centrifugado a 3000 rpm por 15 minutos. Retiraram-se 2 ml do sobrenadante e acrescenta-se 4mL de TRIS 0,4 M (pH 8,9) e 0,1 mL de DTNB 0,01M. Agita-se a mistura para homogeneização e em seguida lêem-se as absorbências no espectrofotômetro à 412 nm. A concentração final de glutathiona, em $\mu\text{mol/mL}$, é obtida comparando-se o valor da absorbância com uma tabela padrão.

3.6.3 Dosagem da concentração de lactato

Para dosagem da concentração de lactato, utilizou-se uma solução tampão, contendo:

- 1) 40 mL de TRIS 0,2 M;
- 2) 5 mL de hidróxido de hidrazina 100%;
- 3) 25 mL de EDTA.

Completa-se a mistura com água destilada, para atingir um volume de 100 ml e ajusta-se o pH da solução para 9,5, com ácido clorídrico 5 M. Em cada 10 mL da solução tampão foi adicionado 1mL de NAD⁺ a 1%.

Sabendo-se que determinação de substratos metabólicos é baseado no princípio de uma reação enzimática específica em que a participação do substrato é completada com a redução de NAD⁺/NADP⁺ ou oxidação de NADH/NADPH. Os nucleotídeos purina (NAD⁺, NADP⁺) absorvem luz a 260 nm, e, no estado reduzido (NADH, NADPH), têm uma absorção adicional de no máximo 340nm. Portanto, através de medida de densidade óptica a 340 nm, a conversão enzimática do substrato pode ser acompanhada, diretamente, em uma cubeta no espectrofotômetro. Independentemente se NAD⁺ aceita H⁺ ou se NADH doa H⁺, a densidade óptica aumenta ou diminui em 6,22 unidades com a produção ou consumo de 01 μmol de NADH/NADPH.

Sabendo-se que em uma reação enzimática específica, um μmol de substrato reage com um μmol de NAD⁺/NADP⁺ (ou NADH/NADPH), a mudança na densidade óptica refletirá, rigorosamente, a quantidade de substrato consumida pela reação.

Sendo as condições do ensaio ótimas, a conversão do substrato é praticamente completa e a diferença da densidade óptica pode ser usada para calcular a concentração do substrato no sangue, multiplicando-se por um fator de diluição apropriado.

3.6.4 Dosagem da concentração de piruvato.

Após coleta de sangue heparinizado ter sido realizada da linha arterial, 2 mL de sangue foram colocados em um tubo de ensaio, com capacidade para 10 mL, contendo 5 mL de ácido perclórico a 5% e imerso em gelo no interior de um recipiente de isopor. A imersão neste ácido provoca inativação e precipitação rápida das proteínas para que possam ser removidas por centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos. Após a centrifugação desprezou-se o precipitado e colocou-se o sobrenadante (extrato ácido) em tubos de ensaio de vidro de 10 mL, previamente

pesados. Os tubos foram novamente pesados. Obteve-se desta maneira um volume ácido. A seguir, duas gotas de um indicador de pH universal foram adicionadas ao volume ácido juntamente com uma solução de hidróxido de potássio a 20% até que o pH ficasse entre 7,0 e 8,0. Os tubos foram então repesados e centrifugados a 2000 rpm durante 10 minutos. Novamente se transferiu para outro tubo de ensaio o sobrenadante, agora extrato neutro, que foi utilizado para análise dos metabólitos por método espectrofotométrico.

3.7 Parâmetros de avaliação

Após a intubação traqueal, a frequência respiratória foi ajustada para manter $P_{ET}CO_2$ entre 35mmHg e 40mmHg, FiO_2 de 50%, com volume corrente de $8ml.kg^{-1}$. A ventilação foi realizada em sistema circular com reabsorvedor de CO_2 , com fluxo de $1L.min^{-1}$ de O_2 e sevoflurano vaporizado em equipamento específico.

Para fins de estudos clínicos e avaliação estatística, foram analisados 06 momentos:

- 1) M1 - admissão no centro cirúrgico;
- 2) M2 - imediatamente antes da intubação traqueal;
- 3) M3 - imediatamente após a intubação traqueal;
- 4) M4 - imediatamente antes da instalação do pneumoperitônio;
- 5) M5 - imediatamente após o término do pneumoperitônio;
- 6) M6 - uma hora após o término da operação.

Em cada momento citado, foram anotadas as seguintes variáveis: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, saturação periférica da hemoglobina, concentração expirada de gás carbônico, concentração expirada de sevoflurano(CE_{sevo}) e temperatura naso-faríngea. Os marcadores plasmáticos do estresse oxidativo (TBARS e glutathione), assim como os do metabolismo anaeróbico

(lactato, piruvato e glicose), foram determinados nas amostras de sangue venoso nos seguintes momentos: M1, M2, M3, M4, M5, M6. O tempo de despertar foi considerado como: desde a interrupção dos agentes anestésicos até BIS maior ou igual a 90 e a duração da operação considerada como desde a incisão da pele até o final do curativo. As variáveis hemodinâmicas considerados limites inferiores no protocolo foram: PAS=80mmHg, PAD=50mmHg. Os limites superiores para PAS e PAD foram considerados como clinicamente significantes se ultrapassassem 20% do basal (M1). Frequência cardíaca com variações maiores que $\pm 25\%$ foram consideradas de significância clínica. Em todos os pacientes, a temperatura nasofaríngea foi mantida entre 36 e 37°C com auxílio de lençol térmico de ar quente forçado convectivo. Para a posição de Trendelenburg foi considerado limite máximo o valor de 15°. Os dados eletroencefalográficos foram mensurados através de aparelho específico (eletroencefalograma processado), com sensor recomendado pelo fabricante, nos seguintes pontos: FT9 (captação do sinal-região temporal anterior), e FP1 (eliminação da eletricidade estática) e FPz (referencial), acoplados a um conversor análogo-digital, sendo computados os dados após teste de impedância realizado pelo próprio aparelho e posterior liberação, desde que a impedância registrada em cada um dos canais fosse menor que 7 kOhms.

Foram avaliados também o tempo de alta hospitalar, intervalo entre a extubação oro-traqueal até Romberg satisfatório, sendo este teste aplicado solicitando ao paciente para permanecer em pé, imóvel, com os pés bem juntos e com os olhos fechados. O teste é considerado satisfatório quando o paciente consegue manter esta postura durante um minuto (MINITI; BENTO; BUTUGAN, 2001).

Este teste foi realizado a cada 15 minutos e iniciado 10 minutos após a paciente encontrar-se em condições de se manter em posição sentada sem ajuda.

3.8 Critérios de avaliação

Os dados obtidos, sejam variáveis hemodinâmicas, autonômicas, parâmetros farmacodinâmicos, metabólicos ou oxidativos, foram comparados tanto

entre os momentos no mesmo grupo como entre os grupos nos momentos equivalentes.

3.9 Análise estatística

Utilizou-se análise de variância segundo modelo com medidas repetidas com dois fatores de classificação (grupo e momento), sendo aplicado o teste de *Tukey* para comparação das medidas do momento dentro do grupo e para grupo dentro do momento, considerando-se como estatisticamente significante $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

Os dois grupos foram considerados homogêneos em relação à idade, massa, estado físico, altura (Tabela 1) e duração do pneumoperitônio (Tabela 2). A duração da anestesia no grupo I foi de $117,00 \pm 7,10$ minutos e no grupo II de $113,00 \pm 5,56$ minutos ($p > 0,05$). A duração da operação no grupo I foi $81,80 \pm 4,81$ minutos e no grupo II de $74,50 \pm 7,20$ minutos ($p < 0,05$). O tempo de despertar no grupo I foi $9,70 \pm 1,34$ minutos e no grupo II de $13,20 \pm 0,92$ minutos ($p < 0,05$) – (Tabela 3). Todos os pacientes apresentaram condições de extubação traqueal imediatamente após o despertar. Em relação ao tempo de alta hospitalar, no grupo I foi de $382,50 \pm 16,20$ minutos e no grupo II de $450,00 \pm 15,81$ minutos ($p < 0,05$), não sendo estes valores clinicamente relevantes (Tabela 3).

TABELA 1 – Variáveis: idade, massa e altura (Média \pm DP).

Grupos	Idade (anos)	Massa (kg)	Altura (cm)
I	$31,50 \pm 3,34$	$60,1 \pm 4,17$	$161,9 \pm 4,62$
II	$29,00 \pm 3,65$	$63,1 \pm 2,68$	$164,8 \pm 3,90$

TABELA 2 – Duração do pneumoperitônio, por grupo (Media \pm DP).

Pneumoperitônio	Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	\pm DP
Duração(min)	I	10	57	65	60,80	2,90
	II	10	55	65	61,30	3,62

TABELA 3 – Duração da anestesia, duração da operação, tempo de despertar e tempo de alta hospitalar por grupo. (Média \pm DP)

Grupos	Duração da anestesia (min)	Duração da operação (min)	Tempo de despertar (min)	Tempo de Alta hospitalar (min)
I	$117,00 \pm 7,10$	$81,80 \pm 4,81$	$9,70 \pm 1,34$	$382,50 \pm 16,20$
II	$113,00 \pm 5,56$	$74,50 \pm 7,20^*$	$13,20 \pm 0,92^*$	$450,00 \pm 15,81^*$

* $p < 0,05$

Os valores de PAS, PAD e FC estão anotados na tabela 3 e não ultrapassaram os limites estabelecidos no protocolo (Tabela 4).

TABELA 4 – Frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) por grupo (Média ± DP).

Tempos	Grupos	Frequência cardíaca	Pressão sistólica	Pressão diastólica
		Média ± DP bat.min ⁻¹	Média ± DP mmHg	Média ± DP mmHg
M1	I	75,00±7,13	113,70±9,24	74,70±4,32
	II	73,80±7,07	121,90±5,07	76,20±3,79
M2	I	65,70±4,47	94,30±5,21	61,00±4,27
	II	63,00±3,97	98,80±8,48	67,00±3,46
M3	I	67,10±2,77	96,00±9,35	65,00±2,98
	II	65,40±2,46	97,60±8,97	69,80±4,21
M4	I	67,30±5,21	95,20±7,76	61,00±3,09
	II	62,30±3,47	102,30±9,64	62,60±3,81
M5	I	70,10±4,51	104,00±9,64	71,60±3,84
	II	62,40±3,92	106,20±10,08	71,70±2,98
M6	I	79,90±3,84	116,90±7,40	79,60±3,95
	II	82,80±7,33	121,40±8,17	80,50±3,27

Em relação ao índice BIS, observa-se que os valores nos momentos M1 e M6 são significativamente diferentes em relação a M2, M3, M4 e M5, tanto no grupo I como no Grupo II ($p < 0,05$), (Tabela 5). Em relação à avaliação inter-grupo, verifica-se que existe diferença significativa entre as medidas, analisando-se o efeito interativo momento-grupos para níveis de significância menor que 5%, nos seguintes momentos: M2, M3, M4, e M5 (Figura 8).

TABELA 5 – Eletroencefalograma: BIS (Média ± DP).

GRUPO	Momento	N	Média	±DP
I	M1	10	94,50	2,55*
	M2	10	51,30	2,45
	M3	10	54,90	1,79
	M4	10	54,60	2,50
	M5	10	54,30	2,00
	M6	10	93,90	3,57*
II	M1	10	93,80	3,01*
	M2	10	35,40	3,27
	M3	10	37,20	3,12
	M4	10	36,30	3,30
	M5	10	38,30	2,91
	M6	10	95,40	2,80*

* $p < 0,05$. Avaliação intragrupo.

