



CARLOS ROBERTO DE OLIVEIRA SAUER

**“AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA SISTÊMICA NO PÓS-OPERATÓRIO DA
CIRURGIA ESTÉTICA DE MAMA: UMA CONTRIBUIÇÃO PARA
OS CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS”**

**CAMPINAS
2014**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CARLOS ROBERTO DE OLIVEIRA SAUER

**“AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA
SISTÊMICA NO PÓS-OPERATÓRIO DA CIRURGIA ESTÉTICA DE MAMA: UMA
CONTRIBUIÇÃO AOS CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS”**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestre em Ciências Médica, área de concentração Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. FRANCISCO HIDEO AOKI

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO CARLOS ROBERTO DE OLIVEIRA SAUER E ORIENTADA PELO PROF. DR. FRANCISCO HIDEO AOKI.

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2014**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Juliana Ravaschio Franco de Camargo - CRB 8/6631

Sauer, Carlos Roberto de Oliveira, 1968-
Sa85a Avaliação da prevalência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica no
pós-operatório da cirurgia estética de mama : uma contribuição para os cuidados
perioperatórios / Carlos Roberto de Oliveira Sauer. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Francisco Hideo Aoki.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica. 2. Choque séptico. 3. Cirurgia
plástica. 4. Mama. 5. Complicações pós-operatórias. I. Aoki, Francisco
Hideo, 1954-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Assessment of the prevalence of systemic inflammatory response
syndrome in the postoperative of cosmetic breast surgery : a contribution to the perioperative
care

Palavras-chave em inglês:

Systemic inflammatory response syndrome

Shock, Septic

Surgery, Plastic

Breast

Postoperative complications

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

Francisco Hideo Aoki [Orientador]

Mariângela Ribeiro Resende

Eduardo Alexandrino Servolo Medeiros

Data de defesa: 28-11-2014

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CARLOS ROBERTO DE OLIVEIRA SAUER

ORIENTADOR(A): PROF. DR. FRANCISCO HIDEO AOKI

MEMBROS:

1. PROF. DR. FRANCISCO HIDEO AOKI

2. PROF. DR. MARIANGELA RIBEIRO RESENDE

3. PROF. DR. EDUARDO ALEXANDRINO SERVOLO DE MEDEIROS

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 28 de novembro de 2014

DEDICATÓRIA

À Inesinha, minha esposa amada e companheira eterna, a quem dedico a minha vida e em quem encontro Paz.

Aos meus quatro filhos amados, motivação de minha luta e fontes de enlevo constante, brotos promissores de tronco viçoso, Júlia, Lucas, Sofia e Miguel.

Aos meus amados pais, Roberto e Rosi, base de tudo em minha vida, balizas para todos os momentos e modelos perenes em minha mente, coração e alma.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki, pela gentil e séria orientação neste trabalho, por sua invencível crença na capacidade de realização do ser humano, que o torna um dos homens mais respeitáveis que já conheci.

Às biólogas Dra. Ângela Maria Assis, pesquisadora do Laboratório de AIDS-HC-Unicamp e Dra. Marcina Garcia, supervisora do Laboratório de AIDS-HC-Unicamp pela postura humana e comprometimento profissional, bem como apoio e aconselhamento científico.

À equipe multiprofissional e ao coordenador da UTI adulto do Hospital Estadual de Sumaré, Dr. Ariovaldo Marques, pelo ambiente amigável e pelo compromisso com a qualidade da assistência, marcado pelo empenho em oferecer o melhor aos pacientes, tanto do ponto de vista humano como tecnológico.

A Profa. Dra. Maria Rita Donalísio Cordeiro, epidemiologista do Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp, pelo apoio no desenho do estudo e elaboração do instrumento de coleta de dados.

Ao Prof. Dr. Luís Eduardo Martinhão Souto, professor associado da Universidade Estadual de Marília (UNIMAR) e professor assistente da Faculdade de Medicina de Marília (FAMENA), pela colaboração nos aspectos cirúrgicos deste trabalho.

À equipe de anestesia do Hospital Estadual de Sumaré, pelo apoio científico.

À Srta. Carolina Reis, aluna do doutorado da Pediatria – FCM – Unicamp, pela versão ao inglês

Ao Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas, na pessoa dos estatísticos Sra. Cleide Aparecida Moreira, Sr. Eduardo Luiz Hoehne e Sr. Helymar Machado.

Ao Serviço de Arquivo Médico do Hospital Estadual de Sumaré – Unicamp, na pessoa da Srta. Adriana A. Lourenço Maiuri – coordenadora do serviço.

RESUMO

Introdução: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) é uma situação clínica na qual ocorrem as alterações fisiológicas da sepse, mas que é desencadeada por uma agressão não infecciosa ao organismo. Foi definida em 1991, em consenso internacional, e, assim como a sepse, está associada à insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS) e à mortalidade. Não há muitos dados epidemiológicos a respeito da SRIS, mas sabe-se que a sepse grave e choque séptico são juntos a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva (UTIs) não coronarianas nos EUA e, no Brasil, são responsáveis por mais de 54.000 internações anualmente, com uma mortalidade associada de 32,9% e 64,1%, para sepse grave e choque séptico, respectivamente.

Após documentar, em estudo fisiológico com cateter de artéria pulmonar, um caso de choque distributivo com depressão do miocárdio no pós-operatório imediato de uma cirurgia redutora de mama, sem qualquer associação a quadro infeccioso, foi feita, sem sucesso, uma extensa busca de casos semelhantes na literatura médica. Inclusive, nesta revisão, foi encontrada uma grande incidência de cirurgias estéticas de mama no Brasil: quase 280.000 por ano, dentre as quais 131.000 são mamoplastias redutoras.

Objetivos: avaliar a prevalência de SRIS e SRIS grave no pós-operatório da cirurgia estética de mama e, secundariamente, avaliar os fatores de risco associados a sua ocorrência e discutir as possíveis implicações da SRIS nos cuidados peri-operatórios das cirurgias estéticas de mama.

Casuística e método: foram realizados dois estudos epidemiológicos, um retrospectivo no Hospital Estadual de Sumaré – UNICAMP (HES), a mesma instituição onde foi verificado esse caso de SRIS grave, envolvendo todas as pacientes que foram submetidas somente a mamoplastia redutora (de 2001 a 2012, com 154 pacientes) e outro estudo prospectivo no Hospital do Instituto do Coração de Campinas (Hospital ICC), onde também foram avaliadas pacientes submetidas à inserção e à troca de próteses mamárias, associadas ou não à lipoaspiração (primeiro semestre de 2012, com 24 pacientes).

Resultados: no HES encontrou-se 17 casos de SRIS (11,0%) e três casos de SRIS grave (1,9%), sendo verificado, dentre estes, um caso de SRIS grave com choque. Não houve diferença entre os grupos de pacientes com e sem SRIS para 29 variáveis clínicas, -epidemiológicas e farmacológicas analisadas. Observou-se uma tendência a maior frequência de SRIS em pacientes submetidas a anestesia por halogenados, mas sem significância estatística ($p>0,05$). No estudo do Hospital ICC foi verificada uma prevalência de SRIS 29,2%. Nesse segundo estudo, além de se aproximar da realidade das cirurgias estéticas de nosso país, pois foi feito em um hospital particular não ligado a qualquer universidade, pudemos contar com o critério do leucograma, colhido após a cirurgia.

Após exaustiva revisão da literatura médica, foram encontrados alguns possíveis fatores confundidores da análise, a saber: os anestésicos inalatórios (halogenados e óxido nitroso), o propofol, a anestesia peridural, o próprio tecido mamário (em sua anatomia e fisiologia apresenta interfaces com sistema imune) e o órgão adiposo (participa da constituição da mama e possui funções endócrinas, além de ser ontologicamente ligado ao sistema imune).

Ao revisar o tipo de cirurgia realizado e a fisiopatogenia da SRIS, encontramos mais duas questões com relevância em termos saúde coletiva: a imunossupressão e a ativação da cascata de coagulação associadas à SRIS poderiam gerar uma população de mulheres mais suscetíveis às complicações infecciosas, à trombose venosa profunda (TVP) e ao tromboembolismo pulmonar (TEP). Novamente, foram feitos novos levantamentos bibliográficos para abordar estas questões, sendo encontradas inúmeras referências associando o uso inadequado de antibióticos a complicações bacterianas (superinfecções) e artigos descrevendo, nesta situação específica de pós-operatório, o frequente descumprimento dos protocolos de profilaxia de TVP/TEP.

Conclusão: na cirurgia estética de mama ocorre uma incidência de SRIS próximo a 30% (quando são utilizados os 4 critérios diagnósticos de SRIS) e uma incidência de SRIS grave de quase 2%. Também foi descrito um caso clínico de SRIS grave com choque no pós-operatório da cirurgia estética de mama, algo presente no dia a dia dos profissionais que atendem estas pacientes, mas sem prévio relato na literatura médica. Não foi encontrada qualquer associação entre SRIS e o fatores de risco analisados. É necessário estarmos atentos para uma melhor definição da importância deste quadro em termos de saúde pública, com um olhar protetor para a população de mulheres submetidas à cirurgia estética de mama, vulneráveis às complicações do pós-operatório numa frequência que pode ser maior que a esperada.

ABSTRACT

Introduction : SIRS is a clinical situation where the physiological changes due to sepsis occur, but triggered by a noninfectious aggression to the organism. It was defined in 1991, with international consensus, and like sepsis it is associated to multiple system organ failure (MSOF) and mortality. There is not much epidemiological data related to SIRS but it is known that severe sepsis and septic shock are together the leading cause of death in non-coronary ICUs in the U.S. and, In Brazil, they are responsible for more than 54,000 hospitalizations annually, with an associated mortality of 32.9% and 64.1% for severe sepsis and septic shock, respectively.

After reporting, in a physiological study of pulmonary artery catheter, a case of septic shock with myocardial depression in the immediate postoperative of reductive mammoplasty, without any sign of infection, an extensive literature review was done without success, seeking similar cases in the medical literature. Moreover, in this review, a high frequency of cosmetic surgery in breast were found in Brasil: almost 280,000 per year, of which 131,000 were reductive mammoplasties.

Objective: Assess the prevalence of SIRS and severe SIRS in the postoperative of cosmetic breast surgery and , secondarily , assess the risk factors associated to its occurrence and discuss the possible implications of SIRS in the perioperative care of cosmetic breast surgery.

Patients and Methods: Two epidemiological studies were conducted, one was a retrospective epidemiological survey which took place at the Sumaré State Hospital –

UNICAMP, the same institution where this case was found, involving all patients who underwent reduction mammoplasty (from 2001 to 2012, with 154 patients) and the other was a prospective study developed at the Campinas Heart Institute Hospital, where patients subjected to placement and replacement of breast implants, associated or not to liposuction were assessed (first semester of 2012, with 24 patients).

Results At the Sumaré State Hospital 17 cases of SIRS were found (11.0%), and three cases of severe SIRS (1.9%), among which there was one case of severe SIRS with shock. There was no difference between the group of patients with and without SIRS, regarding the 29 clinical, epidemiological and pharmacological variables that were analyzed. A tendency for a higher frequency of SIRS in patients undergoing anesthesia by halogenated substances was observed, but without statistical significance ($p>0.05$). At the Campinas Heart Institute Hospital, the prevalence of SIRS was of 29.2%. In this second study, in addition to being similar to the reality of cosmetic surgeries of our country, because it was conducted in a private hospital not related to any university, we could rely on the leucocyte count, collected after surgery.

After an exhaustive review of the medical literature, some possible confounding analysis factors were found, namely: inhalational anesthetics (nitrous oxide as the halogenated), propofol, epidural anesthesia, the breast tissue itself (in their anatomy physiology presents interfaces with the immune system) and the adipose organ (part of the constitution of the breast, it has endocrine functions and is ontologically linked to the immune system).

When reviewing the type of surgery performed and the pathophysiology of sepsis, we found two other relevant issues: immunosuppression and activation of the coagulation cascade associated to SIRS could generate a population of women transiently more susceptible to infectious complications, Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Thromboembolism (PTE). Again, we reviewed the literature to address these issues, numerous references were found involving the inappropriate use of antibiotics for bacterial complications (superinfection) and articles describing the incorrect use of the protocols for prophylaxis of DVT / PTE.

Conclusion: In cosmetic breast surgery there is an incidence of SIRS close to 30% (when the four diagnostic criteria for SIRS are used) and an incidence of severe SIRS close to 2%. Moreover, a clinical case of SIRS was described in the postoperative of cosmetic breast surgery, which is present in the everyday routine of the professionals that work with these patients but has not previously been related in the medical literature. No association was found between SIRS and the analyzed risk factors.

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

Tabela 1: Critérios definidores de SRIS (consenso publicado em 1992).

Adaptado de Bone RC et al.....6

Tabela 2: Critérios definidores de sepse (consenso publicado em 2003).

Adaptado de Levy MM et al.....7

Tabela 3: Variáveis testadas para associação com SRIS.....43

Tabela 4: Idade média das pacientes (em anos).....51

Tabela 5: Exposição a halogenados - HES- Unicamp.....51

Tabela 6: Exposição a halogenados (estudo Hospital ICC).....55

Figura 1: Fisiopatogenia do *continuum* SRIS/sepse/sepse grave/choque séptico

Adaptado do Portal dos Fármacos (Universidade Federal do Rio de Janeiro),2014.....14

Figura 2: Mecanismos de controle da expressão do gene NF- κ B. Adaptado de

Cavaillon e Adib-Conquy, 2006.....16

Figura 3: Ativação da cascata de coagulação na sepse. Adaptado do portal

Medcenter (Comunidade Médica Independente), 2014.....16

Figura 4: Vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação. Adaptado de

Jorge SG, 2014.....16

Figura 5: Hipoperfusão tecidual na sepse. Adaptado de Trzeciak S et al.....17

Figura 6: “Two hit model” / “cecal ligation and puncture”. Adaptado do Portal dos

Fármacos (Universidade Federal do Rio de Janeiro).....18

Figura 7: “SIRS & CARS”. Adaptado de Faix JD, 2013.....19

Figura 8: Diferentes respostas imunológicas na sepse. Adaptado de Faix JD, 2013.....19

Figura 9: Polimorfismo de nucleotídeo único (“Single nucleotide

polymorphism” – SNP). Adaptado da Wikipedia, 2014.....22

Figura 10: Anatomia da mama.....25

Figura 11: Corte histológico da gordura branca. Obtido no portal Pearson Higher Education,2014.....	28
Figura 12: Corte histológico da gordura marrom. Obtido no portal Pearson Higher Education,2014.....	28
Figura 13: Fórmula estrutural isoflurano.....	30
Figura 14: Fórmula estrutural sevoflurano.....	30
Figura 15: Mamoplastia redutora – Técnica cirúrgica.....	34
Gráfico 1: Pacientes submetidas a mamoplastia redutora - HES-Unicamp.....	48
Gráfico 2: Pacientes submetidas a cirurgia estética de mama - Hospital ICC.....	49
Gráfico 3: Pacientes agrupadas por tipo de cirurgia – Hospital ICC.....	49
Gráfico 4: Uso de AINE, dipirona ou corticosteróide – HES- Unicamp.....	50
Gráfico 5: Uso de AINE, dipirona ou corticosteróide – Hospital ICC.....	50
Gráfico 6: Variação da taxa de SRIS por anos – HES- Unicamp.....	52
Gráfico 7: Distribuição dos tipos de anestesia por ano – HES- Unicamp.....	52
Gráfico 8: Incidência de SRIS conforme tipo de anestesia - HES- Unicamp.....	53
Gráfico 9: Exposição a opióides - HES- Unicamp.....	54
Gráfico 10: Exposição a peridural - HES- Unicamp.....	54
Gráfico 11: Exposição ao propofol durante toda a anestesia – HES- Unicamp.....	55
Gráfico 12: Comparação das incidências com e sem uso do leucograma como critério de SRIS - Hospital ICC.....	56
Gráfico 13: Massa corporal - HES- Unicamp.....	56
Gráfico 14: Índice de massa corporal - HES- Unicamp.....	57
Gráfico 15: Massa total de tecido retirado das mamas – HES- Unicamp.....	57
Gráfico 16: Volume de cristalóide feito no intra-operatório – HES- Unicamp.....	58
Gráfico 17: Duração da cirurgia - HES- Unicamp.....	58
Gráfico 18: Pacientes que utilizaram corticosteróide no intra-operatório	

HES- Unicamp.....	59
Gráfico 19: Pacientes que utilizaram corticosteróides no pós-operatório imediato - HES- Unicamp.....	59
Gráfico 20: Pacientes que receberam dipirona no pós-operatório imediato – HES- Unicamp.....	60
Gráfico 21: Pacientes que utilizaram AINE no intra-operatório – HES- Unicamp.....	60
Gráfico 22: Instabilidade no intra-operatório – HES- Unicamp.....	61
Gráfico 23: Uso de soro basal no pós-operatório – HES- Unicamp.....	61
Gráfico 24: Uso de β -bloqueador no intra-operatório – HES- Unicamp.....	62
Gráfico 25: Alcoolismo - HES- Unicamp.....	63
Gráfico 26: Tabagismo - HES-Unicamp.....	63
Gráfico 27: Uso de drogas ilícitas - HES- Unicamp.....	64
Gráfico 28: Doença psiquiátrica - HES- Unicamp.....	64
Gráfico 29: Outras comorbidades - HES- Unicamp.....	65
Gráfico 30: Alergia - HES- Unicamp.....	65
Gráfico 31: Uso medicamento domiciliar - HES- Unicamp.....	66
Gráfico 32: Uso de anticoncepcional oral - HES- Unicamp	66
Gráfico 33: Uso de antibiótico profilático - HES- Unicamp.....	67
Gráfico 34: Tipo de antibiótico - HES- Unicamp	67
Gráfico 35: Reabordagem cirúrgica - HES- Unicamp.....	68
Gráfico 36: Tempo de jejum - HES- Unicamp.....	68
Gráfico 37: Massa corporal - Hospital ICC.....	69
Gráfico 38: Índice de massa corporal - Hospital ICC.....	69
Gráfico 39: Altura - Hospital ICC.....	70
Gráfico 40: Duração da cirurgia - Hospital ICC.....	70

Gráfico 41: Volume de cristalóide no intra-operatório – Hospital ICC.....	71
Gráfico 42: Dose de sevoflurano - Hospital ICC.....	71
Gráfico 43: Comorbidades - Hospital ICC.....	72
Gráfico 44: Uso de anticoncepcional - Hospital ICC	72
Gráfico 45: Uso de antibioticoprofilaxia - Hospital ICC.....	73
Gráfico 46: Uso de beta-bloqueador - Hospital ICC.....	73
Gráfico 47: Uso de corticosteróides no intra-operatório – Hospital ICC.....	74
Gráfico 48: Uso de dipirona no intra-operatório - Hospital ICC.....	74
Gráfico 49: Instabilidade hemodinâmica intra-operatória - Hospital ICC.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

SRIS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SIRS – “Systemic Inflammatory Response Syndrome”

EUA – Estados Unidos da América

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

ICU – “Intensive Care Unit”

RPA – sala de recuperação anestésica

IMOS – insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas

PCPW – “pulmonary capillary wedge pressure”

CI – “cardiac index”

SVRI – “systemic vascular resistance index”

LVSWI – “left ventricular stroke work index”

OER – “oxygen extraction rate”

VO₂ – “oxygen consumption”

DO₂ – “oxygen delivery”

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

SAME – Serviço de Arquivo Médico

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

WBC – “white blood count”

a.C. – antes de Cristo

d.C. – depois de Cristo

SUS – Sistema Único de Saúde

ILAS – Instituto Latino-Americano de Sepsis

DNA – ácido desoxirribonucléico

TH₁/ TH₂ – “T helper 1/ T helper 2”

IL – interleucina

TNF – fator de necrose tumoral

C1q – fator do sistema complemento C1q

TVP – trombose venosa profunda

TEP – trombo-embolismo pulmonar

DATASUS – banco de dados do Sistema Único de Saúde

IMC - índice de massa corporal

AINEs - antiinflamatórios não hormonais

TLR – “Toll-like receptor”

PAMPs – “Pathogen Associated Molecular Patterns”

TIR - ligação do domínio citoplasmático do TLR

IRAK-4 – “IL-1 receptor associated kinase”

MyD88 – “myeloid differentiation protein 88”

TIRAP - “TIR domain-containing adapter protein”

Tollip – “Toll interaction protein”

NOD – “nucleotid-binding oligomerization domain”

PAI-1 – inibidor do ativador do plasminogênio -1

NF- κ B - “nuclear factor κ B”

SNP – “single nucleotide polymorphism”

PCR – “polymerase chain reaction”

RFLP – “restriction fragment length polymorphism”

SSCP – “single strand conformation polymorphism”

SUMÁRIO

RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xv
LISTA DE TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS.....	xix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xxiii
1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1.Sepse da antiguidade oriental ao século XX: Microbiologia e epidemiologia contribuindo para a segurança do paciente.....	1
1.2.A seps e na contemporaneidade e o nascimento do conceito da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS).....	5
1.3.Epidemiologia da SRIS/seps.....	8
1.4.Fisiopatogenia da SRIS/seps.....	10
1.5.Caracterização laboratorial da SRIS/seps.....	20
1.6.Polimorfismos genéticos e suas implicações clínicas na SRIS.....	21
1.7.SRIS e o controle de antimicrobianos.....	22
1.8.Mama: Estrutura e fisiologia da mama.....	24
1.9.Orgão adiposo e imunidade.....	26

1.10. Anestésicos.....	29
1.11. Mamoplastia redutora: Técnica e complicações.....	31
2.OBJETIVOS.....	37
3.CASUÍSTICA E MÉTODO.....	39
3.1.Delineamento do estudo, local e caracterização geral.....	40
3.2.População.....	41
3.2.1.Critérios de inclusão.....	41
3.2.1.Critérios de exclusão.....	41
3.3.Métodos.....	42
3.3.1.Fonte e coleta de dados.....	42
3.3.2.Variáveis de interesse e definições.....	44
3.3.3.Análise estatística.....	45
3.4.Aspectos éticos.....	45
4.RESULTADOS.....	47
5.DISSCUSSÃO.....	77
6.CONCLUSÃO.....	85
7.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87

8.REFERÊNCIAS.....	89
ANEXOS.....	115
ANEXO 1: Planilha em formato Excel® (banco de dados) – Estudo HES.....	115
ANEXO 2: Planilha em formato Excel® (banco de dados) – Hospital ICC.....	121
ANEXO 3: Ficha para coleta de dados.....	127
ANEXO 4: Documentos do Comitê de Ética em Pesquisa.....	129

1.Introdução

1.1.Sepse da antiguidade ao século XX: a microbiologia e a epidemiologia contribuindo para a segurança do paciente

Um antigo livro indiano “Vishnu-Smriti” descreve em detalhes os tipos de impurezas e as formas de purificação, que apesar de serem de cunho religioso possuem uma natureza abrangente e prática, muitas vezes assemelhando-se a regras de bom senso para garantir a higiene corporal e de utensílios de uso pessoal. Os indianos, partindo do conhecimento de que há vermes intestinais, generalizaram este conceito, considerando que existem vermes invisíveis que poderiam habitar o corpo e gerar doenças. Isto também ocorreu na Mesopotâmia, mas não adquiriu a mesma importância que na Índia. Há também o conceito de “yakshma”, uma coisa viva e invisível, capaz de produzir tuberculose, dentre outras doenças. Os conhecimentos médicos de tradição oral indianos foram compilados em sânscrito pelos povos arianos a partir do ano 1000 a.C. e estão condensados no Atharva-Veda (1).

A Escola de Cós, da qual Hipócrates fazia parte, considerava que a saúde advinha do equilíbrio de quatro humores. Se ocorresse a “discrasia”, uma desproporção dos humores, a consequência seria a doença (2). O vento (“ar”) é um bom exemplo de causa de “discrasia”: o excesso de “ar” conduziria à estagnação, consequente formação de pus, e depois à sepsé (σηψη=putrefação). O vento seria também a causa das “doenças epidêmicas” (2, 3). Durante o Império Romano, nos séculos I e II a.C., Celsus e Galeno descreveram a inflamação: “rubor et tumor cum calore et dolore” (4). Também no início da era cristã, Marcus Varro sugeriu que nos

pântanos “crescem certos animais tão pequenos, que não podem ser captados pelos olhos, que através do ar entram pelas narinas ou pela boca e produzem graves doenças” e Lucretius, filósofo romano, já considerava que certas doenças poderiam ser adquiridas por meio de “sementes” e utilizou pela primeira vez a palavra “contágio” (1, 4).

O livro “Huang Di Nei Jing” (“Livro do Imperador Amarelo”), compilado na China por volta do século IV a.C., que possui importância similar àquela que o “Corpus Hippocraticus” tem para a medicina grega, descreveu “re bing”, em português, doença quente. Recentemente, nas Dinastias Ming (1368-1644 D.C.) e Quing (1644-1911 D.C.), muitos médicos contribuíram para a consolidação do conceito “wen bing”, traduzido como doença morna. De acordo com esta teoria tanto a doença quente como a morna podem atingir qualquer pessoa que tenha um sistema imunológico enfraquecido, sendo transmitidas, de uma pessoa para outra, por via “céu” (via aérea) ou por via “terra” (contato) (5).

Na Idade Média, em 1347, a partir do porto de Messina, na Sicília, ocorreu a expansão da peste negra (“black death”) por toda a Europa. Deslocando-se na velocidade de 4 km por dia, chegou ao Círculo Polar Ártico em 1350 e dizimou 40% da população europeia até o ano de 1353 (6,7). Novas ondas epidêmicas de peste assolaram vastas regiões da Europa até a metade do século XVIII. Durante todo o século XX, esta doença esteve associada à bactéria *Yersinia pestis*, no entanto, devido as suas características clínicas e forma de disseminação, tem-se considerado a “black death” como outra patologia, talvez viral, que apresenta choque e sangramentos (6). Com a publicação de Haensch et al, em 2010, onde foi descrito material genético da *Yersinia pestis* na polpa dentária de vítimas da “black death” do norte, do sul e do centro da Europa, a possibilidade

de um biovar extinto da *Yersinia pestis* passou a ser a principal hipótese para o agente etiológico desta doença (7).

Durante toda a Idade Média, a concepção preponderante de transmissão das doenças epidêmicas foi a teoria atmosférica-miasmática, um conceito com raízes na medicina grega. No Renascimento, Girolamo Fracastoro (1478-1553) e Girolamo Cardano (1501-1576) defenderam a ideia de que algumas doenças poderiam ser transmitidas pelo contato através de “sementes”: o primeiro acreditava que estas sementes teriam natureza química (“como o odor da cebola que faz lacrimejar pessoas que estão a distância”), mas para o segundo médico seriam pequenos animais capazes de se reproduzir. Trazendo um respaldo objetivo para esta visão, Thomas Moffet, em 1589, descreveu os ácaros como causa da escabiose e propôs o enxofre como tratamento. Ainda assim, a teoria atmosférico-miasmática permaneceu hegemônica na medicina ocidental até o advento da era microbiológica, em meados do século XIX (4).

Na Guerra da Criméia (1853-1856) quando a aliança da França, da Inglaterra, da Sardenha e da Turquia conteve o expansionismo da Rússia, a enfermeira Florence Nightingale, produziu fortes evidências de que medidas higiênicas podem diminuir as perdas humanas por ferimentos de guerra: reduziu a taxa de mortalidade dos pacientes hospitalizados de 40% para 4% (8,9). Em 1861, Semmelweis publicou “Etiologia, Conceito e Profilaxia da Febre Puerperal”, onde descreve o mecanismo de transmissão da febre puerperal na maternidade de Viena: “são os dedos dos estudantes, emporcalhados durante disseções recentes, que vão levar partículas cadavéricas fatais para os órgãos genitais das mulheres grávidas, sobretudo na região do colo uterino” (10). Esta conclusão decorre de cuidadosas observações epidemiológicas, controladas para variáveis propostas pelas teorias correntes sobre a gênese da febre puerperal e pela teoria atmosférico-

miasmática (10, 11). Após a plena implantação destas medidas higiênicas, como a lavagem das mãos e a criação de salas de isolamento para pacientes infectadas, a taxa de mortalidade das pacientes atendidas por médicos na Maternidade de Viena caiu de 27% para 0,23% (10).

As ideias de John Snow, médico inglês que descreveu a forma de transmissão do cólera em 1849, não foram originais, pois muitos médicos acreditavam que um “veneno” das fezes de doentes contaminava as águas e seria capaz de causar a doença ao entrar em contato com a mucosa intestinal. O que tornou inquestionável estas afirmações foram as suas precisas observações sobre a mortalidade conforme a área de atuação das empresas distribuidoras de água em Londres, pois estas obtinham água de pontos diferentes do Rio Tâmisa: antes ou depois da contaminação por esgotos domésticos (12).

Posteriormente, nas últimas décadas do século XIX, o químico Louis Pasteur identificou bactérias na corrente sanguínea de pacientes com sepse (13). Logo após, o alemão Koch formulou o postulado de que o agente infeccioso deve ser isolado do indivíduo doente, cultivado em meio de cultura, inoculado em um animal saudável e a doença inicial novamente observada (14). De certa forma, os princípios deste postulado estão presentes no raciocínio de Semmelweis e de John Snow, em suas descrições originais (11).

No Brasil, no início do século XX, a infecção ainda é definida como uma ação de “miasmas morbíficos” e “se propaga de um indivíduo doente para outro são”, “dependendo até certo ponto das condições atmosféricas” (15). Conceitos como septicemia, piemia e septicopiemia, respectivamente, multiplicação de microorganismos no sangue circulante, abscessos múltiplos e a ocorrência conjunta das duas situações, perpassaram por quase todo o século XX (16).

“Quando a febre é contínua, a superfície externa do corpo está fria ... a afecção é mortal.”

Hipócrates

1.2. A sepse na contemporaneidade e o nascimento do conceito da síndrome da resposta inflamatória sistêmica

No início da década de 90 houve a diferenciação dos conceitos de bacteremia, a presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea, e sepse, processo inflamatório generalizado não restrito à infecção da corrente sanguínea e que tem a participação de outros tecidos (17-19).

Finalmente, sepse foi definida como “inflamação generalizada decorrente de insulto bacteriano” (20, 21) em um consenso da “American College of Chest Physicians” (ACCP) e da “Society of Critical Care Medicine” (SCCM). Neste mesmo consenso, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) foi definida como um conceito mais amplo que sepse, que corresponde a um conjunto de elementos clínico maior que a sepse, compreendendo todos os casos de inflamação orgânica generalizada, inclusive aqueles no qual o insulto inicial foi bacteriano (20) além dos outros desencadeados por trauma cirúrgico, queimadura extensa, pancreatite aguda, politraumatismo de alta energia cinética etc (18, 19).

A SRIS encerra um conceito inovador, mas inicialmente considerado por alguns pesquisadores como inespecífico e muito sensível, portanto, de pouca utilidade tanto para os

estudos clínicos como para a prática médica (17, 21). No entanto, ao longo das duas últimas décadas, a compreensão da sepse progrediu muito e considerável parte deste avanço se deve ao conceito do *continuum* SRIS/sepse/sepse grave/choque séptico (31,32), que permitiu a padronização dos protocolos de pesquisa (31,33). À medida que avançaram estes estudos clínico-epidemiológicos (29,30) e os de biologia molecular (31,34), ficou evidente a relevância deste conceito de *continuum* SRIS/sepse/sepse grave/choque séptico para a ciência médica (33,36).

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) é definida como a presença de dois ou mais dos seguintes sinais: febre, taquipnéia, taquicardia e leucocitose; após algum insulto corporal (20). Mais precisamente, temperatura corporal >38 ou <36 °C, frequência cardíaca >90 batimento por minuto, hiperventilação evidenciada por frequência respiratória >20 inspirações por minuto ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg e contagem de leucócitos >12.000 ou <4.000 células/mm³ ou presença de mais que 10% de formas imaturas no leucograma (tabela 1). Esta definição foi revista em 2001 e passou a se associar, a estes quatro sinais, uma longa lista de outros de disfunção orgânica (21) (tabela2).

