

**ADRIANA CAMARGO DE CARVALHO**

**NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VASOPRESSINA EM  
CIRURGIA DE CORREÇÃO DE ANEURISMA DE AORTA  
ABDOMINAL**

**CAMPINAS  
2009**

**ADRIANA CAMARGO DE CARVALHO**

**NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VASOPRESSINA EM  
CIRURGIA DE CORREÇÃO DE ANEURISMA DE AORTA  
ABDOMINAL**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-graduação de Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Cirurgia, área de concentração Pesquisa Experimental.

**Orientador:** Prof. Dr. Sebastião Araújo

**Co-orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Ana Terezinha Guillaumon

**CAMPINAS  
2009**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA FACULDADE DE  
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C253n Carvalho, Adriana Camargo de  
Níveis plasmáticos de vasopressina em cirurgia de correção de  
aneurisma de aorta abdominal / Adriana Camargo de Carvalho.  
Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientadores : Sebastião Araújo, Ana Terezinha Guillaumon  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cirurgia. 2. Aneurisma de aorta abdominal. 3. Estresse.  
4. Vasopressina. I. Araújo, Sebastião. II. Guillaumon, Ana  
Terezinha. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas. IV. Título.

**Título em inglês : “Plasmatic levels of vasopressin in the corrective surgery  
of abdominal aorta aneurysm”**

**Keywords:** • Surgery  
• Abdominal aorta aneurysm  
• Stress  
• Vasopressin

**Titulação: Mestre em Cirurgia**  
**Área de concentração: Pesquisa Experimental**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. Sebastião Araújo**  
**Prof. Dr. Fábio Hüsemann Menezes**  
**Prof. Dr. José Luis Braga de Aquino**

**Data da defesa: 16-07-2009**

---

# Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Adriana Camargo de Carvalho

---

---

Orientador: Prof. Dr. Sebastiao Araujo

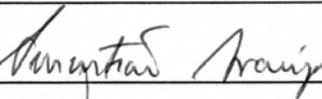
---

---

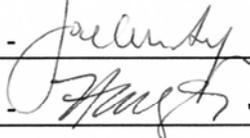
## Membros:

---

1. Prof. Dr. Sebastiao Araujo -



2. Prof. Dr. José Luiz Braga de Aquino -



3. Prof. Dr. Fabio Husemann Menezes -



Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 16/07/2009

---

*Aos meus pais pelo exemplo de vida pautado na honestidade e trabalho, pelo apoio irrestrito em todos os momentos de minha vida e pela oportunidade que me deram de levar adiante meus estudos, permitindo assim que eu traçasse meu próprio caminho;*

*Ao meu marido e companheiro Marco Antonio, exemplo de força e capacidade de trabalho, fonte de amor, respeito, apoio e incentivo a este e a todos os projetos de minha vida;*

*Ao meu filho Pedro, que trouxe luz e leveza para a minha vida.*

*À Deus pela vida, saúde e inspiração necessárias.*

*Ao meu orientador Prof. Dr. Sebastião Araújo, por investir seu tempo em minha vida e em meu sonho, por ter me presenteado com conhecimento e confiança na minha vitória, não desistindo de mim e compreendendo minhas dificuldades pessoais. Minha eterna gratidão.*

*À Dr<sup>a</sup> Ana Terezinha Guillaumon, minha co-orientadora, pela acolhida e direcionamento durante as fases de elaboração, execução e finalização deste projeto.*

*Aos residentes de Cirurgia Vascular Nara, Lucas, Aline, Bruno, Daniel e Taís, pela ajuda fundamental na inclusão dos pacientes.*

*À Dr<sup>a</sup> Desanka e Dr<sup>a</sup> Maria José pelas valiosas contribuições no exame de qualificação.*

*À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Margareth de Castro e sua equipe do Laboratório de Fisiologia Endócrina da faculdade de Medicina da USP-Ribeirão Preto, pela inestimável contribuição nas dosagens da vasopressina.*

*Aos funcionários do Laboratório de Metabologia, em especial à Conceição e ao Clécio pela receptividade e disponibilidade em ajudar.*

*Aos funcionários do laboratório de gasometria arterial do HC-Unicamp.*

*À enfermeira Eliane Cintra por ter me aberto as portas para esta linha de pesquisa e pela fundamental contribuição de seus conhecimentos nesta metodologia.*

*Às minhas irmãs e irmão (in memorian), que mesmo distantes, apoiaram-me torcendo pela minha felicidade e sucesso profissional.*

*À Patrícia, amiga de mais de uma década, em quem sempre encontrei acolhimento e incentivo para busca de meus ideais.*

*À professora e amiga Ludmila, por ter me levado à longas reflexões sobre o sentido da vida, tornando os últimos momentos deste caminho cheios de leveza e liberdade.*

*Ao amigo Marcos pela incalculável contribuição e incentivo nos últimos momentos desta jornada.*

*Ao estatístico Helymar, da Comissão de Pesquisa da FCM-Unicamp, pelo profissionalismo, competência e dedicação na execução da análise estatística dos dados.*

*A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.*

Lista de Abreviaturas .....	ix
Lista de Tabelas .....	xii
Lista de Figuras .....	xiv
RESUMO .....	xvi
ABSTRACT .....	xvii
<b>1. Introdução.....</b>	<b>37</b>
<b>2. Antecedentes na Literatura.....</b>	<b>43</b>
2.1 Teoria do Estresse .....	45
2.2 Respostas Endócrinas e Metabólicas ao Trauma.....	47
2.3 O Sistema Arginina-Vasopressina .....	48
2.3.1 Regulação da secreção da vasopressina.....	50
2.4. Vasopressina e Procedimentos Anestésico-Cirúrgicos .....	54
2.4.1 Anestesia e vasopressina em procedimentos cirúrgicos gerais .....	54
2.4.2 Anestesia e vasopressina em cirurgias vasculares maiores .....	60
2.4.3 Comportamento temporal da vasopressina em procedimentos cirúrgicos gerais .....	61
2.4.4 Comportamento temporal da vasopressina plasmática em cirurgias cardíacas.....	65
2.4.5 Comportamento temporal da vasopressina em cirurgias vasculares maiores e correção de aneurisma de aorta abdominal .....	67
<b>3. Justificativa .....</b>	<b>71</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>75</b>
4.1 Primário.....	77
4.2 Secundários .....	77
<b>5. Sujeitos e Método .....</b>	<b>79</b>
5.1 Aspectos éticos da pesquisa.....	81
5.2 Desenho e local do estudo.....	81
5.3 População .....	81
5.3.1 Critérios de inclusão .....	82
5.3.2 Critérios de exclusão .....	82

5.4	Método .....	82
5.4.1	Cuidados e procedimentos para a coleta de sangue nos pacientes: .....	82
5.4.2	Tempos protocolados para as coletas de sangue para a dosagem de AVP .....	83
5.4.3	Coleta e armazenamento das amostras sanguíneas para as dosagens de AVP .....	84
5.5	Procedimentos anestésicos e cirúrgicos .....	85
5.5.1	Anestesia .....	85
5.5.2	Cirurgia .....	86
5.6	Procedimentos realizados no período pós-operatório .....	87
5.6.1	Variáveis hemodinâmicas, clínicas e laboratoriais registradas no pós-operatório .....	88
5.7	Metodologia para determinação da vasopressina plasmática .....	89
5.7.1	Extração .....	89
5.7.2	Extração de acetona-éter de petróleo .....	89
5.7.3	Radioimunoensaio .....	90
5.8	Análise Estatística .....	90
<b>6.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>93</b>
6.1	Dados demográficos .....	95
6.2	Antecedentes nosológicos e principais medicamentos de uso habitual .....	95
6.3	Risco cirúrgico dos pacientes .....	96
6.4	Principais dados clínicos e laboratoriais de interesse no período pré-operatório (controle) .....	97
6.5	Variáveis de interesse anotadas no período intra-operatório .....	98
6.6	Evolução da pressão arterial sistêmica durante o período de observação .....	98
6.7	Evolução da diurese, balanço hídrico e creatinina sérica durante o período de observação .....	101
6.8	Evolução de variáveis marcadoras de alterações metabólicas e ácido-básicas durante o período de observação .....	103
6.9	Evolução de variáveis marcadoras de hemostasia durante o período de observação .....	108
6.10	Evolução de variáveis eletrolíticas e de osmolaridade sérica calculada durante o período de observação .....	111
6.11	Evolução de variáveis indicadoras de reação inflamatória sistêmica durante o período de observação .....	113
6.12	Evolução de variável marcadora de resposta de estresse operatório (vasopressina plasmática) durante o período de observação .....	117
6.13	Análise de correlações entre a vasopressina plasmática e algumas variáveis clínicas e laboratoriais de interesse .....	119
6.14	Relação das principais variáveis numéricas de interesse com os valores de AVP para medidas simultâneas no mesmo indivíduo .....	122

<b>7. Discussão .....</b>	<b>125</b>
7.1 Dados Demográficos e Antecedentes Nosológicos dos Pacientes.....	127
7.2 Tratamento Cirúrgico do Aneurisma de Aorta Abdominal.....	128
7.3 Avaliação do Risco Cirúrgico em Pacientes Portadores de AAA.....	131
7.4 Evolução e Complicações Intra-Operatórias na Correção Cirúrgica Convencional do AAA.....	132
7.5 Mortalidade na Correção Cirúrgica Eletiva Convencional de AAA.....	134
7.6 Evolução Pós-Operatória dos Pacientes .....	134
7.6.1 Alterações hemodinâmicas .....	135
7.6.2 Alterações da função renal.....	137
7.6.3 Alterações Metabólicas .....	137
7.6.3.1 Lactato sérico .....	137
7.6.3.2 Glicemia.....	139
7.6.4 Hemostasia: Plaquetas, Hemoglobina e Hematócrito .....	140
7.6.5 Alterações eletrolíticas e osmolares .....	141
7.6.6 Alterações inflamatórias .....	142
7.7 Padrão de anestesia e resposta ao estresse cirúrgico .....	143
7.8 Comportamento temporal da vasopressina nos pacientes .....	146
7.9 Correlação da AVP plasmática com algumas variáveis de interesse .....	149
7.10 Limitações do presente trabalho .....	153
7.11 Considerações finais.....	154
<b>8. Conclusões.....</b>	<b>157</b>
<b>9. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>161</b>
<b>Apêndices.....</b>	<b>177</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>183</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

<b>AAA</b>	Aneurisma de aorta abdominal
<b>ACTH</b>	Hormônio adrenocorticotrófico
<b>ADH</b>	Hormônio antidiurético
<b>ANOVA</b>	<i>Analysis of variance</i> (análise de variância)
<b>ASA</b>	<i>American Society of Anesthesiology</i>
<b>AVP</b>	Arginina-vasopressina
<b>β-Bloq</b>	Beta-bloqueadores
<b>BE</b>	<i>Base-excess</i> (Excesso de base)
<b>CAAAR</b>	Correção eletiva de aneurisma de aorta abdominal
<b>CAR</b>	<i>Conventional aortic repair</i> (cirurgia convencional de correção de aneurisma de aorta abdominal)
<b>CEC</b>	Circulação extracorpórea
<b>CH</b>	Concentrado de hemácias
<b>Creat</b>	Creatinina
<b>CRF</b>	<i>Corticotrophin-releasing factor</i> (fator liberador de corticotrofina)
<b>CRH</b>	<i>Corticotrophin-releasing hormone</i> (hormônio liberador de corticotrofina)
<b>DC</b>	Débito cardíaco
<b>DM</b>	Diabete melito
<b>DP</b>	Desvio-padrão
<b>EV</b>	Endovenoso (a)
<b>EVAR</b>	<i>Endovascular aortic repair</i> (correção endovascular de aneurisma de aorta abdominal)
<b>F</b>	Feminino
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FMRP-USP</b>	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>FR</b>	Frequência respiratória
<b>G</b>	Gravidade
<b>GEE</b>	<i>Generalized estimating equations</i> (equações de estimação generalizadas)
<b>GH</b>	<i>Growth hormone</i> (Hormônio do crescimento)

<b>GL</b>	Glicemia
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>Hb</b>	Hemoglobina sangüínea
<b>HCO<sub>3</sub>-</b>	Bicarbonato sérico
<b>HC</b>	Hospital de Clínicas
<b>HHA</b>	Hipotálamo-hipófise-adrenal
<b>Ht</b>	Hematócrito sangüíneo
<b>ICC</b>	Insuficiência cardíaca congestiva
<b>IECA</b>	Inibidores da enzima conversora de angiotensina I em II
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>IV</b>	Intravenoso (a)
<b>K<sup>+</sup></b>	Potássio sérico
<b>Lac</b>	Lactato sérico
<b>Leuco</b>	Leucócitos sangüíneos
<b>M</b>	Masculino
<b>N</b>	Número de pacientes
<b>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Óxido nitroso
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sódio sérico
<b>NLA</b>	Neurolepto-anestesia
<b>NPV</b>	Núcleo para-ventricular
<b>NS</b>	Não significativo
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>Osmser</b>	Osmolaridade sérica calculada
<b>P</b>	Valor de significância estatística
<b>PA</b>	Pressão arterial
<b>PAD</b>	Pressão arterial sistêmica diastólica
<b>PAM</b>	Pressão arterial sistêmica média
<b>PAS</b>	Pressão arterial sistêmica sistólica
<b>PFC</b>	Plasma fresco congelado
<b>pg/mL</b>	Picogramas por mililitro
<b>Plaq</b>	Plaquetas sangüíneas
<b>PO</b>	Pós-operatório
<b>PVC</b>	Pressão venosa central
<b>R</b>	Coeficiente de correlação de Spearman
<b>REC</b>	Risco de evento cardíaco

<b>RM</b>	Cirurgia de revascularização do miocárdio
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Ácido ribonucléico mensageiro
<b>rpm</b>	Rotações por minuto
<b>SCC</b>	Síndrome coronariana crônica
<b>SIRS</b>	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
<b>SL</b>	Sistema límbico
<b>SNA</b>	Sistema nervoso autônomo
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SNS</b>	Sistema nervoso simpático
<b>SRA</b>	Sistema renina-angiotensina
<b>SRAA</b>	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
<b>T</b>	Tempo
<b>Tax</b>	Temperatura axilar
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido
<b>UI</b>	Unidades internacionais
<b>Unicamp</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>UTI-A</b>	Unidade de Terapia Intensiva Adulto
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo
<b>VO</b>	Via oral

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. Perfil demográfico dos pacientes incluídos no estudo.....	95
Tabela 2. Antecedentes nosológicos e principais medicamentos de uso habitual dos pacientes incluídos no estudo (n = 22). .....	96
Tabela 3. Risco cirúrgico dos pacientes de acordo com a pontuação ASA e Goldman (n = 22). .....	96
Tabela 4. Variáveis clínicas e laboratoriais de interesse anotadas no período pré-operatório dos pacientes incluídos no estudo (n = 22). .....	97
Tabela 5. Dados de interesse anotados durante o período intra-operatório (n = 22). .....	98
Tabela 6. Valores da pressão arterial sistêmica sistólica (PAS – mmHg) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). .....	98
Tabela 7. Valores da pressão arterial sistêmica média (PAM – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 22). .....	99
Tabela 8. Valores da pressão arterial sistêmica diastólica (PAD – mmHg) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). .....	100
Tabela 9. Valores do volume urinário (diurese – mL/h) em T3 (24h-PO) e T4 (48h-PO) (n = 22). .....	101
Tabela 10. Valores do balanço hídrico (mL/24h) em T3 (24h-PO) e T4 (48h-PO) (n = 22). .....	102
Tabela 11. Valores do creatinina sérica (Creat – mg%) em T0 (controle) e T5 (72h-PO) (n = 22). .....	102
Tabela 12. Valores do lactato sérico (Lac - mMol/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). .....	103
Tabela 13. Valores do pH sanguíneo (pH – U) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). .....	104
Tabela 14. Valores do bicarbonato sérico (HCO <sub>3</sub> - mEq/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). .....	105
Tabela 15. Valores de excesso de base (BE - mEq/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). .....	106
Tabela 16. Valores da glicemia (GL - mg%) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). .....	107

Tabela 17. Valores de plaquetas sanguíneas (Plaq – n/mm <sup>3</sup> ) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	108
Tabela 18. Valores de hemoglobina sanguínea (Hb - g%) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	109
Tabela 19. Valores de hematócrito sanguíneo (Ht - %) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	110
Tabela 20. Valores do sódio sérico (Na <sup>+</sup> - mEq/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	112
Tabela 21. Valores da osmolaridade sérica calculada (Osmser - mOsm/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	112
Tabela 22. Valores de potássio sérico (K <sup>+</sup> - mEq/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	113
Tabela 23. Valores da temperatura axilar (Tax - °C) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	114
Tabela 24. Valores da frequência cardíaca (FC - bpm) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	115
Tabela 25. Valores da frequência respiratória (FR - ipm) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	116
Tabela 26. Valores dos leucócitos sanguíneos (Leuco – n/mm <sup>3</sup> ) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	117
Tabela 27. Valores da arginina-vasopressina plasmática (AVP - pg/mL) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).	118
Tabela 28. Correlações entre os níveis plasmáticos de AVP e as principais variáveis numéricas de interesse nos tempos protocolados para o estudo (T0 a T5; n = 22).	119
Tabela 29. Análise de GEE ( <i>generalized estimating equations</i> ) para valores de AVP em função das variáveis lactato sérico (RLAC*) (n = 22), medidas simultaneamente nos seis diferentes tempos protocolados para o estudo (T0 a T5).	123

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1: Diagrama do protocolo de pesquisa. ....	92
Figura 2. Evolução da pressão arterial sistêmica sistólica (PAS – mmHg; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	99
Figura 3. Evolução da PA média (PAM – mmHg; média ± DP) em cada tempo protocolado do Ilustração 1 estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	100
Figura 4. Evolução da pressão arterial sistêmica diastólica (PAD – mmHg; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	101
Figura 5. Evolução da creatinina sérica (Creat – mg%; média ± DP) em T0 (controle) e T5 (72h-PO) (n = 22). (*p = 0,002 em relação ao controle). ....	103
Figura 6. Evolução dos níveis de lactato sérico (LAC - mMol/L; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	104
Figura 7. Evolução dos valores do pH sanguíneo (pH - U; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	105
Figura 8. Evolução dos valores do bicarbonato sérico (HCO <sub>3</sub> - mEq/L; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	106
Figura 9. Evolução dos valores do excesso de base (BE - mEq/L; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	107
Figura 10. Evolução dos níveis de glicemia (GL - mg%; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	108
Figura 11. Evolução dos níveis plaquetários (Plaq – n/mm <sup>3</sup> ; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	109
Figura 12. Evolução dos níveis de hemoglobina sanguínea (Hb – g%; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	110
Figura 13. Evolução dos níveis de hematócrito sanguíneo (Ht - %; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	111
Figura 14. Evolução dos níveis de potássio sérico (K+ - mEq/L; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). ....	113

Figura 15. Evolução da temperatura axilar (Tax – °C; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle).....	114
Figura 16. Evolução da frequência cardíaca (FC – bpm; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle).....	115
Figura 17. Evolução da frequência respiratória (FR – ipm; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,01 em relação ao controle).....	116
Figura 18. Evolução do número de leucócitos sangüíneos (LEUCO – n/mm <sup>3</sup> ; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). .....	117
Figura 19. Evolução dos valores do arginina-vasopressina plasmática (AVP – pg/mL; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (*p < 0,001 em relação ao controle). .....	118
Figura 20F. Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP1; pg/mL [log <sub>10</sub> ]) e o sódio sérico (Na <sup>+</sup> sérico; mEq/L) no T1 (2h-PO). (r = -0,45; p = 0,035). .....	120
Figura 21. Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP2; pg/mL [log <sub>10</sub> ]) e o lactato sérico (Lactato; mMol/L[log <sub>10</sub> ]) no T2 (6h-PO). (r = 0,60; p = 0,003).....	120
Figura 22. Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP2; pg/mL [log <sub>10</sub> ]) e a glicemia (Glicemia; mg%) no T2 (6h-PO). (r = 0,45; p = 0,04).....	121
Figura 23. Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP; pg/mL [log <sub>10</sub> ]) e o lactato sérico (Lactato; mMol/L[log <sub>10</sub> ]) no T3 (24h-PO). (r = 0,45; p = 0,04).....	121
Figura 24. Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP; pg/mL [log <sub>10</sub> ]) e os leucócitos sangüíneos (Leucócitos; n/mm <sup>3</sup> ) no T3 (24h-PO). (r = 0,58; p = 0,004).....	122

**Objetivos:** Avaliar os níveis plasmáticos de vasopressina (AVP) em pacientes submetidos à correção cirúrgica não-complicada de aneurisma de aorta abdominal (AAA). **Desenho:** Estudo prospectivo, descritivo, observacional. **Intervenções:** Nenhuma. **Local:** Hospital de Clínicas da Unicamp. **Métodos:** A AVP plasmática foi mensurada por radio-imuno-ensaio em 22 pacientes não-consecutivos submetidos à correção cirúrgica convencional de AAA infra-renal, sob anestesia combinada (geral e epidural) nos seguintes tempos: pré-operatório (T0); 2h (T1) e 6h (T2) após o término da cirurgia; e nas manhãs do 1º (T3), 2º (T4) e 3º (T5) dia pós-operatório (PO). Algumas variáveis clínicas e laboratoriais de interesse foram registradas concomitantemente. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi de  $68,2 \pm 10,2$  anos (variando de 49-82 anos), sendo 17 homens e 5 mulheres. Os níveis plasmáticos de AVP (média $\pm$ DP pg/mL) estavam baixos e dentro da faixa de normalidade em T0 ( $1,4 \pm 0,7$ ; controle), aumentando significativamente em T1 ( $62,6 \pm 62,9$ ;  $p < 0,001$ ) e T2 ( $31,5 \pm 49,7$ ;  $p < 0,001$ ), com uma queda exponencial a seguir, retornando aos níveis basais em T5 ( $2,1 \pm 3,8$ ;  $p = \text{NS}$ ). Correlações positivas e estatisticamente significativas foram encontradas entre a AVP e a glicemia, lactatemia e leucócitos sangüíneos, mas não com a pressão arterial sistêmica ou osmolaridade plasmática no PO. **Conclusões:** O padrão de aumento da AVP plasmática, com picos nas primeiras horas de PO nestes pacientes, sugere que esta resposta está diretamente relacionada ao trauma cirúrgico, mas não às alterações hemodinâmicas e da osmolaridade plasmática. A fisiopatologia deste padrão de resposta ao estresse é ainda obscuro, e merece investigações adicionais em procedimentos cirúrgicos gerais.

**Palavras-chave:** cirurgia; aneurisma de aorta abdominal; pós-operatório; resposta de estresse; vasopressina.

**Objectives:** To evaluate plasma vasopressin (AVP) levels in patients undergoing uncomplicated conventional abdominal aortic aneurysm (AAA) repair. **Design:** Prospective, descriptive, observational study. **Interventions:** None. **Setting:** A tertiary academic hospital at Campinas, Sao Paulo, Brazil. **Methods:** Plasma AVP concentrations were measured by radioimmunoassay in 22 nonconsecutive adult patients undergoing infra-renal AAA repair under combined general and epidural anesthesia at the following moments: pre-operative (T0); 2h (T1) and 6h (T2) after surgical procedure; and by the morning at the 1<sup>st</sup> (T3), 2<sup>nd</sup> (T4) and 3<sup>rd</sup> (T5) post-operative days. Some clinical and laboratory variables were concomitantly recorded. **Results:** Patients mean age was 68.2±10.2 years (ranging 49-82 years), with 17 males and 05 females. AVP plasma levels (mean±SD pg/mL) were low and within the normal range at T0 (1.4±0.7; control), showing a significant increase at T1 (62.6±62.9; p<0.001) and at T2 (31.5±49.7; p<0.001), with a marked progressive fall in the subsequent days, returning to basal levels at T5 (2.1±3.8; p = NS). Positive and statistically significant correlations were found between AVP levels and glycemia, lactatemia and white blood cells counts, but not with systemic arterial pressure or plasma osmolarity during postoperative period. **Conclusions:** The pattern of plasma AVP increasing, peaking during the 1<sup>st</sup> postoperative hours, suggests that this response is directly related to the surgical trauma, but not to hemodynamic and/or plasmatic osmolarity derangements. The pathophysiology of this pattern of stress response is still unclear, and deserves further investigation in general surgical procedures.

**Key Words:** surgery; abdominal aortic aneurysm; postoperative; stress response; vasopressin.

# 1. Introdução

---

A *resposta de estresse* é o nome dado às alterações hormonais e metabólicas que ocorrem subseqüentemente ao trauma (acidental ou cirúrgico) ou agressões agudas não traumáticas sofridas pelo organismo. Isto é parte de uma reação sistêmica à lesão que inclui uma ampla e variada gama de efeitos endocrinológicos, imunológicos e hematológicos<sup>1</sup>.

Embora pareça que a resposta ao estresse tenha sido evolutivamente desenvolvida para permitir que animais lesados sobrevivessem do catabolismo das reservas estocadas pelo próprio organismo, têm-se questionado se esta resposta é realmente necessária na prática cirúrgica atual, o que tem levado muitos pesquisadores a estudar mais detalhadamente essa intensa modificação neuro-hormonal e metabólica pela qual passa o organismo durante e após o ato operatório, assim como a influência de diferentes intervenções (anestésicas, cirúrgicas e/ou farmacológicas) no sentido de modificá-la e/ou modulá-la<sup>1</sup>.

Com o avanço e sofisticação de técnicas laboratoriais a partir da década de 1960, diversos marcadores, especialmente hormonais, dentre os quais se destaca a vasopressina (AVP), têm sido utilizados para estimar o grau e o comportamento dessa resposta adaptativa do organismo. Dentro dessa linha de pesquisa, Miltenberger e Moran<sup>2</sup> e Moran et al.<sup>3</sup>, na primeira metade da década de 1960, foram os autores pioneiros a estudarem o efeito do estresse cirúrgico sobre a liberação de AVP, observando que a manipulação de vísceras abdominais altas foi o mais potente estímulo para a secreção de vasopressina, e que estes níveis elevaram-se significativamente no intra-operatório e gradualmente retornaram ao normal no primeiro ou segundo dias do pós-operatório.

Moram et al.<sup>3</sup> sugeriram que impulsos dolorosos do sítio cirúrgico são o maior estímulo para a liberação de AVP, baseados na observação de que cirurgias abdominais em animais cujas conexões nervosas entre o cérebro e a cavidade abdominal foram interrompidas, não foi acompanhada de elevação dos níveis de AVP.

A vasopressina (AVP), ou hormônio antidiurético (ADH), é um neuropeptídeo cujas ações pressóricas foram primeiramente descritas por Oliver &

Schaffer em 1895<sup>4</sup>. Ela é sintetizada pelos neurônios magnocelulares dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo, sendo transportada e estocada na hipófise posterior. Agindo nos receptores vasculares periféricos V<sub>1</sub> ela causa vasoconstricção e aumenta a pressão arterial sistêmica e, estimulando os receptores renais V<sub>2</sub>, ela exerce efeitos antidiuréticos, ação de extrema importância para a regulação dos fluidos corporais<sup>5,6</sup>.

A vasopressina é liberada na circulação sistêmica primariamente por estímulos osmóticos (aumento da osmolalidade plasmática) ou por estimulação barorreflexa secundária à hipovolemia ou hipotensão arterial aguda<sup>5,6</sup>. Também, um aumento na liberação de AVP tem sido descrita em muitas outras situações clínicas, tais como náusea, dor, estresse cirúrgico e queimaduras<sup>7</sup>. Assim, níveis suprafisiológicos de AVP plasmática têm sido consistentemente relatados após procedimentos cirúrgicos gerais, especialmente aqueles relacionados à cavidade abdominal<sup>2</sup>, e após cirurgia cardíaca a céu-aberto com circulação extracorpórea (CEC)<sup>8</sup>.

Os mecanismos intrínsecos responsáveis pelo aumento da liberação de AVP secundária ao trauma cirúrgico ainda não se encontram plenamente esclarecidos<sup>9</sup>, mas sabe-se que pode ser afetado pelo padrão de anestesia utilizado, assim como por diferentes tipos de procedimentos e de técnicas cirúrgicas, e que este aumento na sua liberação inicia-se logo após a incisão da pele, atingindo valores plasmáticos máximos ainda durante o ato cirúrgico ou nas primeiras horas de pós-operatório<sup>10</sup>, tendendo então a decrescer exponencialmente e voltar aos seus níveis basais em 48 a 72 horas nos casos não complicados<sup>2,11-13</sup>.

Melville et al.<sup>14</sup> sugerem que os impulsos dolorosos oriundos do sítio operatório sejam de fato os maiores estímulos para a liberação de AVP. Contudo, também é sabido que a hipotensão arterial aguda pode estimular a secreção de AVP, e alguns autores<sup>10</sup> sugerem que o aumento dos níveis plasmáticos de AVP seja devido a este fato, já que uma queda da pressão arterial é comumente observada durante procedimentos cirúrgicos. Eles sustentam este ponto de vista

baseados em suas observações de que ocorre um aumento da AVP em pacientes submetidos a cirurgias abdominais sob anestesia epidural, que freqüentemente redonda em hipotensão<sup>10</sup>. Contudo, não se tem evidenciado correlação entre os níveis plasmáticos de AVP e os níveis de pressão arterial durante ou após o ato cirúrgico<sup>15</sup>. Esses achados indicam que, ao menos durante as cirurgias intra-abdominais, os estímulos nervosos oriundos da cavidade peritoneal, e provavelmente mediados pelo sistema nervoso autônomo (SNA), são os fatores mais importantes para o aumento da liberação de AVP<sup>3,14</sup>.

Curiosamente, em pacientes submetidos eletivamente a cirurgias cardíacas a céu-aberto e sem complicações, tem sido evidenciado, durante a CEC e nas primeiras horas subseqüentes ao ato operatório, elevações dos níveis plasmáticos de AVP cerca de 60-100 vezes acima dos valores basais, concentrações estas mais que suficientes para exercer efeitos farmacológicos  $V_1$  e  $V_2$ <sup>16</sup>, sem que, no entanto se evidencie hipertensão arterial ou redução do débito urinário nesses pacientes<sup>9,13</sup>.

Embora os mecanismos subjacentes responsáveis por essa resposta ainda não se encontrem plenamente esclarecidos, tem sido demonstrado que o aumento da liberação de AVP depende da natureza da cirurgia, e os maiores níveis plasmáticos do hormônio têm sido relatados em cirurgias cardíacas, com ou sem CEC<sup>9,13</sup>, seguido de procedimentos cirúrgicos da cavidade abdominal<sup>14</sup>, e, em menor extensão, em cirurgias de pequeno porte ou menos invasivas<sup>17</sup>.

Diferentes técnicas e agentes anestésicos podem influenciar a liberação de AVP durante procedimentos cirúrgicos, mas isto é muito difícil de ser claramente demonstrado, embora desde longa data alguns autores tenham relatado diferentes graus de influência de agentes anestésicos sobre a atividade antidiurética do plasma em animais de experimentação<sup>18,19</sup>. Contudo, esses resultados são muito difíceis de ser interpretados, uma vez que o aumento da secreção de AVP pode também ser influenciado pela queda na pressão arterial vista freqüentemente logo após a administração de certos agentes anestésicos<sup>10</sup>, ou devido a outros fatores ainda desconhecidos<sup>9</sup>.

A cirurgia convencional para correção de aneurisma de aorta abdominal (CAAAR) é considerada um procedimento cirúrgico de grande porte e com alto grau de resposta de estresse, acarretando altas taxas de morbidade e mortalidade<sup>20,21</sup>. No entanto, há poucos relatos na literatura médica avaliando a resposta de estresse por meio da mensuração seriada dos níveis plasmáticos de AVP durante o período pós-operatório por tempos superiores a 24 horas após a CAAAR<sup>22-24</sup>. Assim, o objetivo primário do presente estudo foi avaliar prospectiva e seriadamente o comportamento dos níveis plasmáticos de vasopressina (AVP) em pacientes submetidos à cirurgia convencional de correção de aneurisma de aorta abdominal infra-renal, nas primeiras 72 horas de evolução. Nossa hipótese nula era que nos casos não complicados de pacientes submetidos à CAAAR a evolução dos níveis plasmáticos de AVP deveria ser semelhante àqueles relatados em outros procedimentos cirúrgicos maiores.

## **2. Antecedentes na Literatura**

---



## 2.1 Teoria do Estresse

Em 1936, Hans Selye<sup>25</sup> apresentou pela primeira vez o conceito de estresse na literatura médica e científica, descrevendo a tríade patológica (hipertrofia da adrenal, ulceração gastrointestinal e involução do timo) desencadeada por exposição a diversos fatores ameaçadores da integridade do organismo, posteriormente denominados agentes estressores<sup>25</sup>. O autor definiu o estresse como uma resposta não-específica do organismo, que poderia ser desencadeada pela exposição a qualquer agente estressor, externo ou interno, que ativaria o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), e atribuiu a este eixo a função de efeitor-chave da reação de estresse<sup>25</sup>.

Também, o mesmo autor<sup>25</sup> introduziu o termo “síndrome geral de adaptação”, que se desenvolveria em três estágios sucessivos. O primeiro estágio configura a “reação de alarme”, representando a resposta inicial do organismo frente a qualquer ameaça, com ativação do sistema nervoso simpático (SNS), da medula da glândula suprarrenal e do eixo HHA. Esta fase se caracteriza por aumento da capacidade orgânica em responder ao estressor, com resposta fisiológica dos órgãos e sistemas à elevação das concentrações plasmáticas das catecolaminas e dos glicocorticóides. Em seguida, sendo mantido o estímulo, ocorreria a “fase de resistência”, caracterizada pela ativação de mecanismos adaptativos. Não havendo adaptação, ocorreria o “estágio de exaustão”, caracterizado pela depleção das reservas energéticas e o desenvolvimento de disfunções orgânicas<sup>25-29</sup>.

Depois de décadas de estudos, sabe-se que a função de produzir respostas orgânicas envolvidas na manutenção da homeostase é desempenhada por meio de vários circuitos neurais interligados que incluem o eixo HHA, em conjunto com núcleos noradrenérgicos do sistema nervoso central (SNC), com o SNS e o sistema límbico (SL) (hipocampo e corpo amigdalóide), principais componentes da resposta adaptativa ao estresse<sup>30</sup>.

O eixo HHA tem seu papel bem caracterizado como importante via envolvida na adaptação do organismo ao desafio homeostático. Primeiramente, o

hipotálamo é ativado por diferentes mecanismos (tais como citocinas, estímulos conduzidos por fibras nervosas aferentes viscerais e estresse psicológico) produzindo o CRF (fator liberador de corticotrofina). Este flui por via venosa para a adenohipófise, que libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no sangue, que, por sua vez, atua no córtex da glândula suprarrenal estimulando a biossíntese e liberação de glicocorticóides (cortisol em primatas e corticosterona em roedores), produto final do eixo HHA. Outro importante mediador co-expressado no hipotálamo é o peptídeo arginina-vasopressina (AVP), que atua sinergicamente com o CRF para aumentar a liberação de ACTH. Esses hormônios têm uma importância primária na reação de estresse, influenciando o metabolismo celular e gerando uma mobilização de substratos energéticos necessários para a produção de respostas fisiológicas adaptativas à presença de agentes estressores<sup>30-37</sup>.