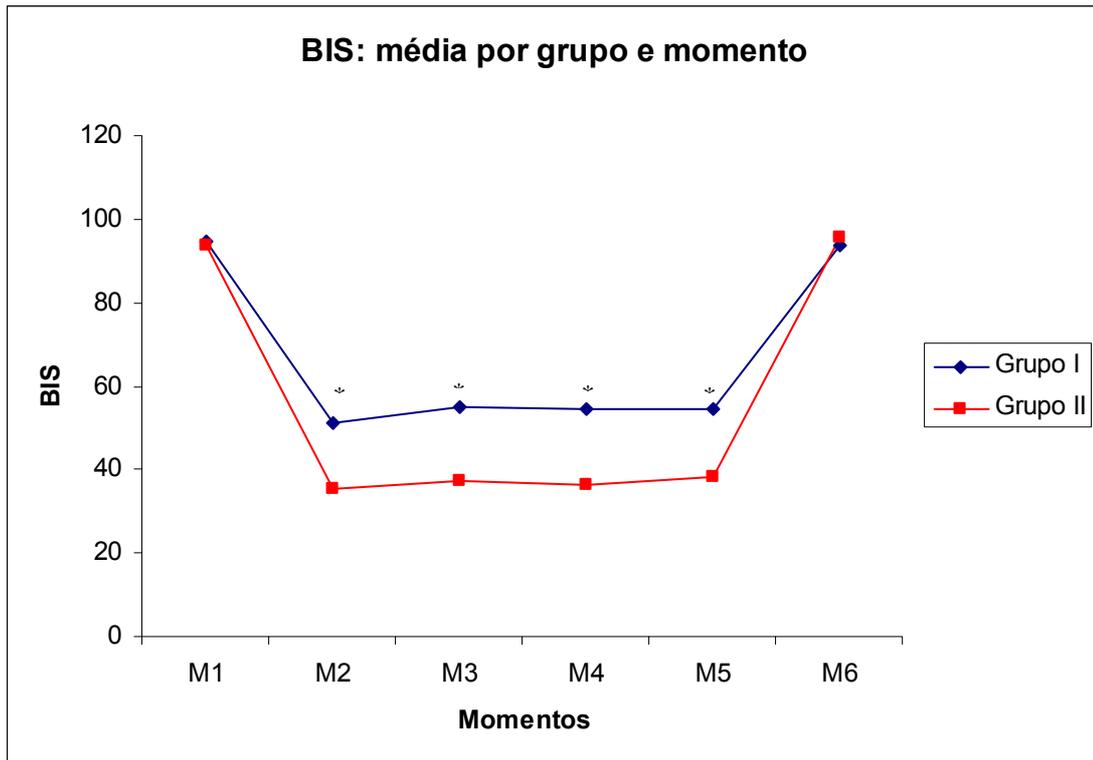


Figura 8 – BIS e sua avaliação entre momentos. * $p < 0,05$ para M2-M5 entre GI e GII.

Em relação ao SEF 95%, observa-se que os valores nos momentos M1 e M6 são significativamente diferentes em relação a M2, M3, M4 e M5, tanto no grupo I como no Grupo II ($p < 0,05$), (Tabela 6). Na análise inter-grupo, todos os valores foram considerados estatisticamente significantes relativos aos momentos: M2, M3, M4, e M5 ($p < 0,05$ – Figura 9).

TABELA 6 - Análise espectral: SEF 95% (Média \pm DP).

GRUPO	Momento	N	Média Hz	\pm DP
I	M1	10	25,14	2,32*
	M2	10	14,50	1,34
	M3	10	14,17	1,60
	M4	10	14,30	1,22
	M5	10	14,81	1,52
	M6	10	25,80	2,10*
II	M1	10	25,18	2,37*
	M2	10	11,96	1,29
	M3	10	11,18	1,60
	M4	10	10,56	1,40
	M5	10	10,90	0,90
	M6	10	24,83	4,22*

* $p < 0,05$. Avaliação intragrupo.

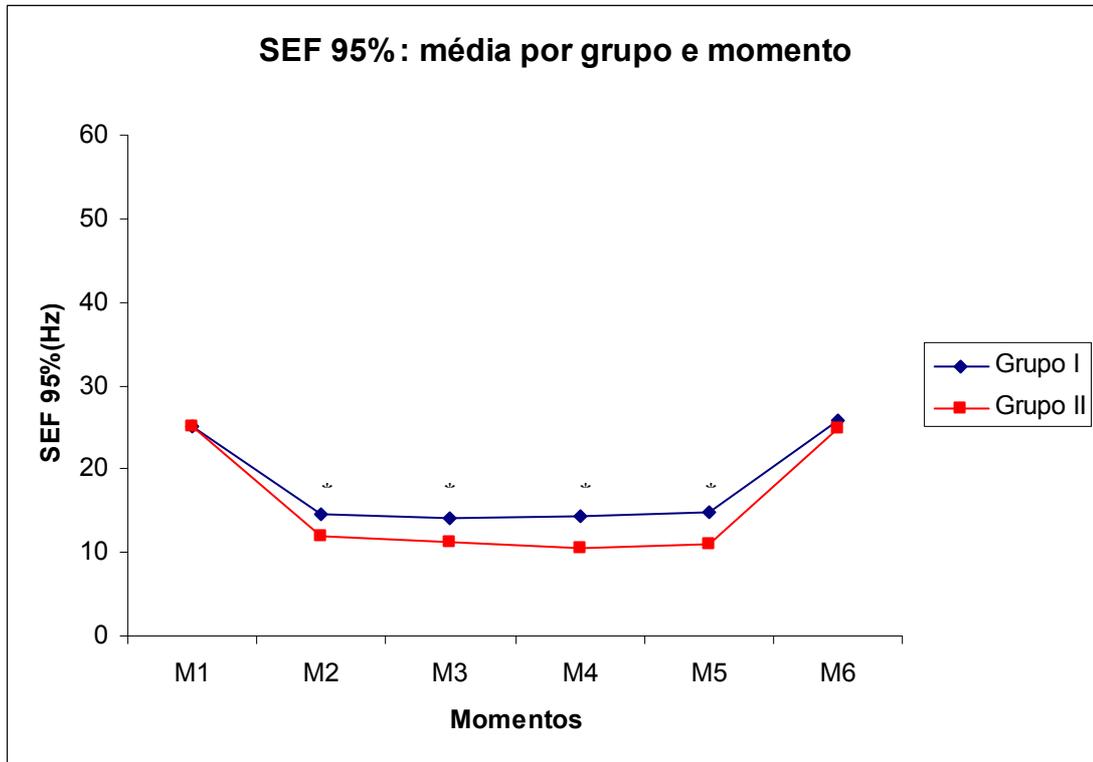


Figura 9 – SEF 95% e sua avaliação entre momentos.* $p < 0,05$, comparando GI e GII.

Na análise da variável pEMG, a qual representa resposta bulbo-pontina, nota-se que os valores nos momentos M1 e M6 são significativamente diferentes em relação a M2, M3, M4 e M5, tanto no grupo I como no Grupo II ($p < 0,05$), (Tabela 7). Observando-se os valores inter-grupo, não houve diferença significativa em nenhum dos momentos, a nível de 5% (Figura 10).

TABELA 7 – Potência eletromiográfica, em dB (Média \pm DP).

GRUPO	Momento	N	Média dB	\pm DP
I	M1	10	46,00	2,58*
	M2	10	27,80	1,40
	M3	10	28,20	1,23
	M4	10	28,00	1,41
	M5	10	28,40	1,17
	M6	10	46,90	2,33*
II	M1	10	43,60	2,88*
	M2	10	28,40	1,17
	M3	10	28,30	1,06
	M4	10	28,40	1,17
	M5	10	28,30	1,06
	M6	10	45,40	2,27*

* $p < 0,05$. Avaliação intragrupo.

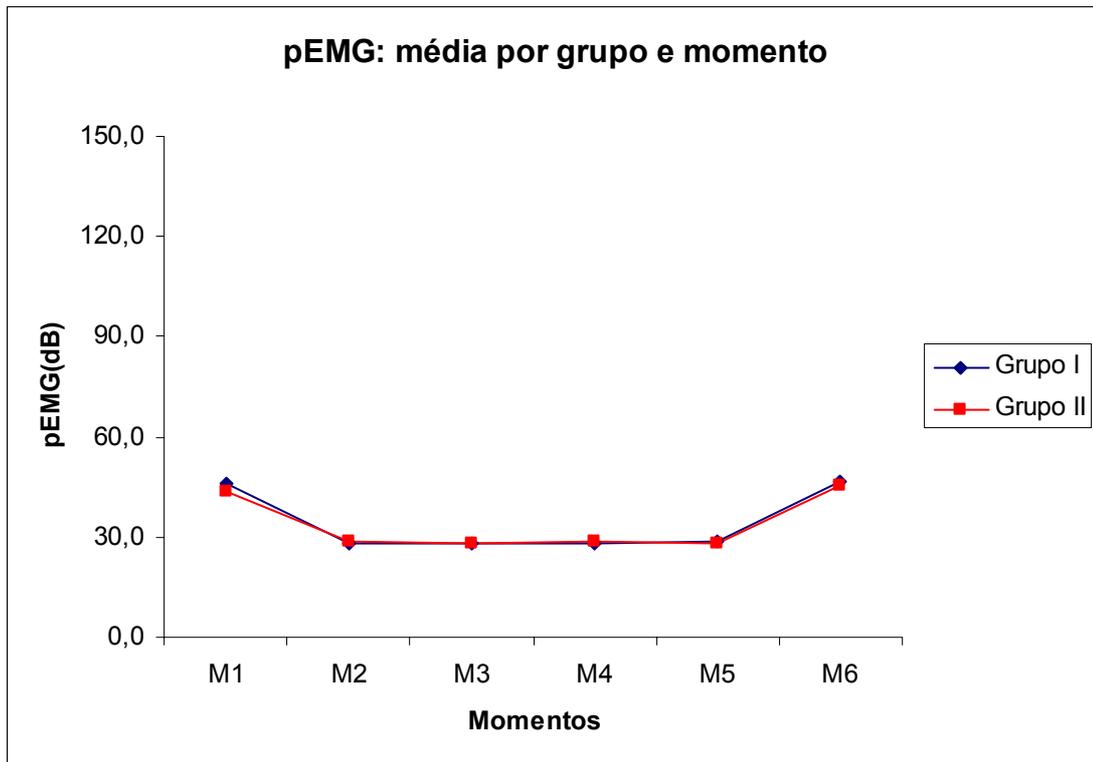


Figura 10 – pEMG e avaliação entre momentos. $p > 0,05$ comparando GI e GII.

No que diz respeito à taxa de supressão, a qual representa, neste estudo, alterações deletérias celulares do SNC, houve 03 casos no Grupo II, imediatamente após o término do pneumoperitônio. Em relação à variável CE do sevoflurano, avaliando-se momentos dentro de cada grupo, para o grupo I os valores entre os momentos M₄ e M₅ não diferiram a nível de significância de 5%, o que não ocorreu no grupo II. Entretanto, a análise entre os grupos dentro dos momentos M₄ e M₅, mostrou significância estatística ($p < 0,05$), (Tabela 8); (Figura 11).

TABELA 8 – Concentração expirada do sevoflurano (Média \pm DP).

GRUPO	Momento	N	Média %	\pm DP
I	M4	10	0,85	0,07
	M5	10	0,88	0,04
II	M4	10	1,16	0,04
	M5	10	1,25*	0,06

* $p < 0,05$ (análise intragrupo)

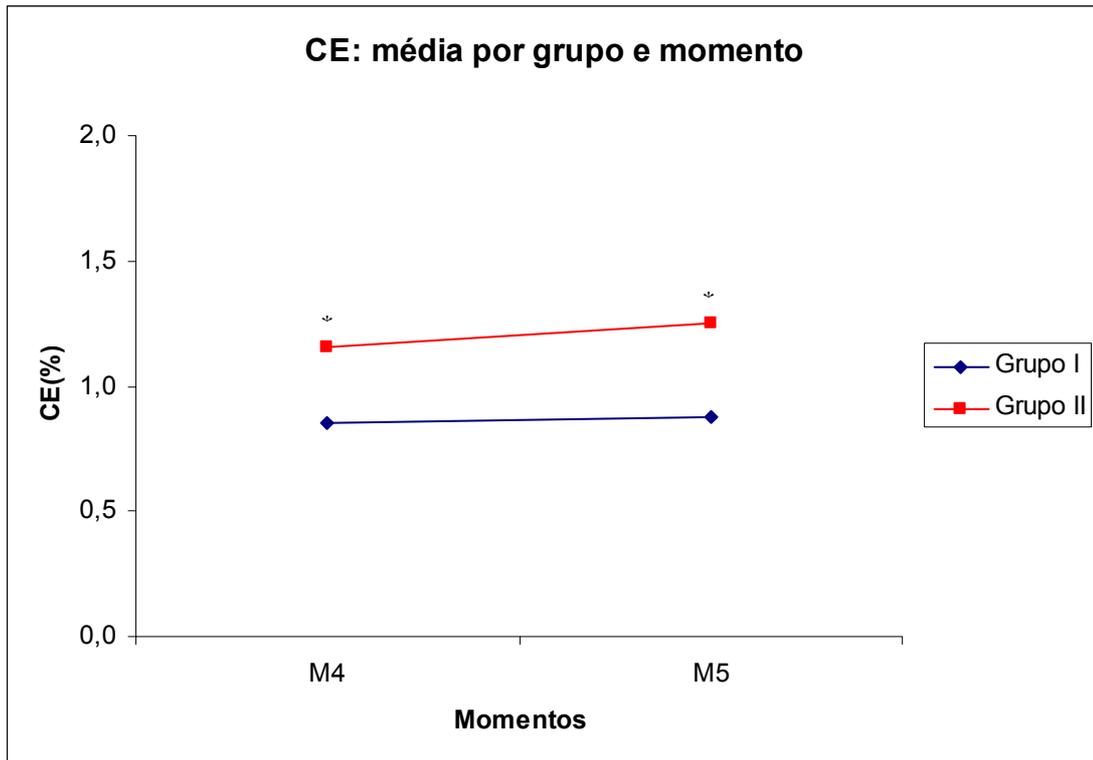


Figura 11 - CE_{sevo} entre momentos. *p<0,05 em M4 e M5, entre GI e GII.