Tabela 1 - Critérios definidores de SRIS* (consenso publicado em 1992) (20)

Febre	temperatura $>38,3^\circ\text{C}$ ou $<36,0^\circ\text{C}$ (neste estudo: $>37,7^\circ\text{C}$ ou $<35,6^\circ\text{C}$)
Taquicardia	frequência cardíaca > 90 b.p.m.
Taquipnéia	frequência respiratória > 20 i.p.m.
Leucograma	leucócitos $>12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de formas imaturas

*O diagnóstico de SRIS/sepse exige a presença de 2 ou mais critérios

Tabela 2 - Critérios definidores de sepse (consenso publicado em 2003) (21)

Infecção*	documentada ou suspeita e um dos seguintes:
Parâmetros gerais	febre (temperatura central >38,3°C) hipotermia (temperatura central <36°C) frequência cardíaca >90 b.p.m. taquipnéia >30 i.p.m. confusão mental edema significativo ou balanço hídrico >20ml/Kg em 24 h hiperglicemia (glicemia de jejum>110ml/dl—na ausência de D. mellitus)
Inflamação	leucocitose (>12.000/mm ³) leucopenia (< 4.000/mm ³) contagem de leucócitos normal com >10% de formas imaturas proteína C elevada (2 desvios padrões acima do valor normal) procalcitonina elevada (2 desvios padrões acima do valor normal)
Hemodinâmica	índice cardíaco >3,5 l/min/m ² saturação de oxigênio no sangue venoso misto >70% hipotensão arterial (pressão arterial sistólica <90 mmHg, pressão arterial média <70 mmHg ou queda de 40 mmHg na p.a. sistólica)
Disfunção orgânica	Hipoxemia arterial (PaO ₂ /FiO ₂ < 300) oligúria aguda (diurese <0,5 ml/Kg/h) aumento de creatinina >0,5 mg/dl distúrbio de coagulação (RNI>1,5) íleo paralítico (ausência de ruídos hidro-aéreos) trombocitopenia (<100.000/mm ³) hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >4mg/dl)
Perfusão tecidual	hiperlactatemia (>3mmol/l) diminuição do enchimento capilar ou pele marmórea

*Definido como processo patológico causado por micro-organismo

Vários estudos demonstraram uma correlação de progressivo aumento de mortalidade no *continuum* SRIS/sepse/sepse grave/choque séptico (22,28,36,37), mas poucos conseguiram associar SRIS à mortalidade (28,29). Provavelmente, isto se deve ao fato das casuísticas serem muito heterogêneas (38,39) e, portanto, exigirem um número muito grande de pacientes. O primeiro estudo a conseguir relacionar SRIS com mortalidade foi o de Rangel-Frausto et al, em

1995, envolvendo um total de 3.708 pacientes, admitidos em unidades de internação clínicas e cirúrgicas, tanto de terapia intensiva como enfermarias, todas ligadas à Universidade de Iowa (EUA), e encontrou uma mortalidade associada a SRIS de 7% (30).

Silva et al e de Rangel-Frausto et al (29,30) também encontraram sucessivos grupos de pacientes em número progressivamente menor, formando uma pirâmide, tendo como base a SRIS e no ápice o choque séptico. Este achado em estudos com base populacional é a contraparte epidemiológica do conceito de *continuum* SRIS/seps/seps grave/choque séptico.

1.3.Epidemiologia da SRIS/seps

A seps grave e o choque séptico são juntos a primeira causa de morte em UTI não coronariana nos EUA (150,000 óbitos por ano) (22) e apesar da letalidade estar diminuindo nos EUA, as taxas de hospitalização e a mortalidade estão aumentando (37,40), principalmente entre os idosos (41). Em 2001, foi descrito por Angus et al, em um estudo com base populacional nos EUA, uma incidência anual de seps grave e choque séptico de 3 para 1000 habitantes (23) e verificado que o número de mortes por seps nos EUA equivale ao de infarto agudo do miocárdio (42).

Martin et al, em um extenso estudo epidemiológico nos EUA encontrou um aumento de 207% na incidência de seps de 1979 a 2000, de 24 casos/100.000 para 82.7casos/100.000 habitantes (43).

Através do “National Surgical Quality Improvement Program” foram revisados 363.897 pacientes submetidos a cirurgia geral e encontrou-se uma incidência de seps de 2,3%, com uma

taxa mortalidade no 30º dia de 5,4%. Neste mesmo estudo, foi descrita uma incidência de embolia pulmonar de 0,3% e de infarto agudo do miocárdio de 0,2%, com taxas de mortalidade no 30º dia, respectivamente, de 9,1% e 32%(44). Ou seja, apesar da menor letalidade, a sepse em número absoluto de mortes supera várias vezes o infarto agudo do miocárdio (IAM) e a tromboembolismo pulmonar (TEP). Isto sem considerar o choque séptico, com taxa de prevalência de 1,6% e mortalidade no 30º dia de 33,7% (44), que também isoladamente excede o número absoluto de mortes por IAM ou TEP no pós-operatório.

Segundo informações oficiais do DATASUS, foram feitas 54.365 internações para tratamento de sepse, o que representa 0,5% do total de internações, com uma mortalidade associada de 38,02%(45). Já o ILAS (Instituto Latino-Americano da Sepse) relata uma mortalidade associada variando de 32,9%, para sepse grave, a 64,1%, para o choque séptico (46).

É amplamente conhecida SRIS em casos de pancreatite aguda, em grandes queimados, pós-operatório, choque hemorrágico, hemorragia subacnóidea ou trauma grave(31,33,36,41,47,49,50,51,52), mas coube a dois estudos prospectivos documentar a associação deste quadros inflamatórios à mortalidade: o brasileiro BASES (29) e o supracitado estudo de Frausto-Rangel (30). No estudo brasileiro foram avaliados 1383 pacientes de terapia intensiva e foi encontrada uma mortalidade de 11,3% entre os pacientes com SRIS sem infecção e uma incidência de sepse grave de 35,6 por 1000 pacientes.dia, com uma mortalidade de 34,7%(29).

Estima-se que 33% dos pacientes internados em hospitais gerais, 50% dos pacientes intensivos e 80% em pós-operatório apresentam quadro de SRIS/sepse(53). No entanto, é difícil

a distinção dos casos de SIRS/sepse, devido ao fato de não existir um marcador biológico para SRIS (21,54,55) nem os pacientes com sepse sempre demonstrarem um foco infeccioso, o que ocorre somente em menos da metade dos casos(38).

Complicações peri-operatórias são a maior causa de morbidade, mortalidade e gastos nos EUA (56). Lá são feitas anualmente quase 146.000 cirurgias estéticas de mama (56), enquanto no Brasil, no ano de 2011, chegamos próximo de 280.000 cirurgias estéticas de mama, sendo pouco mais de 131.000 mamoplastias (58). Isto reflete por si só a relevância epidemiológica da questão e o seu possível impacto na assistência à saúde.

1.4.Fisiopatogenia da sepsis/SRIS

Hoje, tanto a imunossupressão como consequência da SRIS/sepse (34), como a ativação da cascata de coagulação concomitante à inflamação (59) e os mecanismos pelos quais ocorre a falência de múltiplos órgãos estão muito bem definidos (34,59). Também há uma fisiopatogenia que explica a SRIS, pela ativação do “toll-like receptor 4” por produtos de degradação do interstício celular (60), e está bem estabelecida a associação entre a mortalidade por sepse e alguns polimorfismos gênicos (polimorfismos são mudanças de um ou mais nucleotídeos, numa frequência maior que 1%) (61,62).

Tilney, em 1973, em uma população de pacientes com aneurisma de aorta abdominal roto que apresentaram desfecho fatal, descreveu uma situação clínica com lesão em vários órgãos em consequência de choque hemorrágico. Nas necropsias destes pacientes foram encontradas lesões hepáticas, cerebrais, renais e cardíacas, que apresentavam correlação com os achados clínicos prévios ao óbito. Foram excluídos da casuística todos os pacientes que faleceram antes do quinto

dia, para evitar a inclusão de casos com ressuscitação volêmica inadequada (63). Poucos anos depois, o termo falência de múltiplos órgãos foi empregado por dois autores de forma independente, Eisman e Fry, que descreveram a falência de múltiplos órgãos como complicação de casos de sepse (64,65). Ambos consolidaram a ideia de que há um processo, que uma vez desencadeado, leva a um dano sistêmico, em órgãos distantes do foco infeccioso (64,65,66). Hoje, é aceito que a presença de microrganismos e/ou suas toxinas, ou uma lesão tecidual, desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica caracterizada pela ativação dos macrófagos/monócitos, do endotélio, dos linfócitos T helper1 (TH₁) e dos neutrófilos, que levam a produção de interleucinas, fator de necrose tumoral e ativação da cascata de coagulação e do sistema de complemento (19,31,34,59,67) (figura 1).

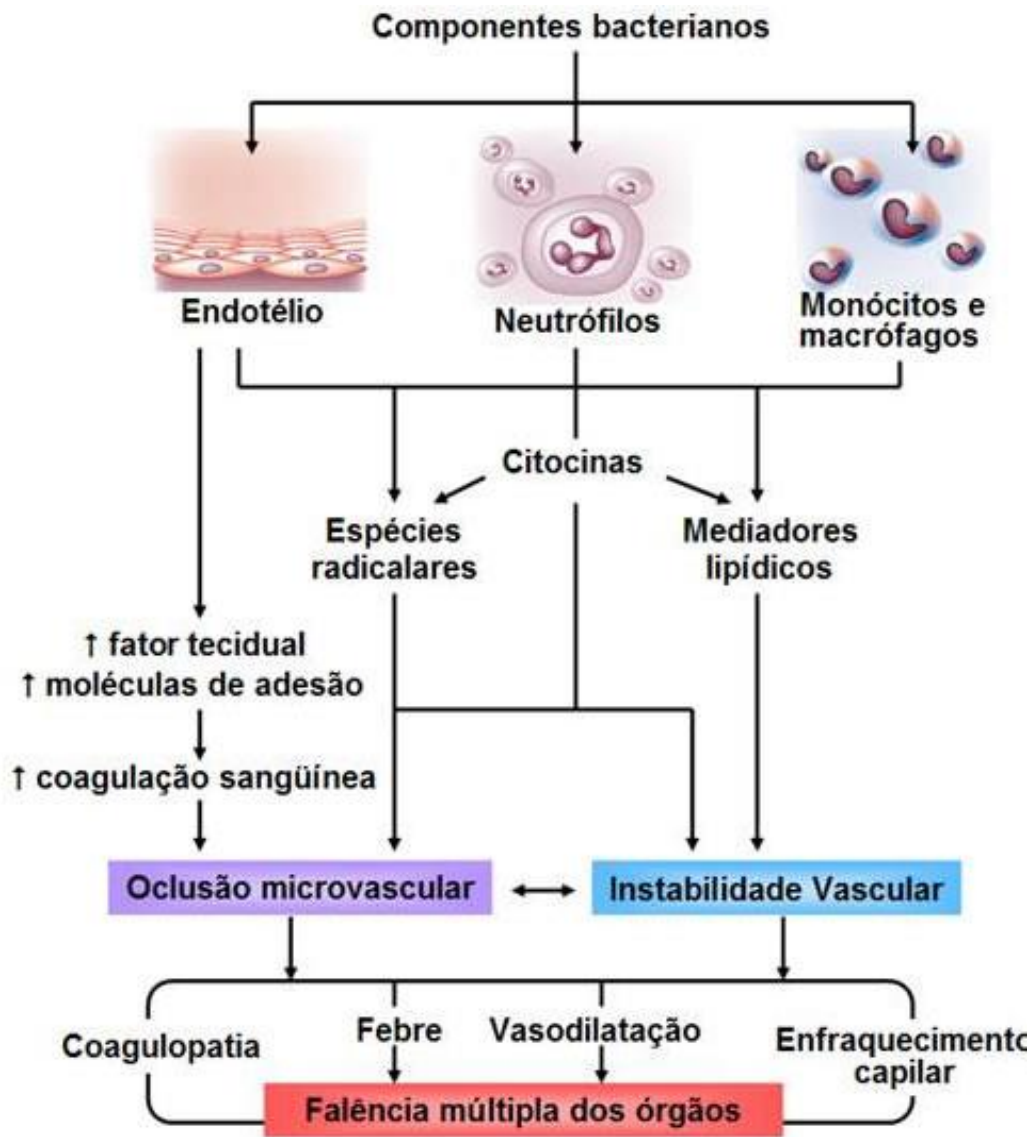


Figura 1: fisiopatogenia do *continuum* SRIS/sepse/sepse grave/choque séptico Imagem do site:http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenhas_interleucina.html (obtida no dia 13/02/2014 às 14:21 – solicitada permissão para reprodução).

Alguns autores consideram que uma resposta normal do organismo ao estresse seria aquela que previne o processo inflamatório generalizado e evita o dano a tecidos distantes (66,67). A sepse é a forma clínica de uma extrema inflamação de todo o organismo associada a uma potente estimulação da cascata de coagulação (68,69), seguida por uma fase de

imunossupressão (35,70,71-74). As tentativas de modular a atividade inflamatória ou intervir na cascata de coagulação foram associadas a maior mortalidade ou não apresentaram melhora na mortalidade da sepse grave/choque séptico (59,75,76). Outra proposta de intervenção baseada no cuidado clínico, a “Sepsis Surviving Campaign”, reduziu a mortalidade da sepse grave/choque séptico de forma relevante utilizando cuidados como: adequar a oferta de oxigênio para os tecidos nas primeiras 6 horas e início precoce do antibiótico, dentre outras medidas, como uso de corticosteróides, o controle glicêmico, pressão de “plateau” menor que 30 cm H₂O, normatização do uso de drogas vasoativas, de colóides e de hemoderivados (24,77).

A resposta imune inata, mediada pelos receptores “Toll-like” (TLR) e pelo receptor CD14 reconhece os PAMPs (“Pathogen Associated Molecular Patterns”): os TLR-4 reconhecem os lipopolissacárides das bactérias gram negativas e os TLR-2 reconhecem os antígenos das bactérias gram positivas. Ambos através da TIR (ligação do domínio citoplasmático do TLR) se ligam ao IRAK-4 (“IL-1 receptor associated kinase”), facilitados pela MyD88 (“myeloid differentiation protein 88”) e pelo TIRAP (“TIR domain-containing adapter protein”) e inibidos pela Tollip (“Toll interaction protein”). Os lipopolissacarides podem ser reconhecidos intracelularmente pelos NODs (“Nucleotid-binding Oligomerization Domain”). Os eventos em cadeia desencadeados por estas duas vias levam a ativação do NF- κ B (“nuclear factor κ B”), que é o fator de transcrição gênica do TNF- α e da Interleucina-1 (68,78,79,80-83) (Figura 2). Há a descrição da interação do “Toll like receptor”-4 com o heparan sulfato como desencadeante da SRIS no trauma e no pós-operatório de grandes cirurgias, tendo sido descritos inúmeros polimorfismos associados ao “Toll like receptor”-4 (80,81).

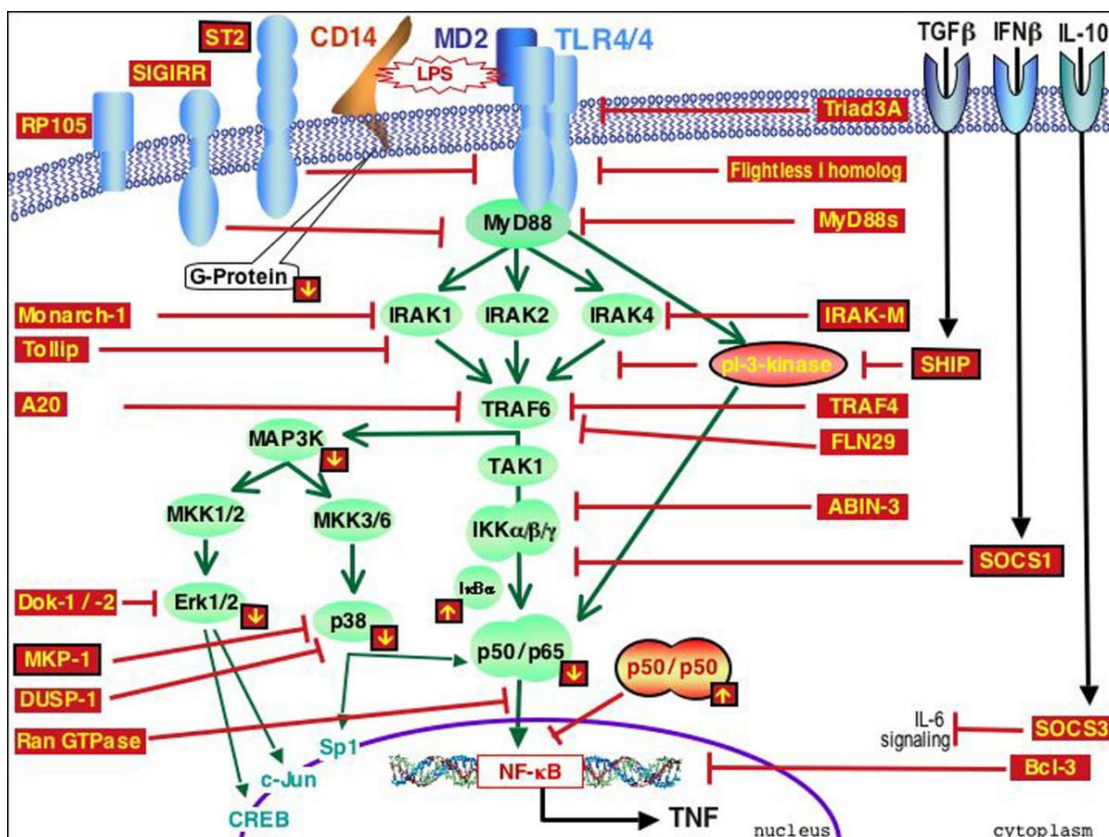


Figura 2: mecanismos de controle da expressão do gene NF- κ B Imagem do site: <http://ccforum.com/content/10/5/233/figure/f1%3Fhighres%3Dy> (obtida no dia 13/02/2014 às 14:40)

A consequente ativação da imunidade adaptativa pelo TNF e IL-1, leva a nova ativação da imunidade inata (13,84). O linfócitos TH₁ levam à amplificação do processo por citocinas pró-inflamatórias e os linfócitos T helper2 (TH₂) estimulam a produção de citocinas imunossupressoras (IL-4 e IL-10) (131). A IL-6 leva a reação de fase aguda do fígado (diminuição da produção de albumina e aumento da produção de proteína C ativada) (83). A ativação da óxido nítrico sintetase induzível leva ao aumento da produção de óxido nítrico pelo endotélio o que proporciona a vasodilatação (13,59,66,76,84,85). O aumento de adesividade do neutrófilos e das células endoteliais leva a uma aumento da permeabilidade capilar e edema periférico (13,59).

Sepse causa uma forte ativação da cascata de coagulação (86) e tem sua atividade dependente da magnitude do trauma tecidual, mas ainda não estabelecida uma proporcionalidade entre a atividade inflamatória e ativação da cascata de coagulação (55,69,87,88). A cascata de coagulação é ativada pela expressão do fator tecidual em monócitos e células endoteliais (26,68,69), o que ocorre de forma direta pela exposição aos produtos do microrganismo agressor ou pelas citocinas pro-inflamatórias. O estado de hipercoagulabilidade com consumo de fatores de coagulação decorre da diminuição da síntese da trombomodulina e do receptor endotelial para proteína C e do aumento na síntese do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) (68,69) (Figura 3 e 4).

Outra situação clínica onde provavelmente ocorre a ativação da cascata de coagulação é a febre do pós-operatório imediato, na qual há liberação de citocinas e pirógenos pelos monócitos (60,89) e também pode estar associada a um maior risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, pelas mesmas vias descrita para a seps. Esta síndrome, a febre do pós-operatório imediato, se caracteriza pela febre nas 48 horas de pós-operatório sem identificação de qualquer foco infeccioso, ocorre em 50% do pacientes (91,92), foi descrita há 45 anos (93), e é considerada uma entidade nosológica que requer mais estudos(93).

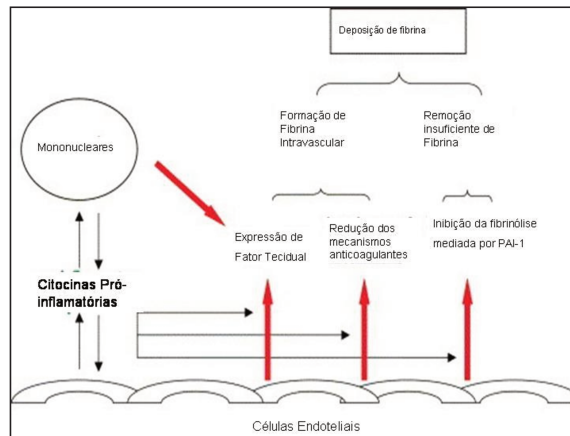


Figura 3: ativação da cascata de coagulação na sepse Imagem do site: <http://www.medcenter.com/medscape/content.aspx?id=11350&langType=1046> (obtida no dia 13/02/2014 às 14:57 – solicitada autorização para utilização da imagem).

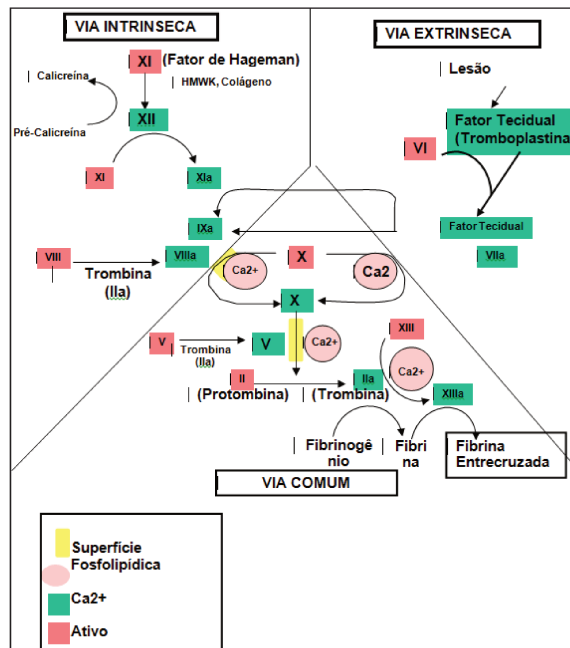


Figura 4: vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação Imagem do site: <http://www.hepcentro.com.br/avaliacaohepaticainicial.htm> (obtida no dia 13/02/2014 às 14:45 – autoria: Dr. Stéfano Gonçalves Jorge – Hepcentro).

Na sepse há uma disfunção mitocondrial (94), que impede a utilização do oxigênio ofertado à célula e, agravado pelas múltiplas obstruções dos capilares (figura 5), induz ao

metabolismo anaeróbico, com aumento nos níveis de lactato sérico (95). Também é descrita a depressão miocárdica, com elevação de enzimas cardíacas e reversão espontânea em 7 a 10 dias (28-31). Os rins são particularmente sensíveis as citocinas próinflamatórias e podem evoluir com necrose ou apoptose (34,63). O parênquima pulmonar também pode ser afetado pelo processo inflamatório sistêmico, o que leva à síndrome do desconforto respiratório agudo (59). Desta forma pode ocorrer a síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (IMOS) e óbito (22,100). A IMOS pode ser uma resposta endócrino-metabólica que permite a sobrevivência dos tecidos expostos a quantidades insuficientes de nutrientes (94).

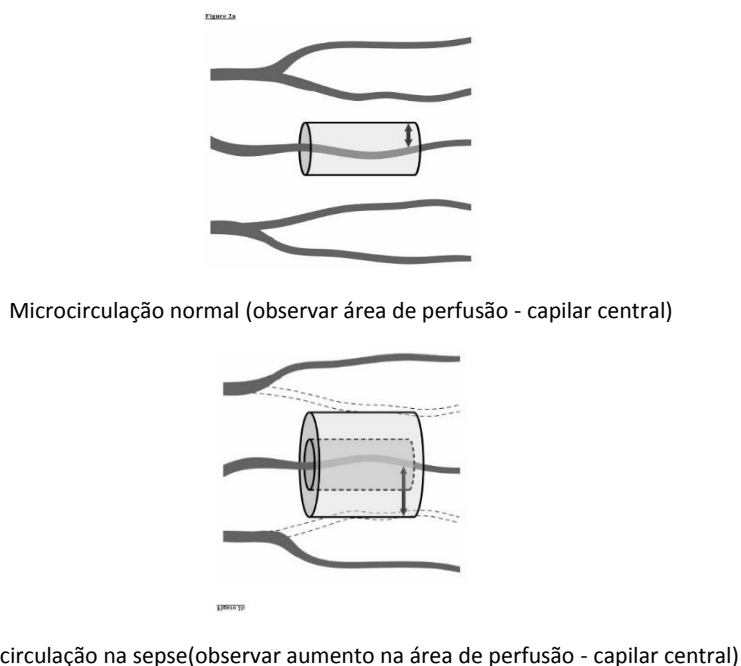


Figura 5: hipoperfusão tecidual na sepse(100) – Imagem do site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727641/figure/F2/> (obtida no dia 30/03/2014 às 11:58).

Há um estado de imunossupressão que caracteriza o período de convalescença da sepse grave/choque séptico (67,70,101,102) que é bem definido em modelo animal (“two hit model”

ou “cecal ligation and puncture”) (103) (Figura 6) e é observado em pacientes acompanhados após a alta da UTI, quando apresentam uma mortalidade maior no primeiro ano (104).

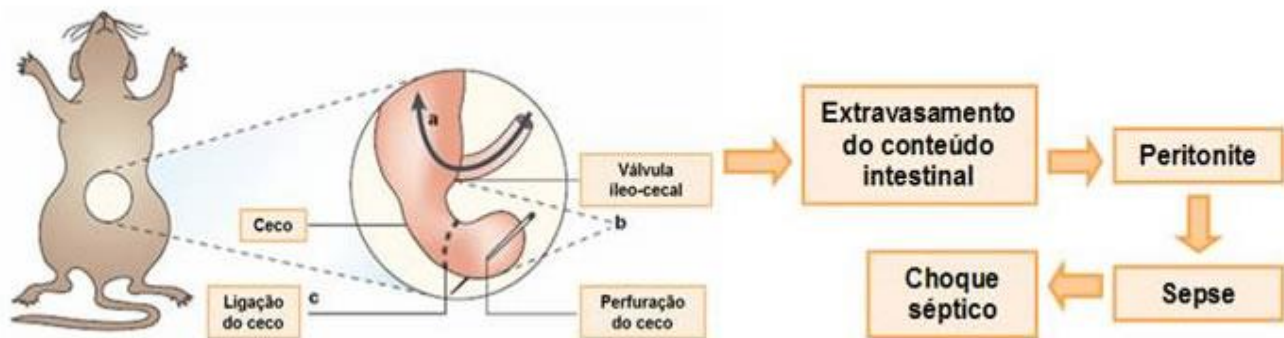


Figura 6: “two hit model”/“cecal ligation and puncture” Imagem do site: http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenhas_interleucina.html (obtida no dia 13/02/2014 às 14:33 – solicitada permissão para reprodução).

Buscando resumir, de uma forma prática, o exposto acima, podemos dizer que há dois perfis de resposta imune à cirurgia, ao trauma ou à infecção bacteriana grave: uma grande liberação de citocinas pró-inflamatórias (SRIS), com lesão tecidual e de órgãos distantes do local do insulto, ou uma grande liberação de citocinas anti-inflamatórias (CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome), com imunossupressão por consequência, ou associação das duas situações (31,41,70,101) (figura 7 e 8). Quase que simultaneamente à resposta inflamatória inicial, há a produção de interleucina-10, associada a apoptose das células imunes efectoras e cujos níveis são associados positivamente a mortalidade em pacientes sépticos (34)

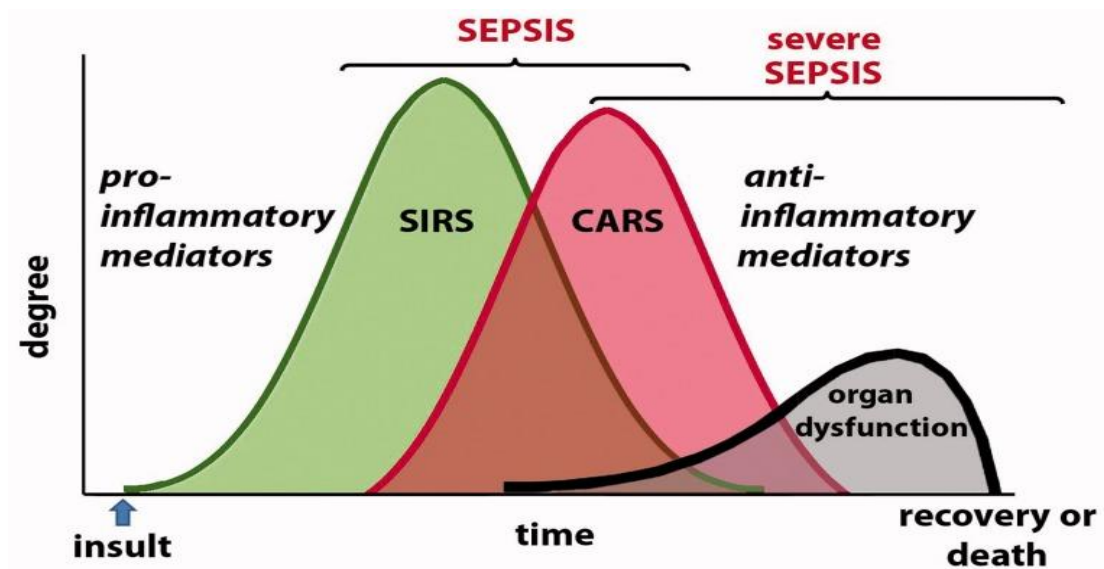


Figura 7: SRIS x CARS(25) Imagem do site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3613962/figure/f5/> (obtida no dia 21/03/2014 às 23:15)

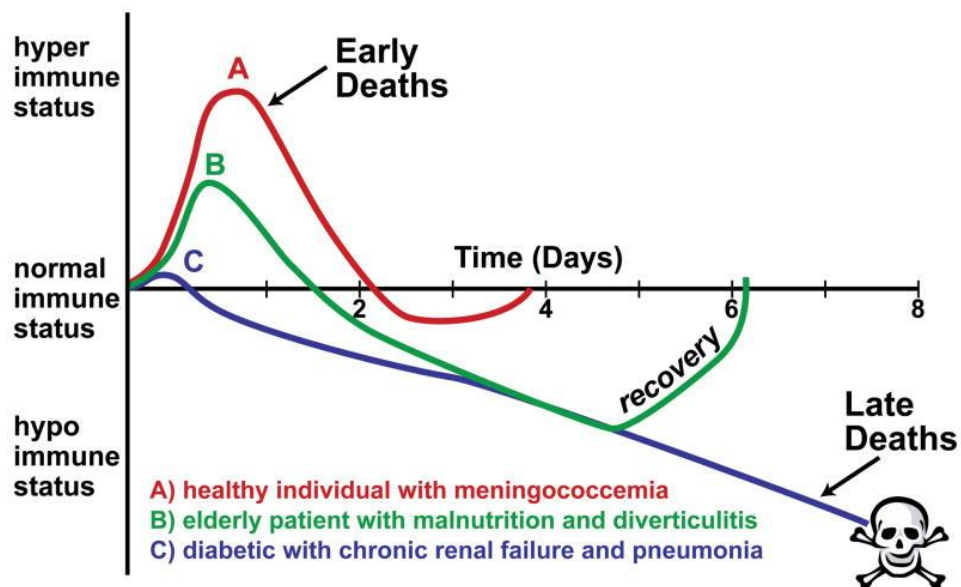


Figura 8: diferentes respostas imunológicas na sepse (25) Imagem do site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3433833/figure/F1/> (obtida no dia 21/03/2014 às 23:30).