O estresse também determina a secreção de noradrenalina em diferentes regiões do cérebro, aumentando a ansiedade e estimulando o sistema de alerta e vigília. Grande parte da noradrenalina central secretada em resposta ao estresse provém do *locus ceruleus*. Adicionalmente, o SNS é ativado, secretando noradrenalina e adrenalina, tanto pelos terminais simpáticos responsáveis por respostas compensatórias específicas, como pela medula da suprarrenal, responsáveis por respostas mais generalizadas. Dessa forma, as catecolaminas induzem alterações em funções autonômicas que dão suporte inicial ao organismo para restabelecer a homeostase<sup>35,36</sup>.

O CRF e a AVP, juntamente com os neurônios catecolaminérgicos do *locus ceruleus*, são os coordenadores centrais do sistema de estresse, enquanto o eixo HHA e os sistemas eferentes simpáticos e adrenomedular representam seus componentes periféricos<sup>35,36</sup>. Finalmente, a atividade do eixo HHA é controlada por retro-alimentação negativa, mediada pela ligação de glicocorticóides a receptores específicos situados em neurônios de diversas áreas do sistema nervoso central<sup>30</sup>.

A eficácia em desativar o sistema de resposta ao estresse reside na capacidade dos glicocorticóides em inibir a liberação de ACTH, promovendo

retroalimentação negativa, principalmente entre os neurônios do núcleo paraventricular (NPV), com conseqüente diminuição da concentração de ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) para CRF e AVP, reduzindo o conteúdo e a liberação desses neuropeptídeos<sup>38</sup>. O segundo mecanismo regulatório atua em paralelo com o primeiro e ocorre por meio do sistema límbico. Várias estruturas deste sistema, ricas em receptores para glicocorticóides, estão envolvidas, como o hipocampo e o córtex pré-frontal. A ativação desses receptores leva à redução na produção de CRF e à inibição do eixo HHA<sup>30,37</sup>.

Em geral, a resposta ao estresse deve ser de duração curta e limitada. Desequilíbrios dos circuitos do estresse, envolvendo tanto a superativação ou hipo-ativação do eixo HHA, têm conseqüências catabólicas, levando a alterações de funções vitais, podendo se constituir em alvos terapêuticos potenciais<sup>39-41</sup>.

## **2.2 Respostas Endócrinas e Metabólicas ao Trauma**

Após uma série de estudos publicados sobre a resposta de estresse à injúria acidental, a atenção dos investigadores se voltou para o trauma cirúrgico. Embora pareça que a resposta ao estresse tenha sido evolutivamente desenvolvida para permitir que animais lesados sobrevivessem do catabolismo das próprias reservas estocadas pelo organismo, têm-se argumentado que esta resposta é desnecessária na prática cirúrgica atual. A influência de diferentes agentes anestésicos e o uso de bloqueios neurais para modificar as respostas metabólicas e endócrinas têm sido bastante estudados nas últimas décadas<sup>1,42</sup>.

Embora todo o sistema nervoso central (SNC) esteja envolvido na manutenção da homeostasia e participe na organização da reação de estresse, algumas áreas apresentam funções específicas nesses mecanismos regulatórios. Os estímulos estressantes podem ativar o SNC através das vias somato-sensoriais ou víscero-sensoriais. Os sinais somato-sensoriais são detectados por receptores nociceptivos, mecânicos, térmicos ou específicos (como os visuais, os auditivos, os de paladar e os de equilíbrio) e conduzidos pelos nervos espinhais e craniais<sup>40</sup>. Os sinais viscerais são conduzidos ao SNC via transmissão nervosa ou

humoral. O processamento dos sinais envolvidos na reação de estresse pode ser classificado em duas categorias de circuitos: curtos e longos. Os circuitos curtos são também denominados resposta espinhal do estresse, correspondendo aos reflexos espinais, enquanto que os circuitos longos são conhecidos como resposta supra-espinhal do estresse. Estes envolvem centros superiores do SNC, tais como o hipotálamo, o sistema límbico e o córtex cerebral. Cada um deles está conectado com o tronco encefálico e com os centros espino e víscero-sensoriais, e também interagem uns com os outros, uma vez que a manutenção da homeostasia requer coordenação precisa das respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais<sup>40</sup>.

### **2.3 O Sistema Arginina-Vasopressina**

A homeostase do organismo humano depende de sistemas altamente complexos de regulação metabólica e, neste contexto, a vasopressina participa com função central. Seus efeitos foram descritos pela primeira vez em 1895 por Oliver e Schäfer<sup>4</sup> que observaram atividade vasopressora em extratos hipofisários. Anos mais tarde, dois pesquisadores, Farini e Von den Venden<sup>43</sup>, descreveram independentemente efeitos terapêuticos de um extrato da neurohipófise para tratamento do diabetes insípido, relatando, assim, o efeito antidiurético. Após o isolamento e síntese da vasopressina na década de 1950<sup>44,45</sup>, foi comprovado que ambos os efeitos, antidiurético e vasopressor, provinham do mesmo hormônio. Desde então, a AVP tem sido estudada e utilizada como agente terapêutico em diversas situações clínicas<sup>46</sup>.

Atualmente, sabe-se que a AVP está envolvida em inúmeras funções fisiológicas, incluindo a regulação corporal de água, o controle da pressão arterial e efeitos sobre a temperatura corporal, agregação plaquetária, liberação de insulina, liberação de corticotropina, memória e comportamento social<sup>6,47</sup>.

A arginina-vasopressina (AVP), também conhecida como hormônio antidiurético (ADH), é um nonapeptídeo com uma ponte dissulfídrica entre dois aminoácidos cisteína. É sintetizada como pré-hormônio nos neurônios

magnocelulares dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo. Uma proteína carreadora, chamada neurofina, conduz a AVP através do trato supra-óptico-hipofisário até a hipófise posterior (*pars nervosa*), onde a vasopressina é estocada em grânulos. Os impulsos oriundos dos osmorreceptores, dos centros cerebrais superiores, dos barorreceptores vasculares e de outros locais convergem para os corpos nervosos nos núcleos supra-ópticos ou paraventriculares do hipotálamo, o que leva à excitação do conteúdo granular e liberação da AVP. Cerca de 10 a 20% do hormônio estocado pode ser liberado prontamente na circulação em resposta à despolarização desses neurônios. Mantido o estímulo, eles seguem secretando AVP, mas em taxas bem inferiores. São necessárias cerca de uma a duas horas para completar o ciclo de síntese, transporte e armazenagem da AVP<sup>6,46-49</sup>.

As ações celulares da AVP são mediadas por interação do hormônio com diferentes receptores, denominados  $V_{1R}$  (vascular),  $V_{2R}$  (renal) e  $V_{3R}$  (pituitária), que possuem diferentes especificidades de ligação e mecanismos celulares de ação. Os receptores  $V_1$  vasculares estão localizados nas células do músculo liso vascular, nos rins, miométrio, bexiga, baço, testículo, adipócitos, hepatócitos, gânglios cervicais superiores e plaquetas, e a ativação destes receptores resulta em vasoconstrição e aumento da liberação de prostaglandinas. Há vários locais de ação da AVP nos rins, e tanto os receptores  $V_1$  como  $V_2$  participam nas respostas renais ao hormônio. Os receptores  $V_1$  são encontrados nas células mesangiais glomerulares, na *vasa recta* e nas células intersticiais medulares, onde participam no controle da taxa de filtração glomerular, fluxo sanguíneo e síntese de prostaglandinas, respectivamente. A vasoconstrição das arteríolas glomerulares eferentes também pode ser controlada por receptores  $V_1$ . Entretanto, a resposta mais importante no rim, isto é, o efeito antidiurético, é mediado por receptores  $V_2$  no ducto coletor e nas células endoteliais. Um terceiro receptor, denominado  $V_3$ , localiza-se na hipófise anterior e nas ilhotas pancreáticas e tem ação central, facilitando a liberação de ACTH e intervindo na secreção de insulina<sup>6,46,50,51</sup>.

A arginina-vasopressina (AVP) tem um papel importante na resposta de estresse ao trauma cirúrgico, pois além de sua ação na conservação de água

corpórea (efeitos nos receptores  $V_2$  renais), a AVP também atua como um secretagogo do ACTH. A AVP tem ação sinérgica com o CRH durante o estresse, aumentando a secreção de ACTH. A AVP liberada dos terminais axônicos da eminência média entra no sangue do sistema portal hipofisário e é levada ao lobo anterior da hipófise, onde promove a secreção de ACTH ao se ligar aos receptores  $V_3$ <sup>51</sup>.

Durante o estresse induzido pela hipovolemia, a AVP torna-se o principal secretagogo do ACTH. Além disso, durante o estresse prolongado ou crônico, ocorre um desvio no controle da secreção de ACTH do CRH para a AVP. Também, além de seus papéis no controle endócrino e metabólico, a AVP tem sido implicada em algumas respostas comportamentais ao estresse. Injeções intracerebroventriculares de pequenas doses (picogramas) de AVP induzem facilitação duradoura no aprendizado passivo do comportamento de fuga em ratos. Por outro lado, o antagonismo central da AVP atenua este padrão de comportamento. Adicionalmente, tem sido sugerido que a AVP tem um papel importante no controle da demarcação territorial e agressividade de seres humanos<sup>47,52</sup>.

### **2.3.1 Regulação da secreção da vasopressina**

As concentrações de vasopressina no plasma variam entre 0 e 20 pg/mL, dependendo do estado de hidratação e da osmolaridade. Mesmo uma pequena concentração de AVP, de aproximadamente 2 pg/mL, resulta em aumento da contração do músculo liso vascular e da resistência vascular sistêmica. Os estímulos mais importantes que evocam a liberação de vasopressina são o aumento da osmolalidade plasmática, a diminuição da pressão arterial e a redução do enchimento cardíaco, isto é, diminuição do volume sanguíneo circulante. Portanto, a arginina-vasopressina, assim como os agonistas adrenérgicos e o SRAA, pode ser considerada um hormônio de estresse, agindo para manter a homeostase e o meio interno<sup>6,53,54</sup>.

Várias estruturas do sistema nervoso central (SNC) estão envolvidas na regulação da liberação de vasopressina. Essas estruturas são referidas, coletivamente, como complexo osmorreceptivo<sup>6</sup>.

A regulação osmótica da produção e liberação de vasopressina é controlada por osmoreceptores localizados periféricamente, na região da veia porta hepática, e centralmente, fora da barreira hemato-encefálica, na região anteroventral do terceiro ventrículo. Os osmoreceptores centrais detectam alterações na osmolalidade plasmática, uma vez que os osmoreceptores periféricos permitem a detecção precoce dos efeitos da ingestão de alimentos e líquidos sobre a osmolalidade<sup>47</sup>.

A regulação da secreção de vasopressina é complexa e pode ser desencadeada por vários fatores. Os estímulos mais potentes para a liberação de AVP são o aumento da osmolalidade plasmática, a hipovolemia e hipotensão severas. Por outro lado, expansões de volume, aumentos transitórios na pressão arterial, uso de opióides e o peptídeo natriurético atrial são fatores de inibição da liberação de AVP<sup>6,46,53</sup>.

Além disso, os neurônios magnocelulares do hipotálamo são despolarizados diretamente por condições hipertônicas, resultando em aumento da liberação de AVP, e hiperpolarizados em condições hipotônicas, resultando na diminuição liberação da AVP. Existe uma relação linear entre o aumento na osmolalidade plasmática e concentrações plasmáticas de vasopressina. Os sistemas osmorregulatórios mantêm a osmolalidade plasmática dentro de limites restritos (284-295 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O), e a regulação osmótica da AVP é muito sensível: um aumento na osmolalidade de apenas 1% vai mudar a concentração de AVP plasmática em uma média de 1 pg/mL, o que é suficiente a alterar a concentração da urina significativamente<sup>47</sup>.

A AVP liberada pelo aumento da osmolalidade plasmática irá atuar nos rins, aumentando a permeabilidade dos túbulos distais e túbulos coletores à água e promovendo a reabsorção de água livre, evidenciada por um aumento na osmolalidade urinária. Esse mecanismo de diluição dos líquidos corporais faz com

que a osmolalidade plasmática retorne aos níveis normais. O contrário ocorre na diminuição da osmolalidade plasmática, resultando em formação de um grande volume de urina diluída. Portanto, um aumento da osmolalidade aumenta a secreção de AVP e sua diminuição leva à supressão na secreção desse hormônio<sup>6,55-60</sup>.

Alterações da volemia e da pressão arterial também são potentes estímulos para a secreção de AVP. Ao contrário da relação linear observada na osmorregulação, a regulação hemodinâmica da AVP ocorre de modo exponencial. Reduções de 8 a 10% da volemia são detectadas por barorreceptores de baixa pressão localizados no átrio esquerdo e nas grandes veias torácicas, enquanto quedas na pressão arterial de 5-10% são detectadas por barorreceptores de alta pressão no arco aórtico e seios carotídeos, estimulando a secreção de AVP. Porém, uma pequena diminuição no volume sanguíneo ou na pressão arterial (5 a 10%) tem pouco efeito na secreção de AVP, ao passo que grandes alterações (20 a 30%) podem aumentar os níveis de AVP de 20 a 30 vezes o valor normal (excedendo a concentração de AVP necessária para a antidiurese máxima). A hipervolemia e a hipertensão têm efeito oposto, causando inibição da secreção de AVP<sup>6,46,55,56,60,61</sup>.

A volemia e pressão arterial atuam através de diferentes mecanismos para influenciar a liberação de arginina-vasopressina. Curiosamente, uma hipovolemia severa isoladamente não influencia o nível da AVP até que seja acompanhada por uma queda na pressão arterial. Outro fato importante é que um aumento nos níveis de AVP em resposta à hipotensão ou hipovolemia não afeta a liberação do hormônio pela osmorregulação, porque a hipotensão desvia para a direita a curva de resposta osmolalidade plasmática/AVP, de tal forma que níveis plasmáticos mais elevados do hormônio são necessários para manter a osmolalidade normal<sup>47</sup>.

A arginina-vasopressina é um importante sistema de apoio para o controle da pressão arterial e da modulação simpática cardiovascular<sup>62</sup>. A AVP é um dos mais potentes vasopressores conhecidos e o aumento de sua liberação,

secundário à hipovolemia ou hipotensão, atua como um mecanismo de prevenção do colapso cardiovascular nessas situações<sup>6</sup>.

Muitos autores têm descrito outras influências para a liberação de AVP tais como hipertensão intracraniana, hipoglicemia, dor, hipóxia, hipercapnia, reflexo nasofaríngeo, náusea e algumas substâncias químicas endógenas ou exógenas tais como acetilcolina, dopamina, histamina, prostaglandinas, angiotensina II e outras catecolaminas, peptídeo natriurético atrial, anestésicos, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, metoclopramida, clorpromazina, morfina, etanol, nicotina etc<sup>46,55,60,63</sup>.

A angiotensina II desempenha importante papel na estimulação da sede e na secreção da AVP em resposta à depleção de volume. A angiotensina II na circulação sanguínea liga-se aos receptores no *organum vasculosum* e no órgão subfórnice da parede anterior do terceiro ventrículo. É a partir das projeções neurais que a estimulação da secreção da AVP é iniciada com ativação central do sistema simpático<sup>6,46,64,65</sup>.

A norepinefrina tem complexos efeitos sobre a liberação de AVP. As projeções hipotalâmicas são predominantemente noradrenérgicas. A administração de norepinefrina ou fenilefrina dentro dos ventrículos cerebrais ou diretamente dentro do núcleo magnocelular estimula a liberação da AVP por ativação do receptor  $\alpha$ 1-adrenérgico. Entretanto, a norepinefrina também pode inibir a liberação da AVP, assim como da ocitocina, via estimulação de receptores  $\alpha$ 2 ou  $\beta$ -adrenérgicos<sup>46,66</sup>.

Em geral, aumentos transitórios na pressão arterial, expansões de volume, uso de opióides e os peptídeos endógenos ( $\beta$ -endorfinas, encefalina e dinorfina) parecem inibir a secreção da AVP. O peptídeo natriurético atrial, cujas ações periféricas no rim incluem a natriurese, inibe a secreção da AVP. Esta ação pode ser devida ao hormônio circulante ou por ação do peptídeo produzido centralmente. Esse efeito do peptídeo natriurético atrial pode ser importante em condições de sobrecarga de volume, quando altas concentrações do mesmo passam a limitar a retenção de líquidos<sup>6,46</sup>.

A inibição da liberação da AVP é mediada pelo óxido nítrico via guanosina monofosfato cíclico, mecanismo que pode ter um papel importante no desencadeamento da hipotensão em pacientes com sepse grave<sup>6,46,54</sup>.

Uma vez liberada na circulação, AVP é rapidamente metabolizada por vasopressinases no fígado e rim, e tem uma meia-vida curta (cerca de 10-35 minutos). A síntese e liberação da vasopressina são controladas por vários circuitos de retro-alimentação negativa. A liberação de AVP reduz a osmolalidade plasmática, o que reduz a sua síntese. Além disso, a produção do ACTH é estimulada pela interação da AVP com receptores V<sub>3</sub>, resultando em um aumento da concentração de glicocorticóide, que inibe a secreção de mais AVP<sup>47</sup>.

## **2.4. Vasopressina e Procedimentos Anestésico-Cirúrgicos**

### **2.4.1 Anestesia e vasopressina em procedimentos cirúrgicos gerais**

O efeito dos agentes anestésicos na liberação de AVP durante os procedimentos cirúrgicos ainda não é claro. Desde longa data, diversos autores têm relatado que animais de experimentação anestesiados com uma variedade de agentes apresentam uma elevação nos níveis de atividade antidiurética do plasma<sup>18,19,67</sup>. Contudo, esses resultados são difíceis de interpretar, uma vez que a secreção de AVP pode ser secundária a uma queda na pressão arterial que acompanha a administração dos anestésicos<sup>10</sup>, ou a outros fatores ainda não muito bem elucidados<sup>9</sup>.

Num dos primeiros estudos dentro dessa linha, Simpson e Forsling<sup>68</sup>, em 1977, estudaram comparativamente os efeitos da anestesia com halotano e da anestesia com o óxido nítrico (66% em O<sub>2</sub>) no padrão de liberação da AVP durante a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CC-CEC). Foi observado que a indução anestésica, por si só, praticamente não alterou os níveis basais de AVP com qualquer dos agentes. Houve um marcante aumento da AVP durante o procedimento cirúrgico em ambos os grupos. Porém, naqueles pacientes anestesiados com halotano, esse aumento foi significativamente maior.

A grande parte das evidências tem falhado em demonstrar qualquer elevação significativa nos níveis de AVP associada isoladamente ao tipo de anestesia, desde que não ocorram alterações hemodinâmicas significativas concomitantemente. Parece improvável que o uso de anestésicos inalatórios ou altas doses de anestesia com narcóticos seja um estímulo para a liberação de vasopressina. A estimulação cirúrgica, sim, é capaz de aumentar significativamente os níveis de AVP, aparentemente como uma resposta ao estresse traumático, que pode ser atenuada pela intensidade da anestesia ou tipo de agente anestésico empregado<sup>69</sup>.

As técnicas anestésicas atuais para cirurgias de grande porte, como cirurgias cardíacas, têm sido aprimoradas na tentativa de melhorar ou eliminar as respostas ao estresse cirúrgico, tais como as flutuações das catecolaminas plasmáticas, concentrações elevadas de vasopressina plasmática e instabilidades hemodinâmicas<sup>70</sup>.

Vários estudos têm relatado que o fentanil em altas doses pode atenuar a resposta de estresse associada à cirurgia cardíaca<sup>71-74</sup>, e, ao compararem os efeitos da anestesia com halotano e fentanil na função renal e resposta hormonal ao estresse em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (RM) foi demonstrado que doses altas de fentanil podem, além de atenuar significativamente a resposta hormonal, preservar a função renal no peri-operatório.

No sentido de elucidar a controvérsia existente acerca da real influência da anestesia com altas doses de fentanil na estabilidade hemodinâmica peri-operatória em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, e que esta poderia estar associada com as variações nos níveis de AVP durante o procedimento cirúrgico, Crone et al.<sup>75</sup>, estudaram a relação entre o estado hemodinâmico e os níveis de AVP em pacientes que foram anestesiados com fentanil em altas doses comparados com pacientes que receberam morfina, halotano e óxido nitroso. Foi observado que os níveis de AVP aumentaram significativamente em ambos os grupos durante o período de CEC, retornando aos valores basais após a sua

descontinuação, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre eles em nenhum momento. Destaca-se apenas que, apesar da semelhante resposta hormonal ao estresse, a anestesia com fentanil não possibilitou a manutenção da estabilidade hemodinâmica peri-operatória em 8/12 (67%) pacientes incluídos nesse grupo.

Lehtinem et al.<sup>76</sup> estudaram os efeitos do fentanil e halotano na secreção de AVP e cortisol durante laparotomias ginecológicas. Após a indução anestésica, o grupo que recebeu fentanil apresentou aumento significativo nos níveis de AVP plasmática e diminuição nos níveis de cortisol, ao passo que o grupo que recebeu fentanil associado ao halotano manteve níveis diminuídos de cortisol, porém sem alterações na AVP. Durante a cirurgia, os níveis de AVP elevaram-se nos dois grupos. Eles concluíram que pequenas doses de fentanil podem estimular a secreção de AVP durante a anestesia e que esta ação pode ser inibida com a administração de naloxone.

Boulton et al.<sup>70</sup> compararam a hemodinâmica e os níveis plasmáticos de AVP em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca que receberam fentanil ou sufentanil como anestesia, demonstrando que o sufentanil atenuou o aumento da AVP durante a circulação extracorpórea (CEC), porém, após a CEC, os níveis de AVP no grupo de pacientes que recebeu sufentanil foram mais elevados em comparação com os do fentanil. Demonstraram também que a incidência de hipertensão intra-operatória e a necessidade de uso de vasodilatadores (nitroglicerina) foram similares em ambos os grupos, porém mais facilmente tratada no grupo que recebeu sufentanil. Com base nos achados hemodinâmicos e laboratoriais de seu estudo, os autores concluíram que esses agentes não deveriam ser usados isoladamente para a anestesia durante a cirurgia de revascularização miocárdica.

Viinamaki et al.<sup>77</sup>, em 1986, avaliaram os níveis de AVP antes e após a cirurgia cardíaca com CEC em pacientes anestesiados com altas doses de fentanil. Os níveis de AVP aumentaram imediatamente após a esternotomia e continuaram subindo até 5-10 minutos de CEC. No 4º dia pós-operatório (PO), os

níveis de AVP voltaram para os valores basais. Os autores concluíram que o fentanil não suprime a liberação de AVP durante a CEC, ao contrário do observado no peri-peratório de cirurgias gerais de grande porte. A provável causa aventada para explicar tal aumento, especialmente visto logo no início da CEC, seria a queda na pressão arterial sistêmica induzida pela mesma.

Ainda nesse mesmo ano, Hynynen et al.<sup>78</sup>, estudaram o padrão de resposta hormonal do cortisol, da AVP e da imunorreatividade da beta-endorfina em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM) sob anestesia com infusão contínua de fentanil ou de alfentanil. Como resultados, não foram encontradas alterações significativas da AVP durante a anestesia ou cirurgia. No entanto, após a descontinuação da infusão dos opiáceos, um aumento da AVP pôde ser detectado em ambos os grupos, com início mais precoce no grupo alfentanil. Os autores concluíram que tanto o fentanil quanto o alfentanil em infusão contínua, numa relação de dose de 1:13, em pacientes submetidos à RM, suprimem a liberação de AVP. Contudo, durante a recuperação da anestesia, o efeito atenuante do alfentanil parece dispersar-se mais rapidamente que o do fentanil.

Com a finalidade de avaliar a influência do uso de altas doses de morfina nos níveis de AVP e na pressão arterial durante a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CC-CEC), Woods et al.<sup>79</sup>, estudaram 13 pacientes, dividindo-os em dois grupos. No grupo I (n = 7), os pacientes receberam morfina (1,0 ou 2,0 mg/kg) como parte da anestesia e, no grupo II (n = 6), não. Um aumento da AVP plasmática foi observado em ambos os grupos durante a CEC, porém esse aumento foi muito mais expressivo no grupo II. Em ambos os grupos houve uma correlação linear entre o logaritmo natural da AVP plasmática e a porcentagem de queda da PAM, porém com uma curva de menor inclinação no grupo I. Os autores concluíram que, em pacientes submetidos à CC-CEC, o eixo neuroendócrino reflexo de controle da AVP em relação às alterações na PA encontra-se intacto, mas a sensibilidade do reflexo (isto é, o aumento dos níveis de AVP para uma determinada queda na PA) encontra-se reduzida pelo uso de altas doses de morfina.

Adams et al.<sup>80</sup>, em 1990, compararam, simultaneamente, a influência do N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nos parâmetros hemodinâmicos e na resposta ao estresse cirúrgico em 20 pacientes agendados para cirurgia de RM, durante uma neurolepto-anestesia padrão modificada. Antes do início da CEC, o grupo I recebeu N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + O<sub>2</sub> (2:1), enquanto o grupo II recebeu apenas uma mistura de O<sub>2</sub> + ar (FiO<sub>2</sub> = 0,33). Aumentos na adrenalina, noradrenalina, AVP e cortisol foram discretamente menores no grupo I, que, ao mesmo tempo, apresentou também os menores níveis de PA e DC. Esses dados sugerem que a adição de N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ao esquema anestésico descrito diminui a resposta hormonal ao estresse cirúrgico, mas, concomitantemente, leva a uma menor estabilidade hemodinâmica, o que de certa forma, contra-indicaria o seu uso rotineiro.

Kuitunen et al.<sup>81</sup>, em 1993, considerando que o estresse pós-operatório pode afetar o sistema de coagulação através das alterações hormonais, e que a resposta endócrina ao estresse cirúrgico pode ser modulada pelo tipo de anestesia utilizada, estudaram comparativamente os efeitos da anestesia com opióides (fentanil) e da anestesia inalatória (enflurane) no comportamento da liberação hormonal e nos mecanismos hemostáticos em pacientes submetidos à cirurgia de RM. Após a CEC, os níveis de AVP foram significativamente maiores no grupo II (enflurane) comparado ao grupo I (fentanil). Os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina estiveram aumentados igualmente nos dois grupos. Concomitantemente, os níveis do fator de Von Willebrand e do fator VIII também foram maiores no grupo II (enflurane). Esses resultados indicam que há uma relação temporal entre os aumentos da concentração plasmática de AVP e dos fatores de coagulação, mas não se pôde estabelecer claramente uma relação causa-efeito. Contudo, os autores concluíram que o controle de variáveis de estresse pelo tipo de anestesia utilizada pode modificar a hemostasia em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Em 2000, de Lange et al.<sup>82</sup> estudaram a resposta de liberação dos hormônios AVP e GH (hormônio do crescimento) em pacientes submetidos à cirurgia de RM, anestesiados com altas doses de alfentanil ou sufentanil. Curiosamente, esses agentes anestésicos bloquearam o aumento esperado da

AVP e do GH em todos os momentos protocolados para o estudo, inclusive durante a CEC e ao final da cirurgia.

Bozkurt et al.<sup>83</sup>, em 2003, estudaram os efeitos da morfina em infusão contínua intravenosa e por trajeto epidural nos níveis de AVP e outros hormônios de estresse em crianças submetidas a cirurgias geniturinárias e abdominais. Os pesquisadores concluíram que apesar de ambas as terapias proporcionarem analgesia efetiva e terem suprimido a elevação de alguns hormônios de estresse, tais como cortisol e insulina, o aumento na AVP não foi afetado em nenhum dos grupos.

Youssef e Al-Mulhin<sup>84</sup>, em 2007, ao estudarem os efeitos de diferentes técnicas anestésicas e diferentes pressões de insuflação peritoneal na secreção de AVP em pacientes submetidos à colecistectomia por laparoscopia, demonstraram que o uso de anestesia geral associada à anestesia epidural com baixa pressão de insuflação peritoneal (grupo I), anestesia geral com baixa pressão de insuflação peritoneal (grupo II) ou anestesia geral associada à anestesia epidural com alta pressão de insuflação peritoneal (grupo III) foram seguras e efetivas em atenuar a resposta neuro-humoral em relação ao uso isolado da anestesia geral com alta pressão de insuflação peritoneal.

Winterhalter et al.<sup>85</sup>, em 2008, compararam o efeito da infusão contínua de remifentanil com bolo de fentanil na resposta hormonal ao estresse cirúrgico e na ativação inflamatória de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Os pesquisadores demonstraram que apesar dos tempos de CEC e clampeamento aórtico terem sido maiores no grupo fentanil, os aumentos significativos dos níveis de AVP, hormônio adrenocorticotrópico e cortisol encontrados neste grupo sugerem uma maior eficácia do remifentanil em atenuar a resposta ao estresse perioperatório.

*Em suma*, o procedimento anestésico isoladamente não afeta de forma significativa os níveis plasmáticos de AVP em relação ao período basal (pré-operatório). No entanto, embora haja certa discrepância entre alguns estudos, o tipo de anestesia parece influenciar o grau de resposta ao estresse induzido pelos

procedimentos cirúrgicos em geral, e esta resposta parece ser mais atenuada pelas anestésias combinadas (geral IV + bloqueio peridural), seguidas pelas anestésias gerais IV com derivados opiáceos e se mostrando muito mais intensa com o emprego de agentes anestésicos inalatórios.

#### **2.4.2 Anestesia e vasopressina em cirurgias vasculares maiores**

Von Bormann et al.<sup>86</sup>, em 1982, avaliaram a relação do uso de neurolepto-anestesia (NLA) com analgesia epidural opiácea (fentanil) e os níveis de AVP em pacientes submetidos a cirurgias vasculares, abdominais e torácicas eletivas, e os resultados não demonstraram melhora na resposta metabólico-endocrinológica, uma vez que os níveis de AVP subiram significativamente no intra e pós-operatório em todos os pacientes, porém não acompanhada de alterações hemodinâmicas significativas.

No ano seguinte, os mesmos autores<sup>87</sup> voltaram a estudar a influência do uso de fentanil epidural nos níveis de AVP pós-estresse cirúrgico em 107 pacientes submetidos a cirurgias abdominais, incluindo cirurgias vasculares maiores, e cirurgias torácicas. Dessa vez, eles compararam um grupo de pacientes que receberam NLA no intra-operatório e controle da dor no pós-operatório com piritramide (narcótico sintético de longa duração) com outro grupo que também recebeu NLA, porém associada com bupivacaína no intra-operatório, e fentanil epidural no pós-operatório. Os níveis de AVP, bem como a osmolalidade sérica, eletrólitos e gasometria arterial foram acompanhadas por cinco dias de PO. Os dados laboratoriais não mostraram alterações significativas, com exceção da AVP que aumentou em todos os pacientes, especialmente naqueles do grupo do narcótico, com aumento duas vezes maior nos níveis de AVP.

Kataja et al.<sup>23</sup>, em 1991, avaliaram as respostas hormonais e cardiovasculares em 20 pacientes submetidos à reconstrução de aorta abdominal. A indução anestésica seguiu um mesmo padrão nos dois grupos e utilizou fentanil, diazepam e tiopental. Eles então compararam a anestesia mantida com fentanil em

baixas doses (via endovenosa) com o uso de bupivacaína por acesso epidural toracolombar, tendo sido associado em ambos os grupos o uso de isoflurano e óxido nítrico. Logo após o clampeamento aórtico, houve aumento da PA e da resistência vascular sistêmica calculada, com redução do índice cardíaco. Porém, um aumento significativo dos níveis de AVP só foi evidenciado no grupo fentanil, e os níveis de catecolaminas permaneceram baixos em ambos os grupos. Após o desclampeamento aórtico houve melhora do índice cardíaco em ambos os grupos. No pós-operatório, oito pacientes apresentaram hipertensão no grupo fentanil e nenhum no grupo epidural. Ao mesmo tempo, a AVP plasmática e a adrenalina aumentaram significativamente em ambos os grupos, ao passo que a noradrenalina aumentou apenas no grupo fentanil. Seus resultados sugerem que a anestesia epidural com bupivacaína previne a hipertensão e taquicardia intra-operatória, mas pode causar hipotensão. Hipertensão e taquicardia pós-operatória, assim como o aumento plasmático da noradrenalina, são prevenidas pela administração de fentanil-bupivacaína epidural comparado com a analgesia venosa exclusiva com opióide.

*Em suma*, os estudos disponíveis na literatura sobre o efeito do tipo de anestesia na resposta ao estresse cirúrgico em cirurgias convencionais de correção de AAA são poucos, e em geral incluindo um pequeno número de pacientes ou casuísticas mistas de procedimentos cirúrgicos, mas parecem indicar que o comportamento seja bastante semelhante àquele observado em cirurgias gerais e cardíacas.

### **2.4.3 Comportamento temporal da vasopressina em procedimentos cirúrgicos gerais**

Níveis elevados de AVP plasmática durante e logo após procedimentos cirúrgicos, particularmente os abdominais, têm sido demonstrados em vários estudos<sup>14</sup>. No entanto, os mecanismos subjacentes responsáveis por esta resposta ainda não se encontram adequadamente esclarecidos<sup>9</sup>. Aparentemente, a liberação de AVP depende da natureza da cirurgia, e os níveis

plasmáticos mais altos têm sido relatados em cirurgias cardiovasculares<sup>9,13</sup>, seguido por cirurgias abdominais<sup>14</sup> e, com menores alterações, em cirurgias menos invasivas ou mais superficiais<sup>88, 89</sup>.

Miltenberger e Moran<sup>2</sup> e Moran et al.<sup>3</sup>, na primeira metade da década de 1960, foram os autores pioneiros nessa linha de pesquisa, e, ao estudarem o efeito do estresse cirúrgico sobre a liberação de AVP, observaram que a manipulação de vísceras abdominais altas foi o mais potente estímulo para a secreção de AVP, e que estes níveis elevaram-se significativamente no intra-operatório e gradualmente retornaram ao normal no primeiro e segundo dias do pós-operatório.

Em 1964, Moran et al.<sup>3</sup> sugeriram que impulsos dolorosos do sítio cirúrgico são o maior estímulo para a liberação de AVP, baseados na observação de que em cirurgias abdominais em animais submetidos à interrupção das conexões nervosas entre a cavidade abdominal e o cérebro não foi acompanhada de elevação dos níveis de AVP.