Relacionados aos marcadores metabólicos, analisando-se momentos dentro de cada grupo, no grupo I, a variável lactato elevou-se significativamente no momento M5. No Grupo II houve diferença significante entre os momentos M5 e M6(M5>M6), os quais diferiram de todos os outros momentos, sendo M1=M2=M3=M4. A análise entre grupos dentro de cada momento mostrou diferenças significantes nos momentos M5 e M6 (p<0,05), (Tabela 9); (Figura 12).

TABELA 9 – Variável lactato (Média ± DP).

GRUPO	Momento	N	Média mmol/L	± DP
I	M1	10	1,20	0,24
	M2	10	1,26	0,16
	M3	10	1,47	0,24
	M4	10	1,27	0,12
	M5	10	3,34	0,56*
	M6	10	1,70	0,24
II	M1	10	1,20	0,24
	M2	10	1,26	0,16
	M3	10	1,47	0,24
	M4	10	1,27	0,12
	M5	10	5,20	0,28*
	M6	10	2,47	0,45

*p<0,05. Avaliação intragrupo.

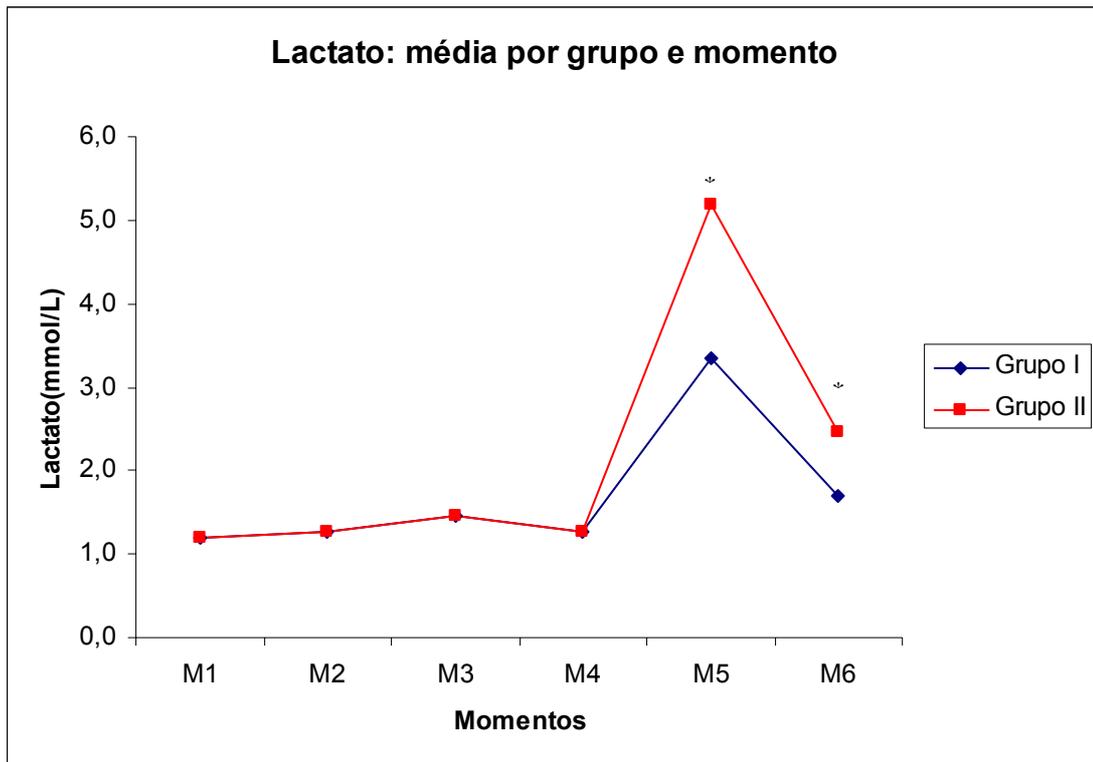


Figura 12 – Lactato: variações entre momentos.* $p < 0,05$ para M5 e M6 entre GI e GII.

Verifica-se, em relação à variável piruvato que tanto no Grupo I como no Grupo II, o M5 apresentou os maiores valores ($p < 0,05$). Analisando-se os grupos em cada momento, observa-se que o M5 do Grupo I difere significativamente do M5 do Grupo II, tendo este apresentado os valores mais elevados ($p < 0,05$), (Tabela 10); (Figura 13).

TABELA 10 – Variável piruvato (Média \pm DP).

GRUPO	Momento	N	Média mmol/L	\pm DP
I	M1	10	0,0580	0,0210
	M2	10	0,0660	0,0135
	M3	10	0,0750	0,0212
	M4	10	0,0700	0,0226
	M5	10	0,1580	0,0368*
	M6	10	0,1010	0,0173
II	M1	10	0,0740	0,0184
	M2	10	0,0680	0,0123
	M3	10	0,0750	0,0212
	M4	10	0,0700	0,0226
	M5	10	0,2020	0,0140*
	M6	10	0,1099	0,0150

* $p < 0,05$. Avaliação intragrupo.

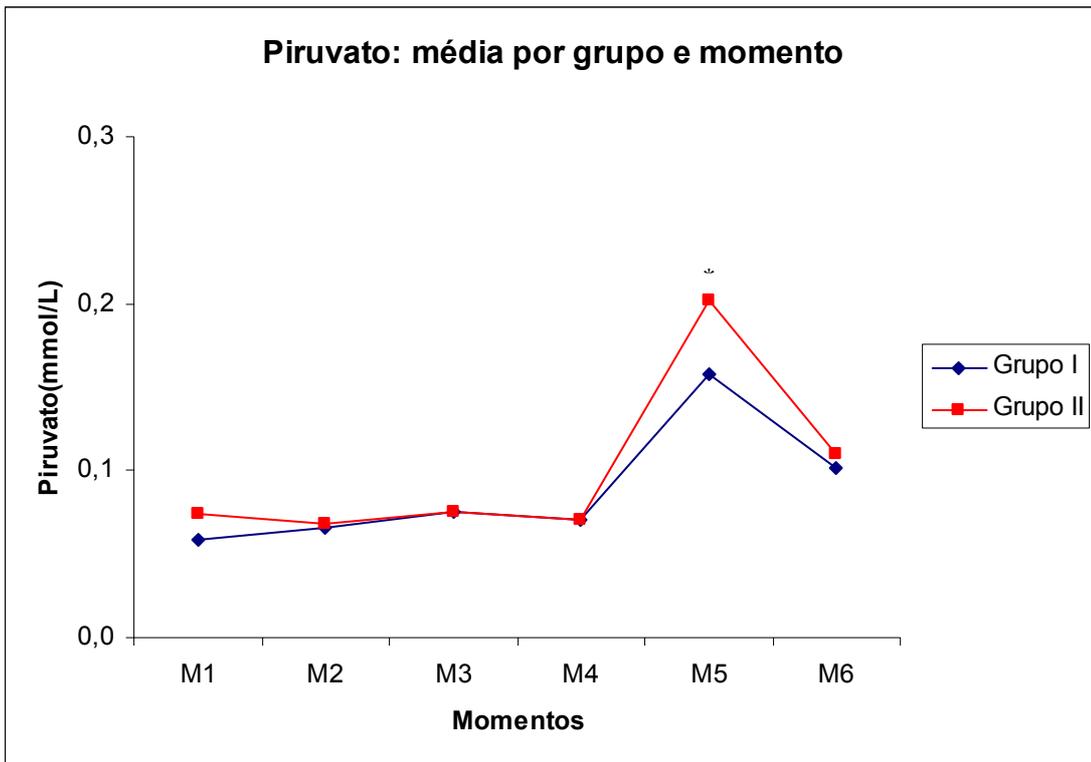


Figura 13 – Piruvato: variações entre momentos.* $p < 0,05$ em M5, entre GI e GII.

Com relação à glicemia, comparando-se os grupos dentro de cada momento, os valores observados em M5 no grupo II diferiram significativamente em relação ao grupo I. Não foram observadas variações significantes no grupo I entre os momentos M4 e M5. Entretanto, no grupo II verificou-se valores estatisticamente significantes entre os momentos M4 e M5 (Tabela 11); (Figura 14).

TABELA 11 – Variável glicemia (Média \pm DP).

GRUPO	Momento	N	Média mg/dL	\pm DP
I	M1	10	89,59	9,90
	M2	10	90,88	9,41
	M3	10	94,48	9,25
	M4	10	94,08	8,10
	M5	10	105,54	7,59
	M6	10	109,37	6,35*
II	M1	10	89,70	10,74
	M2	10	90,88	9,41
	M3	10	94,76	9,38
	M4	10	93,97	8,41
	M5	10	120,37	3,94*
	M6	10	118,54	5,61*

* $p < 0,05$. Avaliação intragrupo.

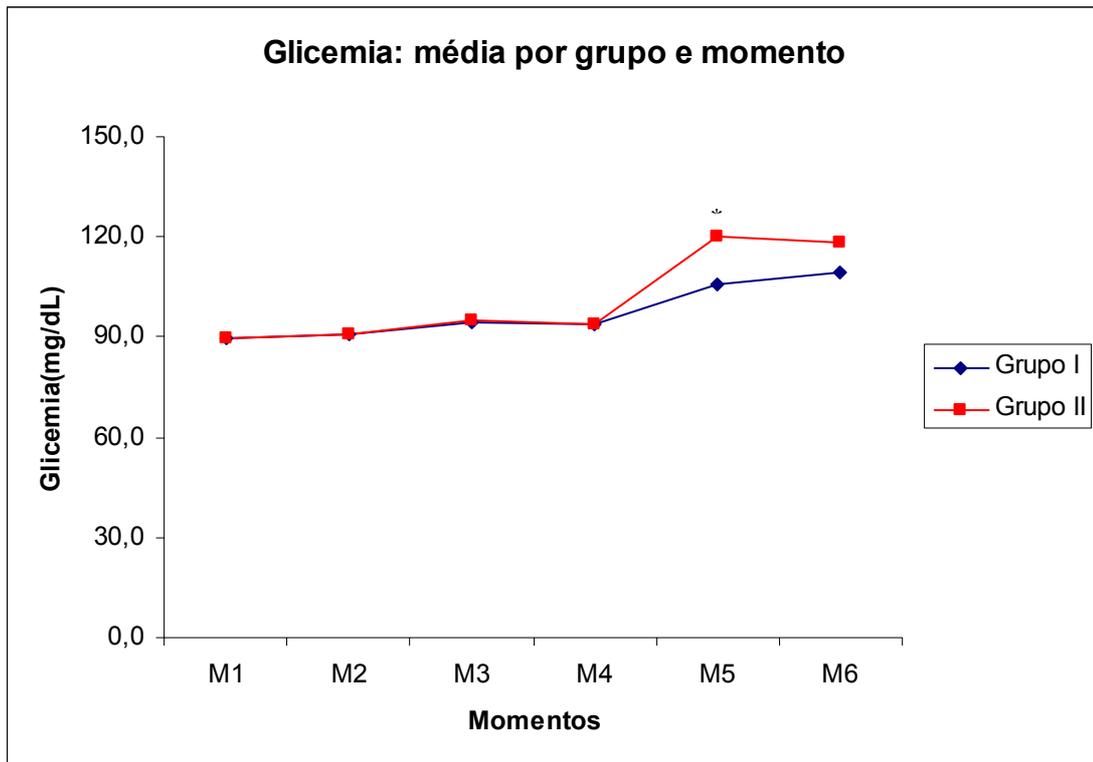


Figura 14 –Glicemia: variações entre momentos.* $p < 0,05$ em M5, entre GI e GII.

A análise dos marcadores do estresse oxidativo mostrou, em relação à glutathiona, diferenças significantes entre os momentos M4 e M5, comparando-se GI e GII isoladamente. Na análise dos grupos dentro de cada momento, os momentos M5 e M6 diferiram significantemente ($p < 0,05$), (Tabela 12); (Figura 15).

TABELA 12 – Variável Glutathiona (Média \pm DP).

GRUPO	Momento	N	Média μ M	\pm DP
I	M1	10	1,91	0,15
	M2	10	1,92	0,14
	M3	10	1,94	0,10
	M4	10	2,01	0,08
	M5	10	2,42	0,13*
	M6	10	2,17	0,05
II	M1	10	1,94	0,14
	M2	10	1,96	0,14
	M3	10	1,94	0,10
	M4	10	2,00	0,08
	M5	10	3,07	0,18*
	M6	10	2,80	0,18

* $p < 0,05$. Avaliação intragrupo.

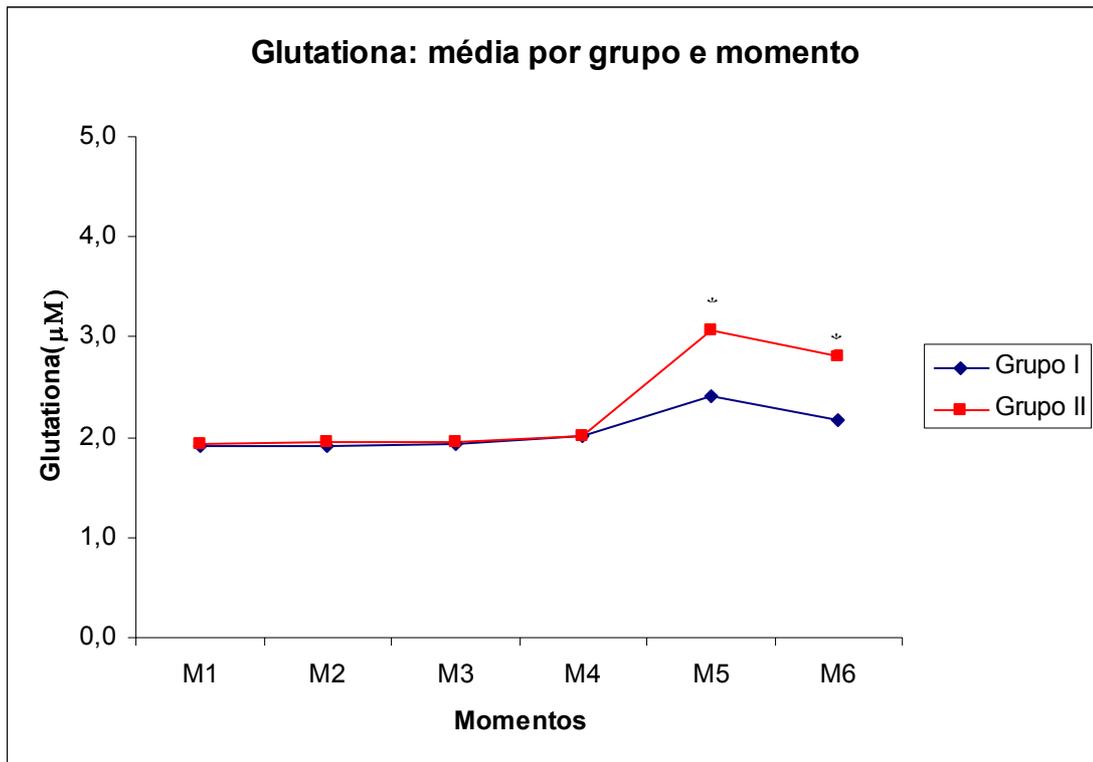


Figura 15 - Glutaciona: análise entre momentos.* $p < 0,05$ para M5 e M6, entre GI e GII.

Em relação à variável TBARS, a qual relaciona-se à peroxidação lipídica, observou-se aumentos significativos tanto no grupo I como no Grupo II entre os momentos M4 e M5, sendo os maiores valores verificados no Grupo II e a análise dos grupos dentro de cada momento mostrou diferenças significantes nos momentos M5 e M6, com valores maiores observados no Grupo II, (Tabela 13); (Figura 16).

TABELA 13 – Variável TBARS (Média ± DP).

GRUPO	Momento	N	Média nmol/mL	± DP
I	M1	10	0,02	0,01
	M2	10	0,02	0,01
	M3	10	0,02	0,01
	M4	10	0,02	0,01
	M5	10	1,65	0,45*
	M6	10	0,72	0,10
II	M1	10	0,02	0,01
	M2	10	0,02	0,01
	M3	10	0,02	0,01
	M4	10	0,02	0,01
	M5	10	5,12	0,67*
	M6	10	2,63	0,62

*p<0,05. Avaliação intragrupo.

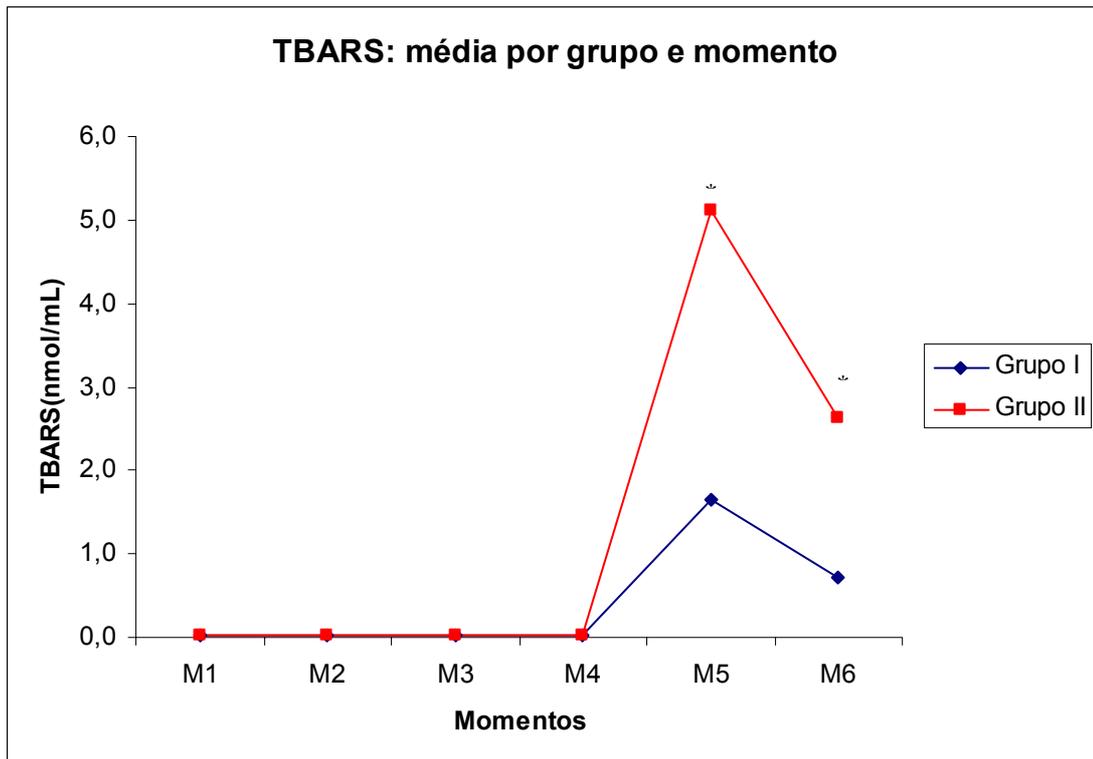


Figura 16 – TBARS: análise entre momentos.*p<0,05 em M5 e M6, entre GI e GII.

5 DISCUSSÃO

Os preditores de morbidade e mortalidade intra-operatória se dividem em três categorias: preditores relacionados a transtornos co-mórbidos associados, preditores atribuíveis à própria operação, e preditores associados à conduta anestésica (FLEISHER;ANDERSON,2002). Atualmente, o risco da anestesia durante o período perioperatório imediato parece ser bastante reduzido (ARBOUS;GROBBEE;VANKLEEF,2001;SIGURDSSON;McATEER,1996).

Entretanto, pouco se sabe dos efeitos da conduta anestésica sobre os resultados a longo prazo. Embora nenhum benefício duradouro tenha até agora sido relacionado a anestésicos específicos, estudos sugerem que a anestesia local poderia melhorar a sobrevida em determinados grupos de pacientes (RASMUSSEN;JOHNSON;KUIPERS,2003).

A monitorização da profundidade anestésica é hoje possível graças ao uso de técnicas de processamento digital de sinais aplicados ao eletroencefalograma (EEG) (GLASS;BLOOM;KEARSE,1997). Embora nenhuma tecnologia, incluindo oximetria de pulso, tenha demonstrado, definitivamente, reduzir a mortalidade, foi sugerido que a monitorização da profundidade anestésica permite a utilização de doses exatas de anestésicos e, desta forma, reduz os efeitos cardiovasculares decorrentes de superdosagens. (BUHRE;ROSSAINT,1997).

Estudo realizado por Monk *et al.*(2005) sugere que a mortalidade avaliada em até um ano pode ser influenciada pela conduta anestésica intra-operatória, especialmente os controles da profundidade e da pressão arterial. A associação independente do tempo acumulado de anestesia profunda com mortalidade em um ano constituiu um achado novo neste estudo. A monitorização da profundidade anestésica utilizando eletroencefalograma produz dados clinicamente úteis, uma vez que a prática de rotina resulta em grande variação na dosagem anestésica e na resposta do paciente (GUIGNARD;MENIGAUX;CHAUVIN,2001). Pacientes idosos ou com elevado grau de co-morbidade requerem doses menores de anestésicos que pacientes mais jovens e mais saudáveis, o que pode ser detectado pela monitorização EEG (KATOH;BITO;SATO,2000). Possivelmente os estudos anteriores não detectaram os efeitos da anestesia geral sobre o desfecho a longo prazo porque focavam o tipo de anestesia administrado e não a quantidade do anestésico ou o efeito do mesmo sobre o cérebro. A monitorização EEG é um

método não invasivo que utiliza um algoritmo específico, o qual mantém correlação direta com a adequação anestésica.

O uso de sinais clínicos para avaliar esta adequação, embora empregados universalmente, não são confiáveis (NUNES, 2003). Vários equipamentos surgiram objetivando o melhor manuseio intra-operatório das drogas anestésicas, alguns deles mensurando diretamente a atividade cortical cerebral (hipnose), atividade sub-cortical, ou ambos (NUNES;ALMEIDA;SLEIGH,2004). Considerando que os anestésicos e as técnicas anestésicas, por si só, são capazes de alterar os perfis das citocinas significativamente (MONK *et al.*,2005; KUDOH *et al.*, 2001), os achados de uma associação entre, por um lado, a profundidade e duração anestésica e, por outro, a mortalidade em um ano, levanta a hipótese plausível de um processo mediado por citocinas. É possível que a anestesia profunda prolongada altere a resposta inflamatória em pacientes de alto risco, predispondo-os a desfechos adversos. Glantzounis *et al.* (2001) mostraram que radicais livres são gerados ao final de procedimentos laparoscópicos possivelmente como resultado do fenômeno de isquemia-reperusão induzido pela inflação e deflação do pneumoperitônio. Entretanto, os pacientes, neste estudo, apresentaram um pós-operatório normal, apesar do aumento das enzimas hepáticas e peroxidação lipídica. Outros estudos mostram menor resposta inflamatória em operações pelo acesso videolaparoscópico comparado ao convencional em operações colorretais (LEUNG *et al.*, 2000; SCHWENK *et al.*, 2000). Apesar do menor trauma operatório, as alterações hemodinâmicas determinadas pelo pneumoperitônio comprometem tanto o débito cardíaco quanto a perfusão esplâncnica, principalmente pressões intra-abdominais acima de 15mmHg (GERGES; KANAZI; JABBOUR-KHOURY, 2006; GUTT *et al.*, 2004). Isto evidenciou procedimentos videolaparoscópicos como modelos de isquemia-reperusão, onde o pneumoperitônio instalado durante laparoscopia produz um estado semelhante à síndrome de compartimento abdominal (MORGAN JR; MIKHAIL; MURRAY, 2005). Em pacientes saudáveis, o aumento da pressão intra-abdominal de 10 para 15mmHg diminui o fluxo sanguíneo do estômago em 54%, do jejuno em 32%, do cólon em 44%, do fígado em 39%, do peritônio parietal em 60% e do duodeno em 11%. O fluxo sanguíneo esplâncnico, normalmente representa 29% do débito cardíaco, permanece diminuído durante todo o tempo de insuflação (SCHILLING *et al.*, 1997). A perfusão do sistema esplâncnico é feita através de três grandes artérias (Figura 17): artéria celíaca e as artérias

mesentéricas superior e inferior e apresentam uma extensa distribuição de receptores adrenérgicos (Figura 18).

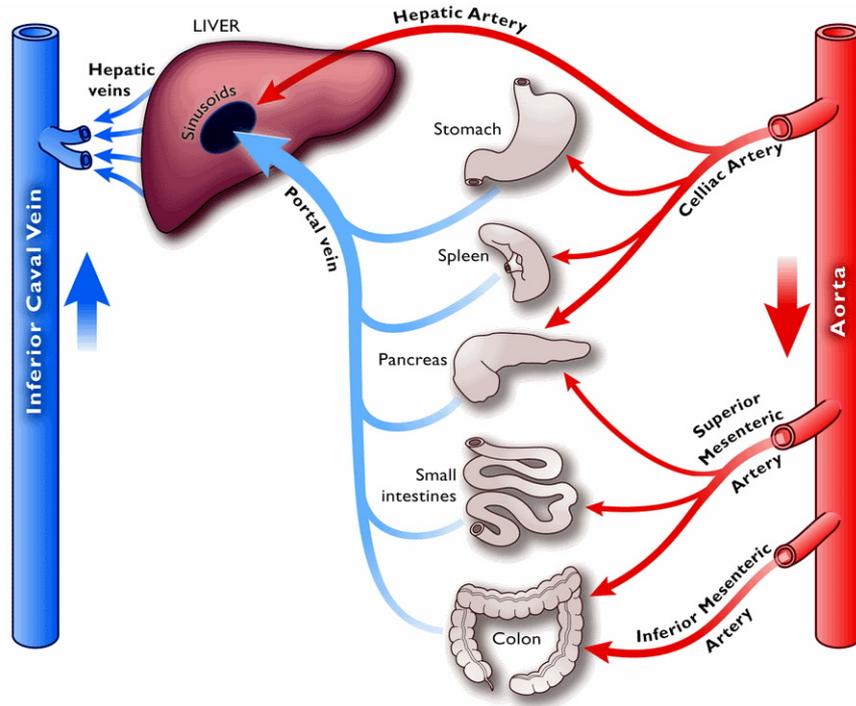


Figura 17 – Circulação esplâncnica.

Fonte:Gelman,2004

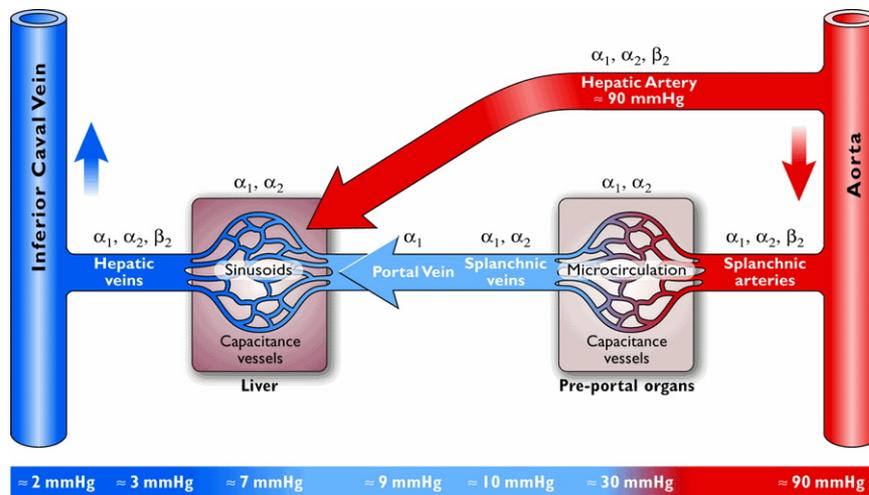


Figura 18 –Vascularização esplâncnica e sua regulação autonômica.

Fonte:Gelman,2004

Vários fatores contribuem para alteração no fluxo sanguíneo esplâncnico, isoladamente ou em conjunto (Figura 19).

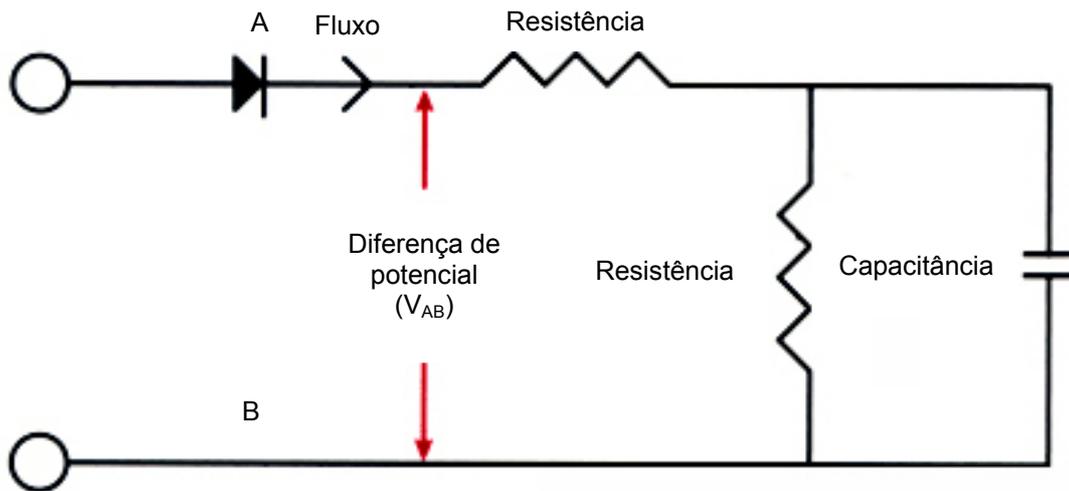


Figura 19 –Representação esquemática do sistema esplâncnico.

Experimentalmente, as alterações no fluxo sanguíneo visceral ocorrem rapidamente, mesmo com aumentos moderados na pressão intra-abdominal (SCHAFER *et al.*, 2001). A hipoperfusão da mucosa gástrica pode persistir no período pós-operatório porque a circulação esplâncnica se recupera mais lentamente dos efeitos desencadeados pelo pneumoperitônio do que a circulação sistêmica (KOIVUSALO *et al.*, 1997). A diminuição da perfusão do intestino é proporcional aos valores da pressão intra-abdominal. A diminuição da perfusão da circulação esplâncnica é mediada pela compressão mecânica dos vasos mesentéricos e pela vasoconstricção secundária à secreção de vasopressina (ISHIZAKI *et al.*, 1993). A elevação da pressão intra-abdominal e a diminuição do fluxo sanguíneo podem causar lesões endoteliais e nas células de *Kupffer*, enquanto a posição de céfalo-declive está relacionada à diminuição de fluxo sanguíneo hepático total (O'MALLEY; CUNNINGHAM, 2001; BENDET *et al.*, 1999). Para se evitar diminuição importante no fluxo sanguíneo esplâncnico e hepático, a pressão intra-abdominal deve ser mantida entre 8 e 10mmHg, ou até mesmo a valores menores que estes (SCHILLING *et al.*, 1997).

Não foram encontrados na literatura, trabalhos relacionando profundidade da anestesia baseada no EEG e marcadores do estresse oxidativo ou respostas metabólicas. Entretanto, Shimogai *et al.* (2006) descreveram redução importante no valor do BIS quando houve deflação do torniquete pneumático em membro inferior de paciente submetido a procedimento cirúrgico ortopédico, especulando que a transitória redução do BIS pode ter sido causada por toxicidade direta de substâncias como hipoxantina, produzida durante a fase de isquemia. No presente estudo, observou-se, no grupo II, episódios de supressão em três pacientes, o que pode refletir dano celular direto das substâncias liberadas após deflação do pneumoperitônio (PPN) em células da glia e oligodendrócitos (DEWAR; UNDERHILL; GOLDBERG, 2003). Estas células neurais requerem defesas antioxidantes para lidar com o fornecimento contínuo de espécies de oxigênio reativo (ROS) gerados no cérebro durante o metabolismo aeróbico. O estresse oxidativo aumenta muito durante a respiração anaeróbica ocorrendo durante a isquemia e a reperfusão. Em cultura, os oligodendrócitos (DEWAR; UNDERHILL; GOLDBERG, 2003) parecem especialmente sensíveis ao stress oxidativo. Alguns dos motivos propostos para a alta vulnerabilidade dos oligodendrócitos, comparados com outras células, incluem elevado conteúdo de lipídeos, conteúdo elevado de ferro, redução nas enzimas antioxidantes, ou substratos limitados (JUURLINK; THORBURNE; HERTZ, 1998).

Thorburne e Juurlink (1996) observaram que nos oligodendrócitos existem baixos estoques de glutatona, o que pode, neste estudo, ter refletido o aparecimento de taxa de supressão no grupo II, sem que houvesse alterações hemodinâmicas fora dos padrões clinicamente aceitos. Estudo de Klaus *et al.*, (2003) utilizando marcadores metabólicos (lactato e piruvato) durante hipóxia e reoxigenação em ratos, mostraram que severa hipóxia induz a acidose metabólica importante e que a relação lactato/piruvato seria um válido indicador para monitorizar as condições bioquímicas em pacientes críticos. Para este estudo, manteve-se uma F_iO_2 de 50%, sendo alterado apenas a profundidade anestésica, a qual resultou em aumentos sanguíneos do lactato, piruvato, glicose e marcadores do estresse oxidativo (TBARS e Glutaciona), sendo estes aumentos estatisticamente mais significantes no grupo II (M5), influência da adequação anestésica neste modelo de isquemia-reperfusão, já que estes marcadores refletem redução na utilização da glicose via ciclo de *Krebs* (Figura 20).

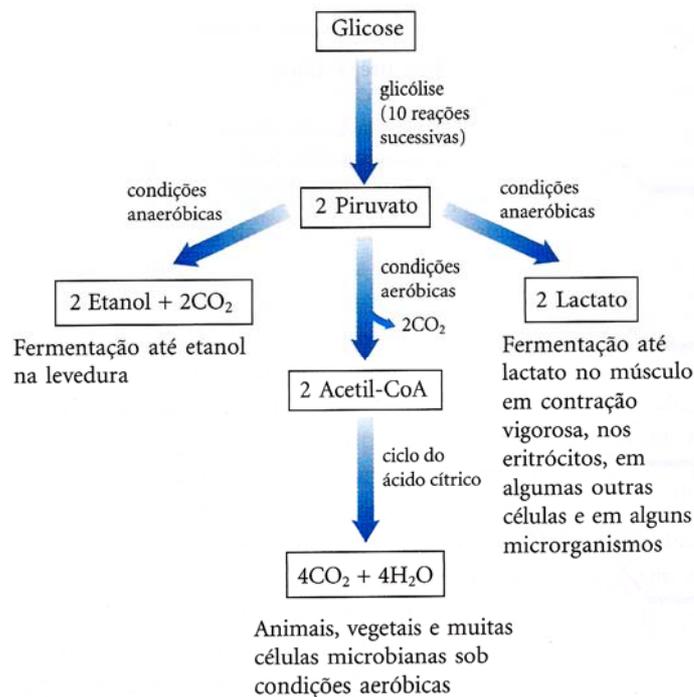


Figura 20 – Três destinos catabólicos do piruvato formado na glicólise.

Fonte: Nelson, 2002.

Apesar dos anestésicos voláteis (AV) serem capazes de pré-condicionar diretamente, ou indiretamente aumentar o pré-condicionamento isquêmico, resultando em proteção contra lesão isquemia-reperfusão (DE HERT *et al.*, 2005) em vários órgãos, efeito denominado pré-condicionamento anestésico o papel dos anestésicos voláteis na lesão de isquemia-reperfusão do intestino não tem sido investigado. Os dados disponíveis são limitados aos efeitos destes agentes na circulação esplâncnica. Em cães, tem sido sugerido que o desflurano mantém o fluxo sanguíneo intestinal, enquanto halotano e isoflurano diminuem durante hipotensão associada à anestesia geral (MINGUET; JORIS; LAMY, 2007; HARTMAN *et al.*, 1992). Dados clínicos obtidos por fluxometria laser-doppler mostraram que a anestesia com 1 CAM de desflurano foi associada a maior fluxo sanguíneo no jejuno que 1 CAM de isoflurano, sugerindo que o desflurano possa ser particularmente benéfico nos pacientes de alto risco (O'RIORDAN *et al.*, 1997). Estudos experimentais demonstram que os anestésicos voláteis reduzem a interação

deletéria entre leucócitos e endotélio da microcirculação mesentérica. Pode-se especular que este fenômeno beneficiaria o intestino durante condições de isquemia-reperfusão (MINGUET; JORIS; LAMY, 2007). Segundo Ebert, Muzi e Lopatka (1995), a excitação neurocirculatória observada com rápidos aumentos na concentração do desflurano não ocorreram com sevoflurano e em estado de equilíbrio, aumentos nas concentrações de sevoflurano foi associado com baixa atividade nervosa eferente simpática-(Figura 21).

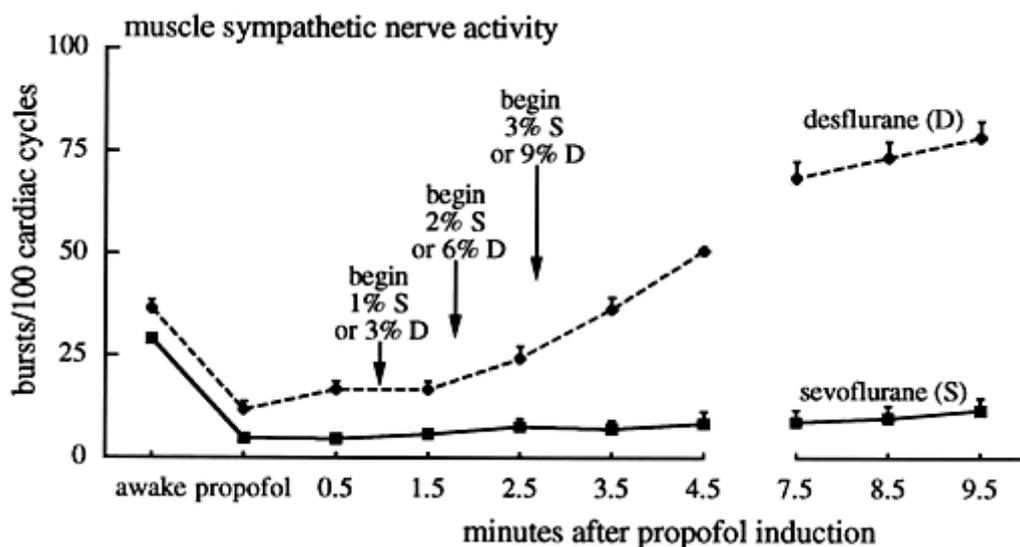


Figura 21 – Avaliação da atividade nervosa simpática após sevoflurano ou desflurano.

Fonte: Ebert,2005

Estudos demonstram que a atividade do sistema nervoso autônomo é deprimida dose-dependente, por anestésicos inalatórios(SEAGARD; HOPP; BOSNJAK, 1984 ; SEAGARD; HOPP; DONEGAN, 1982). Assim, como o sistema nervoso autônomo é modulado de maneira importante pelo sistema barorreceptor (mecanismos reflexos), os efeitos dos anestésicos inalatórios no sistema eferente, também dependem da integridade do arco de barreflexo. Halotano, enflurano e

isoflurano (MUZI; EBERT, 1994; KOTRLY *et al.*, 1984) deprimem dose-dependente, o controle arterial barreflexo da frequência cardíaca, sendo sugerido que isoflurano tenha o menor efeito. Respostas similares no controle reflexo da frequência cardíaca tem sido demonstradas com sevoflurano e isoflurano (TANAKA; NISHIKAWA, 1999; EBERT *et al.*, 1998; MUZI; EBERT, 1995). Tem sido observado dose-dependente, depressão do controle reflexo do fluxo simpático relativamente equivalente para sevoflurano, isoflurano e desflurano. Anestesia com níveis mais superficiais, por exemplo, 0,5 CAM alteram pouco a função reflexa barorreceptora e isto pode ser muito importante em pacientes com estado clínico comprometido. Opióides e benzodiazepínicos têm somente mínimos efeitos na função reflexo barorreceptora os quais combinados com baixas concentrações de agentes inalatórios podem preservar estes reflexos (EBERT *et al.*, 1988; KOTRLY *et al.*, 1986). No presente estudo, onde utilizou-se sevoflurano nos dois grupos, os resultados no grupo II, com maior concentração expirada de sevoflurano, observou-se elevações significantes tanto em relação aos marcadores metabólicos como do estresse oxidativo, após o pneumoperitônio, mostrando que anestesia mais profunda contribuiu para uma mais intensa resposta metabólica ou menor controle da mesma, assim como maior estresse oxidativo, o que não foi observado após a intubação traqueal, momento de elevado estresse (NUNES *et al.*, 2000). A inibição da atividade reflexa dos barorreceptores ocorre como resultado da depressão do sistema nervoso central, associado a modificações nos impulsos aferentes, atenuação de eferências da atividade do sistema nervoso autônomo, reduções nas transmissões ganglionares e respostas em órgãos alvo. Devido o BIS ser tão intimamente associado com os efeitos fisiológicos e farmacológicos da anestesia sobre o sistema nervoso central, salienta-se a interessante questão da possível dissociação entre diversos órgãos sob ação de agentes inalatórios em relação ao controle autonômico e sua autorregulação da perfusão sanguínea. Neste caso, observou-se como pontos complicadores tanto a instalação do pneumoperitônio, onde notou-se aumento dos marcadores oxidativos e metabólicos no grupo I, o que não foi observado após a IOT neste mesmo grupo, como anestesia profunda, já que neste Grupo II houve elevações significantes no M5, comparando-se ao grupo I no mesmo momento sem, entretanto, elevações significantes no M3 do GII em relação ao GI, mostrando que neste modelo de isquemia-reperfusão, a anestesia profunda contribuiu ainda mais para exacerbar tanto o estresse oxidativo como alterações metabólicas. Segundo

Olshan *et al.* (1983) e Gribbin *et al.* (1971), a ação dos anestésicos voláteis sobre os reflexos barorreceptores, os quais exercem forte efeito modulador sobre o SNA, podem ser profundamente alterados em pacientes idosos com disfunção autonômica ou naqueles com hipertensão essencial, diabetes mellitus ou ICC. Além disso, há aumento da secreção de ADH estimulada pelo pneumoperitônio, o qual exerce efeito vasoconstrictor na artéria mesentérica superior, comprometendo ainda mais a perfusão esplâncnica (O'MALLEY; CUNNINGHAM, 2001). Estes pontos evidenciam que o pneumoperitônio, nas pressões empregadas gerou aumento na peroxidação lipídica assim como no requerimento de glutathione (anti-oxidante natural), configurando maior estresse oxidativo como resposta à isquemia esplâncnica, quando o BIS foi mantido entre 45 e 60. Além disso, a dosagem de metabólitos extracelulares tais como lactato e piruvato, os quais foram utilizados como métodos de avaliação de isquemia esplâncnica, elevaram-se significativamente em M5, tanto no grupo I como no Grupo II (GI>GII-p<0,05). Observou-se, também, no Grupo II (anestésias mais profundas-BIS entre 30 e 45) que tanto os marcadores de perfusão tecidual como os do estresse oxidativo elevaram-se significativamente em M5 (p<0,05), evidenciando que anestesia profunda é um fator deletério importante, além do pneumoperitônio, tendo contribuído de maneira significativa para aumentar tanto a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo como o metabolismo anaeróbico. Sugere-se, portanto, o emprego de menores pressões intra-abdominais durante o pneumoperitônio, assim como melhor controle da adequação anestésica baseada no eletroencefalograma-BIS. Estudos futuros, com avaliações dos resultados a longo prazo poderão determinar a influência destas alterações na morbi-mortalidade, sobretudo em pacientes com co-morbidades, além do melhor delineamento de métodos adjuvantes capazes de reduzir a peroxidação lipídica, tais como: vitamina C, vitamina E, glutamina, ou outros antioxidantes.

6 CONCLUSÕES

1) O pneumoperitônio com CO₂, nas pressões empregadas(12 mmHg), resultou em respostas metabólicas e oxidativas significativamente elevadas, indicando dano celular importante.

2) Anestesia profunda baseada no eletroencefalograma-BIS- está associada a respostas metabólicas e oxidativas mais intensas em procedimentos pelo acesso videolaparoscópico, representando um fator deletério neste modelo de isquemia/reperfusão.

3) Em anestésias mais profundas, após o término do pneumoperitônio(CO₂), 30% dos pacientes apresentaram supressão da atividade elétrica do SNC, indicando neurotoxicidade por substâncias liberadas na circulação após reperfusão esplâncnica.

REFERÊNCIAS

ALDEMIR O.; CELEBI C.; CEVIK K.; Duzgun E. The effects of propofol on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 45, p. 1221-1225, 2001.

ARBOUS M. S.; GROBBEE D. E.; van KLEEF J. W. Mortality associated with anaesthesia: A qualitative analysis to identify risk factors. **Anaesthesia**, v. 56, p. 1141-1153, 2001.

AROM K. V.; COHEN D. E.; STROBL F. T. Effect of intraoperative intervention on neurologic outcome based on electroencephalographic monitoring during cardiopulmonary bypass. **Ann Thorac Surg**, v. 48: p. 476-483, 1989.

BENDET N.; MOROZOV V.; LAVI R.; PANSK M.; HALEVY E.; SCAPA E. Does laparoscopic cholecystectomy influence peri-sinusoidal cell activity? **Hepatogastroenterology**, v. 46: p. 1603-1606, 1999.

BICKFORD R. G. Automatic electroencephalographic control of general anesthesia. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 2: p. 93-96, 1950.

BORN T. L.; MORRISON L. A.; ESTEBAN D. J.; VANDENBOS T.; THEBEAU L. G.; CHEN N.; SPRIGGS M. K. SIMS J. E.; BULLER R. M. L. A poxvirus protein that binds to and inactivates IL-18, and inhibits NK cell response. **J Immunol**, v. 164, p. 3246-3254, 2000.

BRIX-CHRISTENSEN. V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 45, p. 671-679, 2001.

BRUNNEE T. L. A.; PORTA C.; REDDIGARI S.; R. et al. Activation of factor XI in plasma is dependent on factor XII. **Blood**, v. 81, p. 580-586, 1993.

BUHRE W.; ROSSAINT R. Perioperative management and monitoring in anesthesia. **Lancet**, v.362, p.1839-1846, 1997.

CARRAWAY M. S.; WELTY-WOLF K. E.; MILLER D. L.; ORTEL T. L.; IDELL S.; PIANTADOSI C. A. Blockade of tissue factor : treatment for organ injury in established sepsis. **Am J Res Crit Care Med**, v. 167, p. 1200-1209, 2003.

CHEIFETZ I. M.; KERN F. H.; SCHULMAN S. R.; GREELEY W. J.; UNGERLEIDER R. M.; MELIONES J. N. Serum lactates correlate with mortality after operations for complex congenital heart disease. **Ann Thorac Surg**, v. 64, p. 735-8, 1997.

CHIKANO S.; SAWADA K.; SHIMOYAMA T.; SUGIHARA A.; SEKIKAWA K.; OKAMURA H. IL-18 and IL-12 induce intestinal inflammation and fatty liver in mice in an IFN-gamma dependent manner. **Gut**, v. 47, p. 779-786, 2000.

CLEMENZA L.; DIELI F.; CICARDI M.; SALERNO A. Research on complement old issues revisited and a novel sphere of influence. **Trends in Immunology**, v. 24, p. 292-296, 2003.

CLERMONT G.; VERGELY C.; JAZAYERI S.; LAHET J. J.; GOUDEAU J.J.; LECOUR S.; DAVID M.; ROCHETTE L.; GIRARD C. Systemic free radical is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass. **Anesthesiology**, v. 96, p. 80-87, 2002.

COLE D. S.; MORGAN B. P. Beyond lysis: how complement influences cell fate. **Clin Sci**, v. 104, p. 455-466, 2003.

COOLEY J. W.; TUKEY J. W. An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. **Mathematics of Computation**, v. 19, p. 297-301, 1965.

COURT O.; KUMAR A.; PARRILLO J. E. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. **Critical Care**, v. 6, p. 500-508, 2002.

CURELLO S.; CECONI C.; GLUILI F. D. *et al.* Oxidative stress during reperfusion of human hearts: potential sources of oxygen free radicals. **Cardiovasc Res**, v. 29, p. 118-25, 1995.

D'AMBROSIO D.; PANINA-BORDIGNON P.; SINIGAGLIA F. Chemokine receptors in inflammation an overview. **J Immunol Methods**, v. 273, p. 3-13, 2003.

DARVILLE T.; GIROIR B.; JACOBS R. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): immunology and potential immunotherapy. **Infection**, v. 21, p. 279-290, 1993.

DAVIES D. E.; WICKS J.; POWELL R. M.; PUDDICOMBE S. M. Airway remodeling in asthma: new insights. **J Allergy Clin Immunol**, v. 111, p. 215-225, 2003.

DE HERT S. G.; TURANI F.; MATHUR S.; STOWE D. F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. **Anesth Analg**, v. 100, p. 1584-93, 2005.

DEMLING R. H.; KRAMER G.; HARMS B. Role of thermal injury-induced hypoproteinemia on fluid flux and protein permeability in burned and nonburned tissue. **Surgery**, v. 95, p.136-144, 1984.

DEWAR D.; UNDERHILL S. M.; GOLDBERG M. P. Oligodendrocytes and ischemic brain injury. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 23: p. 263-274, 2003.

DINARELLO C. A. Proinflammatory cytokines. **Chest**, v. 118, p. 503-508, 2000.

DINIZ P. S. R.; SILVA E. A. B.; NETTO S. L. **Processamento Digital de Sinais**. 1.ed. São Paulo: Bookman, 2002. 590p.

DOWNEY G. P.; WORTHEN G. S.; HERSON P. M.; HYDE D. M. Neutrophil sequestration and migration in localized pulmonary inflammation. Capillary localization and migration across the interalveolar septum. **Am Rev Respir Dis**, v. 147, p. 168-176, 1993.

DUSSE L. M. S.; VIEIRA L. M.; CARVALHO M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **J Bras Patol Med Lab**, v. 39, p. 343-350, 2003.

EBERT T. J.; KOTRLY K. J.; MADSEN K. S.; BERNSTEIN J. S.; KAMPINE J. P. Fentanyl-diazepam anesthesia with or without N₂O does not attenuate cardiopulmonary baroreflex-mediated vasoconstrictor responses to controlled hypovolemia in humans. **Anesth Analg**, v. 67: p. 548-554, 1988.

EBERT T. J.; MUZI M.; LOPATKA C. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: a comparison to desflurane. **Anesthesiology**, v. 83, p. 88-95, 1995.

ESMON C. T. The protein C pathway. **Chest** , v. 124, p. 265-325, 2003.

FERRARI R.; ALFIERI O.; CURELLO S.; CECONI C.; CARGNONI A.; MARZOLLO P.; PARDINI A.; CARADONNA E.; VISIOLI O. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. **Circulation**, v. 81, p. 201-211, 1990.

FERREIRA A. L. A.; MATSUBARA L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev Ass Med Br**, v. 43, p. 61-68, 1997.

FINK M. P. O papel das citocinas como mediadores da resposta inflamatória. In: TOWNSEND JR C. M.; BEAUCHAMP R. D.; EVENS B. M.; MATHOX K. L. **Sabiston: tratado de cirurgia**. 17.ed. São Paulo: Elsevier,2005. cap. 4, p. 45-66.

FLEISHER L. A.; ANDERSON G. F. Perioperative risk: How can we study the influence of provider characteristics?. **Anesthesiology**, v. 96, p. 1039-1041, 2002.

FRIEDL H. P.; TILL G. O.; TRENTZ O.; WARD P. A. Roles of histamine, complement and xanthine oxidase in thermal injury of skin. **Am J Pathol**, v. 135, p. 203-217, 1989.

FRÖHLICH D.; ROTCHE G.; SCHWALL B.; SCHMID P.; SCHMITZ G.; TAEGER K.; HOBBAHN J. Effects of volatile anaesthetics on human neutrophil oxidative response to the bacterial peptide FMLP. **Br J Anaesth** , v. 78, p. 718-723, 1997.

GALLEY H. F.; DIMATTEO M. A.; WEBSTER N. R. Immunomodulation by anesthetics, sedative and analgesic agents: Does it matter?. **Inten Care Med**, v. 26, p. 267-274, 2000.

GELMAN S.; MUSHLIN P. S. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. **Anesthesiology**, v.100, p. 434-439, 2004.

GERGES F. J.; KANAZI G. E.; JABBOUR-KHOURY S. I. Anesthesia for laparoscopy: a review. **J Clin Anesth**, v. 18, p. 18, 67-78, 2006.

GLANTZOUNIS G. K.; TSELEPIS A. D.; TAMBAKI A. P.; TRIKALINOS T. A.; MANATAKI A. D.; GALARIS D. A.; TSIMOYIANNIS E. C.; KAPPAS A. M. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. **Surg Endosc**, v. 15: p. 1315-1319, 2001.

GLASS P.S.; BLOOM M.; KEARSE L. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. **Anesthesiology**, v.86, p.836-847, 1997.

GREGORY T. K.; PETTUS D. C. An electroencephalographic processing algorithm specifically intended for analysis of cerebral electrical activity. **J Clin Monit**, v. 2, p. 190-197, 1986.

GRIBBIN B.; PICKERING T. G.; SLEIGHT P.; PETO R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. **Circulation Research**, v. 29, p. 424-431, 1971.

GUIGNARD B.; COST C.; MENIGAUX C.; CHAUVIN C. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 45, p. 308-314, 2001.

GUTT C. N.; ONIU T.; MEHRABI A.; SCHEMMER P.; KASHFI A.; KRAUS T.; BUCHLER M.W. Circulatory and Respiratory Complications of Carbon Dioxide Insufflation. **Dig Surg**, v. 21, p. 95-105, 2004.

GUTTERIDGE J. M. C. Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. **Free Radic Res Commun**, v. 19, p. 141-158, 1993.

HAHNENKAMP K.; HERROEDER S.; HOLLMANN M. W. Regional anaesthesia, local anaesthetics and surgical stress response. **Best Practice & Research Clin Anaesthesiol**, v. 18, p.509-527, 2004.

HALLIWELL B.; GUTTERIDGE J. M. C. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Arch Biochem Biophys**, v. 246, p. 501-514, 1986.

HALLIWELL B.; GUTTERIDGE J. M. C.; CROSS C. E. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? **J Lab Clin Med**, v. 119, p. 598-620, 1992.

HAMMER S.; LOEFF M.; REICHENSPURNER H. Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. **Thorac Cardiovasc Surg**, v. 49, p.349-54, 2001.

HAMMOND B.; HESS M. L. The oxygen free radical system: potential mediator of myocardial injury. **J Am Coll Cardiol**, v. 6, p. 215-20, 1985.

HARTHEILL M.; SAJJANHAR T.; TIBBY S. M.; ANDERSON D.; MARSH M.J.; MURDOCH I. A. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. **Arch Dis Child**, v. 77, p. 235-8, 1997.

HARTMAN J. C.; PAGEL P. S.; PROCTOR L. T.; KAMPINE J. P.; WARLTIER D. C. Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. **Can J Anaesth**, v. 39, p. 877-887, 1992.

HATHERILL M.; MCINTYRE A.; WATTIE M.; MURDOCH. Early hyperlactataemia in critically ill children. **Intensive care Medicine**, v. 26, p. 314-18, 2000.

HEARSE D. J.; BOLLI R. Reperfusion induced injury: Manifestations, mechanisms, and clinical relevance. **Cardiovasc Res**, v. 26: p. 101-8, 1992.

HJORTH B. EEG analysis based on time domain properties. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 29, p. 306-310, 1970.

HOTCHKISS R. S. & KARL I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N Engl J Med**, v. 348, p. 138-150, 2003.

ISHIYAMA T.; OGUCHI T.; IJIMA T.; MATSUKAWA T.; KASHIMOTO S.; KUMAZAWA T. Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia. **Anesth Analg**, v. 97, p. 780-784, 2003.

ISHIZAKI Y.; BANDAI Y.; SHIMOMURA K.; ABE H.; IDEZUKI Y. Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. **Surg Endosc**, v.7, p. 420-423, 2004.

JAMIESON D. CHANCE B. CADENAS E. *et al.* - The relation of free radical production to hyperoxia. **Ann Rev Physiol**, v.48, p. 703-719, 1986.

JOHANSEN J. W. Update on bispectral index monitoring. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 20, p. 81-99, 2006.

JUURLINK B. H.; THORBURNE S. K.; HERTZ L. Peroxide-scavenging deficit underlies oligodendrocyte susceptibility to oxidative stress. **Glia**, v. 22, p. 371-378, 1998.

KATOH T.; BITO.; SATO S. Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by isoflurane. **Anesthesiology**, v.92, p.55-61, 2000.

KEHRER J. P. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. **Crit Rev in Toxicol**, v. 23, p. 21-48, 1993.

KLAUS S.; HERINGLAKE M.; GLIEMROTH J.; PAGEL H.; STAUBACH K.; BAHLMANN L. Biochemical tissue monitoring during hypoxia and reoxygenation. **Resuscitation**, v. 56, p. 299-305, 2003.

KOIVUSALO A. M.; KELLOKUMPU I.; RITKARI S.; LINDGREN L. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. **Anesth Analg**, v.85, p. 886-891, 1997.

KOTRLY K. J.; EBERT T. J.; VUCINS E. J.; IGLER F. O.; KAMPINE J. P. Human baroreceptor control of heart rate under isoflurane anesthesia. **Anesthesiology**, v. 60, p. 173-9, 1984.

KOTRLY K. J.; EBERT T. J.; VUCINS E. J.; ROERIG D. L.; STADNICKA A.; KAMPINE J. P. Effects of fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. **Br J Anaesth**, v. 58, p. 406-414, 1986.

KUDOH A.; KATAGAI H.; TAKAZAWA T.; MATSUKI A. Plasma proinflammatory cytokine response to surgical stress in elderly patients. **Cytokine**, v. 15, p. 270-273, 2001.

LEUNG K. L.; LAI P. B. S.; HO R. L. K.; MENG W. C. S.; YIU R. Y. C.; LEE J. F. Y.; LAU W. Y. Systemic Cytokine Response After Laparoscopic-Assisted Resection of Rectosigmoid Carcinoma. **Ann Surg**. v. 231, p. 506-511, 2000.

LEVY B.; SADOUNE L.; GELOT A. M.; PIERRE-EDOUARD B.; NABER P.; LARCAN A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketones body ratios in the course of catecholamine-treated septic shock. **Crit Care Med**, v.28, p. 28: 114-19, 2000.

LI X. Y.; MCCAY P.; ZUGHAI B. M.; JEROUD M. O.; TRIANA J. F.; BOLLI R. Demonstration of free radical generation in the "stunned" myocardium in the conscious dog and identification of major differences between conscious and open-chest dog. **J Clin Invest**, v. 92, p. 1025-41, 1992.

LIEW F. Y. The role of innate cytokines in inflammatory response. **Immunology Letters**, v. 65, p. 131-134, 2003.

LUSTER A. D. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. **N Engl J Med**, v. 338, p. 436-445, 1998.

McCORD J. M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. **N Engl J Med**, v. 312, p. 159-63, 1985.

MCEWEN J.; ANDERSON G. B. Modelling the stationarity and gaussianity of spontaneous electroencephalographic activity. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 22, p. 361-369, 1975.

MESSORI A.; VACCA F.; VALANI M. TRIPPOLI S.; *et al.* Antithrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicenter observational study. **Critical Care**, v. 6, p. 447-451, 2002.

MINGUET G.; JORIS J.; LAMY M. Preconditioning and protection against ischaemia-reperfusion in non-cardiac organs: a place for volatile anaesthetics? **European Journal of Anaesthesiology**, v. 24, p. 733-745, 2007.

MINITI A.; BENTO R. F.; BUTUGAN O.(Ed.). **Otorrinolaringologia clínica e cirúrgica**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. cap. 14, p. 193-223.

MONK T. G.; SAINI V.; WELDON B. C.; SIGL J. C. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. **Anesth Analg**, v. 100, p. 4-10, 2005.

MORETTIN P. A.; TOLOI C. M. C. **Análise de Séries Temporais**, 1. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2004. 535p.

MORGAN JR G. E.; MIKHAIL M. S.; MURRAY M. J.(Ed.). **Clinical Anesthesia**. 4.ed. San Francisco: McGraw-Hill, 2006. cap. 31, p. 725-741.

MORSE D.; ADAMS D.; MAGANANI B. Platelets and neutrophil activation during cardiac surgical procedures: impact of cardiopulmonary bypass. **Ann Thorac Surg**, v. 65, p. 691-5, 1998.

MOTOYAMA T.; OKAMOTO K.; KUKITA I.; HAMAGUCHI M.; OGAWA H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. **Critical Care Medicine**, v. 31, p. 1048-1052, 2003.

MUNOZ R.; LAUSSEN P.; PALACIO G.; ZIENKO L.; PIERCEY G.; WESSEL D. L. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 119, p. 155-62, 2000.

MUTLU L.; WOICIECHOWSKY C.; BECHMANN I. Inflammatory response after neurosurgery. **Best practice & Research Clinical anaesthesiology**, v. 18, p. 407-424, 2004.

MUZI M.; EBERT T. J. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. **Anesthesiology**, v. 82, p. 919-925, 1995.

MUZI M.; EBERT T. J. A randomized, prospective comparison of halothane, isoflurane and enflurane on baroreflex control of heart rate in humans. **Adv Pharmacol**, v. 31, p. 379-87, 1994.

MYLES P. S.; BUCKLAND M. R.; WEEKS A. M.; BUJOR M. A.; MCRAE R.; LANGLEY M.; MOLONEY J. T.; HONT J. O.; DAVIS B. B. Hemodynamic effects, myocardial ischemia, and timing of tracheal extubation with propofol-based anesthesia for cardiac surgery. **Anesth Analg**, v. 84, p. 12-19, 1997.

NELSON D. L.; COX M. M.(Ed.). **Lehninger : princípios de bioquímica**. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 2002. cap. 15, p. 409-440.

NIEDERMEYER E. Maturation of the EEG: development of waking and sleep patterns. In: NIEDERMEYER E.; SILVA F. L. **Electroencephalography**. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. cap. 11, p. 189-234.

NUNES R. R. Componentes da atividade anestésica: uma nova visão. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 53, p. 145-149, 2003.

NUNES R. R.; ALMEIDA M. P.; SLEIGH J. W. Entropia espectral: um novo método para adequação anestésica. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 54, p. 404-422, 2004

NUNES R. R.; CAVALCANTE S. L.; IBIAPINA R. C. P.; LOPES K. C. M. Efeitos do sevoflurano isoladamente ou associado ao fentanil nas respostas hemodinâmicas, endócrinas e eletroencefalográficas à intubação traqueal. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 50, p. 1-7, 2000.

NUNES R. R.; SIGL J. C.; CAVALCANTE S. L.; LOBO R. F. Influência do bloqueio neuromuscular despolarizante no BIS. **São Paulo Med J**, v. 125, p. 125, 2007.

O'MALLEY C.; CUNNINGHAM A. J. Physiologic changes during laparoscopy. **Anesthesiol Clin North Am**, v. 19, p. 1-19, 2001.

O'RIORDAN J.; O'BIERNE H. Á.; YOUNG Y.; BELLAMY C. Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery. **Br J Anaesth**, v. 78, p. 95-96, 1997.

OBERHOLZER A.; OBERHOLZER C.; BAHJAT K. S.; UNGARO R.; TANNAHILL C. L.; MURDAY M.; CLARE-SALZLER M. J. Increased survival in sepsis by in vivo adenovirus-induced expression of IL-10 in dendritic cells. **The Journal of Immunology**, v. 160, p. 3412-3418, 2002.

OKAJIMA K. Regulation of inflammatory response by natural anticoagulants. **Immunology Reviews**, v. 184, p. 258-274, 2001.

OLSHAN A. R.; O'CONNOR D. T.; COHEN I. M.; MITAS J. A.; STONE R. A. Baroreflex dysfunction in patients with adult-onset diabetes and hypertension. **Am J Med**, v. 74, p. 233-242, 1983.

PANGBURN M. K.; RAWAL N. Structure and function of complement: C5 convertase enzymes. **Biochim Soc Trans**, v. 30, p. 6-10, 2002.

PAWLINSKI R.; PEDERSEN B.; KEHERIE B.; AIRD W. C.; FRANK R. D.; GURA M.; MACKMAM N. Regulation of tissue factor and inflammatory mediators by Egr-1 in a mouse endotoxemia model. **Blood**, v. 101, p. 3940-3947, 2003.

PINCEMAIL J.; DEFRAIGNE J. O.; LIMET R. Oxidative stress in clinical situations - fact or fiction?. **Eur J Anaesthesiol**, v. 13, p. 219-234, 1996.

PIZARRO T. T.; MICHIE M. H.; BENTIZ M. IL-18, A novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells. **Journal of Immunology**, v. 162, p. 6829-6835, 1999.

RAMPIL I. J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. **Anesthesiology**, v. 89, p. 980-1002, 1998.

RAMPIL I. J.; LASTER M. J. No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. **Anesthesiology**, v. 77, p. 920-925, 1992.

RAMPIL I. J.; WEISKOPF R. B.; BROWN J. G.; EGER E.; JOHNSON B. H.; HOLMES M. A.; DONEGAN J. H. 1653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. **Anesthesiology**, v. 69, p. 298-302, 1986.

RASMUSSEN L.S.; JOHNSON T.; KUIPERS H.M. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.47, p.260-266, 2003.

REES D. D.; MONKHOUSE J. E.; CAMBRIDGE D.; MONCDA S. Nitric oxide and the haemodynamic profile of endotoxin shock in the conscious mouse. **Br J Pharmacol**, v. 124, p. 540-546, 1998.

RIEWALD M.; RUF W. Science review: role of coagulation protease cascades in sepsis. **Critical Care**, v. 7, p. 123-129, 2003.

ROSOW C.; MANBERG P. J. Bispectral index monitoring. **Anesth Clin North Am**, v. 2, p. 89-107, 1998.

SCHAFFER M.; SAGESSER H.; REICHEN J.; KRÄHENBÜHL L. Alterations in hemodynamics and hepatic and splanchnic circulation during laparoscopy in rats. **Surg Endosc**, v. 15, p. 1197-1201, 2001.

SCHILLING M. K.; REDAELLI C.; KRAHENBUHL.; SIGNER C.; BÜCHLER M. W. Splanchnic microcirculatory change during CO₂ laparoscopy. **J Am Coll Surg**, v. 184, p. 378-382, 1997.

SCHNEEMILCH C. E.; SCHILLING T. Effects of general anaesthesia on inflammation. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 18, p. 493-507, 2004.

SCHWENK W.; JACOBI C.; MANSMANN U.; BÖHM B.; MÜLLER J. M. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections – results of a prospective randomized trial. **Langenbeck's Archives Surgery**, v. 385, p. 2-9, 2000.

SEAGARD J. L.; HOPP F. A.; BOSNJAK Z. J.; OSBORN J. L.; KAMPINE J. P. Sympathetic efferent nerve activity in conscious and isoflurane-anesthetized dogs. **Anesthesiology**, v. 61, p. 266-270, 1984.

SEAGARD J. L.; HOPP F. A.; DONEGAN J. H.; KALBFLEISCH J. H.; KAMPINE J. P. **Anesthesiology**, v. 57, p. 191-202, 1982.

SHANNON C. E.; WEAVER W. **The Mathematical Theory of Communication**. Champaign, University of Illinois Press, 1949, 125p.

SHEMIE S. D. Serum lactate predicts postoperative complications after pediatric cardiac surgery. **Pediatr Res**, v. 39, p. 54, 1996.

SHERWOOD E. R.; TOLIVER-KINSKY T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v.18, p. 305-405, 2004.

SHIMOGAI M.; IRANAMI H.; YAMAZAKI A.; HATANO Y. Transient but profound reduction of bispectral index values after tourniquet deflation: did the BIS detect an alteration of brain electrocortical activity?. **Anesth Analg**, v. 103, p. 1613-1614, 2006.

SIEGEL L. B.; HAUSER G. J.; HERTZOG J. H.; HOPKINS R. A. Initial post-operative serum lactate predicts outcome in children after open heart surgery. **Crit Care Med**, v. 23, p. 205, 1995.

SIGL J. C.; CHAMOUN N. G. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. **J Clin Monit**, v. 10, p. 392-404, 1994.

SIGURDSSON G. H.; McATEER E. Morbidity and mortality associated with anesthesia. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 40, p. 1057-1063, 1996.

STEVENSON G. W.; HALL S. C.; RUDNICK S.; SELENY F. L.; STEVENSON H. C. The effect of anesthetic agents on the human immune response. **Anesthesiology**, v. 72, p. 542-552, 1990.

STRANDERS I.; DIAMANT M.; VAN GELDER R. E.; SPRUIJT H. J.; HAINE R. J.; VISSER F. C. Admission blood glucose level as risks indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabete mellitus. **Arc Intern Med**, v. 164, p. 982-988, 2004.

TABERNERO A.; SCHNEIDER F.; POTENZA M. A.; RANDRIAMBOAVONJY V. F.; WOLF P.; MITOLO-CHIEPPA D.; STOCLET J. C.; ANDRIANTSITOHAINA R. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in omental arteries harvested from patients with severe liver diseases: immuno-localization and influence on vascular tone. **Intensive Care Medicine**, v. 29, p. 262-270, 2003.

TANAKA M.; NISHIKAWA T. Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. **Br J Anaesth**, v. 82, p. 350, 1999.

THORBURNE S. K.; JUURLINK B. H. Low glutathione and high iron govern the susceptibility of oligodendroglial precursors to oxidative stress. **J Neurochem**, v. 67, p. 1014-1022, 1996.

VALLANCE P.; CHAN N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. **Heart**, v. 85, p. 342-350, 2001.

VAN den BERGHE G.; WOUTERS P. J.; BOUILLON R.; WEEKERS F.; VERWAEST C.; SCHETZ M.; VLASSELAERS D.; FERDINANDE P.; LAUWERS P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. **Crit Care Med**, v. 31, p. 359-366, 2003.

VAN den BERGHE G. How does blood glucose control with insulin save lives intensive care ? **J Clin Invest**, v.114, p.1187-1195, 2004.

VARY T. C.; SIEGEL J. H.; NAKATANI T.; SATO T.; AOYAMA H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 250, p. 634-640, 1986.

WEIGAND M. A.; HORNER C.; BARDENHEUER H. J.; BOUCHON A. The systemic inflammatory response syndrome. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 18, p. 455-475, 2004.

WEINBERGER B.; WATOREK K.; STRAUSS R. Association of lipid peroxidation with hepatocellular injury in preterm infants. **Critical Care**, v. 6, p. 521-525, 2002.

WILSON J. X.; GELB A. W. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. **J Neurosurg Anesthesiol**, v. 14, p. 66-79, 2002.

WOICIECHOWSKY C.; SHONING B.; LANKSCH W. R.; VOLK H.; Döcke W. Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. **Journal of Molecular Medicine**, v. 11, p. 769-780, 1999.

YEAGER M. P.; PROCOPIO M. A.; DELEO J. A.; ARRUDA J. L.; HILDEBRANDT L.; HOWELL A. L. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD 16 (+) Lymphocytes humans. **Anesth Analg**, v. 94, p. 94-99, 2002.

APÊNDICE

Dados dos pacientes: Grupos I e II

	Nome	Grupo	Idade (anos)	Massa (kg)	Altura (cm)	Sexo	Enfermidade
1.	MAL	I	35	58	158	F	Mioma útero
2.	KJLO	I	32	60	159	F	Cisto ovário
3.	MMAO	I	27	65	169	F	Cisto ovário
4.	JPSC	I	35	60	158	F	Cisto ovário
5.	ERPA	I	25	63	165	F	Mioma útero
6.	MALS	I	36	54	160	F	Cisto ovário
7.	LMPA	I	29	60	163	F	Cisto ovário
8.	JGTV	I	30	53	158	F	Mioma útero
9.	OSL	I	33	63	159	F	Cisto ovário
10.	ELPT	I	32	65	170	F	Cisto ovário
11.	MCAP	II	30	64	166	F	Cisto ovário
12.	JOACJ	II	33	63	165	F	Cisto ovário
13.	ACCM	II	29	66	162	F	Cisto ovário
14.	JPTF	II	26	60	164	F	Mioma útero
15.	AOSM	II	25	59	167	F	Cisto ovário
16.	WSPJ	II	31	64	170	F	Cisto ovário
17.	FULL	II	27	66	171	F	Mioma útero
18.	HMLP	II	32	66	160	F	Cisto ovário
19.	MCSA	II	34	59	164	F	Cisto ovário
20.	SLPF	II	23	64	159	F	Mioma útero