1.5.Caracterização laboratorial da SRIS/sepse

De modo diferente da sepse e do choque séptico, quando se busca identificar de forma precoce quais pacientes que vão evoluir para falência de múltiplos órgãos (25), na SRIS é útil a identificação de polimorfismos que sejam específicos para SRIS (“Toll like receptor-4”, por exemplo) (60). Mas, assim como na sepse, é interessante caracterizar o processo imunológico, diferenciando-o de outras patologias, através da avaliação da atividade de células imunológicas e da mensuração dos níveis, em amostras de sangue periférico, de interleucinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (21,25,105), de fator de necrose tumoral (76,87), de “heat shock protein” (106,107), de proteína C ativada/procalcitonina (25,108), da cascata de coagulação (69,109,110), endotelinas (111) e, talvez, a pesquisa de polimorfismos (“Toll like receptor-1”, “Toll like receptor-2”, “Toll like receptor-4”, TNF e interleucinas) (25,31,60,62,80,81,112-115). Desta forma, pacientes em qualquer situação que possa desencadear SRIS (trauma, cirurgia de grande porte ou pancreatite aguda) podem ter a contraparte laboratorial dos achados clínicos. Outra questão importante é a diferenciação de SRIS da sepse por biomarcadores, o que hoje é feito somente com base na avaliação clínica. Procalcitonina com títulos séricos menores que 0.25 microgramas por litro conseguem descartar infecção, se sepse for clinicamente improvável (alto valor preditivo negativo para esta população específica) (116). Outro marcador o receptor gatilho expresso em células mielóides-1 (TREM-1 – “triggering receptor expressed on myeloid cells”), que é fortemente expresso em neutrófilos e macrófagos de tecidos humanos, quando o organismo está infectado por bactérias ou fungos (117). Assim dentre todos se destacam procalcitonina e a TREM-1, que permitem diferenciar SRIS de sepse. O mapeamento de polimorfismos gênicos do “toll-like

receptor 4” permite identificar biomarcadores capazes de auxiliar no diagnóstico e prognóstico da SRIS (25,116).

1.6.Polimorfismos genéticos e suas implicações clínicas na SRIS

Em 1988, Sorensen et al descreveram um aumento de 5 vezes do risco de morte entre pacientes sépticos que tiveram algum parente biológico que tenha morrido da mesma infecção (118). Posteriormente, foram encontrados inúmeros polimorfismos associados a maior mortalidade na meningococemia, na sepse e no politrauma (22,62,114,115). Subentende-se que estes traços genéticos, que predispõe à aquisição e ao pior desfecho de alguma infecção, não foram eliminados pela seleção natural por que devem cumprir outros papéis relacionados a adaptabilidade dos indivíduos ao meio (119).

Polimorfismo de nucleotídeo único (“Single nucleotide polymorphism” – SNP) é a substituição de dupla base na fita de DNA em um local específico (afeta os 2 alelos) (120) numa frequência menor que 1% na população estudada (Figura 9). Os métodos utilizados para diagnóstico do SNP são: o sequenciamento gênico, o “dot blot” (simplificação das técnicas de “western blot”, “southern blot” e “northern blot”) e dois tipos diferentes de reação de polimerase em cadeia (“polymerase chain reaction” – PCR), por restrição de fragmento de DNA (“restriction fragment length polymorphism” - PCR-RFLP) e a conformação de fita simples (“single strand conformation polymorphism” – PCR-SSCP) (120).

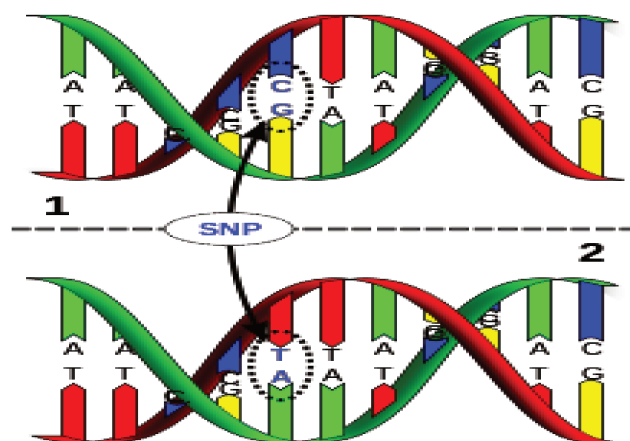


Figura 9: Polimorfismo de nucleotídeo único (“Single nucleotide polymorphism” – SNP) Imagem do site: http://en.wikipedia.org/wiki/Single-nucleotide_polymorphism (obtida no dia 28/03/2014 às 06:36).

Foram descritos inúmeros polimorfismos associados à sepse, ao choque séptico, à falência de múltiplos órgãos e à mortalidade por agentes infecciosos específicos, no entanto, a qualidade da maioria destas publicações tem sido questionadas de forma consistente (121,122).

O grande interesse na identificação de polimorfismos que sejam capazes de prever a ocorrência de SRIS, e principalmente SRIS grave, no pós-operatório permitiria a customização da assistência peri-operatória da pacientes, com importante diminuição no risco de complicações e melhora da segurança da paciente.

1.7.SRIS e o controle de antimicrobianos

Considerando o controle do uso de antimicrobianos, a SRIS no pós-operatório, por ser idêntica a um quadro infeccioso com repercussão sistêmica, pode estar associada à prescrição indevida de antibiótico. O indicação excessiva de antimicrobianos é um problema médico desde o início do uso da penicilina (123). O uso experimental da penicilina cristalina, pela primeira vez,

se deu em março de 1942, num hospital em New Haven, Connecticut, EUA, em uma mulher em estado grave devido a uma infecção em corrente sanguínea por estreptococo que não respondeu a todas as medidas cabíveis, segundo a medicina da época, sendo observada uma boa evolução clínica (124). Pouco tempo depois, em 1945, o médico que possibilitou este grande feito, Alexander Fleming, deu uma entrevista ao New York Times pedindo que fosse interrompido o uso indiscriminado de penicilina (123).

As bactérias produzem antibióticos há bilhões de anos e a adaptação a eles garante uma vantagem adaptativa ao nicho ecológico, no entanto, a indicação criteriosa de antibióticos pode diminuir a velocidade em que surgem novas cepas bacterianas multi-resistentes (123,125). É amplamente documentado que o risco de colonização e/ou infecção por bactérias hospitalares aumenta com o uso inadequado de antimicrobianos (120,126,127,131). As diferenças transculturais provavelmente determinam os diferentes usos de antimicrobianos (128,129), sendo as práticas mais restritivas relacionadas a resultados epidemiológicos melhores (127,128) e de menor risco para aquisição de infecção no pós-operatório (130). Os custos associados às infecções hospitalares são altos e de difícil quantificação, no entanto, Kollef et al em uma coorte pareada com 2.238 pacientes internados em unidade de terapia intensiva que apresentaram pneumonia associada a ventilação mecânica e encontrou um custo de 39.828 dólares americanos por paciente (132).

A SRIS não somente gera uma imunossupressão transitória (35,67,133) mas também interfere com as defesas locais, permitindo a invasão de bactérias e fungos saprófitas (124). O uso de antibiótico, através da destruição das bactérias saprófitas, altera o equilíbrio dos vários nichos ecológicos (pele, intestinos, seios paranasais, cavidade oral etc) facilitando a colonização

por bactérias hospitalares. Estas, geralmente mais virulentas que as saprófitas, aumentam a probabilidade de infecções graves (134,135).

1.8. Estrutura e fisiologia da mama

Por volta da sexta semana de gestação inicia-se o desenvolvimento da crista ectodérmica (a chamada “linha do leite”), um espessamento que vai da axila à região inguinal, que depois atrofia-se parcialmente, mantendo-se somente na região peitoral (171). Em sua fase madura possui três tecidos: epitélio glandular, estroma fibroso e tecido adiposo, este último com plasmócitos, macrófagos e linfócitos infiltrados (172,173). Nas mulheres jovens predomina o tecido fibroso e o epitélio glandular, nas idosas o tecido gorduroso (172). No entanto, somente durante a gravidez a glândula chega à sua plena maturidade. Neste período o seu volume chega a aumentar 3 vezes (174).

A mama é considerada uma glândula sebácea modificada e possui um aparato glandular, com um sistema de ductos distribuídos de forma radial (175), que se espalham centrifugamente e para dentro (em sentido à fáscia profunda), chegando a um lóbulo terminal (172). O tecido glandular normal pode invadir o músculo peitoral, o que é um problema em caso de câncer de mama (174). Os ligamentos de Cooper, a partir da fáscia profunda, dão sustentação à mama e explicam as deformidades da mama quando acometida por neoplasias infiltrativas (172). Os ductos se reúnem em um seio lactífero, no total de 10 a 15, que abrem no mamilo, quando o epitélio cuboidal abruptamente encontra o epitélio escamoso. Na aréola abrem-se as glândulas

de Montgomery, glândulas sebáceas cujo papel é facilitar a sucção pelo concepto (172) (figura 10).

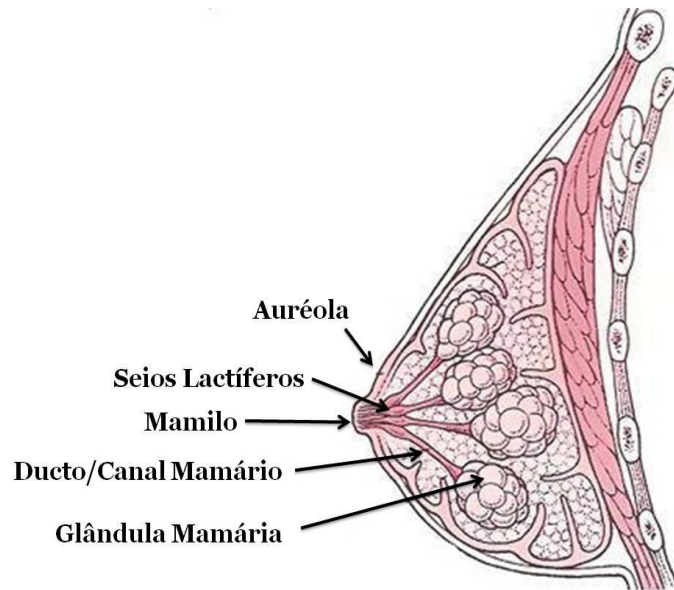


Figura 10: anatomia da mama Imagem do site: <http://mamaezinhasdeprimeiraviagem.blogspot.com.br/2011/12/como-ter-bastante-leite-materno.html> (obtida no dia 13/02/2014 às 08:45, solicitada permissão para uso da imagem diretamente no blog).

Os ductulos terminais estão imersos em um tecido conectivo especializado, de aspecto frouxo, com capilares, linfócitos e monócitos, o qual se diferencia do menos celular e denso tecido estromal interlobular e do tecido gorduroso da mama. Todo o sistema ductal é circundado por um tecido mioepitelial, que é contrátil e faz a propulsão do leite para a aréola mamária (172). Há vias dopaminérgicas aferentes, as quais em resposta à sucção, inibem a liberação do fator inibidor da prolactina, no hipotálamo, mantendo assim a lactação(173,176).

Os tecidos mamários também possuem uma inter-relação estreita com sistema endócrino, caracterizada pela presença de inúmeros receptores hormonais, como glicocorticóides, hormônio

do crescimento, prolactina, paratormônio, ocitocina, tiroxina, tri-iodotironina, insulina, estrógeno e progesterona (176,177). Os contraceptivos orais podem induzir alterações anatômicas nas mamas, como por exemplo hiperplasia lobular com formação de ácinos verdadeiros (178).

O tecido adiposo, que permeia o estroma da mama, é um tecido que, além de ter um papel ativo no desenvolvimento das glândulas mamárias (179), cumpre funções endócrinas e imunológicas, sendo capaz de secretar interleucina 6, fator de necrose tumoral, adipocinas e leptina, este último um hormônio que apresenta estreita interface com o sistema imunológico (180,181).

Dessa forma podemos constatar que a mama possui uma estrutura complexa e também tem interfaces com o sistema imune, sistema endócrino e sistema nervoso (173), de tal forma que podemos considerar que uma agressão a esta glândula poderia resultar em consequências fisiológicas não usuais.

1.8.Orgão adiposo e imunidade

De uma maneira geral, há uma estreita ligação entre metabolismo e imunidade, que no caso do tecido adiposo é fisiológica, onto e filogeneticamente bem caracterizada (180,182). O órgão adiposo possui uma plasticidade (183-185), que permite variar a proporção de seus dois componentes, a gordura branca e a marrom, que possuem também funções metabólicas e imunológicas diferenciadas. A gordura branca possui a capacidade de interagir com sistema nervoso autônomo (186) e a segunda é passível de ser inibida pelos anestésicos halogenados

(152). Do ponto de vista energético, possuem funções opostas: a da gordura branca (figura 11) é armazenar energia e da gordura marrom (figura 12), a termogênese (152,183). Num estudo feito com homens jovens foi encontrada uma relação diretamente proporcional entre a exposição ao frio e atividade metabólica da gordura marrom, onde a magnitude do efeito dependia do índice de massa corporal, sendo que outros estudos sugerem a mesma dependência com a alimentação e a atividade do paciente (88,185). De acordo com condicionamento físico, a gordura branca pode apresentar diferente funcionamento metabólico, isso decorre da melhora da função e da biogênese mitocondrial dos adipócitos brancos, achado que foi correlacionado à melhora da resistência à insulina em ratos (187). A gordura visceral pode apresentara lipólise mediada por catecolaminas, por meio de receptores adrenérgicos β_3 encontrados na gordura abdominal (163). É importante observar que diferentes depósitos de gordura branca (epididimal e retroperitoneal, por exemplo) respondem de forma diferente ao condicionamento físico (187). De acordo com os fatores ambientais (atividade física e exposição ao frio), pode ocorrer a transformação fenotípica da gordura branca em gordura marrom, com melhora das desordens metabólicas associadas ao diabetes mellitus e à obesidade (183). Um grande estudo realizado na China mostrou, através da análise confirmatória de fator e de modelo de equação estrutural, que obesidade, dislipidemia e citocinas são as principais variáveis explicatórias para a síndrome metabólica (186). Diferentes estudos têm sugerido que os adipócitos são potentes produtores de IL-6 e fator de necrose tumoral, bem como C1q (molécula ativadora do sistema complemento - a imunidade inata) e as adipoquinas (leptina, adiponectina e resistina), as quais regulam a função dos macrófagos/monócitos (185). A inflamação generalizada crônica da obesidade pode ser explicada pela infiltração de macrófagos no tecido adiposo, a qual pode ser reduzida pela trans-

diferenciação do adipócitos brancos em marrons, pois as células assim evitam a morte programada e a consequente infiltração de macrófagos (183). Também devemos lembrar que a mama é um órgão em boa parte constituído por tecido adiposo (172,174).

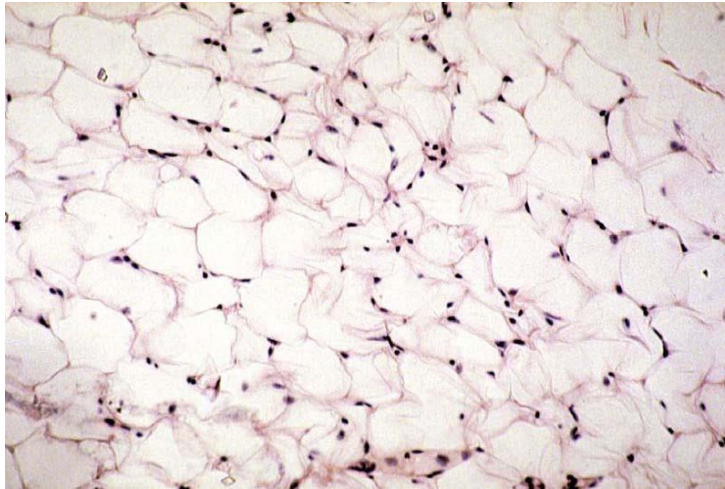


Figura 11: corte histológico da gordura branca Imagem do site: <http://cwx.prenhall.com/bookbind/pubbooks/martini10/chapter3/medialib/Fig03030.html> (obtida no dia 19/03/2014 às 10:33).

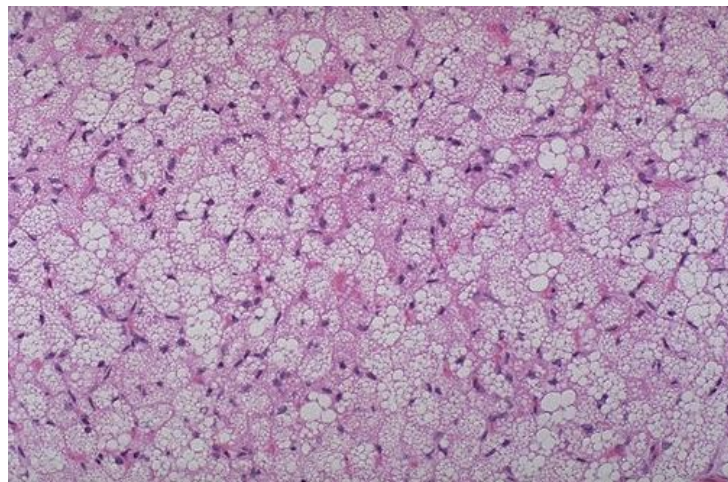


Figura 12: corte histológico da gordura marrom (adipócitos de tamanho menor com grande quantidade de mitocôndrias) Imagem do site: <http://library.aua.edu.ag/webpath/webpath/histhtml/normal/norm037.htm> (obtida no dia 19/03/2014 às 10:19).

1.9. Anestésicos gerais

Fatores confundidores da análise dos dados eventualmente podem vir a ser considerados como determinantes de um dado quadro clínico. A exposição às drogas utilizadas em anestesia geral talvez se encontre nesta situação, pois têm a capacidade de modular a resposta inflamatória ao estresse (136-138). Esta linha de pesquisa foi desenvolvida por Papathanassoglou et al que descreveu, em pacientes de unidades de terapia intensiva, uma associação positiva entre a ocorrência de SRIS/sepsis/disfunção de múltiplos órgãos e a expressão do receptor Fas (CD95), um receptor associado à ativação da caspase 3 em monócitos (139). Posteriormente, Loop et al estudou a indução da apoptose caspase dependente (mediada pela mitocôndria) em linfócitos T, como resposta ao uso de anestésicos inalatórios (136). Ainda sugerindo um papel modulador do processo inflamatório, dos anestésicos inalatórios, temos um estudo em porcos que observou uma maior liberação de noradrenalina e maior atividade do eixo hipófise-adrenal (137) e, em seres humanos, uma maior contagem de leucócitos quando utilizado isoflurano (140). Há outros estudos, como do isoflurano diminuindo a resposta de citocinas ao estímulo com lipopolissacáride (em camundongos, com diminuição da produção de IL-1 β e TNF- α) (141), o pré-condicionamento com sevoflurano em modelo de isquemia-reperfusão do miocárdio (leva a uma menor produção de citocinas e melhor resposta funcional do miocárdio, consequentes a indução do NF- κ B e expressão das proteínas anti-apoptóticas Bcl-2) (142) e, finalmente, um efeito anti-inflamatório observado em camundongos com endotoxemia que foi antagonizado pela vasopressina e noradrenalina (143). Não bastando a dificuldade de estabelecer um perfil adequado ao efeito imunológicos dos halogenados, eles são representados por moléculas que possuem uma série de efeitos complexos, como a capacidade de inibir e estimular os canais de íons ligados ao receptor

GABA_A agindo ao mesmo tempo em sítios diferentes do mesmo receptor (142). Este fenômeno não chega a ser uma surpresa, pois a interação com os canais iônicos e a membrana celular é objeto de discussão desde o final da década de 50 (142,144-150). Pesam sobre esta classe de anestésicos outros efeitos biológicos inesperados, como alterações da sinaptogênese e apoptose neuronal em camundongos (150), dano direto ao DNA (151) e a inibição da gordura marrom, uma explicação para o “shivering” (tremor de frio) verificado no pós-operatório imediato (152). Finalmente, o halotano, o precursor dos demais anestésicos halogenados, contava com 3 diferentes elementos da família dos halogênios (flúor, cloro e bromo) em sua molécula. Hoje, o isoflurano mantém um átomo de cloro (figuras 13) e o sevoflurano têm somente átomos de flúor (figuras 14), que quando ionizados são muito reativos (característica própria da família dos halogênios), sendo responsáveis pela toxicidade renal e outros efeitos pouco estudados, resultantes da sua capacidade de interagir com a membrana celular (153).

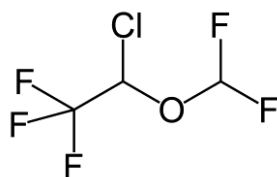


Figura 13: fórmula isoflurano

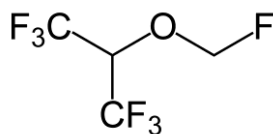


Figura 14: fórmula sevoflurano

O outro anestésico inalatório utilizado, não halogenado, é o óxido nitroso (142). Em uso há 150 anos (154), por muito tempo ter sido considerado um gás inerte (142). Inicialmente foram encontradas evidências de que o pré-condicionamento com óxido nitroso proporciona uma proteção ao miocárdio em experimentos de oclusão prolongada da artéria coronária, no entanto, recentemente foi encontrada uma capacidade do óxido nitroso de estimular a liberação de noradrenalina nas fendas sinápticas da musculatura lisa dos vasos coronarianos (155). Outras ações inusitadas descritas para este medicamento são: causa de disfunção endotelial no pós-operatório (156), dano ao DNA (157), inibição da metionina sintetase, da síntese do folato e o aumento nos níveis de homocisteína (158).

Estudos “in vitro” sugerem a inibição da produção de IL-10 e IL-6 quando as células são expostas a anestésicos endovenosos (159) e atenuação da resposta imune de macrófagos alveolares expostos ao propofol que foram desafiados com lipopolissacárides (160). Em ratos submetidos ao modelo de sepse da ligação cecal e punção (“two hit model”) (figura 7), observou-se uma menor taxa de injúria aguda dos rins e maior sobrevida de ratos expostos ao propofol, bem como menor expressão de TNF- α (161). Em camundongos, foi verificada uma maior taxa de sobrevida em animais endotoxêmicos expostos a hipertermia concomitante ao propofol (162). Em seres humanos, foi observada uma maior taxa de infecção em ferida operatória em pacientes anestesiados com propofol quando comparados com aqueles anestesiados com sevoflurano (163), outro estudo observou uma menor produção de IL-8 e TNF- α quando comparados pacientes expostos ao propofol àqueles expostos ao isoflurano (138) e, finalmente, uma menor produção de IL-6 e IL-8 em crianças submetidas a cirurgia cardíaca (164).

Ainda, há 2 estudos prospectivos que não encontraram diferença nos níveis de citocinas comparando grupos de pacientes submetidos a anestesia endovenosa (com propofol) à anestesia inalatória (com sevoflurano) (165,166). Um foi realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, onde foram estudados 15 voluntários expostos a cirurgias minimamente invasivas (septoplastia e timpanoplastia) com anestésias balanceadas (sevoflurano, propofol e fentanyl) sem alterações significativas dos níveis de interleucinas (IL-1 β , -2, -4, -8, -10, -12, TNF- α interferon- γ) (165). Em outro estudo realizado na Suécia, foram estudados 50 pacientes submetidos a cirurgia colorretal de maior porte, 25 submetidos a anestesia com sevoflurano e fentanila e 25 pacientes expostos a propofol e fentanila, não houve diferença significativa dos níveis de citocinas (IL-1 β , -4, -6, -8, -10 e TNF- α) entre os dois grupos (166).

Um achado interessante foi encontrado em uma revisão sistemática, feita por Rodgers et al, utilizando todos os estudos clínicos randomizados que comparam a anestesia por bloqueio espinal à anestesia geral, publicados até 1997, num total de 141 artigos e 9.559 pacientes. Nesta revisão, observou-se um efeito protetor ao se utilizar o bloqueio neuroaxial, com um risco relativo (“odds ratio”) de 0,7 para morte (IC95% 0,54 – 0,9; $p < 0,006$) (167). Em números brutos houve 104 óbitos em 4871 pacientes expostos a anestesia neuroaxial e 144 óbitos entre 4688 pacientes expostos somente a anestésicos inalatórios. É interessante notar que este efeito sobre a mortalidade se mantém quando analisados os casos de anestesia combinada (neuroaxial associada a inalatória) com a inalatória. Também foi encontrada uma redução na frequência de complicações pós-operatórias no grupo de anestesia neuroaxial (44% em casos de TVP, 55% de TEP, 50% em transfusões de sangue, 31% em pneumonia e 59% em depressão respiratória; todos com $p < 0,001$). Não foi encontrada diferença entre o tipo de anestesia neuroaxial aplicada, sendo

observado que o efeito protetor, para o desfecho óbito, é o mesmo tanto para as anestésias raquidianas como para as peridurais.

Em acréscimo, anestesia peridural torácica, devido ao bloqueio farmacológico medular, poderia também exercer algum efeito sobre o sistema imune, conforme descrição do efeito imunomodulador do nervo vago para sepse abdominal (168,169,170). Este achado fisiológico foi descrito há pouco mais de 10 anos, em um estudo que demonstrou uma inibição da produção de citocinas pela estimulação das vias colinérgicas no modelo de sepse abdominal (169,170). O fenômeno parece ser mediado por linfócitos T que possuem receptores colinérgicos e que respondem a estimulação vagal (170). Se considerarmos estes achados experimentais em conjunto com os dados epidemiológicos do estudo de Rodgers, poderemos considerar que a anestesia neuroaxial pode ter um efeito imunomodulador que reduziria o risco de complicações pós-operatórias.

1.11.Mamoplastia redutora: Técnica e complicações.

Técnicas cirúrgicas reparadoras para retiradas de grandes tumores benignos são conhecidas desde o final do século XIX. No entanto, somente em 1957 foi descrita, por Arié, uma técnica para correção tanto da ptose mamária quanto da hipertrofia mamária. Em 1961, Pitanguy adaptou esta técnica para correção de pequenas ptoses e hipertrofias, criando a técnica de Arié-Pitanguy (figura 15). A inovação acrescentada foi o cuidadoso planejamento pré-operatório, por meio de marcações cutâneas que consideram a consistência e o volume da mama e a elasticidade da pele. Para garantir a simetria das mamas, o desenho é transposto para a mama contralateral.

Peixoto, em 1979, e Bozola, em 1982, sugeriram diferentes formas de retirar o tecido mamário. Em 2003, foi publicada uma nova técnica cirúrgica, que incluía a cerclagem com vicril do pedículo mamário, junto à fáscia profunda. Todas as técnicas utilizam a dissecação de pedículo com a aréola em seu ápice, com a ressecção do tecido mamário e o deslocamento da aréola para o pólo superior, durante a “montagem” da mama (188). Esta última técnica foi a mais utilizada, em sua forma descrita no artigo ou adaptada, conforme a necessidade clínica do paciente.

Complicações agudas mais frequentes das mamoplastias redutoras são a formação de hematomas e deiscências; as tardias mais usuais, são dificuldade para amamentar, assimetria das mamas e “dog ears” (cicatrizes elevadas) (188).



Figura 15: mamoplastia redutora – técnica cirúrgica Imagem do site: <http://cirurgiaplasticablog.blogspot.com.br/2011/05/mamoplastia-de-reducao-e-levantamento.html> (obtida no dia 13/02/2014 às 12:49).

A taxa de infecção operatória descrita para cirurgia estética de mama com implantes é pouco menor que 1%, sendo que foi encontrado benefício no uso de antibiótico profilático (redução da taxa de infecção de 0,87% para 0,42%) (189). A extrusão do implante é uma

complicação descrita desde o final da década de 1960 (190), sendo as complicações mais frequentes: hematomas, assimetria de mamas e contratura capsular (191). As infecções tardias das próteses mamárias são geralmente devidas a bacteremia ou procedimentos invasivos em outros sítios (192). Já foram descritas infecções por micobactérias atípicas e bacilos gram negativos (*Serratia marcescens*), mas são situações raras (193,194). Há pouco relatos de caso de choque tóxico, seja por *Staphylococcus aureus* ou por *Streptococcus pyogenes*, geralmente em pacientes com comorbidades (195,196).

Em 2011 foram feitas, no Brasil, perto de 280.000 cirurgias estéticas de mama sendo destas 131.000 cirurgias redutoras de mama (58). Como exposto acima, a cirurgia é considerada de baixo risco para complicações de natureza infecciosa, mas não encontramos, na literatura médica, uma avaliação específica de trombose venosa profunda ou trombo-embolismo para essa população. No entanto, é corrente entre os cirurgiões plásticos o comentário de que complicações como TVP ou TEP são mais frequentes do que o esperado para esta população.

2.Objetivos

- Objetivo principal: avaliar a prevalência da SRIS e da SRIS grave no pós-operatório de cirurgia estética de mama.
 - Objetivos secundários:
 - avaliar os fatores de risco clínicos, epidemiológicos e farmacológicos associados a sua ocorrência;
 - discutir as possíveis implicações da SRIS, com base nas informações epidemiológicas e fisiopatológicas disponíveis na literatura, nos cuidados peri-operatórios das cirurgias estéticas de mama.

3.Casuística e Método

3.1. Delineamento do estudo, local e caracterização geral

O desenho do primeiro estudo foi retrospectivo, buscando-se avaliar todas as pacientes submetidas à cirurgia estética de mama no período de janeiro de 2001 a outubro de 2012, no Hospital Estadual de Sumaré (HES). Trata-se de um hospital vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), de porte médio, nível secundário, ligado à UNICAMP e que atende a uma região que compreende 6 municípios, com cerca de 700.000 habitantes. Neste estudo foram encontrados somente casos de cirurgias redutoras de mama (nenhuma delas associada à lipoaspiração). Assim, não foi constatado, nessa casuística, nenhum caso de troca ou de inserção de prótese mamária. Houve um total de 156 cirurgias e 155 pacientes, das quais foi excluída uma em virtude de quadro de anemia (talassemia).

O segundo estudo foi prospectivo e observacional, realizado de fevereiro a junho de 2012, no Hospital do Instituto do Coração de Campinas (Hospital ICC), um hospital particular de pequeno porte, que atende principalmente pacientes usuários de convênios médicos. Neste hospital interna-se pacientes clínicos e cardiológicos de baixa complexidade e são realizadas principalmente cirurgias plásticas de porte pequeno e médio. Neste estudo houve um total de 25 pacientes, sendo excluída uma por doença psiquiátrica medicalizada. Neste grupo foram encontradas pacientes submetidas à inserção, troca de próteses mamárias ou mamoplastias redutoras, associadas ou não à lipoaspiração. Houve um predomínio da inserção de prótese mamária e somente uma paciente foi submetida à troca de prótese mamária. Houve três casos

de mamoplastia redutora e três pacientes foram submetidas à cirurgia de mama associada à lipoaspiração.

As pesquisas bibliográficas foram feitas nas bases eletrônicas MEDLINE, PubMed, Cochrane e Google Acadêmico (para qualquer data) e LILACS (a partir de 1987). Foram utilizadas como palavras chaves, de forma isolada e combinada: “systemic inflammatory response syndrome”, “sepsis”, “septic shock”, “plastic surgery”, “breast” e “postoperative complications”. Identificados os artigos relevantes, suas referências foram também revisadas e novas palavras chaves foram incorporadas à busca.

3.2. População

3.2.1. Critérios de inclusão

Todas as pacientes submetidas a cirurgia estética de mama no HES no período de janeiro de 2001 a outubro de 2012 e todas as pacientes submetidas a cirurgia estética de mama de fevereiro a junho de 2012 no Hospital ICC.

3.2.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão, adaptados do artigo de Schmitz et al (105), foram os mesmos para os dois grupos: distúrbio de coagulação, anemia, problemas psicológicos tratados com medicamentos ou descompensação clínica por diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, asma, doença pulmonar crônica obstrutiva ou hipertireoidismo.

3.3. Métodos

3.3.1. Fonte e coleta de dados

Para estes dois grupos de pacientes foram utilizados o mesmo formulário estruturado, com pequenas adaptações para as peculiaridades de cada instituição.

No estudo do HES foi feito o levantamento dos casos de cirurgia estética de mama pela agenda de cirurgia da especialidade de cirurgia plástica do HES e depois feita consulta a todos os prontuários disponíveis no Serviço de Arquivo Médico do HES. Todos os pesquisadores voluntários eram médicos formados e foram treinados individualmente para o preenchimento correto da ficha de coleta de dados.

No estudo do Hospital ICC, os dados anestésicos e cirúrgicos do instrumento de coleta foram preenchidos pelos profissionais responsáveis pelo procedimento (anestesista e cirurgião, respectivamente). Os sinais vitais do pós-operatório foram preenchidos pelas enfermeiras de plantão responsáveis pela enfermagem de cirurgia. Todos os profissionais que se voluntariaram para participar do estudo foram treinados individualmente para o preenchimento correto da ficha de coleta de dados. Cada paciente recebeu um termômetro clínico sem uso prévio e validado pelo Instituto de Metrologia (INMETRO). Os hemogramas de pós-operatório foram colhidos 2 a 3 horas após o término da cirurgia.