Entretanto, sabe-se que a queda na pressão arterial sistêmica em humanos, tanto quanto em animais, pode estimular o aumento na secreção de AVP. Assim, Cochrane et al.<sup>10</sup> avaliaram a secreção de AVP em pacientes submetidos à colecistectomia eletiva sob anestesia geral (grupo controle; n = 8) e anestesia geral + peridural (grupo estudo; n = 8), observando um aumento similar na AVP plasmática nos dois grupos, concluindo que este aumento deveu-se mais à queda na PA, que ocorreu em ambos os grupos, do que à estimulação direta das estruturas abdominais ou dor.

Melville et al.<sup>14</sup> estudaram a liberação de AVP em pacientes submetidos a cirurgias abdominais no período intra-operatório e demonstraram um aumento significativo nos níveis deste hormônio, porém apenas durante as manipulações intraperitoneais, e sem correlações com mudanças nos valores de pressão arterial. Estes achados sugeriram que em pacientes sem alterações hemodinâmicas ou de osmolalidade plasmática, os estímulos nociceptivos

mediados pelo SNA seriam os principais responsáveis pelo aumento na secreção de AVP.

Knight et al.<sup>90</sup> compararam a concentração plasmática de AVP em 14 pacientes submetidos à cirurgia de artéria coronária com oito pacientes submetidos à timectomia, e demonstraram concentrações similarmente aumentadas de AVP em ambos os grupos logo após a esternotomia, porém o aumento foi mais marcante nos pacientes que utilizaram CEC. Tais achados sugeriram que os estímulos hemodinâmicos também podem ser os responsáveis pela alteração nos níveis de AVP.

Stewart et al.<sup>88</sup> demonstraram que a hipertensão pré e pós-operatória sustentada em pacientes com coarctação de aorta podem, em parte, resultar dos efeitos pressóricos da AVP. Não foram encontradas correlações entre os valores da osmolaridade calculada com os níveis plasmáticos de AVP. O uso de nitroprussiato ou morfina também não demonstrou relação com os níveis de AVP em pacientes submetidos à correção de coarctação de aorta.

Koivusalo et al.<sup>91</sup>, num ensaio randomizado, avaliaram comparativamente o método convencional de insuflação de gás carbônico com o do levantamento da parede abdominal e insuflação mínima de CO<sub>2</sub> (método de Hoffman) na colecistectomia laparoscópica, com especial referência para a resposta neuroendócrina e função renal. Muito embora a resposta neuroendócrina avaliada pelos níveis de atividade de renina plasmática e níveis plasmáticos de noradrenalina tenha sido menor no método de Hoffman, os níveis de AVP aumentaram significativamente 15, 35 e 55 minutos após o início do procedimento em ambos os grupos, comparados aos níveis basais (pré-operatórios), sem diferenças entre eles em nenhum momento.

Cregg et al.<sup>92</sup> mensuraram os níveis séricos de AVP no intra e pós-operatório de 30 pacientes submetidos à cirurgia de correção de escoliose idiopática, com a finalidade de determinar a incidência e a etiologia da oligúria durante o período perioperatório e avaliar a eficácia de baixas doses de dopamina na prevenção desta ocorrência. Os autores observaram aumentos similares da

AVP em ambos os grupos no intra e pós-operatório, retornando aos valores basais cerca de 18 horas após a cirurgia, concluindo que a oligúria durante o procedimento cirúrgico corretivo de deformidade da coluna vertebral esteve associada com uma secreção excessiva de AVP e que a dopamina aumenta o fluxo urinário pós-operatório, mas não previne o aumento de liberação de AVP e seus efeitos subseqüentes.

Jensen e Block<sup>93</sup>, ao estudarem as condições de volume intravascular peri-operatório em pacientes de grandes cirurgias de cabeça e pescoço, avaliaram os níveis de AVP e osmolalidade plasmática, relatando níveis de AVP diminuídos após a indução anestésica e até 5h após o início do procedimento, momento em que os níveis voltaram a subir e superaram os valores basais. Não foram encontradas alterações na osmolalidade plasmática.

Brinkmann et al.<sup>94</sup> demonstraram uma liberação imediata de tomboxane-B<sub>2</sub>, adrenalina e AVP, assim como uma ativação retardada do SRAA após a hipotensão devida à tração mesentérica em cirurgias abdominais de grande porte, presumivelmente contribuindo para a tentativa de estabilização hemodinâmica dentro de 30 minutos após a tração mesentérica.

Le Blanc-Louvry et al.<sup>17</sup> compararam os níveis de estresse neuro-hormonal gerados pelos procedimentos de colecistectomia aberta com aqueles realizados por laparoscopia, e seus achados confirmaram a elevação nos níveis de AVP nos dois tipos de cirurgias, sem diferenças significativas entre elas. Os autores sugerem que a manipulação intra-abdominal provoca tanto estresse quanto a estimulação da atividade de renina pela compressão venosa resultante do pneumoperitônio artificialmente induzido pela técnica laparoscópica.

Ozawa et al.<sup>95</sup> avaliaram a resposta neuro-humoral e inflamatória em pacientes submetidos à colectomia laparoscópica ou convencional (aberta) documentando um aumento significativo da AVP e outros hormônios de estresse no pós-operatório imediato em ambos os grupos, sem diferenças entre eles.

Pederiva et al.<sup>96</sup> avaliaram 39 pacientes submetidas à histerectomia eletiva (20 por laparoscopia e 19 pelo método convencional) e encontraram níveis

aumentados de AVP no pós-operatório imediato em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles. Os autores observaram também uma reatividade plaquetária aumentada no grupo submetido à laparoscopia, porém sem relação com os níveis de AVP.

*Em resumo*, o aumento da AVP plasmática em relação aos níveis basais (pré-operatórios) é um achado consistente em procedimentos cirúrgicos gerais eletivos, e parece estar mais intimamente relacionado a estímulos nociceptivos profundos (mediados pelo SNA) do que propriamente a alterações hemodinâmicas ou da osmolalidade plasmática, seja durante ou após o ato operatório. Esta resposta parece ser tão mais intensa quanto maior o porte do procedimento cirúrgico, e pode ser parcialmente modulada, mas não abolida, pelo tipo técnica cirúrgica ou padrão de anestesia empregado.

#### **2.4.4 Comportamento temporal da vasopressina plasmática em cirurgias cardíacas**

Dentre os procedimentos cirúrgicos, a cirurgia cardíaca é uma das que mais ativa a liberação de hormônios de estresse, e encontra-se bem documentada a grande elevação dos níveis plasmáticos de AVP que ocorrem no intra-operatório, especialmente durante o período de CEC<sup>8,77,79,97-102</sup>.

Esta elevação da concentração de AVP tem sido relatada como sendo relativamente pequena após a incisão da pele, mas tornando-se extremamente importante após o início do procedimento cirúrgico em si, especialmente durante a CEC e nas primeiras horas de PO<sup>68,90</sup>.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento da concentração plasmática de AVP durante a CC-CEC ainda não são plenamente conhecidos<sup>9,102</sup>. Acredita-se que além dos estímulos já sabidamente conhecidos em procedimentos cirúrgicos gerais, como hipotensão, desidratação, perda sangüínea, dor, ansiedade, uso de morfina, o tipo de anestesia, tração visceral etc<sup>2,3</sup>, a perda do fluxo sangüíneo pulsátil durante a CC-CEC<sup>97,99,103-105</sup>, a rápida diminuição da pressão atrial

esquerda<sup>8</sup>, a hemodiluição<sup>106</sup>, a hipotermia<sup>107</sup>, e o tipo de agente anestésico utilizado<sup>68,70,74,75,77-82</sup> possam ser fatores adicionais de ativação do sistema barorreflexo, levando aos grandes aumentos dos níveis plasmáticos de AVP documentados nessa condição<sup>8</sup>. Dentre esses possíveis mecanismos, a hemodiluição<sup>106</sup> e a hipotermia<sup>107</sup> não parecem revestir-se de importância, mas merecem destaque a utilização ou não de fluxo sanguíneo pulsátil durante a CEC<sup>97,99,103-105</sup> e o tipo de padrão anestésico utilizado<sup>68,70,74,75,77-82</sup>.

Mais recentemente, Velissaris et al.<sup>9</sup> comparam o estresse hormonal de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com e sem CEC, e, curiosamente, em ambos os tipos de cirurgias, encontraram um significativo, porém similar aumento nos níveis de cortisol e AVP no pós-operatório imediato, com recuperação parcial para os valores basais nas 24 horas do pós-operatório. Os autores concluíram que a cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC desencadeia uma resposta hormonal sistêmica de estresse semelhante à cirurgia convencional (com CEC), e que novos estudos são necessários para explorar mais adequadamente este fato.

Em nosso meio, Martins et al.<sup>13</sup> avaliaram os níveis de AVP em 51 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva com CEC nos seguintes tempos: pré-operatório (início da noite que antecedeu a cirurgia) (T-12); pós-indução anestésica (15 a 30 minutos após a indução anestésica, logo antes da incisão de pele) (T0); pós-CEC (5 minutos após a saída da CEC) (T1); duas horas após o término da cirurgia (T2); seis horas após o término da cirurgia (T6); manhã do 1º dia de pós-operatório (T24); manhã do 2º dia de pós-operatório (T48); e manhã do 3º dia de pós-operatório (T72). Os autores observaram um aumento significativo dos níveis plasmáticos de AVP (em média, cerca de 60 vezes acima dos valores basais), com pico no T1 (5min após a saída de CEC), seguido de queda exponencial desses valores dentro das primeiras 24h de pós-operatório (T24), porém ainda mantendo-se ligeiramente acima dos valores basais até o 3º dia PO (T72), sugerindo que este hormônio tenha um importante papel na manutenção estabilidade hemodinâmica e/ou homeostática nesta condição clínica.

*Em resumo*, é nos casos de cirurgias cardíacas que encontramos o maior número de estudos na literatura sobre o comportamento da AVP plasmática durante e após o procedimento cirúrgico. Estes achados sugerem fortemente que a AVP tem um importante papel na manutenção da estabilidade hemodinâmica e/ou homeostática no pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC<sup>13</sup>, porém os exatos mecanismos responsáveis por sua intensa liberação neste tipo de cirurgia, assim como nos procedimentos cirúrgicos gerais, ainda não se encontra bem estabelecido, merecendo estudos mais aprofundados quanto às suas implicações fisiopatológicas, ou mesmo terapêuticas, nesta condição clínica<sup>9</sup>.

#### **2.4.5 Comportamento temporal da vasopressina em cirurgias vasculares maiores e correção de aneurisma de aorta abdominal**

A literatura é relativamente escassa quanto à avaliação do comportamento da AVP na reação de estresse operatória em casos de correção eletiva (ou mesmo de emergência) de aneurisma de aorta abdominal. Dos poucos estudos existentes na literatura, em alguns deles a casuística foi mista, ou seja, composta por pacientes submetidos a diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos, incluindo correção de AAA<sup>86,87</sup>, ou no estudo da resposta de estresse não incluíram a dosagem seriada de AVP<sup>108</sup>.

Nesta linha, Kataja et al.<sup>22</sup>, em 1989, estudaram a resposta cardiovascular e hormonal ao clampeamento e desclampeamento aórtico em 20 pacientes submetidos à cirurgia de reconstrução de AAA anestesiados com fentanil e droperidol. Destes, 10 pacientes foram tratados com captopril VO (25 mg no dia da cirurgia e 25 mg uma hora antes da anestesia) para prevenir hipertensão intra- e pós-operatória. Após a indução da anestesia, no grupo tratado com captopril, hipotensão foi observada em quatro pacientes e bradicardia em três. No pós-operatório, os pacientes de ambos os grupos mostraram-se hipertensos e taquicárdicos. No grupo controle, a atividade da renina plasmática aumentou significativamente após o clampeamento aórtico, indicando uma ativação do SRAA. Em ambos os grupos, aumentos significativos da AVP plasmática,

epinefrina e norepinefrina foram também observados antes do clampeamento da aorta e durante o período pós-operatório. Os autores concluíram que o captopril VO aumenta o risco de hipotensão e bradicardia após a indução da anestesia e não previne a hipertensão no pós-operatório<sup>22</sup>.

Lasson et al.<sup>109</sup>, em 1995, investigaram a secreção de AVP em pacientes submetidos à cirurgia de correção de AAA infra-renal e que receberam ou não baixas doses de dopamina intra-operatoriamente e durante as primeiras 24h de pós-operatório, documentando uma elevação da AVP plasmática no grupo que recebeu dopamina. Devido a este achado inesperado, os autores sugerem que a maior presença de náuseas no pós-operatório nos pacientes que receberam dopamina talvez possa ter sido causa dessa maior elevação.

Kruimel et al.<sup>110</sup>, em 1999, estudaram a relação entre as respostas imune e neuro-endócrina durante cirurgias eletivas de aorta abdominal (correção de aneurisma ou de obstrução aterosclerótica) nos períodos pré-, intra- e pós-operatório. Níveis plasmáticos de citocinas, AVP, ACTH e cortisol foram mensurados seriadamente. Os níveis de AVP e ACTH aumentaram significativamente durante o intra-operatório, mas os níveis de cortisol não se modificaram. Os autores demonstraram também uma depressão dos níveis circulantes de IL-1 $\beta$  (pró-inflamatório) e um aumento na IL-1ra (antiinflamatório) durante o estresse cirúrgico. A produção *ex-vivo* de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  foi suprimida, indicando uma depressão na produção dessas citocinas. Esses achados seguiram paralelos à reação hormonal de estresse expressa pelos níveis elevados de AVP e ACTH, mas não do cortisol, sugerindo que os glicocorticóides não são um fator-chave na depressão da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Para diminuir a resposta ao estresse cirúrgico, diferentes técnicas menos invasivas têm sido desenvolvidas. As cirurgias minimamente invasivas proporcionam incisões menores e menos manipulação na dissecação dos tecidos, levando a uma diminuição da perturbação fisiológica operatória<sup>108</sup>.

A correção de aneurisma de aorta abdominal por técnica endovascular tem sido defendida como uma alternativa minimamente invasiva para a cirurgia aberta convencional<sup>24</sup>.

Em 2000, Salartash et al.<sup>108</sup> avaliaram a resposta hipermetabólica pós-operatória na correção convencional de aneurisma de aorta abdominal em comparação com a abordagem endovascular e demonstraram que os níveis de adrenalina, cortisol e insulina foram significativamente maiores na cirurgia aberta, ao passo que os níveis de norepinefrina, hormônio de crescimento e glucagon foram semelhantes. Porém, os níveis de AVP não foram mensurados nesse estudo.

Finalmente, num dos últimos estudos sobre o tema, Kataja et al.<sup>24</sup>, em 2007, investigaram a resposta metabólica pós-operatória comparando as técnicas convencional e endovascular na correção de aneurisma de aorta abdominal sob diferentes padrões de anestesia, e concluíram que a abordagem endovascular sob anestesia raquidiana causou menos perturbações fisiológicas que a cirurgia aberta sob anestesia geral com bloqueio peridural. Os níveis de AVP foram significativamente mais altos na abordagem cirúrgica convencional depois do desclampamento aórtico e no pós-operatório imediato, comparado com o grupo endovascular. Porém, em ambas a técnicas houve aumento nos níveis de AVP no intra-operatório e pós-operatório imediato em comparação com os valores pré-anestésicos.

*Em suma*, em diversos procedimentos cirúrgicos eletivos, especialmente em cirurgia cardíaca com CEC e cirurgias abdominais em geral, encontra-se bem documentada as alterações dos níveis séricos de AVP que ocorrem no intra- e pós-operatório imediato. No entanto, a literatura é escassa no que se refere ao comportamento temporal dos níveis séricos de AVP no pós-operatório de cirurgia de aneurisma de aorta abdominal, supondo-se que nos casos não complicados a evolução desses níveis deva ser semelhante ao que ocorre em outros tipos de procedimentos cirúrgicos.

### **3. Justificativa**



A reação de estresse ao trauma e procedimentos cirúrgicos eletivos têm sido descritos desde a década de 1930. Embora pareça que a resposta ao estresse tenha sido evolutivamente desenvolvida para permitir que animais lesados sobrevivessem do catabolismo das próprias reservas estocadas pelo organismo, têm-se argumentado que esta resposta é desnecessária na prática cirúrgica atual.

Com o avanço e sofisticação de técnicas laboratoriais a partir da década de 1960, diversos marcadores, especialmente hormonais, dentre os quais se destaca a arginina-vasopressina, têm sido utilizados para estimar o grau dessa resposta adaptativa do organismo. Isto levou e tem levado a investigações clínicas para avaliar a influência de diferentes agentes anestésicos, do uso de bloqueios neurais, de diferentes técnicas cirúrgicas, de intervenções farmacológicas etc, no sentido de modificar e/ou modular as respostas metabólicas e endócrinas ao trauma.

Em diversos procedimentos cirúrgicos eletivos, especialmente em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea, encontra-se bem documentada as alterações dos níveis plasmáticos de AVP que ocorrem no intra- e pós-operatório imediato.

Embora a cirurgia convencional para correção de aneurisma de aorta abdominal seja um dos procedimentos com as mais altas taxas de morbimortalidade dentre as operações eletivas, a literatura é ainda relativamente escassa no que se refere ao comportamento temporal dos níveis séricos de AVP no pós-operatório desta grave patologia, supondo-se que nos casos não complicados a evolução desses níveis deva ser semelhante ao que ocorre em outros tipos de procedimentos cirúrgicos. Esta foi a principal justificativa para a realização do presente estudo.

## 4. Objetivos



#### **4.1 Primário**

- Avaliar prospectiva e seriadamente o comportamento dos níveis plasmáticos de arginina-vasopressina (AVP) em pacientes submetidos à cirurgia convencional de correção de aneurisma de aorta abdominal (AAA) infra-renal, nas primeiras 72 horas de evolução.

#### **4.2 Secundários**

- Avaliar prospectiva e seriadamente o comportamento de algumas variáveis clínicas e laboratoriais de interesse registradas nestes pacientes, nas primeiras 72 horas de evolução.
- Correlacionar os níveis plasmáticos de AVP com algumas variáveis clínicas e laboratoriais de interesse registradas concomitantemente nestes pacientes, nas primeiras 72 horas de evolução.

## **5. Sujeitos e Método**

---



## **5.1 Aspectos éticos da pesquisa**

O projeto de investigação clínica foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas sob parecer de número 383/2004 (Anexo I). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), por escrito, foi obtido dos pacientes ou de seus familiares diretos no período pré-operatório, após entrevista e esclarecimentos a respeito dos procedimentos aos quais os pacientes seriam submetidos durante a realização da pesquisa (Apêndice I).

## **5.2 Desenho e local do estudo**

Tratou-se de estudo descritivo, observacional, prospectivo, com amostra de conveniência, conduzido na Enfermaria de Cirurgia Vascular e na Unidade de Terapia Intensiva Adulto (UTI-A) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp), com a coleta de dados realizada no período de outubro de 2004 a março de 2006.

## **5.3 População**

Vinte e cinco pacientes adultos, não-consecutivos, de ambos os sexos, submetidos à cirurgia vascular eletiva para correção de aneurisma de aorta abdominal (AAA) infra-renal, foram inicialmente selecionados para participação neste estudo, uma vez que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o período pré-operatório. Destes, 22 pacientes completaram integralmente o protocolo, preenchendo também os critérios de inclusão e exclusão intra e pós-operatórios, compondo a população final analisada. Três pacientes foram excluídos devido ao cancelamento da cirurgia por complicações clínicas pré-operatórias.

### 5.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados critérios de inclusão no estudo pacientes com idade  $\geq 18$  anos; de ambos os sexos; com indicação eletiva de cirurgia vascular para correção de AAA infra-renal; e concordância em participar do estudo com assinatura do TCLE.

### 5.3.2 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão:

*a) período pré-operatório:* pacientes com idade  $< 18$  anos; sinais e sintomas clínicos de gravidez e/ou lactação; pacientes com sinais ou sintomas clínicos sugestivos de infecção pré-operatória; insuficiência cardíaca NYHA classe III ou IV no pré-operatório ou recusa em assinar o TCLE.

*b) período intra-operatório:* choque hemorrágico e/ou necessidade de transfusão de concentrados de hemácias  $> 5$  unidades.

*b) período pós-operatório:* necessidade de reintervenção cirúrgica por qualquer causa dentro do período de observação; impossibilidade de coleta de todas as amostras sanguíneas para exames laboratoriais nos tempos protocolados, por dificuldades técnicas ou por recusa do paciente; óbito por qualquer causa num tempo  $\leq 72$ h de pós-operatório ou recusa do paciente em continuar no estudo a qualquer tempo.

## 5.4 Método

### 5.4.1 Cuidados e procedimentos para a coleta de sangue nos pacientes:

As amostras sanguíneas do período controle (pré-operatório) foram colhidas através de punção de uma veia periférica com dispositivo intravenoso, sendo observado um período de 30 minutos de repouso no leito após a punção

venosa e, em seguida, foram realizadas as coletas de sangue venoso em amostras de 12 mL de sangue para as dosagens de vasopressina (AVP) e 3 mL para análise gasométrica completa imediatamente após a coleta (Analisador de Gases e Eletrólitos Sangüíneos – Modelo ABL 835 – *Radiometer – Copenhagen – Denmark*).

Amostras de sangue venoso para exames hematológicos e bioquímicos pré-operatórios foram colhidas de acordo com a rotina protocolar da equipe de cirurgia vascular, e, desde que realizados num tempo  $\leq 48$  horas antes do ato cirúrgico, foram utilizados para análise das características basais dos pacientes incluídos neste estudo. Quando os exames de rotina pré-operatórios haviam sido realizados há mais de 48 horas, novas amostras de sangue venoso para análise hematológica e bioquímica foram colhidas no dia antecedente à cirurgia (T0), juntamente com as amostras de sangue para dosagem de AVP e realização de gasometria venosa.

No período pós-operatório, as amostras de sangue arterial ou venoso central para dosagem de AVP e análise gasométrica foram colhidas preferencialmente por meio de cateteres intravasculares centrais ou periféricos já previamente posicionados, com a finalidade de evitar desconforto para o paciente.

Amostras sangüíneas venosas centrais ou periféricas foram colhidas para avaliação hematológica e bioquímica de acordo com a rotina protocolar de cuidados pós-operatórios na UTI a partir de T1.

#### **5.4.2 Tempos protocolados para as coletas de sangue para a dosagem de AVP**

Os tempos protocolados para as coletas de amostras sangüíneas para dosagem de AVP respeitaram o seguinte esquema:

- a) 12 horas antes da cirurgia (basal pré-OP= T0);
- b) duas horas após o término da cirurgia (2h-PO = T1);

- c) seis horas após o término da cirurgia (6h-PO = T2);
- d) 1° dia PO (24h-PO = T3);
- e) 2° dia PO (48h-PO = T4);
- f) 3° dia PO (72h-PO = T5).

### **5.4.3 Coleta e armazenamento das amostras sangüíneas para as dosagens de AVP**

As amostras sangüíneas para as dosagens de AVP foram colhidas nos tempos supracitados por meio de um de cateter venoso previamente posicionado. Com uma seringa de 20 mL heparinizada [1 mL de heparina foi diluído em 4mL de soro fisiológico, retirando-se 0,1 mL desta solução para a coleta da vasopressina (~125 UI de heparina)], foram aspirados 12 mL de sangue pelo cateter. Após a coleta, este material foi transferido para um tubo de polipropileno, cônico, graduado, tipo CORNING<sup>®</sup>, e colocado em caixa de isopor com gelo à temperatura aproximada de 4°C. A amostra de sangue foi centrifugada sob refrigeração a 4°C e 2.500 RPM por 5min, pipetado e colocado em dois tubos de polipropileno de 12 x 100 mm (amostra em duplicata) contendo 1 mL cada, devidamente identificados e armazenados a -20°C, por até 24 horas. A seguir, as amostras foram removidas e armazenadas em *freezer* apropriado, à temperatura de -80°C, até a dosagem da AVP.

A dosagem do hormônio foi realizada através da técnica de radioimunoensaio, após extração prévia do plasma com acetona e éter de petróleo, no Laboratório de Fisiologia Endócrina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). O transporte das amostras para este laboratório foi feito com a utilização de gelo seco (temperatura aproximada de -78°C), em recipiente térmico e adequadamente vedado, para que não houvesse descongelamento e deterioração das mesmas.

## 5.5 Procedimentos anestésicos e cirúrgicos

### 5.5.1 Anestesia

Todos os pacientes foram anestesiados pela mesma equipe médica no período de inclusão no estudo. Os tipos de anestésias empregados foram geral IV e inalatória, com ou sem analgesia peridural. Nos pacientes em que foi possível a punção do espaço peridural, a mesma se deu com infusão em bolo ou contínua de bupivacaína 0,25%. Os pacientes foram então pré-medicados com 1/3 (um terço) da dose calculada de midazolam (dose de 0,08 a 0,1 mg/kg de peso). Antes da indução anestésica, obteve-se um acesso venoso central por punção percutânea da veia jugular interna, introduzindo-se um cateter duplo-lumen (Arrow, 7F), pela técnica de Seldinger. Uma linha arterial foi obtida para monitorização contínua da pressão arterial (PA) sistêmica através de punção percutânea de artéria radial, conforme a avaliação e critérios técnicos do anestesista e/ou cirurgião responsável. A indução anestésica foi realizada com opióide sufentanil (1 a 2 µg/kg de peso) ou alfentanil (30 a 50 µg/kg de peso), seguido de um hipnótico como midazolam (0,05 a 0,2 mg/kg de peso), etomidato (0,3 mg/kg de peso) ou propofol (1,0 a 2,5 mg/kg de peso), e, para a curarização, foi utilizado vecurônio (0,1 a 0,2 mg/kg de peso), rocurônio (0,6 a 1 mg/kg de peso) ou pancurônio (0,08 a 0,1 mg/kg de peso). Após, realizou-se a intubação orotraqueal e a sondagem vesical de demora. No vaporizador do equipamento de ventilação usou-se o isoflurano (0,5% a 1%) misturado ao oxigênio (O<sub>2</sub>) e ar comprimido.

Durante a cirurgia foi utilizado o seguinte equipamento para a monitorização cardiorrespiratória: monitor multiparamétrico (modelo DX 2010 – Dixtal – Brasil)

O aparelho de anestesia utilizado na cirurgia foi o modelo CONQUEST 2002 (HB Hospitalar – Brasil), cuja mistura gasosa (O<sub>2</sub> em N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e o volume foram guiados pela análise freqüente dos gases sangüíneos (Analisador de Gases e Eletrólitos Sangüíneos – Modelo ABL 835 – Radiometer – Copenhagen – Denmark).

Durante o clampeamento da aorta administrou-se nitroprussiato de sódio para os pacientes em que se evidenciou hipertensão por provável aumento da pós-carga. Após o desclampeamento da aorta, soluções cristalóides para a adequação da volemia, bem como dopamina ou noradrenalina, foram utilizadas, a critério das equipes anestésica e cirúrgica, para manter uma pressão arterial média entre 80 e 100 mmHg.

### **5.5.2 Cirurgia**

Com o paciente em plano anestésico adequado e em posição supina na mesa cirúrgica, o acesso à aorta foi obtido através de incisão mediana xifo-púbica interessando pele e subcutâneo. Após abertura da cavidade abdominal e peritônio anterior, esta foi inspecionada para se avaliar a presença de doenças concomitantes e afastamento das alças intestinais e estruturas da cavidade. Em seguida, foi realizada abertura do peritônio posterior e dissecação da aorta, no colo do aneurisma e na região distal desta ou dos vasos ilíacos conforme a extensão do aneurisma, se este comprometia apenas a aorta ou até artérias ilíacas. A incisão longitudinal do peritônio foi feita à esquerda da base do mesentério e prolongada superiormente ao redor da margem esquerda do duodeno distal até a borda inferior do pâncreas e inferiormente por sobre as artérias ilíacas. Cuidados foram tomados para a identificação e proteção dos ureteres, que cruzam anteriormente as artérias ilíacas. Foi realizada dissecação cuidadosa dos ramos viscerais no caso destes estarem adjacentes ao aneurisma. Após, o intestino delgado foi isolado e eviscerado pelo lado direito do abdome, sendo protegido por saco de plástico estéril.

Após essas manobras, foi realizada a dissecação da parede da aorta para, após, proceder à colocação de clampe. Antes do clampeamento, os pulsos da artéria mesentérica superior e inferior e renais foram palpados para avaliar a presença de frêmitos e identificar a pulsação. Caso a artéria mesentérica inferior não estivesse ocluída, esta foi clampeada.

Em seguida, selecionou-se uma prótese sintética pré-coagulada de tamanho compatível com a aorta e procedeu-se à heparinização sistêmica do paciente, colocação de clampes vasculares na região proximal da aorta e distal, ou na aorta e nas artérias ilíacas direita e esquerda. Realizou-se a abertura longitudinal do aneurisma com a extremidade superior terminando em T, com retirada dos trombos murais e resíduos ateromatosos, e, no caso de sangramento pelas artérias lombares, foi realizada a sutura destas em seu orifício de origem com fio de polipropileno 3-0 com ligadura em 8. Realizou-se a sutura da prótese iniciando-se pela região posterior com fio 3-0 em sutura contínua. Após completar a sutura de todo o perímetro da aorta, a prótese foi clampeada e o clampê da aorta liberado com a finalidade de testar possíveis pontos de sangramento na linha de sutura. A anastomose distal foi feita na aorta ou ilíacas, conforme o comprometimento dos vasos. Antes de completar a sutura, foi verificado se as artérias distais apresentavam refluxo de sangue e, em caso positivo, significando que as artérias estavam pérvias, completou-se a anastomose. O fluxo da artéria de um membro foi liberado e, após, realizou-se a anastomose em outro membro. Após o restabelecimento do fluxo nos membros, foi avaliada a perfusão do colon pelo fluxo e pulso na artéria mesentérica inferior e nas arcadas mesentéricas. Caso este não estivesse com boa perfusão, foi realizada a implantação da artéria no enxerto. Finalmente, foi reavaliada a presença de sangramento e, em caso negativo, a carapaça do aneurisma foi fechada ao redor do enxerto. Após isto, o peritônio posterior e todos os demais planos foram subseqüentemente fechados, incluindo pele, e realização de um curativo simples.

## **5.6 Procedimentos realizados no período pós-operatório**

Após o término da cirurgia, os pacientes foram imediatamente encaminhados para a UTI. Os cuidados pós-operatórios estiveram sob a responsabilidade da equipe multidisciplinar da unidade, sendo conduzidos de acordo com o protocolo padronizado para esses casos, não havendo qualquer interferência dos pesquisadores sobre as condutas clínicas.

### 5.6.1 Variáveis hemodinâmicas, clínicas e laboratoriais registradas no pós-operatório

As seguintes variáveis hemodinâmicas, clínicas e laboratoriais foram registradas nos tempos protocolados para a coleta da AVP, numa ficha especialmente elaborada para este fim:

- Pressão arterial (PA) sistêmica (sistólica, média e diastólica)
- Pressão venosa central (PVC)
- Frequência cardíaca
- Frequência respiratória
- Temperatura axilar (Tax)
- Saturação periférica de O<sub>2</sub> (oximetria de pulso)
- Uso de fármacos vasoativos
- Uso de analgésicos e sedativos
- Uso de hemoderivados
- Débito urinário e balanço hídrico
- Variáveis hematológicas: hemoglobina, hematócrito, leucograma e plaquetas
- Variáveis bioquímicas sangüíneas: AVP, lactato, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, osmolaridade sérica calculada, sódio (Na<sup>+</sup>), potássio (K<sup>+</sup>), glicose, uréia e creatinina sérica.

## **5.7 Metodologia para determinação da vasopressina plasmática**

### **5.7.1 Extração**

As alíquotas de plasma foram descongeladas no mesmo dia da extração, conforme a técnica padronizada pelo Laboratório de Fisiologia Endócrina da FMRP-USP<sup>111</sup>. Após centrifugação a 1310xG (2500 rpm) por 5 minutos, a 4°C, 1 mL de plasma foi colocado em tubo contendo 2 mL de acetona gelada, sendo que o mesmo era agitado por 20 segundos e centrifugado a 4°C, a 1310xG (2500 rpm), por 30 minutos. O sobrenadante era então transferido para um tubo contendo 3,7 mL de éter de petróleo gelado, o qual era agitado e posteriormente centrifugado a 4°C, a 1310xG (2500 rpm), por 20 minutos. O precipitado (fase da acetona) era congelado em nitrogênio líquido e o sobrenadante (fase etérea) desprezado. A fase congelada contendo a vasopressina era então liofilizada e ensaiada no mesmo dia.

A eficiência de extração média do método foi de 83%, variando de 50 a 99%.

### **5.7.2 Extração de acetona-éter de petróleo**

O plasma foi centrifugado em um tubo (12 x 75 mm) de polipropileno contendo 2 mL de acetona gelada. Um mililitro deste plasma foi novamente centrifugado e agitado em aparelho Vortex<sup>®</sup> por 20 segundos, e, em seguida, foi centrifugado novamente a 2500 rpm, a 4°C, durante 30 minutos. O sobrenadante foi decantado em um tubo limpo (12 x 100 mm) de polipropileno contendo previamente 5 mL de éter de petróleo gelado e agitado em aparelho Vortex<sup>®</sup> durante 20 segundos. Este material foi então novamente centrifugado à 2500 rpm, à 4°C, durante 20 minutos, e congelado em nitrogênio líquido por aproximadamente 35 segundos. A fase superior foi desprezada (fase etérea, não congelada), ficando com o precipitado (fase cetona). Este material foi liofilizado e,

quando seco, a parede do tubo foi lavada com 1 mL de acetona gelada e reofilizado. Em seguida, foi ressuspensão com 100 µL da solução de 250 mL de tampão TRIS-AVP-RIA (tampão TRIS 0,05M com albumina 0,25%).

### 5.7.3 Radioimunoensaio

Os extratos liofilizados foram ressuspensos em 250 µL de tampão do ensaio (tampão TRIS 0,05M com albumina humana 0,25%) e ensaiados em duplicatas. Utilizou-se o primeiro anticorpo anti-AVP (RAS-8103, da Península Laboratories Inc) e o hormônio marcado Vasopressin-8-Arginine-<sup>125</sup>I (NEX-128 DuPont). Para a separação da fração ligada da fração livre, utilizou-se um segundo anticorpo anti-gamaglobulina de coelho produzido em cabra, seguido de solução de polietilenoglicol 6.000 a 12,5%. A dosagem mínima detectada pelo método foi de 0,14 pg/mL. Nos ensaios realizados, os erros intra e entre ensaios foram 7,37% e 16,8%, respectivamente.