3.3.2.Variáveis de interesse e definições

A definição de SRIS exige 2 de 4 critérios, conforme exposto na tabela 1 (taquicardia, taquipneia, hipertermia ou hipotermia e alteração infecciosa do leucograma – leucopenia, leucocitose ou formas imaturas). No HES não se realiza hemograma na rotina do pós-operatório

das cirurgias estéticas de mama. Como ambos os estudos foram observacionais, para estas pacientes não havia leucometria disponível, portanto foram utilizados somente 3 critérios para definição de SRIS. No segundo grupo, do Hospital ICC, todas as pacientes tiveram o hemograma colhido no pós-operatório imediato.

Outra diferença metodológica foi de que a população do HES teve a temperatura aferida na posição axilar, enquanto as pacientes que foram seguidas no Hospital ICC utilizaram no pós-operatório o termômetro na posição oral, considerada mais confiável (197). Para definição de hipotermia e febre foram utilizados pontos de corte modificados (tabela 1), devido uma grande frequência de uso de antitérmicos observada nos dois grupos.

No estudo do HES foram consideradas 29 variáveis, enquanto no estudo Hospital ICC, com o sentido de otimização do uso das variáveis, foram 19 variáveis (tabela 3).

Tabela 3 – Variáveis testadas para associação com SRIS*

Estudo do HES-Unicamp	Estudo do Hospital ICC
Tipo de anestesia	Tipo de anestesia
Comorbidades	Comorbidades
Idade	Idade
Altura	Altura
Massa corporal	Massa corporal
Índice de massa corporal	Índice de massa corporal
Uso de anticoncepcional oral	Uso de anticoncepcional oral
Duração da cirurgia	Duração da cirurgia
Uso de opióide intra-operatório	Uso de opióide intra-operatório
Uso de dipirona intra-operatório	Uso de dipirona intra-operatório
Uso de AINE intra-operatório	Uso de AINE intra-operatório
Uso de corticosteróide intra-operatório	Uso de corticosteróide intra-operatório
Uso de β -bloqueador intra-operatório	Uso de β -bloqueador intra-operatório
Volume de cristalóide intra-operatório	Volume de cristalóide intra-operatório
Instabilidade hemodinâmica intra-operatória	Instabilidade hemodinâmica intra-operatória
Uso de antibioticoprofilaxia	Uso de antibioticoprofilaxia
Uso de hemoderivados	Uso de hemoderivados
Massa de tecido mamário retirado	Dose de halogenado
Tipo de antibioticoprofilaxia	Intercorrência cirúrgica
Medicamento de uso domiciliar	
Etilismo	
Tabagismo	
Uso de drogas ilícitas	
Alergias	
Dipirona no pós-operatório	
Corticosteróide no pós-operatório	
Soro basal no no pós-operatório	
Tempo de jejum (pré-operatório)	
Reabordagem cirúrgica	

*Nenhuma variável apresentou associação à SRIS com significância estatística ($p < 0,5$).

Em ambos trabalhos, por serem observacionais, foram somente coletadas as notações dos anestesistas, sem que houvesse possibilidade de aplicar definições de consensos para definir qualquer umas das variáveis listadas na tabela acima. Assim, a paciente foi considerada positiva ou não para uma dada variável porque assim foi anotado na ficha anestésica. Se a anotação de uma certa variável estava ausente na ficha da paciente, esta paciente foi excluída na análise dessa variável específica. A única variável que permitiu alguma interpretação pelo pesquisador foi a de “instabilidade hemodinâmica no intra-operatório”, no estudo do HES, pois considerou-se como presente se houvesse, durante a anestesia, uma queda maior que 20% da pressão arterial média

em relação à pressão arterial obtida na indução anestésica. No estudo do Hospital ICC o próprio anestesista referia se houve ou não instabilidade no intra-operatório.

3.3.3. Análise estatística

Os bancos de dados foram construídos em Excel® 2007, de forma independente para os dois grupos estudados (Anexos 1 e 2), e para a análise descritiva foram utilizadas tabelas de frequência para variáveis categóricas e de posição ou dispersão para variáveis numéricas. Para comparação de proporções foi utilizado o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, este último para amostras pequenas. Para comparação de medidas numéricas entre dois grupos foi utilizado o teste Mann-Whitney. O nível de significância estatística foi de 5%.

3.4. Aspectos éticos

O projeto recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp por meio do parecer nº 718/2011. Também foi aprovado um adendo para realização de provas de biologia molecular (pesquisa de polimorfismo genético – “Toll like receptor 4”) nos blocos de parafina do trabalho do Hospital Estadual de Sumaré (Anexo 4). No estudo prospectivo (Hospital ICC), as pacientes (ou o responsável legal) assinaram o termo de consentimento informado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp.

4.RESULTADOS

O caso que motivou o presente trabalho foi um choque distributivo com depressão do miocárdio, em uma paciente hígida, submetida a uma mamoplastia redutora sem intercorrências, documentado por cateter de artéria pulmonar e totalmente revertido em menos que 5 dias, sendo seu prontuário detalhadamente revisado. Durante a revisão dos prontuários das pacientes submetidas à mamoplastia redutora no HES - Unicamp foram encontrados mais outros dois casos de SRIS grave e dezessete casos de SRIS sem repercussão hemodinâmica. No estudo prospectivo desenvolvido no estudo Hospital-ICC, quando foram avaliadas 24 pacientes submetidas à cirurgia estética de mama, foram encontrados 7 casos de SRIS.

A paciente com SRIS grave com choque distributivo não apresentava qualquer antecedente patológico ou alteração clínico-laboratorial ou radiológica na avaliação pré-operatória, bem como após a resolução do problema, no momento da alta hospitalar, apresentava ecocardiograma (com Doppler) sem alterações estruturais ou funcionais significativas. No entanto, durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentou febre e sinais de choque misto, com inúmeras alterações laboratoriais (leucocitose com neutrofilia e linfopenia absoluta, coagulograma alterado e baixa dosagem sérica de fósforo) que apontavam para um processo inflamatório semelhante ao choque séptico com depressão de miocárdio (21,70,78,99,198,199). Evoluiu com insuficiência respiratória aguda e choque, sendo submetida a ventilação mecânica e tratada, com sucesso, com noradrenalina. Na primeira avaliação com o cateter de artéria pulmonar observou-se uma taxa de extração do oxigênio do

sangue venoso misto de 28,2% (alta saturação de oxigênio no sangue venoso central) e depressão do miocárdio, com índice cardíaco de 2,36 l/min/m² e pressão de artéria pulmonar ocluída de 18 mmHg. Após este diagnóstico tentou-se retirar a noradrenalina, mas houve profunda hipotensão arterial, com necessidade de se manter a infusão contínua desta droga vasoativa, a qual foi associada à dobutamina. Ambas foram gradualmente retiradas e suspensas antes do quinto dia de internação na UTI, quando a paciente foi extubada. Após a normalização das variáveis fisiológicas, o cateter de artéria pulmonar também foi retirado. Antes da alta da UTI, foi feito um estudo ecocardiográfico que mostrou normalidade funcional e anatômica do coração. A paciente não apresentou alterações eletrocardiográficas, das enzimas cardíacas, do tegumento cutâneo ou das mucosas em momento algum da internação.

O antibiótico foi iniciado precocemente e no quinto dia de internação houve um diagnóstico de infecção nosocomial (pneumonia), um efeito adverso associado ao uso de antimicrobiano já descrito na literatura (134,135,200,201). A indicação da antibioticoterapia na admissão da UTI seguiu a boa norma frente a suspeita de sepse (77,202), pois não havia sido formulada outra hipótese diagnóstica que explicasse o quadro. A única forma possível de se prevenir a indicação do antibiótico, seria uma prévia descrição desta nova entidade nosológica: a SRIS grave no pós-operatório da cirurgia estética de mama.

Dando sequência à investigação, no grupo do HES-Unicamp, para o qual a definição de SRIS contou com apenas 3 critérios, foi encontrada uma incidência de 12,9% (20/154) nas pacientes submetidas a mamoplastia redutora, lembrando que neste grupo não foram realizados outros tipos de cirurgias estéticas (gráfico 1). No Hospital ICC verificou-se uma incidência de 30,4% (7/24)

(gráfico 2) para pacientes submetidas a mamoplastias redutoras, inserção ou troca de próteses mamárias, associadas ou não à lipoaspiração.

SRIS grave foi encontrada somente no grupo de pacientes do HES, numa frequência de 1,9% (3/154) (gráfico 1), a saber: uma paciente com hipotensão arterial sintomática (80/40 mmHg associada à lipotímia), outra com oligúria (revertida após reposição volêmica) e a última com choque e depressão de miocárdio, que foi encaminhada para Unidade de Terapia Intensiva e necessitou de suporte avançado de vida.

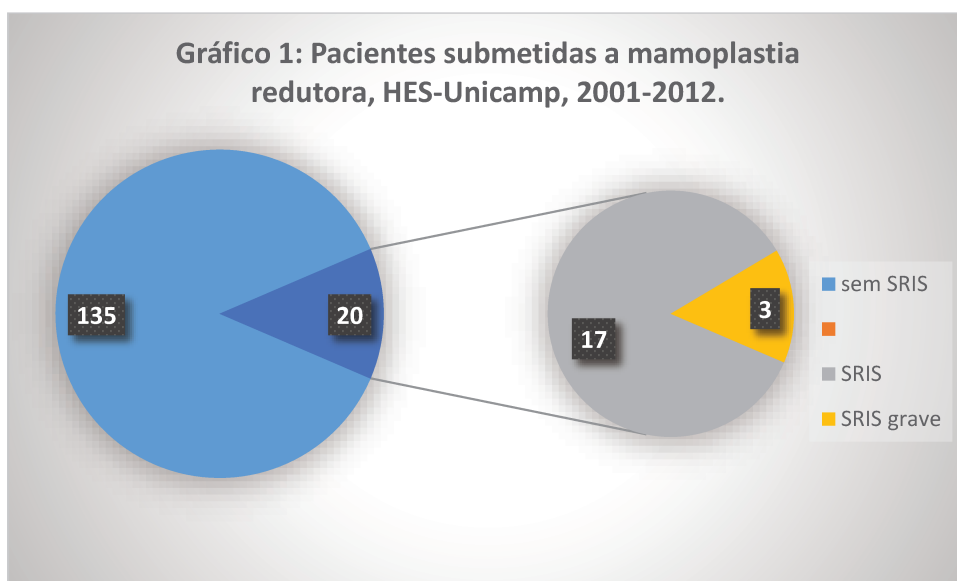


Gráfico 2: Pacientes submetidas a cirurgia estética de mama, Hospital ICC, 2012.

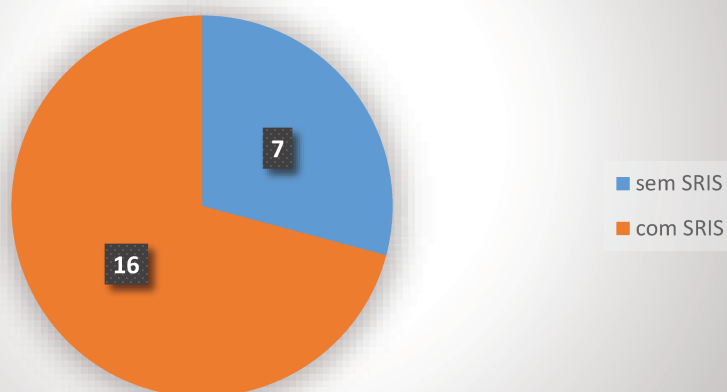
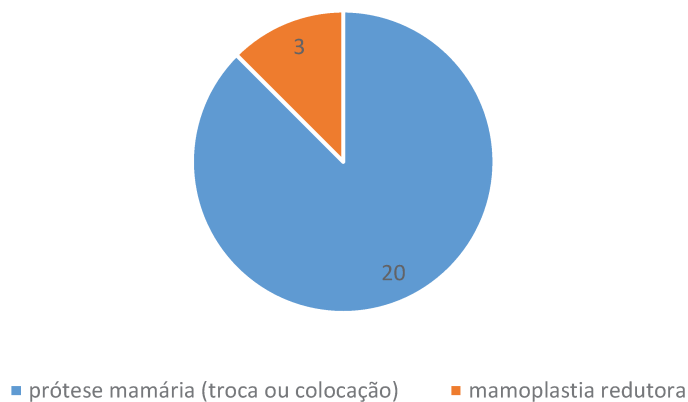


Gráfico 3: Pacientes agrupadas por tipo de cirurgia, Hospital ICC, 2012.



Em 155 pacientes analisadas, somente duas pacientes (1,3%) não utilizaram AINE, corticosteróide ou dipirona (no intra-operatório ou na sala de recuperação pós-anestésica), ou seja, 98,7% das pacientes utilizaram algum inibidor da febre no período peri-operatório (gráfico 4). O mesmo ocorreu no grupo do Hospital ICC, onde somente 1 paciente (4,3%) não fez uso,

durante o intra-operatório ou na sala de recuperação anestésica, de alguma substância capaz de inibir a febre (gráfico 5).

Gráfico 4: Uso de AINE, dipirona ou corticosteróide, HES-Unicamp, 2001-2012.

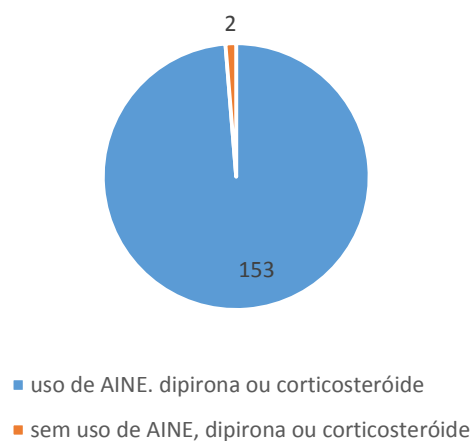
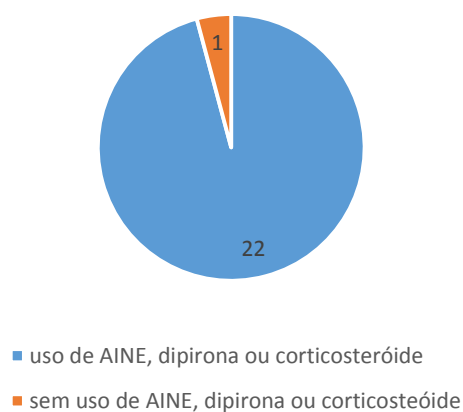


Gráfico 5: Uso de AINE, dipirona ou corticosteróide, Hospital ICC, 2012.



Foi observada uma tendência de faixa etária mais baixa para pacientes com SRIS, tanto no grupo do HES-Unicamp como no Hospital ICC, sem significância estatística (tabela 4).

Tabela 4 - Idade média das pacientes (em anos)

Estudo do HES-Unicamp	Estudo do Hospital ICC
Com SRIS: 28,7	Com SRIS: 31,7
Sem SRIS: 32,4	Sem SRIS: 34,8
p=0,124 (Mann-Whitney) p=0,815 (Mann-Whitney)	

No grupo de pacientes do HES- Unicamp houve uma maior frequência de SRIS nas pacientes submetidas a anestésias por halogenados (tabela 5), o que também não foi estatisticamente significativo (p=0,078).

Tabela 5 - Exposição a halogenados, HES-Unicamp, 2001-2012.

	Sem SRIS	Com SRIS
Não expostas	33	1
Expostas	101	19
Total	134	20
p=0,0783 (Fisher)		

No estudo do HES-Unicamp a frequência de SRIS não variou ao longo do tempo(p=0.12), apesar do tipo de anestesia ter variado (p=0,001); as anestésias peridurais corresponderam a 60% do total de anestésias realizadas em 2002 e, a partir de 2008, as inalatórias associadas à infusão contínua de propofol correspondem a 85% do total de anestésias (gráfico 6 e 7).

Gráfico 6: Variação da taxa de SRIS por anos, HES-Unicamp, 2001-2012.

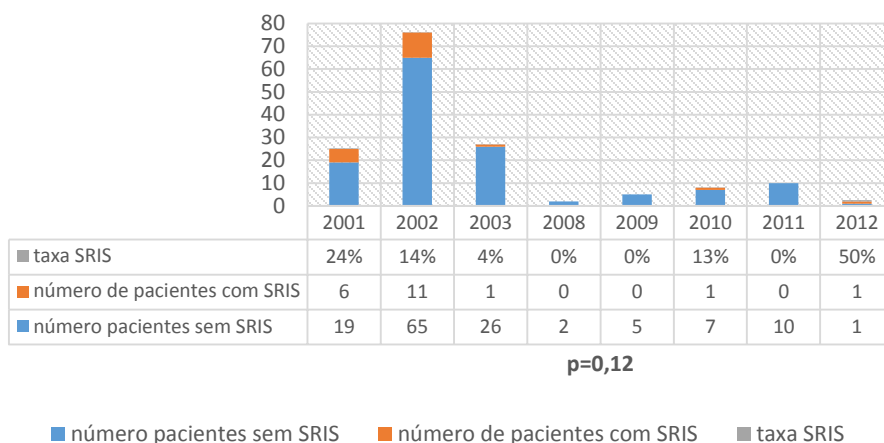
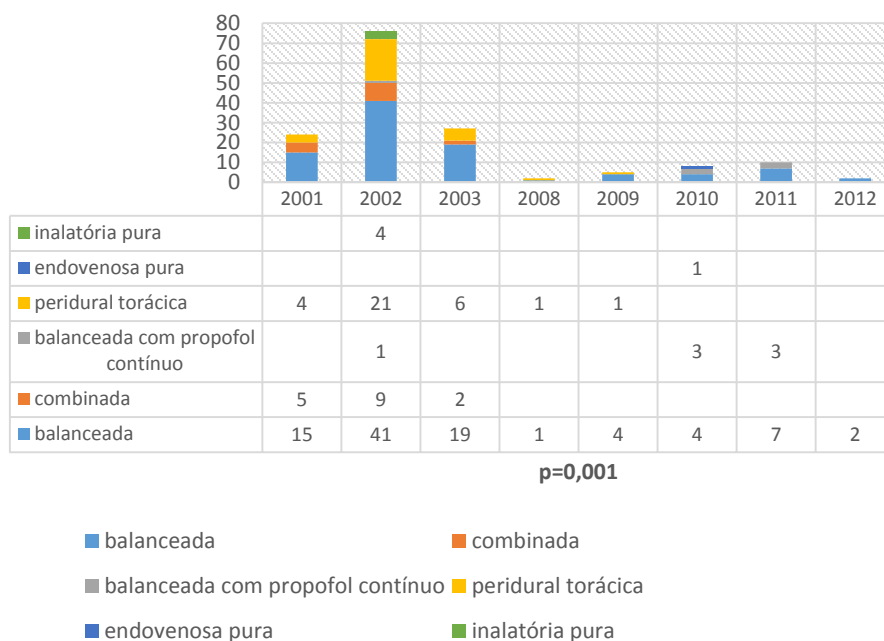


Gráfico 7: Distribuição dos tipos de anestesia por ano, HES-Unicamp, 2001-2012.



É considerada anestesia combinada aquela que utiliza bloqueio axial associado ao uso de anestésicos gerais (agentes inalatórios). A anestesia balanceada é a anestesia com gases que é associada a opióides. A endovenosa pura à época do estudo, no HES-Unicamp e no Hospital ICC,

era feita com propofol contínuo associado a opióides. A análise de risco para SRIS, por tipo de anestesia, só foi possível para a anestesia balanceada e anestesia peridural torácica ($p>0,05$) (gráfico 8). Os demais tipos de anestesia precisaram ser agrupados por similaridade, a fim de obter um número suficiente à análise estatística. Um primeiro grupo onde o uso de opióides é maior: anestésias balanceadas, balanceadas com propofol e endovenosa pura (gráfico 9). O segundo grupo onde é feito o uso da peridural: anestésias combinada e peridural torácica (gráfico 10). O terceiro grupo quando o propofol é utilizado durante todo o procedimento anestésico: na endovenosa pura e nas balanceadas com propofol contínuo (gráfico 11). No entanto, não se encontrou significância estatística, para associação com SRIS, em nenhum destes casos.

Gráfico 8: Incidência de SRIS conforme tipo de anestesia, HES-Unicamp, 2001-2012.

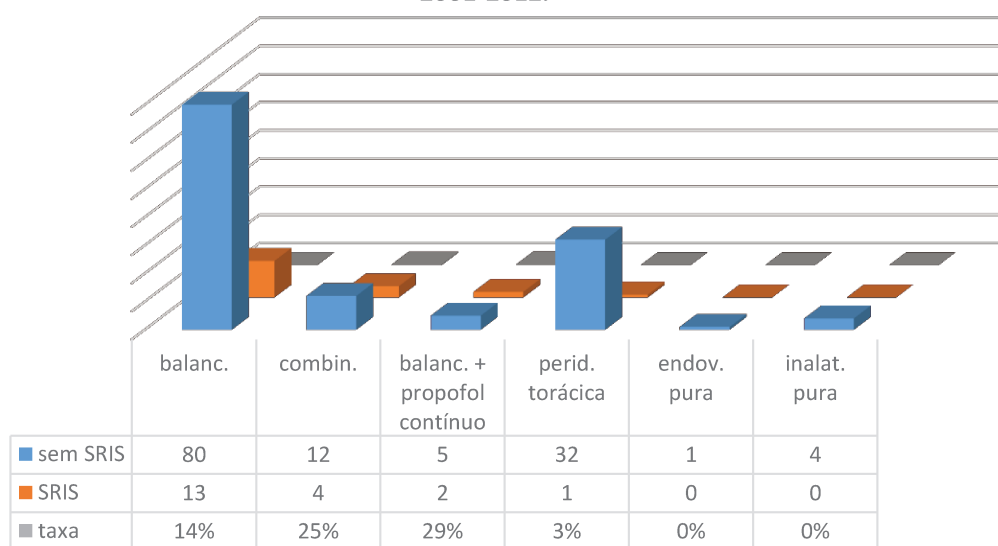


Gráfico 9: Exposição a opióides, HES-Unicamp, 2001-2012.

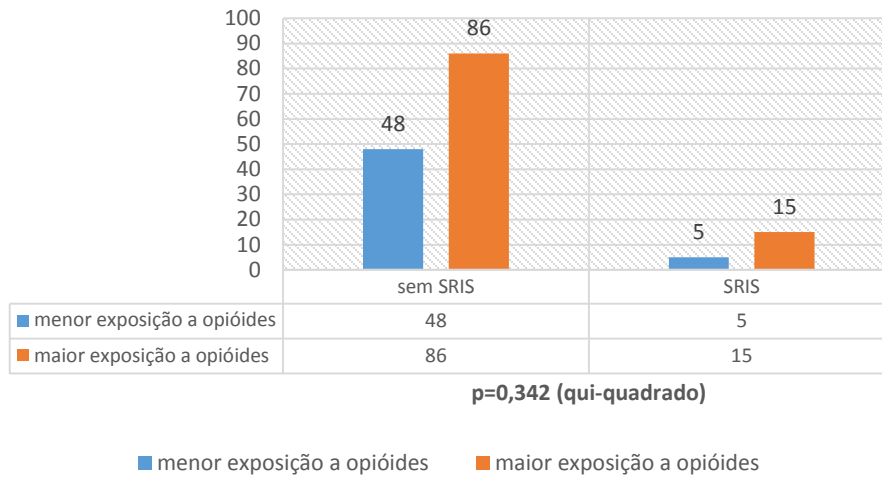
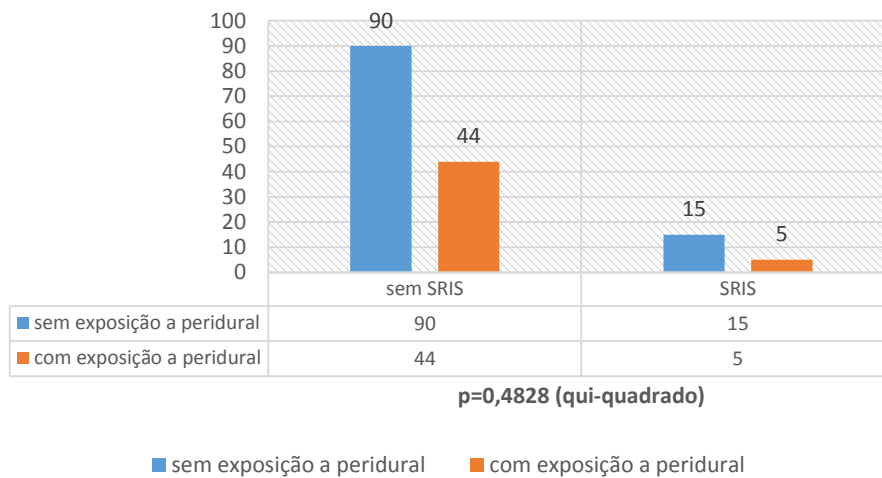
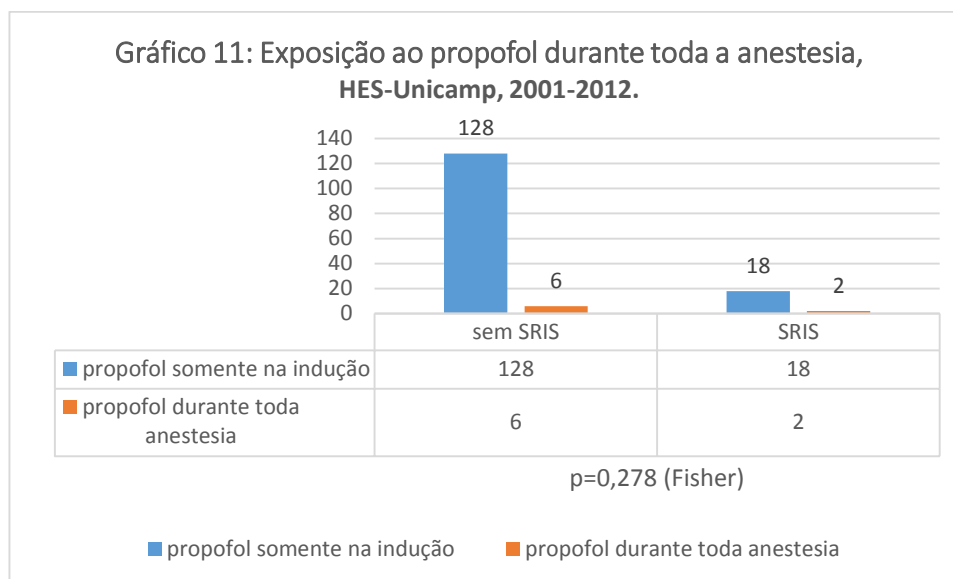


Gráfico 10: Exposição a peridural, HES-Unicamp, 2001-2012.





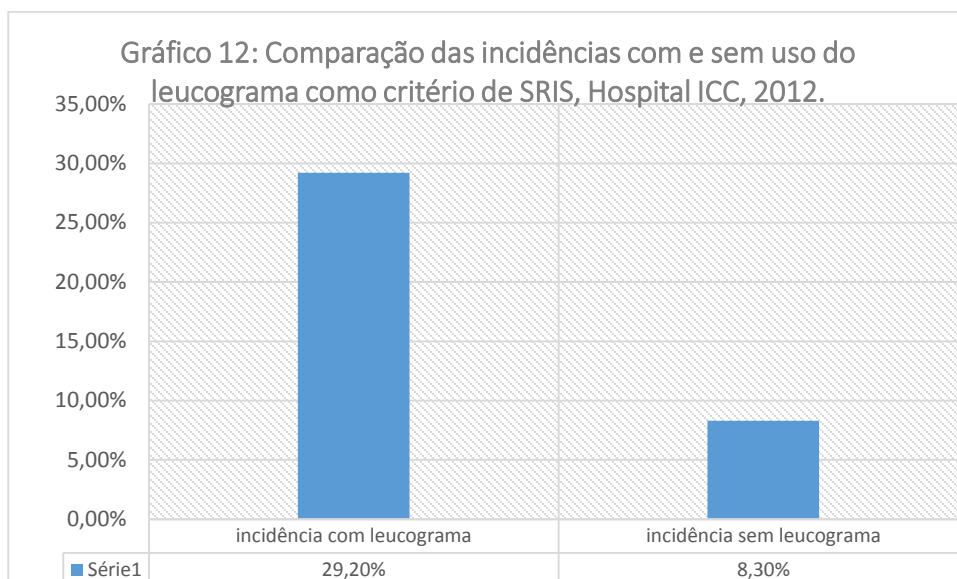
No estudo Hospital ICC também não houve associação estatística entre SRIS e a exposição a halogenados. Neste grupo de pacientes foram feitas somente duas modalidades de anestesia: anestesia combinada (utiliza halogenados) e a anestesia endovenosa pura (tabela 6).

Tabela 6 - Exposição a halogenados, Hospital ICC, 2012

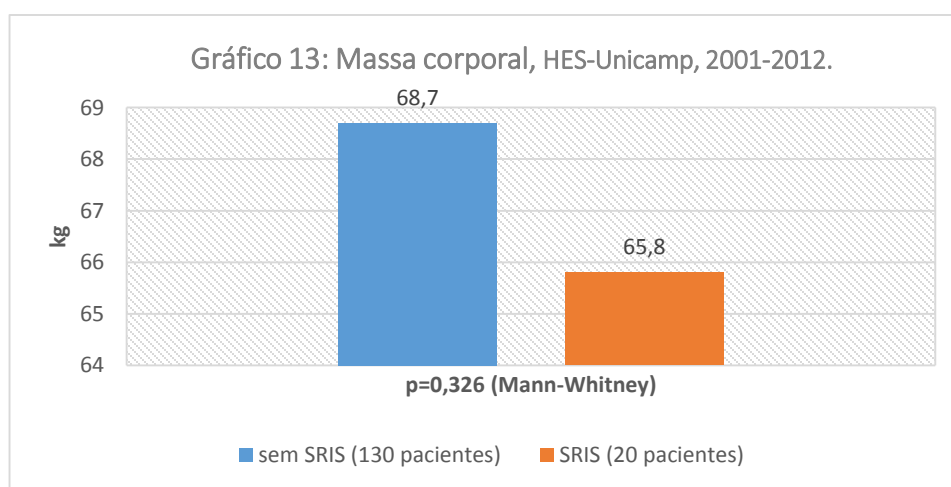
	Sem SRIS	Com SRIS
Não expostas	15	4
Expostas	1	3
Total	16	7

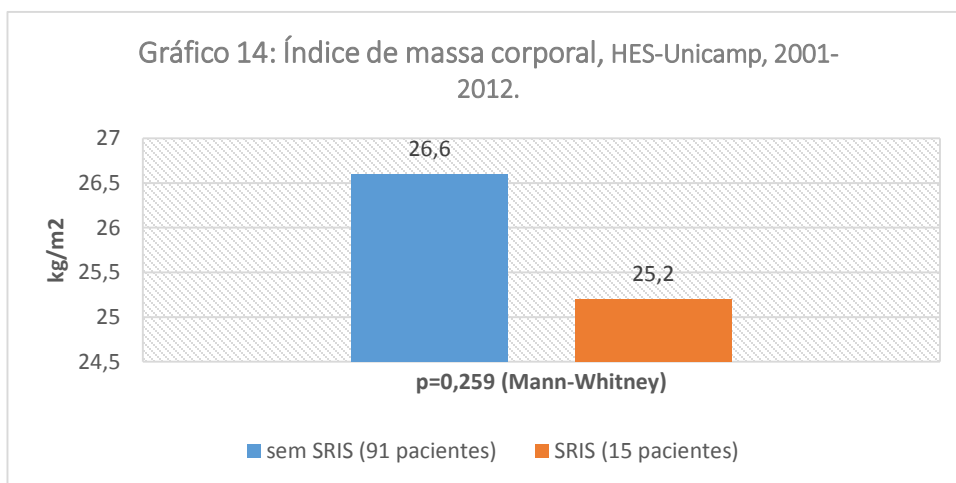
p=0,0672 (Fisher)

No grupo de pacientes do HES-Unicamp não foram realizados hemogramas, sendo assim subestimada a incidência de SRIS. Para estimar o impacto da falta deste critério, se não tivéssemos utilizado o leucograma no grupo de pacientes do Hospital ICC, a incidência de SRIS obtida seria 8,3%, ou seja, 3 a 4 vezes menor do que a encontrada (gráfico 12).

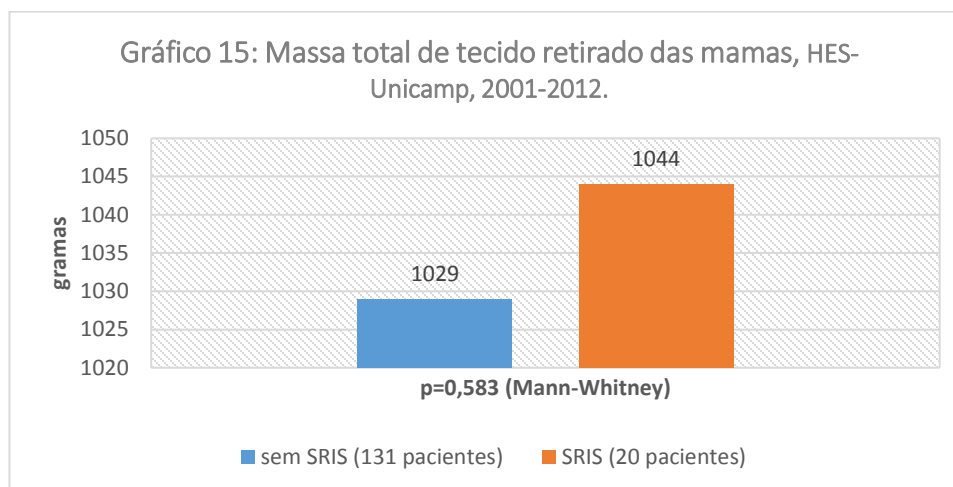


No grupo do HES-Unicamp não houve significância estatística nas pequenas diferenças do índice de massa corporal (IMC) e da massa corporal das pacientes com e sem SRIS (respectivamente, 25,2 / 65,8 kg e 26,6 / 68,7 kg; $p=0,26$ e $p=0,33$, Mann-Whitney) (gráficos 13 e 14).

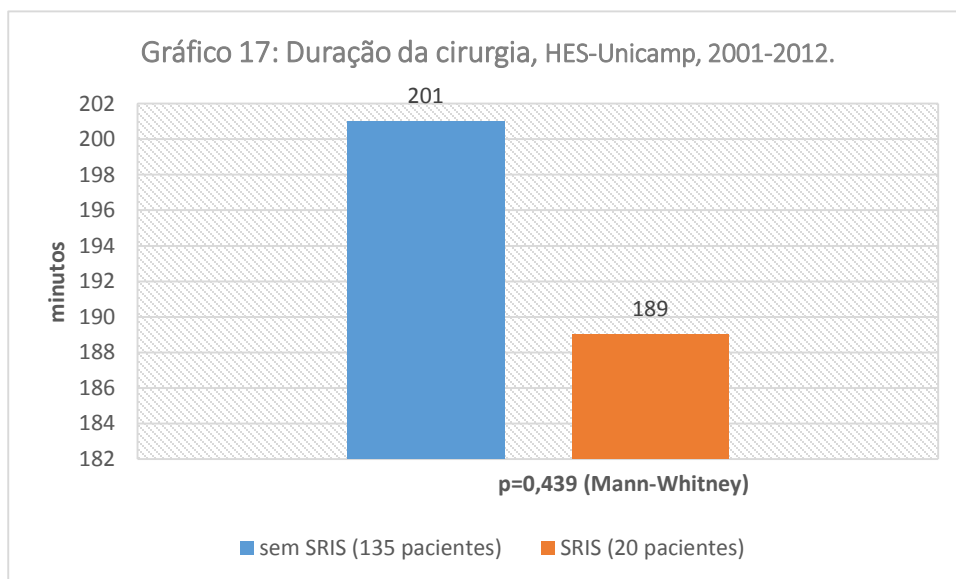
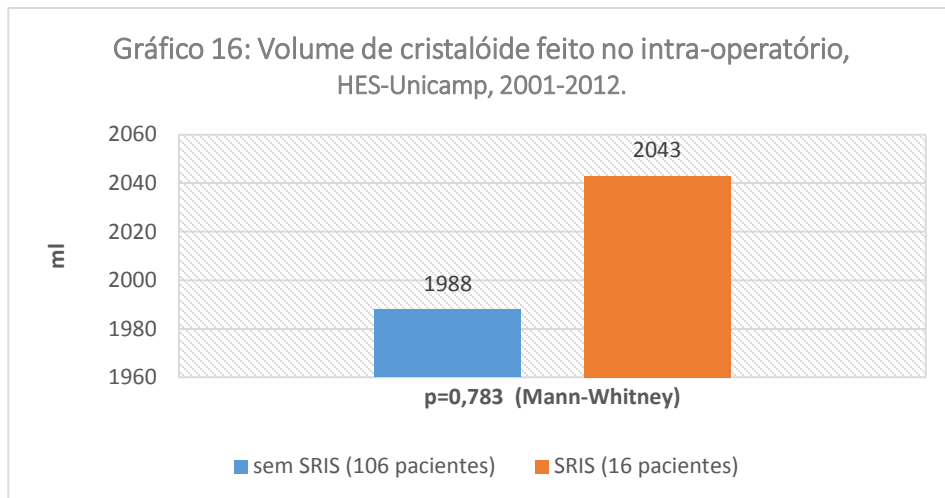




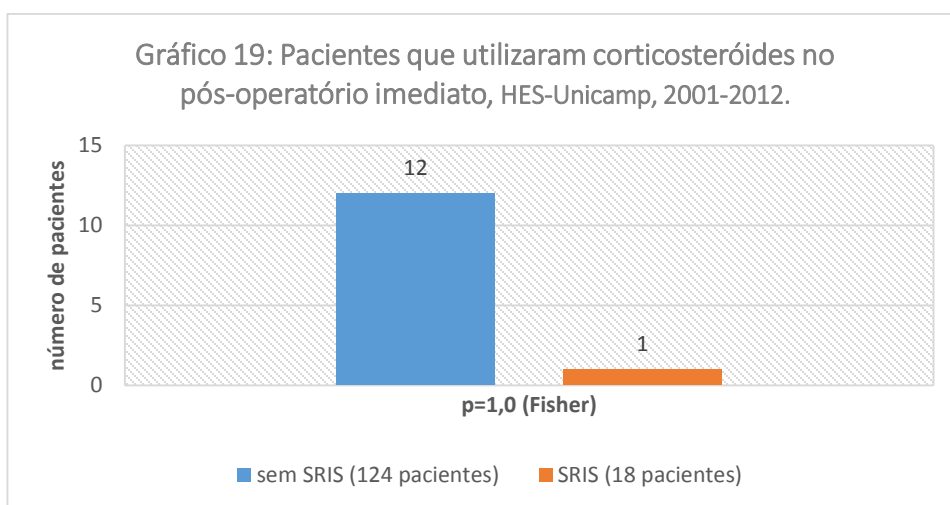
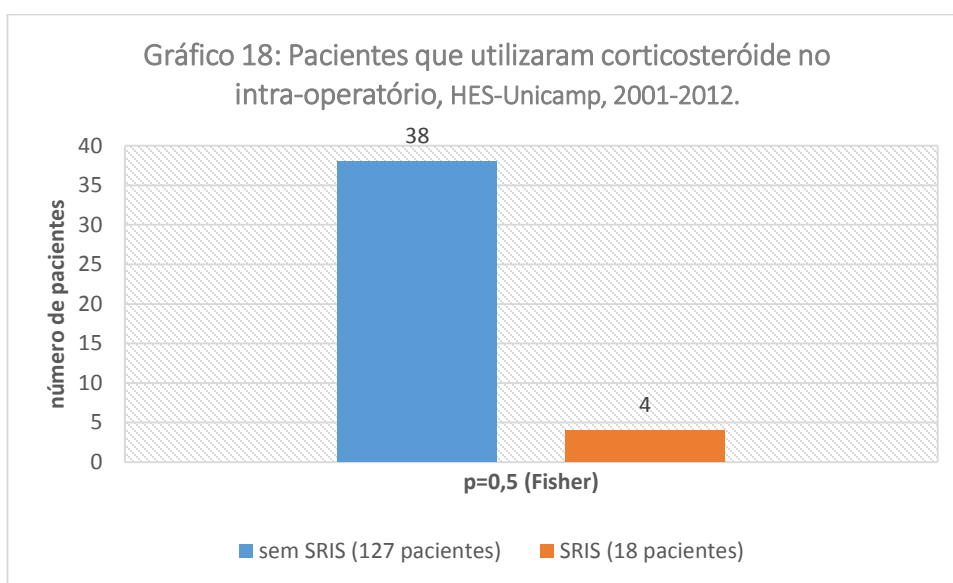
A quantidade de tecido retirado das mamas foi muito próxima e também sem significância estatística (1044 e 1029 gramas, para com SRIS e sem SRIS; p=0,58, Mann-Whitney) (gráfico 15).

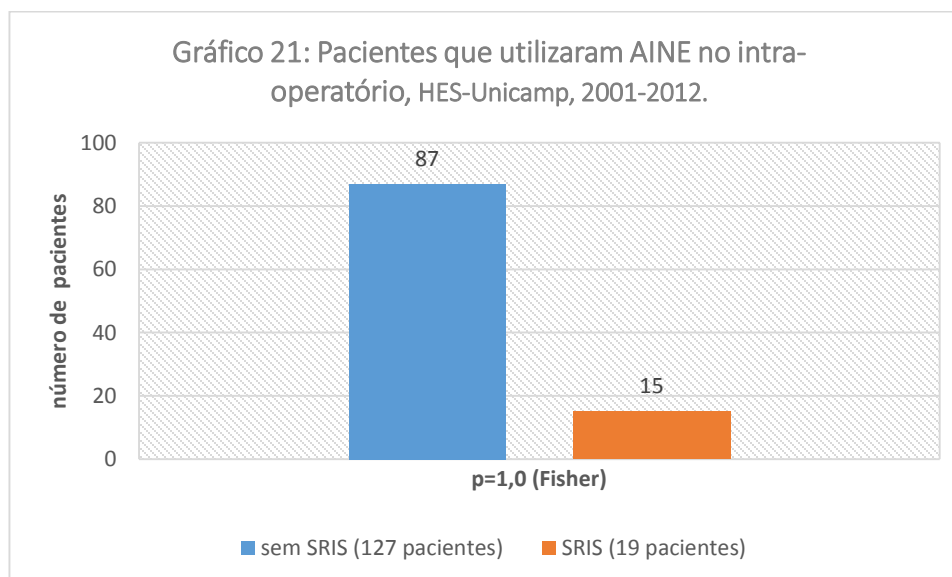
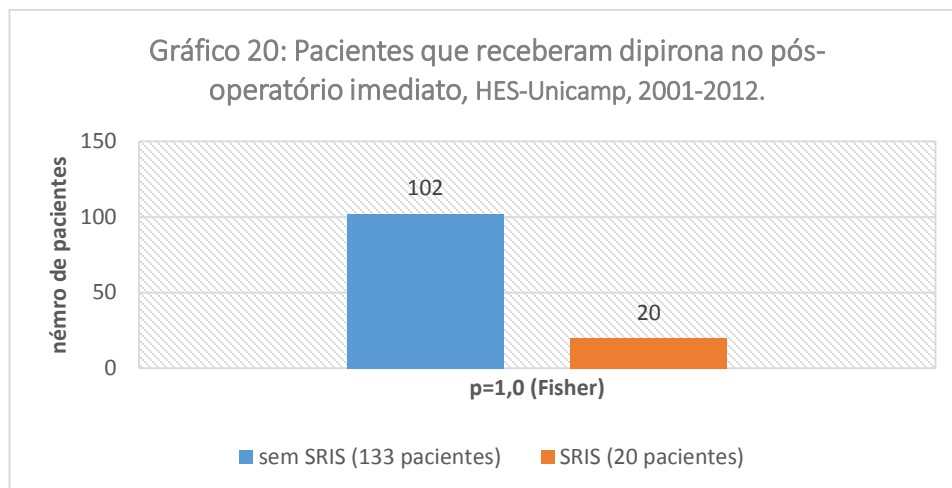


No HES-Unicamp para as pacientes com SRIS houve um uso um pouco maior de cristalóides no intra-operatório e um tempo cirúrgico menor (2043 ml e 189 minutos para 1988 ml e 200 minutos, respectivamente), também sem significância estatística ($p=0,74$ e $p=0,44$, respectivamente, Mann-Whitney) (gráficos 16 e 17).



O uso de dipirona e corticoesteróide no intra-operatório foi em torno de 30% para ambos os grupos de pacientes. No entanto, no pós-operatório, o uso de corticoesteróide nas pacientes com SRIS foi de 5,6% e nas sem SRIS foi de 9,7% ($p=1,0$, Fisher). Já o uso de dipirona no pós-operatório foi de aproximadamente 75% para ambos os grupos. O uso de anti-inflamatórios não hormonais (AINEs) no intra-operatório foi de 79% para pacientes com SRIS e 68% para pacientes sem SRIS ($p=0,35$, qui-quadrado) (gráficos 18, 19, 20 e 21).





Instabilidade no período intra-operatório e uso de soro basal no pós-operatório imediato nas pacientes do HES-Unicamp também não diferiram do ponto de vista estatístico (gráficos 22 e 23).

Gráfico 22: Instabilidade no intra-operatório, HES-Unicamp, 2001-2012.

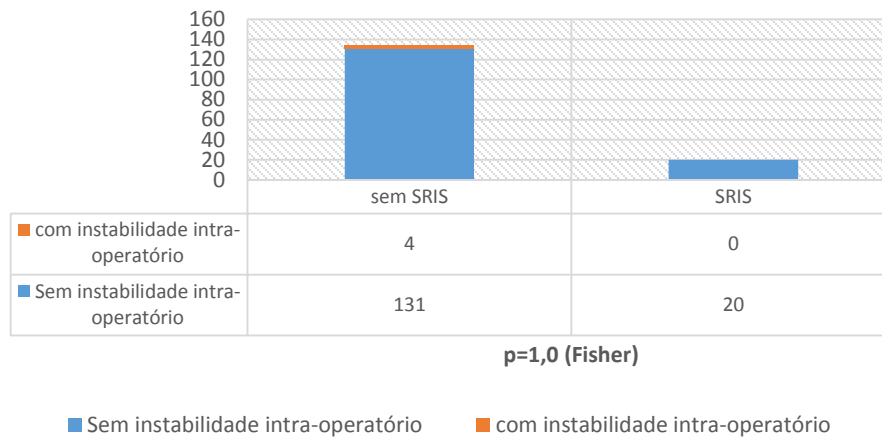
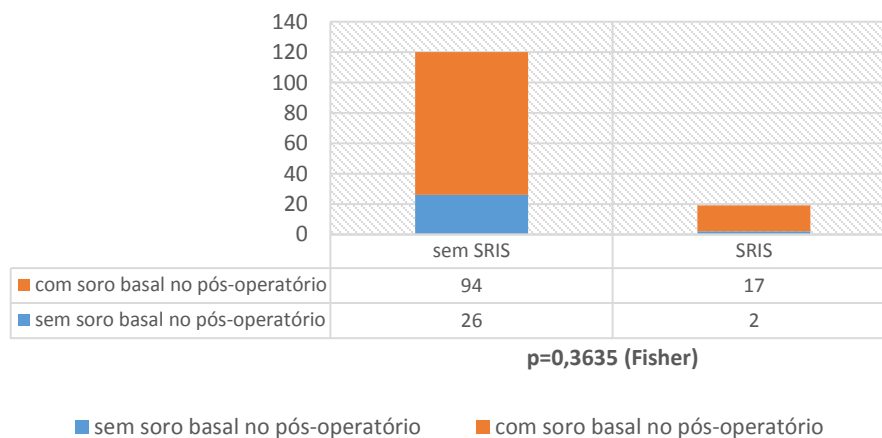


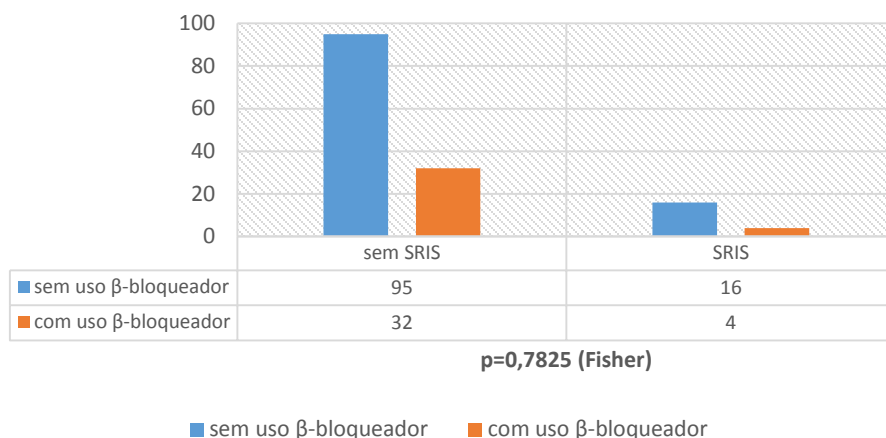
Gráfico 23: Uso de soro basal no pós-operatório, HES-Unicamp, 2001-2012.



A inibição da taquicardia pelo uso do beta-bloqueador poderia mascarar o quadro de SRIS.

O uso deste fármaco foi mais frequente em pacientes sem diagnóstico de SRIS (32%) do que em pacientes com SRIS (25%), sendo que a incidência de SRIS em pacientes que não usaram beta-bloqueador também supera aquela dos que usaram (14,4% e 10,2%, respectivamente), porém não foi encontrada significância estatística (gráfico 24).

Gráfico 24: Uso de β -bloqueador no intra-operatório, HES-Unicamp, 2001-2012.



O antecedente pessoal de alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas, de doença psiquiátrica, comorbidades e alergias poderiam estar associados a falsos diagnósticos de SRIS (síndrome de abstinência, descompensação clínica ou psiquiátrica no período de pós-operatório imediato), mas também não foi encontrada associação com a SRIS (gráfico 25, 26, 27, 28,29 e 30).

Gráfico 25: Alcoolismo, HES-Unicamp, 2001-2012.

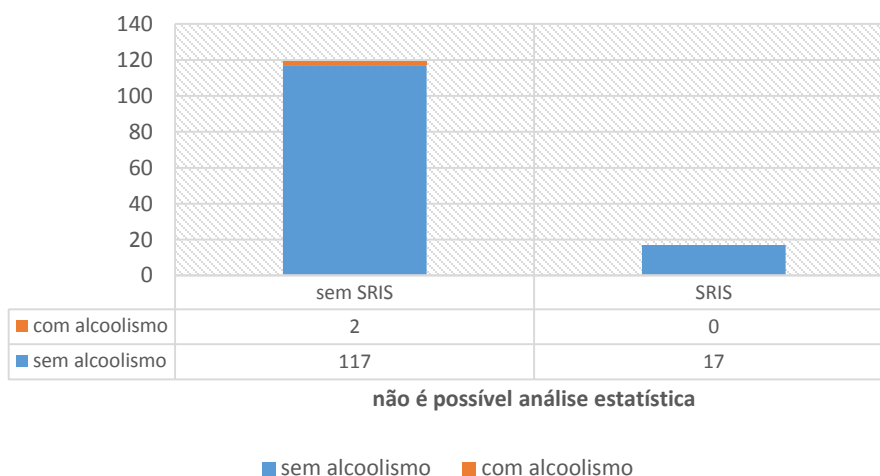


Gráfico 26: Tabagismo, HES-Unicamp, 2001-2012.

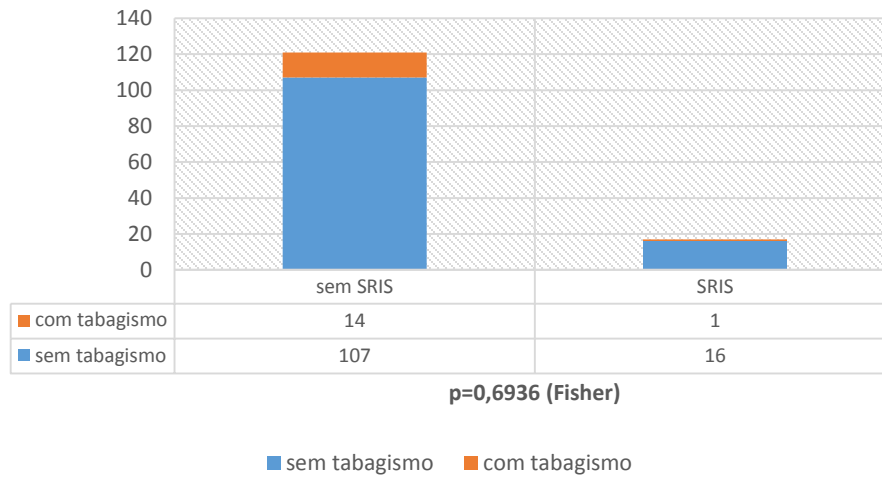


Gráfico 27: Uso de drogas ilícitas, HES-Unicamp, 2001-2012.

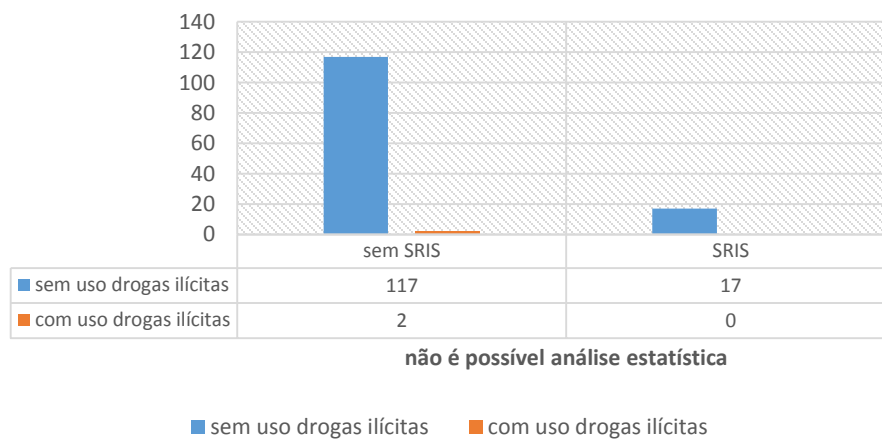
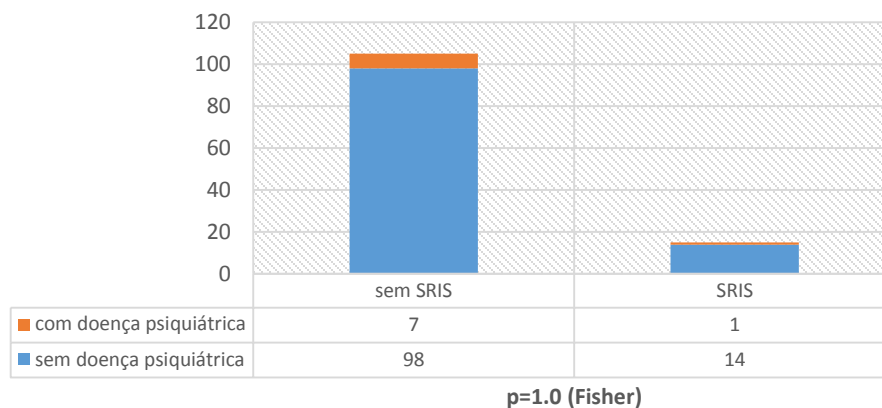
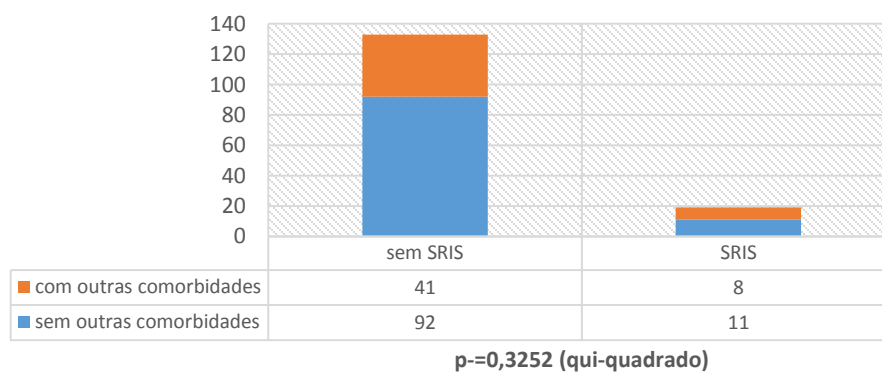


Gráfico 28: Doença psiquiátrica, HES-Unicamp, 2001-2012.

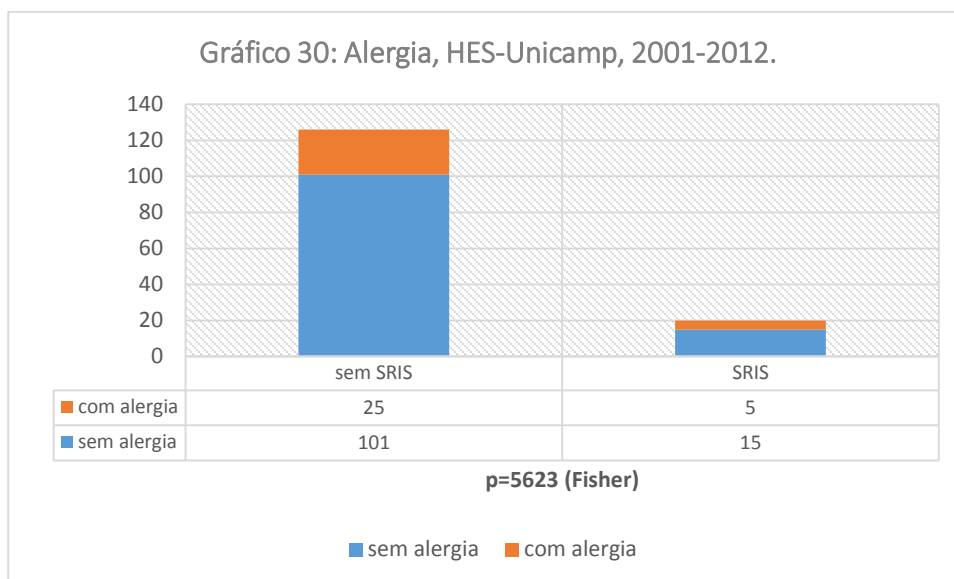


■ sem doença psiquiátrica ■ com doença psiquiátrica

Gráfico 29: Outras comorbidades, HES-Unicamp, 2001-2012.



■ sem outras comorbidades ■ com outras comorbidades



Para as pacientes do HES-Unicamp tanto medicamentos de uso contínuo e de anticoncepcional oral como o uso de profilaxia antimicrobiana não se relacionaram com a presença de SRIS (gráficos 31, 32, 33 e 34).

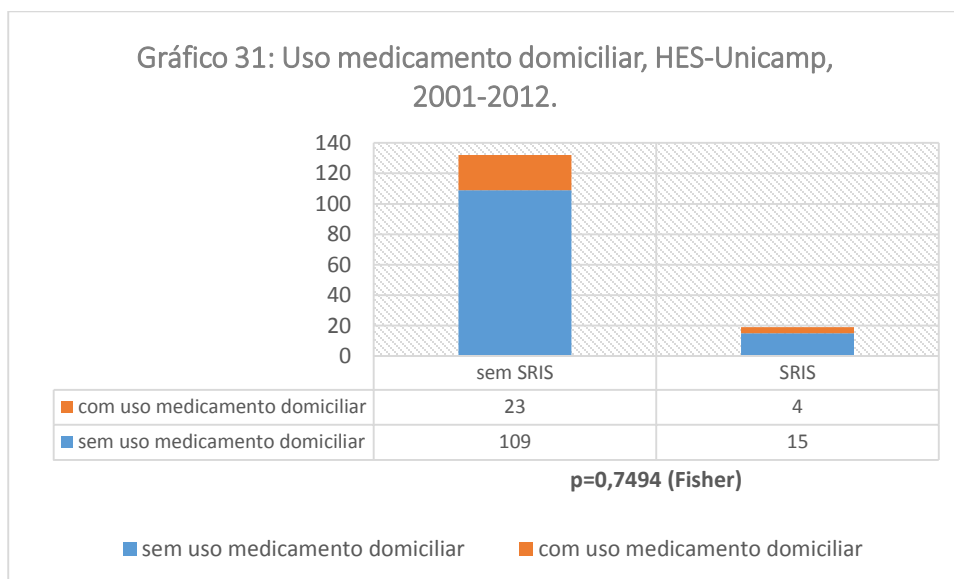
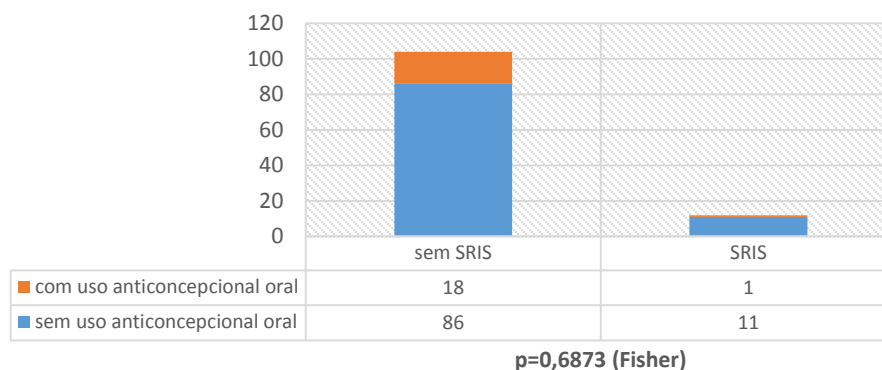
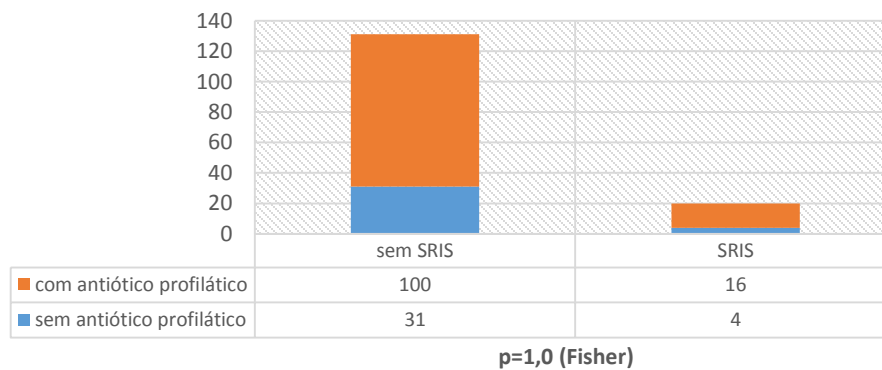


Gráfico 32: Uso de anticoncepcional oral, HES-Unicamp, 2001-2012.