## 5.8 Análise Estatística

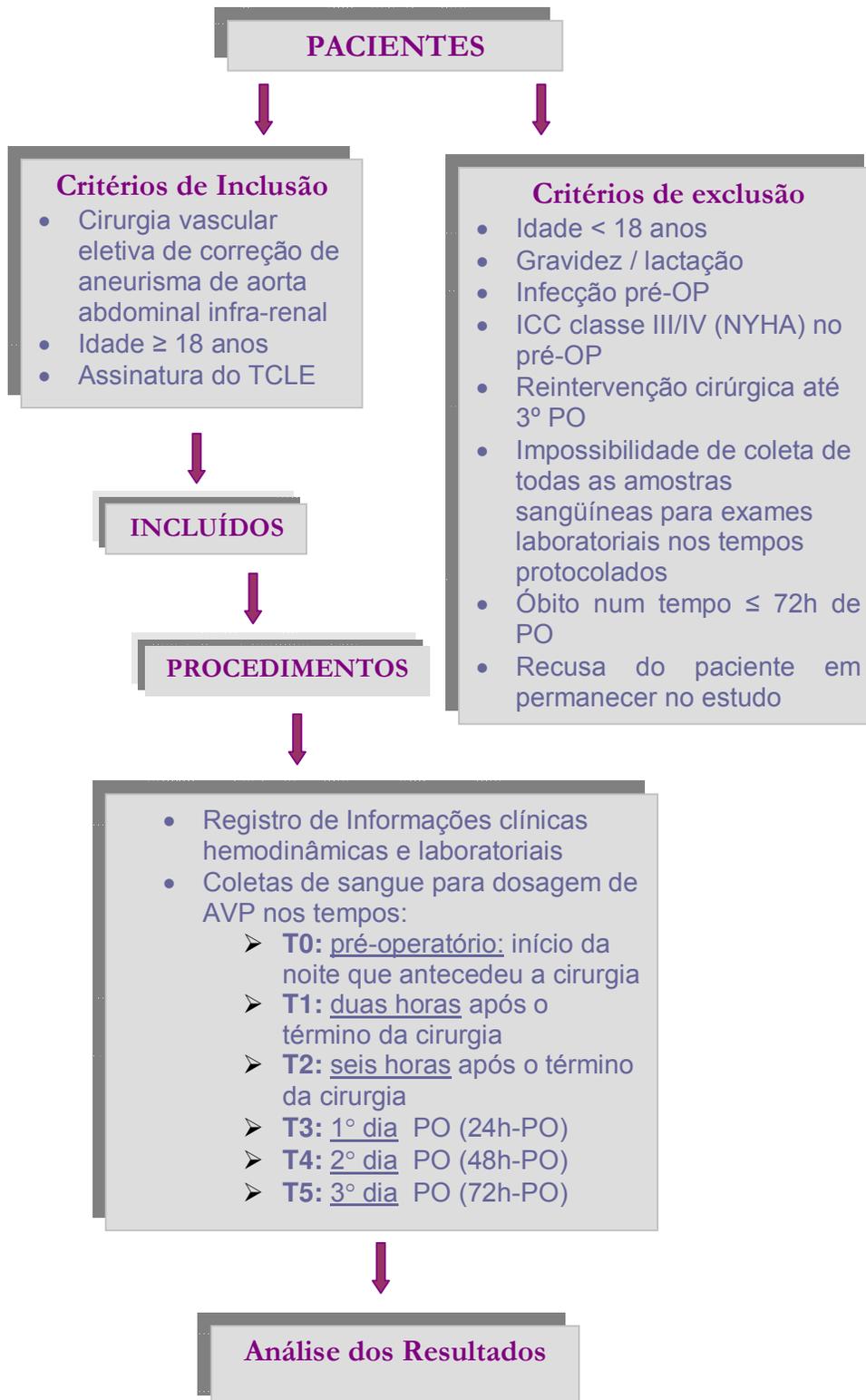
Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo, etc.), com os valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis contínuas (idade, AVP, etc.), com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

Para analisar e comparar a evolução das medidas ao longo das seis avaliações foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas (*Analysis of Variance for Repeated Measures*). As comparações entre os tempos foram feitas através do teste de perfil por contrastes (*profile test*). Devido à ausência de distribuição normal, algumas variáveis foram transformadas em *ranks* ou postos para as análises.

Foram também analisadas as relações de algumas variáveis de interesse (PAM, sódio sérico, lactato sérico, glicemia, osmolaridade e leucócitos) com os valores de AVP, em cada tempo. Para analisar as relações entre as variáveis numéricas em cada tempo foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. Para analisar a relação simultânea entre as variáveis e os valores de AVP foi utilizada a análise das equações de estimação generalizadas (*generalized estimating equations* ou GEE), considerando todos os tempos de coleta.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja,  $p < 0,05$ .

Segue, adiante, um diagrama do protocolo do estudo (figura 1).



**Figura 1: Diagrama do protocolo de pesquisa.**

## 6. Resultados



Foram incluídos no estudo 22 pacientes submetidos à cirurgia de correção de aneurisma de aorta abdominal infra-renal. Destes, 15 receberam enxertos aorto-bi-íliacos e sete aorto-aórticos.

## 6.1 Dados demográficos

Os **dados demográficos** dos pacientes encontram-se na **tabela 1**. Houve um predomínio de sujeitos idosos, do sexo masculino e da raça branca.

**Tabela 1.** Perfil demográfico dos pacientes incluídos no estudo.

Variável	n	%	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade (anos)	22	-	68,2	10,2	49	70,0	82
Peso (kg)	22	-	71,2	12,5	52	68,5	94
Altura (m)	22	-	1,66	0,09	1,51	1,68	1,85
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22	-	25,9	5,1	17,3	25,3	40,8
Sexo M	17	77,3					
F	5	22,7					
Raça Branca	19	86,4					
Negra	3	13,6	-	-	-	-	-

DP = desvio-padrão; F = feminino; IMC = índice de massa corpórea; M = masculino; n = número.

## 6.2 Antecedentes nosológicos e principais medicamentos de uso habitual

Os **antecedentes nosológicos** e os **principais medicamentos de uso habitual** dos pacientes no pré-operatório encontram-se na **tabela 2**. As afecções cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica e síndrome coronariana crônica) foram as mais prevalentes, seguidas de diabetes melito. Agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina, beta-bloqueadores e diuréticos foram as medicações mais utilizadas pelos pacientes. Não havia pacientes em uso regular de insulina em nível ambulatorial.

**Tabela 2.** Antecedentes nosológicos e principais medicamentos de uso habitual dos pacientes incluídos no estudo (n = 22).

Antecedentes nosológicos e medicamentosos		n	%
Diabete Melito (DM)	Sim	7	31,8
	Não	15	68,2
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	Sim	20	90,9
	Não	2	9,1
Síndrome coronariana crônica	Sim	9	40,9
	Não	13	59,1
Revascularização miocárdica prévia (RM)	Sim	3	13,6
	Não	19	86,4
Inibidores da enzima conversora de angiotensina I em II (IECA)	Sim	16	72,7
	Não	6	27,3
Beta-bloqueadores ( $\beta$ -Bloq)	Sim	13	59,1
	Não	9	40,9
Diuréticos (Diur)	Sim	11	50,0
	Não	11	50,0
Hipoglicemiante oral (Hipogl)	Sim	05	71,4
	Não	02	28,6

### 6.3 Risco cirúrgico dos pacientes

Na **tabela 3** encontram-se as **pontuações nas escalas ASA** (*American Society of Anesthesiology*) e **Goldman**. Os pacientes, na sua média, eram de risco cirúrgico moderado.

**Tabela 3.** Risco cirúrgico dos pacientes de acordo com a pontuação ASA e Goldman (n = 22).

Pacientes	n	%	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
<b>ASA</b>	1	0	0				
	2	3	13,6				
	3	18	81,8	-	-	-	-
	4	1	4,5				
	5	0	0				
<b>Goldman</b>	1	4	18,2				
	2	16	72,7				
	3	2	9,1	-	-	-	-
	4	0	0				
<b>REC (%)</b>	22	-	10,5	6,9	1,2	10,0	30,0

ASA = American Society of Anesthesiology; DP = desvio-padrão; n = número de pacientes; REC = Risco de evento cardíaco

#### 6.4 Principais dados clínicos e laboratoriais de interesse no período pré-operatório (controle)

Na **tabela 4** encontram-se representados **dados clínicos e laboratoriais de interesse** anotados no período pré-operatório dos 22 pacientes incluídos no estudo. A maioria dos pacientes encontrava-se clínica e laboratorialmente compensada, sem disfunções metabólicas ou orgânicas significativas e sem sinais de reação inflamatória sistêmica. Os valores basais da AVP encontravam-se dentro da faixa de normalidade.

**Tabela 4.** Variáveis clínicas e laboratoriais de interesse anotadas no período pré-operatório dos pacientes incluídos no estudo (n = 22).

Variável		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
PA (mmHg)	S	128,2	20,8	90	130,0	180
	M	96,9	12,1	70	96,6	117
	D	82,0	9,7	60	80,0	95
FC (bpm)		68,8	11,1	48	71,0	84
T (°C)		36,1	0,5	35,1	36,1	36,9
pH		7,42	0,05	7,29	7,43	7,47
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mMol/L)		26,5	3,3	19,0	25,8	35,1
BE (mMol/L)		2,0	2,8	-6,7	1,9	9,8
Lactato (mMol/L)		1,5	0,5	0,9	1,4	2,9
Glicemia (mg/dL)		129,9	48,1	83,0	114,5	288,0
Uréia (mg/dL)		41,9	17,4	11,0	38,0	81,0
Creatinina (mg/dL)		1,23	0,44	0,64	1,05	2,31
Sódio (mEq/L)		136	2,6	132	135	140
Potássio (mEq/L)		4,0	0,5	3,2	3,9	5,0
OsmSer (mOsm/L)		279,3	4,7	270	279,5	288
Hb (g%)		13,6	1,7	10,0	13,9	16,5
Ht (%)		41,7	4,9	30,8	42,8	48,9
Leucócitos (n/mm <sup>3</sup> )		8.239	1.907	4.620	8.265	12.340
Plaquetas (n/mm <sup>3</sup> )		223.682	77.636	118.000	205.000	394.000
AVP (pg/mL)		1,37	0,73	0,30	1,34	3,10

AVP = arginina-vasopressina; FC = frequência cardíaca; Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito; OsmSer = osmolaridade sérica calculada; PA = pressão arterial sistêmica (S = sistólica; M = média; D = diastólica); T = temperatura.

## 6.5 Variáveis de interesse anotadas no período intra-operatório

Na **tabela 5** encontram-se alguns **dados de interesse** referentes ao período intra-operatório. Com relação ao uso de hemoderivados durante o ato operatório, 7/22 (31,8%) não receberam concentrado de hemácias (CH) e apenas 4/22 (18,2%) necessitaram de transfusão de mais que duas unidades de CH, e 17/22 (77,3%) não receberam plasma fresco congelado (PFC).

**Tabela 5.** Dados de interesse anotados durante o período intra-operatório (n = 22).

Variável	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
<b>Tempo cirúrgico (h)</b>	4,3	1,1	3,0	4,0	8,0
<b>Sangramento estimado (mL)</b>	1.120	475	400	1.000	2.000
<b>CH (unidades)</b>	1,4	1,3	0,0	1,5	4,0
<b>PFC (unidades)</b>	0,8	1,5	0,0	0,0	4,0

CH = concentrado de hemácias; DP = desvio-padrão; n = número de pacientes; PFC = plasma fresco congelado.

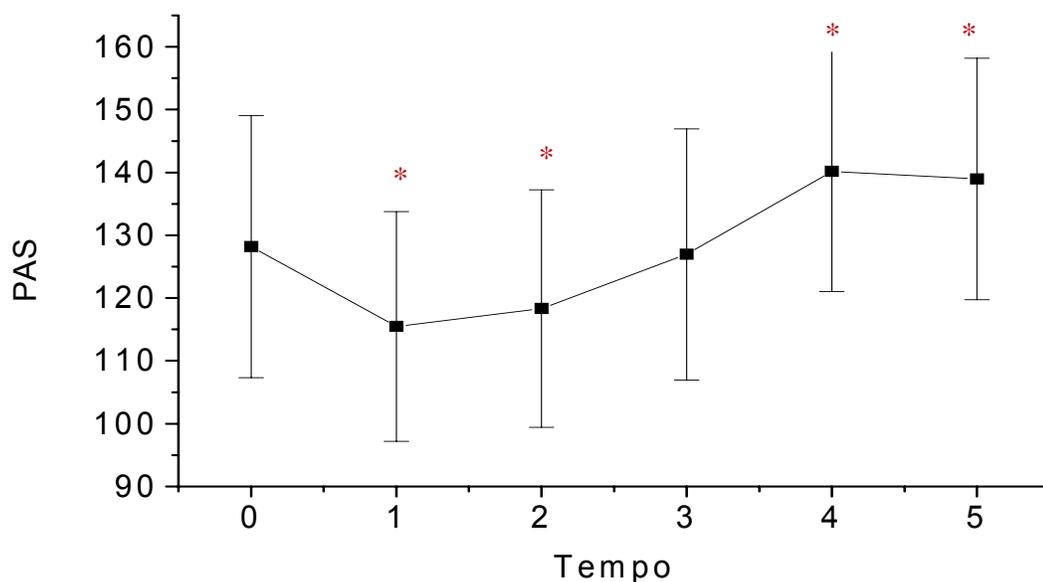
## 6.6 Evolução da pressão arterial sistêmica durante o período de observação

O comportamento evolutivo da **pressão arterial sistêmica sistólica** (PAS) dos pacientes do estudo encontra-se descrito na **tabela 6** e representado graficamente na **figura 2**. Houve uma queda significativa da PAS em T1 e T2, em relação ao T0 (controle), com recuperação no T3, com aumento significativo no T4 e T5 ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 6.** Valores da pressão arterial sistêmica sistólica (PAS – mmHg) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mín.	Mediana	Máximo	Valor-p
<b>T0</b>	128,2	20,8	90	130	180	controle
<b>T1</b>	115,5	18,3	69	116	160	<0,001
<b>T2</b>	118,3	18,9	89	115	162	<0,001
<b>T3</b>	126,9	20,0	85	127	158	NS
<b>T4</b>	140,2	19,1	105	139	170	<0,001
<b>T5</b>	138,9	19,2	105	140	177	<0,001

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



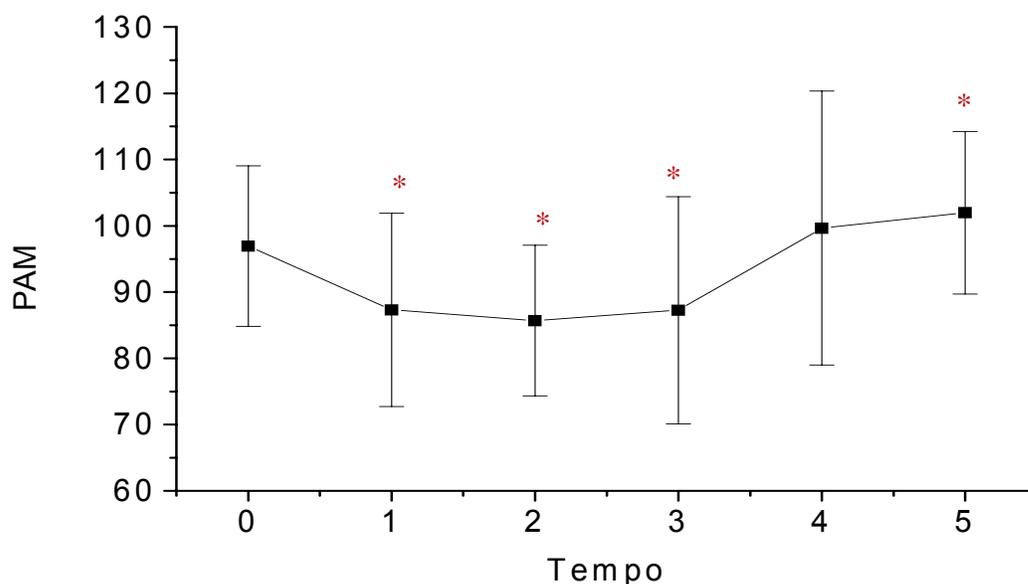
**Figura 2.** Evolução da pressão arterial sistêmica sistólica (PAS – mmHg; média  $\pm$  DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

O comportamento evolutivo da **pressão arterial sistêmica média (PAM)** dos pacientes do estudo encontra-se descrito na **tabela 7** e representado graficamente na **figura 3**. Houve uma queda significativa da PAM em T1, T2 e T3, em relação ao T0 (controle), com recuperação no T4, e com aumento significativo no T5 (p < 0,001).

**Tabela 7.** Valores da pressão arterial sistêmica média (PAM – mmHg) em cada tempo protocolado (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mín.	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	96,9	12,1	70	96,6	117	Controle
T1	87,3	14,6	59	90,0	114	<0,001
T2	85,7	11,4	66	85,1	117	<0,001
T3	87,2	17,1	46	88,3	118	<0,001
T4	99,7	20,6	51	100,1	127	NS
T5	101,0	12,3	78	102,4	120	<0,001

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



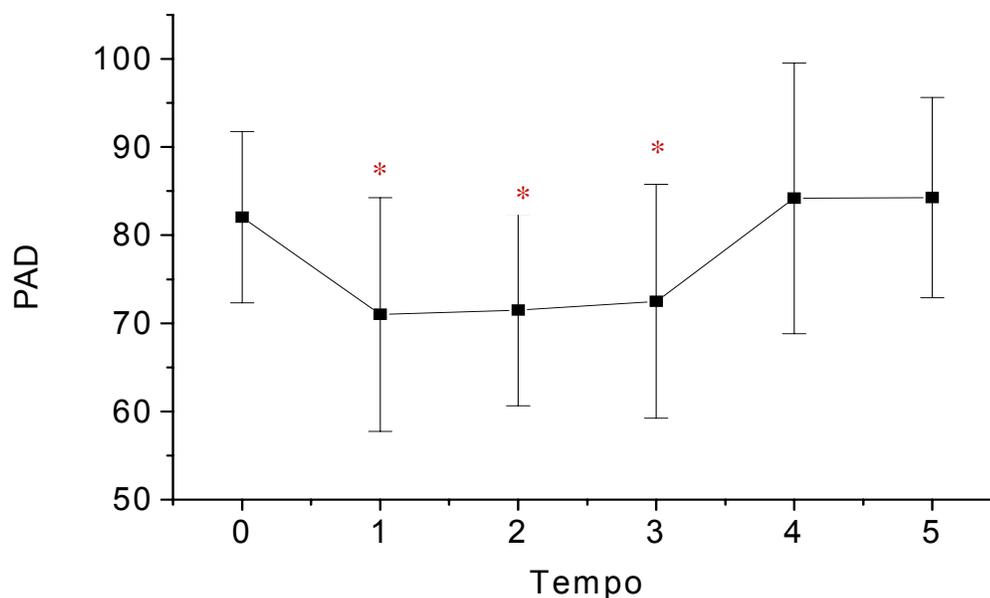
**Figura 3.** Evolução da PA média (PAM – mmHg; média ± DP) em cada tempo protocolado do Ilustração 1 estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

O comportamento evolutivo da **pressão arterial sistêmica diastólica** (PAD) dos pacientes do estudo encontra-se descrito na **tabela 8** e representado graficamente na **figura 4**. Houve uma queda significativa da PAD em T1, T2 e T3, em relação ao T0 (controle) (p < 0,001), com recuperação a partir do T4.

**Tabela 8.** Valores da pressão arterial sistêmica diastólica (PAD – mmHg) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mín.	Mediana	Máximo	Valor- p
T0	82,0	9,7	60	80,0	95	Controle
T1	71,0	13,2	51	72,0	100	<0,001
T2	71,5	10,9	53	71,5	100	<0,001
T3	72,5	13,3	47	71,0	99	<0,001
T4	84,2	15,4	59	81,5	108	NS
T5	84,3	11,4	61	86,0	100	NS

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



**Figura 4.** Evolução da pressão arterial sistêmica diastólica (PAD – mmHg; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

### 6.7 Evolução da diurese, balanço hídrico e creatinina sérica durante o período de observação

Na **tabela 9** encontram-se representados os valores de **diurese** (mL/h) anotados em T3 (24h-PO) e T4 (48h-PO). O volume urinário médio esteve dentro da faixa de normalidade e não houve diferenças significativas entre os tempos avaliados.

**Tabela 9.** Valores do volume urinário (diurese – mL/h) em T3 (24h-PO) e T4 (48h-PO) (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T3	130	97	50	109	536	controle
T4	123	51	58	108	281	NS

Valor de p = 0,678 (ANOVA). DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T3 = 24h-PO; T4 = 48h-PO.

Na **tabela 10** encontram-se representados os valores dos **balanços hídricos** (mL/24h) anotados em T3 (24h-PO) e T4 (48h-PO). O balanço hídrico médio foi discretamente positivo e não houve diferenças significativas entre os tempos avaliados.

**Tabela 10.** Valores do balanço hídrico (mL/24h) em T3 (24h-PO) e T4 (48h-PO) (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T3	105	122	-266	104	327	controle
T4	60	70	-86	59	176	NS

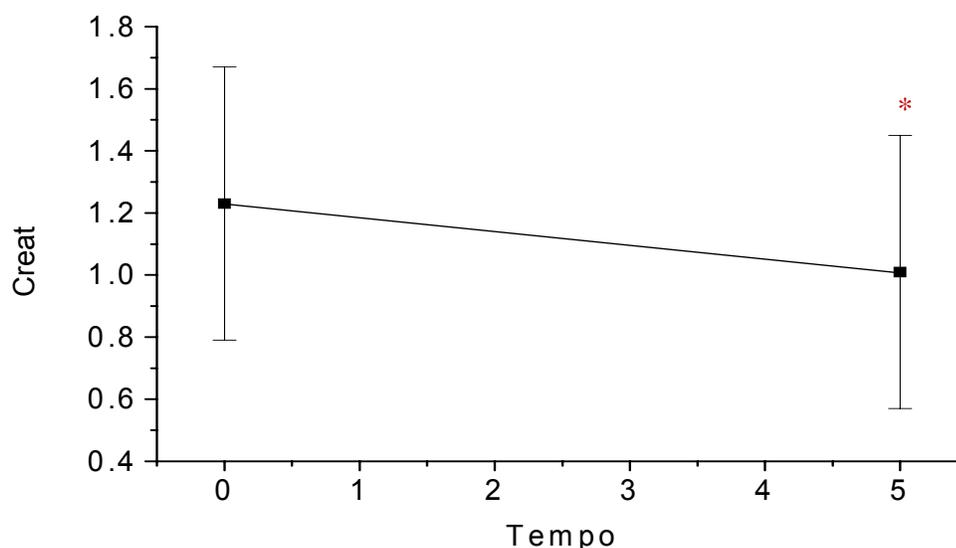
Valor de p = 0,062 (ANOVA). DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T5 = 72h PO.

Na **tabela 11** e **figura 5** encontram-se representados os valores evolutivos da **creatinina sérica**. Nota-se um decréscimo estatisticamente significativo de T0 para T5 (p = 0,002).

**Tabela 11.** Valores do creatinina sérica (Creat – mg%) em T0 (controle) e T5 (72h-PO) (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	1,23	0,44	0,64	1,05	2,31	controle
T5	1,01	0,44	0,48	0,90	2,12	0,002

Valor de p = 0,002 (ANOVA). DP = desvio-padrão; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T5 = 72h PO.



**Figura 5.** Evolução da creatinina sérica (Creat – mg%; média ± DP) em T0 (controle) e T5 (72h-PO) (n = 22). (\*p = 0,002 em relação ao controle).

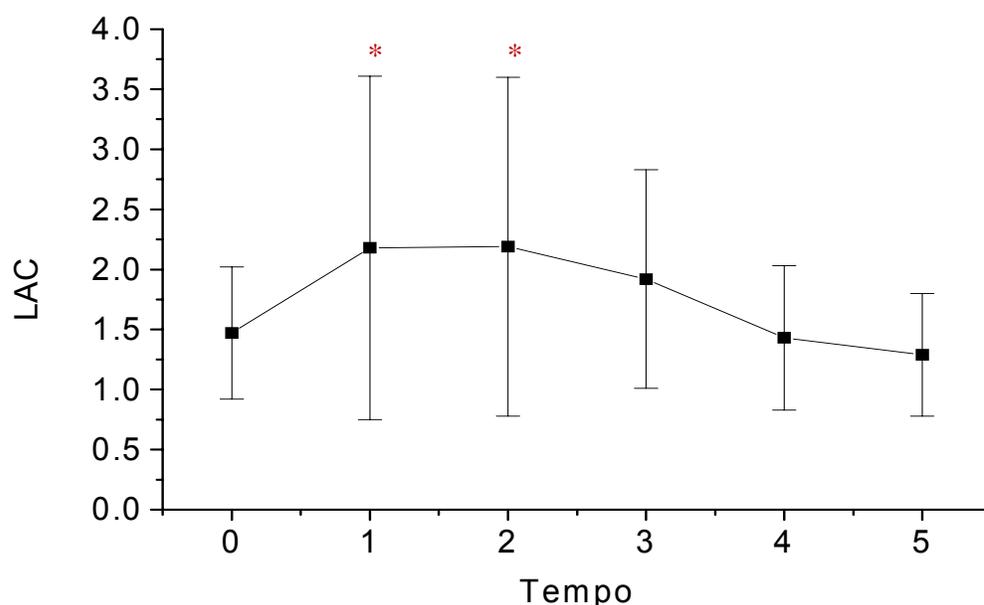
### 6.8 Evolução de variáveis marcadoras de alterações metabólicas e ácido-básicas durante o período de observação

O **lactato sérico** dos pacientes apresentou aumento estatisticamente significativo em relação ao controle (T0) no T1 e T2 ( $p < 0,001$ ), com retorno aos valores basais nos tempos subseqüentes. Estes dados encontram-se representados na **tabela 12 e figura 6**.

**Tabela 12.** Valores do lactato sérico (Lac - mMol/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	1,47	0,55	0,9	1,40	2,9	controle
T1	2,18	1,43	0,9	1,75	7,5	<0,001
T2	2,19	1,41	0,8	1,75	6,4	<0,001
T3	1,92	0,91	0,7	1,70	4,0	NS
T4	1,43	0,60	0,8	1,30	2,7	NS
T5	1,29	0,51	0,5	1,25	2,6	NS

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



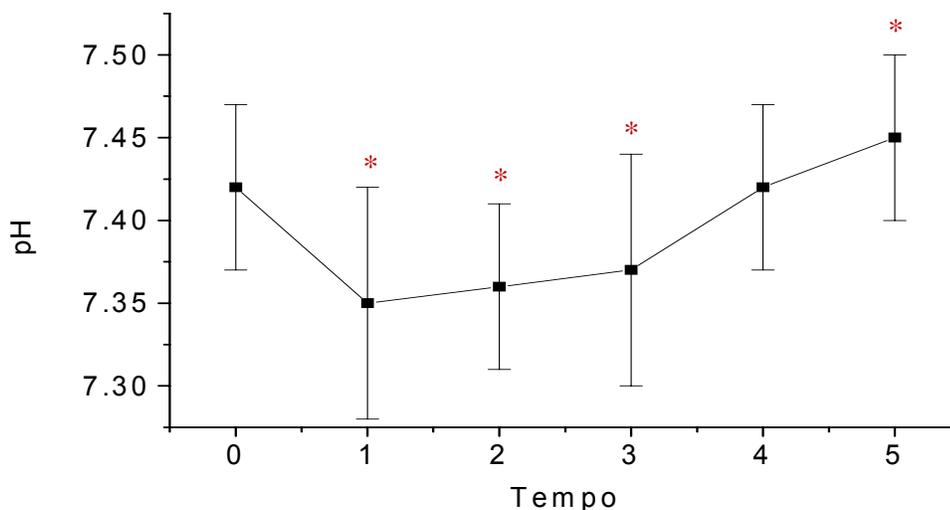
**Figura 6.** Evolução dos níveis de lactato sérico (LAC - mMol/L; média  $\pm$  DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

O **pH sanguíneo** dos pacientes apresentou uma queda estatisticamente significativa em relação ao controle (T0) no T1, T2 e T3 (p < 0,001), com retorno aos valores basais no T4 e aumento significativo no T5 em relação ao T0 (p < 0,001). Estes dados encontram-se representados na **tabela 13** e **figura 7**.

**Tabela 13.** Valores do pH sanguíneo (pH – U) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	7,42	0,05	7,29	7,43	7,47	Controle
T1	7,35	0,07	7,15	7,36	7,45	<0,001
T2	7,36	0,05	7,29	7,34	7,49	<0,001
T3	7,37	0,07	7,14	7,40	7,44	<0,001
T4	7,42	0,05	7,31	7,43	7,50	NS
T5	7,45	0,05	7,34	7,46	7,58	<0,001

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



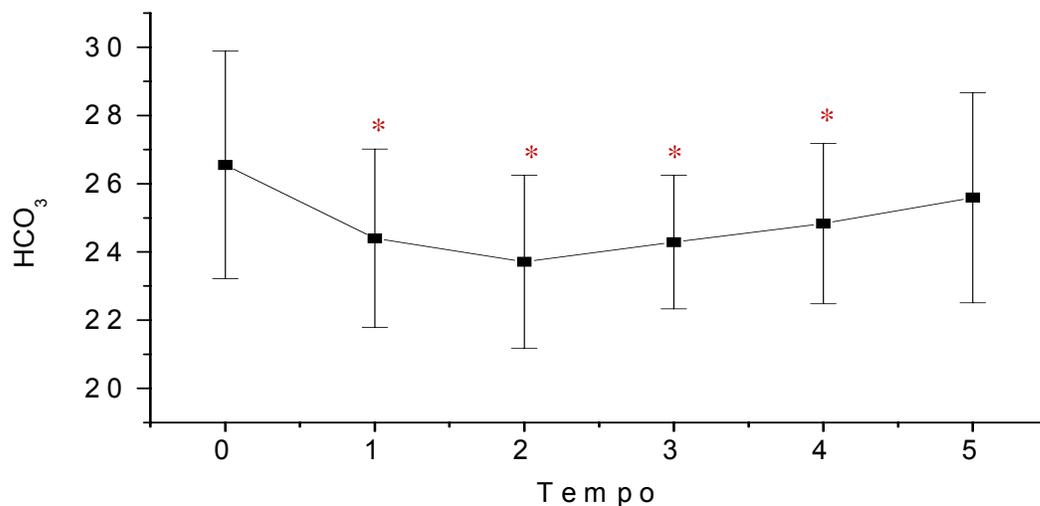
**Figura 7.** Evolução dos valores do pH sanguíneo (pH - U; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

O **bicarbonato sérico** dos pacientes apresentou uma queda estatisticamente significativa em relação ao controle (T0) no T1, T2, T3 e T4 (p = 0,004), com retorno aos valores basais no T5. Estes dados encontram-se representados na **tabela 14 e figura 8**.

**Tabela 14.** Valores do bicarbonato sérico (HCO<sub>3</sub> - mEq/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
<b>T0</b>	26,5	3,3	19,0	25,8	35,1	Controle
<b>T1</b>	24,4	2,6	16,9	24,5	29,0	<0,001
<b>T2</b>	23,7	2,5	18,3	24,2	28,7	<0,001
<b>T3</b>	24,3	2,0	20,9	24,2	27,3	<0,001
<b>T4</b>	24,8	2,3	20,2	24,2	29,5	<0,001
<b>T5</b>	25,6	3,1	19,6	24,6	31,7	NS

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



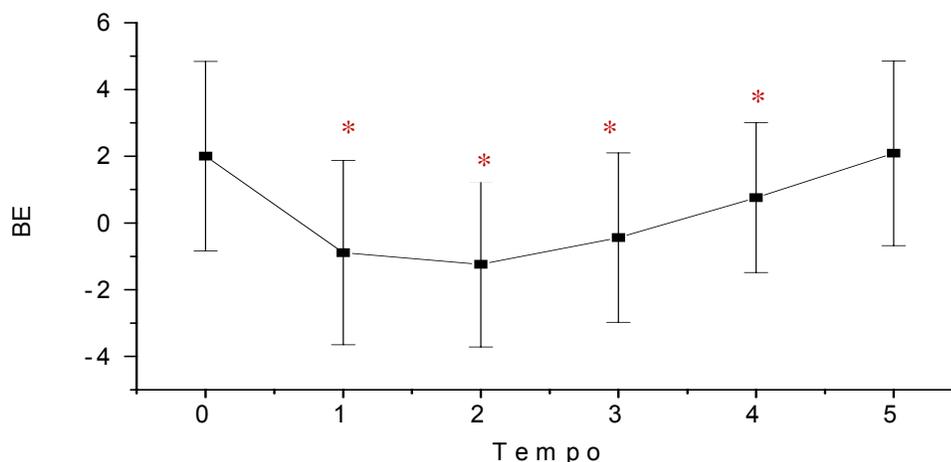
**Figura 8.** Evolução dos valores do bicarbonato sérico (HCO<sub>3</sub> - mEq/L; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

Os valores do **excesso de base** (BE - mEq/L) dos pacientes apresentaram uma queda estatisticamente significativa em relação ao controle (T0) no T1, T2, T3 e T4 (p < 0,001), com retorno aos valores basais no T5. Estes dados encontram-se representados na **tabela 15 e figura 9**.

**Tabela 15.** Valores de excesso de base (BE - mEq/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
<b>T0</b>	2,0	2,84	-6,7	1,95	9,8	Controle
<b>T1</b>	-0,89	2,76	-9,3	-0,90	3,6	<0,001
<b>T2</b>	-1,24	2,48	-6,1	-0,65	3,0	<0,001
<b>T3</b>	-0,44	2,54	-6,7	0,10	3,0	<0,001
<b>T4</b>	0,76	2,25	-4,2	0,35	4,2	<0,001
<b>T5</b>	2,09	2,77	-5,3	1,35	6,7	NS

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



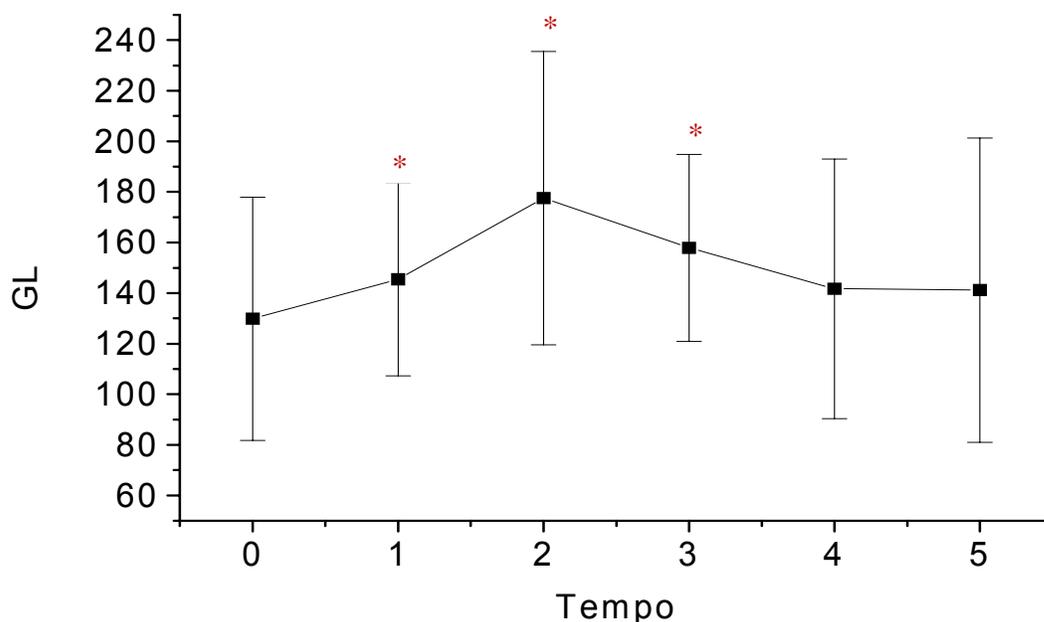
**Figura 9.** Evolução dos valores do excesso de base (BE - mEq/L; média  $\pm$  DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

A **glicemia** dos pacientes apresentou grande variação, com um aumento estatisticamente significativo em relação ao controle (T0) no T1, T2 e T3 (p < 0,001). Estes dados encontram-se representados na **tabela 16 e figura 10**.

**Tabela 16.** Valores da glicemia (GL - mg%) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	129,9	48,1	83	114,5	288	controle
T1	145,4	38,2	84	134,0	218	<0,001
T2	177,5	58,0	108	165,0	307	<0,001
T3	157,9	37,0	88	151,0	229	<0,001
T4	141,7	51,3	92	123,0	293	NS
T5	141,2	60,2	76	127,0	355	NS

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



**Figura 10.** Evolução dos níveis de glicemia (GL - mg%; média  $\pm$  DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

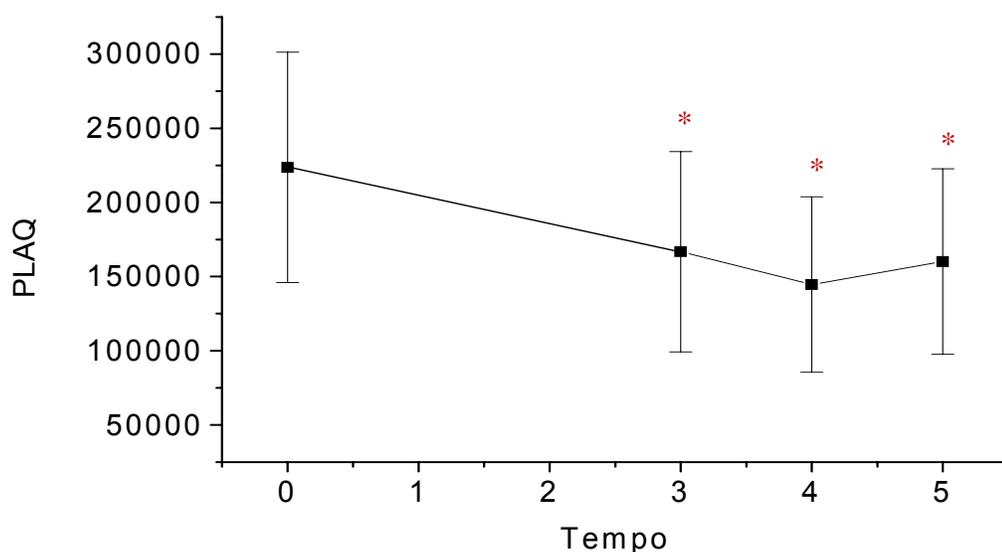
### 6.9 Evolução de variáveis marcadoras de hemostasia durante o período de observação

Os valores das **plaquetas sanguíneas** dos pacientes apresentaram uma queda estatisticamente significativa em relação ao controle (T0) em T3, T4 e T5 ( $p < 0,001$ ), com discreta tendência à recuperação no T5. Estes dados encontram-se representados na **tabela 17 e figura 11**.

**Tabela 17.** Valores de plaquetas sanguíneas (Plaq –  $n/mm^3$ ) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	223.682	77.636	118.000	205.000	394.000	controle
T3	166.818	67.498	59.000	148.000	322.000	<0,001
T4	144.636	59.238	75.000	140.500	286.000	<0,001
T5	160.136	62.506	91.000	136.500	288.000	<0,001

DP = desvio-padrão; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



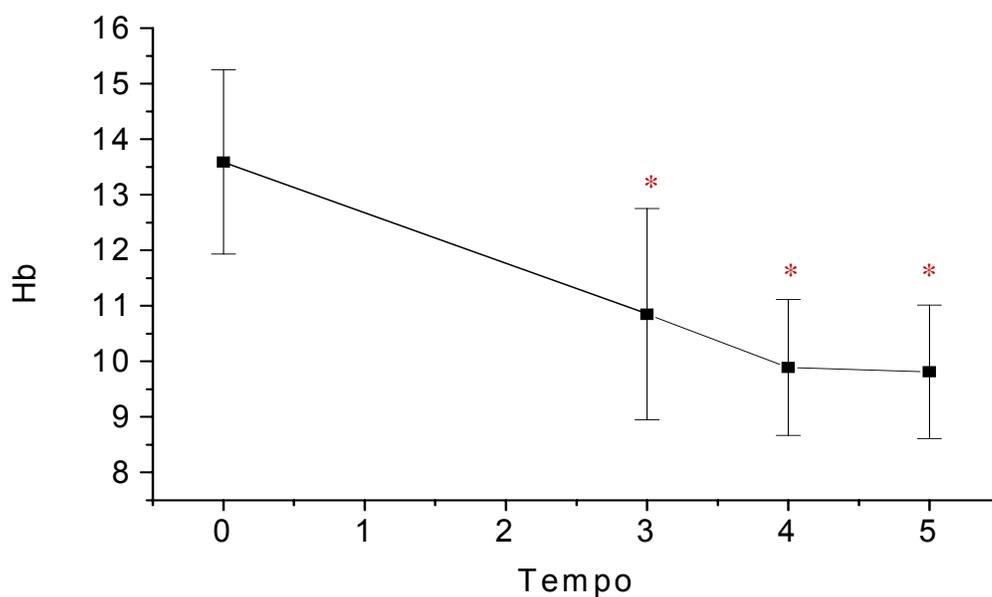
**Figura 11.** Evolução dos níveis plaquetários (Pla<sub>q</sub> – n/mm<sup>3</sup>; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

Os níveis de **hemoglobina** e **hematócrito sanguíneos** apresentaram uma queda estatisticamente significativa em relação ao controle (T0) em T3, T4 e T5 (p < 0,001), porém sem atingir valores considerados criticamente baixos. Estes dados encontram-se representados nas **tabelas 18 e 19** e **figuras 12 e 13**, respectivamente.

**Tabela 18.** Valores de hemoglobina sanguínea (Hb - g%) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	13,6	1,7	10,0	13,9	16,5	controle
T3	10,8	1,9	8,3	10,7	15,0	<0,001
T4	9,9	1,2	7,40	9,7	13,0	<0,001
T5	9,8	1,2	7,6	9,8	12,7	<0,001

DP = desvio-padrão; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.

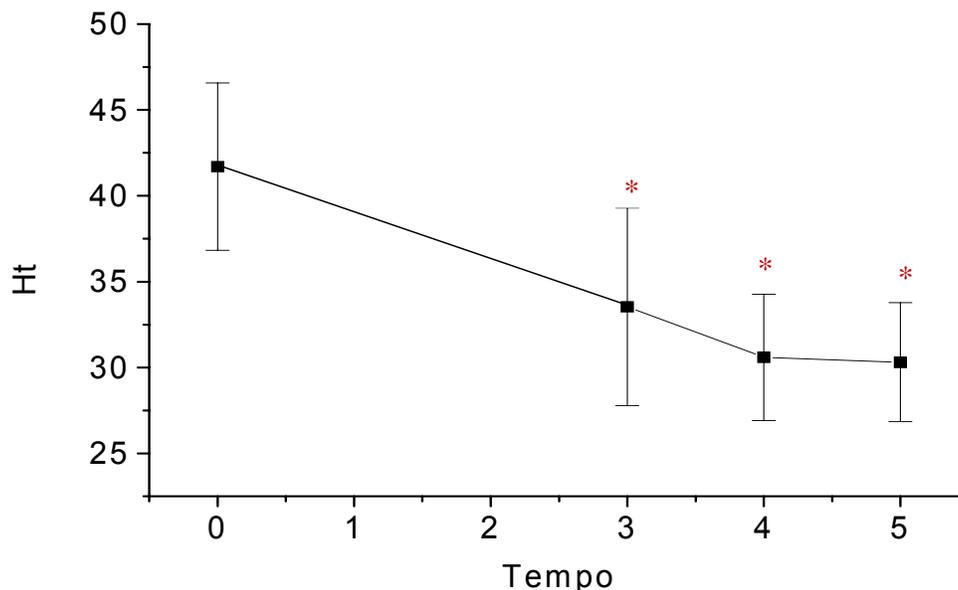


**Figura 12.** Evolução dos níveis de hemoglobina sangüínea (Hb – g%; média  $\pm$  DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

**Tabela 19.** Valores de hematócrito sangüíneo (Ht - %) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	41,7	4,9	30,8	42,8	48,9	controle
T3	33,5	5,7	25,7	33,1	46,0	<0,001
T4	30,6	3,7	23,1	30,3	40,1	<0,001
T5	30,3	3,5	23,8	30,3	39,0	<0,001

DP = desvio-padrão; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



**Figura 13.** Evolução dos níveis de hematócrito sanguíneo (Ht - %; média  $\pm$  DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

### 6.10 Evolução de variáveis eletrolíticas e de osmolaridade sérica calculada durante o período de observação

O comportamento evolutivo dos níveis de **sódio sérico** ( $\text{Na}^+$ ) e da **osmolaridade sérica calculada** (Osm) dos pacientes do estudo encontram-se descritos nas **tabelas 20** e **21**. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos diferentes tempos do pós-operatório em relação ao T0 (controle) (p = 0,081 e p = 0,256, respectivamente).

**Tabela 20.** Valores do sódio sérico ( $\text{Na}^+$  - mEq/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	136,0	2,6	132	135,5	140	controle
T1	135,1	3,8	128	134,0	146	NS
T2	134,5	3,6	128	135,0	141	NS
T3	134,0	3,2	128	133,5	140	NS
T4	134,4	3,1	128	135,0	140	NS
T5	134,4	3,3	127	135,0	139	NS

Valor de p = 0,081 (ANOVA). DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.

**Tabela 21.** Valores da osmolaridade sérica calculada (Osmser - mOsm/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	279,3	4,7	270	279,5	288	controle
T1	277,7	5,3	268	277,0	288	NS
T2	278,7	5,7	269	278,0	289	NS
T3	276,9	6,6	263	277,5	287	NS
T4	277,0	6,0	264	278,5	287	NS
T5	276,9	5,8	266	277,5	286	NS

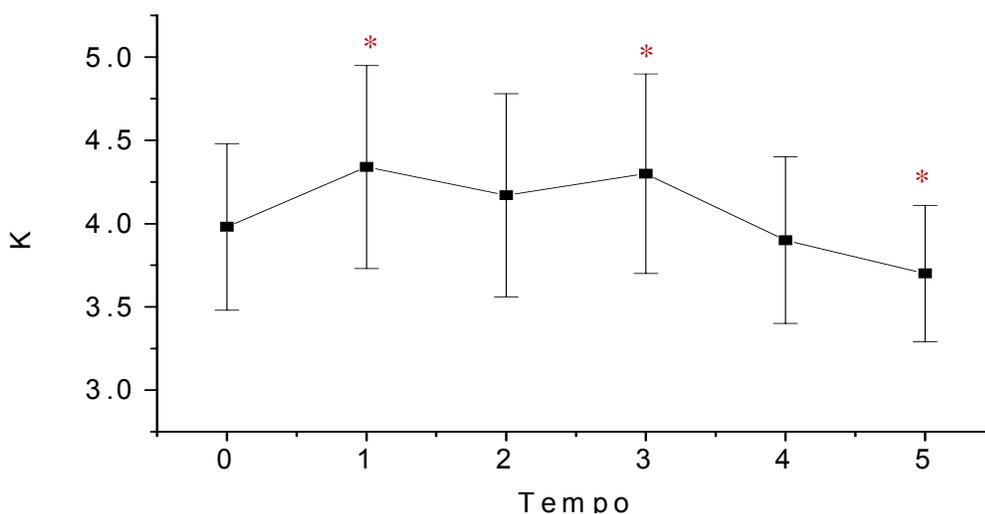
Valor de p = 0,256 (ANOVA). DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.

O comportamento evolutivo dos níveis de **potássio sérico** ( $\text{K}^+$ ) dos pacientes do estudo encontra-se descrito na **tabela 22** e **figura 14**. Houve um aumento significativo do  $\text{K}^+$  em T1 e T3 em relação ao controle (T0) ( $p < 0,001$ ), com queda subsequente desses níveis, ficando abaixo dos valores pré-operatórios em T5 ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 22.** Valores de potássio sérico ( $K^+$  - mEq/L) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	4,0	0,5	3,2	3,9	5,0	controle
T1	4,3	0,6	3,4	4,2	5,6	<0,001
T2	4,2	0,6	3,1	4,1	5,5	NS
T3	4,3	0,6	3,1	4,1	5,7	<0,001
T4	3,9	0,5	3,1	3,8	5,3	NS
T5	3,7	0,4	3,0	3,6	4,6	<0,001

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



**Figura 14.** Evolução dos níveis de potássio sérico ( $K^+$  - mEq/L; média  $\pm$  DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

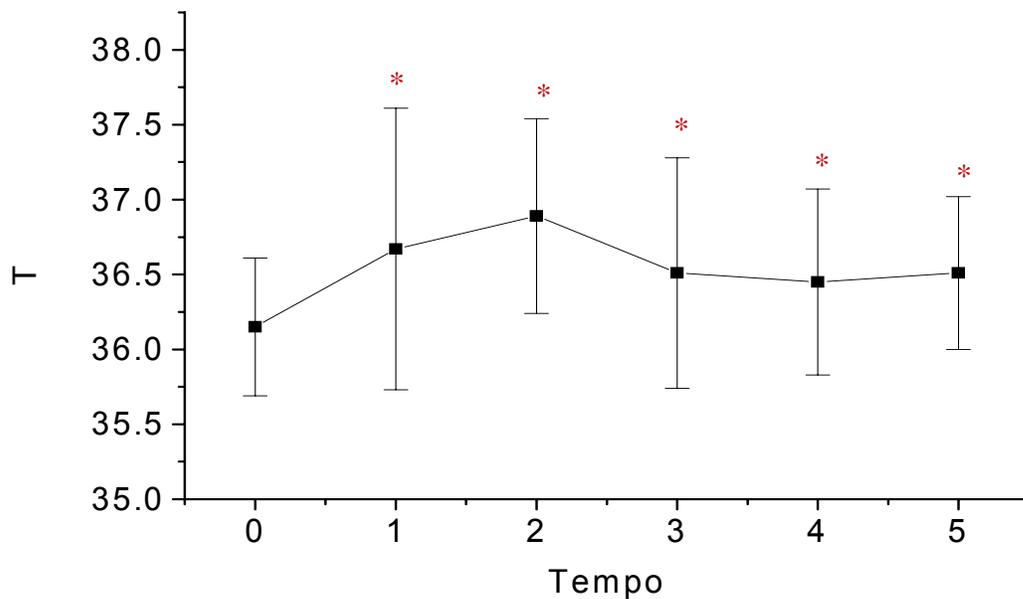
### 6.11 Evolução de variáveis indicadoras de reação inflamatória sistêmica durante o período de observação

O comportamento evolutivo da **temperatura axilar** (Tax) dos pacientes do estudo encontra-se descrito na **tabela 23** e representado graficamente na **figura 15**. Houve um aumento estatisticamente significativo da Tax em todos os tempos do pós-operatório em relação ao T0 (controle) (p < 0,001), porém sem hipertermia significativa.

**Tabela 23** Tabela 23. Valores da temperatura axilar (Tax - °C) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mín.	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	36,1	0,5	35,1	36,1	36,9	controle
T1	36,7	0,9	35,5	36,3	38,7	<0,001
T2	36,9	0,6	35,3	37,0	38,0	<0,001
T3	36,5	0,8	34,2	36,7	37,5	<0,001
T4	36,4	0,6	35,0	36,5	37,6	<0,001
T5	36,5	0,5	35,5	36,5	37,6	<0,001

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



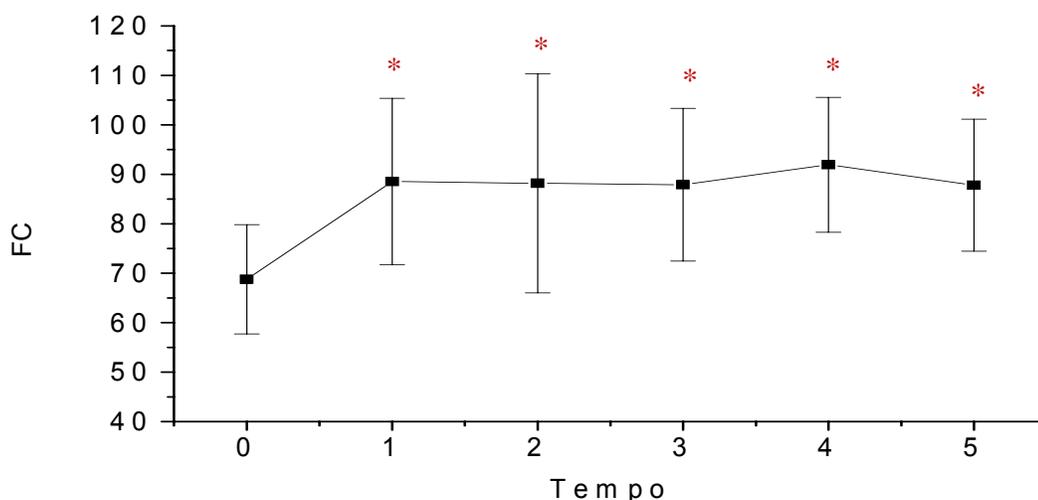
**Figura 15.** Evolução da temperatura axilar (Tax – °C; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

O comportamento evolutivo da **freqüência cardíaca (FC)** dos pacientes do estudo encontra-se descrito na **tabela 24** e representado graficamente na **figura 16**. Houve um aumento significativo da FC a partir de T1, permanecendo elevada até T5, em relação ao T0 (controle) (p < 0,001).

**Tabela 24.** Valores da frequência cardíaca (FC - bpm) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mín.	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	68,8	11,1	48	71,0	84	controle
T1	88,5	16,8	52	88,0	121	<0,001
T2	88,2	22,2	56	90,0	130	<0,001
T3	87,9	15,4	67	82,5	127	<0,001
T4	91,9	13,6	72	91,5	126	<0,001
T5	87,8	13,3	66	87,0	116	<0,001

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



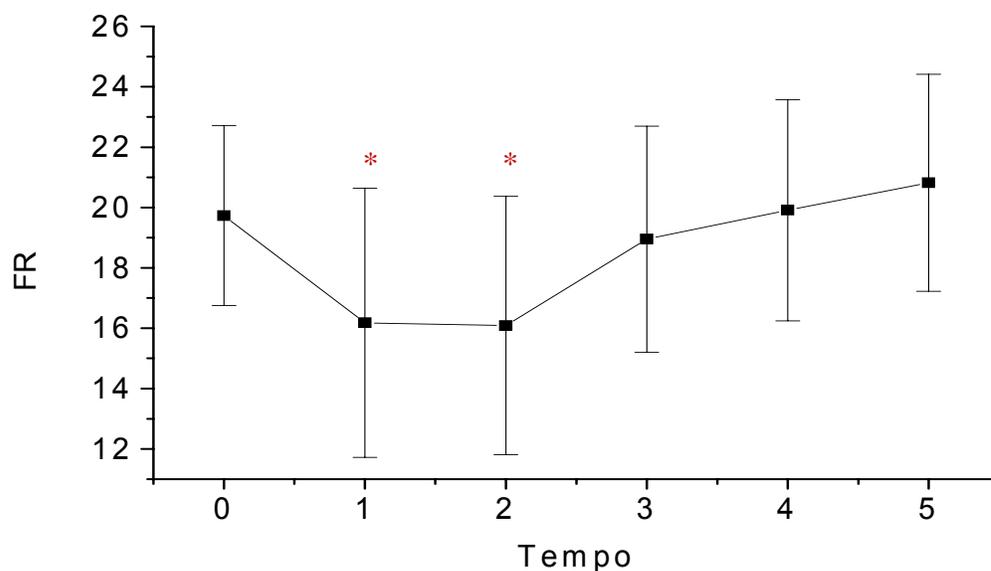
**Figura 16.** Evolução da frequência cardíaca (FC – bpm; média  $\pm$  DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\* $p < 0,001$  em relação ao controle).

O comportamento evolutivo da **freqüência respiratória** (FR) dos pacientes do estudo encontra-se descrito na **tabela 25** e representado graficamente na **figura 17**. Houve uma queda da FR no T1 e T2 em relação ao T0 (controle) ( $p < 0,001$ ), com recuperação posteriormente.

**Tabela 25.** Valores da frequência respiratória (FR - ipm) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	19,7	3,0	16	20,0	28	controle
T1	16,2	4,5	9	16,0	27	<0,001
T2	16,1	4,3	11	15,0	28	<0,001
T3	18,9	3,7	11	19,5	28	NS
T4	19,9	3,7	10	20,0	26	NS
T5	20,8	3,6	12	20,0	28	NS

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



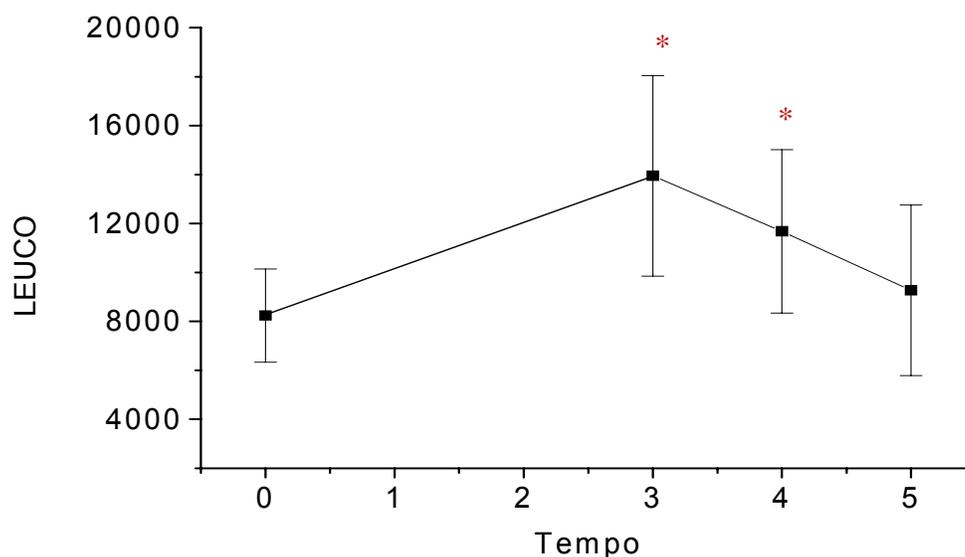
**Figura 17.** Evolução da frequência respiratória (FR – ipm; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,01 em relação ao controle).

Os valores de **leucócitos sanguíneos** dos pacientes apresentaram uma elevação estatisticamente significativa em relação ao controle (T0) em T3 e T4 ( $p < 0,001$ ), com queda em T5, porém com valores ainda discretamente acima do basal ( $p = NS$ ). Estes dados encontram-se representados na **tabela 26 e figura 18**.

**Tabela 26.** Valores dos leucócitos sangüíneos (Leuco – n/mm<sup>3</sup>) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	8.239	1.907	4.620	8.265	12.340	Controle
T3	13.946	4.095	6.560	13.485	21.520	<0,001
T4	11.675	3.337	6.840	11.275	21.540	<0,001
T5	9.268	3.481	4.120	8.700	17.840	NS

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



**Figura 18.** Evolução do número de leucócitos sangüíneos (LEUCO – n/mm<sup>3</sup>; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

## 6.12 Evolução de variável marcadora de resposta de estresse operatório (vasopressina plasmática) durante o período de observação

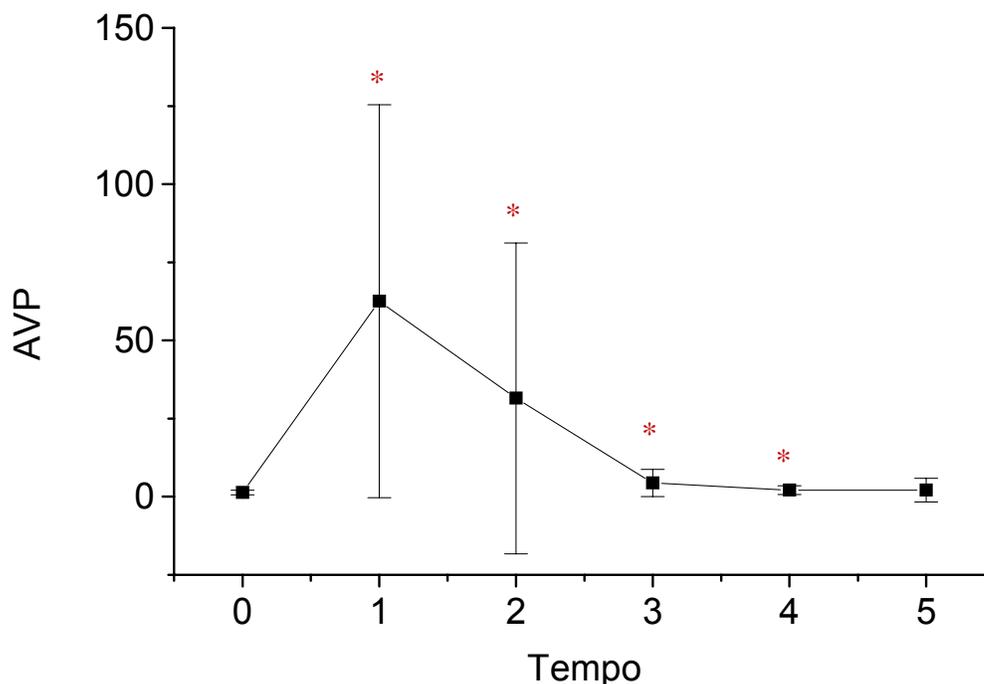
Os níveis plasmáticos de **arginina-vasopressina** (AVP – pg/mL) dos pacientes apresentaram uma elevação marcante e estatisticamente significativa em relação ao controle (T0) no T1 e T2 (p < 0,001), com queda subsequente, porém com valores ainda discretamente acima do basal no T4 (p < 0,001), com

retorno aos valores do tempo controle em T5. Estes dados encontram-se representados na **tabela 27** e **figura 19**.

**Tabela 27.** Valores da arginina-vasopressina plasmática (AVP - pg/mL) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22).

Tempo	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
T0	1,37	0,73	0,30	1,34	3,1	controle
T1	62,56	62,86	4,20	45,00	250,0	<0,001
T2	31,47	49,68	1,40	12,00	205,0	<0,001
T3	4,45	4,35	1,10	2,83	20,5	<0,001
T4	2,08	1,40	0,15	1,55	5,0	<0,001
T5	2,12	3,82	0,15	1,45	19,0	NS

DP = desvio-padrão; NS = não significativo; PO = pós-operatório; T0 = pré-operatório (controle); T1 = 2h PO; T2 = 6h PO; T3 = 24h PO; T4 = 48h PO; T5 = 72h PO.



**Figura 19.** Evolução dos valores do arginina-vasopressina plasmática (AVP – pg/mL; média ± DP) em cada tempo protocolado do estudo (n = 22). (\*p < 0,001 em relação ao controle).

### 6.13 Análise de correlações entre a vasopressina plasmática e algumas variáveis clínicas e laboratoriais de interesse

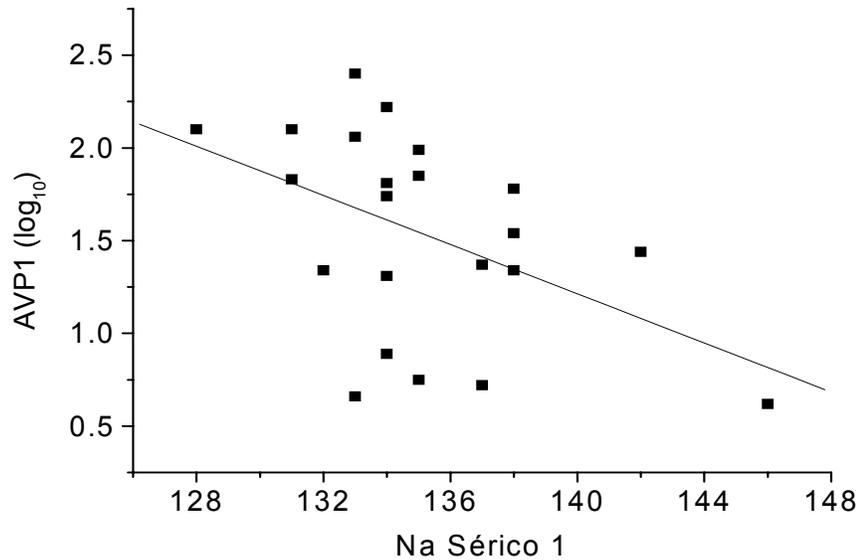
Na **tabela 28** são apresentadas as correlações das principais variáveis numéricas de interesse com os valores de AVP em cada tempo protocolado do estudo. Não foram encontradas correlações significativas entre a AVP plasmática e os níveis de PAM anotados em nenhum dos tempos, assim como com a osmolaridade sérica calculada. No T1, uma discreta correlação negativa entre a AVP plasmática e o sódio sérico foi observada ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,035$ ). Em T2, foram encontradas correlações positivas entre os valores de AVP e os do lactato sérico ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,003$ ) e da glicemia ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,04$ ). No T3, houve persistência da correlação positiva entre a AVP e o lactato sérico ( $p = 0,60$ ;  $r = 0,003$ ), observando-se também uma correlação positiva entre os valores da AVP e dos leucócitos sanguíneos ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,004$ ). Nos demais tempos (T0, T4 e T5), nenhuma correlação significativa foi encontrada entre os valores de AVP plasmática e as respectivas variáveis numéricas de interesse anotadas.

**Tabela 28.** Correlações entre os níveis plasmáticos de AVP e as principais variáveis numéricas de interesse nos tempos protocolados para o estudo (T0 a T5;  $n = 22$ ).

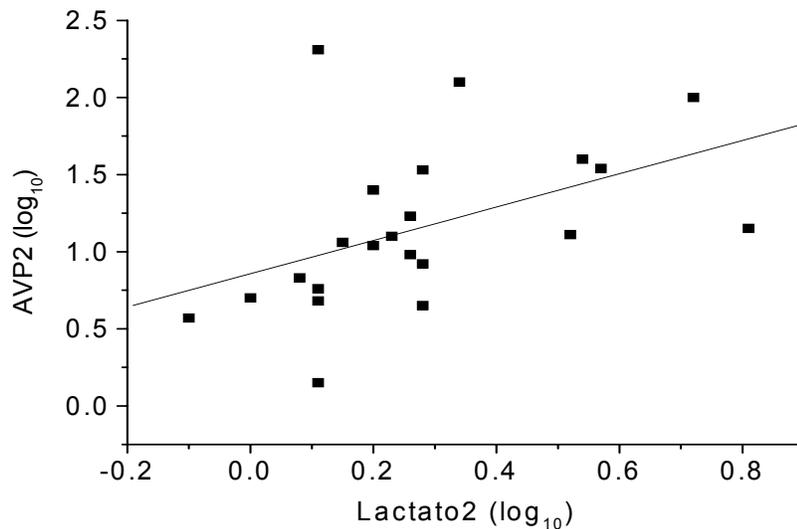
<b>T0</b>	<b>PAM0</b>	<b>Na0</b>	<b>Lac0</b>	<b>GL0</b>	<b>OsmSer0</b>	<b>Leuco0</b>
<b>AVP0*</b> $r =$	-0,12	-0,22	-0,15	-0,04	-0,13	-0,16
$p =$	0,58	0,31	0,49	0,87	0,57	0,47
<b>T1</b>	<b>PAM1</b>	<b>Na1</b>	<b>Lac1</b>	<b>GL1</b>	<b>OsmSer1</b>	
<b>AVP1*</b> $r =$	0,09	<b>-0,45</b>	0,06	0,25	-0,40	
$p =$	0,70	<b>0,03</b>	0,80	0,26	0,06	
<b>T2</b>	<b>PAM2</b>	<b>Na2</b>	<b>Lac2</b>	<b>GL2</b>	<b>OsmSer2</b>	
<b>AVP2*</b> $r =$	0,01	-0,39	<b>0,60</b>	<b>0,45</b>	-0,22	
$p =$	0,98	0,07	<b>0,003</b>	<b>0,04</b>	0,33	
<b>T3</b>	<b>PAM3</b>	<b>Na3</b>	<b>Lac3</b>	<b>GL3</b>	<b>OsmSer3</b>	<b>Leuco3</b>
<b>AVP3*</b> $r =$	-0,18	0,18	<b>0,60</b>	0,32	0,28	<b>0,58</b>
$p =$	0,43	0,43	<b>0,003</b>	0,14	0,21	<b>0,004</b>
<b>T4</b>	<b>PAM4</b>	<b>Na4</b>	<b>Lac4</b>	<b>GL4</b>	<b>OsmSer4</b>	<b>Leuco4</b>
<b>AVP4*</b> $r =$	-0,25	-0,02	0,41	-0,03	-0,11	-0,31
$p =$	0,26	0,94	0,06	0,88	0,62	0,16
<b>T5</b>	<b>PAM5</b>	<b>Na5</b>	<b>Lac5</b>	<b>GL5</b>	<b>OsmSer5</b>	<b>Leuco5</b>
<b>AVP5*</b> $r =$	-0,08	0,13	0,06	-0,14	0,11	-0,01
$p =$	0,72	0,61	0,79	0,52	0,64	0,96

\*  $r$  = coeficiente de correlação de Spearman;  $p$  = valor de significância estatística;  $n$  = número de sujeitos. AVP = arginina vasopressina; GL = glicemia; Lac = lactato sérico; Leuco = leucócitos sanguíneos; Na = sódio sérico; OsmSer = osmolaridade sérica calculada; PAM = pressão arterial sistêmica média.

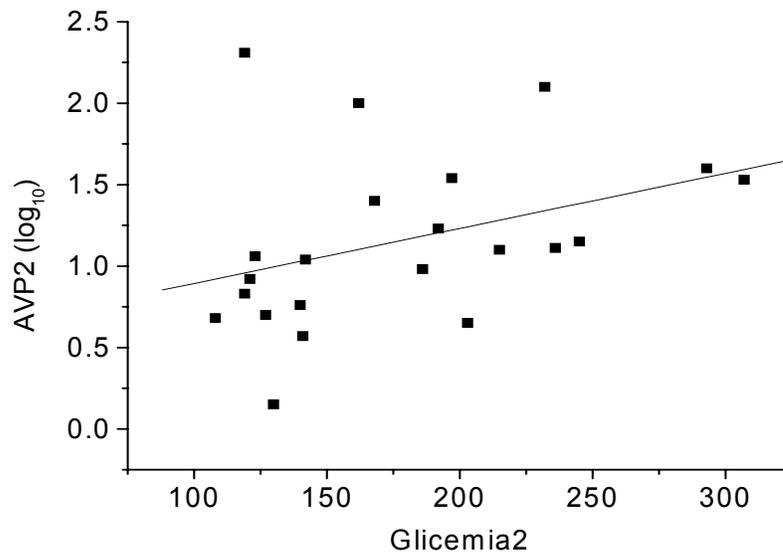
Nas **figuras 20 a 24** encontram-se representadas graficamente as principais correlações significativas encontradas entre a AVP plasmática e as variáveis numéricas de interesse nos diferentes tempos protocolados do estudo.



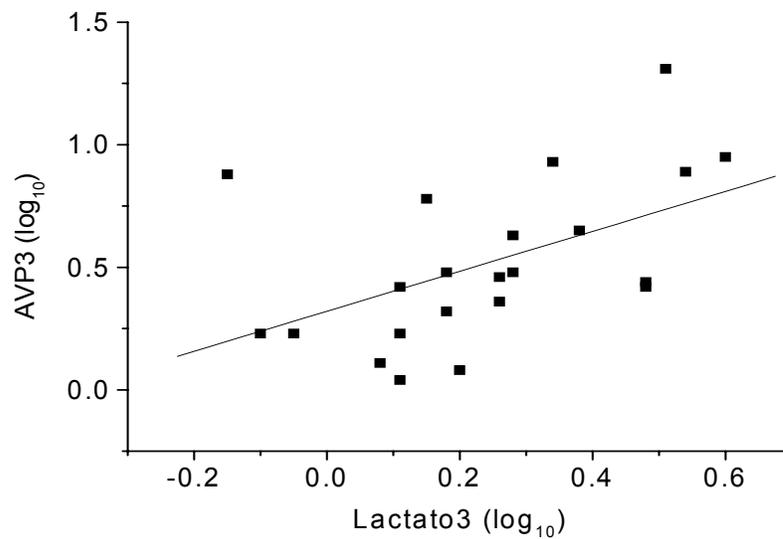
**Figura 20F.** Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP1; pg/mL [log<sub>10</sub>]) e o sódio sérico (Na<sup>+</sup> sérico; mEq/L) no T1 (2h-PO). ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,035$ ).



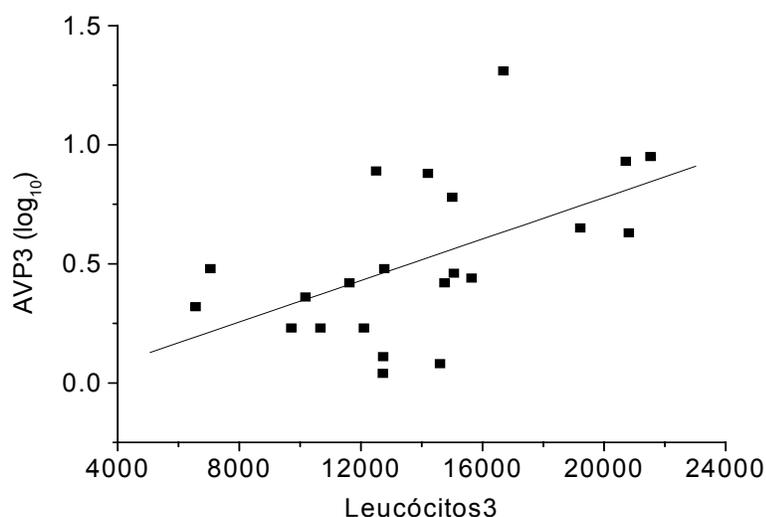
**Figura 21.** Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP2; pg/mL [log<sub>10</sub>]) e o lactato sérico (Lactato; mMol/L[log<sub>10</sub>]) no T2 (6h-PO). ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,003$ ).



**Figura 22.** Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP2; pg/mL [log<sub>10</sub>]) e a glicemia (Glicemia; mg%) no T2 (6h-PO). ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,04$ ).



**Figura 23.** Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP; pg/mL [log<sub>10</sub>]) e o lactato sérico (Lactato; mMol/L[log<sub>10</sub>]) no T3 (24h-PO). ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,04$ ).



**Figura 24.** Correlação entre a arginina-vasopressina plasmática (AVP; pg/mL [log<sub>10</sub>]) e os leucócitos sangüíneos (Leucócitos; n/mm<sup>3</sup>) no T3 (24h-PO). ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,004$ ).

#### 6.14 Relação das principais variáveis numéricas de interesse com os valores de AVP para medidas simultâneas no mesmo indivíduo

A relação das principais variáveis numéricas com os valores de AVP, considerando simultaneamente as medidas feitas nas seis avaliações (T0 a T5) no mesmo indivíduo, foi avaliada utilizando-se a análise dos modelos lineares generalizados, por meio das equações de estimação generalizadas (GEE ou *generalized estimating equations*), usando os tempos como medidas repetidas, cujos resultados completos são apresentados no apêndice II. Pelos resultados, verificou-se relação significativa apenas entre o lactato sérico e a AVP plasmática ( $p = 0,016$ ), ou seja maiores valores de lactato estiveram relacionados com maiores valores de AVP (**tabela 29**).

**Tabela 29.** Análise de GEE (*generalized estimating equations*) para valores de AVP em função das variável lactato sérico (RLAC\*) (n = 22), medidas simultaneamente nos seis diferentes tempos protocolados para o estudo (T0 a T5).

Parâmetro	Estimado	EP	LC (95%)	Z	valor-p
Intercepto	26,07	6,47	13,39 - 38,76	4,03	< 0,0001
RLAC*	0,13	0,05	0,02 - 0,23	2,41	<b>0,016</b>
T5	4,40	4,85	-5,11 - 13,91	0,91	0,364
T4	13,24	4,25	4,92 - 21,57	3,12	0,002
T3	33,60	5,15	23,50 - 43,69	6,52	< 0,0001
T2	64,46	5,34	53,98 – 74,93	12,06	< 0,0001
T1	76,40	6,24	64,17 – 88,63	12,25	< 0,0001

## 7. Discussão

---



## 7.1 Dados Demográficos e Antecedentes Nosológicos dos Pacientes

Aneurisma é definido como uma dilatação arterial localizada e permanente com aumento de mais que 50% do seu diâmetro normal<sup>112</sup>.

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) tem se tornado uma doença cada vez mais freqüente. Sua etiologia ainda é desconhecida, mas na maior parte das vezes aparece como resultado de um processo degenerativo crônico da parede arterial, e evidências crescentes sugerem que uma resposta imune pode contribuir para o seu aparecimento<sup>20,21</sup>.

Na presente casuística, todos os pacientes eram portadores de AAA infra-renal, já que este era um dos critérios de inclusão no estudo. Dados de literatura mostram que os aneurismas da aorta abdominal (AAA) representam 65% de todos os aneurismas da aorta, sendo que 90% destes estão localizados abaixo das artérias renais<sup>112</sup>.

O AAA está intimamente relacionado com outras doenças cardiovasculares crônicas ou degenerativas, e os principais fatores de risco para seu desenvolvimento incluem a idade, sexo masculino, tabagismo, hipertensão, dislipidemia e história familiar de aneurisma. A prevalência de doença arterial coronariana severa em pacientes operados por causa de AAA sobe para mais de 30%. A presença de lesões ateroscleróticas difusas freqüentemente justificam uma avaliação cardiovascular global e detalhada, além de tratamentos específicos para estes pacientes, tanto antes do ato anestésico-cirúrgico quanto após o tratamento de um AAA<sup>21</sup>.

São muitos os estudos que mostram que a prevalência de AAA aumenta com a idade e o envelhecimento da população. Cinco a 10% das pessoas com mais de 65 anos são afetados pelo AAA<sup>21,112</sup>.

Também, o AAA é mais prevalente no sexo masculino, com taxas em média quatro vezes maiores que no sexo feminino<sup>112</sup>.

Num estudo de Bengtsson et al.<sup>113</sup>, de 1992, num total de 45.838 autópsias realizadas ao longo de 30 anos, a incidência de AAA nos homens foi de

4,3% (duas vezes maior do que em mulheres). Também, nos homens, tem sido relatada uma incidência rapidamente aumentada após os 55 anos de idade, atingindo um pico de 5,9% entre 80 e 85 anos<sup>20</sup>.

Num estudo epidemiológico de 1995, a prevalência de AAA em homens idosos foi de aproximadamente 8%, taxa seis vezes maior do que nas mulheres<sup>114</sup>.

No presente estudo, muito embora tenha sido utilizada uma amostra de conveniência, os pacientes incluídos mostraram características demográficas semelhantes àquelas descritas em literatura para o AAA, ou seja houve um predomínio de pacientes idosos (média de 68 anos) e do sexo masculino (77%).

Com relação às comorbidades mais comumente esperadas, encontramos uma incidência de cerca de 90% de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de 40% de doença coronariana crônica entre os pacientes incluídos no estudo. Entre eles, os medicamentos mais utilizados foram os inibidores de ECA (73%), betabloqueadores (59%) e algum tipo de diurético (50%). Estes dados são concordantes com os descritos em literatura<sup>112,115</sup>.

## **7.2 Tratamento Cirúrgico do Aneurisma de Aorta Abdominal**

Dos 22 pacientes incluídos no estudo, 15 receberam enxertos aorto-bi-ilíacos e sete aorto-aórticos. Estes dados são parcialmente concordantes com os achados de Diehl et al.<sup>116</sup>, em que a prótese aorto-bi-ilíaca foi a modalidade de correção predominante (57%) em 557 pacientes operados por AAA, mas ligeiramente discordantes da literatura nacional. Assim, em nosso meio, num estudo de Carvalho et al.<sup>117</sup>, em que 134 pacientes portadores de AAA infra-renal foram submetidos à correção cirúrgica convencional, o enxerto aorto-aórtico foi realizado em 43,2% dos casos, seguido do enxerto aorto-bi-ilíaco comum em 25,4%, enxerto aorto-ilíaco comum e ilíaco externo em 15% e aorto-bifemoral em 9%. Esta diferença pode ser explicada pelo fato de que a amostra incluída no presente estudo foi de conveniência, impedindo a generalização destes achados para toda a população de pacientes submetidos à correção cirúrgica de AAA.

Atualmente, não há tratamento clínico para aneurisma de aorta abdominal, a não ser o controle da hipertensão e de certos fatores de risco<sup>20</sup>. Os aneurismas aumentam de tamanho lentamente até alcançarem um diâmetro crítico, quando a velocidade de sua expansão torna-se exponencial, permanecendo freqüentemente assintomático até a ruptura. Dessa forma, o risco de ruptura aumenta com o diâmetro do AAA<sup>21,114</sup>.

A ruptura de um aneurisma sem abordagem cirúrgica acarreta ao paciente um risco de óbito de até 90%, além do que, a taxa de mortalidade peri-operatória de um AAA roto pode alcançar até 60%, o que justifica uma abordagem cirúrgica mais precoce e eletiva, tão logo o AAA seja diagnosticado e alcance um diâmetro superior a 50 milímetros<sup>20,21,114</sup>.

O principal objetivo da correção cirúrgica é prevenir a morte do paciente associada à ruptura do aneurisma e, dessa forma, a indicação da operação depende fundamentalmente do balanço entre o risco imediato da ruptura do aneurisma e os riscos associados à correção cirúrgica<sup>118</sup>.

As recomendações atuais para o tratamento dos AAA são baseadas no seu diâmetro, devendo ser operados aqueles que excedam 5cm em pacientes de risco mais jovens<sup>20</sup>.

Para pacientes de alto risco as alternativas de tratamento incluem observação (espera assistida, que implica em risco de ruptura) e a correção cirúrgica (com um risco de mortalidade cirúrgica quase proibitiva), necessitando portanto um julgamento clínico individualizado<sup>20</sup>.

O aneurisma de aorta abdominal deve sofrer reparo eletivo quando o risco de ruptura for suficientemente elevado para justificar o risco cirúrgico, ou seja, o risco de morte por ruptura for superior ao risco de morte pelo reparo eletivo. A taxa anual de ruptura de um AAA varia de acordo com diâmetro, isto é, o risco de ruptura de um aneurisma < 5,5 cm de diâmetro não é mais do que 1% por ano. A taxa de ruptura de aneurismas de diâmetro > 5,5 cm aumenta para 10%, e atinge 30% em aneurismas com diâmetro > 7 cm. A exata história natural e taxa de ruptura de aneurismas abdominais grandes permanece incompletamente definida,

mas há evidências suficientes para sugerir que num aneurisma com diâmetro acima de 5,5 a 6,0 cm, a ruptura e taxa de expansão do mesmo aumentam rapidamente. Na literatura, existe um consenso de que a maioria dos pacientes deve ser considerada para reparação cirúrgica quando o diâmetro for superior a 5,5 cm. No entanto, cada paciente deve ter uma decisão individual baseado no risco estimado de ruptura do aneurisma, na percepção do risco operatório e na expectativa de vida global<sup>119</sup>.

A introdução dos procedimentos endovasculares, como uma proposta minimamente invasiva, tem proporcionado uma alternativa de correção do AAA com menor mortalidade operatória em pacientes com anatomia favorável, mas com durabilidade tardia menor, exigindo maiores taxas de reintervenção<sup>118</sup>.

Diversos estudos têm proposto como primeira escolha, para pacientes jovens com longa expectativa de vida e com baixo risco cirúrgico, a correção aberta (ou laparoscópica) e o seguimento com ultrassonografia, até que se prove a durabilidade das novas endopróteses, de maneira a garantir uma evolução tardia satisfatória próxima dos 10 anos. Essa técnica também deve ser empregada quando a anatomia da aorta e ilíacas não é favorável à técnica endovascular, uma vez que a anatomia desfavorável aumenta muito o risco potencial de ruptura após correção endovascular. Para os pacientes mais velhos, ou com co-morbidades significativas e de alto risco, a correção endovascular indiscutivelmente apresenta a vantagem da menor morbimortalidade operatória<sup>118</sup>.

O acesso cirúrgico utilizado para a correção do AAA pode ser através das vias transperitoneal ou retroperitoneal, dependendo das características anatômicas e clínicas de cada caso, com vantagens e desvantagens de acordo com a literatura e caracteriza-se pela substituição do segmento aneurismático da aorta abdominal por prótese de material sintético<sup>117</sup>.

A abordagem cirúrgica transperitoneal com a substituição do enxerto internamente, continua sendo a mais utilizada para a correção de AAA. A abordagem retroperitoneal, embora menos utilizada, tem sido associada com menor morbidade pós-operatória e redução do tempo de internação<sup>20</sup>.

No presente estudo, os 22 pacientes incluídos foram operados pela técnica convencional, com abordagem transperitoneal.

### **7.3 Avaliação do Risco Cirúrgico em Pacientes Portadores de AAA**

Escalas de risco baseadas em dados clínicos e subsidiários simples têm sido desenvolvidas para avaliar rapidamente o risco de complicações (especialmente cardíacas) em pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos<sup>120</sup>. A escala de Goldman tem sido utilizada há mais de 30 anos para avaliar o risco cardíaco em pacientes cirúrgicos<sup>121</sup>. Esta escala (Anexo II) combina características clínicas com dados de investigação ativa e dirigida, o que a torna um tanto complexa, havendo certa resistência por parte dos médicos em aplicá-la no dia a dia.

Dos 22 pacientes incluídos no estudo, 18% pertenciam à classe I de Goldman, 73% à classe II de Goldman e 9% à classe III. Nenhum paciente pertencia à classe IV de Goldman. Estes achados indicam que a maioria dos pacientes era de risco moderado para complicações cardíacas no pós-operatório, compatível com a doença predominante e as comorbidades presentes<sup>112</sup>.

A escala de risco cirúrgico ainda muito citada e utilizada é a classificação ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (Anexo III), criada em 1961, muito intuitiva e racional, porém com componentes altamente subjetivos. Um estudo com 70.000 pacientes mostrou alta correlação entre as taxas de mortalidade (óbitos) previstos pela ASA aplicada no pré-operatório e aqueles de fato observados durante a evolução pós-operatória<sup>120</sup>.

A classificação de estado físico proposta pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA) distribui os pacientes cirúrgicos de acordo com o seu estado geral de saúde e a severidade de eventuais outras doenças em classes bem estabelecidas. Apesar das críticas sofridas pelo caráter subjetivo de suas definições, por considerar apenas a anamnese e exame físico, esta classificação continua sendo mundialmente usada para estimar riscos intra- e pós-operatórios

com grande aceitação por parte dos anesthesiologistas e cirurgiões, inclusive em nosso meio.

Quanto ao risco cirúrgico apresentado pelos pacientes da amostra, a classificação obtida, segundo a *American Society Anesthesiology* (ASA), foi de ASA 2 em três pacientes (14%), ASA 3 em 18 pacientes (82%) e ASA 4 em apenas um paciente (4%). Estes achados indicam um risco cirúrgico moderado na maioria dos pacientes e esteve de acordo com aquela estimativa feita pela aplicação da escala de risco cardiovascular de Goldman.

Ainda dentro deste aspecto, embora tenha havido inegável progresso na anesthesiologia em relação ao controle da dor e no emprego de fármacos que preservam o perfil hemodinâmico do paciente, muitos outros fatores ainda estão longe de serem controlados: as alterações dos fluidos corpóreos e suas distribuições compartimentais; regulação da oferta e demanda cardíaca em decorrência dos efeitos dos anestésicos e das modificações de temperatura e fluxos regionais; as modificações da coagulação em nível local e sistêmico; desbalanço entre os mecanismos agregantes e anti-agregantes induzidos pelo ato cirúrgico; ativação da resposta inflamatória em nível local e suas repercussões sistêmicas; diferentes mecanismos e regulação imunológica decorrente da translocação bacteriana; ativação leucocitária e de citocinas precoce e tardia; disfunção endotelial pré-existente e síndromes de reperfusão. Todos esses mecanismos, associados ou isoladamente, estão envolvidos na morbimortalidade cardiovascular decorrente do ato operatório e ainda não são completamente compreendidos, e, portanto, a atuação médica e a capacidade de prognosticar com precisão a evolução nestes pacientes ainda é precária<sup>120</sup>.

#### **7.4 Evolução e Complicações Intra-Operatórias na Correção Cirúrgica Convencional do AAA**

Pelo fato da morbidade e mortalidade cardíacas serem elevadas em cirurgia corretiva de AAA, atenção especial deve ser dada aos fatores que influenciam o trabalho ventricular e perfusão coronariana. Manter a perfusão e

função dos órgãos vitais através de uma estabilidade hemodinâmica peri-operatória é tão ou mais importante do que a escolha da técnica cirúrgica ou anestésica. Geralmente, uma anestesia equilibrada utiliza fármacos de ação de curta duração e pode ser adaptada a todas as situações. A manutenção da anestesia pode ser obtida pela associação de morfina e anestésicos halogenados ou intravenosos. O óxido nítrico tem uma tendência em diminuir o débito cardíaco e pressão arterial, enquanto aumenta a resistência vascular sistêmica. Um estudo indica que, entre pacientes submetidos à cirurgia da aorta abdominal, o óxido nítrico aumentou a necessidade de vasodilatadores para tratar o aumento da pressão de capilar pulmonar e isquemia miocárdica<sup>21</sup>. É importante antecipar o relógio, restabelecendo a circulação e uma adequada perfusão de órgãos vitais. A estabilidade hemodinâmica, metabólica e temperatura normal devem ser obtidas antes do fechamento da pele objetivando uma rápida extubação. Os picos hipertensivos e episódios de taquicardia devem ser absolutamente evitados pela utilização de agentes de curta duração de ação como esmolol ou outros vasodilatadores, como bloqueadores dos canais de cálcio (nicardipina) ou alfa-bloqueadores (urapidil) ou mesmo a utilização de substâncias de ação prolongada, se a volemia estiver correta (atenolol). Isquemia miocárdica pode ocorrer desde o despertar do paciente operado por AAA<sup>21</sup>. O controle da temperatura é primordial porque hipotermia pós-operatória está associada com muitos efeitos colaterais. Manter uma normotermia intra-operatória é um objetivo da terapêutica, bem como a otimização hemodinâmica. Essa simples medida pode reduzir hemorragias intra-operatórias, infecções de parede e complicações cardíacas pós-operatórias<sup>21</sup>.

No presente estudo, em média, o tempo cirúrgico foi de 4,3 horas, compatível com aquele descrito por Carvalho et al.<sup>117</sup>, em que este variou de 4 e 8 horas, com média de 5 horas, e o tempo de anestesia variou entre 4,5 e 8,5 horas, com média de 5,9 horas.

O sangramento estimado foi de 1.100 mL, e a média de transfusão de concentrado de hemácias foi de 1,4 unidades. Nenhum paciente apresentou hemorragia expressiva ou necessitou de transfusão maior do que quatro unidades de concentrado de hemácias. Dessa forma, pode se considerar que na presente

casuística não ocorreram complicações intra-operatórias significativas, sejam aquelas diretamente relacionadas à técnica anestésico-cirúrgica (tempo cirúrgico muito longo, hemorragias, hipotensões prolongadas ou hipoxemia) ou de outra natureza clínica<sup>116,122</sup>.

## 7.5 Mortalidade na Correção Cirúrgica Eletiva Convencional de AAA

A mortalidade operatória do AAA varia entre diversos estudos publicados: no UK trial foi de 5,8%; no *Canadian Aneurism Study*, 4,7%; no de Michigan, 5,6%; e no de Ontário, de 3,8% (em pacientes com idade < 70 anos foi de 3% e em ≥ 70 anos foi de 4%)<sup>123-126</sup>, sendo todas essas taxas muito inferiores às observadas em pacientes operados na urgência por ruptura do AAA, com mortalidades relatadas entre 78 e 94%<sup>127</sup>.

O painel da *Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery Joint Council Subcommittee* descreve uma taxa de mortalidade cirúrgica variando de 8-30% para os pacientes que apresentam pelo menos um dos seguintes fatores de risco: idade > 90 anos, doença arterial coronariana grave (angina instável, áreas significativas do miocárdio em risco, fração de ejeção de VE < 20% e insuficiência cardíaca congestiva recente), doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência renal grave. A coexistência de mais de um destes fatores de risco poderia estar associada com a taxa de mortalidade cirúrgica ainda mais alta, excedendo os 30%<sup>20</sup>.

No presente estudo, por ter se realizado um seguimento pós-operatório de curto prazo e por ter sido constituído por uma amostra de conveniência, a avaliação dos aspectos relacionados à morbi-mortalidade dos pacientes incluídos na investigação fica evidentemente prejudicada.

## 7.6 Evolução Pós-Operatória dos Pacientes

As complicações pós-operatórias da cirurgia de correção do AAA podem ser divididas em precoces e tardias. Entre as complicações precoces, algumas

estão relacionadas com o procedimento cirúrgico, e há também complicações clínicas. As complicações imediatas mais comuns, observadas ainda durante o procedimento cirúrgico, compreendem sangramento persistente com consumo de fatores da coagulação (coagulação intravascular disseminada), lesões vasculares (principalmente lesões venosas), lesão das vísceras parenquimatosas ou ocas, lesão dos ureteres, embolia distal, trombose distal, entre outras. As complicações tardias caracterizam-se por pseudo-aneurismas anastomóticos, fístulas aorto-entéricas, trombose e infecção do enxerto. As complicações pós-operatórias precoces são, muitas vezes, as principais responsáveis pelas elevadas taxas de morbimortalidade da correção eletiva do AAA, e são um reflexo do preparo pré-operatório e do estado geral do doente. Pacientes com indicação cirúrgica devem ser submetidos a uma cuidadosa avaliação pré-operatória, com identificação dos fatores de risco, doenças associadas, medicações em uso e cirurgias prévias, visando a compensação das condições clínicas<sup>117</sup>.

Complicações precoces de correções eletivas de AAA foram descritas pelo estudo canadense de aneurismas em 1994. As complicações mais freqüentes (15%) foram de origem cardíaca, incluindo isquemia miocárdica, arritmias, e ICC, seguidos por insuficiência respiratória (8%), insuficiência renal (6%), eventos hemorrágicos (4%), tromboembolismo (3%) e infecção no sítio cirúrgico (2%). As complicações relacionadas ao enxerto ocorrem em 9% dos casos<sup>20</sup>.

### **7.6.1 Alterações hemodinâmicas**

O clampeamento aórtico durante a correção cirúrgica convencional do AAA ativa o sistema renina-angiotensina (SRA), aumentando a liberação de renina pelo aparelho justaglomerular renal. A estimulação simpato-adrenal com hipertensão e taquicardia pós-operatória também é um evento comum nesses pacientes. Além de um aumento na pós-carga e resistência vascular sistêmica, o clampeamento aórtico está associado com uma diminuição no índice cardíaco e alterações metabólicas. Isto pode também levar ao aumento na pressão de capilar pulmonar e causar isquemia miocárdica, uma vez que estes pacientes apresentam

uma alta prevalência de doença arterial coronariana. Além disso, a cirurgia de aorta abdominal pode prejudicar a circulação renal, levando a alterações funcionais e até mesmo insuficiência renal aguda, uma das mais sérias complicações associadas com esta cirurgia<sup>24</sup>.

Não foi objetivo do presente estudo a avaliação detalhada das alterações hemodinâmicas ocorridas no intra-operatório, sejam aquelas relacionadas ao ato anestésico-cirúrgico ou aquelas secundárias ao clameamento e desclameamento aórtico, como também não foram mensurados os níveis plasmáticos de AVP neste período. Durante o clameamento da aorta administrou-se nitroprussiato de sódio para os pacientes em que se evidenciou hipertensão por provável aumento da pós-carga. Após o desclameamento da aorta, soluções cristalóides para a adequação da volemia, bem como dopamina ou noradrenalina, foram utilizadas, a critério das equipes anestésica e cirúrgica, para manter uma pressão arterial média entre 80 e 100 mmHg. Não foram observadas alterações hemodinâmicas significativas e/ou prolongadas que pudessem comprometer de modo importante a perfusão orgânica nestes pacientes.

Dos pacientes incluídos no presente estudo, 91% deles relatavam antecedentes de hipertensão arterial prévia, mas estavam relativamente controlados no pré-operatório (T0; PA = 128/82 mmHg, com PAM = 97 mmHg, em média). Foi observada uma queda estatisticamente significativa da PAM em T1 (2h-PO; 87 mmHg), T2 (6h-PO; 86 mmHg) e T3 (24h-PO; 87 mmHg), com recuperação em T4 (48h-PO; 100 mmHg) e tendendo a aumento acima dos níveis basais em T5 (72h-PO; 101 mmHg). No entanto, estas alterações não foram clinicamente relevantes, pois estas quedas observadas da PA não foram maiores que 30% em relação ao período basal, e nenhum paciente apresentou quadro de choque circulatório. Comportamento semelhante da pressão arterial sistêmica foi relatado em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com CEC não complicados<sup>13</sup>.

## **7.6.2 Alterações da função renal**

Alguns estudos apontam que uma diminuição da função renal pode ocorrer após uma cirurgia convencional de correção de AAA infra-renal<sup>128</sup>. O fluxo plasmático renal efetivo e a taxa de filtração glomerular diminuem após o clampeamento aórtico e não melhoram imediatamente após o desclampeamento.

No presente estudo não foram evidenciados sinais de insuficiência renal. O débito urinário médio dos pacientes esteve sempre acima de 1,0-1,5 mL/kg/hora durante o período de observação, apesar de os pacientes terem apresentado, em média, um balanço hídrico discretamente positivo, constatando-se também uma queda estatisticamente significativa da creatinina no 3° PO em relação ao pré-operatório (controle), sinais indiretos de que estes pacientes estavam bem hidratados e hemodinamicamente estáveis, uma vez que a função renal é bastante sensível a alterações da volemia e hipotensão<sup>128</sup>.

## **7.6.3 Alterações Metabólicas**

### **7.6.3.1 Lactato sérico**

A cirurgia convencional de correção do AAA implica em isquemia e reperfusão das extremidades inferiores, por conta do clampeamento/desclampeamento aórtico. Também é comum a ocorrência de hipotensão arterial após o desclampeamento aórtico causada pela reperfusão de um leito vascular distal dilatado, com concomitante retorno de sangue venoso contendo subprodutos metabólicos com intensas ações vasoativas (em geral, vasodilatadoras). Esta hipotensão pós-desclampeamento é de rara ocorrência quando há uma adequada reposição volêmica durante a cirurgia. Aconselha-se que a isquemia das extremidades inferiores seja induzida de forma gradual e constante, e limite-se ao menor tempo necessário para a realização do

procedimento cirúrgico, para minimizar as complicações decorrentes da isquemia/reperfusão<sup>129</sup>.

Um aumento nos níveis do lactato sangüíneo nas veias ilíacas foi observado durante a cirurgia convencional de correção do AAA<sup>129</sup>, achado consistente com aqueles relatados por outros investigadores<sup>130,131</sup>. No estudo de Sako et al.<sup>129</sup>, os autores mensuraram seriadamente o lactato em amostras de sangue da veia ilíaca durante a cirurgia de AAA e observaram que seu acúmulo seguia uma curva de padrão exponencial. Assim, mesmo na cirurgia de AAA, a isquemia dos membros inferiores pode mostrar um rápido e inesperado progresso, e o desclameamento aórtico pode resultar em hipotensão severa se o tempo de clameamento aórtico for prolongado em demasia.

Ainda segundo Sako et al.<sup>129</sup>, durante o clameamento aórtico ocorre aumento do lactato e queda do pH, temporalmente relacionados. Após o primeiro desclameamento, os níveis séricos de lactato excedem transitoriamente aqueles do período pré-clameamento, com queda concomitante do pH sangüíneo. Essas alterações metabólicas transitórias provavelmente contribuem para o mecanismo de choque pós-desclameamento. Dessa forma, os autores sugerem que a liberação do clampe aórtico seja feita de forma lenta e gradual após o término da primeira anastomose ilíaca, para permitir uma re-acomodação orgânica e prevenir o choque pós-desclameamento<sup>129</sup>.

Ainda que a área isquêmica não seja extensa e o tempo de isquemia não seja muito prolongado numa cirurgia não complicada de correção de AAA, o acúmulo de lactato e a acidose metabólica mostram uma progressão tempo-dependente, e a chance de aparecimento de um estado de choque pós-desclameamento aórtico é muito maior quando o tempo de clameamento aórtico intra-operatório é prolongado<sup>129</sup>.

Na presente investigação, o lactato sérico não foi mensurado durante o ato cirúrgico, mas seus níveis mostraram aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) no T1 (2h-PO) e T2 (6h-PO) em relação ao T0 (controle pré-operatório). Associadamente, uma queda do pH, do bicarbonato sérico e da diferença de

bases (BE) puderam ser observadas em amostras sangüíneas coletadas concomitantemente para análise gasométrica ( $p < 0,001$ ). Houve um retorno para os valores basais nos tempos subseqüentes (já a partir do primeiro dia pós-operatório). Estas alterações, apesar de estatisticamente significativas, não podem ser consideradas clinicamente relevantes, pois nenhum paciente, de fato, desenvolveu acidose metabólica importante. Este é mais um fator que contribui para a assertiva de que nestes pacientes não houve complicações hemodinâmicas importantes no período pós-operatório imediato.

### **7.6.3.2 Glicemia**

Como parte da resposta ao estresse, a concentração de glicose sangüínea aumenta após o início da cirurgia. O cortisol e as catecolaminas facilitam a produção de glicose como resultado da gliconeogênese e glicogenólise hepática aumentadas. Além disso, o consumo periférico de glicose está diminuído. Os mecanismos usuais que mantêm a homeostase de glicose são inefetivos no período peri-operatório. A hiperglicemia tende a persistir porque os hormônios de catabolismo promovem uma produção/liberação aumentada de glicose para a corrente sangüínea, concomitantemente com uma produção/liberação diminuída de insulina, acompanhada de um aumento da resistência periférica à sua ação<sup>1</sup>.

Em indivíduos diabéticos, está atualmente bem estabelecido que o controle inadequado da glicemia está associado com um aumento nas complicações das doenças, que podem ser retardadas ou evitadas com o controle rigoroso da glicose sangüínea. Os riscos inerentes ao aumento perioperatório prolongado da glicemia são menos bem estabelecidas, embora riscos potenciais incluam aumento de complicações infecciosas e prejuízo da cicatrização da ferida operatória. Um aumento na incidência de infecção da ferida e mediastinite foi encontrado em diabéticos e não-diabéticos em quem evoluiu para uma concentração de glicose sangüínea  $> 200$  mg/dL após cirurgia cardíaca<sup>1</sup>.

Dos pacientes incluídos neste estudo, 31,82% (sete pacientes) eram diabéticos e não havia pacientes em uso regular de insulina, apenas sob controle com hipoglicemiantes orais (cinco pacientes) ou medidas não farmacológicas (dois pacientes). De acordo com os dados de literatura, como parte da reação ao estresse cirúrgico<sup>132,133</sup>, houve um aumento significativo da glicemia em T1, T2 e T3 em relação ao T0 (controle;  $p < 0,001$ ), com retorno aos níveis basais a partir do T4 (48h PO). Este é o comportamento esperado da curva glicêmica em pós-operatório de cirurgias de grande porte não complicados<sup>134</sup>.

#### **7.6.4 Hemostasia: Plaquetas, Hemoglobina e Hematócrito**

O comportamento do sistema hemostático circulatório em resposta à lesão vascular é regida por uma série de reações bioquímicas complexas que envolvem elementos celulares e proteínas plasmáticas. Alterações do equilíbrio hemostático podem resultar em sangramento excessivo ou complicações pró-coagulantes. No campo da cirurgia vascular, a modulação deste processo pode ter graves implicações no que diz respeito à manutenção da patência do conduto vascular, evitando eventos tromboembólicos e prevenindo o excesso de sangramento no sítio operatório<sup>135</sup>. No entanto, a natureza da resposta hemostática no cenário da lesão induzida pela cirurgia e estresse é complexo e não totalmente compreendida<sup>135</sup>.

Sangramento durante ou após um procedimento vascular pode ser causado por uma inadequada técnica cirúrgica, coagulopatia induzida, coagulopatia inata ou uma combinação destas condições. Como referido, o sistema de coagulação é complexo e programado para proporcionar a hemostasia e manter o balanço fisiológico com injúrias relativamente menores. Doenças pré-existentes e lesão tecidual e deslocamento do volume vascular e extravascular durante e após a cirurgia podem perturbar este equilíbrio fisiológico. O sangramento do paciente de cirurgia vascular deve ser avaliado cuidadosamente de modo a assegurar uma adequada e oportuna intervenção<sup>135</sup>.

A função plaquetária é igualmente perturbada durante o período peri-operatório. Em cirurgia de aorta, tem sido observado seqüestro de plaquetas secundário ao clampeamento aórtico, além de um aumento significativo da agregação plaquetária durante as primeiras 48 horas de pós-operatório, resultando em trombocitopenia, com posterior recuperação e trombocitose, que pode perdurar por várias semanas<sup>21,136</sup>.

No presente estudo, houve sangramento de leve a moderado no intra-operatório (média de 1.120mL), e 15/22 pacientes (68%) receberam transfusão de concentrado de hemácias. Esta perda sangüínea, apenas parcialmente repostada, associada possivelmente à hemodiluição, pode explicar a queda de Hb/Ht vista no pós-operatório (T3 a T5 em relação ao controle).

Distúrbios hemostáticos significativos não foram observados nesta casuística, mas houve uma queda significativa do número de plaquetas em T3 e T4, com tendência à recuperação a partir do T5. Este é um comportamento tradicionalmente descrito nesse tipo de cirurgia<sup>21,136</sup>.

#### **7.6.5 Alterações eletrolíticas e osmólares**

Uma série de alterações hormonais ocorre em resposta à cirurgia, as quais influenciam o metabolismo de sal e água. Estas mudanças dão suporte à preservação de adequados volumes de fluidos corporais. A AVP promove a retenção de água e a produção de urina concentrada pela ação direta nos rins. A secreção aumentada de AVP pode continuar por 3-5 dias, dependendo da severidade da injúria e do desenvolvimento de complicações<sup>1</sup>.

Renina é secretada das células do aparelho justaglomerular dos rins em parte como resultado da ativação simpática eferente aumentada. A renina estimula a produção de angiotensina II. Esta tem uma série de efeitos importantes, e, em particular, ela estimula a liberação de aldosterona do córtex adrenal que, por sua vez, leva ao aumento da reabsorção de Na<sup>+</sup> e água nos túbulos distais dos rins e aumenta a excreção de K<sup>+</sup> pela urina<sup>1</sup>.

Pequenos aumentos na osmolalidade plasmática resultam num rápido aumento da liberação de AVP, com subsequente retenção renal de água para retornar a osmolalidade ao normal. A regulação fisiológica da osmolalidade e da permeabilidade do ducto coletor renal ocorrem em concentrações plasmáticas de arginina-vasopressina numa faixa de 1-7 pg/mL<sup>137</sup>. Existe uma relação linear entre o aumento da osmolalidade sangüínea e as concentrações plasmáticas de AVP. Sistemas osmoregulatórios mantêm a osmolalidade plasmática dentro de limites restritos (284-295 mOsm/kg.H<sub>2</sub>O), e a regulação osmótica da AVP é muito sensível. Um aumento na osmolalidade de apenas 1% vai aumentar a vasopressina plasmática numa média de 1 pg/mL, o que é suficiente a alterar significativamente a concentração urinária<sup>47</sup>.

No presente estudo, quanto ao comportamento evolutivo dos níveis de **sódio sérico** (Na<sup>+</sup>) e da **osmolaridade sérica calculada** (OsmSer) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos diferentes tempos do pós-operatório em relação ao T0 (controle) (p = 0,081 e p = 0,256, respectivamente).

No entanto, o **potássio sérico** apresentou um comportamento bifásico, com um discreto aumento nas primeiras horas de pós-operatório e posterior normalização, com tendência a queda abaixo do valor pré-operatório em T5. Este comportamento pode ser explicado pelo mecanismo de isquemia-reperfusão que ocorre após o clampeamento aórtico<sup>21</sup>, com liberação de K<sup>+</sup> do intra- para o extracelular, seguido de aumento da perda renal posteriormente pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>1</sup>. De qualquer forma, no período de estudo não foram observadas hiper- ou hipopotassemias clinicamente relevantes.

#### **7.6.6 Alterações inflamatórias**

Uma resposta inflamatória normal, equilibrada e bem controlada em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos quase sempre resulta em uma recuperação sem intercorrências. No entanto, os resultados podem ser

alterados em determinadas circunstâncias. Doenças pré-existentes, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal, doença arterial coronariana ou diabetes interagem com a resposta inflamatória e pode afetar a capacidade de um indivíduo de ajustar uma resposta adequada ao estresse. Além disso, alguns pacientes desenvolvem uma resposta exagerada ou insuficiente<sup>138</sup>.

A resposta inflamatória ao estresse (infeccioso ou não) é normalmente referida como a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, ou SIRS<sup>139</sup>. A SIRS é caracterizada quando dois ou mais dos seguintes sinais descritos a seguir são encontrados no paciente.

1. Febre ( $T > 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ou hipotermia ( $T < 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).
2. Taquicardia ( $\text{FC} > 90\text{ bpm}$ ).
3. Taquipnéia ( $\text{FR} > 20\text{ ipm}$ ) ou hiperventilação ( $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$ ).
4. Leucocitose ( $\text{GB} > 12.000/\text{mm}^3$ ) ou leucopenia ( $\text{GB} < 4.000/\text{mm}^3$ ) ou a presença de formas imaturas em circulação ( $> 10\%$ ).

Nos pacientes do presente estudo, a presença de SIRS pôde ser observada a partir de T3 (24h-PO), caracterizada principalmente por taquicardia e leucocitose. Apenas alterações discretas da temperatura foram notadas. Quanto à frequência respiratória, sua avaliação ficou prejudicada já que alguns pacientes permaneceram sedados e em ventilação mecânica até o 1º PO (T3). Nenhum paciente desenvolveu sinais de disfunção orgânica durante o período de observação.

## **7.7 Padrão de anestesia e resposta ao estresse cirúrgico**

Dentre os tipos de anestesia geral em cirurgias de grande porte, embora ainda haja controvérsias, os opióides, em uso endovenoso, parecem ser os agentes que mais suprimem o hipotálamo e a secreção dos hormônios hipofisários<sup>1</sup>.

Em cirurgia cardíaca, os efeitos da morfina e outros opióides na resposta ao estresse têm sido bem documentados. Altas doses de morfina (4mg/kg) bloqueiam a secreção de hormônio de crescimento e inibe a liberação de cortisol até o início da circulação extracorpórea (CEC). Fentanil (50-100 µg/kg), sufentanil (20 µg/kg) e alfentanil (1,4 mg/kg) suprimem a secreção de hormônios hipofisários até a CEC. Após o início da CEC, as mudanças fisiológicas são tão profundas que as respostas hipotalâmicas e hipofisárias não podem ser completamente inibidas pelos opióides. Altas doses de opióides desencadeiam inevitavelmente depressão respiratória após a cirurgia, que exige suporte ventilatório no pós-operatório<sup>1</sup>.

Em cirurgias de abdome inferior, fentanil (50 µg/kg) administrado durante a indução da anestesia, suprimiu o hormônio de crescimento, o cortisol e glicemia, mudanças encontradas durante cirurgias pélvicas<sup>140</sup>.

Quando Bent et al.<sup>141</sup>, em 1984, administraram fentanil 50 µg/kg, 60 minutos após o início da cirurgia pélvica, não houve efeito significativo sobre a resposta endócrina.

Posteriormente, foi estabelecido que fentanil 15 µg/kg foi suficiente para inibir as respostas do cortisol e da glicose à cirurgia de abdome inferior<sup>142</sup>.

Em cirurgias de abdome superior, contudo, tem sido relatado que os opióides sistêmicos em doses convencionais são relativamente inefetivos em prevenir a resposta de estresse. Num estudo em cirurgias de colecistectomia convencional, o fentanil em dose mais elevada (100 µg/kg) aboliu completamente as mudanças hormonais após a cirurgia, mas a técnica resultou em depressão respiratória necessitando suporte ventilatório no pós-operatório<sup>1</sup>.

Especificamente em cirurgias para correção de AAA, uma das maneiras propostas de se reduzir ou modular o grau de resposta neuro-endócrina ao estresse cirúrgico durante e após a cirurgia convencional é o emprego de anestesia regional tóraco-lombar combinada com anestesia geral<sup>143</sup>. Uma combinação de opiáceos com uma infusão extradural de um anestésico local (ex.: bupivacaína) aumenta o grau de bloqueio simpático e o alívio da dor, com conseqüente redução da resposta de estresse pós-operatória. Infelizmente, este

tipo de anestesia tem alguns eventos adversos sérios e até mesmo pode levar a hipotensão profunda no intra-operatório, como relatado por Kataja et al.<sup>23</sup>, e que muitas vezes acaba levando a um excesso de reposição volêmica durante a cirurgia.

Em recente estudo publicado Kataja et al.<sup>24</sup>, em que os autores compararam a resposta ao estresse em dois grupos de pacientes submetidos à correção de AAA (*grupo I*: cirurgia aberta convencional [CAR], sob anestesia geral + bloqueio espinal versus *grupo II*: correção endovascular [EVAR], sob anestesia espinal apenas). Os pacientes submetidos à CAR apresentaram menor PAM no intra-operatório e níveis mais elevados de noradrenalina antes do clampeamento aórtico, assim como níveis significativamente maiores de lactato após o desclampeamento aórtico e no pós-operatório do que os pacientes submetidos à EVAR. Também, no pós-operatório, os níveis séricos de AVP e cortisol foram significativamente maiores no grupo CAR. Os autores concluíram que a resposta de estresse foi menor, assim como a estabilidade hemodinâmica e a perfusão da parte inferior do corpo foi superior e a função renal melhor mantida nos pacientes submetidos à EVAR comparado àqueles submetidos à cirurgia convencional (CAR) sob anestesia combinada, geral + bloqueio espinal<sup>24</sup>.

No presente estudo, os tipos de anestesia realizados foram geral EV e inalatória, com ou sem peridural. Nos pacientes em que foi possível a punção do espaço peridural, a mesma se deu com infusão em bolus ou contínua de bupivacaína 0,25%. Os pacientes foram então pré-medicados com midazolam. A indução anestésica foi realizada com os opióides sufentanil (1 a 2µg/kg de peso) ou alfentanil (30 a 50 µg/kg de peso), seguido de um hipnótico como midazolam (0,05 a 0,2mg/kg de peso), etomidato (0,3mg/kg de peso) ou propofol (1,0 a 2,5mg/kg de peso), e, para a curarização, foi utilizado vecurônio (0,1 a 0,2mg/kg de peso), rocurônio (0,6 a 1mg/kg de peso) ou pancurônio (0,08 a 0,1mg/kg de peso). No vaporizador do equipamento de ventilação usou-se o isoflurano (0,5% a 1%) misturado ao oxigênio (O<sub>2</sub>) e ar comprimido.

Como se pode notar, não houve um padrão pré-estabelecido de anestesia comum a todos os pacientes, pois isto ficou a critério da equipe anestésica, que não estava envolvida diretamente com a condução do estudo. Dessa, forma houve grande variação do “padrão de anestesia” entre os pacientes, o que pode ter interferido de maneira diversa no grau de resposta de estresse cirúrgico no pós-operatório<sup>1</sup>. Devido ao pequeno número de pacientes incluídos na amostra e à grande variação de “padrões de anestesia” utilizados durante a cirurgia, não foi possível subagrupá-los para avaliar especificamente o efeito da anestesia na resposta de estresse pós-operatório.

## **7.8 Comportamento temporal da vasopressina nos pacientes**

Os valores plasmáticos de AVP, nos indivíduos normais, em repouso, são muito baixos. Chen et al.<sup>144</sup> relataram níveis plasmáticos de AVP variando de 2,2 a 8,0 pg/mL em pacientes com volemia normal, normotensos e com osmolaridade sérica  $\leq 290$  mOsm/L. Gramm et al.<sup>145</sup>, em trabalho onde avaliaram a falência endócrina após morte encefálica, utilizaram valores de 0,3 a 4,7 pg/mL como referência de normalidade para a AVP plasmática. Huang et al.<sup>146</sup> encontraram valores ligeiramente mais elevados, de  $5,06 \pm 4,12$  pg/mL, como representativos da faixa de normalidade em sua publicação. Em nosso meio, num estudo de Cintra et al.<sup>147</sup>, em 2004, os valores plasmáticos de AVP em 29 indivíduos sadios em repouso (grupo controle) também foram muito baixos (variando de 0,4 a 5,2 pg/mL).

No presente estudo, os níveis de AVP plasmática no pré-operatório (T0 – período basal) foram de  $1,37 \pm 0,73$  pg/mL (mediana de 1,34 pg/mL e variação de 0,30 – 3,1 pg/mL), portanto dentro dos valores descritos por Cintra et al.<sup>147</sup> em indivíduos adultos sadios em repouso.

No período pós-operatório houve um aumento expressivo e estatisticamente significativo da AVP plasmática neste grupo de pacientes estudados, com um pico de aumento cerca de 50 vezes maior que o valor basal registrado no T2 (2h-PO;  $62,56 \pm 62,86$  pg/mL;  $p < 0,001$ ), decrescendo

exponencialmente dentro das primeiras 24h de PO, com variações ainda importantes, mas já não diferindo estatisticamente do basal em T5 (72h-PO;  $2,12 \pm 3,82$  pg/mL;  $p = NS$ ).

Este comportamento da AVP plasmática em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos gerais tem sido descrito desde a década de 1960<sup>2,3</sup>, e os maiores níveis descritos em literatura têm sido aqueles relacionados a cirurgias cardíacas com<sup>8,13</sup> ou sem circulação extra-corpórea<sup>9</sup>. Esta elevação dos níveis plasmáticos de AVP inicia-se logo após a incisão da pele, com picos de elevação observados ou no intra-operatório<sup>2,148</sup> ou nas primeiras horas de pós-operatório<sup>3</sup>, tendendo a decrescer exponencialmente nas primeiras 24h de PO<sup>13,148</sup>.

No presente estudo, a AVP plasmática não foi mensurada no intra-operatório, mas seu comportamento temporal evolutivo no pós-operatório foi semelhante ao relatado em diversos procedimentos cirúrgicos gerais de grande porte, como já discutido anteriormente, tendo sido observado um pico precoce (T1 – 2h-PO, com uma queda exponencial nas 24h subseqüentes, tendendo a se normalizar no T5 (72h de pós-operatório).

As causas desta elevação dramática da AVP plasmática em procedimentos cirúrgicos eletivos ainda não se encontram totalmente esclarecidas<sup>9,149</sup>, estando associada ao tipo<sup>9,105</sup> e ao porte da cirurgia<sup>150</sup>, ao tipo de anestesia utilizada<sup>42,149,151</sup>, a alterações hemodinâmicas<sup>10,152</sup> e/ou da osmolaridade sérica no peri-operatório<sup>148</sup>.

Especificamente em cirurgias de correção de AAA, poucos são os estudos na literatura que avaliaram o comportamento da AVP plasmática como um dos marcadores de estresse cirúrgico nas primeiras 72h de pós-operatório.

Assim, Kataja et al.<sup>22</sup>, em 1989, estudaram as respostas hormonais e cardiovasculares no clampeamento e desclampeamento da aorta em 20 pacientes submetidos à cirurgia reconstrutiva de aorta. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 10 pacientes no grupo controle e 10 pacientes que foram tratados com captopril oral (25mg), um dia e uma hora antes da cirurgia, para prevenir

hipertensão intra e pós-operatória. Após a indução anestésica, no grupo que recebeu captopril foi observada hipotensão em quatro pacientes e bradicardia em três. No pós-operatório, pacientes de ambos os grupos apresentaram hipertensão e taquicardia. Também, em ambos os grupos, ocorreram aumentos significativos nos níveis de AVP, adrenalina e noradrenalina antes do clampeamento da aorta e no período pós-operatório. Os resultados sugeriram que o captopril oral aumenta o risco de hipotensão e bradicardia após a indução anestésica e não previne a hipertensão pós-operatória.

Lasson et al.<sup>109</sup>, em 1995, investigaram a secreção de AVP em 30 pacientes submetidos à cirurgia de correção de aneurisma de aorta abdominal infra-renal divididos em dois grupos: grupo I (n = 15), pacientes que receberam dopamina 3µg/kg/min intraoperatoriamente e durante as 24h de pós-operatório, e grupo II (n = 15), pacientes que receberam placebo nos mesmos tempos, documentando uma elevação da AVP plasmática no grupo que recebeu dopamina. Devido a este achado inesperado, os autores sugerem que a maior presença de náuseas no pós-operatório nos pacientes que receberam dopamina talvez possa ter sido causa dessa maior elevação.

Kruimel et al.<sup>110</sup>, em 1999, estudaram a relação entre as respostas imune e neuro-endócrina durante cirurgias eletivas de aorta abdominal (correção de aneurisma ou de obstrução aterosclerótica) em 18 pacientes, nos períodos pré-, intra- e pós-operatório. Níveis plasmáticos de citocinas, AVP, ACTH e cortisol foram mensurados seriadamente. Os níveis de AVP e ACTH aumentaram significativamente durante o intra-operatório, mas os níveis de cortisol não se modificaram. Os autores demonstraram também uma depressão dos níveis circulantes de IL-1β (pró-inflamatório) e um aumento na IL-1ra (anti-inflamatório) durante o estresse cirúrgico. A produção *ex-vivo* de IL-1β e TNF-α foi suprimida, indicando uma depressão na produção dessas citocinas. Esses achados seguiram paralelos à reação hormonal de estresse expressa pelos níveis elevados de AVP e ACTH, mas não do cortisol, sugerindo que os glicorticóides não são um fator-chave na depressão da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Para diminuir a resposta ao estresse cirúrgico, uma variedade de técnicas menos invasivas tem sido desenvolvidas. As cirurgias minimamente invasivas proporcionam incisões menores e menos manipulação na dissecação dos tecidos, levando a uma diminuição da perturbação fisiológica operatória<sup>108</sup>.

A correção de aneurisma de aorta abdominal por técnica endovascular tem sido defendida como uma alternativa minimamente invasiva em substituição à cirurgia aberta convencional<sup>24</sup>.

Em 2000, Salartash et al.<sup>108</sup> avaliaram a resposta hipermetabólica pós-operatória na correção convencional de AAA em comparação com a abordagem endovascular e demonstraram que os níveis de adrenalina, cortisol e insulina foram significativamente maiores na cirurgia aberta, ao passo que os níveis de norepinefrina, hormônio de crescimento e glucagon foram semelhantes. Porém os níveis de AVP não foram mensurados.

Finalmente, em 2007, Kataja et al.<sup>24</sup> investigaram a resposta metabólica pós-operatória comparando as técnicas convencional e endovascular na correção de aneurisma de aorta abdominal sob diferentes padrões de anestesia, e concluíram que a abordagem endovascular sob anestesia raquidiana causou menos perturbações fisiológicas que a cirurgia aberta sob anestesia geral com bloqueio peridural, como já descrito anteriormente. Os níveis de AVP foram significativamente mais altos na abordagem cirúrgica convencional depois do desclameamento aórtico e no pós-operatório imediato, comparado com o grupo endovascular. Porém, com ambas a técnicas houve aumento nos níveis de AVP no intra-operatório e pós-operatório imediato em comparação com os valores pré-anestésicos.

## **7.9 Correlação da AVP plasmática com algumas variáveis de interesse**

No presente estudo, não foram encontradas correlações entre os níveis de AVP plasmática e aquelas variáveis representativas de alterações hemodinâmicas (PAM) ou da osmolalidade plasmática (sódio sérico e osmolaridade plasmática

calculada), estímulos sabidamente importantes na regulação da secreção de AVP<sup>5,6</sup>, fato também constatado por outros autores em diferentes tipos de cirurgias<sup>15,148</sup>. Contrariamente, foi encontrada uma discreta correlação negativa entre a AVP plasmática e o sódio sérico em T2, compatível com síndrome da secreção inapropriada de AVP, conforme relatado anteriormente por Cintra et al.<sup>147</sup> em pacientes neurológicos.

Isto nos leva a concluir e a concordar com a afirmativa de outros autores que, em cirurgias da cavidade abdominal (como no caso da correção de AAA), os estímulos nervosos oriundos da cavidade peritoneal e provavelmente mediados pelo sistema nervoso autônomo sejam, de fato, os fatores mais importantes para o aumento da liberação de vasopressina<sup>3,14</sup>.

Outros achados interessantes incluem as correlações discretas, mas positivas e estatisticamente significativas encontradas entre a AVP plasmática e os níveis sanguíneos de glicose no T2 (6h de pós-operatório) e com o lactato sérico em T2 (6h de pós-operatório) e T3 (24h de pós-operatório), fatores adicionais que ratificam fortemente o papel da AVP como um marcador do grau de estresse cirúrgico, já que estas alterações são freqüentemente descritas na resposta metabólica ao trauma<sup>1</sup>.

Outro achado relevante foi a correlação também discreta, mas positiva e estatisticamente significativa, encontrada entre os níveis plasmáticos de AVP e o número de leucócitos séricos em T3 (24h de pós-operatório), o que nos leva a supor que quanto maior o grau de estresse cirúrgico, representado por um aumento mais marcante da liberação de AVP, maior a possibilidade de o paciente desenvolver reação inflamatória sistêmica (SIRS) no pós-operatório. Dessa forma, os níveis circulantes de AVP podem ser um marcador útil de prognóstico de complicações inflamatórias no pós-operatório. No entanto, devido a uma série de dificuldades técnicas (necessidade de centrifugação refrigerada do plasma e armazenamento das amostras a -80°C para evitar a rápida degradação do hormônio pelas vasopressinases plasmáticas, necessidade do emprego de

técnicas de radioimunoensaio para sua mensuração e por estar sujeita a erros pré-analíticos), a dosagem rotineira da AVP se torna impraticável<sup>153</sup>.

Recentemente a coceptina, um glicopeptídeo de 39 aminoácidos que compreende a porção terminal-C do precursor da AVP (CT-proAVP), tem sido relatado como sendo um marcador estável e sensível da liberação de AVP, de forma análoga ao peptídeo-C para a insulina. A mensuração da coceptina tem se mostrado útil em várias condições clínicas, incluindo o diagnóstico de diabetes insípido e na monitorização de estados sépticos e de doenças cardiovasculares. A grande vantagem é que a coceptina é estável nas amostras plasmáticas e pode ser mensurada por técnica imunoluminométrica, o que a torna um substituto útil e indicativo dos níveis de AVP, com a vantagem de poder ser utilizada no dia-a-dia da prática clínica<sup>153,154,155</sup>.

Dentro dessa linha de pesquisa, considerando que a resposta endógena da AVP em pacientes com SIRS pós-operatória e choque vasodilatatório poderia permitir um melhor entendimento da fisiopatologia da disfunção cardiovascular associada à SIRS, e adicionalmente ajudar na indicação da AVP como um agente terapêutico, Jochberger et al.<sup>156</sup>, estudaram pacientes submetidos a cirurgia abdominal sem SIRS (n = 10), pacientes críticos submetidos a cirurgias não cardíacas com SIRS (n = 9), e pacientes com SIRS + choque vasodilatatório (n = 22), num estudo clínico prospectivo. As concentrações de AVP plasmática (radioimunoensaio) e da coceptina (ensaio imunoluminométrico), juntamente com parâmetros clínicos, foram documentadas diariamente durante sete dias de pós-operatório. A resposta da AVP diferiu significativamente entre os três grupos. Pacientes sem SIRS mostraram menores concentrações de AVP que os pacientes com SIRS + choque (p = 0,001) ou SIRS sem choque (p = 0,003). Os pacientes com SIRS + choque apresentaram maiores níveis de AVP que os pacientes com SIRS apenas (p < 0,001). Os níveis de AVP decresceram com o tempo (p = 0,007) em todos os grupos. No 28º dia de evolução, os não sobreviventes mostraram valores mais elevados de AVP que os sobreviventes (p < 0,001). Nos pacientes com SIRS sem choque, a osmolaridade sérica esteve indiretamente associada com os níveis de AVP, ao passo que a PAM e a osmolaridade sérica estiveram

associadas com os níveis de AVP nos pacientes com SIRS + choque. A AVP e a coceptina correlacionaram-se significativamente uma com a outra ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ). Nos pacientes que não foram submetidos à ultrafiltração, os níveis de coceptina foram preditores de mortalidade de 28-dias com altas sensibilidade e especificidade. A resposta pós-operatória da AVP em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas aparentemente mostrou-se adequadamente mantida. A possibilidade de que a AVP tenha um papel contribuidor na falência de restauração do tônus vascular em pacientes com choque vasodilatatório não pode ser excluída, mas este parece ser menos importante do que nos choques sépticos ou pós-cardiotomia<sup>156</sup>.

O mesmo grupo de investigadores<sup>157</sup>, também recentemente, compararam o comportamento evolutivo das concentrações plasmáticas de AVP e coceptina entre pacientes com infecção ( $n = 10$ ), com sepse grave ( $n = 22$ ) e com choque séptico ( $n = 28$ ), num estudo de coorte prospectivo. Dados hemodinâmicos, laboratoriais e clínicos foram registrados diariamente durante sete dias após a admissão na UTI ou no hospital. Concomitantemente, amostras sangüíneas foram coletadas para dosagens das concentrações plasmáticas de AVP (radioimunoensaio) e coceptina (ensaio imunoluminométrico). A resposta da AVP foi diferente entre os três grupos de estudo ( $p < 0,001$ ), mas não diferiu durante o tempo de observação ( $p = 0,12$ ). Embora os pacientes com sepse grave e choque séptico tenham mostrado níveis mais elevados de AVP que os pacientes com infecção (ambos com  $p < 0,001$ ), nenhuma diferença foi constatada na concentração de AVP vista nos pacientes com sepse grave e choque séptico ( $p = 0,98$ ). Nenhuma diferença nas concentrações de AVP foi observada entre os sobreviventes e não sobreviventes no 28º dia ( $p = 0,87$ ). Em pacientes com sepse grave, a osmolaridade sérica ( $p < 0,001$ ), o pH arterial ( $p = 0,001$ ), o lactato ( $p < 0,001$ ) e a  $PaO_2$  ( $p = 0,04$ ) estiveram associados com o comportamento evolutivo da AVP plasmática, ao passo que nos pacientes com choque séptico esta associação foi encontrada apenas com a osmolaridade sérica ( $p = 0,03$ ). As concentrações plasmáticas de AVP correlacionaram-se com as de coceptina ( $r = 0,614$ ;  $p < 0,001$ ), mas esta concentração foi influenciada pela hemofiltração veno-

venosa contínua ( $p = 0,002$ ). Esses achados levaram os autores a concluir que a sepse grave induz uma resposta mais intensa na liberação de AVP que a infecção sem inflamação sistêmica. Contudo, a ausência de diferença nas concentrações plasmáticas de AVP entre pacientes sépticos com ou sem choque indicam que o sistema vasopressinérgico pode não funcionar normalmente na sepse grave, e esses dados dão suporte à hipótese de que, pelo menos em parte, um bloqueio na resposta da AVP pode ser responsável pela falha na restauração do tônus vascular em pacientes com choque séptico<sup>157</sup>.

### **7.10 Limitações do presente trabalho**

O presente estudo apresenta uma série de limitações, entre as quais podem ser destacadas:

- 1) Tratou-se de um estudo descritivo, não comparativo, com uma amostra pequena e de conveniência, e, portanto, muito heterogênea.
- 2) Não houve uma padronização dos procedimentos anestésicos, que ficaram a critério da equipe de anestesistas, e isto certamente influenciou a resposta de estresse dos pacientes.
- 3) Os tipos de cirurgias realizadas para correções do AAA também variaram (próteses aorto-aórtica, aorto-bi-íliacas, etc.), o que pode ter aumentado o grau de manipulação bem como o tempo cirúrgico, fatores sabidamente influenciadores da resposta de estresse.
- 4) Não foram mensuradas as alterações clínicas e laboratoriais no intra-operatório, assim como não foram dosados os níveis plasmáticos de AVP neste período.
- 5) A osmolaridade plasmática foi calculada, e não mensurada diretamente, o que pode não ter refletido a realidade dos pacientes.
- 6) Também, os cuidados pós-operatórios ficaram a critério da equipe de UTI, não tendo sido controlados importantes fatores de influência na liberação de AVP, tais como: padrão de reposição volêmica, tipo e

nível de sedação e analgesia empregados, tipos e doses de medicações vasoativas, uso de diuréticos etc.

- 7) Utilizamos apenas a resposta leucocitária sangüínea como marcador de SIRS, mas a mensuração concomitante de marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral, interleucinas, proteína-C reativa, procalcitonina etc, poderiam ter enriquecido a análise da resposta de estresse pós-operatório, clareando melhor o papel da AVP como um possível marcador prognóstico de inflamação sistêmica pós-trauma.

### **7.11 Considerações finais**

O padrão de resposta de estresse dos pacientes do presente estudo, mensurado pelo comportamento evolutivo da AVP plasmática no pós-operatório, é concordante com diversos estudos da literatura que o avaliaram nos mais variados tipos de procedimentos cirúrgicos. Os dados do presente estudo, somados àqueles da literatura, parecem indicar que o principal mecanismo responsável pelo aumento da liberação plasmática de AVP frente ao trauma cirúrgico esteja de fato relacionado ao grau de estimulação nociceptiva profunda, mediada pelo SNA, já que não encontramos correlações entre os níveis plasmáticos de AVP e as variações de pressão arterial e/ou de osmolaridade nestes pacientes. Aparentemente, esta resposta de estresse pode ser modificada pelo tipo de abordagem ou técnica cirúrgica e pelo padrão de anestesia utilizado, bem como por alterações concomitantes da pressão arterial, volemia e osmolaridade plasmática que possam complicar o ato operatório. Ademais, estudos recentes utilizando a copeptina como um indicador dos níveis de AVP plasmática, tem correlacionado seu aumento com o grau de resposta inflamatória sistêmica pós-operatória, o que nos faz supor que este hormônio pode ter um importante (mas ainda não bem compreendido) papel neste processo, inclusive como um potencial marcador prognóstico de complicações inflamatórias e/ou infecciosas em pacientes cirúrgicos.

*Em suma*, embora o papel da AVP como marcador de estresse traumático venha sendo sistematicamente estudado há mais de meio século, a literatura ainda não é totalmente clara sobre quais são os principais estímulos responsáveis pelo aumento da sua liberação nos diferentes procedimentos anestésico-cirúrgicos, bem como qual é o verdadeiro significado clínico deste expressivo e sistemático aumento, o que mantém o assunto ainda em aberto para investigações futuras.

## 8. Conclusões



8.1 – O comportamento evolutivo dos níveis plasmáticos de arginina-vasopressina (AVP) em pacientes submetidos à cirurgia convencional de correção de aneurisma de aorta abdominal (AAA) infra-renal, não complicados, seguiu o mesmo padrão descrito na literatura em outros tipos de procedimentos cirúrgicos, com picos expressivos nas primeiras horas de pós-operatório e queda exponencial subsequente, com normalização após 72 horas (3º dia PO) do ato cirúrgico.

8.2 – Variáveis clínicas (pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corpórea, diurese, balanço hídrico) e laboratoriais (creatinina, eletrólitos, osmolaridade sérica calculada, lactato sérico, glicemia, hemoglobina, hematócrito, plaquetas e leucócitos) mostraram um comportamento compatível com a resposta habitual de estresse pós-operatório descrita na literatura, nas primeiras 72 horas de evolução, em pacientes não complicados.

8.3 – A AVP correlacionou-se positiva e significativamente com algumas variáveis laboratoriais de interesse no pós-operatório (lactato, glicemia e leucócitos sanguíneos), não se correlacionando, contudo, com alterações hemodinâmicas (pressão arterial média) ou da osmolaridade plasmática (sódio sérico e osmolaridade calculada), sugerindo que esta resposta seja, de fato, mais uma consequência do trauma cirúrgico em si, do que aos tradicionais fatores (hipotensão, hipovolemia e/ou hiperosmolaridade) descritos na literatura como potentes estimuladores de sua liberação.

## 9. Referências Bibliográficas

---

1. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85:109-17.
2. Miltenberger FW, Moran WH. Peripheral blood levels of vasopressin (ADH) during surgical procedures. *Surg Forum* 1963; 14:54-5.
3. Moran WH, Miltenberger FW, Shuyab WA, Zimmermann B. The relationship of antidiuretic hormone secretion to surgical stress. *Surgery* 1964; 56:99-108.
4. Oliver G, Schäfer EA. On the physiological action of extracts of the pituitary body and certain other glandular organs. *J Physiol (London)* 1895; 18:277-9.
5. Share L. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1988; 68:1248-84.
6. Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Hardman JG, Limbird LE. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9<sup>th</sup> Ed, New York, International Edition, McGraw-Hill, 1996; p.715-31.
7. Murton SA, Tan ST, Prickett TC, Frampton C, Donald RA. Hormone responses to stress in patients with major burns. *Br J Plast Surg* 1998; 51:388-92.
8. Philbin DM, Coggins CH, Wilson N, Sokoloski J. Antidiuretic hormone levels during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:145-8.
9. Velissaris T, Tang AT, Murray M, et al. A prospective randomized study to evaluate stress response during beating-heart and conventional coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:506-12.
10. Cochrane JP, Forsling ML, Gow NM, Le-Quesne LP. Arginine vasopressin release following surgical operations. *Br J Surg* 1981; 68:209-13.
11. Haas M, Glick SM. Radioimmunoassayable plasma vasopressin associated with surgery. *Arch Surg* 1978; 113:597-600.
12. Wiedemann B, Leibe S, Kätzel R, Grube U, Landgraf R, Bierwolf B. The effect of combination epidural anesthesia techniques in upper abdominal surgery on the stress reaction, pain control and respiratory mechanics. *Anaesthesist* 1991; 40:608-13.
13. Martins EF, Araújo S, Castro M, Cintra EA, Dragosavac D, Terzi R et al. Níveis plasmáticos de vasopressina em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Rev Bras Terap Intens* 2005; 17:33-9.

14. Melville RJ, Forsling ML, Frizis HI, LeQuesne LP. Stimulus for vasopressin release during elective intra-abdominal operations. *Br J Surg* 1985; 72:979-82.
15. Rosendahl W, Schulz U, Teufel T, von-Brenndorf CI, Gupta D. Surgical stress and neuroendocrine responses in infants and children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8:187-94.
16. Reid IA. Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1108-10.
17. Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, Koning E, Maillot C, Ducrotté P. Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1703-13.
18. Ginsburg M, Heller H. The antidiuretic assay of vasopressin by intravenous injection into unanaesthetized rats. *J Endocrinol* 1953; 9:267-73.
19. Ginsburg M, Brown LM. Effect of anaesthetics and haemorrhage on release of neuro-hypophyseal anti-diuretic hormone. *Br J Pharmacol* 1956; 11: 236-44.
20. Yeung B, Pearce WH. Surgical management of abdominal aortic aneurysm. *Vasc Med* 2000; 5:187-93.
21. Marret E, Lember N, Bonnet F. Anesthésie et réanimation pour chirurgie réglée de l'anévrisme de l'aorte abdominale, *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25:158-79.
22. Kataja JH, Kaukinen S, Viinamäki OV, Metsä-Ketelä TJ, Vapaatalo H. Hemodynamic and hormonal changes in patients pretreated with captopril for surgery of the abdominal aorta. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3:425-32.
23. Kataja JH. Thoracolumbar epidural anaesthesia and isoflurane to prevent hypertension and tachycardia in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8:427-36.
24. Kataja JH, Chrapek W, Kaukinen S, Pimenoff G, Salenius JP. Hormonal stress response and hemodynamic stability in patients undergoing endovascular vs. conventional abdominal aortic aneurysm repair. *Scand J Surg* 2007; 96:236-42.
25. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936; 138:32.

26. Van-De-Kar LD, Richardson-Morton KD, Rittenhouse PA. Stress: neuroendocrine and pharmacological mechanisms. *Methods Arch Exp Pathol* 1991; 14:133-73.
27. Meerson F. Adaptation, stress and prophylaxis. *Metab Clin North Am* 1984; 30:695-728.
28. Griffin J. Stress and immunity: an unifying concept. *Vet Immunol Immunopathol* 1989; 20:263-312.
29. Franks B. What is stress? *Quest* 1994; 46:1-7.
30. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24:151-80.
31. Sawchenko P, Swanson LW. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol* 1982; 205:260-72.
32. Palkovits M. Neuroanatomical overview of brain neurotransmitters in stress. In: Van Loon GR, et al (Eds). *Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms*. 1989: New York. p.31-42.
33. Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanism. *Biol Reprod* 1991; 45:523-32.
34. Palkovits M. Peptidergic neurotransmitters in the endocrine hypothalamus. In: Chandwick DJ, Marsh I (Eds.). *Ciba Foundation Symposium*, 168; 1992: New York: Wiley. p.3-15.
35. Chrousos GP. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244-52.
36. Stratakis C, Chrousos GA. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Ann NY Acad Sci* 1997; 821:1-18.
37. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:397-409.
38. Meaney M. Individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response and hypothalamic CRF system. *Ann NY Acad Sci* 1993; 697:70-5.

39. Sapolsky R, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress response? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21:55-89.
40. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53:865-71.
41. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:259-84.
42. Bickel U, Wiegand-Löhnert C, Fleischmann JW, et al. Different modulation of the perioperative stress hormone response under neurolept-anaesthesia or enflurane for cholecystectomy. *Horm Metab Res* 1991; 23:178-84.
43. Farini F. Diabete insipido ed opoterapia. *Gazz Osp Clin* 1913; 34:1135-9.
44. Turner R, Pierce JG, Du-Vigneaud V. The purification and the amino acid content of vasopressin preparations. *J Biol Chem* 1951; 191:21-8.
45. Du-Vigneaud V. The polypeptide hormones of the posterior pituitary gland, oxytocin and vasopressin. *Harvey Lect* 1954/1955; 50:1-6.
46. Holmes C, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989-1002.
47. Vincent J, Su F. Physiology and pathophysiology of the vasopressinergic system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22:243-52.
48. Walker B, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2- vasopressinergic receptors. *Am J Physiol* 1988; 255(2 Pt 2): H261-5.
49. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanèse J, Martin C. Clinical review: vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005; 9:212-22.
50. Holmes C, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and cardiovascular system. Part 2 - clinical physiology. *Crit Care* 2004; 8: 15-23.
51. Maybauer M, Maybauer D, Enkhbaatar P, Traber D. Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008; 22:253-63.
52. Gilligan P, Robertson DW, Zaczek R. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor modulators: progress and opportunities for new therapeutic agents. *J Med Chem* 2000; 43:1641-60.
53. Schrier R, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979; 236:F321-32.

54. Treschan T, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* 2006; 105:599-612; quiz 639-40.
55. Kröll M, Juhler M, Lindholm J. Hyponatraemia in acute brain disease. *J Intern Med* 1992; 232:291-7.
56. Correa M, Cunha Neto MC. Diabetes insipidus e secreção inapropriada do hormônio antidiurético. In: Stavale MA - Bases da Terapia Intensiva Neurológica. 1ª ed. São Paulo: Santos Livraria e Editora, 1996. p.563-89.
57. Andreoli T. Water: normal balance, hyponatremia, and hypernatremia. *Ren Fail* 2000; 22:711-35.
58. Andreoli T. The polyuric syndromes. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 6):10-2.
59. Harrigan M. Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin* 2001; 17:125-38.
60. Guyton AC, Hall JE., *Textbook of Medical Physiology*. 11<sup>th</sup> Ed, Saunders, 2005. 1104pp.
61. Robertson G. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int* 1987; 21(Suppl):S20-6.
62. Bishop VS, Hay M. Involvement of the area postrema in the regulation of sympathetic outflow to the cardiovascular system. *Front Neuroendocrinol* 1993; 14:57-75.
63. Vingerhoets F, Tribolet N. Hyponatremia hypo-osmolarity in neurosurgical patients. "Appropriate secretion of ADH" and "cerebral salt wasting syndrome". *Acta Neurochir (Wien)* 1988; 91(1-2): 50-4.
64. Hoffman W, Phillips MI, Schmid PG, Falcon J, Weet JF. Antidiuretic hormone release and the pressor response to central angiotensin II and cholinergic stimulation. *Neuropharmacology* 1977; 16(7-8):463-72.
65. Renaud L. CNS pathways mediating cardiovascular regulation of vasopressin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23:157-60.
66. Shimamoto K, Miyahara M. Effect of norepinephrine infusion on plasma vasopressin levels in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:201-4.
67. Heller J. The physiology of anti-diuretic hormone and the effect of certain anaesthetics on the anti-diuretic activity of the rat blood plasma. *Physiologia Bohemoslovenica (Praha)* 1960; 9: 283.

68. Simpson P, Forsling M. The effects of halothane on plasma vasopressin during cardio-pulmonary bypass. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1977; 7:33-9.
69. Philbin D, Coggins CH. The effects of anesthesia on antidiuretic hormone. *Contemp Anesth Pract* 1980; 3:29-38.
70. Boulton AJ, Wilson N, Turnbull KW, Yip RW . Haemodynamic and plasma vasopressin responses during high-dose fentanyl or sufentanil anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33:475-83.
71. Stanley T, Philbin DM, Coggins CH. Fentanyl-oxygen anaesthesia for coronary artery surgery: cardiovascular and antidiuretic hormone responses. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26:168-72.
72. Lunn J, Stanley TH, Eisele J, Webster L, Woodward A. High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. *Anesth Analg* 1979; 58:390-5.
73. Stanley T, Berman L, Green O, Robertson D. Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations. *Anesthesiology* 1980; 53:250-3.
74. Kono K, Philbin DM, Coggins CH, Moss J, Rosow CE, Schneider et al. Renal function and stress response during halothane or fentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 1981; 60:552-6.
75. Crone L, Wilson N, Ngsee J, Turnbull KW, Leighton K. Haemodynamic and plasma vasopressin responses with high-dose fentanyl anaesthesia during aorto-coronary bypass operations. *Can J Anesth* 1982; 29:525-32.
76. Lehtinen A, Fyhrquist F, Kivalo I. The effect of fentanyl on arginine vasopressin and cortisol secretion during anesthesia. *Anesth Analg* 1984; 63:25-30.
77. Viinamäki O, Nuutinen L, Hanhela R, Karinen J, Pekkarinen A, Hirvonen J. Plasma vasopressin levels during and after cardiopulmonary bypass in man. *Med Biol* 1986; 64:289-92.
78. Hynynen M, Lehtinen AM, Salmenperä M, Fyhrquist F, Takkunen O, Heinonen J. Continuous infusion of fentanyl or alfentanil for coronary artery surgery. Effects on plasma cortisol concentration, beta-endorphin immunoreactivity and arginine vasopressin. *Br J Anaesth* 1986; 58:1260-6.
79. Woods W, Forsling ML, Le-Quesne LP. Plasma arginine vasopressin levels and arterial pressure during open heart. *Br J Surg* 1989; 76:29-32.

80. Adams HA, Kling D, Boldt J, Dapper F, Hempelmann G. Effects of nitrous oxide on endocrine stress response and haemodynamic parameters during coronary artery surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38:73-8.
81. Kuitunen A, Hynynen M, Salmenpera M. Anaesthesia affects plasma concentrations of vasopressin, von Willebrand factor and coagulation factor VIII in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1993; 70:173-80.
82. De Lange S, Boscoe MJ, Stanley TH, Brujijn N, Philbin DM, Coggins CH. Antidiuretic and growth hormone responses during coronary artery surgery with sufentanil-oxygen and alfentanil-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg* 2000; 85:109-17.
83. Bozkurt P, Kaya G, Yeker Y, Altintas F, Bakan M, Hacibekiroglu M et al. Effects of systemic and epidural morphine on antidiuretic hormone levels in children. *Paediatr Anaesth* 2003; 13:508-14.
84. Youssef M, Al-Mulhim A. Effects of different anesthetic techniques on antidiuretic hormone secretion during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007; 21:1543-8.
85. Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, Hagl C et al. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanil infusion to intermittent fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:326-35.
86. Von-Bormann B, Weidler B, Scheld H, Hempelmann G. Antidiuretic hormone in peridural anesthesia with 0.5% bupivacaine. The effect of severe blood loss on ADH release. *Anästhesie Intensivtherapie Notfallmedizin* 1982; 17:165-8.
87. Von-Bormann B, Weidler B, Dennhardt R, Sturm G, Scheld HH, Hempelmann G. Influence of epidural fentanyl on stress-induced elevation of plasma vasopressin (ADH) after surgery. *Anesth Analg* 1983; 62:727-32.
88. Stewart J, Gewitz MH, Woolf PK, Niguidula F, Fish BJ, Zeballos GA. Elevated arginine vasopressin and lowered atrial natriuretic factor associated with hypertension in coarctation of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:900-8.
89. Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T, Sollevi A. Lack of neurohumoral response to pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1998; 12:1217-23.
90. Knight A, Forsling M, Treasure T, Aveling W, Loh L, Sturridge MF. Changes in plasma vasopressin concentration in association with coronary artery surgery or thymectomy. *Br J Anaesth* 1986; 58:1273-7.

91. Koivusalo A, Kellokumpu I, Scheinin M, Tikkanen I, Halme L, Lindgren L et al. Randomized comparison of the neuroendocrine response to laparoscopic cholecystectomy using either conventional or abdominal wall lift techniques. *Br J Surg* 1996; 83:1532-6.
92. Cregg N, Mannion D, Casey W. Oliguria during corrective spinal surgery for idiopathic scoliosis: the role of antidiuretic hormone. *Paediatr Anaesth* 1999; 9:505-14.
93. Jensen N, Block RI. Vasopressin levels in major head and neck surgery. *Ear Nose Throat J* 1997; 76:87-90; quiz: 91-4.
94. Brinkmann A, Seeling W, Wolf CF, Kneitingner E, Schonberger C, Vogt N et al. Vasopressor hormone response following mesenteric traction during major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:948-56.
95. Ozawa A, Konishi F, Nagai H, Okada M, Kanazawa K. Cytokine and hormonal responses in laparoscopic-assisted colectomy and conventional open colectomy. *Surg Today* 2000; 30:107-11.
96. Pederiva S, Schmid HR, Brunner HR, Hohl M, Beer JH. Shorter PFA-100-closure times in laparoscopic versus conventional hysterectomy are not caused by increased vasopressin levels. *Thromb Res* 2005; 118:229-34.
97. Philbin D. Attenuation of stress response to cardiopulmonary bypass by the addition of pulsatile flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 78:779-83.
98. Wu W, Zbuzek VK, Bellevue C. Vasopressin release during cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:83-90.
99. Levine F, Philbin DM, Kono K. Plasma vasopressin levels and urinary sodium excretion during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *Ann Thorac Surg* 1981; 32:63-7.
100. Yamashita M, Ishihara H, Kudo M, Matsuki A, Oyama T. Plasma vasopressin response to extracorporeal circulation in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28:331-3.
101. Feddersen K, Aurell M, Delin K, Häggendal J, Arén C, Rådegran K. Effects of cardiopulmonary bypass and prostacyclin on plasma catecholamines, angiotensin II and arginine-vasopressin. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:224-30.
102. Amano J, Suzuki A, Sunamori M. Antidiuretic hormone and cardiovascular responses during and after coronary artery bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41:297-300.

103. Philbin D. Attenuation of stress response to cardiopulmonary bypass by the addition of pulsatile flow. *Circulation* 1981; 64:808-12.
104. Frater R, Wakayama S, Oka Y. Pulsatile cardiopulmonary bypass: failure to influence hemodynamics or hormones. *Circulation* 1980; 62(2pt2):119-125.
105. Kaul T, Swaminathan R, Chatrath RR, Watson DA. Vasoactive pressure hormones during and after cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 1990; 13:293-9.
106. Philbin D, Coggins CH. Plasma vasopressin levels during cardiopulmonary bypass with and without profound hemodilution. *Can Anaesth Soc J* 1978; 25:282-5.
107. Lehot J, Villard J, Piriz H. Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:132-9.
108. Salartash K, Sternbergh WC. Comparison of open transabdominal AAA repair with endovascular AAA repair in reduction of postoperative stress response. *Ann Vasc Surg* 2001; 15:53-9.
109. Lassen L, Hansen HE, Juhl B, Paaske WP, Pedersen EB. A randomised, clinical study of the effect of low-dose dopamine on central and renal haemodynamics in infrarenal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10:82-90.
110. Kruijmel J, Pesman GJ, Sweep CG, van der Vliet JA, Liem T, Jansen JBMJ et al. Depression of plasma levels of cytokines and ex-vivo cytokine production in relation to the activity of the pituitary-adrenal axis, in patients undergoing major vascular surgery. *Cytokine* 1999; 11:382-8.
111. Elias LL, Antunes-Rodrigues J, Elias PC, Moreira AC. Effect of plasma osmolality on pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone and atrial natriuretic peptide changes in central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82:1243-7.
112. Lorentz M, BoniCLA, Soares RR. Anestesia para intervenção cirúrgica endovascular na aorta abdominal. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58:520-32.
113. Bengtsson H, Bergqvist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms. A necropsy study. *Eur J Surg* 1992; 158:19-23.
114. Papiiaa B, Kleina C, Lindsayb TF. Intensive care of the patient following open abdominal aortic surgery. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:340-5.
115. Golledge J, Powell JT. Medical management of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34:267-73.

116. Diehl J, Cali RF, Hertzner NR, Beven EG. Complications of abdominal aortic reconstruction. An analysis of perioperative risk factors in 557 patients. *Ann Surg* 1983; 197:49-56.
117. Carvalho A, Santos VP, Razuk-Filho A, Karakhaian W, Guedes Neto H, Caffaro RA. Fatores de morbimortalidade na cirurgia eletiva do aneurisma da aorta abdominal infra-renal: experiência de 134 casos. *J Vasc Bras* 2008; 7:214-24.
118. Menezes F, Luccas GC, Matsui IA. Sobrevida tardia de pacientes submetidos à correção aberta eletiva de aneurisma de aorta abdominal. *J Vasc Bras* 2007; 6:218-24.
119. Wilson WR, Choke EC, Dawson J, Loftus IM, Thompson MM. Contemporary management of the infra-renal abdominal aortic aneurysm. *Surgeon* 2006; 4:363-71.
120. Santello J. Atualização em hipertensão arterial: risco cirúrgico, fatores associados e prognósticos. *J Bras Nefrol* 2001; 23:60-3.
121. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B. Multifactorial index of cardiac risk in non-cardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297:845-50.
122. Akkersdijk GJ, van der Graaf Y, Moll FL, Vries AC, Kitslaar PJEHM, van Bockel JH, et al. Complications of standard elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15:505-10.
123. Johnston K, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991; 13:452-8.
124. Brown PM, Pattenden R, Gutelius JR. The selective management of small abdominal aortic aneurysms: the Kingston study. *J Vasc Surg* 1992; 15:25-7.
125. Katz D, Stanley JC, Zelenock GB. Operative mortality rates for intact and ruptured abdominal aortic aneurysms in Michigan: an eleven-year statewide experience. *J Vasc Surg* 1994; 19:804-15.
126. Cronenwett J, Johnston KW. The United Kingdom Small Aneurysm Trial: implications for surgical treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 29:191-4.

127. Meirelles G, Mantovani M, Braile DM, Araújo Filho JD. Prevalência de dilatação da aorta abdominal em coronariopatas idosos. *J Vasc Bras* 2007; 6:114-23.
128. Cherr GS, Hansen KJ, Renal complications with aortic surgery. *Semin Vasc Surg* 2001; 14:245-54.
129. Sako H, Hadama T, Miyamoto S, Anai H, Wada T, Iwata E et al. Limb ischemia and reperfusion during abdominal aortic aneurysm surgery. *Surg Today* 2004; 34:832-6.
130. Gabriel A, Werba A, Mares P, Grubhofer G, Hrska F, Griesmacher A et al. Influence of prostaglandin E1 on tissue ischemia during surgical repair of the abdominal aorta. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:201-6.
131. Metzsch C, Lundberg J, Norgren L. Regional tissue metabolism during open or endovascular abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21:320-5.
132. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17:107-24.
133. Montori V, Bistran BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288:2167-9.
134. Lipshutz A, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 2009; 110:408-21.
135. Untch B, Turek JW, Manson RJ, Lawson JH. Management of hemostasis in vascular surgery. *Surgery* 2007; 142(4 Suppl):S26-33.
136. Bradbury A, Adam D, Garrioch M, Brittenden J, Gillies T, Ruckley CV. Changes in platelet count, coagulation and fibrinogen associated with elective repair of asymptomatic abdominal aortic aneurysm and aortic reconstruction for occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13:375-80.
137. Barlow M. Vasopressin. *Emerg Med (Fremantle)* 2002; 14:304-14.
138. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:325-32.
139. ACCP/SCCM, Consensus Conference. Definitions for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
140. Hall G, Young C, Holdcroft A, Alaghband-Zadeh J. Substrate mobilisation during surgery. A comparison between halothane and fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia* 1978; 33:924-30.

141. Bent JM, Paterson JL, Mashiter K, Hall GM. Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the established metabolic and endocrine response to surgery. *Anaesthesia* 1984; 39:19-23.
142. Lacoumenta S, Yeo TH, Burrin JM, Bloom SR, Paterson JL, Hall GM. Fentanyl and the beta-endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59:713-20.
143. Kehlet H. The modifying effect of anesthetic technique on the metabolic and endocrine responses to anesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1988; 39:143-6.
144. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl):II244-6.
145. Gramm H, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, von Hammerstein B, Keller F et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation* 1992; 54:851-7.
146. Huang W, Yang Y, Wu S, Jin Z, Bao D, Gan H. Early changes of arginine vasopressin and angiotensin II in patients with acute cerebral injury. *Chin J Traumatol* 2001; 4:161-3.
147. Cintra EA, Maciel Jr JA, Araújo S, et al. Vasopressin serum levels in patients with severe brain lesions and in brain-dead patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2A):226-32.
148. Lee W, Choo YE, Song WY, Lee JC, Kim KT, Lee SH. Responses of vasopressin release in patients with cardiopulmonary bypass anesthetized with enflurane and morphine. *J Kor Med Sci* 1989; 4:71-6.
149. Goldmann A, Hoehne C, Fritz GA, Unger J, Ahlers O, Nachtigall I, et al. Combined vs. isoflurane/fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: effects on hormones and hemodynamics. *Med Sci Monit* 2008; 14:445-52.
150. Donald R, Perry EG, Wittert GA. The plasma ACTH, AVP, CRH and catecholamine responses to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1993; 38:609-15.
151. Monk T, Mueller M, White PF. Treatment of stress response during balanced anesthesia. Comparative effects of isoflurane, alfentanil, and trimethaphan. *Anesthesiology* 1992; 76:39-45.
152. Toivonen J. Plasma renin, catecholamines, vasopressin and aldosterone during hypotension induced by labetalol with isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35:496-501.

153. Morgenthaler N, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:43-9.
154. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005; 26:2500-4.
155. Morgenthaler N, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52:112-9.
156. Jochberger S, Zitt M, Luckner G. Postoperative vasopressin and copeptin levels in noncardiac surgery patients: a prospective controlled trial. *Shock* 2009; 31:132-8.
157. Jochberger S, Dörler J, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37:476-82.

**Apêndices**

---



## APÊNDICE I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TÍTULO DO PROJETO:** “Níveis séricos de arginina-vasopressina no pós-operatório de cirurgia de aorta abdominal”.

**PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:** Adriana Camargo, Prof. Dr. Sebastião Araújo e Profa. Dra. Ana Terezinha Guillaumon.

Este documento tem a finalidade de lhe prestar esclarecimentos acerca de um estudo que será realizado na UTI-HC-UNICAMP. É importante que você leia com atenção as informações a seguir, e, caso sinta-se plenamente esclarecido, solicitaremos o seu consentimento para participar voluntariamente neste projeto de pesquisa.

### JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Os pacientes que são submetidos à cirurgia de aorta abdominal, como é o seu caso, apresentam alterações da pressão arterial, da frequência dos batimentos cardíacos, da temperatura do corpo (febre) e das funções de alguns órgãos, como por exemplo, os rins. Essas alterações são variáveis de um indivíduo para outro, dependendo de diversos fatores, como a presença de outras doenças associadas (diabetes, pressão alta, doença cardíaca etc) ou problemas que ocorrem durante a cirurgia (tamanho e localização do aneurisma, reações à anestesia, sangramentos etc) ou após a mesma (inflamação, infecção etc).

Quando o paciente é submetido a uma cirurgia de aorta abdominal, diversos hormônios normalmente produzidos pelo organismo ficam alterados no sangue. Dentre esses hormônios, existe um em especial, chamado de “arginina-vasopressina”, ou simplesmente “vasopressina”, que é muito importante no controle da pressão arterial e da função renal (produção de urina) em pacientes graves. Em algumas situações onde ocorre uma grande diminuição da pressão arterial, este hormônio pode estar abaixo dos níveis que seriam considerados normais. Em pacientes submetidos à cirurgia de aorta abdominal, como é o seu caso, ainda não se sabe com exatidão qual é o comportamento e qual a importância exata desse hormônio, e se o fato dele estar alterado (baixo ou alto) pode afetar a recuperação do paciente.

Dessa forma, a realização do presente estudo é importante para que se consigam novas informações sobre este assunto. Assim, os médicos que cuidam de pacientes com problemas iguais ao seu poderiam saber com mais certeza o que acontece com esse hormônio e qual a sua importância para melhorar o tratamento e favorecer a evolução dos mesmos.

Você será submetido a uma cirurgia de aorta abdominal pelo fato de você ter um aneurisma (“dilatação”) da mesma. Neste caso, a dosagem da vasopressina é importante para um melhor entendimento do que acontece com a sua pressão arterial e com o funcionamento do seu rim.

### OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo principal do presente estudo é dosar (medir) os valores sanguíneos da vasopressina (um hormônio) em pacientes que serão submetidos à cirurgia de aorta abdominal, durante um período 03 (três) dias, para verificar se esse hormônio tem alguma importância nas alterações da pressão arterial e do funcionamento do rim que podem ocorrer nesses casos.

### PROCEDIMENTOS EXTRAS A QUE VOCÊ (PACIENTE) SERÁ SUBMETIDO, ALÉM DOS JÁ ROTINEIRAMENTE PADRONIZADOS PARA O TRATAMENTO DESSES CASOS NA UTI

Para a dosagem da vasopressina, que será acompanhada das dosagens de outros elementos do sangue (glicose, sódio, potássio, uréia, creatinina, osmolaridade plasmática e lactato), exames estes que já são realizados rotineiramente durante os cuidados oferecidos aos pacientes graves na UTI, será necessária a coleta de 10-15mL (o equivalente a uma colher de sopa) de sangue um dia antes da cirurgia, 2 horas e 6 horas após o término da mesma, e nas manhãs do 1º, 2º e 3º dias de pós-operatório.

Esclarecemos que esta quantidade de sangue que será colhida é pequena (um total de 60-90mL) e não lhe trará nenhum problema adicional. Para que você tenha uma idéia comparativa, numa doação de sangue são colhidos cerca de 400mL (uma quantidade seis vezes maior que a que será colhida durante este estudo).

Esclarecemos também que essas amostras de sangue serão colhidas preferencialmente de um cateter (tubo) que já esteja colocado na sua veia, o que não lhe causará nenhuma dor. Eventualmente, poderá ser necessária a punção de uma veia do seu braço ou da sua mão para realizar tal coleta. Essa punção, se necessária, será sempre feita por uma enfermeira especializada, com uma agulha fina, e poderá causar apenas discreta dor no local. Ocasionalmente, uma pequena mancha roxa poderá aparecer no local da picada da agulha, mas não tem nenhuma gravidade e desaparecerá em poucos dias.

Você (paciente) não será submetido a nenhum outro procedimento diferente dos já padronizados para os casos de pós-operatório de cirurgia de aorta abdominal, além dos necessários para este estudo e já citados acima.

## **BENEFÍCIOS ESPERADOS**

Não estão previstos, a princípio, nenhum benefício direto para o paciente durante este estudo. Porém, os resultados deste trabalho poderão trazer informações importantes para se aprimorar o tratamento de outros pacientes com doenças iguais à sua em futuro.

Esclarecemos que independentemente do fato de você aceitar participar ou não do estudo, sempre receberá o melhor tratamento disponível neste hospital para casos como o seu.

## **OUTRAS INFORMAÇÕES**

- 1) Você tem a garantia de receber quaisquer informações adicionais ou esclarecimentos que julgar necessários, a qualquer tempo do estudo.
- 2) A sua recusa em autorizar a sua participação no presente estudo não lhe trará qualquer prejuízo ao tratamento, que continuará sendo feito de acordo com os melhores recursos disponíveis neste hospital.
- 3) Você estará livre para desautorizar sua participação no estudo a qualquer tempo, mesmo que você tenha permitido a sua participação inicialmente.
- 4) As informações obtidas pelo estudo serão estritamente confidenciais, estando garantidos a privacidade e o anonimato do paciente na apresentação ou publicação dos resultados.
- 5) Os resultados do estudo destinam-se exclusivamente à apresentação em congressos especializados, bem como à publicação em revistas da área de saúde.
- 6) Você tem o direito de obter informações sobre os resultados dos exames que foram colhidos, a qualquer tempo do estudo.
- 7) Não haverá compensações financeiras, nem também qualquer tipo de gasto adicional, para você, ao permitir a sua participação neste estudo.

Tendo lido, compreendido e estando suficientemente esclarecido sobre os propósitos do estudo,

EU ....., IDADE .....,

HC (ou RG).....,

ENDEREÇO.....

....., autorizo a minha participação neste estudo, concordando com o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, datando e assinando abaixo.

DATA: ...../...../.....

ASSINATURA: .....

.....  
ADRIANA CAMARGO – COREN-SP: 89487 – FONE: 3788-7830

.....  
PROF. DR. SEBASTIÃO ARAÚJO – FONE: 3788-7830

.....  
PROFA. DRA. ANA TEREZINHA GILLAUMON – FONE: 3788-9450

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – FCM-UNICAMP – 3788-8936

## APÊNDICE II

**Análise de GEE para valores de AVP em função das variáveis numéricas de interesse (n=22 pacientes medidos em 6 avaliações ou tempos).**

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	VALOR-P
Intercept	42.1988	5.9319	30.5725	53.8250	7.11	<.0001
RFAM*	-0.1140	0.0602	-0.2319	0.0039	-1.89	0.0581 -> PAM
TEMPO 5	4.3242	4.2887	-4.0816	12.7300	1.01	0.3133
TEMPO 4	13.2239	4.3479	4.7021	21.7456	3.04	0.0024
TEMPO 3	33.4290	5.1592	23.3172	43.5408	6.48	<.0001
TEMPO 2	63.6924	5.8891	52.1500	75.2347	10.82	<.0001
TEMPO 1	76.6130	5.9254	64.9995	88.2265	12.93	<.0001

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	VALOR-P
Intercept	37.0785	7.7092	21.9689	52.1882	4.81	<.0001
RNA*	-0.0445	0.0712	-0.1842	0.0951	-0.62	0.5322 -> NA SÉRICO
TEMPO 5	2.3167	4.2387	-5.9910	10.6244	0.55	0.5847
TEMPO 4	11.7029	3.7503	4.3524	19.0535	3.12	0.0018
TEMPO 3	34.9470	6.0098	23.1680	46.7260	5.81	<.0001
TEMPO 2	66.5084	5.9241	54.8974	78.1194	11.23	<.0001
TEMPO 1	78.8132	6.1619	66.7361	90.8903	12.79	<.0001

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	VALOR-P
Intercept	26.0737	6.4725	13.3879	38.7595	4.03	<.0001
RLAC*	0.1265	0.0524	0.0237	0.2292	2.41	<b>0.0159</b> -> LACTATO SÉRICO
TEMPO 5	4.4028	4.8529	-5.1087	13.9143	0.91	0.3643
TEMPO 4	13.2449	4.2474	4.9201	21.5697	3.12	0.0018
TEMPO 3	33.5978	5.1492	23.5055	43.6902	6.52	<.0001
TEMPO 2	64.4559	5.3440	53.9819	74.9299	12.06	<.0001
TEMPO 1	76.3994	6.2381	64.1729	88.6260	12.25	<.0001

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	VALOR-P
Intercept	32.0169	5.3620	21.5077	42.5262	5.97	<.0001
RGLIC*	0.0303	0.0688	-0.1045	0.1652	0.44	0.6594 -> GLICEMIA
TEMPO 5	2.7181	4.2734	-5.6576	11.0939	0.64	0.5247
TEMPO 4	12.1444	4.0563	4.1943	20.0945	2.99	0.0028
TEMPO 3	34.9422	5.6607	23.8474	46.0370	6.17	<.0001
TEMPO 2	66.1032	6.6134	53.1412	79.0652	10.00	<.0001
TEMPO 1	78.8915	6.4109	66.3264	91.4566	12.31	<.0001

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	VALOR-P
Intercept	34.1102	6.5096	21.3516	46.8688	5.24	<.0001
ROSMOLSER*	-0.0084	0.0558	-0.1177	0.1009	-0.15	0.8804 -> OSMOLARIDADE
TEMPO 5	2.8646	4.1360	-5.2418	10.9711	0.69	0.4886
TEMPO 4	12.3514	3.9440	4.6213	20.0816	3.13	0.0017
TEMPO 3	35.8457	5.7703	24.5361	47.1553	6.21	<.0001
TEMPO 2	67.2592	5.5714	56.3395	78.1790	12.07	<.0001
TEMPO 1	79.3636	6.0592	67.4878	91.2395	13.10	<.0001

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	VALOR-P
Intercept	32.8455	6.7238	19.6670	46.0239	4.88	<.0001
RLEUCO*	0.0239	0.1279	-0.2268	0.2747	0.19	0.8517 -> LEUCÓCITOS
TEMPO 5	2.7745	4.5822	-6.2065	11.7555	0.61	0.5449
TEMPO 4	11.8304	4.6240	2.7675	20.8932	2.56	0.0105
TEMPO 3	35.0503	5.2069	24.8449	45.2557	6.73	<.0001

\* Variáveis transformadas em *ranks* (postos) para as análises devido à ausência de distribuição Normal.

**Anexos**

---



# ANEXO I



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

(0\_19) 3788-8936

FAX (0\_19) 3788-8925

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

[cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

CEP, 19/10/04.  
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 383/2004

## I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "NÍVEIS SÉRICOS DE ARGININA VASOPRESSINA NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE AORTA ABDOMINAL"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Adriana Camargo

INSTITUIÇÃO: Unidade de Terapia Intensiva Adulto - HC - Unicamp

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/09/2004

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/04/05 e 19/10/05

## II - OBJETIVOS

Avaliar prospectiva e seriadamente os níveis séricos de vasopressina (AVP) em pacientes de pós-operatório de cirurgia vascular nas primeiras 72 horas de evolução, podendo correlacioná-los com a presença e a gravidade das alterações cardiovasculares decorrentes da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

## III - SUMÁRIO

Serão estudados 30 pacientes consecutivos em pós-operatório eletivo de cirurgia vascular de aorta abdominal, de ambos os sexos, adultos. Será colhido sangue venoso (15 ml) e arterial (3 ml) 1 dia antes da cirurgia e 2, 6, 24, 48 e 72 horas após a cirurgia para dosagem de AVP, gases sanguíneos, glicemia, eletrólitos, uréia, creatinina, lactato e osmolaridade plasmática. Todas as dosagens, exceto a de AVP, fazem parte da rotina dos cuidados oferecidos a esses pacientes e o estudo não acarretará coletas extras.

## IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto e o termo de consentimento estão descritos detalhada e adequadamente.

## 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, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

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 X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de outubro de 2004.

  
**Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

## ANEXO II

### *Índice de Risco Multifatorial de Goldman*

---

#### Sistema de pontuação para os fatores de risco cardíaco

Fator	Pontos
Terceira Bulha	11
Estase das veias jugulares	11
Infarto do Miocárdio (nos últimos seis meses)	10
Contração ventricular prematura (mais do que 5/min)	7
Outros ritmos que não o sinusal	7
Idade acima de 70 anos	5
Cirurgia de emergência	4
Cirurgia intratorácica	3
Cirurgia abdominal	3
Presença de estenose valvar aórtica	3
<b>Comprometimento do estado geral</b>	
A - PO <sub>2</sub> menor que 60 ou PCO <sub>2</sub> maior que 50 mmHg/l	
B - K <sup>+</sup> menor que 3,0 ou HCO <sub>3</sub> menor que 20 mEq/l	
C - Uréia maior que 50 ou creatinina maior que 3 mg/dl	
D - Enzimas hepáticas alteradas, sinais de doenças hepáticas crônicas, restrição ao leito por causas não-cardíacas	
	3

### Risco na cirurgia não-cardíaca

Classe	Pontos	Probabilidade de não ou pouca complicação	Riscos potenciais de vida	Risco de morte cardíaca
I	0 - 5	99	0,7	0,2
II	6 - 12	93	5,0	2,0
III	13 - 25	86	11,0	2,0
IV	>25	22	22,0	56,0

Goldman L, Caldera D, Nussbaum SR, et al – Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 1977; 297: 845-850

## ANEXO III

### Classificação ASA - American Society of Anesthesiologists

- Classe I** - Paciente sem outra doença a não ser a cirúrgica;
- Classe II** - Com doença sistêmica leve sem limitação funcional;
- Classe III** - Com doença sistêmica grave- limitação funcional definida;
- Classe IV**- Com doença sistêmica grave/ ameaça constante à vida;
- Classe V**- Moribundo/ difícil sobrevivência por 24h com ou sem a cirurgia.
- Classe VI**- Paciente declarado como em morte encefálica cujos órgãos serão removidos com o propósito de doação.