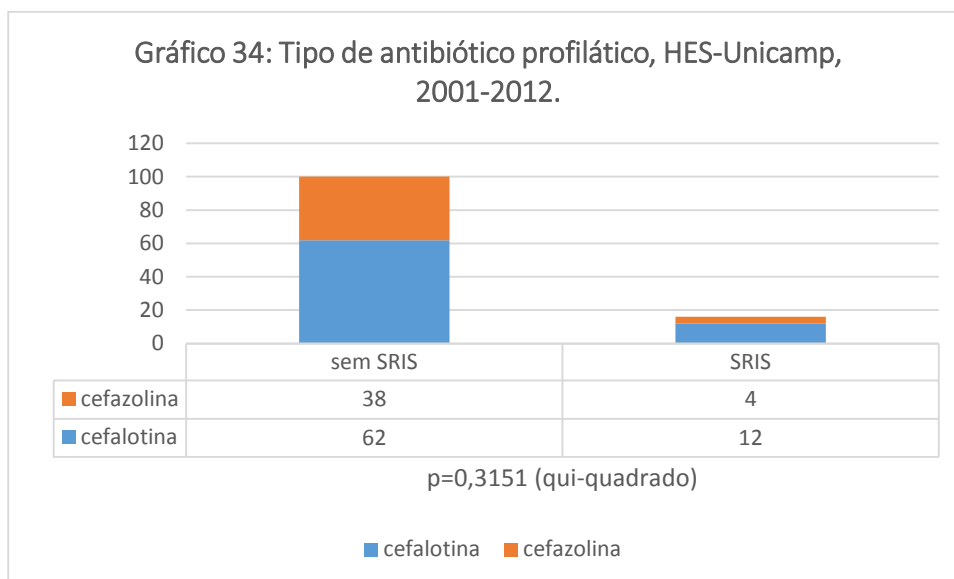


■ sem uso anticoncepcional oral ■ com uso anticoncepcional oral

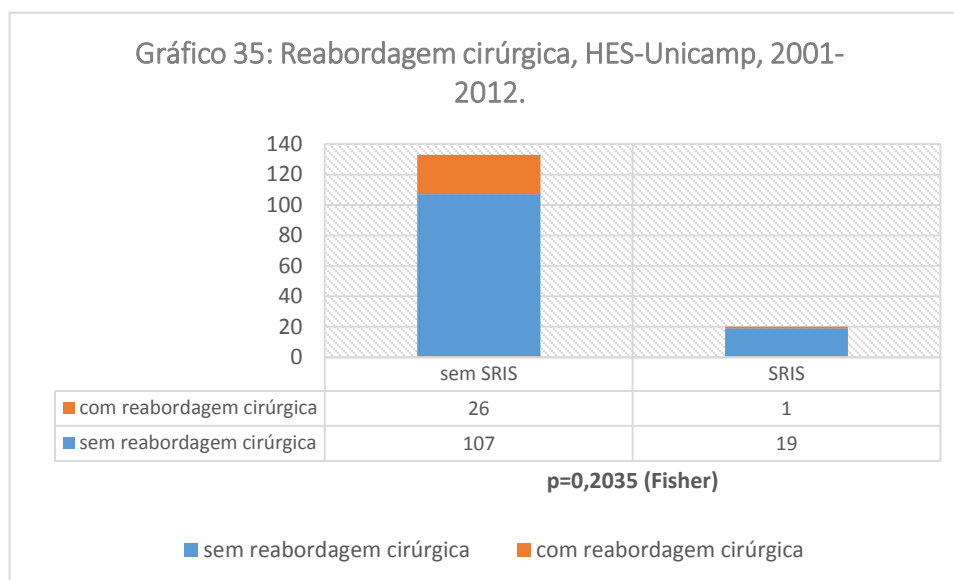
Gráfico 33: Uso de antibiótico profilático, HES-Unicamp, 2001-2012.



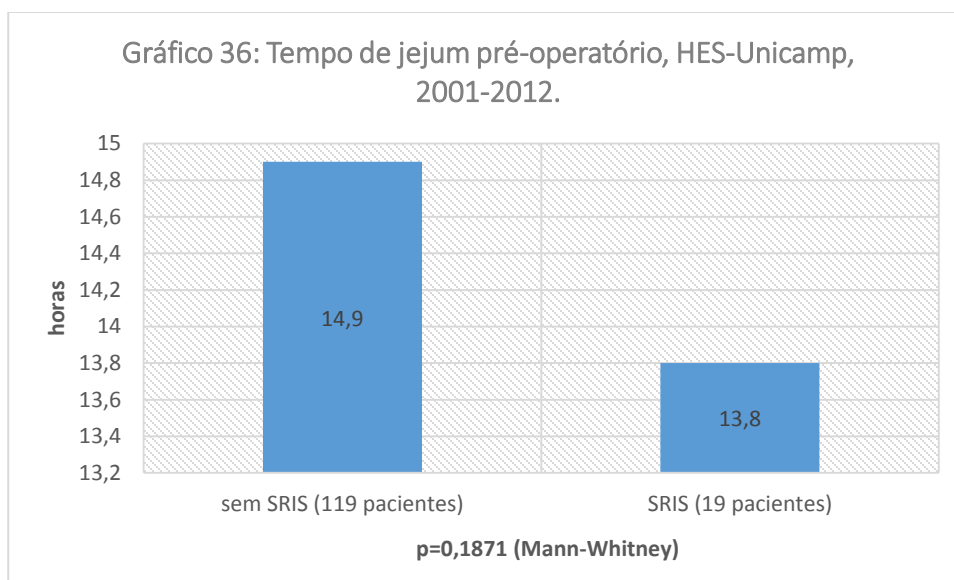
■ sem antiótico profilático ■ com antiótico profilático



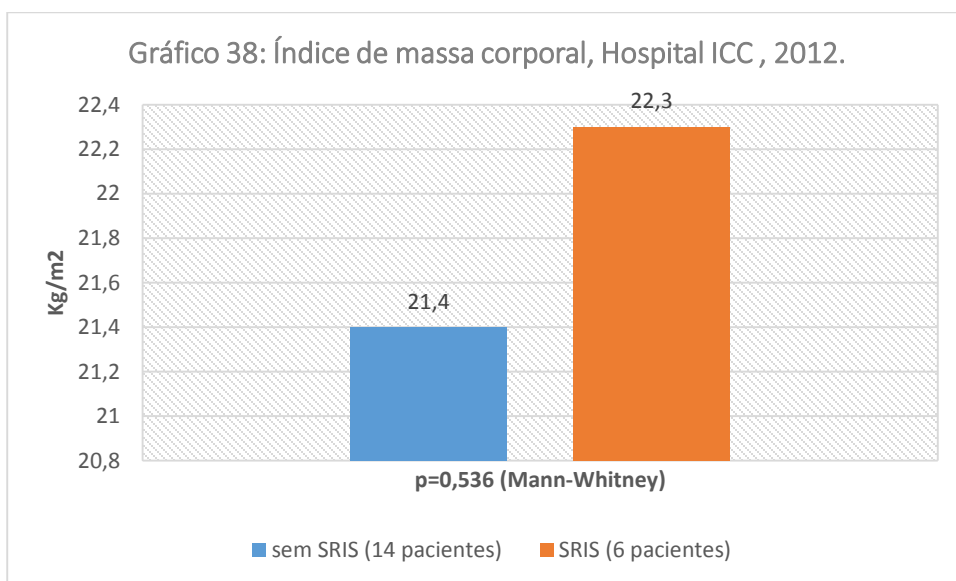
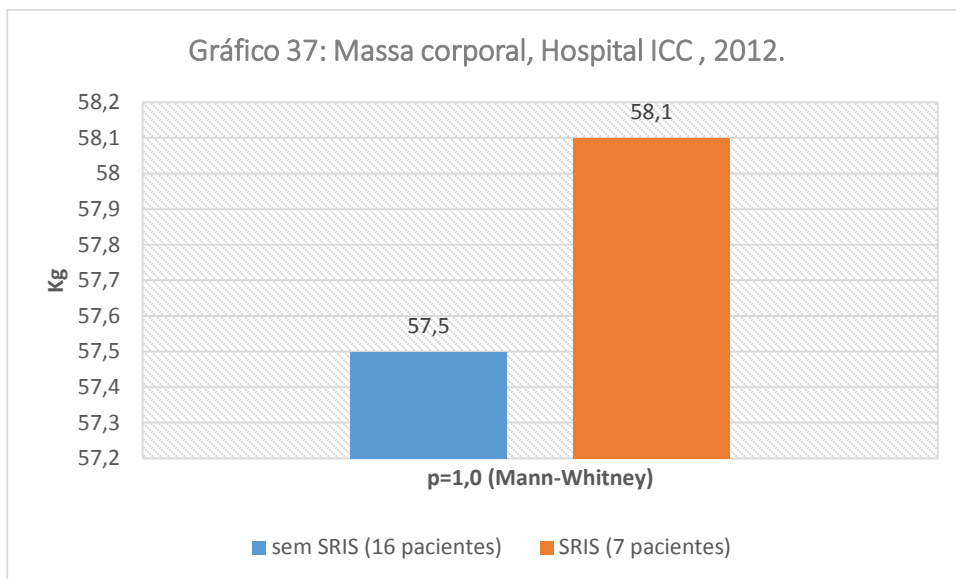
No grupo das pacientes do HES-Unicamp foi possível o acesso às anotações em prontuário dos retornos ao pronto socorro e ao ambulatório, de forma que foram buscadas complicações infecciosas ou da técnica operatória, mas também não se associaram a presença de SRIS (gráfico 35).



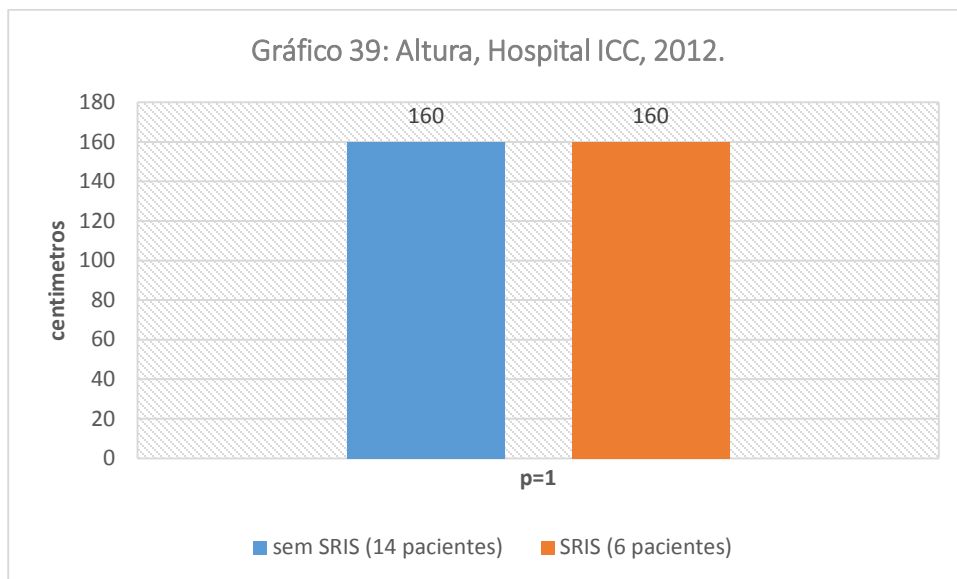
O tempo de jejum longo foi considerado um possível fator confundidor, pois poderia levar a desidratação das pacientes e simular um quadro de SRIS no período de pós-operatório. Entretanto, não foi encontrada significativa associação entre o tempo de jejum e a incidência de SRIS (gráfico 36).



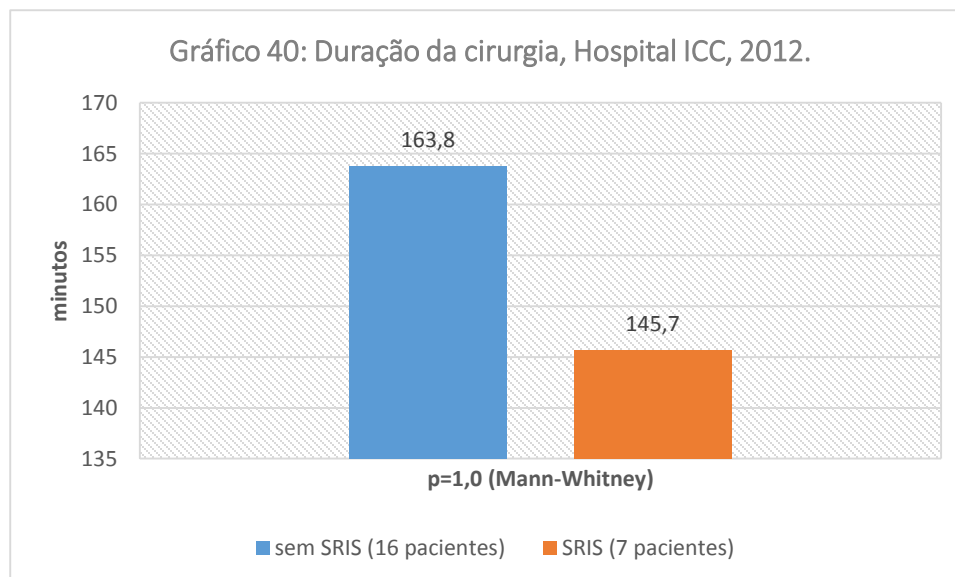
A massa corporal e o índice de massa corporal das pacientes com SRIS foi maior que das pacientes sem SRIS, no entanto sem encontrar significância estatística (gráficos 37 e 38). Este achado foi inverso ao encontrado no grupo de estudo do HES-Unicamp (gráficos 13 e 14).



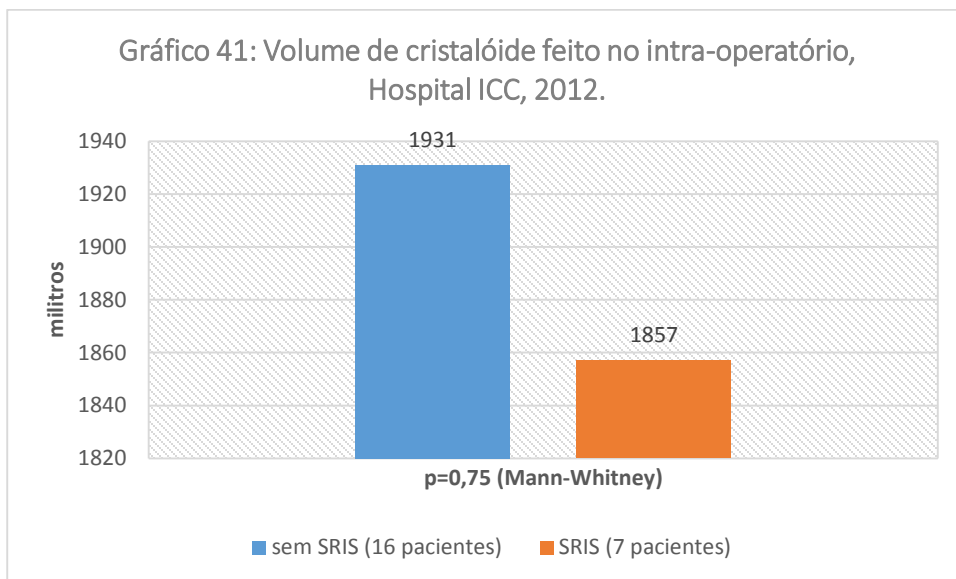
A altura das pacientes encontrou a mesma média em ambos os grupos (gráfico 39).



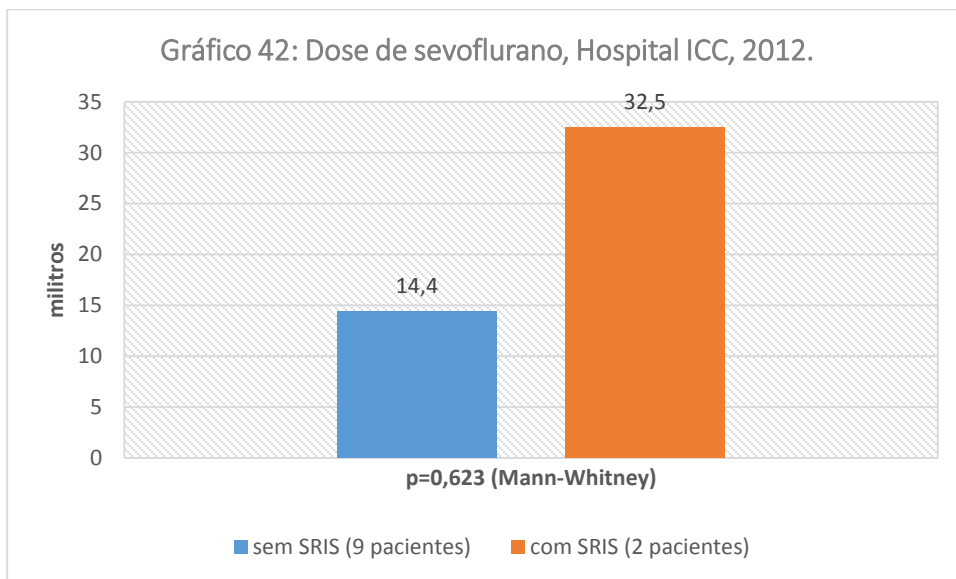
Ao contrário do que se esperava, houve uma menor duração da cirurgia nos pacientes com SRIS, contudo sem significância estatística (gráficos 40 e 17).



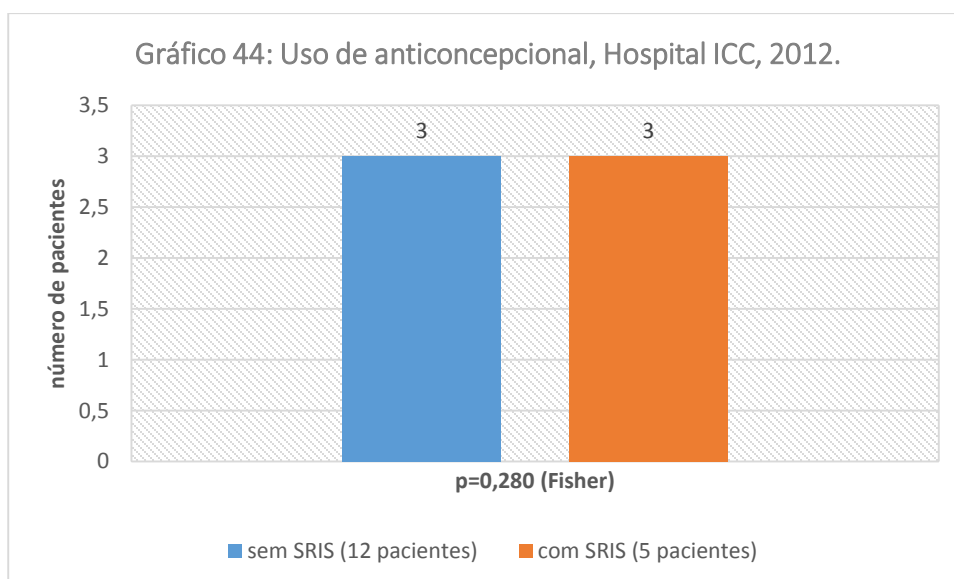
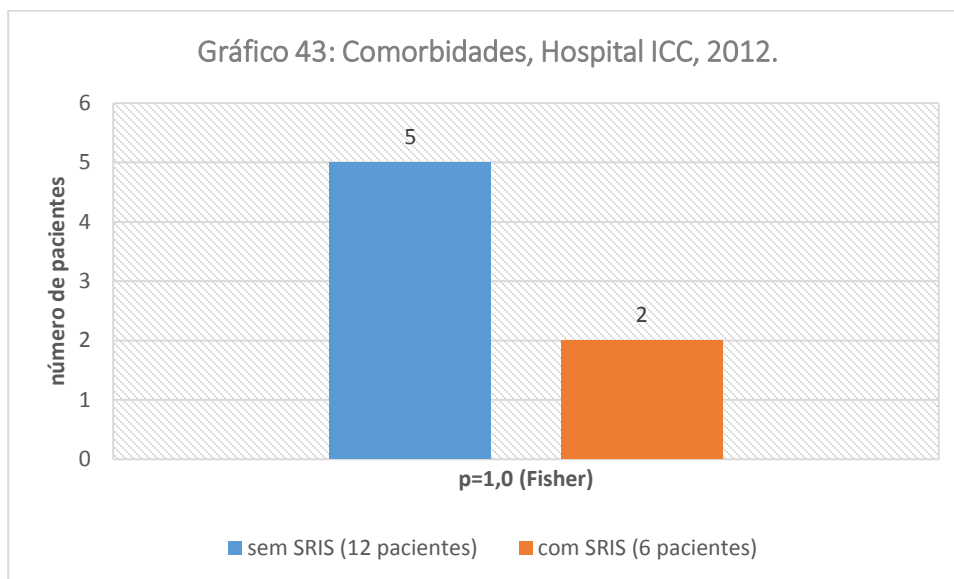
Neste estudo, ao contrário do primeiro, houve maior uso de cristalóides nas pacientes sem SRIS, mas sem associação estatística (gráficos 41 e 16).

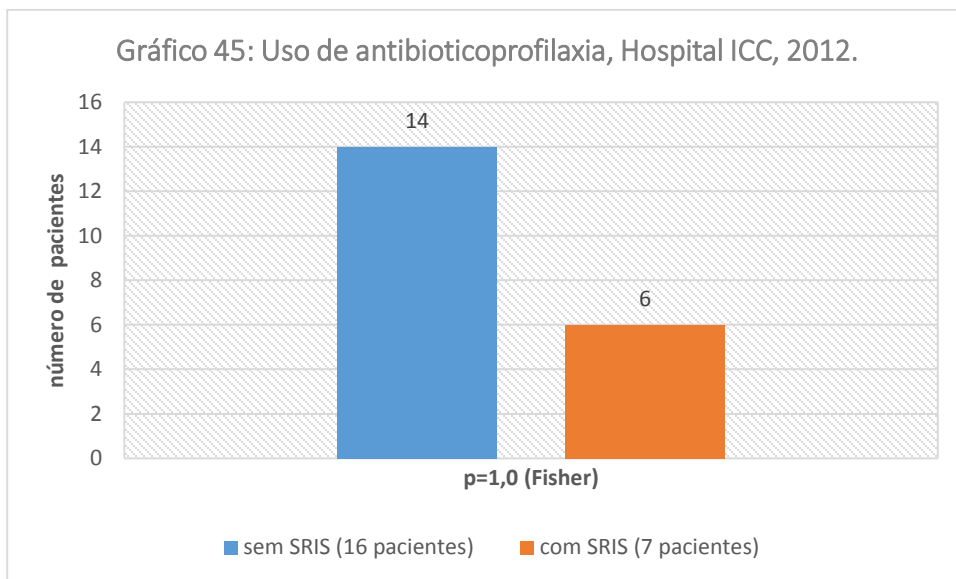


No estudo do Hospital ICC, a dose isoflurano pode ser quantificada em mais da metade das pacientes, porém não foi encontrada uma associação estatística entre a quantidade utilizada desta droga e a frequência de SRIS (gráfico 42).

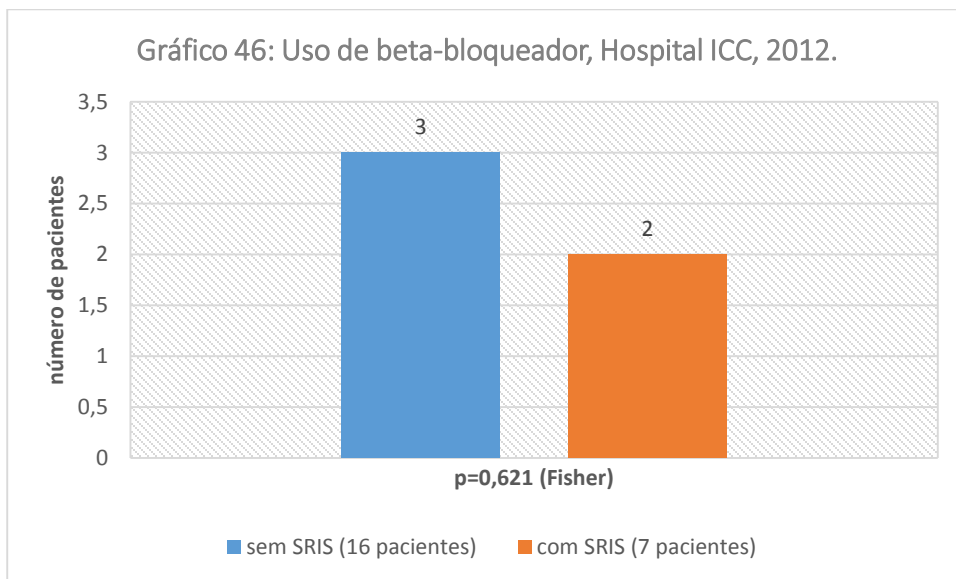


Assim como no estudo do HES-Unicamp, as variáveis “comorbidades”, “uso de anticoncepcional” e “uso de antibioticoprofilaxia” não atingiram significância estatística para associação com SRIS (gráficos 43 a 45).



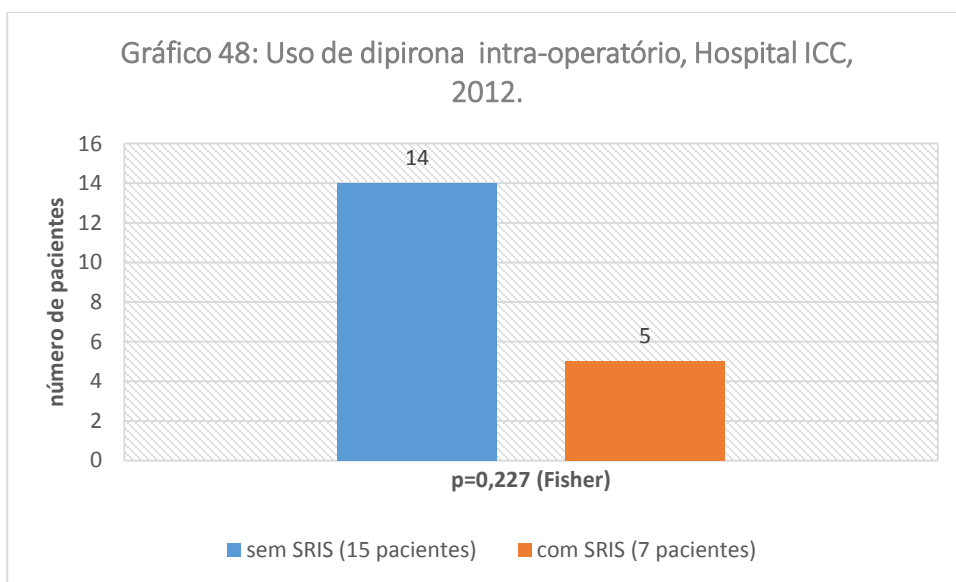
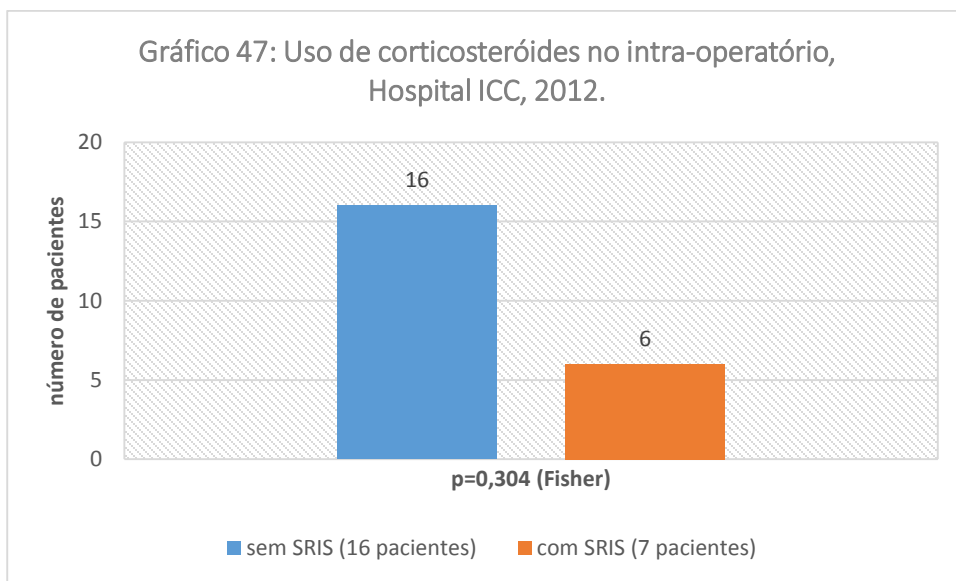


Na casuística do Hospital ICC o uso de beta-bloqueador foi menos frequente (24,4%) que no HES-Unicamp (35%) e em ambos os grupos não houve qualquer associação com a incidência de SRIS (gráficos 46 e 24).



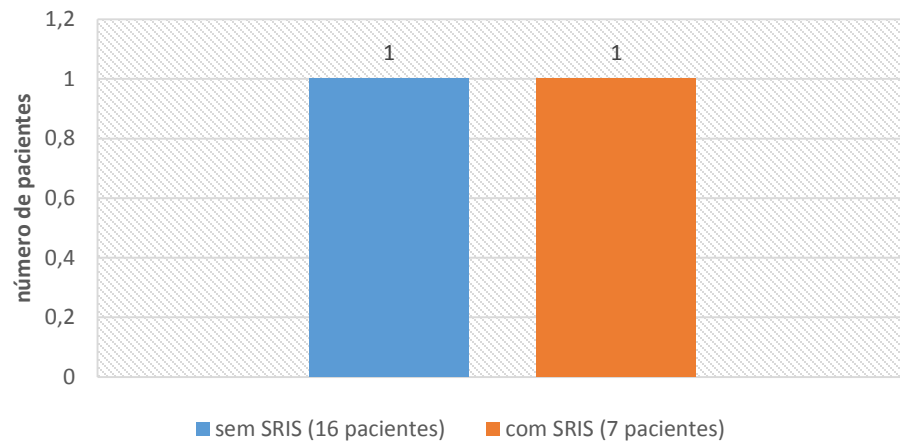
O uso de corticosteróide e AINE no intra-operatório foi frequente nos dois grupos de pacientes, sendo o primeiro como prevenção das náuseas na recuperação anestésica e o segundo

para otimizar a analgesia do pós-operatório imediato, em nenhum dos grupos apresentaram associação estatística com a frequência de SRIS (gráficos 47 e 48).



A incidência de instabilidade hemodinâmica foi baixa em ambos os grupos e não encontrou significância estatística.

Gráfico 49: Instabilidade hemodinâmica intra-operatória,
Hospital ICC, 2012.



5. Discussão

A proposta deste trabalho surgiu a partir de um caso raro SRIS, ainda não descrito na literatura. Também difere dos demais estudos sobre SRIS por utilizar a ótica da segurança do paciente, buscando identificar um subgrupo, no qual as pacientes compartilham de um conjunto de alterações fisiopatológicas, o que poderia lhes garantir uma melhor abordagem clínica (adequar a profilaxia para TEP, por exemplo). Ou seja, esta síndrome foi enfocada como uma ferramenta conceitual, a fim de estudar uma situação clínica específica na população de mulheres (no pós-operatório imediato de cirurgia estética de mama).

Na década de 90, a literatura médica buscou fornecer dados sobre SRIS em geral, a partir de grupos heterogêneos (agrupando, por exemplo, pacientes com infarto agudo do miocárdio, em pós-operatório de grandes cirurgias, com pancreatite aguda etc). No entanto, nessa última década, pode-se observar emergir uma abordagem diferente dessa síndrome (49-52), como se verifica no trabalho de Schmitz et al (105), que avaliou o perfil de citocinas no pós-operatório de diferentes técnicas de reconstrução de mama, encontrando-se uma correlação positiva entre quantidade de tecido manipulado e nível sérico de citocinas.

Hoje em dia, também o conceito de SRIS faz parte da rotina diária das unidades de terapia intensiva e de enfermarias clínicas e cirúrgicas, prevenindo o uso inadequado de antibióticos e coleta desnecessária de culturas, mas ainda não incorporado, de forma plena, na cultura da segurança ao paciente.

Os dados da incidência de SRIS e SRIS grave (11,0% e 1,9%, respectivamente) e a ocorrência de somente 1 caso SRIS grave com choque, permitem considerar possível o *continuum* SRIS/SRIS grave/SRIS grave com choque, que provavelmente tem como seu primeiro membro a febre do pós-operatório imediato. No entanto, os dois estudos deste trabalho, por serem observacionais, não permitiram a avaliação adequada da síndrome da febre do pós-operatório imediato.

Assim como o continuum sepse/sepse grave/choque séptico, este *continuum* SRIS/SRIS grave/SRIS grave com choque deve possuir vários determinantes (magnitude do trauma, polimorfismos genéticos, idade, comorbidades etc) e é provável que esteja associado ao aumento na frequência de efeitos adversos (TVP/TEP, imunossupressão etc) e, neste caso específico, refere-se a uma grande população de mulheres jovens e saudáveis.

A paciente que motivou este trabalho apresentou um choque distributivo com depressão do miocárdio, apresentando total remissão do quadro em 5 dias, o que é característico do quadro de SRIS e compatível com a depressão do miocárdio associada à sepse (96-99).

Na avaliação pré-anestésica da paciente não foi encontrada qualquer alteração clínica ou laboratorial nem queixa sugestiva de infecção e nenhuma amostra de cultura, colhida na admissão da paciente na UTI, apresentou crescimento bacteriano. Na evolução clínica do pós-operatório imediato não foi observado qualquer foco infeccioso. Conforme descrição literatura médica, infecção de sítio operatório, neste tipo de cirurgia, é algo infrequente (189). Outro diagnóstico aventado seria o choque tóxico, seja estafilocócico ou estreptocócico. No entanto, esta doença acomete extremos de idade e nenhum de seus critérios diagnósticos foi encontrado

(eritema cutâneo, insuficiência renal, sinais inflamatórios no sítio operatório e descamação de pés e mãos na fase de convalescença) (195,196).

Dentre outros diagnósticos diferenciais considerados, destaca-se a síndrome de takotsubo, doença resultante de liberação maciça de catecolaminas em resposta ao estresse agudo, que é associada à congestão pulmonar e apresenta total recuperação clínica, no entanto, no caso em questão, faltam alguns aspectos típicos da síndrome como a precordialgia (simula isquemia miocárdica), as alterações eletrocardiográficas como inversão de onda T e supradesnivelamento do segmento ST (nas derivações que refletem a da parede anterior do ventrículo esquerdo), o balonamento apical do ventrículo esquerdo, a recuperação total em semanas ou meses (maior que 1 semana) e, finalmente, a faixa etária de maior prevalência, já que esta síndrome acomete principalmente mulheres de meia idade (203).

O tromboembolismo pulmonar e infarto agudo do miocárdio são pouco prováveis, pois não foram encontrados achados eletrocardiográficos, ecocardiográficos, hemodinâmicos e laboratoriais sugestivos, além da paciente ser jovem e negar o uso de anticoncepcional ou comorbidades (204-207).

A miocardite, seja viral ou tóxica, foi afastada pela ausência de achados na anamnese ou nos antecedentes pessoais que sugerissem esta hipótese diagnóstica (dor precordial, quadro gripal prévio, uso de drogas ilícitas ou medicamentos cardiotóxicos), além disto, não houve elevação da atividade das enzimas cardíacas ou alterações eletrocardiográficas/ecocardiográficas (208).

É improvável o diagnóstico de embolia gordurosa, pois apresenta quadro clínico com petéquias disseminadas em mucosas, tronco ou extremidades e insuficiência respiratória grave, geralmente com sequelas para troca gasosa (207). Também é uma rara complicação da lipoaspiração (206) e ainda não foi descrita a associação ao pós-operatório da cirurgia estética de mama.

A depressão do miocárdio pelo sevoflurano é uma complicação bem documentada, mas reverte após a retirada do anestésico (209). Não foram encontradas outras descrições de reações idiossincráticas a drogas, semelhantes ao quadro da paciente, aos demais medicamentos utilizados no seu tratamento.

Febre, taquicardia, taquipneia e confusão mental associados à neutrofilia, à linfopenia (20,21,139,142), à hipofosfatemia (198) e ao alargamento do tempo de protrombina (68,69,86), com progressão para o choque hemodinâmico, definem SRIS grave. A rápida evolução para cura é comparável a outras situações onde a SRIS ocorre, como o trauma grave ou cirurgias de grande porte. A depressão de miocárdio e a sua total resolução em poucos dias é frequente em quadro de choque distributivo associado à sepse.

A significativa melhora clínica após a infusão de noradrenalina assegura que havia um componente distributivo importante. O primeiro estudo hemodinâmico (índice cardíaco baixo, alta resistência periférica e pressão de capilar pulmonar ocluído=18) confirmou o diagnóstico de depressão do miocárdio. Entretanto, não foi possível obter a medida da real resistência periférica da paciente, pois tais medidas foram obtidas em vigência do uso de noradrenalina. Caso se tratasse de um choque cardiogênico puro, teria havido uma acentuada deterioração clínica após

o uso da noradrenalina. Após o primeiro estudo hemodinâmico, tentou-se retirar a noradrenalina e ocorreu uma profunda hipotensão arterial, fornecendo uma contraprova de que havia uma vasodilatação periférica importante.

Para um choque cardiogênico puro, tratado somente com noradrenalina e sem associação de dobutamina, a saturação de oxigênio do sangue misto (obtido do lúmen distal do cateter de artéria pulmonar), encontrava-se anormalmente alta (ou seja, com taxa de extração de oxigênio baixa), sugerindo um comprometimento do uso de oxigênio pelo tecidos, característico do choque séptico (disfunção da microcirculação e mitocondrial) (94,95).

O desmame da noradrenalina foi feito nas primeiras 48 horas e o da dobutamina com pouco mais que 96 horas, tempo assumido pela literatura médica para reversão do quadro de SRIS. A avaliação ecocardiográfica, após a normalização das variáveis fisiológicas, descartou cardiomiopatia ou doenças valvares, confirmando a hipótese de uma disfunção cardíaca transitória.

Diante das evidências acima expostas, se impôs o diagnóstico de SRIS grave com choque . O próximo passo foi investigar a presença de SRIS em uma população de pacientes no pós-operatório de mamoplastia redutora e de outros tipos de cirurgia estética de mama, no Hospital Estadual de Sumaré e no Hospital do Instituto do Coração de Campinas. Na realização destes estudos descritivos, houve várias limitações, próprias de um estudo não intervencionista. Uma delas é que faz parte da rotina dos cirurgiões plásticos do Hospital Estadual de Sumaré não colher hemograma no pós-operatório das pacientes submetidas a mamoplastias redutoras. Desta forma, o diagnóstico da síndrome ficou restrito a somente 3 critérios: taquicardia, taquipnéia e febre. No

estudo do Hospital do Instituto do Coração de Campinas foram acompanhadas 24 pacientes submetidas à cirurgia estética mamária e foram encontrados 7 casos de SRIS (incidência de 29,2%). Entretanto, excluindo-se o leucograma como critério diagnóstico de SRIS seriam diagnosticados somente 2 casos, ou seja, seria verificada uma incidência de 8,3% (3 a 4 vezes menor), muito próxima à encontrada no Hospital Estadual de Sumaré.

Outra limitação do estudo feito no Hospital Estadual de Sumaré é a aferição da temperatura na posição axilar, que é de difícil validação e baixa acurácia (89,197). Ressalte-se que nos dois estudos foi verificado um uso universal de dipirona, corticosteróides e anti-inflamatórios não esteroidais, tanto no intra-operatório como na sala de recuperação anestésica, o que certamente prejudicou a obtenção de uma incidência maior de medidas de temperatura consideradas como febre. Em 155 cirurgias, somente em duas não foi utilizado AINE, corticosteróide ou dipirona, ou seja, 98,7% das vezes as pacientes utilizaram algum inibidor da febre no período peri-operatório (gráfico 2). Por isto, a febre de pós-operatório apesar de ser descrita como frequente (54,55,56,57), foi encontrada em apenas 3 pacientes, numa frequência inesperadamente baixa (1,9%).

Entretanto, apesar de todas as limitações quanto à sensibilidade para o diagnóstico de SRIS, este estudo epidemiológico fornece dados consistentes que refletem o conceito fisiopatológico do *continuum* SRIS/SRIS grave/SRIS grave com choque. Num universo de 154 pacientes, houve 17 casos de SRIS e 3 casos de SRIS grave (dentre estes, 1 caso de SRIS grave com choque). É possível que a proporção de casos graves para leves se modifique em um estudo de coorte prospectivo, ou seja, encontre-se uma base e um extrato intermediário mais largos neste

continuum SRIS/SRIS grave/SRIS grave com choque. Também seria possível avaliar a febre de pós-operatório como o primeiro membro deste *continuum*.

Sabe-se que a lesão tecidual pode desencadear o quadro de SRIS pela via do “Toll like receptor 4” e que esta síndrome resulta do diálogo entre as imunidades inata e adaptativa, com o envolvimento de vários sistemas orgânicos, dentre eles da cascata de coagulação. Também, estão documentadas a associação com fatores de risco (idade, comorbidade etc) e a relação direta entre a magnitude do trauma e a intensidade da resposta inflamatória. No entanto, neste estudo não foi encontrada qualquer associação com fatores de risco específicos. Por isto, foram buscadas algumas possibilidades teóricas na literatura médica. O uso de anestésicos inalatórios não está associado à SRIS, mas estes anestésicos possuem tanto efeitos imunossupressivos como pró-inflamatórios: o propofol tem efeitos imunossupressores e o bloqueio neuroaxial tem efeitos desconhecidos, mas a partir da descrição do efeito imunossupressor do nervo vago, verificado a partir do seu bloqueio, podemos considerar que o bloqueio simpático que ocorre durante a anestesia neuroaxial precisa ter o seu impacto no sistema imunológico melhor estudado. Reforçando estas dúvidas, temos uma revisão sistemática extensa feita por Rodgers et al, 2000, onde foram analisados 141 estudos clínicos, com um total de 9.559 pacientes, sendo encontrado risco relativo de 0,7 para redução de mortalidade quando é utilizado o bloqueio neuroaxial ($p=0,006$). Neste mesmo estudo houve uma redução de risco relativo para TVP, TEP, infarto agudo do miocárdio e pneumonia nosocomial nos pacientes submetidos às anestésias raquidiana e peridural. Este estudo nos faz pensar em uma interferência protetora do bloqueio neuroaxial ou numa ação pró-inflamatória dos anestésicos inalatórios. Neste sentido, há a descrição original de Barovikova et al, em 2000, do efeito protetor para sepse do estímulo do nervo vago (mediado por

linfócitos T com receptores colinérgicos e que se encontram na cavidade peritoneal). Também temos o tecido mamário que tem interfaces com sistema nervoso central (em especial com o hipotálamo), com sistema endócrino e que é permeado por células imunológicas e pelo tecido adiposo, cujo papel imunológico está sendo desvendado. Neste cenário encontramos alguns fatores confundidores da análise dos dados, que eventualmente poderiam ser determinantes do quadro. Dentre eles o uso de anestésicos inalatórios, pelos motivos acima expostos, parece ser o mais interessante. Em situação similar, está o tecido mamário, com suas interações fisiológicas com o sistema nervoso central, endócrino e imunológico. No entanto, a somatória de determinantes genéticos (polimorfismos), do tipo histológico agredido (tecido mamário e adiposo) e de fatores externos (o tipo de anestesia) talvez seja o real determinante do quadro de SRIS e SRIS grave nas cirurgias estéticas de mama.

Além disto, há a ativação da cascata de coagulação concomitante à inflamatória, com síntese do fator ativador de plasminogênio-1 e a diminuição da expressão endotelial da proteína C e trombomodulina, contribuindo para um estado de hipercoagulabilidade, o que aumenta o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Assim, a ocorrência SRIS e SRIS grave no pós-operatório de cirurgia estética de mama, em uma incidência total que pode ser maior que 30%, indica a possibilidade de um risco de magnitude ainda desconhecida para complicações tromboembólicas neste tipo de cirurgia. Quando se considera que já foi descrita a baixa adesão dos cirurgiões plásticos americanos às normas propostas para trombopprofilaxia (204) e que foram realizadas, no Brasil, 280.000 cirurgias estéticas de mama em 2011 (58), percebe-se a importância desta questão para a saúde pública.

6. Conclusão

Este trabalho encontrou uma incidência no pós-operatório da cirurgia estética de mama de SRIS de aproximadamente 30% e de SRIS grave de quase 2%, sendo que não foi encontrada associação de SRIS com nenhum fator de risco estudado.

Considerando-se os conceitos vigentes na literatura levantada, como a ativação da cascata inflamatória concomitante com a ativação da cascata de coagulação, podemos dizer que, apesar da SRIS ser uma patologia autolimitada e considerada benigna, poderia ter consequências graves para a população aqui descrita, em virtude de um possível risco aumentado para TEP e TVP.

Desta forma, está claro que a aplicação do conceito de SRIS, sob o ponto de vista da segurança do paciente, na avaliação pós-operatória poderá gerar mudanças nos cuidados peri-operatórios de cirurgias estéticas de mama.

6.Considerações finais

Este trabalho encontrou evidências de que quando o leucograma não é utilizado como critério diagnóstico, provavelmente 2 pacientes dentre 3 com SRIS não são diagnosticados. Os dados epidemiológicos também sugerem a existência de um *continuum* SRIS/SRIS grave/SRIS grave com choque.

Provavelmente muitos clínicos, intensivistas e cirurgiões plásticos devem ter observado esta situação clínica no pós-operatório da cirurgia estética de mama, porém, de acordo com este estudo e com extensa investigação na literatura médica, esta é a primeira vez que se descreve, de maneira sistemática, este quadro como uma nova entidade nosológica. No entanto, ainda falta uma explicação da grande frequência deste quadro. Para tal, é necessário caracteriza-lo melhor do ponto de vista de molecular, buscando o perfil de citocinas e as vias de ativação da cascata inflamatória, lançando luzes sobre a fisiopatologia da SRIS nesta circunstância específica que é o pós-operatório imediato da cirurgia estética de mama.

Para se tentar realizar a customização do cuidado perioperatório, também seria necessário a identificação de polimorfismos gênicos, associados ao desenvolvimento da SRIS, o que permitiria a orientação, casos a caso, de medidas preventivas e auxiliaria na adequada indicação de antibioticoterapia. Enquanto este recurso não estiver disponível, é necessário utilizar da anamnese e do exame físico para diferenciar um quadro de sepse daquele de uma SRIS, bem como seguir atentamente os protocolos de trombopprofilaxia.

7.Referências

1. História da Prevenção da Doenças Transmissíveis [monografia na internet]. Portal São Francisco. Bragança Paulista: Universidade São Francisco; 2014 [acesso em 29 jul 2014]. Disponível em: <http://www.portalsaofrancisco.com.br/alfa/contagio/>
2. Rebollo RA. O legado hipocrático e sua fortuna no período Greco-romano: de Cós a Galeno. *Scientie Studia*. 2006;4(1):45-82.
3. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2077.
4. Fernandes AT. A Medicina do Renascimento à Revolução Científica: a Descoberta dos Micróbios. In: Fernandes AT, editor. *Infecção Hospitalar e sua Interfaces na Área da Saúde*. São Paulo: Editora Ateneu; 2000. p. 56-74.
5. Chen J. Traditional Chinese Medicine and infectious diseases. *Acupuncture Today*. 2009;10(8):1-6.
6. Duncan CJ, Scott S. What caused the Black Death? *Postgrad Med J*. 2005;81(955):315-20.
7. Haensch S, Bianucci R, Signoli M, Rajerison M, Schultz M, Kacki S, et al. Distinct clones of *Yersinia pestis* caused the black death. *PLoS Pathog*. 2010;6(10):e1001134 [acesso em 29 jul 2014]. Disponível em: <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1001134>
8. Lopes LMM, Santos SMP. Florence Nightingale - Apontamentos sobre a Fundadora da Enfermagem Moderna. *Revista Enfermagem Referência*. 2010;III(2):181-9.

9. Padilha MICS, Mancia JR. Florence Nightingale e as Irmãs de Caridade: revisitando a história. Rev Bras Enf. 2005;58(6):723-6.
10. Céline LF. A Vida e Obra de Semmelweis. São Paulo: Companhia de Letras; 1998.
11. Fernandes AT. Semmelweis: uma História para Reflexão [monografia na internet]. São Paulo: FAMESP - Faculdade Método de São Paulo; 2014 [acesso em 29 jul 2014].
Disponível em: <http://www.ccih.med.br/semmelweis.html>
12. Snow J. Sobre a Transmissão do Cólera. São Paulo-Rio de Janeiro: ABRASCO-Hucitec; 1999.
13. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet. 2005;365(9453):63-78.
14. Giorgio S. Resenha Bibliográfica: Paul W. Ewald. Plague Time: how stealth infections cause cancers, heart disease, and other deadly ailments. The Free Press, New York, EUA, 2000. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(1):77-8.
15. Chernoviz PLN. Formulário e Guia Médico. 18ª ed. Paris: Livraria R. Roger e F. Chernoviz; 1908.
16. Stedman Dicionário Médico. 23ª ed. Rio de Janeiro 1979.
17. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. Ann Intern Med. 1991;114(4):332-3.
18. Diament D, Lomar AV. Sepse. In: Veronesi R, Focaccia R, editors. Tratado de Infectologia. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 1996. p. 864-82.
19. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997;112(1):235-43.
20. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM

Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-45.

21. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8.

22. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(2):153-9.

23. Soong J, Soni N. Sepsis: recognition and treatment. *Clin Med*. 2012;12(3):276-80.

24. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*. 2006;48(1):28-54.

25. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23-36.

26. Altieri DC. Inflammatory cell participation in coagulation. *Semin Cell Biol*. 1995;6(5):269-74.

27. Dellinger R.P., Bone R. To SIRS with love. *Crit Care Med*. 1998;26(1):178-9.

28. Brun-Bruissson C., Doyon F., Carlet J., et al. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults – A Multicenter Prospective Study in Intensive Care Units. *JAMA*. 1995; 274(12):968-74.

29. Silva E., Pedro M.A., Sogayar A.C.B., et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60.

30. Rangel-Frausto MS, Pittet S, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. A prospective study. JAMA. 1995;273:117-123.
31. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, et al. Circulating cytokines/inhibitor profiles reshaped the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. J Immunol. 2006;177:1967-74.
32. Jaimes FA, Garcés J, Ramirez F, et al. Utilidad y aplicación de los criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistêmica (SIRS) en pacientes com infección severa admitidos em urgências. Infectio. 2002;6(3): 162-66.
33. Sgarbi MWM, Silva Júnior BA, Hungria Neto JS. Importância da resposta inflamatoria sistêmica (SIRS) no prognóstico dos pacientes politraumatizados. Rev Bras Ortop. 2006;41:1-6.
34. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. Crit Care Med. 1999;27(7):1230-51.
35. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. Clin Chest Med. 2008;29(4):617-24.
36. Lausevic Z, Lausevic M, Trbojevic-Stankovic J, et al. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma. Can J Surg. 2008;51(2): 97-102.
37. The episepsis study group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004;30:580-88.
38. Vincent J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. Crit Care Med. 1997; 25(2):372-4.

39. Alberti C., Brun-Buisson C., Chevret S., et al. Systemic inflammatory response syndrome and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171: 461-68.
40. Reifel Saltzberg JM. Fever and signs of shock the essencial dangerous fever. *Emerg Med Clin North Am*. 2013;31(4):907-926.
41. Salvo I., De Cian W., Musicco M., et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 1995;21: S244-9.
42. Angus DC, Linde-Zwirble, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
43. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
44. Moore LJ, Moore FA, Todd R, et al. Sepsis in general surgery: the 2005-2007 National Surgical Improvement Program perspective. *Arch Surg*. 2010;145(7):695-700.
45. DATASUS [homepage na internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [acesso em 24 jan 2013]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
46. Instituto Latino-Americano de Sepse – ILAS [homepage na internet]. São Paulo, 2013 [acesso em 24 nov 2014]. Disponível em: <http://www.sepsisnet.org/>

47. Wilson P.G., Manjib M., Neoptolemos J.P. Acute pancreatitis as a model of sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 1998;41: A51–63.
48. Sands KE, Bates DW, Iannaccone PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centres. *JAMA.* 1997;278:234-40.
49. Gruber A, Reinprecht A, Illievich U, et al. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 1999;27(3): 505-14.
50. Larman J and Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(3)425-38.
51. Jiang ZM, Wilmore DW, Wang XR, et al. Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg.* 2010;97:804–9.
52. Takenaka K, Ogawa E, Wada H, et al. Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery. *J Crit Care.* 2006;21:48-51.
53. Alberti C., Brun-Buisson C., Goodman S.V., et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients, *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:77-84.
54. Vincent J.L. Sepsis Definitions. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(3):135.
55. Damas P., Canivet J.L., Groote D., et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care*

Med. 1997;25(3):405-12.

56. Collins JB, Verheyden CN, Mahabir RC. Core measures: implications for plástica surgery.

Plast Reconstr Surg. 2013;131(6):1266-71.

57. Medscape [homepage na internet]. Nova Iorque - EUA, 2006 [acesso em 14 jan 2013].

Disponível em: <http://www.emedicine.medscape.com/>

58. Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica [homepage na internet]. São Paulo, 2013 [acesso

em 22 dez 2013]. Disponível em: <http://www2.cirurgioplastica.org.br/materia-folha-de-sao-paulo>

59. Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, et al. Sepsis: uma visão atual. Scientia Medica.

2009;19(3):135-45.

60. Johnson GB, Brunn GJ, Platt JL. Cutting Edge: an endogenous pathway to systemic

inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions through toll-like receptor 4. J Immunol.

2004;172(1):20-24.

61. Dremisov TT, Kellum JA, Angus DC. Incidence and definition of sepsis and associated

organ dysfunction. Int J Artif Organs. 2004;27(5):352-59.

62. Gu W, Jiang J. Genetic polymorphisms and posttraumatic complications. Comp Funct

Genomics [periódicos na internet]. 2010;81:814086 [acesso em 01 mar 2014]. Disponível em:

<http://www.hindawi.com/journals/ijg/2010/814086/>

63. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurism: unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg.* 1973;178:116-22.
64. Haga Y, Beppu T, Doi K, et al. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med.* 1997;25(12):1994-2000.
65. Balk RA, Goyette RE. Multiple organ dysfunction syndrome in patient with severe sepsis: more than Just inflammation. *International Congress and Symposium Series 249* [acesso em 26 mar 2014]. Disponível em: http://experiencedmedicalwriter.com/Examples_files/MODS_Cyran.pdf
66. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345(8):588-95.
67. Munford RS, Pugin J. Normal response to injury prevent systemic inflammation and can be immunossupresive. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;163:316-21.
68. Faust SN, Levin M, Harrison O, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med.* 2001;345(6):408-16.
69. Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, et al. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet.* 2012; 380(9847):1099-1108.
70. Hotchkiss R.S., Karl, I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-150.

71. Lowe PR, Galley GH, Abdel-Fattah A, et al. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31(1):34-38.
72. Barrera G, Landoni V, Martire-Greco D, et al. Model of polymicrobial peritonitis that induces the proinflammatory and immunosuppressive phases of sepsis. *Infect Immun*. 2011;79(3):1280-1288.
73. Stice JP, Knowlton AA. Estrogen, NF κ B, and the host shock responses. *Mol Med*. 2008;14(7-8):517-527.
74. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):36-47.
75. Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):70-81.
76. Remick DG, Call DR, Ebong SJ, et al. Combination immunotherapy with soluble tumor necrosis factor receptors plus interleukin 1 receptor antagonist decreases sepsis mortality. *Crit Care Med*. 2001;29(3):473-81.
77. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
78. ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Crit Care Med*. 2000;28(9):S9-S11.

79. Ronco C, Bellomo R, Lonneman G. Sepsis – theory and therapies. N Engl J Med. 2003;348:1600-02.
80. Dickinson GS, Piccone H, Sun G, et al. Toll-like receptors 2 deficiency results in impaired antibody responses and septic shock during *Borrelia hermsii* infection. Infect Immun. 2010;78(11):4579-88.
81. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. Arch Inter Med. 2002;162:1028-32.
82. Decker T. Sepsis: avoiding its deadly toll. J Clin Invest. 2004;113(10):1387-89.
83. Meng G, Rutz M, Schiemann M, et al. Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes. J Clin Invest. 2004;113(10):1473-1481.
84. From the bench to the bedside: the future of sepsis research. Executive summary of an American College of Chest Physicians, National Institute of Allergy and Infectious Disease, and National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. Chest. 1997;111(3):744-53.
85. Iskit AB, Guc MO. A new therapeutic approach for the treatment of sepsis. Med Hypothes. 2004;62(3):342-45.
86. Bernard AM, Bernard, GR. The Immune response: targets for the treatment of severe sepsis. Int J Inflam [periódicos na internet]. 2012:697592 [acesso em 26 mar 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3518958/>

87. Pasquale MD, Cipolle MD, et al. Early inflammatory response correlates with the severity of injury. *Crit Care Med*. 2011;24(7):1238-42.
88. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinical Sci*. 1990; 79:161-65.
89. MacKoviak PA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin, R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Seventh Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010
90. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1330-45.
91. Barone JE. Fever: fact or fiction. *J Trauma*. 2010; 67:406-9.
92. Rizoli SB, Marshall JC. Saturday night fever: finding and controlling the source of sepsis in critical illness. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:137-44.
93. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1999;25:668-73.
94. Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit Care*. 2006;10(5):228.
95. Fink M. Bench-to-bed side review: cytopathic hypoxia. *CritCare*. 2002;6(6):491-99.

96. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100(4):483-90.
97. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2002;6(6):500-8.
98. Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Crit Care*. 2006;10(4):224.
99. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal MJ. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(3):163-83.
100. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2008;15(5):399-413.
101. Fernández-Pérez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S286-93.
102. Barrera G, Landoni V, Martire-Greco D, et al. Model of polymicrobial peritonitis that induces proinflammatory and immunosuppressive phases of sepsis. *Infect Immun*. 2011;79(3):1280-88.
103. Benjamin CF, Hogaboam CM, Lukacs NW, et al. Septic mice are susceptible to pulmonary aspergillosis. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2605-17.
104. Osuchowsky MF, Welch K, Yang H, et al. Chronic sepsis mortality characterized by an individualized inflammatory response. *J Immunol*. 2007;179:623-30.

105. Schmitd A, Bergtsson A, et al. Proinflammatory cytokines in elective flap surgery. *J Surg Res.* 2007;137:117-21.
106. Zedler S, Faist E. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(6): 595-601.
107. Sucker C, Zacharowski K, Thielmann M, et al. Heat shock inhibits lipopolysaccharide-induced tissue factor activity in human whole blood. *Thromb J.* 2007;13:5.
108. Boeken U, Feindt P, et al. Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS, and sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46(6):348-51.
109. Bernard AM, Bernard GR. The immune response: targets for the treatment of severe sepsis. *Int J Inflam* [periódicos na internet]. 2012:697592 [acesso em 01 mar 2014]. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/iji/2012/697592/>
110. Nickel KF, Renné T. Crosstalk of the plasma contact system with bacteria. *Thromb Res.* 2012;130(Suppl 1):S78-83.
111. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, et al. The endothelin in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol.* 2000;407(1-2):1-15.
112. Holmes CL, Russel JA, Walley KR. Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock: role in prognosis and potential for therapy. *Chest.* 2003;124(3):1103-15.
113. Wurfel MM, Gordon AC, Holden TD, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):710-20.

114. Hildebrand F, Mommsen P, Frink M, et al. Genetic predisposition for development of complications in multiple trauma patients. *Shock*. 2011;35(5):440-48.
115. Jabandziev P, Smerek M, Michalek J, et al. Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: a combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis. *Crit Care* [periódicos na internet]. 2014;18:R1 [acesso em 29 jul 2014]. Disponível em: <http://ccforum.com/content/18/1/R1>
116. Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):292-98.
117. Colonna M, Facchetti F. TREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells): a new player in acute inflammatory responses. *J Infect Dis*. 2003;187(suppl2):S397-S401.
118. Sorensen TIA, Nielsen GG, Andersen PK, et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 1988;318:727-32.
119. Decker T. Sepsis: avoiding its deadly toll. *J Clin Invest*. 2004;113(10): 1387-89.
120. Carvalheira GMG, Borovik CL, Melaragno MISA. Estudo dos cromossomos: cariótipo e técnicas avançadas. In: Brunoni D, Perez ABA, editores. *Genética médica*. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole; 1993. p. 853-64.
121. Yende S, Kellum JA. Understanding genetics of sepsis: will new technology help? *Crit Care*. 2009;13(3):141.

122. Clarck MF, Baudouin SV. A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis. *Intensiv Care Med.* 2006;32:1706-12.
123. Arias CA, Murray BE. Antibiotic resistant bugs in the 21st Century – a clinical super-challenge. *N Engl J Med.* 2009;360:439-43.
124. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med.* 2013;368:299-302.
125. Kollef MH. What can be expected from antimicrobial de-escalation in the critically ill? *Intensive Care Med.* 2014;40(1):92-5.
126. Huggan PJ. Severe sepsis: take care, take part. *Inten Med J.* 2011;41(1a)13-18.
127. Vincent JL, Jacobs F. Initial empirical antibacterial therapy of ventilator-associated pneumonia. *Treat Respir Med.* 2006;5(2):85-91.
128. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(5):794-801.
129. Melker RA, Touw-Otten FW, Kuyvenhoven MM. Transcultural differences in illness behavior and clinical outcome: an underestimated aspect of general practice. *Fam Pract.* 1997;11(60):172-77.
130. Velmahos GC, Toulouzas KG, Sarkisyan G, et al. Severe trauma is not an excuse for prolonged antibiotic prophylaxis. *Arch Surg.* 2002;137(5):537-42.

131. Srinivasan A, Ohl CA, Septimus EJ, Ashley ESD, Bartlett JG, Owens RC, et al. Overview and Evidence to Support Stewardship | Get Smart for Healthcare | CDC - Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [homepage na internet]; 2014 [acesso em 20 abr 2014]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/evidence.html>
132. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(3):250-56.
133. Lowe PR, Galley GH, Abdel-Fattah A, et al. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31(1):34-38.
134. Graybill JR, Marshall LW, Charache P, et al. Nosocomial pneumonia: a continuing major problem. *Am Rev Respir Dis*. 1973;108:1130-40.
135. Tillotson JR, Finland M. Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. *J Infect Dis*. 1969;6:597-624.
136. Loop T, Dovi-Akue D, Frick M, et al. Volatile anesthetics induce caspase-dependent mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*. 2005;102:1147-57.
137. Kostopanagiotou G, Kalimeris K, Christodoulaki K, et al. The differential impact of volatile and intravenous anaesthetics on stress response in the swine. *Hormones (Athens)*. 2010;9(1):67-75.

138. Mahmoud K, Ammar A. Immunomodulatory effects of anesthetics during thoracic surgery. *Anesthesiol Res Pract* [periódicos na internet]. 2011;2011:317410 [acesso em 03 jan 2012]. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/arp/2011/317410/>
139. Papathanassoglou ED, Moynihan JA, McDermott MP, et al. Expression of Fas (CD95) and ligand on peripheral blood mononuclear cells in critical illness and association with multiorgan dysfunction severity and survival. *Crit Care Med*. 2001;29:709-18.
140. Afanador C, Marulanda L, Torres G, et al. Effect of intraoperative use of dexmedetomidine on anesthetic requirements and time to tracheal extubation in elective adult heart surgery patients. A retrospective cohort study. *Internet J Anesthesiol* [periódicos na Internet]. 2010;10(2) [acesso em 03 jan 2012]. Disponível em: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_anesthesiology/volume_22_number2.
141. Flondor M, Hofstetter C, Boost KA, et al. Isoflurane inhalation after induction of endotoxemia in rats attenuates the systemic cytokine response. *Eur Surg Res*. 2008;40(1):1-6.
142. Evers AS, Crowder CM, Balser JR. General anesthetics. In: Bruton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. pp. 360-361.
143. Hofstetter C, Boost KA, Hoegl S, et al. Norepinephrine and vasopressin counteract anti-inflammatory effects of isoflurane in endotoxemic rats. *Intern J Mol Med*. 2007; 20:597-604.
144. Sabawala PB, Dillon JB. Action of volatile anesthetics on human preparations. *Anesthesiology*. 1958;19(5):587-94.

145. MacIver MB, Mikulec AA, Amagasu SM, et al. Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions. *Anesthesiology*. 1996;85(4):823-34.
146. Kress HG, Müller J, Eisert A, et al. Effects of volatile anesthetics on cytoplasmatic Ca^{2+} signaling and transmitter release in a neural cell line. *Anesthesiology*. 1991;74(2):309-19.
147. Friederich P, Benzenberg D, Trellakis S, et al. Interaction of volatile anesthetics with human Kv channels in relation to clinical concentrations. *Anesthesiology*. 2001;95:954-58.
148. Rehberg B, Xiao Y-H, Duch D. Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 1996;84(5):1223-33.
149. Xiadong C, Yamakage M, Namiki A. Inhibitory effects of volatile anesthetics on K^{+} and Cl^{-} channel currents in porcine tracheal and bronchial smooth muscle. *Anesthesiology*. 2002;96:458-66.
150. Briner A, De Roo M, Dayer A, et al. Volatile anesthetics rapidly increase dendritic spine density in the rat medial prefrontal cortex during synaptogenesis. *Anesthesiology*. 2010;112(3):546-56.
151. Baysal Z, Cengiz M, Ozgonul A, et al. Oxidative status and DNA damage in operating room personel. *Clin Biochem*. 2009;42:189-93.
152. Ohlson KE, Lindahl SE, Cannon B. Thermogenesis inhibition in brown adipocytes is a specific property of volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 2003;98:437-48.

153. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular Mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact.* 2010;188(2):319-33.
154. Fujinaga MMM. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. *Anaesthesia.* 2000;55:311-14.
155. Pagel P, Warltier D. Nitrous oxide and preconditioning. *Anesthesiology.* 2006(3);105:630.
156. Myles PS, Leslie K, Peyton P, et al. Nitrous oxide and perioperative cardiac morbidity (ENIGMA-II) Trial: rationale and design. *Am Heart J.* 2009;157:488-94.
157. Wronska-Nofer T, Palus J, Krajewski W, et al. DNA damage induced by nitrous oxide: study in medical personnel of operating room. *Mutation Res.* 2009;666:39-43.
158. Fleishmann E, Lenhardt R, Kurz A, et al. Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: a randomized trial. *Lancet.* 366:1101-06.
159. Takaono M, Yogosawa T, Okawa-Takatsuji et al. Effect of intravenous anesthetics on interleukin (IL)-6 and IL-10 production by lipopolysaccharide-stimulated mononuclear cells from healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(2):176-79.
160. Wei L, Matsumoto H, Yamaguchi H. Propofol attenuates lipopolysaccharide-induced monocyte chemoattractant protein-1 production through p38 MAPK and SAPK/JNK in alveolar epithelial cells. *J Anesth.* 2013;27(3):366-73.
161. Hsing CH, Chou W, Wang JJ, et al. Propofol increases bone morphogenetic protein-7 and decreases oxidative stress in sepsis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.*

2011;26(4): 1162-72.

162. Mukawa C, Taniguchi T. Effects of propofol with hyperthermia in a rat model of endotoxemic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(7):866-71.

163. Shimizu K, Hirose M, Mikami S, et al. Effect of anaesthesia maintained with sevoflurane and propofol on surgical site of infection after elective open gastrointestinal surgery. *J Hosp Inf*. 2010;74(2):129-36.

164. Xia MF, Liu Y, Zhou QS, et al. Comparison of the effects of propofol and midazolan on inflammation and oxidase stress in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Yusei Med J*. 2011;52(2):326-32.

165. Orosz JE, Braz MG, Golim MA, et al. Cytokine profile in patients undergoing minimally invasive surgery with balanced anesthesia. *Inflammation*. 2012;35(6):1807-1813.

166. Kvamström AL, Sarbinowski RT, Bengtson JP, et al. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scand j Immunol*. 2012;75(5):510-16.

167. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ*. 2000;321:1-12.

168. van Westerloo DJ. The vagal immune reflex: a blessing from above. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160:112-7.

169. Barovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic

inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000; 405:458-62.

170. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus circuit. *Science Mag*. 2011;334(6052): 98-101.

171. Morehead JR. Anatomy and embryology of the breast. *Clin Obstet Gynecol*. 1982;25(2):353-57.

172. Iglehart DJ, Kaelin CM. Diseases of the breast. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, editors. *Sabiston textbook of surgery – the biological basis of modern surgical practice*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. pp. 867-73.

173. Junqueira LC, Carneiro J. Aparelho reprodutor feminino. In: Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan; 2008. pp. 448-51.

174. Seltzer V. The breast: embryology, development, and anatomy. *Clin Obstet Gynecol*. 1994;37(4):879-80.

175. Russo J. Breast development and morphology [monografia]. Filadélfia: UpToDate; 2012 [acesso em 20 jun 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/breast>

176. Mezzacappa MAMS, Mezzacapa Filho F. Lactação: Fisiologia e Assistência. In: Neme B. *Obstetrícia Básica* 3ª edição. São Paulo: Sarvier, 2005. pp. 215- 20.

177. Hovey RC, Aimo L. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15(3):279-90.

178. Kovi J, Viola MV. Oral contraceptives and breast histology. *JAMA*. 1973;223(7):802.

179. Schedin P, Hovey RC. Editorial: The mammary stroma in normal development and function. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15(3):275-7.
180. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;11(5):1111-9.
181. Lehrke M, Lazar MA. Inflamed about obesity. *Nature Med*. 2004;10(2):126-7.
182. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219-46.
183. Smorlesi A, Frontini A, Giordano A. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. *Obes Rev*. 2012;2:83-96.
184. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [periódicos eletrônicos]. 2009;297(5):E977-E986 [acesso em 06 mar 2012]. Disponível em: <http://ajpendo.physiology.org/content/297/5/E977>
185. Lichtenbelt WDM, Vanhonneng JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009;360:1500-08.
186. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083:129-52.
187. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(2):381-93.
188. Bueno LAC, Souto LRM. Mammoplasty: a new approach. *Aesth Plast Surg*. 2003;27:185-

92.

189. Lalani T, Levin S, Sexton DJ.. Breast implant infections [monografia]. Filadélfia: UpToDate; 2012 [acesso em 18 jun 2012]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/breastimplant-infections?view=print>

190. Dempsey WC, Latham WD. Subpectoral implants in augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1968;42(6):515-21.

191. Araco A, Gravante G, Araco F, et al. A retrospective analysis of 3,000 primary aesthetic breast augmentations: postoperative complications and associated factors. *Aesthetic Plast Surg.* 2007;31(5):532-39.

192. Pittet B, Montandon D, Pittet D. Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(2):94-106.

193. Lizaso D, Garcia M, Aguirre A, et al. Infección protésica mamaria por *Mycobacterium fortuitum* en una paciente con lupus eritematoso sistémico. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28(5):474-78.

194. Pegues DA, Shireley LA, Riddle CF, et al. *Serratia marcescens* surgical wound infection following breast reconstruction. *Am J Med.* 1991;91(3):S173-S178.

195. Holm C, Mühlbauer W. Toxic shock syndrome in plastic surgery patients: case report and review of the literature. *Aesth Plast Surg.* 1998;22:180-84.

196. Agerson AN, Wilkins EG. Streptococcal toxic shock syndrome after breast reconstruction.

Ann Plast Surg. 2005;54(5):553-56.

197. Langham GE, Maheshwari A, Contrera K, et al. Noninvasive temperature monitoring in postanesthesia care units. *Anesthesiology*. 2009;111(1):90-6.

198. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, et al. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med*. 1998;104:40-6.

199. Fourrier F, Chopin C, Goudeman J et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin II, protein C, and S deficiencies. *Chest*. 1992;101:816-23.

200. Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest*. 2006;130:251-60.

201. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: a prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139:877-884.

202. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med*. 1999; 340(3):207-214.

203. Lemos AET, Araújo ALJ, Belém LS, et al. Síndrome do coração partido (síndrome de takotsubo). *Arq Bras Cardiol [periódicos eletrônicos]*. 2008;90(1):e1-e3 [acesso em 21 ago 2012]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009000700014&lng=en&nrm=iso

204. Pannucci CJ, Oppenheimer AJ, Wilkins EG. Practice patterns in venous thromboembolism prophylaxis – a survey of 606 reconstructive breast surgeons. *Ann Plast Surg.* 2010;64(6):732-37.
205. Pannucci CJ, Chang EY, Wilkins EG. Venous thromboembolic disease in autogenous breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2009;63(1):34-8.
206. Franco, FF. Incidência de embolia gordurosa pós-cirurgia de lipoaspiração com ou sem lipoenxertia (estudo em animais) [Tese - doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas]. Campinas, 2011 [acesso em 26 mar 2014]. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000815499>
207. Filomeno LTB, Carelli CR, Silva NLF, et al. Embolia gordurosa: uma revisão para a prática ortopédica atual. *Acta Ortop Bras.* 2005;13(4):196-208.
208. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet.* 2012;379:738-46.
209. Hobaika ABS, Fernandes ML, Cançado CL, et al. Instabilidade hemodinâmica grave durante o uso de isoflurano em paciente portador de escoliose idiopática. Relato de um caso. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007;57(2):177-81.

ANEXOS

ANEXO 1: Planilha em formato Excel® (banco de dados) – Estudo HES

1ª parte – Estudo HES

Ficha	Paciente	Idade	Prontuário	data cirurgia	Peso	Altura	IMC	febre	hipotermia	°C
9	A F S S	30	1685	03/09/2001	64	1,65	23,5	0	1	35,2
1	A M P	32	2641	09/05/2001	58	1,56	23,8	0	0	
4	S B S	55	3079	27/06/2001	64	1,5	28,4	0	1	35
2	Z M F	35	3301	30/05/2001	56	1,6	21,9	0	0	
3	J D S	16	3305	13/06/2001	70	1,67	25,1	0	0	
5	A G F	44	3583	04/07/2001	70	1,6	27,3	0	1	35
6	J L L	17	4234	18/07/2001	72	1,7	24,9	0	0	
141	L M V L	39	4241	01/09/2003	60	1,52		0	0	
8	M C A O	42	4258	01/08/2001	53	1,54	22,3	0	0	
10	C A M N	50	4264	12/09/2001	115	1,8	35,5	0	0	
7	J B P B	32	4270	25/07/2001	85	1,69	29,8	0	0	
15	M L S	32	4595	29/10/2001	55	1,65	20,2	0	0	
20	D G P B	27	5552	19/11/2001	63	1,63	23,7	0	0	
11	J A	25	6742	24/09/2001	69	1,54	29,1	0	1	35
21	M L S	19	7001	21/11/2001	82	1,64	30,5	0	0	
45	M G L R	42	7007	25/03/2002	62			0	1	35,5
27	B S B	18	7013	14/01/2002	57	1,63	21,5	0	0	
38	T R S B	33	7050	04/03/2002	64	1,63	24,1	0	0	
12	C V R	18	7296	03/10/2001	54	1,54	22,8	0	1	35,5
19	T K C	19	7297	12/11/2001	70	1,76	22,6	0	1	35,2
150	E M S	24	7666	03/02/2003	53			0	0	
94	I S D	29	8000	21/08/2002	71			0	0	
24	D M C	45	8010	05/12/2001	62			0	0	
34	N C S	45	8344	20/02/2002	74			0	0	
42	A A F F	39	8780	13/03/2002	90	1,62	34,3	0	0	
13	A C B	30	9083	15/10/2001	62	1,65	22,8	0	0	
33	I A F B	49	9458	18/02/2002	102			0	1	35
18	D M	18	9829	07/11/2001	52	1,64	19,3	0	0	
47	M S	26	9851	08/04/2002	75	1,56	30,8	0	0	
17	E M F A	36	9854	05/11/2001	63	1,53	26,9	0	0	
152	E S	42	9856	15/01/2003	60	1,6		0	0	
22	M J M	17	10200	26/11/2001	57	1,6	22,3	0	1	35,2
93	S C D	30	10230	20/11/2002	68	1,65	25	0	0	
14	K C S M	26	10439	24/10/2001	69	1,55	28,7	0	0	
25	M P G	26	10603	10/12/2001	59	1,58	23,6	0	1	35,5
16	V V C	21	10611	31/10/2001	68,5	1,7	23,7	0	0	
40	M I A	47	10625	11/03/2002	67			0	0	
30	A C	29	10950	30/01/2002	70	1,71	23,9	0	0	
36	F C C	25	11030	25/02/2002	67	1,65	24,6	0	1	35

2ª parte – Estudo HES

tempo hipotermia	Taquicardia	taquipnéia	SIRS	tempo SIRS após o fim da cirurgia -I	tempo SIRS após o fim da cirurgia -II	SIRS grave	Instabilidade IOP
40	1	0	0			0	0
	1	0	0			0	0
315	1	0	1	315		0	0
	1	0	0			0	0
	1	0	0			0	0
5	0	1	0			0	0
	1	1	1	10	120	0	0
	0	0	0			0	0
	0	0	0			0	0
	0	1	0			0	0
	1	1	0			0	0
	0	0	0			0	0
	0	0	0			0	0
10	1	0	0			0	0
	0	1	0			0	0
45	0	0	0			0	0
	0	0	0			0	0
	0	0	0			0	0
110	1	0	1	90		0	0
10	0	1	1	10		0	0
	1	0	0			0	0
	0	0	0			0	0
	0	1	0			0	0
	0	0	0			0	0
	0	0	0			0	0
	1	1	1	60	105	0	0
135	0	0	0			0	0
	0	1	0			0	0
	0	0	0			0	0
	0	0	0			0	0
	1	0	0			0	0
10	0	0	0			0	0
	0	0	0			0	0
	0	1	0			0	0
90	1	0	1	90		0	0
	1	0	0			0	0
	1	0	0			0	0
	0	1	0			0	0
240	1	0	0			0	0

3ª parte – Estudo HES

tempo de jejum	ACO	medicamento domiciliar	Tabagismo	etilismo	drogadição	alergias	Outras comorbidades
16	0	0	0	0	0	0	0
16,5	1	0	0	0	0	0	0
17		0	0	0	0	0	0
16,5		0	1	0	0	0	0
18,5		0	0	0	0	0	0
18	1	0	0	0	0	0	0
16,5	0	0	0	0	0	1	1
16	0	0					0
17	0	0	0	0	0	0	0
16,5		1	0	0	0	0	1
17	0	1	0	0	0	1	1
16		0	0	0	0	0	0
16		0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0
16		1	0	0	0	0	1
16	0	0	0	0	0	0	0
15,5		0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0
16,5	0	0	1	0	0	1	0
16	0	0			0	0	1
9,5	0	0	1	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0
10,5	0	0	0	0	0	0	0
14,5		0	0	0	0	0	0
16		0	0	0	0	0	0
16		0	0	0	0	0	0
16,5		0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0
15,5	1	0	0	0	0	0	0
10	0		1	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0
17		0	0	0	0	0	0
16		0	0	0	0	0	0
12		0	0	0	0	0	0
15,5		1	0	0	0	1	1
10	0	0	0	0	0	0	0
16,5		0	0	0	0	0	0

4ª parte – Estudo HES

Peso ret mamas	Duração cirurgia	Anestesia	dose halogenado	D.psiquiatrica	Cristalóide IOP
2002	240	1		0	2500
585	180	2	49	0	1500
1369	210	2	10	0	2500
487	180	1		0	1000
1040	270	1	21	0	2000
800	140	1		0	1500
507	180	1		0	1500
391	255	1			3000
214	180	1		0	1500
2250	220	1		0	2000
1407	180	1		0	1500
374	240	1			2500
421	240	1		0	2000
1052	240	1		0	3000
1533	240	2		0	2000
507	150	1		0	2000
882	240	1		0	2500
310	180	1		0	1500
646	300	2		0	3000
952	270	1		0	2500
566	165	1		0	2000
860	120	4			
591	210	4		0	1500
444	180	4		0	2000
1739	150	4		0	1500
696	180	1		0	2000
3839	190	1		0	1500
612	180	4		0	3000
529	180	2		0	2000
658	240	2		0	2500
905	120	2		0	2500
883	240	2		0	2500
540	180	6			
1455	225	4		0	2000
871	240	1	30	0	1700
769	270	1	20	0	2100
819	240	1		0	2500
494	240	4		0	2500
514	180	6		0	1750

5ª parte – Estudo HES

hemoderivado IOP	Beta-Bloq IOP	Opióide IOP	CE IOP	AINES IOP	Qual AINE-dose	Dipirona IOP	CE POi	Qual CE
0	1	1	0	1	cetoprofeno	0	0	
0	0	1	0			0	0	
0	0	1	0	0		0	0	
0	1	1	0	1	cetoprofeno	0	0	
0	0	1	0	0		0	0	
0	0	1	0	1	cetoprofeno	1	0	
0	0	1	0	0		0	0	
0	0	1	1	1	cetoprofeno	1	0	
0	1	1	0	1	cetoprofeno	0	0	
0	1	1	0	0		0	0	
0	0	1	0	1	Cetoprofeno	0	0	
0	0	1	0	1	Cetoprofeno	0	0	
0	1	1	0	1	Cetoprofeno	0	0	
0	1	1	0	1	tenoxicam	1	0	
0	0	0	0	0		0	0	
0	0	1	0	1	cetoprofeno	1	0	
0	1	1	1	0		0	0	
0	1	1	0	0		0	0	
0	0	1	0	1	cetoprofeno	0	0	
0	1	1	0	1	cetoprofeno	1	0	
0	0	1	1	1	Cetoprofeno	0	0	
0	0	1	0	1	cetoprofeno	0	0	
0	0	1	0	0		0	0	
0	0	0	0	0		0	0	
0	0	1	0	1	tenoxicam	0	0	
0	1	1	0	1	cetoprofeno	0	0	
0	0	1	0	0		0	0	
0	1	1	0	0	cetoprofeno	1	0	
0	0	1	0	0		0	0	
0	1	1	0	0		0	1	hidrocortisona
0	0	1	0	1	cetoprofeno	0	0	
0	0	0	1	1	Cetoprofeno	1	0	
0	0	1	0	0		0	0	
0	0	1	0	1	tenoxicam	0	0	
0	0	1	0	1	cetoprofeno	1	0	
0	1	1	0	1	cetoprofeno	0	0	
0	1	1	0	0		0	0	
0	1	0	0	1	cetoprofeno	0	0	

6ª parte – Estudo HES (última)

AINES POi	Qual AINE Poi	Dipirona POi	Soro basal POi	antibiótico profil	Qual antibiótico	Reabordagem
		1	1	1	cefalotina	0
		1	0	0		0
		1	1	1	cefalotina	0
		1	1	1	cefalotina	0
		1	1	1	cefalotina	1
		1	1	0		0
		1	1	1	cefalotina	0
1	Cetoprofeno	1	1	1	cefazolina	0
		1	0	1	cefalotina	0
		1	1	1	cefalotina	0
		1	1	0		0
		1	1	1	cefalotina	1
		1	1	1	cefalotina	0
		1	1	1	cefalotina	0
		1	0	1	cefalotina	0
		1	1	1	cefazolina	1
		1	1	1	cefalotina	0
		1	1	0		0
		1	1	1	Cefalotina	0
		1	0	1	Cefalotina	0
1	Diclofenaco	1	1	1	Cefazolina	1
1	Diclofenaco	1	1	1	Cefazolina	0
		1	1	1	Cefalotina	1
		1	1	1	Cefalotina	0
		1	0	1	Cefalotina	0
		1	1	1	Cefalotina	0
		1	1	1	Cefalotina	0
		1	1	1	Cefalotina	1
		1	1	1	Cefalotina	0
		1	0	1	Cefalotina	1
0		1	1	0		0
		1	1	1	Cefalotina	0
1	Diclofenaco	1	1	1	Cefazolina	0
		1	1	1	Cefalotina	1
		1	1	1	Cefalotina	0
		1	1	1	Cefalotina	0
		1	1	1	Cefazolina	0
		1	1	1	Cefalotina	0
		1	1	1	Cefalotina	0

ANEXO 2: Planilha em formato Excel® (banco de dados) – Hospital ICC

1ª parte – Hospital ICC

Paciente	Idade	data cirurgia	Peso	Altura	Tipo Cir.	Dur.Cir.	Vol.lipoasp.	Tipo Anest.	dose halog.
NAM	23	11/05/2012	60	1,6	prótese mamária	60		endovenosa pura	
FRO	48	23/03/2012	65	1,7	troca de prótese + lipoaspiração	285		balanceada	
CB	44	04/05/2012	44	1,54	prótese mamária	75		balanceada	
JMDR	35	23/04/2012	56	1,6	prótese mamária	80		endovenosa pura	
LPF	57	11/05/2012	57	1,65	prótese mamária	90		balanceada	
GS- >Excluída									
RSO	39	11/03/2012	58	1,66	prótese mamária	120		endovenosa pura	
FMSG	33	27/02/2012	50	1,63	prótese mamária	90		balanceada	25
ARMZ	23	31/05/2012	58		prótese mamária	60		balanceada	15
DOS	32	02/05/2012	64	1,75	prótese mamária+lipoaspiração	240	950	balanceada	
DR	29	02/05/2012	64		mamoplastia redutora	240		balanceada	
ELG	49	23/05/2012	55	1,7	troca de prótese	270		balanceada	20
EKSL	32	05/06/2012	58	1,65	prótese de mama	90		balanceada	
FSC	17	06/07/2012	64	1,65	prótese de mama	225		balanceada	15
GMA	24	25/04/2012	59	1,65	troca de prótese de mama	120		endovenosa pura	
JOM	15	04/07/2012	58,5	1,57	prótese de mama	100		balanceada	
JRL	26	28/05/2012	60	1,52	prótese de mama	120		balanceada	
LFD	53	03/05/2012	71	1,66	mamoplastia redutora	335		balanceada	10
MINB	43	02/05/2012	62		mamoplastia + prótese	175		balanceada	20
RGP	36	01/03/2012	51	1,53	prótese de mama +lipoaspiração	240	1650	balanceada	15
TPM	25	28/04/2012	53	1,67	prótese mamária	75		balanceada	10
TSSR	29	05/06/2012	60	1,63	prótese mamária	180		balanceada	15
VAB	30	28/06/2012	40	1,56	prótese mamária	120		balanceada	10
VCR	36	23/04/2012	60	1,57	prótese mamária + lipoaspiração	250		balanceada	40

2ª parte – Hospital ICC

drogas intraoperatório
sufenta, propofol
propofol, pancurônio, sufentanil, isoflurano, protóxido, bromoprida, atropina, prostigmine, ondansetrona, ranitidina
propofol, rocurônio, sufentanila, isoflurano, protóxido, bromoprida, atropina, neostigmina, ondansetrona, ranitidina
alfentanila, propofol, atracúrio, bromoprida, ondansetrona, dipirona
sevoflurano, protóxido, propofol, sufentanila, rocurônio, bromoprida, atropina, neostigmina, nalbufina, ranitidina
sufentanila, rocurônio, propofol, rocurônio, ondansetrona
isoflurano, protóxido, sufentanila, propofol, esmolol, nalbufina
isoflurano, protóxido, sufentanila, propofol, pancurônio, cetoprofeno, dexametasona, bromoprida, dipirona, atropina, neostigmina
sevoflurano, protóxido, alfentanila, midazolam, propofol, esmolol, cetoprofeno, dexametasona, ranitidina, dipirona, atropina, neostigmina, metoclopramida, efedrina
sevoflurano, alfentanila, remifentanil, propofol, esmolol, cetoprofeno, dexametasona, ranitidina, dipirona, atropina, neostigmina, metoclopramida, efedrina
isoflurano, protóxido, alfentanila, propofol, atracúrio, cetoprofeno, dexametasona, bromoprida, dipirona, atropina, neostigmina, ondansetrona, cetorolaco
isoflurano, protóxido, sufentanila, propofol, rocurônio, cetoprofeno, dexametasona, ondansetrona, dipirona, atropina, neostigmina
isoflurano, protóxido, sufentanila, midazolam, propofol, pancurônio, cetoprofeno, dexametasona, metoclopramida, dipirona, atropina, neostigmina
sufentanila, propofol, atracúrio, cetoprofeno, dipirona, bromoprida, dexametasona, ondansetrona
isoflurano, protóxido, sufentanila, cetoprofeno, dexametasona, ondansetrona, dipirona, atropina, neostigmina
isoflurano, protóxido, alfentanila, propofol, atracúrio, cetoprofeno, bromoprida, dexametasona, ondansetrona, dipirona, atropina, neostigmina
isoflurano, protóxido, sufentanila, propofol, pancurônio, cetoprofeno, bromoprida, dexametasona, ranitidina
isoflurano, protóxido, remifentanila, sufentanila, propofol, pancurônio, propofol, cetoprofeno, dipirona, bromoprida, ondansetrona, atropina, neostigmina
isoflurano, protóxido, remifentanila, pancurônio, ondansetrona, midazolam, dipirona, cetoprofeno, bromoprida, dexametasona, atropina, neostigmina
isoflurano, protóxido, sufentanila, propofol, esmolol, cetoprofeno, ondansetron, dexametasona, dipirona, atropina, neostigmina
isoflurano, protóxido, sufentanila, alfentanila, propofol, pancurônio, cetoprofeno, ondansetron, bromoprida, dexametasona, dipirona, atropina, neostigmina
isoflurano, protóxido, sufentanila, propofol, atracúrio, cetoprofeno, ondansetron, bromoprida, dexametasona, dipirona, atropina, neostigmina
isoflurano, protóxido, sufentanila, remifentanila, propofol, pancurônio, cetoprofeno, ondansetron, bromoprida, dexametasona, ranitidina, clonidina

3ª parte – Hospital ICC

Leuco1	Leuco2	Hb1	Hb2	Febre	Hipotermia	Tempo Febre- Hipotermia	SIRS
8.000	11.400	11,7	11,5	0	0		0
3.700	14.910	13,4	12,2	0	0		0
	12.840		13,4	0	0		0
6.800	13.600	13,1	13	0	1	300	1
9.900	12.800	12,3	11,4	0	0		0
	15.400		13,2	0	0		1
	13.892		12	0	0		1
	7.460		11	0	0		0
6.800	8.300	12	9,5	0	0		0
5.920	11.900	12,8	12,3	0	0		1
5.500		14,3		0	0		0
	17.540		13,1	0	0		0
8.600	19.400	13,9	12,5	0	0		0
7.700	8.300	13,4	12,3	0	1	300	1
	14.100		12,7	0	0		0
12.400	15.900	13,4	12,9	0	1		1
7.400	11.400	13,4	8,5	0	0		0
7.200	11.100	14,9	12,1	0	0		0
	19.900		12,1	0	0		0
9.100		13,1		0	0		0
7.100	17.230	14,2	12,5	0	0		0
	11.170		12,7	0	0		0
9.300	18.800	13	12	0	0		1

4ª parte – Hospital ICC

Crit. Definidores	temperatura	freq. Cardíaca	freq. Respiratória	Comorbidade
				0
				Alergia ao lisador, HAS
				hipotireoidismo (compensado)
Leucocit.+Hipotermia				cardiopatia (compensada)
				0
leucocit.+taquipnéia			22	0
leucocit.+taquipnéia+taquicardia		93	22	0
				0
				tabagismo
			21	0
				rinite alérgica, alergia methiolate
				0
				0
hipotermia+taquipnéia	35,5		21	0
leucocit.+hipotermia	35,2			
			21	hipertireoidismo (compensado)
				0
			21	0
leucocit.+taquipnéia			22	hipotireoidismo

5ª parte – Hospital ICC

Medicamento uso domiciliar	ACO	Anbioticopr.	hemoderivado IOP	Beta-Bloq IOP
0	0	1	0	0
losartana, hidroclorotiazida	0	1	0	0
	1	1	0	0
		0	0	0
0	0	1	0	0
0	1	1	0	0
0	1	1	0	1
0	0	1	0	0
0	0	1	0	1
0	0	1	0	1
0	0	1	0	0
0	0	0	0	0
tetraciclina (indicação dermatológica)	0	1	0	0
0	0	1	0	0
		0	0	0
		1	0	0
		1	0	0
	1	1	0	1
0	0	1	0	0
0	1	1	0	1
		1	0	0
		1	0	0
	1	1	0	0

6ª parte – Hospital ICC (última)

Opióide IOP	CE IOP	AINES IOP	Dipirona IOP	Volume IOP	Inst.IOP	Intercorrências cirúrgicas
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	0	2000	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	1	1000	0	0
1	0	1	1	1000	0	0
1	1	1	0	1500	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	1	3000	1	0
1	1	1	1	2500	1	0
1	1	1	1	3000	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	1	2200	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1		3500	0	0
1	1	1	1	2500	0	0
1	1	1	1	2500	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	1	1500	0	0
1	1	1	1	700	0	0
1	1	1	0	3500	0	0

ANEXO 3: Ficha para coleta de dados

SIRS cirurgia estética mama

Ficha _____ Nome _____ Idade _____ Pront _____

Peso _____ Alt _____ DData Cir _____ hora cir _____

SIM=(+) NÃO=(-)

ANTECEDENTES Uso recente: AINE() corticoesteróide () Bbloqueador() anticoncepcional(UAL _____

DM1() DM2() HIPERTIREOID.() S.PÂNICO() ESQUIZOFRENIA() DIST ANSIEDADE() ASMA() DPOC()

CIRROSE HEPÁTICA() CARDIOPATIA() TVP/TEP() ANAFILAXIA() DÇA AUTOIMUNE() TABAGISMO() ETILISMO() DROGA ILÍCITA()

OBS.: _____

ANESTESIA Tipo _____ drogas utilizadas _____ Duração _____

Drogas indução(antibiot, qual opióide etc) _____

Outras drogas intraop(CE, AINE, dipi, metoclopr, HES etc) _____

drogas RPA(CE, AINE, dipi, metoclopr, HES etc) _____

Hemoderivado _____ Vol Crist/Colóide intraop _____ Vol Crist/Colóide RPA _____

Droga RPA _____

Intercorrências(sim/não) _____ Qual?(instabilidade hemodinâmica?) _____

CIRURGIA Tipo _____ Técnica _____ Duração _____

Peso retirado mama esq _____ mama dir _____ Intercorrências(sim/não) _____ Se sim, qual? _____

SINAIS VITAIS - ENFERMARIA (anotar o 1º leucograma junto aos sinais vitais da admissão no C. Cirúrgico)

Dia/hora									
Temp (°C)									
F.Resp.									
F. Card.									
P.A.									
Leucócitos									

Conclusão: SRIS() SRIS grave() sem SRIS()

Tempo jejum no pré-operatório: _____ HMG pré-op.: _____

Complicação pós-operatória () Qual: _____

Uso de Dipirona, AINE, CE e soro basal no PO: _____

ANEXO 4: Documentos Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 23/08/11
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 718/2011 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0641.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA APÓS CIRURGIA PLÁSTICA: UM EFEITO ADVERSO DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS?”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carlos Roberto de Oliveira Sauer

INSTITUIÇÃO: Hospital Estadual de Sumaré

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/07/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/08/12 (O formulário encontra-se no site acima).

II – OBJETIVOS.

Identificar de forma retrospectiva, a prevalência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) no pós-operatório de cirurgias estéticas de mama, e também descrever as variáveis clínicas e farmacológicas das pacientes, buscando os determinantes desta reação adversa, associadas em princípio aos anestésicos inalatórios.

III – SUMÁRIO.

O presente projeto visa avaliar a prevalência da SRIS em pacientes submetidos a cirurgia estética de mama em três hospitais da região de Campinas (Hospital Estadual de Sumaré, Hospital Instituto Cardiológico de Campinas e Hospital Municipal Dr. Mário Gatti). Para tal, pacientes responderão a um formulário com questões focais sobre o assunto. Além disso, dados do prontuário das pacientes serão anotados como: resultado de hemograma, dados da pressão arterial, dados da temperatura axilar, dados da frequência respiratória e pulso arterial. Pacientes com qualquer outra patologia clínica e ou psiquiátrica que causem sinais de SRIS serão excluídos da análise. O proponente declarou que não haverá custo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido consta no projeto de forma adequada.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Após análise crítica do protocolo não encontramos riscos ou prejuízos para os sujeitos da pesquisa (possibilidade e gravidade). Os autores do projeto se mostram com o compromisso de cumprir as exigências da Resolução 196/96 e suas complementares. O trabalho está elaborado dentro das normas éticas e científicas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é adequado.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de agosto de 2011.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

CEP, 27/05/14.
(PARECER CEP: N° 718/2011)

PARECER

I – IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA APÓS CIRURGIA PLÁSTICA: UM EFEITO ADVERSO DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS?”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carlos Roberto de Oliveira Sauer

II – PARECER DO CEP.

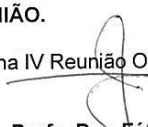
O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas aprovou a solicitação de adendo para a realização de provas de biologia molecular (polimorfismo genético – o Toll Like Receptor 4) em blocos de parafina, armazenados em laboratórios contratados pelo Hospital Estadual de Sumaré, e contendo tecido gorduroso apenas, retirado das mamas, de pacientes submetidas a mamoplastia redutora, dentro da população analisada, no estudo retrospectivo, datada de 09/04/14, do protocolo de pesquisa supracitado.

Porém, apesar da aprovação do presente adendo, visto que se trata de análise de material já coletado e analisado no estudo original e não há interferência no estudo anterior. Solicitamos o envio do Relatório Parcial ou Final do projeto original e demais adendos anteriormente aprovados por este Comitê de Ética em Pesquisa

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de maio de 2014.


Prof. Dra. Fátima Aparecida Böttcher Luiz
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP