



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA MOLECULAR**

Luciano Pereira Miranda

**Efeito imunomodulador da dexmedetomidina como anestésico adjuvante em
pacientes submetidos a artrodese de coluna via posterior**

Brasília-DF
2017

Luciano Pereira Miranda

Efeito imunomodulador da dexmedetomidina como anestésico adjuvante em pacientes submetidos a artrodese de coluna via posterior

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Título de Mestre em Patologia Molecular.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª. Anamélia Lorenzetti Bocca
Co-orientador: Prof. Dr. Aldo Henrique Tavares

Brasília-DF
2017

Luciano Pereira Miranda

Efeito imunomodulador da dexmedetomidina como anestésico adjuvante em pacientes submetidos a artrodese de coluna via posterior

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Título de Mestre em Patologia Molecular.

Brasília, 22 de Setembro de 2017.

Banca examinadora

Anamélia Lorenzetti Bocca, Dr^a. Orientadora

Aldo Henrique Tavares, Dr. Examinador

Leopoldo Luiz dos Santos Neto, Dr. Examinador

José Raimundo Corrêa, Dr. Examinador

Dedico a Lucia da Penha Pereira Miranda.

Agradecimentos

À Deus.

À todos os amigos que estiveram ao meu lado. Espero um dia poder retribuir apoio de vocês.

À minha orientadora, Anamélia Lorenzetti Bocca, que acreditou em mim e me deu a oportunidade de trabalhar este sonho. Me abriu os olhos para a imensidão da Patologia Molecular, me iluminou com novos rumos e tornou este sonho muito melhor que o inicial.

Ao professor Aldo Henrique Tavares pelos artigos sempre muito pertinentes e enriquecedores.

À doutora Mônica Rossi. Sempre me ajudou em todas as questões. Garantiu a exequibilidade e burocracias. Chefe e amiga querida, exemplo de profissionalismo e liderança.

Ao doutor Paulo Alziri que preparou terreno para o trabalho. Chefe e amigo, bom trabalhador que esteve presente nos momentos de dificuldades para simplificar e solucionar os problemas.

Ao querido amigo doutor Franklin que além de participar do trabalho, esteve sempre me ouvindo e me dando forças. Pena que é tricolor.

Ao grupo eMUNODEX que foi a força motriz deste projeto.

À todos os alunos e amigos do Laboratório de Imunologia Aplicada que estiveram sempre presentes, trocando informações e dificuldades.

Aos novos amigos doutores Paulo, Raphael, Fabiana, Karina, Samira, Clara, Camila, Túlio, professora Larissa e Pedro. Bons amigos do LIA. Paulo não que é flamenguista.

À Universidade de Brasília, ao Instituto de Ciências Biológicas, à Faculdade de Medicina e ao programa de pós-graduação da Patologia Molecular, por me receber e propiciar a realização deste projeto.

Ao Hospital de Reabilitação Sarah Brasília que me confiou seus pacientes e concedeu espaço e recursos necessários para a realização deste projeto.

À meu pai e irmão que sempre me serviram de exemplo de força de vontade, responsabilidade e trabalho. Para minha querida afilhada Nicoli e Henrique.

Ao meu amor Savana, que se dividiu em revisora, apoiadora, juíza, mãe e esposa.

Aos meus filhos Matheus e Lucas, que com certeza sofreram com a ausência de pai sempre ocupado. Espero que no futuro meu exemplo dos dias de hoje os compense. E assim como eu, possam acreditar e realizar os impossíveis da vida.

“O germe não é nada; o terreno é tudo.”

Louis Pasteur

RESUMO

O trauma desencadeia uma resposta tecidual organizada envolvendo o sistema nervoso central, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e o sistema imune. O desenvolvimento das reações de estresse ao trauma determina a magnitude da síndrome de resposta inflamatória sistêmica. São muitos os fatores cirúrgicos e anestésicos que afetam a resposta ao trauma, sendo o controle do fator inflamatório considerado o de maior importância. A resposta imune/inflamatória tem como objetivo preservar a homeostase; entretanto, esta resposta inflamatória pode significar um gatilho para a descompensação do estado fisiológico. Diferentes graus de síndrome de resposta inflamatória sistêmica se desenvolvem, determinando alterações clínicas, como edema, hipotensão, delírio, instabilização de placa aterosclerótica vulnerável, choque cardiogênico e morte. Logo são necessárias investigações que avaliem alterações na resposta inflamatória e sua aplicabilidade durante o trauma asséptico. A associação de alfa2 agonista à anestesia geral promove o controle da resposta ao trauma por alterar o reflexo neuroinflamatório, a via antinociceção e a imunomodulação. A dexmedetomidina utilizada como agente anestésico imunomodulador, visando controle da resposta fisiológica ao trauma, pode levar a melhores resultados perioperatório. Esse estudo teve como objetivo avaliar o efeito da administração de dexmedetomidina em associação à anestesia geral em modelo cirúrgico de grande porte, a artrodese de coluna via posterior. Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado com dois grupos de pacientes, grupo intervenção (dexmedetomidina 0,2 - 1 ug/kg/hr) e grupo placebo comparador (solução salina nas mesmas taxas de infusão). Foram coletadas 4 amostras de sangue para dosagem de marcadores segundo padrão para o controle imune: Avaliação da liberação das citocinas pró-inflamatórias (IL-1b, Il-6 e TNF-a) e alterações endócrino-metabólicas (catecolaminas, cortisol, insulina e glicemia). As alterações cardiovasculares, renais, respiratórias e qualitativas foram avaliadas durante todo período perioperatório através de marcadores séricos (troponina I, creatinoquinase-MB, pró-BNP, cistatina-C, gasometria e leucometria) e alterações clínicas (hemodinâmica, sangramento cirúrgico, débito urinário, qualidade de despertar, escala de sedação Ricker, dor pós-operatória e avaliação qualitativa com questionário QoR40). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Sarah de Reabilitação em Junho/2016 (n° 50057415.0.0000.0022). Foi observado que a curva de IL-6 apresentou uma amortecimento no grupo intervenção com significância estatística na manhã do pós-operatório (- 49.3 [58, 108]; p = 0.08) e segundo dia de pós-operatório (- 48.9 [39, 88]; p = 0,135). A produção de leucócitos diminuiu no pós-operatório imediato (- 4886 [6646, 11532]; p = 0,0001) e segundo dia (- 648 [8960, 9554]; p = 0,04). Em contraste, ocorreu aumento do TNF- α com significância estatística no primeiro dia pós-operatório (+1.19 [6.3,5.1]; p = 0.041). Os demais parâmetros avaliados não apresentaram alterações entre os grupos. Estes resultados confirmam o efeito imunomodulador da dexmedetomidina e foram acompanhados de melhor diurese, taxa de filtração glomerular pela cistatina-C, diminuição do pró-BNP, estabilidade hemodinâmica e diminuição da dor pós-operatória.

ABSTRACT

The hypothalamus-pituitary-adrenal axis, sympathetic nervous system and immune system crosstalk acts in the initiation and propagation of reactions to trauma distress. Several factors affect the immune response owing to surgery and anesthesia, being the inflammatory factor considered of major importance. The immune / inflammatory response is an evolutionary survival mechanism aimed at preserving salt and water, defense against infections and healing. However, this inflammatory response may mean trigger for a chronic basal inflammatory state or the decompensation of a physiological state, determining different degrees of morbidity, such as hypotension, delirium, vulnerable atheromatous plaque instability, cardiogenic shock and death. Regarding the current field, surveys are needed to evaluate the real clinical significance of immune control in the aseptic trauma. In order to blunt the surgical stress response, dexmedetomidine as an immunomodulatory agent plays a way to more effective control to the endocrine-metabolic response, predicate role to better outcomes in patients undergoing to major surgical trauma. The aim of this study is evaluate if the association of dexmedetomidine at general anesthesia standing effective immunomodulatory control to trauma and improve changes at outcomes in patients undergoing to spinal fusion. A randomized double-blind clinical trial was performed to compare two groups, active dexmedetomidine group (dexmedetomidine 0.2 - 1 ug/kg/hr) and placebo comparator (normal saline). Our study was approved by the Ethic Committee (no 50057415.0.0000.0022) since June of 2016. We started enrolling the patients in July of 2016. In time, we have n = 24 patients. Goals standard to immune control: Measure of pro-inflammatory cytokines [IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha]; changes from baseline of cellular and humoral T-helper cells activity [interferon-gamma and IL-4], and; the endocrine-metabolic changes [cortisol, insulin and glucose] has been collected by arterial line at four times. Outcomes to improve hemodynamic safety and recovery quality is being evaluated and recorded through all perioperative. In data analysis, we found an IL-6 curve showing a cushioning of the immune response with statistical significance on the postoperative morning (- 49.3 [58, 108], p = 0.08) and second postoperative day (- 48.9 [39, 88]; p = 0.135). Leukocyte production decreased in the immediate postoperative period (4886 [6646, 11532], p = 0.0001) and second day (-648 [8960, 9554], p = 0.04). In contrast, a significant increase in TNF- α was observed on the first postoperative day (+1.19 [6.3.5.1], p = 0.041). These results confirm the immunomodulatory effect of dexmedetomidine and were accompanied by better diuresis, glomerular filtration rate by cystatin-C, decreased pro-BNP, hemodynamic stability and decreased postoperative pain.

SUMÁRIO

Título	
Orientação	
Banca examinadora	
Agradecimentos	
Dedicatória	
Pensamento	
RESUMO	_pag. 7
ABSTRACT	_pag. 8
SUMÁRIO	_pag. 9
I - INTRODUÇÃO	_pag. 10
I.1 – CONTROLE DA RESPOSTA AO TRAUMA ASSÉPTICO	
I.2 – IMPLICAÇÕES DO CONTROLE DO TRAUMA NO PERIOPERATÓRIO	
I.3 – DEXMEDETOMIDINA COMO AGENTE IMUNOMODULATÓRIO	
II – OBJETIVOS	_pag. 25
III - MATERIAL E MÉTODOS	_pag. 26
III.1 – DESENHO DO ESTUDO E CONFORMIDADE ÉTICA	
III.2 – DESCRIÇÃO DO TRABALHO	
III.3 – TÉCNICA ANESTÉSICA E COLETA DE DADOS	
III.4 - ANÁLISES ESTATÍSTICAS	
IV – RESULTADOS E DISCUSSÃO	_pag. 34
IV.1 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	
IV.2 – IMPACTO DA DEXMEDETOMIDINA NA LIBERAÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E CONTAGEM DE LEUCÓCITOS	
IV.3 – CONTROLE DA RESPOSTA ENDÓCRINA COM MONITORAMENTO DE CORTISOL, INSULINA E GLICEMIA	
IV.4 – ESTABILIDADE HEMODINÂMICA E CONTROLE DE TRABALHO CARDÍACO PELO PRÓ-BNP	
IV.5 – CISTATINA-C E DIURESE COMO MONITOR DAS ALTERAÇÕES RENAIIS NO PÓS-OPERTÓIRO	
IV.6 – ESTUDO QUALITATIVO UTILIZANDO ESCALA ANALÓGICO VISUAL DE DOR E QUESTIONÁRIO QoR-40	
V – CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	_pag. 50
VI – REFERÊNCIAS	_pag. 52
ANEXOS	_pag. 59
GRÁFICOS E TABELAS	_pag. 72

I – INTRODUÇÃO

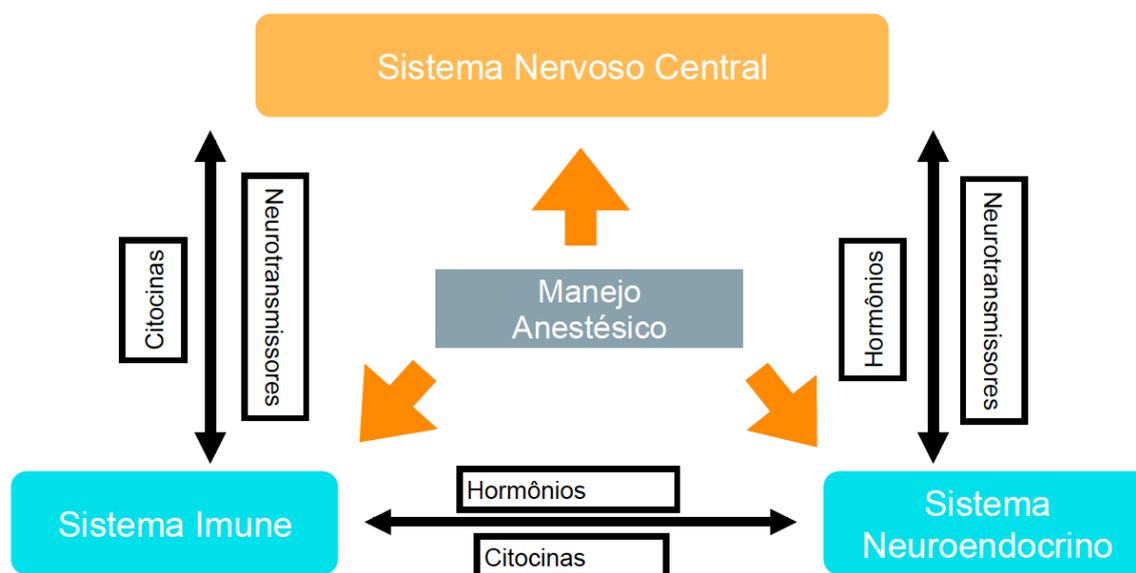
I.1 – CONTROLE DA RESPOSTA AO TRAUMA ASSÉPTICO

A tríade hipnose, imobilidade e antinocicepção que é necessária ao momento do ato anestésico se faz através do sinergismo de diferentes medicações com ação em diferentes receptores, ou seja, diferentes mecanismos de ação ¹⁻⁴. O reconhecimento que o trauma tecidual inicia resposta imunológica organizada através de miríade de reações moleculares que se inicia pelo reconhecimento do dano tecidual e resulta, em última instância, em resposta inflamatória sistêmica, leva o anestesiológico a procurar novos caminhos visando alcançar melhores resultados pós-operatório.

A resposta fisiológica ao trauma é realizado através de interações entre o sistema simpático hipotálamo-hipofisário, sistema endócrino e sistema imune (Fig. 1A) ^{5,6}. O dano tecidual é identificado através de nociceptores locais, promovendo resposta de despolarização da membrana axonal. O impulso elétrico gerado pela ativação destes nociceptores é transmitido pelas fibras nervosas até o corno dorsal da medula espinhal iniciando ativação do sistema nervoso central ⁷. Uma resposta neurológica simpática imediata se inicia como forma evolutiva de sobrevivência. O organismo entende a necessidade de manter perfusão e volemia para manutenção da integridade tecidual sendo que retenção de água e sal, proteção contra agentes infecciosos e cicatrização são os objetivos iniciais. Após a resposta adrenérgica imediata segue-se diferentes tempos da resposta sistêmica endócrina, tecidual e hemodinâmica ^{8,9}. A magnitude da repercussão clínica que resulta da miríade de reações orgânicas ao trauma asséptico depende de inúmeros fatores: individuais; cirúrgicos e; anestésicos. Uma resposta não controlada ou inesperada em organismo susceptível pode ser decisivo para um evento adverso em diversos graus de morbidade e mortalidade ^{4,8,10}.

Tem sido descrito a ativação da resposta imune inata aos microorganismos pela identificação de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) por receptores de reconhecimento padrão (PPRs) ¹¹. A inflamação é vital para defesa contra patógenos. O trauma séptico inicia cascata de sinais, inicialmente ocorre recrutamento da células inflamatórias, particularmente macrófagos e neutrófilos, células da imunidade inata ^{11,12}. Estas células fagocitam o agente infeccioso e produzem doses adicionais de citocinas e quimiocinas que levam a ativação dos

linfócitos e resposta imune adaptativa. A resposta inflamatória é crucial para cicatrização e reparo tecidual. A inflamação que resulta do trauma, injúria isquêmica de reperfusão e injúria química tem sido identificada como injúria estéril ou trauma asséptico. Assim como a inflamação induzida por microorganismos, a injúria asséptica é marcada inicialmente pelo recrutamento de macrófagos e neutrófilos que produzem citocinas e quimiocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) ¹¹. No trauma asséptico as PPRs são ativadas por sinais não microbianos, conhecidos como padrões moleculares associados ao dano (DAMPs). As consequências da injúria estéril depende da magnitude da resposta imune desencadeada com a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), metaloproteases e fatores de crescimento para macrófagos e neutrófilos que promovem a destruição tecidual. Fatores de cicatrização e reparo tecidual como fator de proliferação de fibroblastos, acúmulo aberrante de colágeno e fibrose são responsáveis pela resolução da injúria ^{11,13}.



Modificado de *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 18, 493–507 (2004)

Fig. 1A – Interações entre os sistemas na resposta ao trauma.

Atenuar a resposta neuroinflamatória ao trauma cirúrgico pode melhorar resultados pós-operatórios devido aos efeitos benéficos na função dos órgãos, sendo a modulação inflamatória provavelmente o fator de maior importância ^{8,14,15}. A habilidade dos agentes anestésicos e do bloqueio neuronal em modificar a resposta

endócrina e metabólica ao trauma cirúrgico tem sido bastante estudada nos últimos anos^{8,16}. Em indivíduos saudáveis a resposta ao trauma cirúrgico é balanceada por mediadores pró- e antiinflamatórios. Quando o trauma é extenso, uma resposta pró-inflamatória exagerada se desenvolve^{6,8,17}. Apesar do argumento de que a resposta ao trauma com catabolismo das reservas energéticas e retenção de sal e água ser importante para a sobrevivência em modelo animal, na prática anestésica e cirúrgica atual é questionável o quanto esta resposta é necessária^{6,8,9,18}. Logo, estratégias de controle da resposta neuroinflamatória ao trauma são necessárias, dentre elas as intervenções farmacológicas, cirurgia minimamente invasiva e bloqueio neural (Fig. 2B).

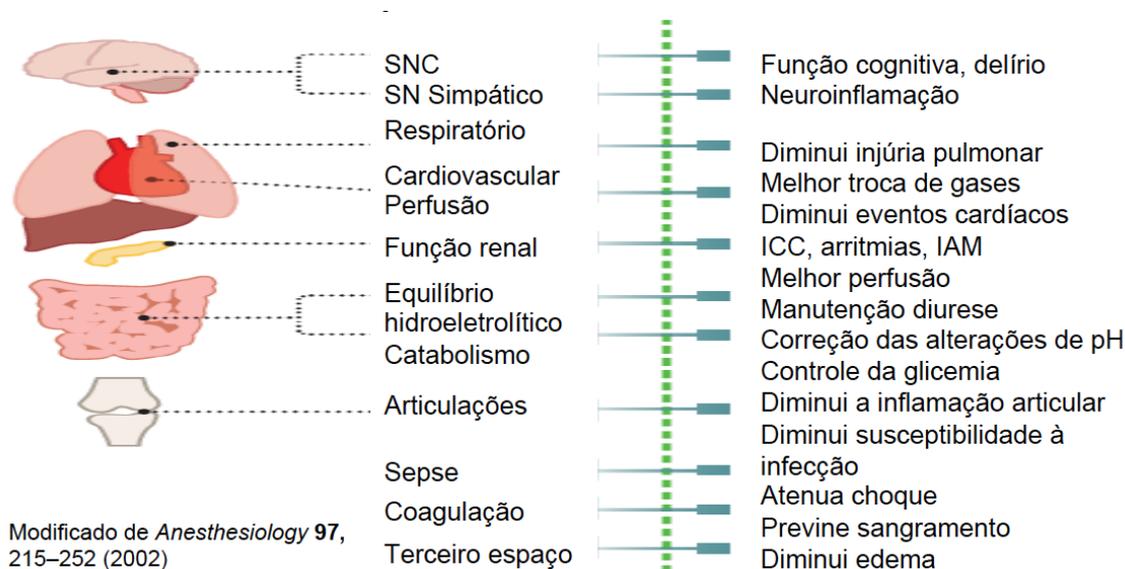


Fig. 1B – Manifestações clínicas da resposta ao trauma e intervenções alterando resultados pós-operatórios.

No contexto de estratégias farmacológicas para controle do trauma e diminuição das complicações pós-cirúrgicas, iniciou considerável interesse na utilidade dos antagonistas adrenérgicos visando diminuir os eventos cardíacos perioperatórios^{10,14}. Inicialmente foi tentado o uso dos antagonistas beta-adrenérgicos na tentativa de diminuir a incidência de infarto do miocárdio peri-operatório, porém permanece dúvidas sobre sua eficácia e risco/benefício^{10,14}. O uso de beta-bloqueadores tem o inconveniente da dificuldade de sua introdução e esbarra em suas contra-indicações, como broncoespasmo, distúrbios de condução e insuficiência cardíaca. Também há um significativo aumento da incidência de hipotensão e

bradicardia, afetando a eficácia cardioprotetora do beta-bloqueio perioperatório, logo seu uso ficou reservado somente ao usuário crônico^{10,14,15,17,18}.

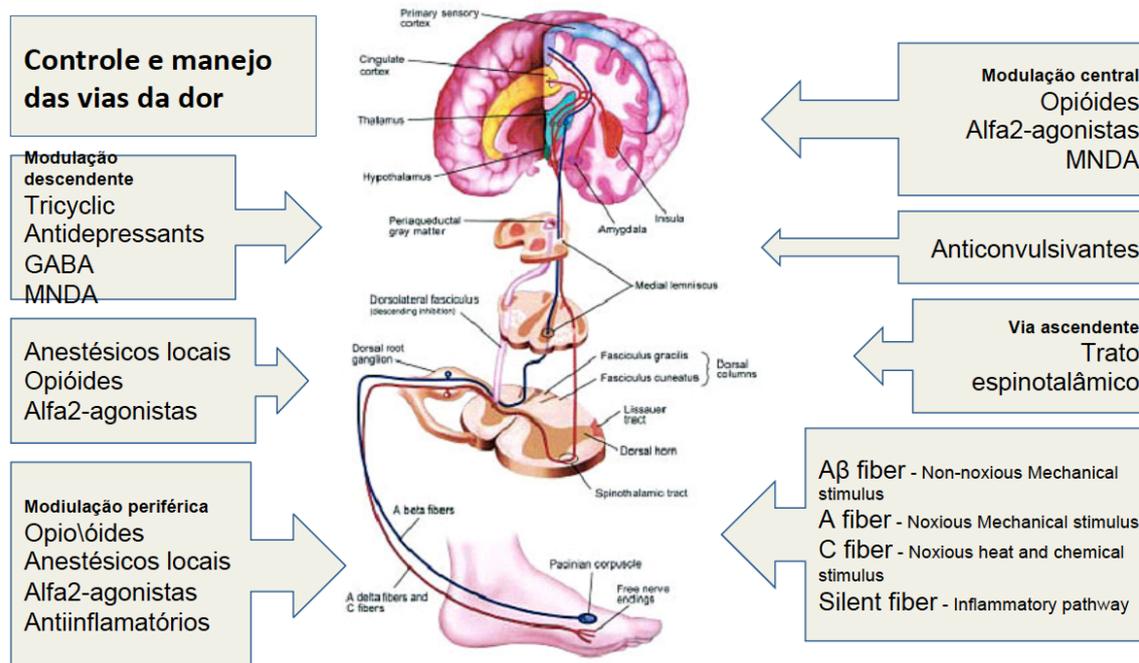


Fig. 1C – Controle e manejo das vias algicas.

A terapia disponível para controle da resposta inflamatória ao trauma permanece limitada. Antiinflamatórios esteroidais e não-esteroidais, compostos de pequenas moléculas e drogas anticitocinas específicas utilizadas na prática clínica são não seletivas ao trauma e frequentemente produzem efeitos colaterais indesejáveis^{5,18,19}. Inibição perioperatória da ciclooxigenase pelos antiinflamatórios não-esteroidais tem sido associado a sérias complicações, incluindo injúria renal, úlcera gástrica e sangramento cirúrgico excessivo^{20,21}. A supressão não seletiva de prostaglandina E_2 e prostaglandina I_2 no estômago, prostaglandina E_2 nos rins, prostaglandina I_2 e tromboxano A_2 presentes nas plaquetas, representa mecanismo primário de causa para estes eventos adversos²⁰. Na tentativa de diminuir efeitos colaterais, iniciou-se atenção aos inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX2), que a princípio apresentaram resultados superiores aos antiinflamatórios tradicionais por diminuir risco de úlcera péptica e sangramento. Porém, evidências de que inibidores da COX2 aumenta o risco para eventos cardiovasculares como acidente cerebrovascular, angina e infarto do miocárdio restringiu seu uso²⁰. Em estudo caso-controlado em cohort de 469.674 pacientes que fizeram uso de antiinflamatórios não

esteroidais no Reino Unido nos anos de 2000 a 2004, 3094 pacientes foram identificados ter sofrido acidente cerebral isquêmico²². Foram comparados a 11.859 controles similares para sexo, idade, tempo de entrada no cohort e práticas gerais²². Observou-se um significativo aumento de risco de isquemia cerebral associado ao uso de inibidores da ciclooxigenase-2 rofecoxib e etoricoxib²². O uso preemptivo dos antiinflamatórios não esteroidais como estratégia de atenuar resposta inflamatória ao trauma asséptico visa a produção dos prostanóides, que ocorre após a ativação da resposta imune inata local e sistêmica, nocicepção, sensibilização neuronal e neuroplasticidade^{5,21,23}.

O uso dos corticosteróides no controle de trauma é controverso principalmente devido o potencial risco de imunossupressão²⁰. Negativas experiências, particularmente com o uso de glicocorticóides durante o choque séptico, tem enfatizado a necessidade de precaução^{20,21,24}. Pré-tratamento com corticosteróides podem amortecer a resposta inflamatória em humanos por diferentes mecanismos. Evidências demonstram que a administração de glicocorticóides de forma preemptiva pode atenuar a liberação de endotoxinas e ativação do sistema complemento após *bypass* cardiopulmonar²⁴. Evidências indicam que em cirurgias não cardíacas metilprednisolona diminui a liberação de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-8 e aumenta a liberação de citocinas antiinflamatórias IL-10 e IL-1ra²⁴. Glicocorticóides também atenuam a ativação leucocitária, promovem a regulação positiva de moléculas de adesão aumentando o sequestro pulmonar de neutrófilos²¹. Estudos experimentais tem demonstrado que o pré-tratamento com corticosteróides aumenta risco de injúria pulmonar, diminuindo o clearance alveolar, aumentando a resistência vascular pulmonar e ocasionando edema tecidual com acúmulo de líquido extracelular^{3,21,23,24}. As implicações clínicas do uso dos corticosteróides ainda não foram elucidados e seus benefícios ainda não foram demonstrado. Estes resultados conflitantes podem decorrer da variedade de posologia, formulação e tempo de administração. Conclusões sobre o uso dos corticosteróides com ausência de evidências que provem seus benefícios, determinação de regime de dose e caracterização do risco de imunossupressão restringe seu uso na prática do anesthesiologista. Estudos são necessários para o melhor uso dos antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais como terapia de controle do trauma.

Inicialmente, alfa agonistas foram utilizados como alternativa de terapia antiadrenérgica para o controle da demanda cardíaca determinado por uma resposta neuroendócrina exacerbada ao trauma. Os alfa agonistas tem sido extensamente utilizados em anestesia para controle adrenérgico em diferentes situações clínicas. Wijeyesundera et al.²⁵ investigaram em uma meta-análise os efeitos dos alfa agonistas (clonidina, dexmedetomidina e mivazerol) sobre a mortalidade e complicações cardiovasculares em adultos submetidos a procedimento cirúrgicos cardíacos (bypass coronariano) e não cardíacos (cirurgias vasculares). Foram incluídos 23 ensaios somando 3395 pacientes. Concluíram que estatisticamente os alfa agonistas reduzem significativamente a mortalidade e isquemia miocárdica²⁵.

A expressão de alfa-2 adrenoceptor no sistema nervoso central, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e sistema imune confere características imunomodulatória aos alfa agonistas. Logo, além do controle antiadrenérgico exibe efeito imunomodulatório intrínseco que pode ser a chave para um perioperatório com maior segurança e bem estar. A associação de um alfa agonista à anestesia geral soma ao conceito de controle da resposta ao trauma, pela via da antinocicepção e imunomodulação, proteção orgânica e controle da resposta inflamatória.

I.2 – IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO CONTROLE INFLAMATÓRIO NO PERIOPERATÓRIO

Cerca de 312 milhões de adultos são submetidos a cirurgias não-cardíacas anualmente no mundo, sendo que 500 000 a 900 000 desses pacientes experimentam alguma complicação cardíaca no perioperatório^{26,27}. Eventos cardíacos maiores no perioperatório (infarto com morte, infarto agudo do miocárdio não fatal e parada cardíaca não fatal) têm sido relatados em 1,4% de pacientes não selecionados submetidos a cirurgias não cardíacas e entre 2,6 a 5,8% em pacientes selecionados considerando risco para doenças cardíacas^{27,28}. Pacientes que tiveram infarto do miocárdio após cirurgias não cardíacas tem mortalidade hospitalar em torno de 15 a 25%, sendo infarto miocárdio não fatal um fator de risco independente para morte e reinfarto durante 6 meses após a cirurgia^{15,27,29}. Pacientes que tiveram parada cardíaca após cirurgias não cardíacas tem mortalidade em torno de 65%, sendo que a parada cardíaca não-fatal é um fator de risco independente para morte durante 5 anos após a cirurgia²⁶. Esse fato é um problema importante devido a gravidade que tais

complicações representam e o aumento no consumo dos recursos de saúde uma vez que complicações cardíacas perioperatórias prolongam em 11 dias a internação hospitalar²⁷.

A gênese dos eventos cardíacos no perioperatório é uniformemente distribuída entre o desequilíbrio demanda/aporte de oxigênio para o miocárdio e ruptura de placa ateromatosa coronariana vulnerável^{19,30}. Estes eventos cardíacos podem ser precipitados por um potencial número de gatilhos no período perioperatório, incluindo inflamação, estresse cirúrgico, hipercoagulabilidade e episódios de hipóxia perioperatória^{19,30}. A magnitude de repercussão clínica de uma resposta não controlada ou exacerbada é influenciada por inúmeros fatores, sendo o fator inflamatório o mais estudado como modificador dos resultados pós-operatório a curto, médio e longo prazo^{5,18,19,28}.

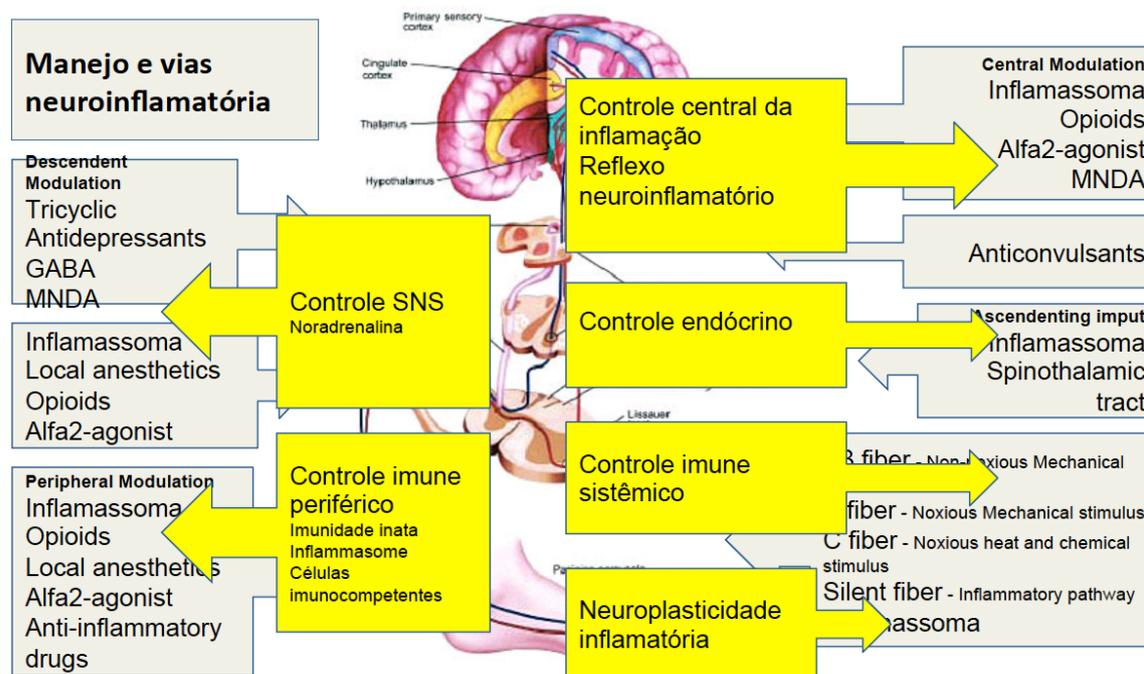


Fig. 1D – Vias de controle da resposta neuroinflamatória.

O trauma cirúrgico determina profunda mudança fisiológica envolvendo reações metabólicas, inflamatórias e imunológicas, levando a mudanças da função orgânica geral³¹. A resposta cirúrgica ao estresse ocorre através da aferência neural e sistema nervoso simpático, via potentes mediadores pró- e antiinflamatórios, incluindo as citocinas, catecolaminas, cortisol, glucagon, insulina, hormônio do crescimento, aldosterone e hormônio antidiurético^{15,31}. Citocinas secretadas por

vários tipos de células iniciam as reações imunológicas e inflamatórias ^{25,31}. Em pessoas saudáveis há um equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, entretanto em estados de estresse como trauma, sepse e neoplasias há produção de excessivas quantidades de citocinas pró-inflamatórias, resultando em perda desse equilíbrio e aumento da mortalidade e morbidade ^{15,25,31}.

A ativação da resposta inflamatória ocorre em dois diferentes momentos: nocicepção com ativação do tônus adrenérgico sobre o tecido imune (baço, linfonodos e tecido imunocompetente circulante) e ativação colinérgica sobre as glândulas efectoras (pituitária, adrenal e pâncreas) ^{5,6,18} e; em momento seguinte, ativação local com produção de citocinas pró-inflamatórias por células imune residentes e células constitutivas como fibroblastos, neurônios e células gliais ^{11,32}.

O desenvolvimento da resposta imune/inflamatória ao trauma ocorre através da sinalização neural sobre sistema imune, reações da imunidade inata local e reflexo neuroinflamatório colinérgico ativado ¹⁸. A magnitude do tônus adrenérgico sobre o sistema imune e endócrino pode determinar os resultados clínicos no perioperatório ^{18,28,33}. Reflexo autonômico homeostático regula uma variedade de funções orgânicas, resultando em alterações da temperatura corporal, frequência cardíaca, pressão arterial, alterações hidroeletrólíticas, perfusionais, endócrina e imune ¹⁸. Este reflexo neuroinflamatório é descrito como circuito neuronal capaz de prover informações em tempo real para o cérebro sobre o *status* inflamatório do organismo e permite uma rápida resposta regulatória neural ¹⁸.

O circuito de reflexo neural monitora e responde a estímulo inflamatório sistêmico em tempo real. Anatomicamente é representado por componente aferente, que é responsável por identificar as alterações inflamatórias sistêmicas e informar ao sistema nervoso central e; componente motor eferente que projeta sinais regulatórios sobre tecidos alvo ¹⁸. O nervo vago, maior nervo craniano autonômico, inerva a maioria das vísceras orgânicas incluindo pulmões, fígado, pâncreas, adrenal e intestino, com fibras eferentes e aferentes ¹⁸. A maioria das fibras motoras são sensoriais, detectam uma variedade de estímulos mecânicos e químicos e envia informações para o tronco cerebral. Estas fibras funcionam como monitor periférico da resposta inflamatória ¹⁸. Neurônios primários sensoriais presentes no corno dorsal da medula espinhal, gânglio trigeminal e sistema nervoso periférico expressam receptores para citocinas, protanóides e receptores do tipo *toll* (TLR). Receptores TLR são capazes de reconhecer estruturalmente moléculas estranhas ao organismo,

como fragmentos de bactérias e produtos de lesão molecular, representa a imunidade inata funcionando como um monitor inflamatório periférico¹⁸. Após sensibilização e transdução do sinal enviado pelas fibras aferentes, uma resposta autonômica organizada se inicia com o aumento do tônus adrenérgico sobre diversos órgãos e tecidos, uma resposta pró-inflamatória é desencadeada pela ação neural sobre hipotálamo, baço e glândulas efetoras, pâncreas, medula e córtex adrenal¹⁸. Fisiologicamente o organismo entende estar sofrendo agressão e responde com a ativação da resposta imune, manutenção da homeostase circulatória garantindo perfusão tecidual e mobilização das reservas energéticas^{4,10,18}.

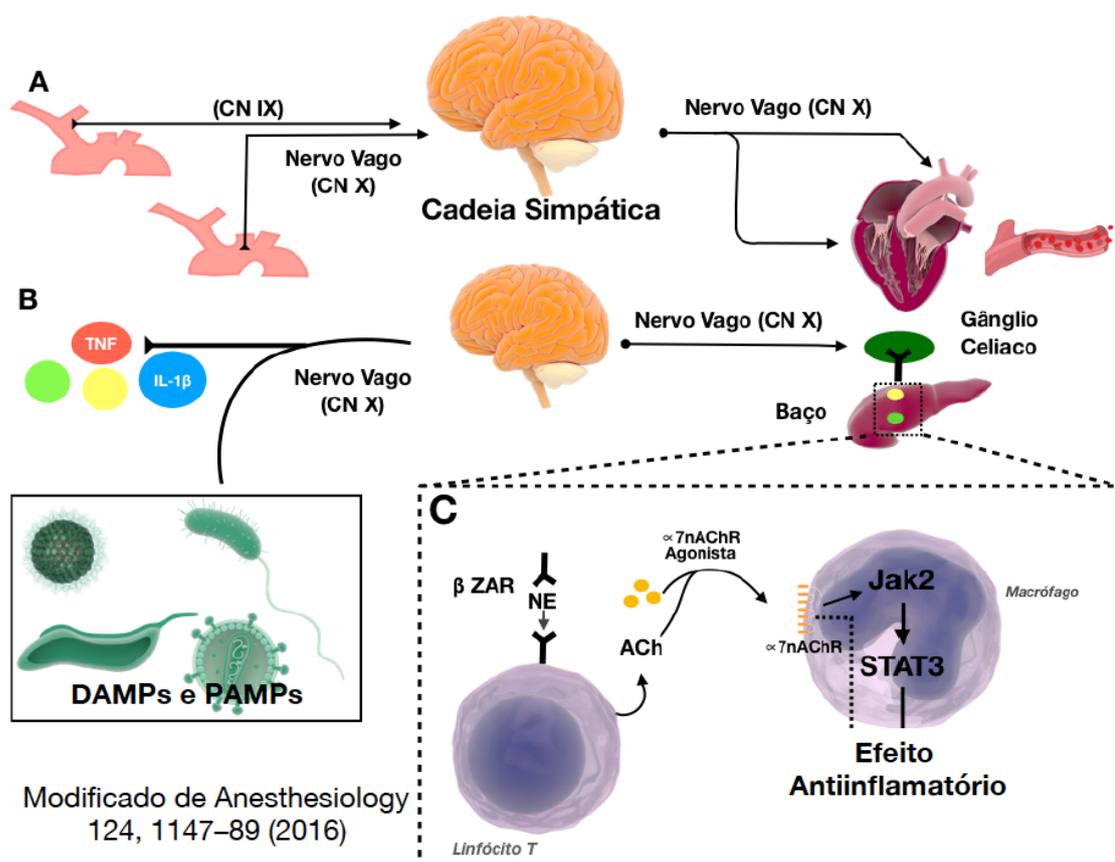


Fig. 1E – Reflexo neuroinflamatório. (A) Sistema baroreflexo carotídeo. O arco aórtico e seio carotídeo envia informações via nervo glossofaríngeo (CN IX) e nervo vago (CN X) para o SNC. (B) Nervo vago como monitor periférico para estímulos inflamatórios e infecciosos. Ocorre resposta adrenérgica sobre o tecido reticular através dos neurônios efetores. (C) Linfócito T esplênico é ativado pela noradrenalina via receptores beta-adrenérgico. Responde liberando acetilcolina que promove regulação negativa na produção de TNF α pelos macrófagos no baço.

As terminações nervosas do nervo esplênico estão situadas junto às células T produtoras de acetilcolina no baço³⁴. As células T comportam-se similar aos

neurônios, uma vez estimuladas pela liberação de noradrenalina são ativadas via receptores beta-2 adrenérgicos e liberam acetilcolina. A acetilcolina, via receptor alfa-7 nicotínico presentes nos macrófagos esplênicos promovem regulação negativa da produção de TNF α ^{18,35}. O mecanismo intracelular para regulação da produção da citocina TNF- α pelos macrófagos residentes via receptor alfa-7 nicotínico ainda não é clara, porém tem sido descrito ser mediada pela ativação da sinalização celular Janus Kinase (JAK) 2 e ativador transcricional (STAT) 3 ¹⁸. Agonistas alfa-7 nicotínico que ativam o reflexo inflamatório estão sendo desenvolvidos como terapia alternativa com potencial antiinflamatório (Fig. 1E) ¹⁸. Neste contexto, uma série de estudos experimentais tem demonstrado o potencial terapêutico da modulação da via neuroinflamatória. O uso de agonistas do receptor alfa-7 nicotínico resultando na melhora da curva de sobrevivência em modelo experimental para sepse e injúria cirúrgica asséptica ^{18,34,36}.

Após dano tecidual estabelecido, inicia-se ativação da resposta imune inata com reconhecimento do dano, recrutamento de células do sistema imune e resposta inflamatória local com produção das citocinas pró-nociceptoras IL-1 β , TNF- α e quimiocina derivada de queratinócitos (KC/CXCL1); seguido do recrutamento celular ⁵. Citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas atraem leucócitos para o local da inflamação e recrutam neutrófilos para fagocitar bactérias ^{24,37}. Macrófagos residentes reconhecem os microrganismos ou as moléculas associadas ao dano (PAMPs ou DAMPs) por meio de receptores localizados na membrana plasmática (PRRs) ^{6,23,38,39}. No caso de trauma asséptico, os receptores reconhecem constituintes químicos específicos das DAMPs. Inicia-se então as sinalizações intracelulares, envolvendo o MyD88, ativando o fator de transcrição NF- κ B; resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL-1- β e IL-6 e de citocinas quimioatrativas ^{32,40}. Essas citocinas atuam estimulando as células do sistema imunológico, promovendo dilatação dos vasos sanguíneos e aumentando o espaço intercelular e expressando moléculas de adesão, como selectinas e ICAM-1 ^{13,38,41}. As quimiocinas sinalizam para a migração das células para o local de inflamação, e as moléculas de adesão se ligam às integrinas encontradas na membrana dos leucócitos, tipo ligação entre integrinas β 1 e β 2 com as moléculas de adesão ICAM- 1 e VCAM-1 endoteliais ³². Dentre os leucócitos recrutados para o tecido estão os monócitos que, após a migração para o tecido, maturam e se diferenciam em macrófagos efetores,

tornando-se a população dominante nesse local ¹¹. Estes macrófagos tem um perfil pró-inflamatório, liberando mediadores como o TNF- α , óxido nítrico (NO) e IL-1- β , além de produzir IL-12 e IL-23, citocinas decisivas na montagem das respostas Th1 e Th17 ^{11,16}. Os mediadores inflamatórios como o NO, produzidos e liberados no tecido, tem grande importância devido à sua capacidade microbicida, porém as células vizinhas também sofrem danos, o que pode levar a um processo inflamatório exacerbado ³⁷.

A produção de citocinas pró-inflamatórias no local da lesão participa da gênese da hiperalgisia inflamatória aguda ⁵. Entre as citocinas pró-nociceptoras a IL-1 β é a mais importante ^{5,6}. O estímulo periférico para montagem da plataforma NLRC4/ASC inflamassoma está envolvido na cascata de eventos que resultam na produção de IL-1 β e hiperalgisia inflamatória aguda ^{5,39,42}. O reconhecimento do dano tecidual se faz a partir de variados estímulos sobre as células, como ativação dos receptores *TLR* por moléculas estranhas na superfície celular, alteração da concentração de íons transmembrana e atividade celular autócrina e parácrina. Segue por via de sinalização celular, por exemplo via NF κ B e JAK2-STAT3 ³². Ocorre a ativação do *inflamassoma*, responsável pela ativação da enzima caspase 1. A caspase-1 promove lise da molécula pró-interleucina-1 β em interleucina-1 β ativa (IL-1 β) por células constitutivas e imunes locais ^{5,6}. É bem estabelecido que este passo é anterior a produção dos prostanóides e aminas simpaticomiméticas. A ativação do inflamassoma, caspase-1 e IL-1 β participa da gênese da hiperalgisia inflamatória aguda, com a sensibilização dos neurônios nociceptores primários ^{5,6,39}.

O estímulo nocivo inicia ativação da resposta imune com a liberação de prostaglandinas, substância P e peptídeos nociceptores pelos nervos periféricos. O resultado da inflamação promovida pelas prostaglandinas é caracterizado por vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, seguido de hiperalgisia. A hiperalgisia decorre da sensibilização ou neuroplasticidade que promove diminuição do limiar para deflagar potencial elétrico neuronal ou limiar de dor ^{5,21}. Os prostanóides tem papel fundamental na propagação da hiperalgisia inflamatória aguda e neuroplasticidade. A membrana de fosfolípídeos das células danificadas são degradadas via fosfolípases e ciclooxigenase e resultam em tromboxano, prostaglandinas, prostaciclina e radicais livres ^{20,22}.

A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é um processo inflamatório generalizado, manifestado pelo conjunto de sintomas decorrentes do aumento do catabolismo, alterações hemodinâmicas e resposta imune. Tem diferentes causas como o trauma, infecções por bactérias, fungos ou vírus e doenças autoimune^{10,18,43}. Quando se soma a componente infeccioso é denominado sepse, sendo caracterizado como sepse severa ou choque séptico, de acordo com a severidade das manifestações clínicas. No caso do trauma asséptico como causa da SIRS, a severidade das manifestações clínicas depende do grau de injúria ao organismo, comorbidades pré existentes e capacidade do organismo em deflagar resposta inflamatória^{4,10}.

As manifestações clínicas do trauma asséptico podem ser de leves a severas com desenvolvimento de disfunção orgânica como injúria aguda pulmonar, choque, falência renal e síndrome de falência orgânica múltipla^{11,24}. A diversidade das alterações clínicas ocorridas durante o período perioperatório vai estar diretamente relacionada a magnitude do processo inflamatório asséptico. Quando o paciente está anestesiado, ocorre alteração dos sinais e sintomas da síndrome de resposta inflamatória sistêmica, tornando o diagnóstico subnotificado^{10,37}. As manifestações clínicas do trauma são amortecidas pela anestesia, os agonistas opióides são as medicações mais utilizadas para antagonizar a resposta neural ao trauma, antinocicepção⁷. Porém a dor é um sintoma com componente neural e inflamatório, que deve ser dividido em nocicepção imediata e hiperalgesia inflamatória aguda^{5,6,23}. Após nocicepção ocorre processo inflamatório local que se inicia com a imunidade inata até a produção dos prostanoídes, este processo promove alterações neuronais que diminui o limiar em deflagar resposta elétrica, ocorre neuroplasticidade^{5,7}.

Anestesia geral pode influenciar a resposta inflamatória que é essencial para manter a homeostasia durante o curso do pós-operatório¹⁰. Desregulação severa do processo inflamatório pode provocar ou agravar complicações pós-operatória aumentando a susceptibilidade à infecção, reação inadequada ao estresse e hipercatabolismo. Níveis de catecolaminas e cortisol aumentam com a anestesia geral, reversão de anestésicos, extubação, estados de scores de dor aumentados, grau do trauma cirúrgico elevado, anemia, jejum e hipotermia^{30,44}. Este aumento hormonal leva a um aumento do trabalho cardíaco, sobrecarga direta sobre artérias coronarianas, deficiência relativa de insulina e dos níveis de ácidos graxos livres^{15,30}. O estresse direto sobre as artérias coronarianas pode ser gatilho para fissura de placa ateromatosa

vulnerável e trombose coronariana aguda^{15,19,45}. Diferentes graus de síndrome da resposta inflamatória sistêmica se desenvolve, determinando o período intra e pós-operatório. Desta forma, esforços para supressão da nociva resposta imune/inflamatória à cirurgia e anestesia é uma importante abordagem para melhorar os resultados perioperatórios.

I.3 – DEXMEDETOMIDINA COMO AGENTE IMUNOMODULADOR

A dexmedetomidina é um alfa 2 agonista seletivo, e tem sido um adjuvante útil em anestesia geral, por promover estabilidade hemodinâmica e diminuir a necessidade de hipnóticos e analgésico^{46,47}. Esta medicação possui um largo espectro de efeitos que inclui sedação, analgesia, neuroproteção, efeito antiinflamatório e simpaticolítico^{31,48}. A origem desses benefícios pode residir na propriedade de atuar por mecanismos supraespinal (alfa 2 adrenorreceptores localizados no locus ceruleus) e espinal (corno dorsal da medula espinal)^{36,48}. Em diversos modelos *in vitro* e em ensaios clínicos são observados efeitos importantes sobre a analgesia, resposta inflamatória, neuroproteção, controle de delirium, preservação do estado sono vigília, manutenção da frequência ventilatória, com ausência ou mínimos efeitos colaterais, estabilidade hemodinâmica e efeito poupador de anestésicos^{15,25,27,28,31,46,48,49}.

Controlar a resposta inflamatória é essencial a medida que o fator inflamação, participa da gênese das alterações clínicas perioperatórias. É reconhecido por diversos autores como o de maior importância visando melhores resultados perioperatórios. Anestésicos tem sido associados a alterações de várias funções do sistema imune, diretamente, alterando a função de células imuno-competentes, ou indiretamente modulando a resposta ao estresse^{4,16}. Medicamentos adrenérgicos e noradrenalina podem influenciar a resposta imune diretamente, através de receptores alfa-2 e beta adrenérgicos expresso sobre as células imunocompetentes, e indiretamente, via alteração do tônus adrenérgico exercido por alfa-2 adrenorreceptores pré-sinápticos localizados nas terminações simpáticas sobre os órgãos linfóides. Logo promovendo uma regulação negativa sobre a liberação de noradrenalina e ativação de células T produtoras de acetilcolina^{34,38,41}.

A primeira evidência *in vivo* da modulação do tônus simpático por alfa agonista sobre a produção de TNF- α foi conduzido por Szelényi *et al.*³⁸ em

experimento que utilizou cobaios tratados com diferentes medicações: alfa-2 agonista clonidina; beta agonista isoproterenol; beta antagonista propranolol e; reserpina, medicação que depleta vesículas de noradrenalina das terminações adrenérgicas. Demonstrou que a produção de TNF- α pela cobaia era significativamente aumentada com administração de clonidina e propranolol 30 minutos antes de aplicar LPS. Redução significativa da produção de TNF- α seguido do uso de agonista beta adrenoceptor isoproterenol e a aplicação de LPS. O tratamento com reserpina aumentou a produção de TNF- α em cobaios tratados com LPS, claramente demonstrando que noradrenalina proveniente de nervos simpáticos controlam o tônus da produção de TNF- α . Estas evidências somadas indicam que o amortecimento simpático promovido pelo alfa-2 agonista e beta bloqueador aumenta a produção de TNF- α enquanto o contrário acontece com a depleção dos estoques de noradrenalina ³⁸.

A dexmedetomidina se mostra em diversas situações *in vitro* e clínicas ter efeito direto no controle da resposta neuroendócrina e imunológica ao trauma cirúrgico quando administrado de forma preemptiva ^{4,15,30,50}. Os mecanismos antiinflamatórios da dexmedetomidina ainda não são claros, três hipóteses tentam explicar este efeito: (i) modulação da produção de citocinas pelas células do sistema imune; (ii) efeito simpaticolítico central com alteração da via antiinflamatória colinérgica e; (iii) antinocicepção ^{14,15,24,25,33,48,50,51}.

Kawasaki *et al.* ³⁰ demonstraram *in vitro* o efeito supressor da dexmedetomidina na liberação de citocinas pró-inflamatórias, especificamente fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e proteína grupo box-1 de alta mobilidade (HMGB1), utilizando sangue total de humanos quando estimulados com lipopolissacarrídeos.

O estudo de Kang *et al.* ¹⁵ foi o primeiro a investigar *in vivo* os efeitos antiinflamatórios da dexmedetomidina em pacientes submetidos a estresse cirúrgico e anestésico. Utilizou ensaio clínico placebo controlado em modelo de pequeno trauma cirúrgico, colecistectomia laparoscópica, para demonstrar que o uso da dexmedetomidina no intraoperatório diminuiu significativamente a liberação das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , TNF- α e IL-10 comparada ao grupo controle ¹⁵. Concentrações de IL-4 e IL-6 foram menores, porém não significantes. Contagem de leucócitos e níveis de proteína C também foram significativamente menores no final do primeiro dia comparados ao grupo controle. Com tais resultados, demonstraram

importante efeito anti-inflamatório em cenário clínico de trauma cirúrgico de pequeno grau, sugerindo que a dexmedetomidine deveria ser utilizada e estudada em diferentes contextos clínicos ¹⁵.

Agentes anestésicos e sedativos possuem atividade imunomodulatória intrínseca ^{4,31,50}. Linfócitos T helper representam a atividade imunomodulatória a nível celular. Células T helper 1 (Th1) produzem interferon-gama (IFN- γ) e representa a imunidade mediada por células, enquanto a células T helper 2 (Th2) produzem interleucina-4 (IL-4) e/ou interleucina-10 (IL-10) e representa a imunidade humoral em termos de controle da produção de anticorpos ⁵⁰. O trauma cirúrgico determina a supressão da imunidade mediada por células com a diminuição da razão Th1/Th2, fato que tem como implicação clínica o aumento da vulnerabilidade a infecção ^{4,18,50}. Kim *et al.* ⁵⁰ em ensaio clínico randomizado, cego e placebo controlado, investigaram o efeito da dexmedetomidina sobre as células Th1 e Th2 indiretamente através da liberação das citocinas IFN- γ e IL-4 antes, durante e após cirurgia de pequeno porte, colecistectomia laparoscópica. Como resultado tiveram que o grupo dexmedetomidina foi associado com aumento da razão IFN- γ /IL-4 comparado ao grupo controle, ou seja, a dexmedetomidina alterou o balanço da razão Th1/Th2 para Th1, representando importante indicador de controle da resposta imune adversa ao trauma cirúrgico e estresse anestésico ⁵⁰.

Estudos tem demonstrado que a cascata inflamatória mediada por hormônios neuroendócrinos e mediadores pró-inflamatórios está relacionada a patogênese da injúria cerebral isquêmica em neurocirurgia ^{9,49,52,53}. Em meta-análise de 19 ensaios clínicos randomizados que incluiu 871 pacientes que receberam dexmedetomidina intraoperatória em neurocirurgia versus controle, Jiang *et al.* ⁵³ encontraram que dexmedetomidina intraoperatória reduz os valores séricos de TNF- α , cortisol e glicose. Entretanto não foram bem sucedidos ao analisar a relação entre dexmedetomidina e funções mentais superiores.

Uma vez que os sistema nervoso e imune expressa alfa-2 adrenergico receptor, efeito imunomodulador intrínseco ocorre e pode gerar alterações clínicas importantes. Logo, permanece a necessidade de investigações que explore os efeitos do alfa-2-agonistas sobre as funções orgânicas no peri-operatório e elucide os mecanismos envolvidos.

II – OBJETIVOS

Esse estudo tem como objetivo avaliar o efeito protetor da administração de dexmedetomidina em associação à anestésica geral em modelo cirúrgico de grande porte, sendo utilizado a cirurgia de artrodese de coluna via posterior

Para atingir este objetivos, foram desenvolvidas as seguintes metas:

- Avaliar e comparar a atividade anti-inflamatória da dexmedetomidina in vivo dosando as citocinas pró-inflamatórias [Interleucina 1-beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)];
- Identificar se há alteração na demanda cardíaca de pacientes submetidos ao uso da dexmedetomidina utilizando marcador de estresse ventricular e isquemia miocárdica [Pró-peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP), troponina I e CK-MB];
- Verificar as alterações hemodinâmicas entre os grupos;
- Identificar se há alteração ventilatória após retorno a respiração espontânea (Pressão parcial de CO₂ arterial no pós-operatório imediato e frequência respiratória);
- Avaliar as alterações da taxa de filtração renal através da dosagem sérica de cistatina-C, débito urinário no perioperatório e balanço hídrico da dexmedetomidina e comparar os resultados;
- Avaliar e comparar qualitativamente o uso da dexmedetomidina quanto ao tempo de despertar, dor pós-operatória e qualidade de recuperação pós-anestésica utilizando avaliação clínica, escala de Ricker, escala analógica e visual de dor EVA e questionário QoR40;
- Avaliar estatisticamente a incidência de complicações perioperatória (Hipotensão, bradicardia, náuseas, vômitos e shivering).

III – MATERIAIS E MÉTODOS

III.1 – DESENHO DO ESTUDO E CONFORMIDADE ÉTICA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego e prospectivo, que tem o objetivo de avaliar as possíveis diferenças qualitativa, função orgânica e na resposta inflamatória sistêmica quando utilizada a dexmedetomidina associada à anestesia geral para cirurgias de coluna via posterior.

O trabalho foi apresentado via plataforma Brasil ao Comitê de Ética do Hospital de Reabilitação Sarah em Outubro de 2015, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Sarah de Reabilitação em Junho de 2016 n° 50057415.0.0000.0022. Foi também submetido e aprovado pelo *ClinicalTrials.org* n° NCT02854904.

Iniciou montagem de equipe de anesthesiologistas que integraram o grupo eMUNODEX, acrônimo utilizado para identificar o grupo de trabalho. Foram escolhidos 7 anesthesiologistas que de livre vontade participaram da elaboração da técnica anestésica, sistema de coleta de dados, treinamento anestésico, estudo piloto e procedimento cego. A saber: Felipe Roriz, Frederico Simão, Franklin Cespedes, Hebert Duarte, Marisa Mijara, Mônica Rossi e Paulo Alziri. Todos médicos anesthesiologistas com título de especialista em Anesthesiologia pela Sociedade Brasileira de Anesthesiologia participando trabalho em diferentes funções.

O grupo eMUNODEX tomou conhecimento teórico sobre o objeto de estudo; discutiu e elaborou técnica anestésica utilizando o desenho de estudo; aplicou e se familiarizou com a técnica anestésica durante o estudo piloto; estabeleceu padronização na coleta de dados; confeccionou instrumento de coleta de dados e; aplicou técnica anestésica nos paciente submetidos a cirurgia artrodese de coluna via posterior de acordo de acordo com protocolo estabelecido.

Iniciamos em Julho de 2016 com estudo piloto por três meses, em seguida recrutamento e cegamento do estudo. O trabalho foi realizado nas dependências do Hospital Sarah Centro, utilizou pacientes que foram indicados tratamento cirúrgico artrodese de coluna via posterior pelo serviço de Neurocirurgia da instituição e, em 6 meses do inicio do recrutamento contamos com n = 24 pacientes. O trabalho continua em andamento para alcançar o objetivo inicial de 48 pacientes.

O apoio financeiro para a primeira fase do trabalho foi fomentado pelo Hospital de Reabilitação Sarah, porém ainda necessitando de recursos para completar

integralmente o estudo proposto. Os dados aqui apresentados são parciais, o número de pacientes necessários para completar o trabalho continua em execução.

O autor e co-autores informam nenhum conflito de interesse na elaboração e execução do trabalho.

III.2 – DESCRIÇÃO DO TRABALHO

Foram avaliados pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 85 anos, com proposta de cirurgia corretiva de artrodese de coluna lombar com e/ou sem instrumentação, com estado físico estratificado pela ASA entre 1 e 3 e que concordaram em participar do estudo.

Definidos como critérios de exclusão pacientes usuários de drogas ilícitas ou etilismo pesado, usuários de fármacos que induzem o complexo citocromo P450, pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, usuários crônicos de corticóides e/ou antiinflamatórios não esteroidais, peso acima de 100kg e/ou índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40, insuficiência cardíaca, doença cardíaca valvular e/ou isquêmica, uso de antidepressivos tricíclicos e doença psiquiátrica.

Todos os pacientes foram previamente avaliados no ambulatório de anestesiologia. Após explicação do trabalho, caso o paciente concorde em participar do estudo, o termo de consentimento informado (Anexo X) foi devidamente assinado.

Em todos os pacientes foi administrado midazolam na dose de 0,1 a 0,2mg/kg por via oral 1h antes da indução anestésica. (Medicação pré-anestésica)

A técnica anestésica foi de escolha do anestesiológista responsável utilizando anestesia geral inalatória com uso de metadona, fentanil e/ou remifentanil. As doses ajustadas de acordo com a demanda clínica de modo a manter valor ideal de entropia entre 40 e 60.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de forma randomizada. Foi empregado o procedimento de distribuição sequencial de Pocock e Simon para balancear o quantitativo de sexo e faixa etária dos pacientes entre os grupos. Um grupo, Grupo SD, fez uso de sevoflurano e dexmedetomidina, o outro grupo, Grupo SP, sevoflurano e placebo.

A dexmedetomidina foi administrada no grupo intervenção da seguinte forma: início na indução anestésica após obtido acesso venoso 1mcg/kg/h por 20 minutos, seguidos de 0,2 – 0,4 mcg/kg/h até iniciar o fechamento da cirurgia. O grupo placebo

vai receber infusão de solução salina 0,9% com as mesmas taxas do grupo intervenção.

Foi utilizado rocurônio como bloqueador neuromuscular para a intubação orotraqueal na dose de 0,15mg/kg. Doses adicionais de rocurônio para a manutenção da anestesia quando necessária foi de 0,01 a 0,08mg/kg.

Os pacientes receberam como opióide no transoperatório a metadona 0,1 a 0,3mg/kg em doses fracionadas e remifentanil alvo controlada modelo March, sendo as doses ajustadas conforme a demanda clínica e mantendo a entropia entre 40 a 60.

Para a analgesia pós-operatória foi utilizado dipirona na dose de 30mg/kg e tramadol 0,5mg/kg regular de 6/6h nos dois grupos. Após o despertar, caso necessário, foi administrado morfina venosa na dose de 0,03mg/kg.

Na indução anestésica, ainda sem iniciar a infusão do placebo ou dexmedetomidina, foi colhida amostra de sangue venoso para valores iniciais (Amostra 0) e as demais amostras de sangue foram colhidas pelo anestesiológico e técnico de laboratório através do acesso arterial e/ou venoso em três momentos: noite do pós-operatório imediato contando 6h da amostra anterior (Amostra 1), manhã do pós-operatório (Amostra 2) e na manhã do segundo dia pós-operatório (Amostra 3).

III.3 - TÉCNICA ANESTÉSICA E COLETA DE DADOS

1- Monitorização (todos os grupos):

- Oximetria de pulso
- Pressão arterial não invasiva
- ECG contínuo
- Entropia
- Temperatura nasofaríngea
- Pressão arterial invasiva

2- Anestesia: Os pacientes foram alocados de forma randomizada em dois grupos: Grupo SD (sevoflurano e dexmedetomidine) ou Grupo SP (sevoflurano e placebo)

- Indução

Acesso venoso

Coleta da amostra controle de sangue (Amostra 0)

Grupo SD: Início da dexmedetomidina 1mcg/kg/h por 20 minutos seguido de 0,2 – 0,4 mcg/kg/h até o fechamento cirúrgico.

Grupo SP: Início da solução placebo com salina semelhante a dexmedetomidina 1mcg/kg/h por 20 minutos seguido de 0,2 – 0,4 mcg/kg/h até o fechamento cirúrgico.

Hipnótico: Propofol

Opióide: Metadona dose 0,1 a 0,3mg/kg (doses fracionadas)

Relaxante muscular: Rocurônio dose 0,15mg/kg

Dor no local da infusão do propofol: Lidocaína 1% 1mg/kg com garroteamento do membro

- Acesso arterial
- Manutenção:

Hipnose: Sevoflurano de acordo com a demanda clínica de modo a manter entropia entre 40 a 60

Opióide: Metadona dose plena em bolus fracionados

Opióide de manutenção: Remifentanil TCI ou Fentanil

Relaxante de acordo com a demanda clínica: rocurônio

- A solução de dexmedetomidina ou placebo será desligada ao fim do fechamento cirúrgico
- Analgesia:
 - Metadona intraoperatório
 - Dipirona venosa 30mg/Kg 2h antes do término do procedimento
 - Morfina venosa 0,003mg/Kg após do término do procedimento de acordo com a demanda clínica se necessário
- Extubação
- Sala de recuperação da anestesia
- Dados: Preenchimento de questionário pelo anestesiológico responsável
- Complementação da analgesia
 - Necessidade de mais morfina? (dose 0,002mg/kg titulável)
 - Avaliação do momento da primeira demanda de analgesia
- Primeira amostra de sangue (Amostra 1)

Colhida na noite do pós-operatório imediato

- Segunda amostra de sangue (Amostra 2)

Colhida na manhã do dia seguinte no pós-operatório imediato

- Terceira amostra de sangue (Amostra 3)

Colhida na manhã do segundo dia pós-operatório

Sistematização das amostras:

- Amostra 0 (sangue venoso)

Dosagem de TNF- α , IL-6, leucometria, insulina, glicemia, cortisol, cistatina C, troponina I, CK-MB e pró-BNP.

- Amostra 1 (sangue arterial)

Gasometria arterial.

Dosagem de TNF- α , IL-6, leucometria, insulina, glicemia, cortisol, cistatina C, troponina I, CK-MB e pró-BNP.

- Amostra 2 (sangue arterial)

Dosagem de TNF- α , IL-6, leucometria, insulina, glicemia, cortisol, cistatina C, troponina I, CK-MB e pró-BNP.

- Amostra 3 (sangue arterial ou venoso)

Dosagem de TNF- α , IL-6, leucometria, insulina, glicemia, cortisol, cistatina C, troponina I, CK-MB e pró-BNP.

Instrumento de coleta de dados:

Os dados serão colhidos pelos profissional anestesiolegista responsáveis a partir de instrumento de trabalho (elaborado pelos pesquisadores participantes durante o estudo piloto, vide Anexo 2X), boletim anestésico, sendo as informações obtidas diretamente do paciente por avaliação clínica e questionário QoR40⁵⁴ (vide Anexo 3X), informações em prontuário eletrônico e impresso, avaliação da equipe de enfermagem e através dos resultados dos exames colhidos.

Os pesquisadores do trabalho foram devidamente calibrados durante o treinamento e estudo piloto, sendo discutido entre os mesmos a melhor forma de abordagem do paciente, avaliação de dor e aplicação dos questionários qualitativos.

Foi desenvolvido em conjunto a técnica anestésica e confeccionado constructo para coleta de dados.

Perfil imunomodulatório:

As amostras foram analisadas para quantificar a dosagem sérica de interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), cortisol, insulina e glicemia.

Foi utilizado técnica de quimioluminescência para dosagem sérica de cortisol, IL-6 e TNF- α , equipamento/kit Siemens: Immulite 2000 (cortisol) e Immulite 1000 (IL-6 e TNF- α). Técnica de eletroquimioluminescência para insulina, equipamento/kit Roche Elecsys 2010.

As dosagens de IL-1a, IL-4, interferon-gamma e catecolaminas aguardam apoio financeiro para serem realizadas.

Função orgânica:

Para avaliar função cardíaca foi utilizado as alterações hemodinâmicas entre os diversos grupos através da observação estatística da frequência cardíaca, pressão arterial e necessidade do uso de aminas vasoativas no perioperatório.

Quanto ao trabalho cardíaco foi utilizado o pró-BNP, troponina I e CK-MB como marcador de sobrecarga ventricular. Peptídeo natriurético tipo B é um hormônio secretado por miócitos ventriculares em resposta a mecanismos de estresse, atua na homeostase do manejo de sal e água, regulação da pressão arterial e função/estrutural do coração. A dosagem sérica de pró-BNP tem sido utilizada como marcador de sobrecarga cardíaca, preditor de mortalidade e isquemia miocárdica como demonstrados em diversos estudos⁵⁵⁻⁶². Durante período de sobrecarga cardíaca, ocorre up-regulation na produção de BNP, resultando de mudanças clinicamente significativas em 2 a 12h^{44,62}. Valores aumentado de BNP são forte preditores de mortalidade e isquemia do miocárdio em pacientes submetidos a cirurgia não-cardíaca^{14,44,56,60,61,63}. Foi utilizado também a Troponina I e CK-MB na monitorização dos possíveis eventos cardíacos perioperatório.

Foi utilizado técnica ELFA – ELISA com detecção por fluorescência equipamento/kit BioMérieux Vidas para dosagem sérica de Pró-BNP e troponina I.

Para dosagem sérica de CK-MB utilizado técnica de espectrofotometria equipamento/kit Selectra E Labtest (imunoinibição).

A função pulmonar foi avaliada pela dosagem arterial de pCO₂ após extubação e frequência respiratória na recuperação anestésica.

As funções cognitivas são avaliadas pelo nível de consciência no pós-operatório (escala de sedação-agitação Ricker) e incidência de delírium.

A função renal foi avaliada pela mensuração da taxa de filtração molecular pelo biomarcador cistatina-C. A cistatina-C tem sido descrita e utilizada como marcador precoce das alterações da função renal em diversos cenários clínicos e cirúrgicos^{62,64}.

Dosagens séricas de Cistatina-C foram realizadas por técnica de nefelometria equipamento/kit Siemens BNII.

Avaliação qualitativa:

Qualidade de despertar foi avaliada em duas variáveis: tempo de despertar, que é definido como tempo necessário para extubação com início após cessar a medicação hipnótica e, capacidade de manter ventilação sem auxílio nos primeiros 20 minutos da extubação.

Foi aplicado Escala de sedação-agitação de Ricker (Anexo 4X) logo após despertar da cirurgia e após 20 minutos em sala de recuperação da anestesia.

Foi avaliado a quantidade de anestésicos no intraoperatório (propofol, sevoflurano, metadona, fentanil e remifentanil).

A qualidade da analgesia foi avaliada por dois fatores: quantidade de morfina utilizada no período de 24h e graduação de dor aferida pela escala analógica visual de dor (EVA) em 4 momentos diferentes (após extubação, antes da alta da sala de recuperação da anestesia, noite do pós-operatório imediato e manhã do primeiro pós-operatório).

Para avaliação qualitativa foi empregado instrumento de coleta das variáveis psicométricas no perioperatório, questionário QoR40. Um instrumento validado, confiável e responsivo às alterações na qualidade de recuperação pós-anestésica^{54,64-69}. Mensurações sobre o estado de saúde, ou qualidade de vida, tem sido uma importante meta em estudos clínicos, e representa a percepção do paciente sobre a qualidade dos cuidados de saúde^{54,70}.

Foi monitorizado a incidência de náuseas, vômitos, prurido e depressão respiratória, além das complicações perioperatória, como delirium, infarto, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica e trombose venosa profunda até a alta do paciente.

III.4 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego e prospectivo, que tem o objetivo de avaliar as possíveis diferenças qualitativa, função orgânica e na resposta inflamatória sistêmica quando utilizada a dexmedetomidina associada à anestesia geral para cirurgias de coluna via posterior.

A frequência média de cirurgias corretivas de artrodese de coluna realizadas na instituição Hospital Sarah Centro foi de 3 cirurgias por mês no período de dezembro de 2016 a Julho de 2017. Almeja-se conduzir a coleta de dados para o estudo por um período de mais 12 meses. Ao final deste período pretende-se obter informações relativas a 48 cirurgias. Assumindo tamanhos iguais para os dois grupos de interesse (24 pacientes), espera-se poder comparar médias e proporções entre os grupos, relativas às variáveis pesquisadas, com poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%. Caso não se alcancem o poder estatístico e o nível de significância desejados, pretende-se prolongar o período de coleta de dados por mais 2 meses.

A amostra foi calculada de modo a obter significância estatística entre os grupos. Considerando ensaios clínicos anteriores, inicialmente o objetivo é 48 pacientes, distribuídos aleatoriamente entre os grupos. No momento completaram o estudo $n = 24$ pacientes.

A análise estatística dos dados está sendo realizada pelo softwear SSPS v. 21. Para comparação de frequências utilizando testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher, já para comparação de médias, testes "t" de Student e Mann-Whitney.

IV – RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trauma cirúrgico inicia reações orgânicas que alteram o homeostase com alterações metabólicas, inflamatórias e imune. A resposta ao estresse cirúrgico ocorre através da ativação da aferência neural e sistema nervoso simpático, via potentes mediadores inflamatórios, incluindo citocinas¹⁵. As citocinas secretadas por várias células, seja imune ou constitutiva, inicia reações imunológicas e inflamatórias^{5,6}. Citocinas pró- e antiinflamatórias estão em equilíbrio no indivíduo sadio; entretanto, quando ocorre a perda deste equilíbrio durante estados patológicos como trauma, sepse e câncer, resulta de aumento da morbidade e mortalidade^{4,10}. Então, a supressão da resposta inflamatória nociva ou exacerbada ao trauma cirúrgico é uma importante estratégia para melhorar os resultados pós-cirúrgicos^{4,18,19}. Neste presente ensaio clínico, nós investigamos os efeitos da dexmedetomidina em pacientes submetidos a procedimento cirúrgico de grande porte, artrodese de coluna via posterior, tentando uma combinação factível de anestésicos com atenção a segurança cardiovascular, antinocicepção, controle da resposta imune/inflamatória, proteção orgânica e estudo qualitativo. Demonstramos atenuação da resposta imune/inflamatória ao trauma cirúrgico e estes resultados foram acompanhados de alterações clínicas com significância estatística no sentido de proteção cardiovascular, renal, pulmonar e cognitivo superior.

Dexmedetomidina é um agente alfa-2 agonista seletivo que tem sido empregado devido a suas propriedades sedativas, analgésica e diminuição de efeitos colaterais anestésicos^{9,14,15,18,19,25,31,71}. Tem sido demonstrado os efeitos sobre circuito de reflexo neuroinflamatório, bloqueando o tônus adrenérgico sobre os tecidos efetores^{9,25,71}. Ainda, estudos *in vitro* tem demonstrado que células do sistema imune são capazes de expressar alfa-2 adrenorreceptores em sua membrana celular^{18,30,31,50}. A soma destes efeitos podem ter contribuído para os achados clínicos e laboratoriais nos pacientes que receberam dexmedetomidina.

IV.1 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

As características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos neste estudo foram sumarizadas na tabela 1. A média de duração do procedimento cirúrgico e anestésico foi comparável entre os grupos. Os grupos foram equivalentes em variáveis

de idade, gênero, comorbidade e grau de trauma cirúrgico, dado pela categorização cirúrgica em níveis de abordagem cirúrgica.

Nenhuma diferença significativa foi notada entre os grupos na concentração de marcadores séricos no Tempo 0 antes da cirurgia. O grupo também foi homogêneo em relação ao *status* clínico, sendo a dor lombar crônica a comorbidade mais prevalente seguido de hipertensão arterial. A medicação mais utilizada foi losartana, sendo a mais utilizada para dor crônica a amitriptilina. Observou-se também outras comorbidades como diabetes e coronariopatia.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes.

Características	Grupo intervenção (n = 10)	Grupo controle (n = 14)
Mulheres	7 (70%)	12 (86%)
Idade (anos)	55.8 ± 14.2	49.5 ± 10.7
Altura (cm)	165.7 ± 5.5	159.0 ± 7.4
Peso (kg)	69.1 ± 12.3	71.9 ± 19.9
Tempo de cirurgia (min)	355.0 ± 94.5	313.9 ± 108.2
Fluidos administrados (ml)		
Ringer's	2,277.8 ± 666.7	2,192.3 ± 630.4
6% hydroxyethyl starch	750.0 ± 267.3	850.0 ± 337.5
Sangramento (ml)	821.3 ± 463.7	713.1 ± 366.5
Débito urinário (ml/kg/h)	1.3 ± 0.6	0.8 ± 0.4
Número de vértebras artrodesadas		
2 vértebras	3 (30%)	10 (71%)
3 vértebras	7 (70%)	4 (29%)
Comorbidades		
HAS	6 (60%)	3 (21%)
DM I (insulinodependente) e II	3 (30%)	3 (21%)
Coronariopatia	2 (20%)	1 (7%)
Dor neuropática	10 (100%)	7 (50%)
Medicações		
Antihipertensivos	4 (40%)	3 (21%)
Antidiabéticos	1 (10%)	1 (7%)
Medicamentos para dor crônica	5 (50%)	3 (21%)

Values are the number of individuals (percentage of group); or values are the means ± SD.

Todos os pacientes assinaram o documento de consentimento informado antes do procedimento, sendo que dois pacientes não foram capazes de preencher o questionário QoR40. Estes pacientes foram incluídos somente nos dados laboratoriais.

Os procedimentos cirúrgicos, determinando o grau de trauma, foram equivalentes variando com o número de parafusos e procedimentos associados. Foi realizado artrodese de coluna via posterior em 2 a 6 níveis vertebrais, com média de 3 níveis. Os grupos foram homogêneos com relação aos procedimentos associados, que são discectomia, laminoplastia, foraminectomia e enxerto de íliaco.

Quatro pacientes foram excluídos do estudo por violação do protocolo devido à necessidade do uso de corticosteróide no intraoperatório. Foram recrutados e analisados 24 pacientes, sendo 10 pacientes do grupo intervenção e 14 controles.

O tempo de cirurgia foi equivalente nos grupos com média de 355 (+/- 94) minutos para o grupo DEX e 313 (+/- 108) minutos para o controle. A incidência de náuseas e vômitos também foi equivalente nos grupos. Nenhum dos pacientes tiveram insuficiência respiratória ou necessidade de reverter opióide.

IV.2 – EFEITO DA DEXMEDETOMIDINA SOBRE A PRODUÇÃO DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E CONTAGEM DE LEUCÓCITOS

Tem sido postulado os mecanismos de ação da dexmedetomidina sobre a modulação da resposta imune/inflamatória: produção de citocinas pelos macrófagos e monócitos; inibição da apoptose; efeito simpaticolítico central incluindo estímulo da via colinérgica anti-inflamatória e; ação antinociceptiva envolvendo interações entre dor e fatores imune como citocinas pró-inflamatórias ^{72,73}. Em meta-análise que examinou os efeitos da dexmedetomidina sobre os marcadores inflamatórios séricos quando administrado de forma preemptiva, Li *et al.* ³⁵ encontraram que dexmedetomidina diminuiu significativamente os níveis de IL-6, IL-8 e TNF- α imediatamente após a cirurgia em relação aos controles. Foram elegíveis quinze ensaios clínicos randomizados somando total de 641 pacientes. Ainda níveis de IL-10 foram significativamente aumentado no primeiro dia pós-operatório. Em nosso estudo encontramos curva de IL-6 mostrando amortecimento da resposta imune com significância estatística na manhã do pós-operatório (- 49.3 [58, 108]; p = 0.08) e segundo dia de pós-operatório (- 48.9 [39, 88]; p = 0,135). Ocorreu ainda diminuição da produção de leucócitos no pós-operatório imediato (- 4886 [6646, 11532]; p =

0,0001) e segundo dia pós-operatório (- 648 [8960, 9554]; $p = 0,04$). Em contraste, ocorreu curva de aumento do TNF- α com significância estatística no primeiro dia pós-operatório (+1.19 [6.3,5.1]; $p = 0.041$).

A resposta imune ao trauma é mediada pela expressão de citocinas no perioperatório. Citocinas indicam a via de ativação da resposta imune e tipo celular envolvido⁷⁴. São proteínas solúveis e polipeptídeos que agem como mensageiros do sistema imune. Produzidas por variedade de tipos celulares, incluindo monócitos, macrófagos, linfócitos e células endoteliais. Podem exercer função pró-inflamatória ou antiinflamatória de acordo com o sítio efector. Citocinas são essenciais para homeostase fisiológica e imunológica, normalmente são sujeitos do delicado equilíbrio do controle da homeostase. São produzidas em resposta a uma variedade de estímulos fisiológicos e patológicos¹¹.

O aumento da IL-6 tem sido associado a resposta exacerbada ao trauma, sendo utilizado como marcador inflamatório global^{15,30,42,75}. Nossos resultados indicam diminuição das taxas séricas de IL-6 quando utilizado dexmedetomidina no intraoperatório (Fig. 2A). O efeito biológico ocorreu com significância estatística na manhã do pós-operatório (- 49.3 [58, 108]; $p = 0.08$) e segundo dia de pós-operatório (- 48.9 [39, 88]; $p = 0,135$), indicando curva de abrandamento da resposta inflamatória global.

Estudos prévios tem descrito a importância do controle da resposta ao trauma através do monitoramento da citocina IL-6^{15,35,75,76}. O aumento da expressão de IL-6 tem se correlacionado ao aumento da morbidade e mortalidade⁷⁵. Interleucina-6 é uma citocina pró-inflamatória que exerce efeitos locais e sistêmico promovendo ativação do sistema imune, combatendo infecção e iniciando mecanismos bioquímicos de cicatrização e reparo tecidual. É a principal citocina liberada após a cirurgia e pode ser considerada um confiável marcador de resposta inflamatória ao trauma cirúrgico⁷⁵. São produzidos por macrófagos e linfócitos T helper tipo 2³². Ativa a cascata inflamatória, atua na ativação dos linfócitos, diferenciação das células B produtoras de anticorpos, promove produção de proteínas da fase aguda e tem efeito pirogênico endógeno. Em estudo clínico realizado para avaliar a relação entre magnitude do trauma e aumento da IL-6 sérica em cenário de emergência, encontrou relação direta entre aumento da IL-6, grau de trauma, morbidade e mortalidade⁷⁴. Logo amortecer a liberação de IL-6 pode significar controle da resposta ao trauma.

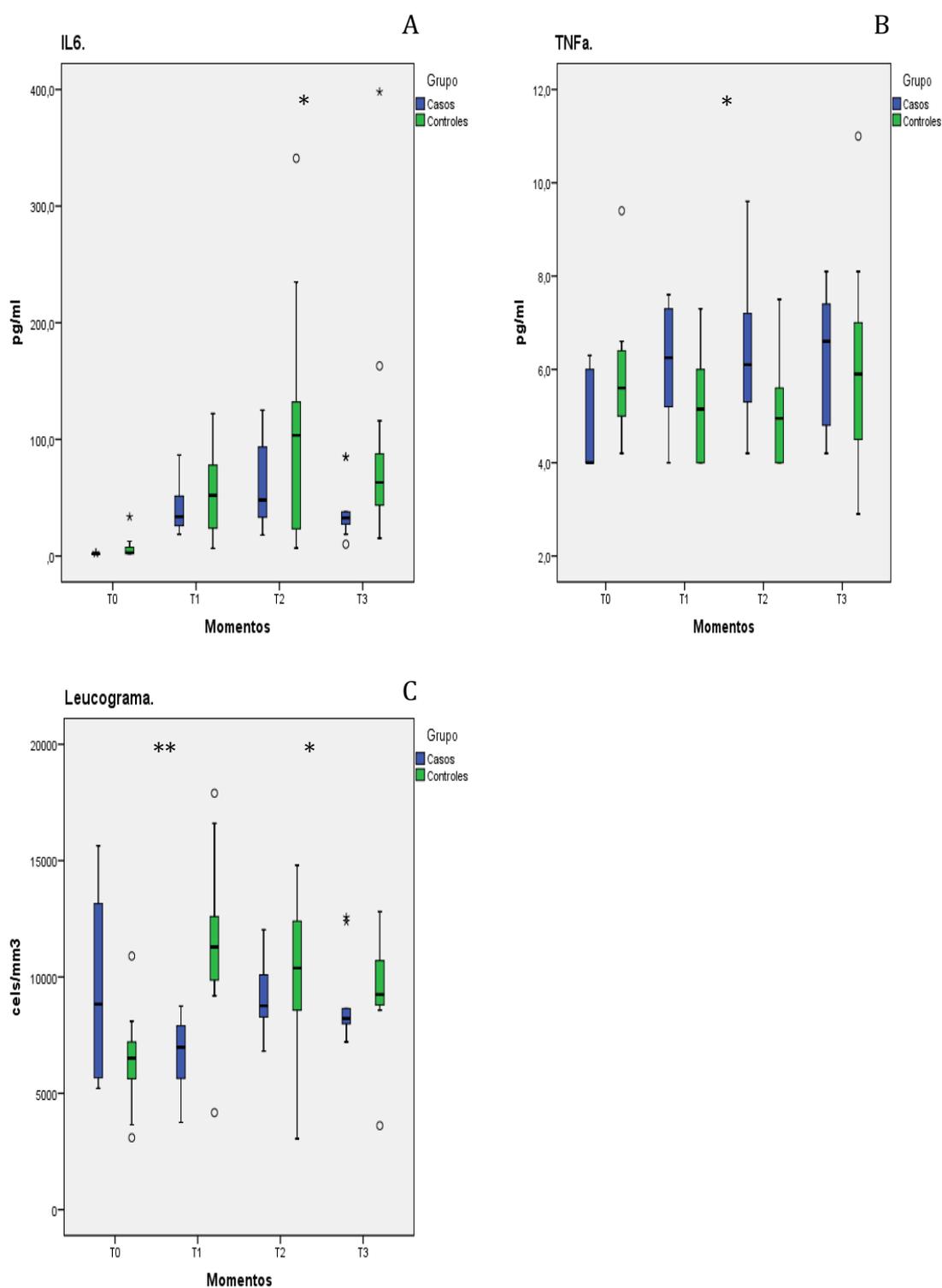


Figura 2. Efeito imunomodulador da dexmedetomidina sobre a ativação das citocinas pró-inflamatórias e leucometria. O tratamento preemptivo com alfa2 agonista determinando alterações na liberação de IL-6 (A) e TNF α (B). T0 antes da indução anestésica (*baseline*), T1 noite do pós-operatório imediato, T2 manhã do primeiro dia pós-operatório e T3 segundo dia pós-operatório. *Boxplot* mostra mediana (linha média dentro do *box*), intervalo de interquartile (*box*), percentil 10 e 90% (*whiskers*). (* $p > 0.05$; ** $p > 0.001$)

Em contraste, houve efeito biológico de aumento da liberação de TNF- α , com significância estatística na manhã do primeiro dia do pós-operatório (+1.19 [6.3,5.1]; p = 0.041)(Fig. 2B). Segue curva com diferentes níveis de significância. A liberação de TNF- α no período perioperatório tem sido monitorado como indicador de atividade de células *natural killer*, monócitos e macrófagos^{38,41}. O tônus adrenérgico sobre o sistema imune representados pelas células T inicia resposta colinérgica sobre os monócitos e macrófagos residentes do baço e órgãos linfóides^{18,30,34,77}. Receptores alfa-7 nicotínico presentes em macrófagos esplênicos promovem regulação negativa na produção de TNF- α ³⁸. Receptores alfa-2 adrenérgico e beta adrenérgico presentes na superfície dos macrófagos inicia aumento da produção de TNF- α ^{34,41}. Logo o somatório do bloqueio adrenérgico promovido pelos agonistas alfa-2 adrenoceptores pré-sinápticos e ação direta sobre os macrófagos podem explicar os achados de aumento da liberação de TNF- α nos pacientes tratados com dexmedetomidina. O efeito biológico da ativação de macrófagos e monócitos pode significar fator protetor imune, mais células de defesa contra microorganismos estão ativados em momento de susceptibilidade à infecção^{24,38,50}.

Estudos experimentais prévios tem demonstrado que o bloqueio alfa-2 adrenérgico diretamente sobre macrófagos murinos inicia regulação positiva na produção de TNF- α ³⁸. Terminações nervosas simpáticas sobre os órgãos linfóides são equipadas com alfa2 adrenoceptores pré-sinápticos e promovem regulação negativa sobre a liberação de noradrenalina que estimula células T a produzir acetilcolina e ativar os macrófagos residentes^{18,38}. O mecanismo intracelular de regulação da produção da citocina TNF- α pelos macrófagos residentes via receptor alfa-7 nicotínico e alfa-2 adrenérgico ainda não é clara, porém tem sido descrito ser mediada pela sinalização celular Janus Kinase (JAK2-STAT3)¹⁸. Em conformidade com estes estudos, nossos resultados demonstraram a ocorrência de aumento da concentração sérica de TNF- α no pós-operatório dos pacientes do grupo intervenção. Estudos tem demonstrado que o uso de alfa-2 agonista no intraoperatório diminui a produção de TNF- α no pós-operatório imediato^{15,50}. Ainda não é claro os efeitos do TNF- α sobre a imunidade no perioperatório. O aumento do TNF- α pode significar efeito protetor a medida que macrófagos e células *natural killer* podem estar mais ávidas para fagocitar agentes infecciosos. Ao mesmo tempo pode significar efeito deletério pelo aumento da atividade inflamatória e alterações clínicas deletérias. Estudos são

necessários para elucidar o verdadeiro significado desta alteração e seus efeitos biológicos.

A resposta ao trama se faz de forma dual, inicialmente há aumento das vias de defesa, com aumento de leucócitos e citocinas pró-inflamatórias, e posteriormente efeito antiinflamatório^{4,10,11,24}. Foi também monitorado as alterações na quantidade de leucócios durante o período pós-operatório e encontramos curva de amortecimento no grupo intervenção comparado ao controle em todo o período pós-operatório, com significância estatística no pós-operatório imediato (- 4886 [6646, 11532]; p = 0,0001) e segundo dia pós-operatório (- 648 [8960, 9554]; p = 0,04)(Fig. 2C).

Estes resultados em conjunto confirmam o efeito biológico do bloqueio alfa-2 sobre a resposta imune com diminuição do marcador pró-inflamatório IL-6, aumento da expressão de TNF- α , e diminuição da proliferação de leucócitos em sangue periférico.

IV.3 – CONTROLE DA RESPOSTA ENDÓCRINA COM MONITORAMENTO DE CORTISOL, INSULINA E GLICEMIA

Posteriormente, investigamos a influência da dexmedetomedina sobre a resposta endócrina com a leitura das alterações séricas de cortisol, insulina e glicemia. A resposta ao estresse cirúrgico é caracterizada pela secreção dos hormônios da pituitária e ativação do sistema nervoso central⁸. As mudanças na secreção dos hormônios da pituitária tem efeito secundário sobre secreção hormonal pelos órgãos efetores. Por exemplo, em cenário de ativação da resposta endócrina, liberação de corticotrofina derivada da pituitária estimula a secreção de cortisol pelo córtex adrenal. Arginina vasopressina é secretada pela pituitária posterior a tem efeito sobre os rins. No pâncreas, glucagon é liberado e a secreção de insulina pode diminuir. Tem como efeito metabólico global, aumento do catabolismo com objetivo de mobilização das reservas energéticas, reter sal e água, manutenção do volume de fluido intravascular e homeostase cardiovascular^{4,8,16,24,33,78}.

Os pacientes tratados com o alfa-2 agonista dexmedetomidina de forma preemptiva aumentou a produção de cortisol na noite do pós-operatório imediato (8.2 [22, 14]; p = 0,1)(Fig. 3A). Não houve diferenças estatísticas em outros pontos da curva de cortisol.

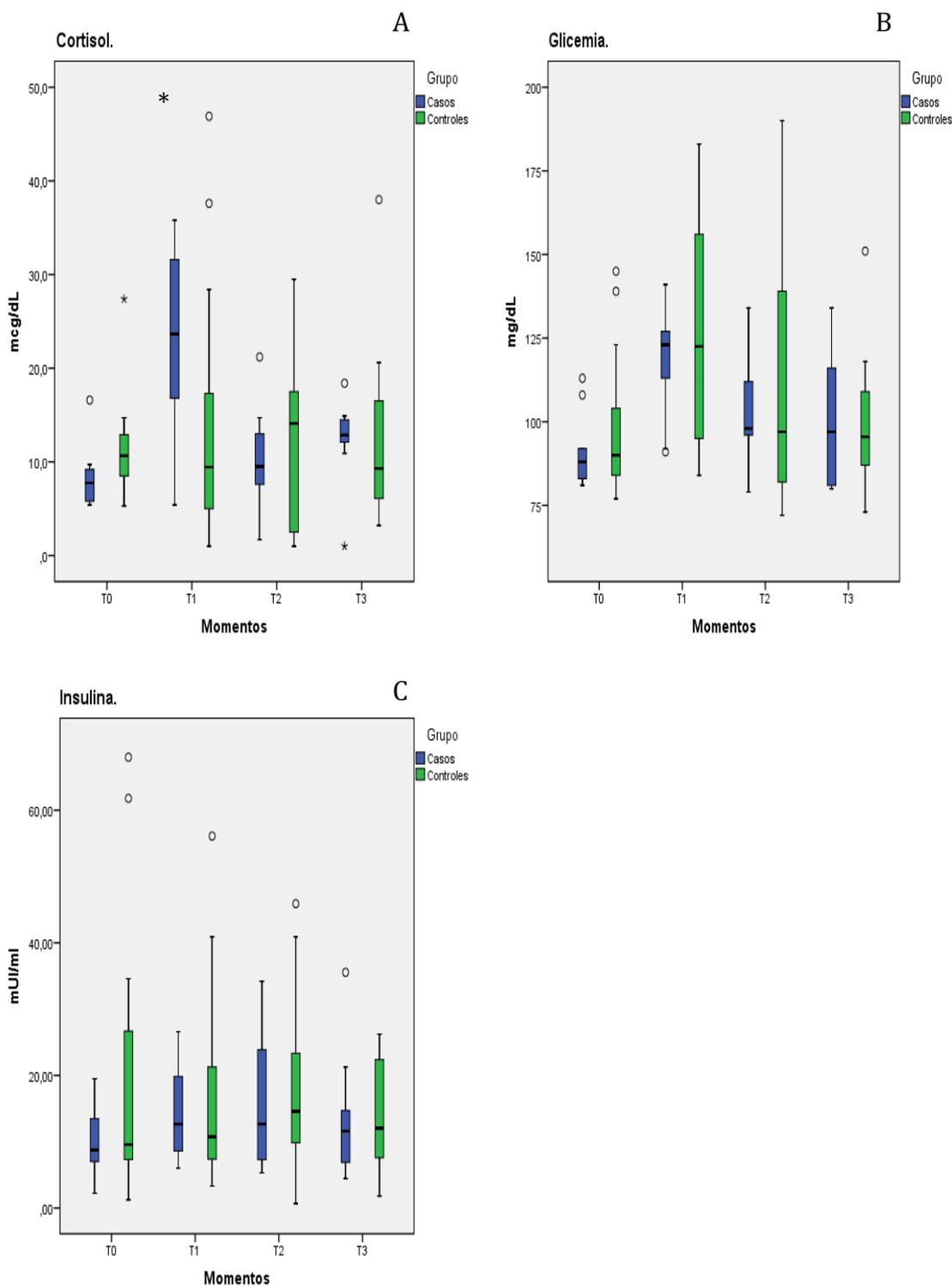


Figura 3. Efeito da dexmedetomidina no controle da resposta endócrina. O tratamento preemptivo com alfa2 agonista determinando alterações na liberação de cortisol (A), glicemia (B) e insulina (C). T0 antes da indução anestésica (*baseline*), T1 noite do pós-operatório imediato, T2 manhã do primeiro dia pós-operatório e T3 segundo dia pós-operatório. *Boxplot* mostra mediana (linha média dentro do *box*), intervalo de interquartile (*box*), percentil 10 e 90% (*whiskers*). (* $p < 0.100$)

Não houve alterações da glicemia entre os grupos (Fig. 3B). Também não encontramos diferenças estatísticas na curva da insulina, os grupos foram equivalentes durante os três momentos do pós-operatório (Fig. 3C).

Estes resultados indicam que intervenção com dexmedetomidina alterou a resposta endócrina ao trauma cirúrgico neste ensaio clínico. Encontramos aumento do cortisol após a cirurgia. Não houve diferença entre os grupos quando comparada a dosagem sérica de insulina e glicemia. Controlar a resposta endócrina é uma importante estratégia de controle do trauma no perioperatório. Alterações metabólicas e hidroeletrolíticas decorrentes da resposta adrenérgica sobre o tecido endócrino efetor pode precipitar eventos deletérios em organismo susceptível ^{8,43}.

IV.4 – ESTABILIDADE HEMODINÂMICA E CONTROLE DE TRABALHO CARDÍACO PELO PRÓ-BNP

Um dos pontos de conflito no uso da dexmedetomidina é a insegurança com relação a estabilidade hemodinâmica. É consenso que a técnica anestésica segura deve promover perfusão e oxigenação tecidual satisfatória. Apesar da literatura apresentar dados mostrando a segurança do uso da dexmedetomidina, bradicardia e hipotensão são os efeitos colaterais mais temidos. A estabilidade hemodinâmica é um importante princípio em neuroanestesia. Durante a cirurgia, um aumento abrupto da pressão arterial pode levar a sangramento e edema em sítio cirúrgico, além de eventos cardíacos adversos. Assim como uma baixa da pressão arterial predispõe a isquemia cerebral devido a perda da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. Um período perioperatório hemodinamicamente instável pode significar agudização de um estado patológico crônico como insuficiência cardíaca congestiva, infarto cardíaco, edema pulmonar, agudização da doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal e delírio ^{25,33,45,79}.

Diversos ensaios clínicos tem demonstrado a segurança e estabilidade hemodinâmica com o uso da dexmedetomidina associada a anestesia geral em diversos cenários cirúrgicos de pequeno e médio porte ^{9,29,33,46,53,71}. Tem efeito dose dependente com diminuição da pressão arterial média, frequência cardíaca e está associado a diminuição da concentração sérica de noradrenalina ^{14,25}. O efeito hemodinâmico dos alfa-2 agonistas é bifásico. Ocorre imediato aumento da pressão arterial, mediada pelo estímulo periférico dos alfa-2B adrenoceptores, seguido por

longo período de redução da pressão arterial causado pelo efeito do bloqueio adrenérgico sobre o sistema nervoso central^{47,71}. Em nosso estudo encontramos efeito antiadrenérgico importante, com queda na frequência cardíaca sem necessidade de intervenção, controle mais estável da pressão arterial e menor necessidade de aminas vasoativas.

A média percentual de pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca estão sumarizadas na figura 4. Não houve diferenças estatísticas em relação a pressão arterial entre os grupos após indução, intraoperatório e intubação orotraqueal, porém o aumento da frequência cardíaca foi atenuado no grupo DEX (Fig. 4A e B).

O grupo DEX teve diferenças com significância estatística na variação da frequência cardíaca em todo o período perioperatório. Não houve bradicardia severa com necessidade de intervenção em nenhum dos grupos. Após a extubação, a média de aumento da pressão arterial e frequência cardíaca foi maior no grupo controle (Fig. 4B). No pós-operatório houve tendência à hipotensão no grupo controle na noite de pós-operatório imediato.

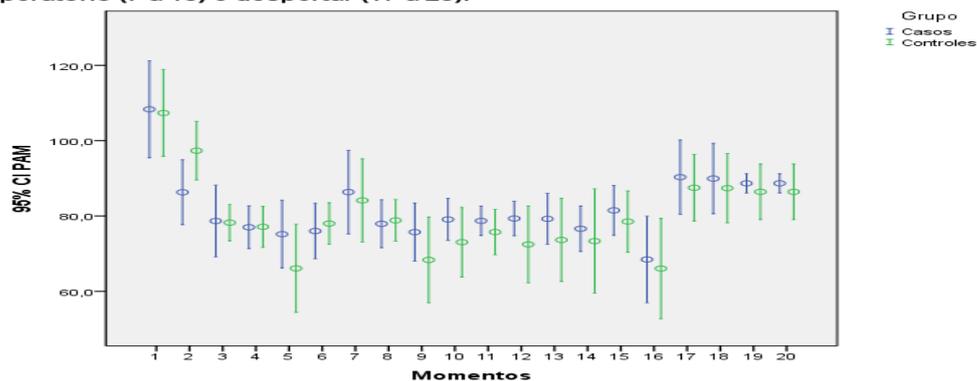
Considerando como medida de instabilidade hemodinâmica a quantidade de aminas vasoativas durante o per-operatório, a média de necessidade de efedrina na indução anestésica foi de 11,7 (+/- 5,2) mg para o grupo DEX e 18,3 (+/- 10,6) mg para o grupo controle (Fig. 4C). Em três pacientes houve necessidade de doses adicionais de aminas, sendo utilizado fenilefrina contínua em dois do grupo caso e um do grupo controle. Um dos pacientes do grupo DEX desenvolveu insuficiência adrenal com queda na produção de cortisol, porém este paciente fez uso de corticoterapia no pós-operatório.

Verificamos que não houve alterações significativas com relação às alterações do lactato logo após o procedimento cirúrgico. Um lactato normal significa boa perfusão tecidual e oxigenação. Ambos grupos teve dosagem de lactato sérico com média de 1,5 mmol/L.

Em nenhum paciente houve alterações detectáveis na dosagem sérica de troponina-1. As alterações da CK-MB foram equivalentes entre os grupos.

A curva de alteração de pró-BNP sérica foi amortecida no grupo DEX em diferentes significância (Fig. 4D). Alterações na produção de pró-BNP tem sido utilizado como marcador de trabalho cardíaco, indicador de risco para eventos isquêmico e diagnóstico de insuficiência cardíaca^{44,58}.

Pressão arterial média ($[2^{\circ}\text{diastólica} + \text{sistólica}] / 3$): indução (momento 1 a 6), per operatório (7 a 16) e despertar (17 a 20).



Frequência cardíaca: indução (momento 1 a 6), per operatório (7 a 16) e despertar (17 a 20).

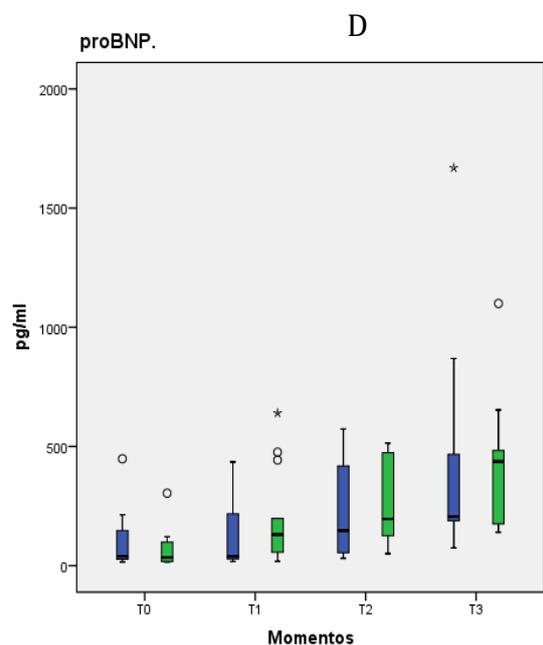
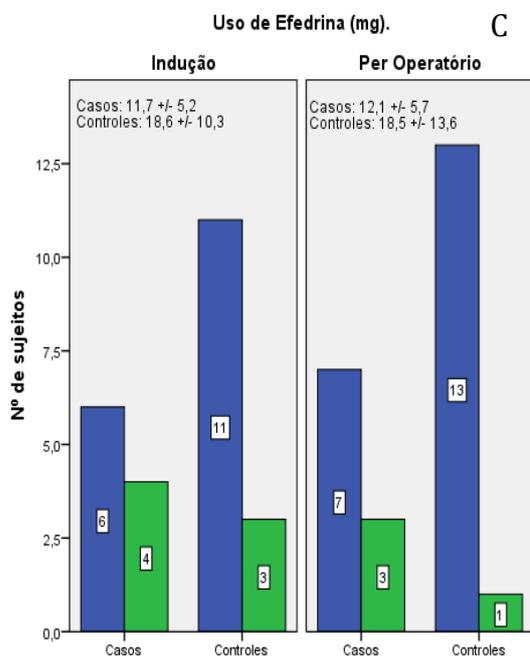
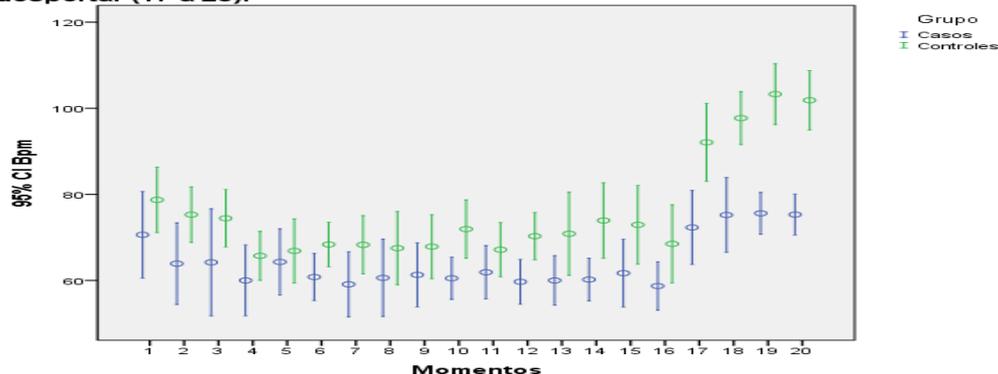


Figura 4. Estabilidade hemodinâmica e controle do trabalho cardíaco utilizando pró-BNP. Não houve diferenças estatísticas entre a pressão arterial média (A) em mmHg durante a indução e recuperação anestésica. Houve manutenção de frequência cardíaca menor no grupo DEX (B). Quantidade de efedrina necessária na indução anestésica e intraoperatório (C). Dosagem sérica de pró-BNP (D) no per-operatório como marcador de trabalho cardíaco. *Boxplot* mostra mediana (linha média dentro do *box*), intervalo de interquartile (*box*), percentil 10 e 90% (*whiskers*). (* $p > 0.005$; ** $p > 0.0001$)

Somando os resultados de um controle mais estável da pressão arterial, queda da frequência cardíaca e amortecimento do trabalho cardíaco, concluímos proteção cardiovascular. O resultado do bloqueio alfa2-adrenérgico no perioperatório determinou menor trabalho cardíaco que se seguiu nos dois dias de pós-operatório. A estabilidade hemodinâmica é um importante objetivo em neuroanestesia, um período perioperatório sem alterações hemodinâmica importante é a chave para um pós-operatório com maior segurança.

IV.5 – CISTATINA-C E DIURESE COMO MONITOR DAS ALTERAÇÕES RENAIIS NO PÓS-OPERTÓRIO

A insuficiência renal no perioperatório é um importante e devastadora complicação no perioperatório. A incidência de injúria renal aguda é de 5% nos pacientes hospitalizados e de até 50% nos pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva ⁶⁴. A cistatina-C é um biomarcador que monitora as alterações renais no perioperatório ^{42,64}. É capaz de detectar início de sofrimento renal em até duas horas após o evento. As alterações na taxa de filtração glomerular pela cistatina-C é um importante instrumento para verificar as alterações renais no perioperatório. Neste ensaio clínico foi colhido a dosagem sérica de cistatina-C e débito urinário no período perioperatório.

O débito urinário foi estatisticamente superior com média de 1,3 ml/kg/h para o grupo intervenção e 0,8 ml/kg/h para o controle ($p = 0,029$)(Fig. 5A). A taxa de filtração glomerular pela cistatina-C foi melhor no grupo DEX durante o pós-operatório quando comparada ao controle (Fig. 5B) e estes resultados foram acompanhados de melhor diurese (Fig. 5A). Os efeitos renoprotetor do uso dos alfa-2 agonistas no período perioperatório tem sido demonstrado em vários estudos em diferentes cenários clínicos ^{73,80}. Melhores resultados na diurese e marcadores de lesão renal podem estar relacionado ao efeito antiadrenérgico e imunomodulador da dexmedetomidina. Pequenas alterações na filtração glomerular podem significar baixa perfusão e sofrimento renal. Investigações são necessárias para elucidar os mecanismos envolvidos na proteção renal conferida pela bloqueio alfa-2 adrenérgico e sua aplicabilidade.

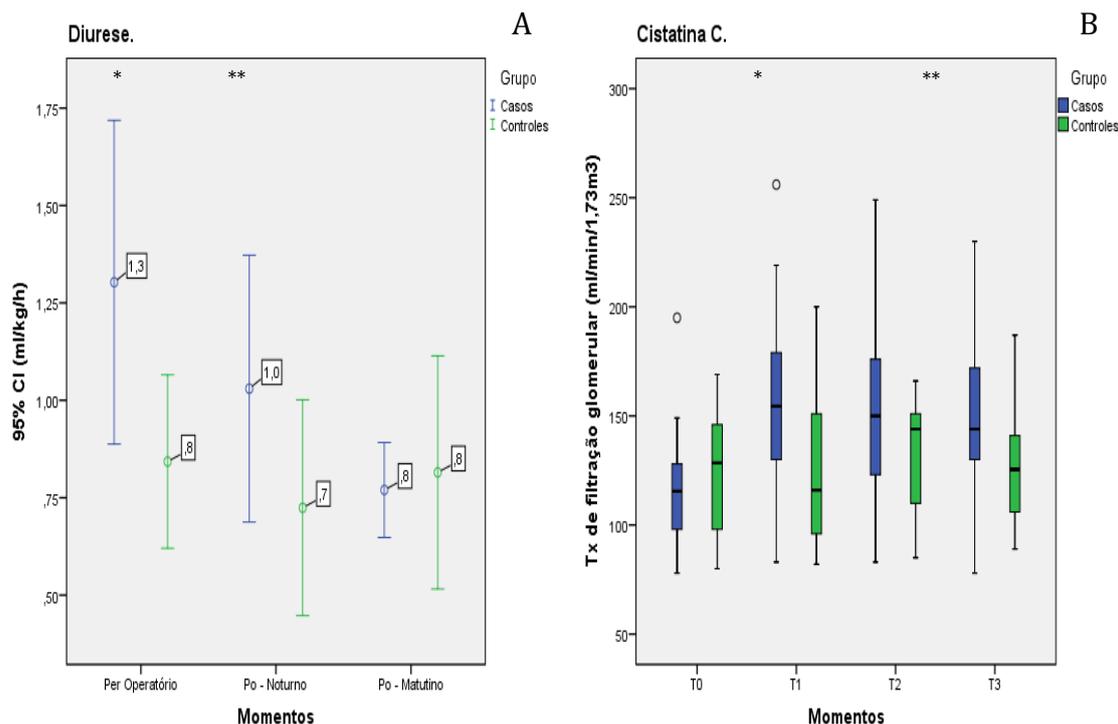


Figura 5. Alterações da função renal indicando renoproteção com o uso da dexmedetomidine. Diurese em ml/kg/h no per-operatório (A). Alterações da filtração glomerular utilizando dosagem sérica de cistatina-C no per-operatório com curva em diferentes níveis de significância (B). T0 antes da indução anestésica (*baseline*), T1 noite do pós-operatório imediato, T2 manhã do primeiro dia pós-operatório e T3 segundo dia pós-operatório. *Boxplot* mostra mediana (linha média dentro do *box*), intervalo de interquartile (*box*), percentil 10 e 90% (*whiskers*). (* $p < 0.05$; ** $p < 0.100$)

IV.6 – ESTUDO QUALITATIVO UTILIZANDO ESCALA ANALÓGICO VISUAL DE DOR E QUESTIONÁRIO QoR-40

A média de concentração *end-tidal* de sevoflurano foi de 1.4 no grupo DEX e 2.3 no controle, enquanto a quantidade média de metadona utilizada 7mg para grupo DEX e 14mg para o controle. O fentanil foi utilizado para intubação orotraqueal, com média de 150mcg em ambos grupos, e 230mcg no intraoperatório. A dose média de dexmedetomidina no grupo DEX foi de 245 mcg, sendo a infusão contínua descontinuada no momento de fechamento da pele.

Os pacientes do grupo intervenção foram extubados mais rapidamente que o grupo controle, média de 10 minutos grupo DEX e 17 minutos o controle ($p = 0,024$) (Fig. 6A). Não houve diferenças significativas no PO₂ e PCO₂ no pós-operatório

imediate (Fig. 6B e C). O grau de sedação e agitação segundo avaliação pela escala de Ricker foi melhor no grupo intervenção imediatamente após extubação (+ 0.8 [3.8, 3.0]; $p = 0,008$) e na sala de recuperação anestésica (+ 0.4 [4.2, 3.8]; $p = 0,110$)(Fig. 7A).

Os grupos foram equivalentes quanto ao grau EVA de dor no pós-operatório imediato (Fig. 7C). Porém menores escores de dor acompanhou o grupo DEX comparado ao controle no pós-operatório imediato (- 3.6 [2.6, 6.21]; $p = 0,006$) e manhã do primeiro dia (- 3.7 [2.5, 6.9]; $p = 0,001$) (Fig. 7B). O grupo de pacientes controle solicitou e recebeu maior quantidade de analgesia de resgate com morfina no pós-operatório comparado ao grupo DEX (Fig. 7B).

A dose média de morfina necessária para analgesia no pós operatório foi equivalente nos grupos (Fig. 7B). Os escores de dor foi de 4,1 para o grupo DEX e 4,3 para o grupo controle na sala de recuperação. Na noite e manhã do pós-operatório imediato o grupo intervenção teve controle mais efetivo de dor com média 2,6 e 6,2 respectivamente ($p = 0,006$)(Fig. 7C).

O questionário QoR40 mostra o deslocamento da qualidade de vida ou bem estar para um menor nível em ambos os grupos (Fig. 7D). O questionário QoR40 tem sido utilizado como ferramenta para avaliar a qualidade de recuperação pós-anestésica, é um confiável e válido instrumento de avaliação do período pós-operatório^{54,66}.

O abrandamento da resposta pró-inflamatória com diminuição da liberação de IL-6 e leucometria foi acompanhado por efeito protetor sobre órgãos alvo. O débito urinário e a taxa de filtração glomerular foi melhor no grupo intervenção comparado ao controle, indicando renoproteção. Houve abrandamento da resposta cardíaca ao trauma com melhor estabilidade hemodinâmica e necessidade de aminas vasoativas no intraoperatório. No pós-operatório o grupo intervenção cursou com melhores escores de sedação e agitação pela escala Ricker imediatamente após extubação (+ 0.8 [3.8, 3.0]; $p = 0,008$) e escala de dor EVA no pós-operatório imediato (- 3.6 [2.6, 6.21]; $p = 0,006$) e manhã do primeiro dia (- 3.7 [2.5, 6.9]; $p = 0,001$). Estes resultados em conjunto sugerem que a dexmedetomidine exerceu efeito imunomodulador acompanhado por benefícios qualitativos e proteção de órgãos alvo.

O conceito de imunomodulação em anestesia geral para neurocirurgia inclui muitos princípios, sendo o controle da resposta neuroinflamatória e *status* inflamatório sistêmico de suma importância. Durante a cirurgia, uma resposta

imune/inflamatória se inicia determinando variados graus de implicações clínicas ^{4,10,18,25}. A antinociceção tem sido considerado padrão ouro para a condução do ato anestésico. A dor é o sintoma mais comum resultante da miríade de reações ao trauma. É consequência da nociceção imediata seguido das alterações inflamatórias locais e sistêmicas ^{5,6}. Logo, uma mudança de paradigma é necessário ao anestesista, antes tratando o paciente como essencialmente álgico, agora neuroinflamatório. Assim, faz-se necessário investigações que elucidem o real significado da mudança deste paradigma na prática clínica do anestesista. O trabalho apresentado tem como base o tratamento do paciente cirúrgico como neuroinflamatório, realizou intervenção que atua no controle da resposta neuroinflamatória ao trauma, utilizando o alfa-2 agonista dexmedetomidina em procedimento cirúrgico de grande porte, artrotese de coluna via posterior.

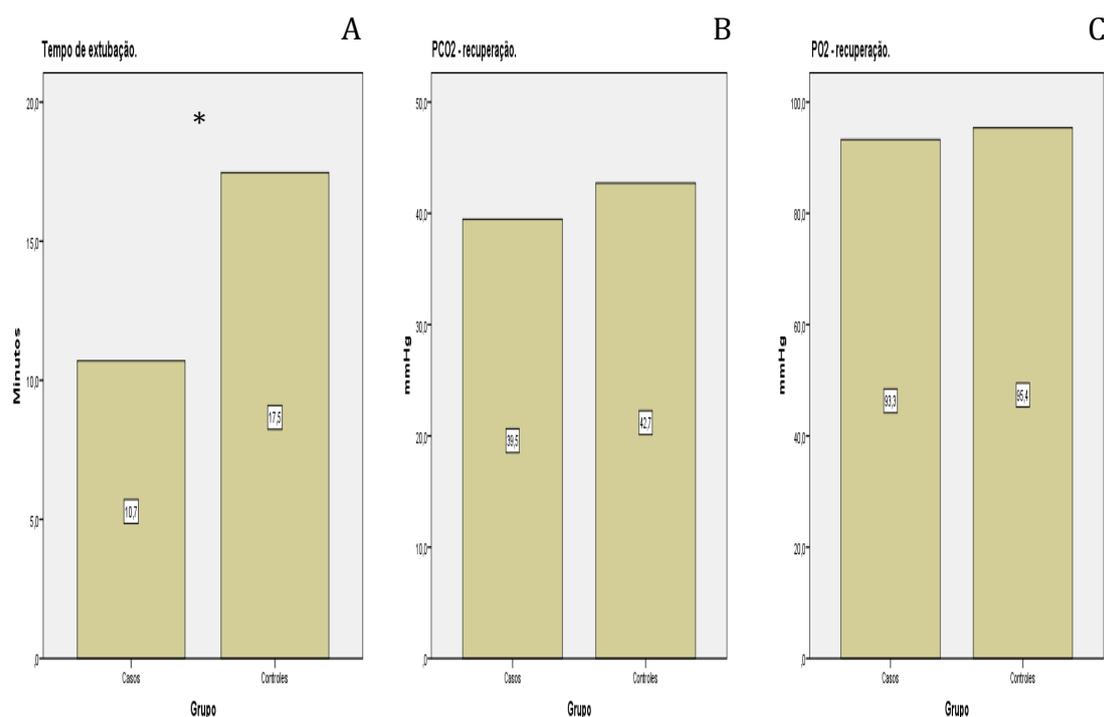


Figura 6. Segurança respiratória após uso da dexmedetomidina. Tempo de extubação em minutos (A), pressão parcial de CO₂ (B) e pressão parcial de O₂ (C) na sala de recuperação anestésica em mmHg. (* $p > 0.05$)

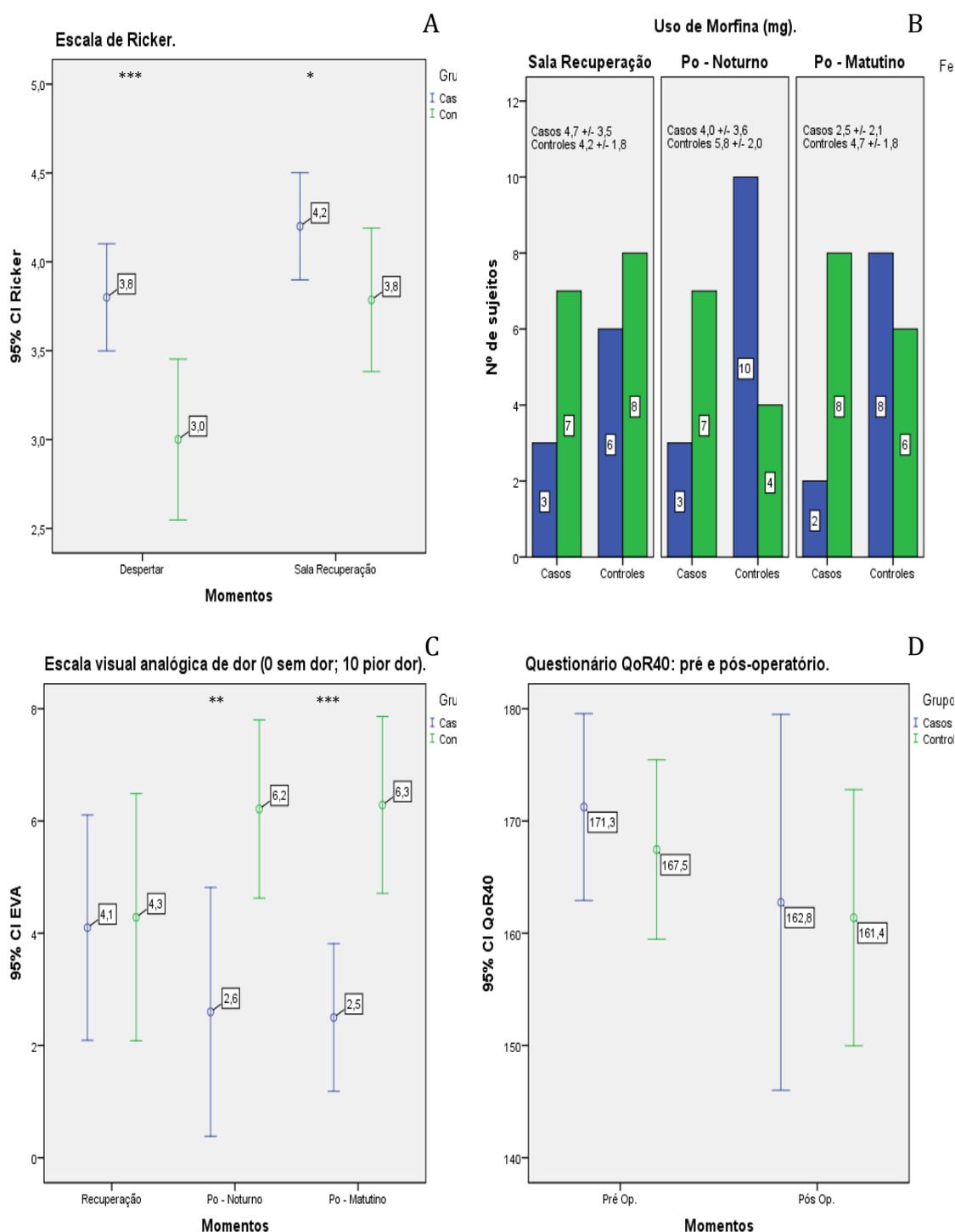


Figura 7. Estudo qualitativo. Grau de sedação-agitação após a extubação e na sala de recuperação da anestesia (A). Quantidade de morfina por demanda nos diferentes tempos pós-operatório (B). Avaliação da dor pós-operatória pela escala analógica e visual da dor EVA (C). Qualidade de recuperação pós-anestésica utilizando questionário QoR40 (D). As médias estão destacadas na distribuição dos grupos. (* $p > 0.100$; ** $p > 0.05$ e; $p > 0.001$)

V – CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O trauma determina resposta orgânica neuroinflamatória organizada. É consenso a importância do controle do trauma cirúrgico, porém permanece dúvidas quanto ao tipo e grau de modulação. A resposta ao trauma é governada por inúmeros fatores, sendo o fator inflamatório considerado de suma importância. Em nosso estudo encontramos que a associação da dexmedetomidina em anestesia geral para artrodese de coluna via posterior exerceu abrandamento da resposta inflamatória global pela diminuição da liberação da citocina IL-6, ativação de macrófagos e monócitos com aumento da citocina TNF- α e redução da produção de leucócitos. Estes achados foram acompanhados melhores escores de dor e quantidade de morfina utilizada no pós-operatório. Também foi acompanhado de menor trabalho cardíaco pela diminuição relativa do pro-BNP e renoproteção com preservação da diurese e taxa de filtração glomerular dada pela cistatina-C em todo o pós-operatório.

O uso de agonista alfa-2 adrenérgico como agente anestésico exerce efeito imunomodulador, antiadrenérgico e antinociceptivo ²⁸. Considerando padrão ouro para o manejo do paciente neurocirúrgico o controle efetivo da resposta imune/inflamatória, encontramos efeito de controle da resposta inflamatória no grupo intervenção quando comparado ao controle. Dexmedetomidina se mostrou efetivo no controle da resposta ao trauma em pacientes submetidos a artrodese de coluna via posterior, e estes achados foram acompanhados por melhores resultados qualitativos e proteção de órgãos alvo. Estudos tem demonstrado os benefícios do uso de alfa-2 agonistas no perioperatório devido a seus efeitos analgésicos, sedativos, segurança respiratória, renoproteção e segurança cardiovascular ^{9,80,81}.

Evidências atuais indicam que a resposta imune/inflamatória ao trauma asséptico possui componentes neural e imune/inflamatório ^{5,7,18,24}. O papel da imunidade inata na gênese da hiperalgesia inflamatória aguda e resposta sistêmica ainda é território desconhecido ^{5,39}. A montagem de inflammassoma levando produção de IL-1 β demonstra a participação da imunidade inata na resposta ao trauma e gênese da hiperalgesia inflamatória aguda ^{6,11}. O tônus adrenérgico sobre tecido imune determinando mudanças endócrino metabólicas demonstra a intercomunicação entre os sistemas neural, glandular efetor e imune ^{5,7,18,33}. Todos estes conhecimentos somados indicam necessidade de mudanças na concepção do

tratamento da lesão por injúria cirúrgica, antes tratado como álgico, agora neuroinflamatório.

O efeito dos anestésicos sobre a modulação inflamatória segue um delicado padrão de balanço entre a ativação e inibição de vias da resposta imune. Pode ter efeito positivo ou negativo no tratamento da resposta ao trauma. A imunossupressão no período perioperatório pode significar o aumento da susceptibilidade à infecção ou disseminação de metástase tumoral. Enquanto os efeitos antiinflamatórios dos anestésicos podem promover benefícios no controle da síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Novos estudos experimentais e ensaios clínicos são necessários para avaliar e quantificar o controle imune na resposta ao trauma e desenvolvimento de terapêutica efetiva.

Considerando os dados aqui apresentados, concluímos que a administração de dexmedetomidina induziu abrandamento da produção da citocina IL-6, diminuição da leucometria e aumento de TNF- α . Este efeito foi acompanhado de melhor diurese e estabilidade hemodinâmica, além de benefícios qualitativos como grau de sedação/agitação e controle da dor pós-operatória. Logo, houve controle de parâmetros clínicos importantes na condução do tratamento do trauma asséptico em cenário de cirurgia de grande porte, artrodese de coluna via posterior. Podendo assim ser considerada indicada neste tipo de intervenção cirúrgica.

VI – BIBLIOGRAFIA

1. Miller, R. D. *Miller's anesthesia textbook*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010. 1556p. (2010).
2. Goodman Gilman, A. *Goodman Gilman, Alfred (Ed.). As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 1647p. Tradução: (2003).
3. Buvanendran, A. & Kroin, J. S. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **21**, 31–49 (2007).
4. Schneemilch, C. E., Schilling, T. & Bank, U. Effects of general anaesthesia on inflammation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **18**, 493–507 (2004).
5. Cunha, F. *et al.* Peripheral NLCR4 inflammasome participates in the genesis of acute inflammatory pain Peripheral NLCR4 inflammasome participates in the genesis of acute inflammatory pain. (2015).
doi:10.1097/01.j.pain.0000460322.72396.53
6. Curto-reyes, V., Pertin, M. & Drexler, S. K. Neuropathic Pain Phenotype Does Not Involve the NLRP3 Inflammasome and Its End Product Interleukin-1 β in the Mice Spared Nerve Injury Model. **3**, 1–13 (2015).
7. Gangadharan, V. & Kuner, R. Pain hypersensitivity mechanisms at a glance. *Dis. Model. Mech.* **6**, 889–95 (2013).
8. Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth.* **85**, 109–117 (2000).
9. Tanskanen, P. E., Kytä, J. V., Randell, T. T. & Aantaa, R. E. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: A double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br. J. Anaesth.* **97**, 658–665 (2006).
10. Toft, P. & Tønnesen, E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Curr. Anaesth. Crit. Care* **19**, 349–353 (2008).
11. Chen, G. Y. *et al.* Sterile Inflammation: Sensing and Reacting to Damage. *Nat. Immunol.* **10**, 826–37 (2010).
12. Abbas, A., Lichtman, A. & Pober, J. *Imunologia celular e molecular*. (2012).
13. Chen, G.-H. *et al.* Local GM-CSF-Dependent Differentiation and Activation of Pulmonary Dendritic Cells and Macrophages Protect against Progressive Cryptococcal Lung Infection in Mice. *J. Immunol.* (2016).
doi:10.4049/jimmunol.1501512

14. Venn, R. M., Bryant, a, Hall, G. M. & Grounds, R. M. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in postoperative patients seeding sedation in the intensive care unit. *Br. J. Anaesth.* **86**, 650–656 (2001).
15. Kang, S. H. *et al.* Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **57**, 480–487 (2013).
16. McBride, W. T. Immunomodulation: An important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* **51**, 465–473 (1996).
17. Luger, K., Dechassa, M. L. & Tremethick, D. J. New insights into nucleosome and chromatin structure: an ordered state or a disordered affair? *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 436–447 (2012).
18. Eriksson, L. I., Ph, D., Olofsson, P. S. & Ph, D. Neural Control of Inflammation: Implications for Perioperative and Critical Care. *Anesthesiology* **124**, 1147–89 (2016).
19. Schnabel, a., Meyer-Frießem, C. H., Reichl, S. U., Zahn, P. K. & Pogatzki-Zahn, E. M. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* **154**, 1140–1149 (2013).
20. Gilron, I., Millne, B. & Hong, M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. *Anesthesiology* **99**, 1198–1208 (2003).
21. Souter, A., Fredman, B. & White, P. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth. Analg.* **79**, 1178–1190 (1994).
22. Andersohn, F., Schade, R., Suissa, S. & Garbe, E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: A nested case-control study. *Stroke* **37**, 1725–1730 (2006).
23. Chen, J. J. *et al.* The pre-emptive analgesic effect of a cyclooxygenase-2 inhibitor in a rat model of acute postoperative pain. *Anaesthesia* **67**, 1225–1231 (2012).
24. Laffey, J. G., Boylan, J. F. & Cheng, D. C. H. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* **97**, 215–252 (2002).
25. Wijesundera, D. N., Naik, J. S. & Beattie, W. S. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *Am. J. Med.* **114**, 742–752 (2003).

26. Devereaux, P. J. *et al.* How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **331**, 313–321 (2005).
27. Devereaux, P. J., Cook, D. J., Gilbert, K. & Guyatt, G. H. Review Synthese Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery : a review of the magnitude of the problem , the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *Can. J. Anaesth.* **173**, 627–634 (2005).
28. Biccard, B. M., Goga, S. & De Beurs, J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* **63**, 4–14 (2008).
29. Devereaux, P. J. *et al.* Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ* **173**, 779–788 (2005).
30. Kawasaki, T. *et al.* Dexmedetomidine suppresses proinflammatory mediator production in human whole blood in vitro. *J. Trauma Acute Care Surg.* **74**, 1370–5 (2013).
31. Mantz, J., Josseland, J. & Hamada, S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur. J. Anaesthesiol.* **28**, 3–6 (2011).
32. Abbas, A. K. *et al.* *Imunologia Celular e Molecular.* (2012).
33. Talke, P., Richardson, C. a, Scheinin, M. & Fisher, D. M. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effects of dexmedetomidine. *Anesth. Analg.* **85**, 1136–1142 (1997).
34. Daniell, H. NIH Public Access. **76**, 211–220 (2012).
35. Xiang, H., Hu, B., Li, Z. & Li, J. Dexmedetomidine Controls Systemic Cytokine Levels through the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway. *Inflammation* **37**, (2014).
36. Khan, Z. P., Ferguson, C. N. & Jones, R. M. 17-alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* **54**, 146–65 (1999).
37. Li, B. *et al.* Anti-inflammatory Effects of Perioperative Dexmedetomidine Administered as an Adjunct to General Anesthesia: A Meta-analysis. *Sci. Rep.* **5**, 12342 (2015).
38. Szelényi, J., Kiss, J. P. & Vizi, E. S. Differential involvement of sympathetic

- nervous system and immune system in the modulation of TNF-alpha production by alpha2- and beta-adrenoceptors in mice. *J. Neuroimmunol.* **103**, 34–40 (2000).
39. Tavares, A. H., Bürgel, P. H. & Bocca, A. L. Turning Up the Heat: Inflammasome Activation by Fungal Pathogens. *PLoS Pathog.* **11**, 1–7 (2015).
 40. Xie, X.-J. *et al.* Effects of microRNA-223 on morphine analgesic tolerance by targeting *NLRP3* in a rat model of neuropathic pain. *Mol. Pain* **13**, 174480691770658 (2017).
 41. Maes, M., Lin, A., Kenis, G., Egyed, B. & Bosmans, E. The effects of noradrenaline and alpha-2 adrenoceptor agents on the production of monocytic products. *Psychiatry Res.* **96**, 245–253 (2000).
 42. Mezzasoma, L., Antognelli, C. & Nicola, V. Atrial natriuretic peptide down-regulates LPS / ATP-mediated IL-1 b release by inhibiting NF-kB , NLRP3 inflammasome and caspase-1 activation in THP-1 cells. *Immunol. Res.* **64**, 303–312 (2016).
 43. Hall, R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **27**, 983–1033 (2013).
 44. Mahla, E. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery. *Anesthesiology* **106**, 1088–1095 (2007).
 45. Cheung, C. W. *et al.* The effects of intra-operative dexmedetomidine on postoperative pain, side-effects and recovery in colorectal surgery. *Anaesthesia* 1214–1221 (2014). doi:10.1111/anae.12759
 46. Ohtani, N., Kida, K., Shoji, K., Yasui, Y. & Masaki, E. Recovery profiles from dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant in patients undergoing lower abdominal surgery. *Anesth. Analg.* **107**, 1871–1874 (2008).
 47. Villela, N. R. & Nascimento Júnior, P. Do. Uso de dexmedetomidina em anestesiologia. *Rev. Bras. Anesthesiol.* **53**, 97–113 (2003).
 48. Gurbet, A. *et al.* Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can. J. Anaesth.* **53**, 646–652 (2006).
 49. Shehabi, Y. *et al.* Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMPared to Morphine-DEXCOM Study).

- Anesthesiology* **111**, 1075–1084 (2009).
50. Kim, Y. *et al.* Effects of dexmedetomidine on the ratio of T Helper 1 to T Helper 2 cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J. Clin. Anesth.* **26**, 281–285 (2014).
 51. Sanders, R. D., Hassell, J., Davidson, a. J., Robertson, N. J. & Ma, D. Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br. J. Anaesth.* **110**, i53–i72 (2013).
 52. Cai, Y. E., Xu, H., Yan, J., Zhang, L. & Lu, Y. I. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury (Review). *Molecular Medicine Reports* **9**, (2014).
 53. Jiang, L. *et al.* The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: A meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* **40**, 25–32 (2017).
 54. Myles, P. S., Weitkamp, B., Jones, K., Melick, J. & Hensen, S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *Br. J. Anaesth.* **84**, 11–15 (2000).
 55. Cnotliwy, M. *et al.* Postoperative B-type Natriuretic Peptide for Prediction of Major Cardiac Events in Patients Undergoing Systematic Review and Individual Patient Meta-analysis. *Anesthesiology* 270–283 (2013).
 56. Karthikeyan, G. *et al.* Is a Pre-Operative Brain Natriuretic Peptide or N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurement an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes Within 30 Days of Noncardiac Surgery?. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1599–1606 (2009).
 57. Rodseth, R. N. B type natriuretic peptide--a diagnostic breakthrough in perioperative cardiac risk assessment? *Anaesthesia* **64**, 165–178 (2009).
 58. Cuthbertson, B. H. *et al.* Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* **99**, 170–176 (2007).
 59. Mahmoud, M. & Mason, K. P. Dexmedetomidine: Review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. *British Journal of Anaesthesia* **115**, (2015).
 60. Bolliger, D., Seeberger, M. D. & Filipovic, M. Pre-Operative Cardiac Risk Assessment in Noncardiac Surgery. Are Natriuretic Peptides the Magic Bullet? *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1607–1608 (2009).

61. Oscarsson, a., Fredrikson, M., Sörliden, M., Anskär, S. & Eintrei, C. N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide is a predictor of cardiac events in high-risk patients undergoing acute hip fracture surgery. *Br. J. Anaesth.* **103**, 206–212 (2009).
62. Gerlach, H. & Toussaint, S. Sensitive, Specific, Predictive... Statistical Basics: How to Use Biomarkers. *Crit. Care Clin.* **27**, 215–227 (2011).
63. Rodseth, R. N. B type natriuretic peptide--a diagnostic breakthrough in peri-operative cardiac risk assessment? *Anaesthesia* **64**, 165–178 (2009).
64. Nguyen, M. T. & Devarajan, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 2151–2157 (2008).
65. Ramsay, J. *et al.* The General Practice Assessment Survey (GPAS): tests of data quality and measurement properties. **17**, 372–379 (2000).
66. Rogeau, C., Beaucamp, F., Allart, E., Daveluy, W. & Rousseaux, M. Validation of a comfort scale in stroke patients Validation of the French version of two standardized tools to assess motor function of paretic upper limb Upper limb complex regional pain syndrome type 1 after stroke : Role of autonomic imbalance ? ' es C. 54–55 (2012).
67. Ní Chonchubhair, a, Valacio, R., Kelly, J. & O'Keefe, S. Use of the abbreviated mental test to detect postoperative delirium in elderly people. *Br. J. Anaesth.* **75**, 481–482 (1995).
68. Atkinson, T. M. *et al.* Using confirmatory factor analysis to evaluate construct validity of the Brief Pain Inventory (BPI). *J. Pain Symptom Manage.* **41**, 558–565 (2011).
69. Carvajal, A., Centeno, C., Watson, R., Martínez, M. & Rubiales, A. S. [How is an instrument for measuring health to be validated?]. *An. Sist. Sanit. Navar.* **34**, 63–72 (2011).
70. Coutinho, E. da S. F. *et al.* Confiabilidade da informação sobre uso recente de medicamentos em um estudo caso-controle de base hospitalar. *Cad. Saude Publica* **15**, 553–558 (1999).
71. Byron C, M. B., Denhan S, W., Jon P, B. & Maze. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans: hemodynamic changes. *Anesthesiology* **77**, 1134–1142 (1992).
72. Bekker, A. *et al.* The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*

- 25**, (2013).
73. Peng, M., Wang, Y. L., Wang, C. Y. & Chen, C. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in primary microglia. *J. Surg. Res.* **179**, (2013).
 74. Gebhard, F. Is Interleukin 6 an Early Marker of Injury Severity Following Major Trauma in Humans? *Arch. Surg.* **135**, 291 (2000).
 75. Hudetz, J. A., Gandhi, S. D., Iqbal, Z., Patterson, K. M. & Pagel, P. S. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J. Anesth.* **25**, 1–9 (2011).
 76. Ke J J, Zhan J, Feng XB, Wu Y , Rao Y, W. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* **36**, 74–8 (2008).
 77. Schnabel, A. *et al.* Efficacy and safety of intraoperative dexmedetomidine for acute postoperative pain in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr. Anaesth.* **23**, 170–179 (2013).
 78. Alcindor, D., Krolikowski, J. G., Pagel, P. S., D, P. & Warltier, D. C. Pharmacologic Preconditioning In Vivo. **3**, 547–554 (2004).
 79. Rudolph, J. L. & Marcantonio, E. R. Postoperative Delirium : Acute Change with. **112**, 1202–1211 (2011).
 80. Mahboobi, S. K. Dexmedetomidine and Renal Protection after Cardiac Surgery. *J. Clin. Anesth.* **40**, 121–122 (2017).
 81. Duan, X., Li, Y., Zhou, C., Huang, L. & Dong, Z. Dexmedetomidine provides neuroprotection: Impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **58**, (2014).

Anexo X (Consentimento Informado)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você, _____, para participar da pesquisa: “Efeito imunomodulador da dexmedetomidina como anestésico adjuvante em pacientes submetidos à cirurgia de artrodese de coluna via posterior”.

Esta pesquisa pretende avaliar o efeito de controle da resposta ao trauma cirúrgico com a administração da medicação dexmedetomidina em associação à anestesia geral, com o objetivo de oferecer proteção orgânica, melhor segurança e qualidade anestésica, ou seja, visando diminuir as complicações cardíacas, neurológicas e sistêmicas além de oferecer melhor controle da dor. A medicação dexmedetomidina é um anestésico já utilizado em diversos procedimentos, sendo que sua introdução durante a anestesia pode determinar melhores resultados no pós-operatório.

Caso decida participar do estudo, sua participação será receber ou não a medicação dexmedetomidina durante a cirurgia de acordo com um sorteio. Apenas serão colhidas quatro amostras de sangue extras pelos acessos venoso e arterial sem a necessidade de puncionar novamente vaso arterial ou venoso à medida que em decorrência do procedimento cirúrgico os acessos arterial ou venoso são mandatórios. Estas amostras serão usadas para realizar exames e procedimentos laboratoriais no Hospital Sarah Centro e laboratório de imunologia da UNB.

Os principais riscos associados à utilização da medicação dexmedetomidina são a diminuição dos batimentos cardíacos, queda da pressão arterial e despertar prolongado. Porém, estudos científicos demonstraram que a frequência e intensidade destes efeitos não representam impedimento ou complicações para o uso da medicação dexmedetomidina no processo anestésico. Mesmo assim, caso ocorram reações adversas ou complicações destas espécies, a medicação será descontinuada prontamente.

É importante ressaltar que a administração da medicação dexmedetomidina só será indicada acompanhada da melhor técnica anestésica disponível para o seu caso e se não houver contraindicações (pacientes usuários de drogas ilícitas ou etilismo pesado, pacientes com dor crônica, insuficiência renal e/ou hepática, usuários

crônicos de corticoides e/ou anti-inflamatórios não esteroidais, peso acima de 100kg, insuficiência cardíaca, doença cardíaca valvular e/ou isquêmica, uso de antidepressivos tricíclicos e doença psiquiátrica), caso contrário, será instituído a técnica anestésica adequada.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com o responsável pela pesquisa, Dr. Luciano Pereira Miranda, através do telefone 3319-1111.

Você será acompanhado no período pós-operatório precoce e tardio pela equipe que o atende.

Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão.

A confidencialidade da sua identificação será sempre preservada, os dados resultantes do seu tratamento só serão analisados em conjunto com os dados de outros pacientes.

Por fim, reafirmamos que o curso do seu tratamento será exatamente o mesmo que seria caso não estivesse participando desta pesquisa.

Eu,

_____, após a leitura (ou a escuta da leitura) desse documento e após ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar. Diante do exposto, expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo.

Eu, _____, consinto que o Dr. Luciano Pereira Miranda e sua equipe, utilizem as informações clínicas sobre o meu caso. Consinto que estes dados sejam utilizados para finalidade didática e

científica, divulgados em aulas, palestras, conferências, cursos, congressos, etc... e também publicados em livros, artigos, portais de internet, revistas científicas e similares.

Consinto também que os exames laboratoriais, amostras de sangue, imagens de meus exames, como radiografias, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas, ultrassons, eletromiografias, histopatológicos (exame no microscópio da peça cirúrgica retirada) e outros, sejam utilizados e divulgados.

Este consentimento pode ser revogado, sem qualquer ônus ou prejuízo à minha pessoa, a meu pedido ou solicitação, desde que a revogação ocorra antes da publicação.

Fui esclarecido de que não receberei nenhum ressarcimento ou pagamento pelo uso dos dados e também compreendi que o Dr. Luciano Pereira Miranda e a equipe de profissionais que me atende e atenderá durante todo o tratamento não terá qualquer tipo de ganhos financeiros com a exposição dos meus dados nas referidas publicações.

Brasília, _____ de _____ de _____.

Assinatura:

CPF: _____

RG: _____

Testemunha:

CPF: _____

RG: _____

Anexo 2X (Instrumento de coleta de dados após estudo piloto)

eMUNODEX

Pesquisa Clínica - Sarah Centro - LIA/Unb

Instrumento de coleta de dados

Trabalho: Efeito imunomodulador da dexmedetomidina em pacientes submetidos a artrodese de coluna via posterior

Nº caso:	Prontuário:
Nome:	Peso:

I - INDUÇÃO ANESTÉSICA:

Iniciar da dexmedetomidina ou placebo logo após obter acesso venoso e colher amostra de sangue.

Opióide usado:

Metadona (0,1 - 0,3 mcg/kg)	Fentanil (0,1 - 20mcg/kg)	Remi (0,1 - 1 mcg/kg/min)

Hemodinâmica:

PAS mmHg						
PAD mmHg						
FC bpm						

Houve necessidade de aminas: () Não

Efedrina (mg)	Fenilefrina (mg)	Outros (mg)

II - CIRURGIA:**Opióide usado:**

Metadona (0,1 - 0,3 mcg/kg)	Fentanil (0,1 - 20mcg/kg)	Remi (0,1 - 1 mcg/kg/min)

Hemodinâmica:

PAS mmHg										
PAD mmHg										
FC bpm										

Houve necessidade de aminas: () Não

Efedrina (mg)	Fenilefrina (mg)	Outros (mg)

Hidratação/Sangramento/Diurese:

Ringer Lactato (ml)	Gelafundin (ml)	Fisiológico (ml)

Diurese (ml/kg/h)	Sangramento (ml)	Hemotransfusão? () Não
		Gatilho: _____ mg/dL Unidades: _____ U

Dexmedetomidina:

Hora que desligou?: () Fechamento da pele () _____ h antes do fim

Total da dose: _____ mcg

Analgesia:

Morfina (mg)	Metadona (mg)	Tramadol (mg)	Dipirona (mg)	Outros (mg)

Outras medicações: () Não

Ondansetrona (0,1 mg/kg)	Furosemida (mg)	Outros:

Tempo de cirurgia: _____ h

Artrodese nível	Instrumentação	Laminoplastia	Outros
	Nº de Hastes (___) Parafusos (___)		

III - DESPERTAR:

Tempo de extubação: _____ min

Hemodinâmica:

PAS mmHg			
PAD mmHg			
FC bpm			

Qualidade da extubação:

Houve necessidade de reverter opióide? () Sim () Não

Frequência respiratória: _____ irpm

Grau de consciência após extubar:

Escala de Ricker () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7

Sensibilidade do Anestesiologista:

(5) Excelente (4) Bom (3) Moderado (2) Ruim (1) Péssimo

Pertence a qual grupo? () Intervenção () Placebo

IV - RECUPERAÇÃO:

Grau de dor Escala analógica visual de dor: EVA: _____

Grau de consciência:

Escala de Ricker () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7

Necessidade de analgesia de resgate:

Morfina (mg)	Metadona (mg)	Tramadol (mg)	Dipirona (mg)	Outros (mg)

COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE (gasometria arterial)

pH	pO ₂	pCO ₂	EB	HCO ₃	Lactato

Tempo de permanência na sala de recuperação: _____ h

V - PÓS-OPERATÓRIO NOITE:

Balanco hídrico (ml/h)	Diurese (ml/kg/h)	Dor EVA

Sangramento (ml)	Aminas?	Hemotransfusão? () Não
		Gatilho: _____ mg/dL Unidades: _____ U

Necessidade de analgesia de resgate:

Morfina (mg)	Metadona (mg)	Tramadol (mg)	Dipirona (mg)	Outros (mg)

Complicações: () NDA

Depressão respiratória	Instabilidade hemodinâmica	Delirium	Náuseas	Vômitos	Outros

VI - MANHÃ DO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO:

Balanço hídrico (ml/h)	Diurese (ml/kg/h)	Dor EVA

Sangramento (ml)	Aminas?	Hemotransfusão? () Não
		Gatilho: _____ mg/dL Unidades: _____ U

Necessidade de analgesia de resgate:

Morfina (mg)	Metadona (mg)	Tramadol (mg)	Dipirona (mg)	Outros (mg)

VII - PÓS-OPERATÓRIO:

Tempo na UTI: _____ dias

Capaz de responder o QoR? _____ dias

Tempo de internação: _____ dias

Anexo 3X (Questionário QoR40 traduzido para Português e revisado)

N° controle: _____

Data: ___ / ___ / ___

Pesquisa Qualitativa - QoR-40
eMUNODEX - Pesquisa Clínica - Sarah Centro - LIA/UnB

Nome: _____ Prontuário: _____

PARTE A**Como tem se sentido nas últimas 24 horas?**

(1 a 5, onde: 1 = muito ruim e 5 = excelente)

Por exemplo: Se você tem estado capaz de respirar facilmente todo o tempo, você deve indicar circulando a resposta 5 = todo o tempo como mostra abaixo:

Exemplo	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Capaz de respirar facilmente?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo

Conforto	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Capaz de respirar facilmente?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Dormiu bem?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Foi capaz de apreciar o alimento que come?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Se sente descansado?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo

Emoção	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Sente bem estar?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo

Se sente no controle?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Se sente confortável?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo

Como tem se sentido nas últimas 24 horas?

(1 a 5, onde: 1 = muito ruim e 5 = excelente)

Independência física	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Conversa normalmente?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Capaz de tomar banho, escovar os dentes ou se barbear?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Capaz de cuidar da própria aparência?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Capaz de escrever?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Sente-se capaz de retornar ao trabalho ou atividades domésticas?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo

Suporte	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Capaz de se comunicar com a equipe de profissionais?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Capaz de comunicar com familiares ou amigos?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Sente apoio dos médicos?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Sente apoio da equipe de enfermagem?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
Tem suporte de familiares ou amigos?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo

Capaz de entender instruções ou avisos?	1 Em nenhum momento	2 Poucos momentos	3 Geralmente	4 Maior parte do tempo	5 Todo o tempo
--	-------------------------------	-----------------------------	------------------------	----------------------------------	--------------------------

PARTE B

Você teve algum dos seguintes sintomas nas últimas 24 horas?

(1 a 5, onde: 1 = muito ruim e 5 = excelente)

Conforto	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Náuseas?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Vômitos?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Vontade de vomitar?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Se sentindo inquieto?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Se sente agitado ou com espasmos?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Tremendo?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Sentindo frio?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Sentindo tonteira?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo

Emoções	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Teve sonhos ruins ou pesadelos?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Sentindo ansioso?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo

Sentindo irritado?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Sentindo depressão?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Se sentindo sozinho?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Sentindo dificuldade de iniciar o sono?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo

PARTE C

Você teve algum dos seguintes sintomas nas últimas 24 horas?

(1 a 5, onde: 1 = muito ruim e 5 = excelente)

Suporte	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Sente-se confuso?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo

Dor	Em nenhum momento	Poucos momentos	Geralmente	Maior parte do tempo	Todo o tempo
Dor moderada?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Dor severa?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Dor de cabeça?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Dor muscular?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Dor nas costas?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Dor de garganta?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo
Ferimento na boca?	5 Em nenhum momento	4 Poucos momentos	3 Geralmente	2 Maior parte do tempo	1 Todo o tempo

Favor checar que todas as questões foram respondidas.

Caso questionamento ou dúvida:
Favor fazer contato: Dr. Luciano Miranda através do Hospital ou Ramal 1131.

Grato pela colaboração.

Anexo 4X (Escala de sedação e agitação de Ricker)**Escala de sedação-agitação de Ricker - SAS**

Score	Termo	Descritor
7	Agitação perigosa	Puxando o TOT, tentando remover os cateteres, escala a grade do leito, bate na equipe, necessidade de contenção vigorosa
6	Agitação severa	Requer contenção e necessita de frequente lembrança dos limites, morde o TOT
5	Agitado	Ansioso ou agitação física, aceita instruções verbais
4	Calmo e cooperativo	Calmo, responde facilmente, segue comandos
3	Sedado	Dificuldade de responder mas acorda com estímulos verbais ou quando é estimulado gentilmente, segue comandos simples mas dorme novamente
2	Muito sedado	Responde a estímulos físicos mas não se comunica ou segue comandos, pode se mover espontaneamente
1	Irresponsivo	Mínima ou sem resposta a estímulos nocivos/dolorosos, não se comunica ou segue comandos

Guia para a avaliação de Ricker:

1. Pacientes agitados são registrados com o maior score apresentado.
2. Se o paciente está acordado ou acorda facilmente com estímulo verbal ("acordado" significa responder com voz ou balançando a cabeça ou capaz de seguir comandos), logo marcar SAS4 (o mesmo que calmo e apropriado - podendo estar cochilando).
3. Se há necessidade de um estímulo maior que balançar para acordar, marcar SAS3.
4. Se o paciente desperta com estímulo físico vigoroso (quase que nocivo/doloroso), mas não acordado o suficiente para responder sim/não ou seguir comandos, SAS2.
5. Pouca ou nenhuma resposta a estímulo físico nocivo/doloroso, SAS1.

Usado para separar os pacientes que estão sedados daqueles que podem despertar (SAS3), daqueles que não despertaram porém são responsivos (SAS2) e, aqueles que são irresponsivos (SAS1).

TABELA 1

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes.

Características	Grupo intervenção (n = 10)	Grupo controle (n = 14)
Mulheres	7 (70%)	12 (86%)
Idade (anos)	55.8 ± 14.2	49.5 ± 10.7
Altura (cm)	165.7 ± 5.5	159.0 ± 7.4
Peso (kg)	69.1 ± 12.3	71.9 ± 19.9
Tempo de cirurgia (min)	355.0 ± 94.5	313.9 ± 108.2
Fluidos administrados (ml)		
Ringer's	2,277.8 ± 666.7	2,192.3 ± 630.4
6% hydroxyethyl starch	750.0 ± 267.3	850.0 ± 337.5
Sangramento (ml)	821.3 ± 463.7	713.1 ± 366.5
Débito urinário (ml/kg/h)	1.3 ± 0.6	0.8 ± 0.4
Número de vértebras artrodesadas		
2 vértebras	3 (30%)	10 (71%)
3 vértebras	7 (70%)	4 (29%)
Comorbidades		
HAS	6 (60%)	3 (21%)
DM I (insulinodependente) e II	3 (30%)	3 (21%)
Coronariopatia	2 (20%)	1 (7%)
Dor neuropática	10 (100%)	7 (50%)
Medicações		
Antihipertensivos	4 (40%)	3 (21%)
Antidiabéticos	1 (10%)	1 (7%)
Medicamentos para dor crônica	5 (50%)	3 (21%)

Values are the number of individuals (percentage of group); or values are the means ± SD.

FIGURA 2A

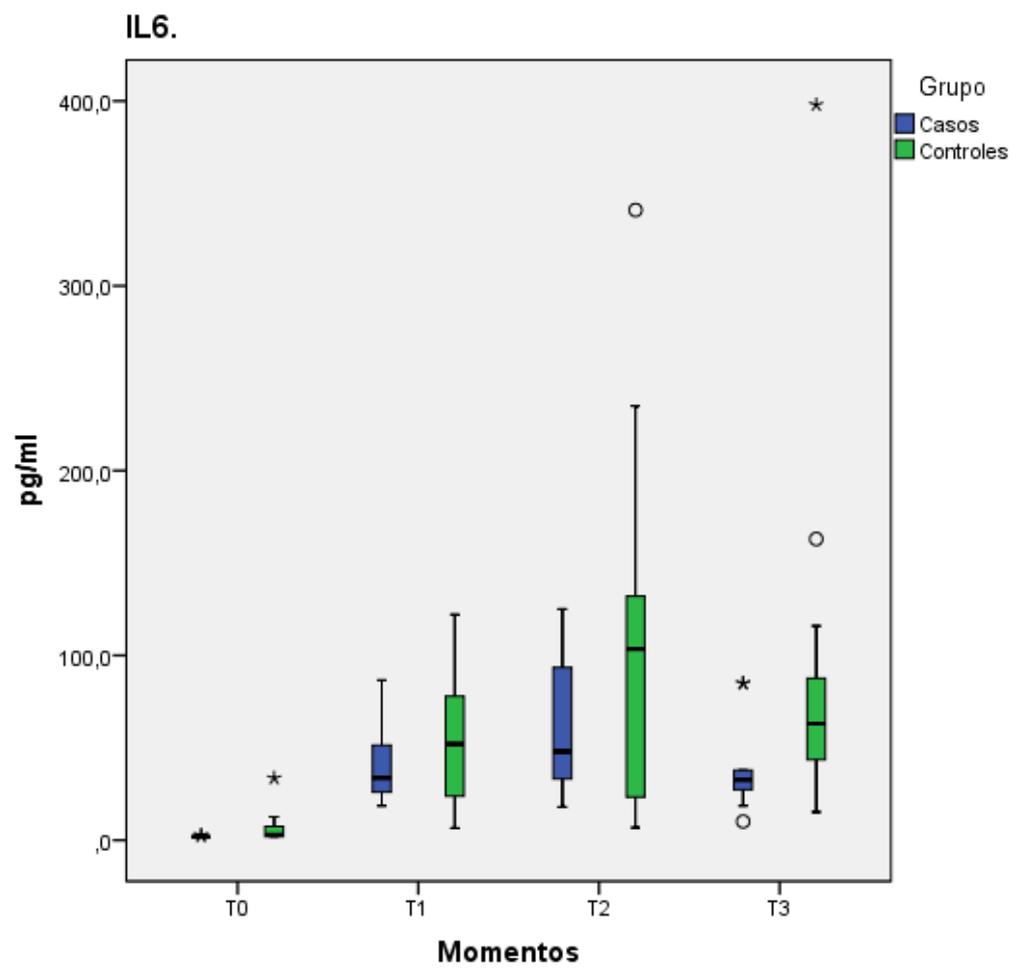


FIGURA 2B

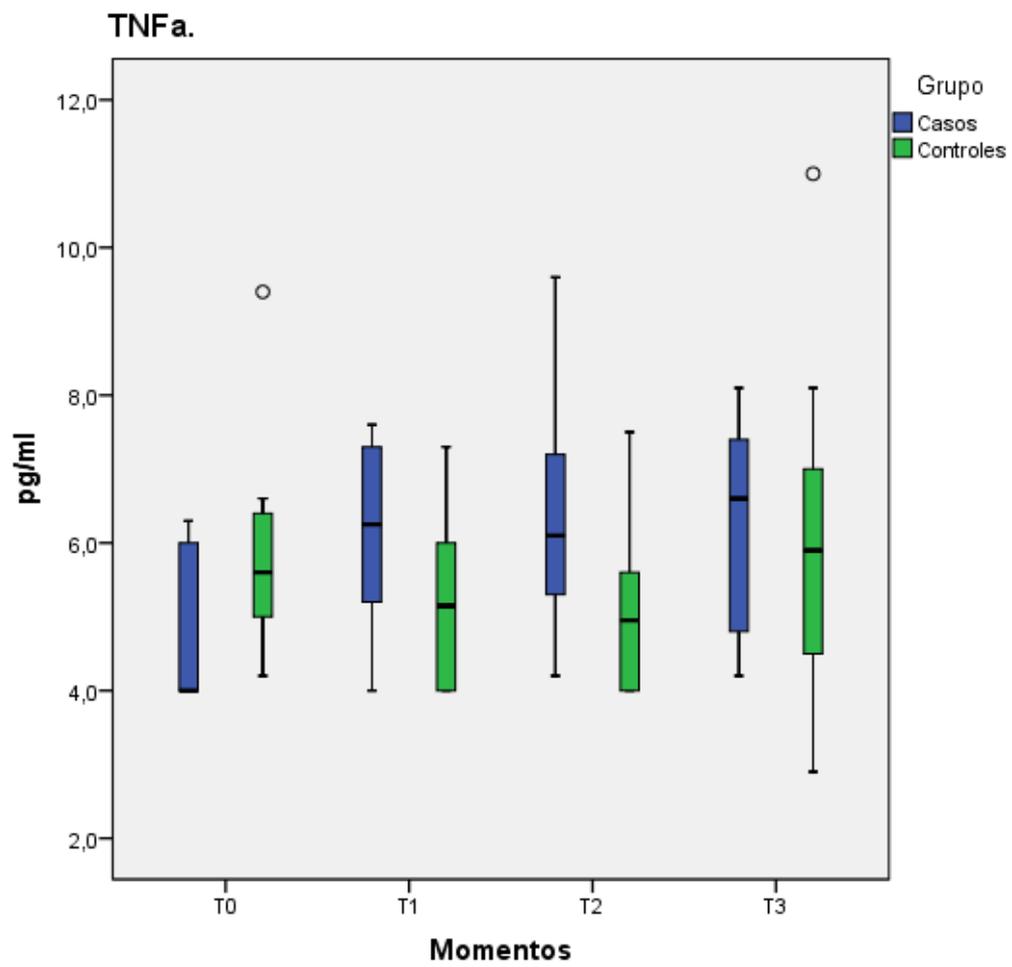


FIGURA 2C

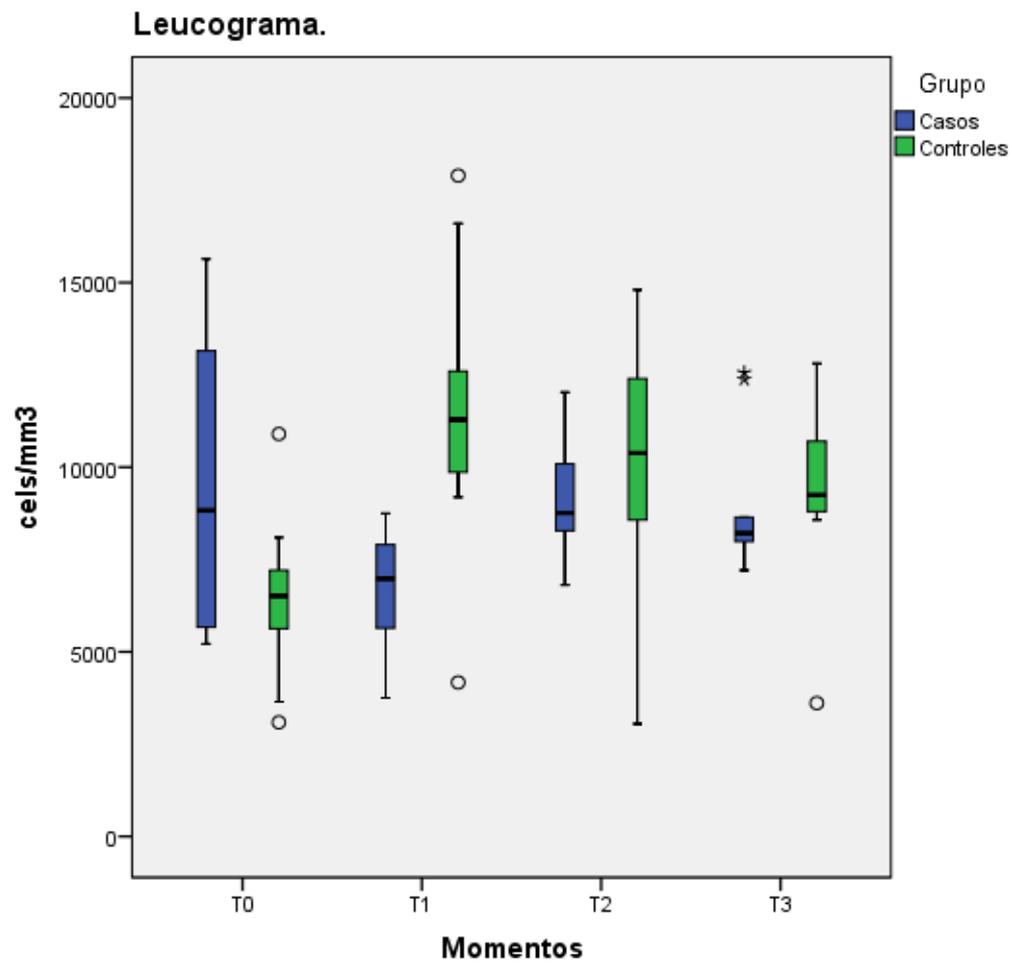


FIGURA 3A

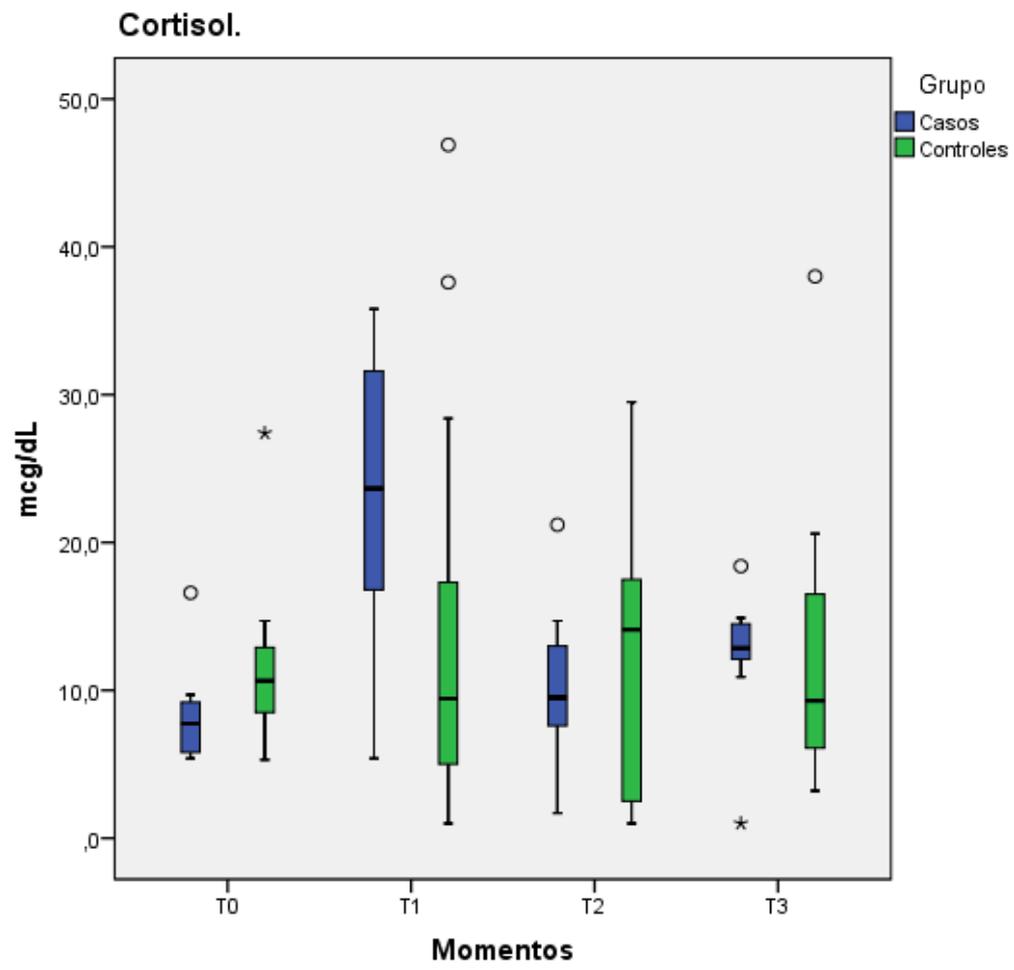


FIGURA 3B

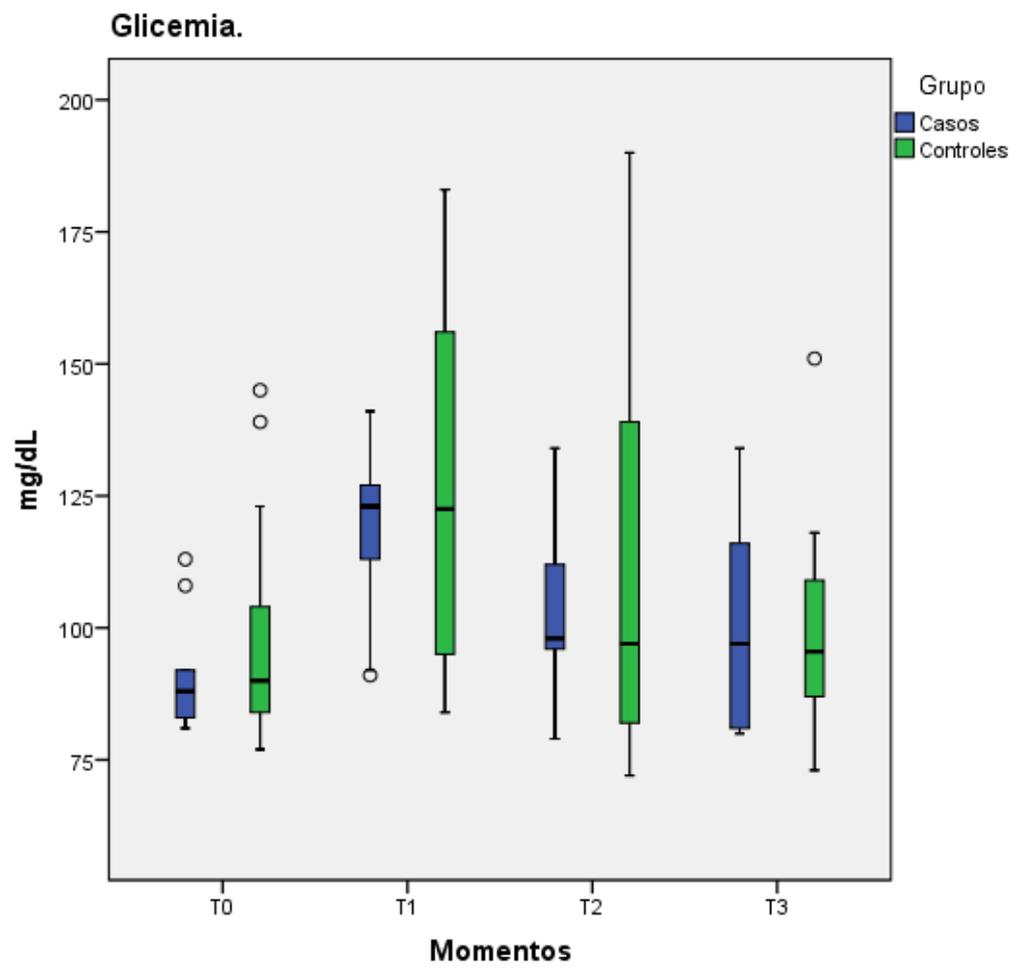


FIGURA 3C

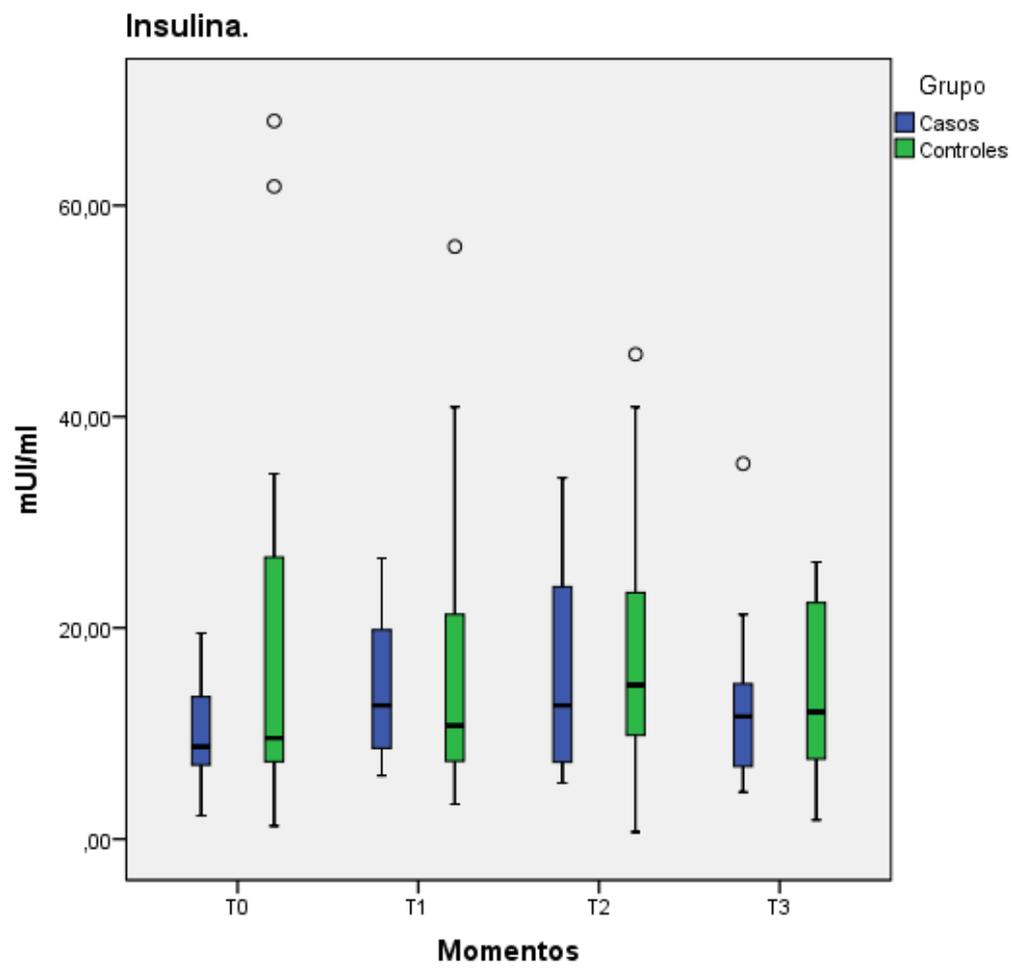


FIGURA 4A

Pressão arterial média ($[2 \times \text{diastólica} + \text{sistólica}] / 3$): indução (momento 1 a 6), per operatorio (7 a 16) e despertar (17 a 20).

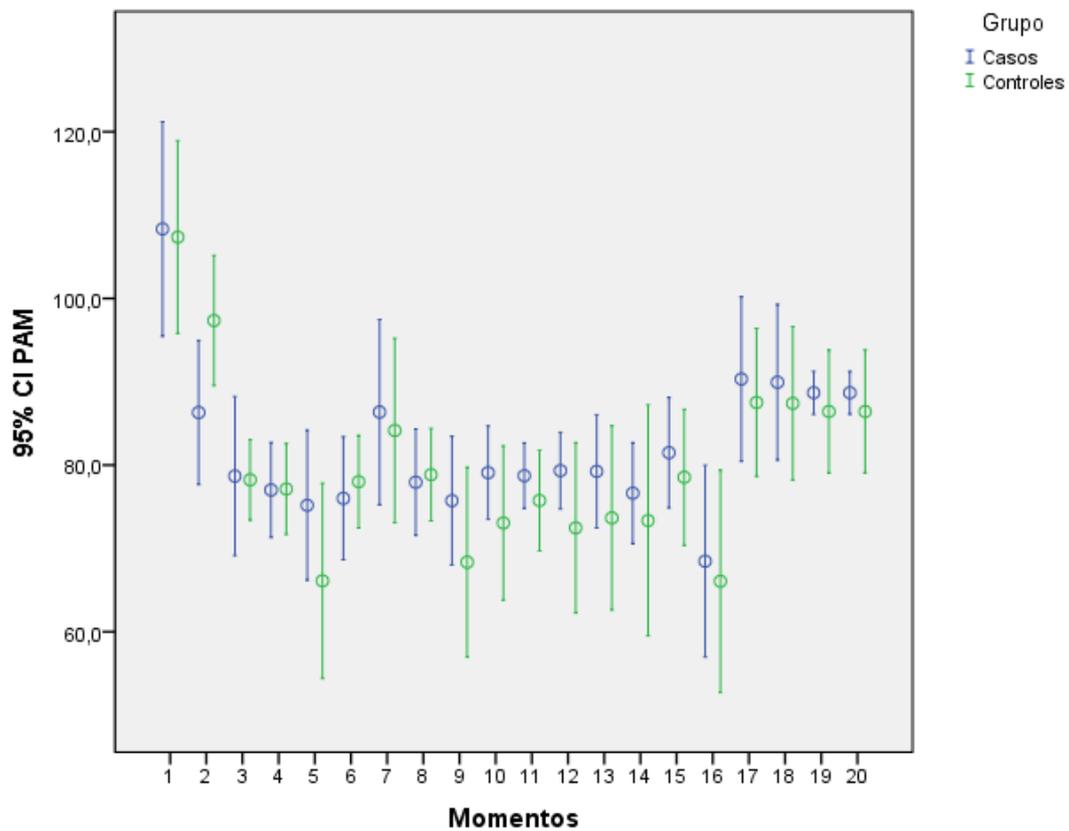


FIGURA 4B

Frequência cardíaca: indução (momento 1 a 6), per operatório (7 a 16) e despertar (17 a 20).

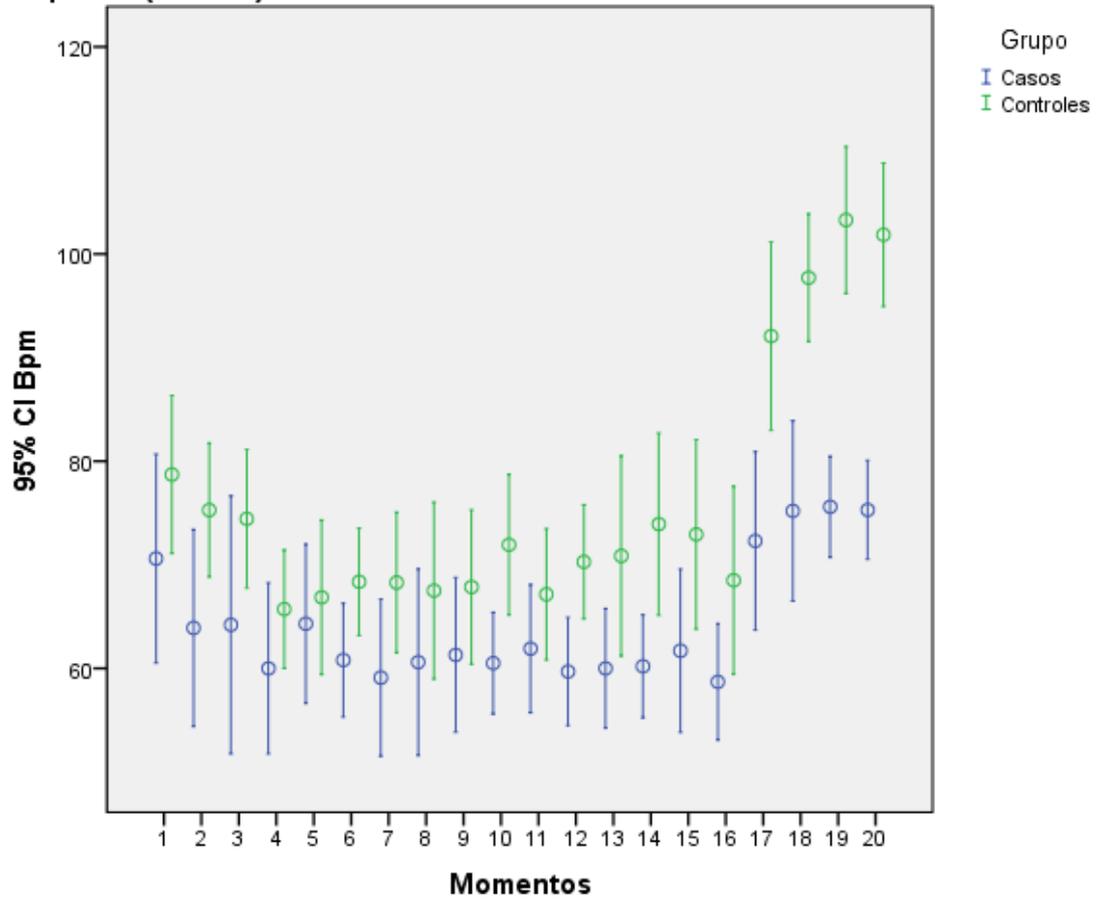


FIGURA 4C

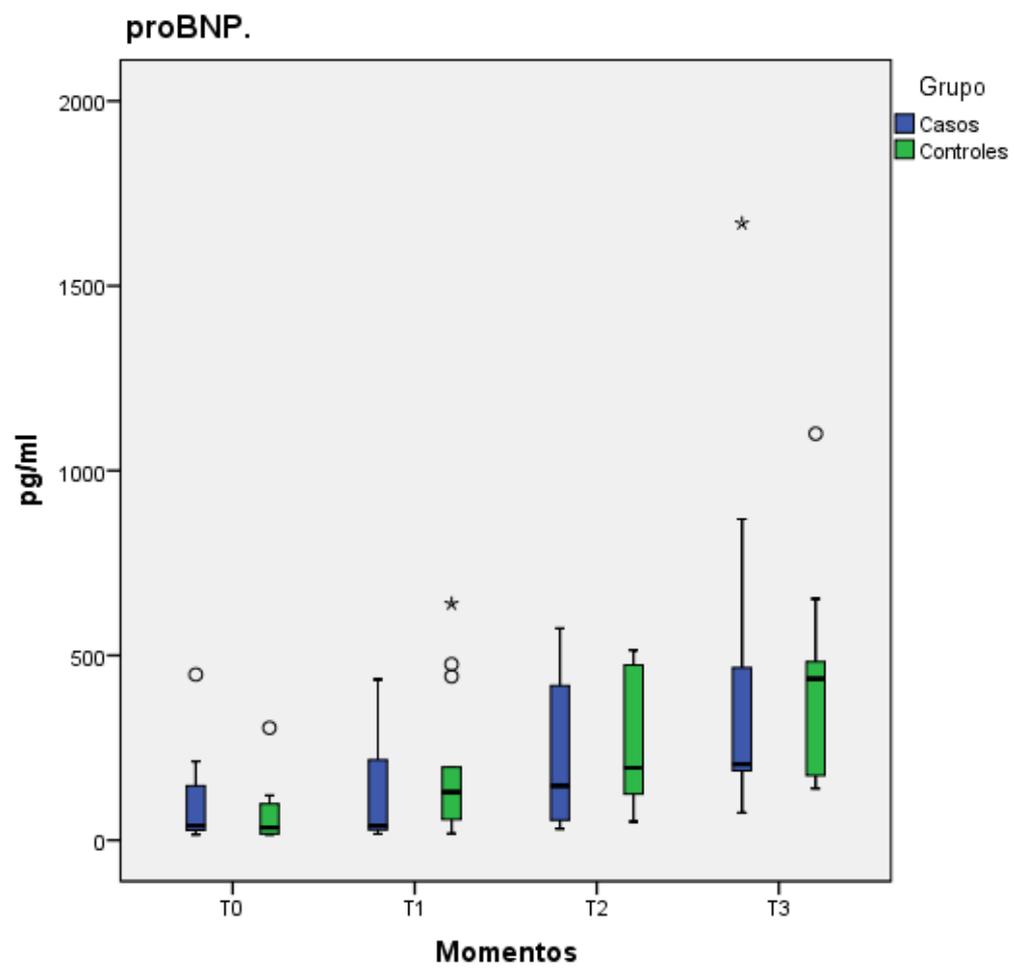


FIGURA 4D

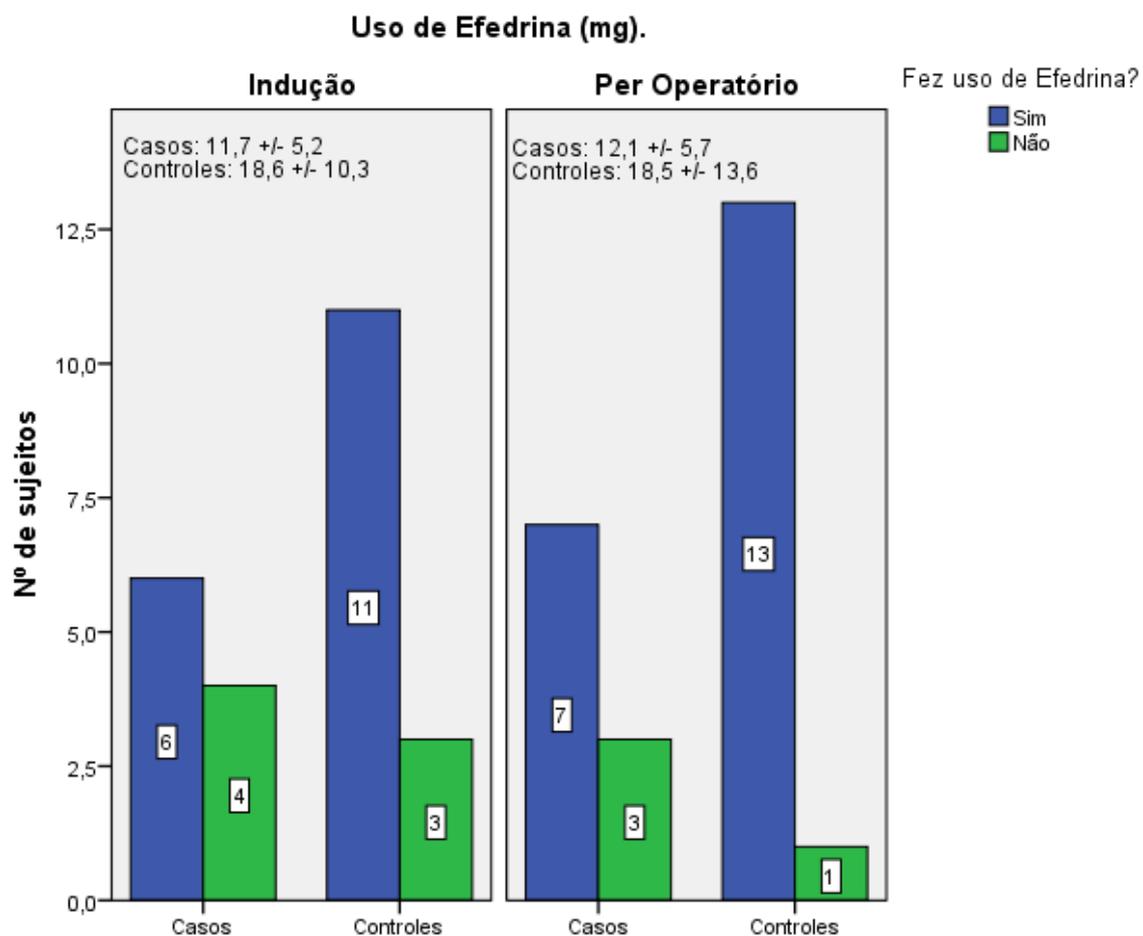


FIGURA 4E

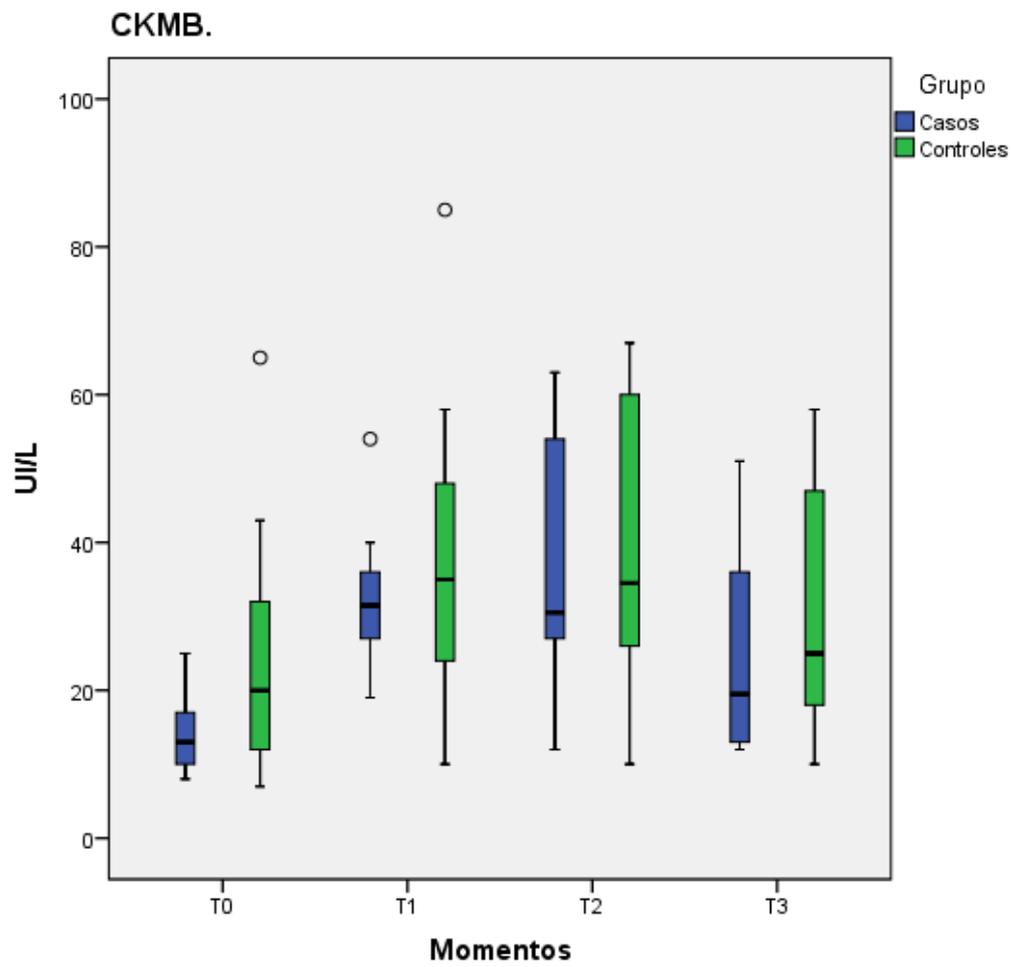


FIGURA 5A

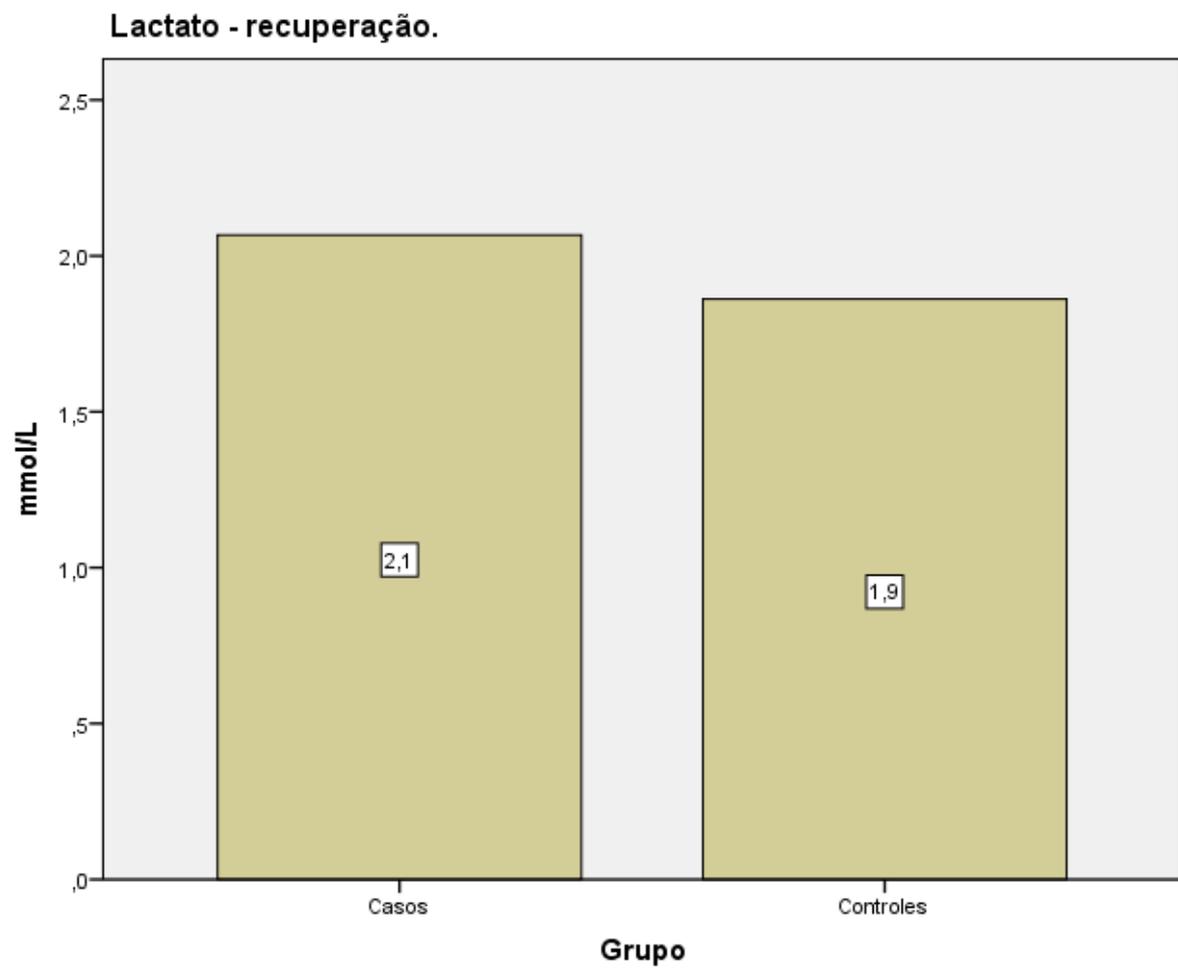


FIGURA 5B

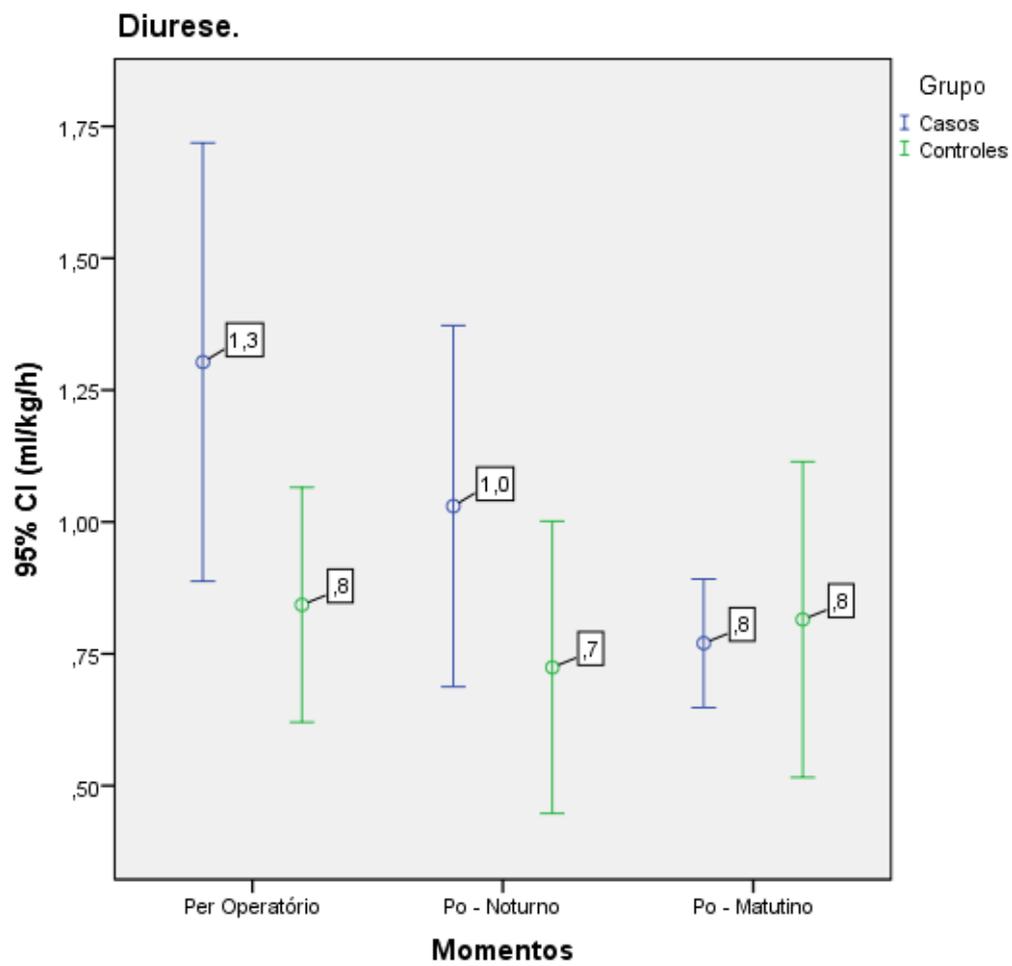


FIGURA 5C

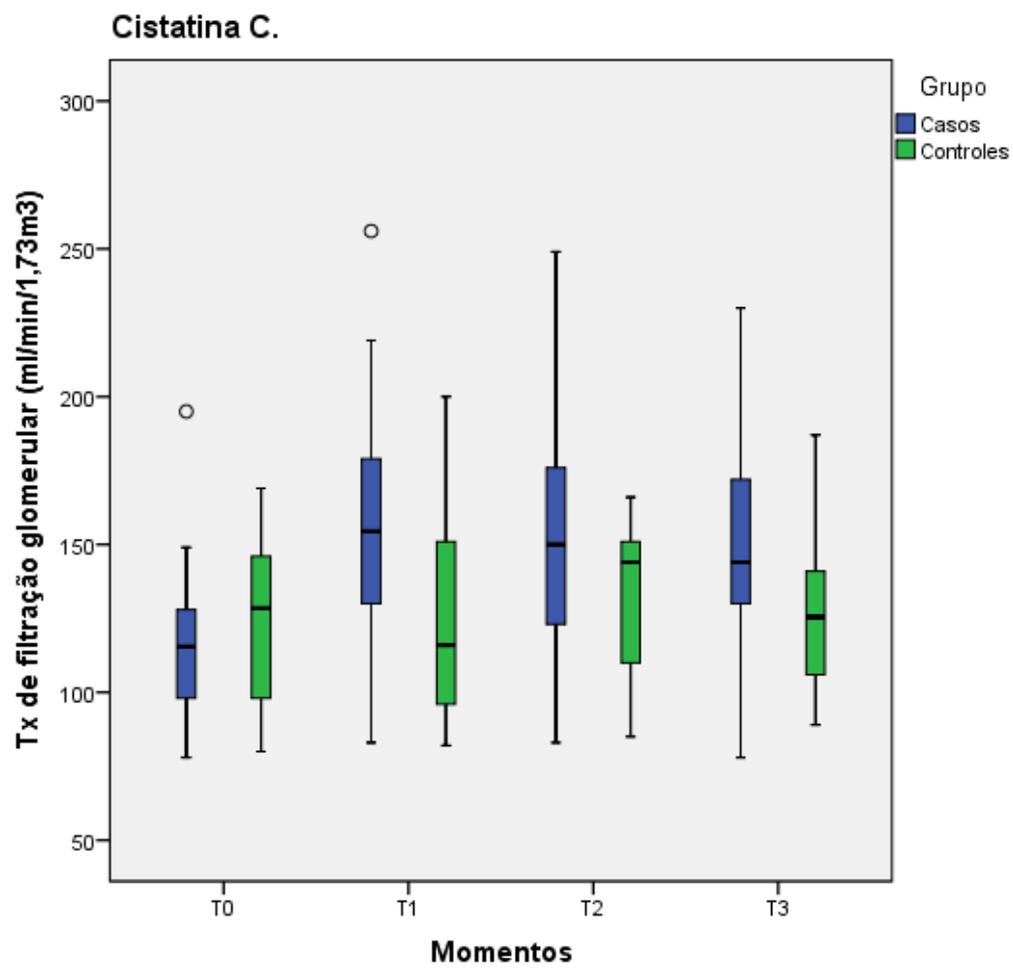


FIGURA 6A

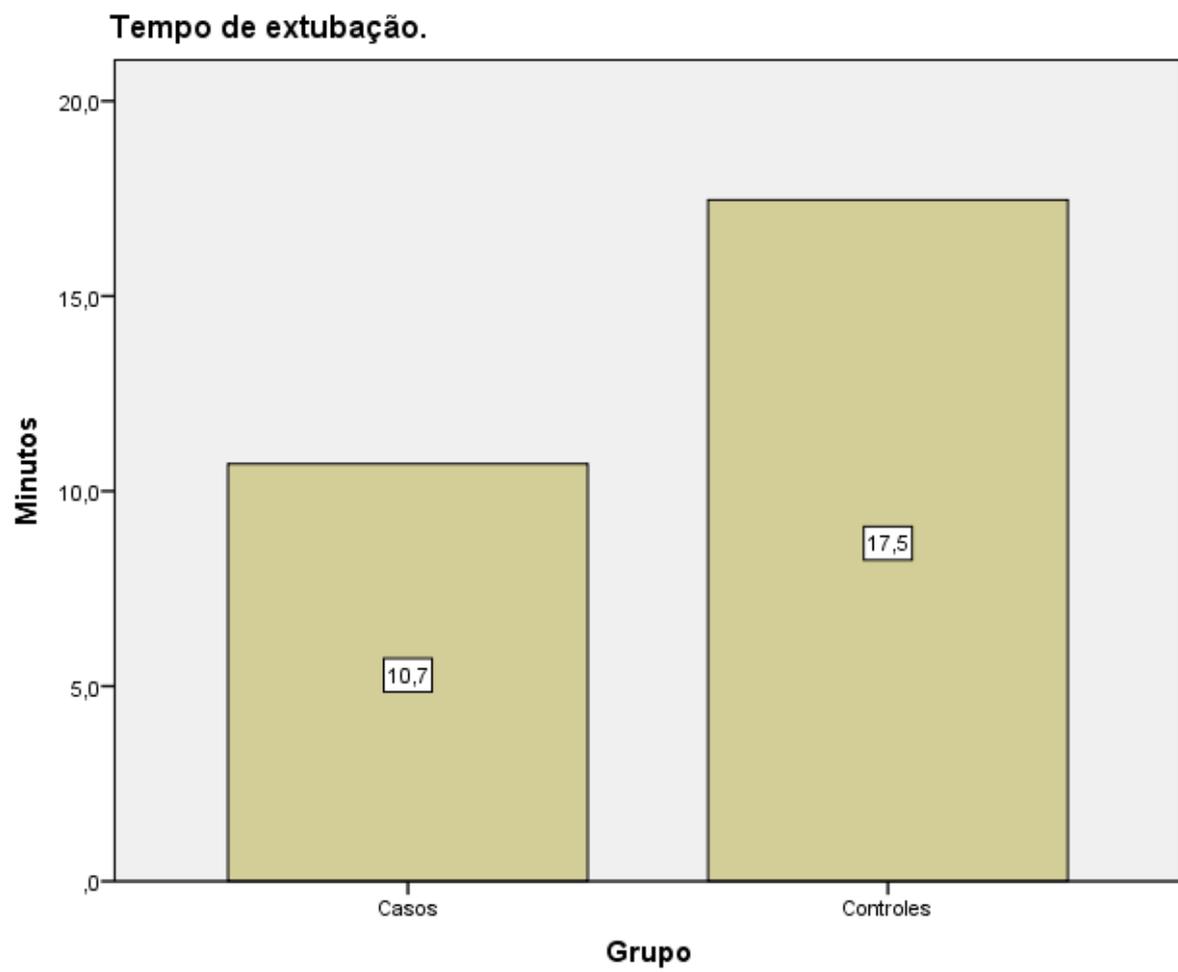


FIGURA 6B

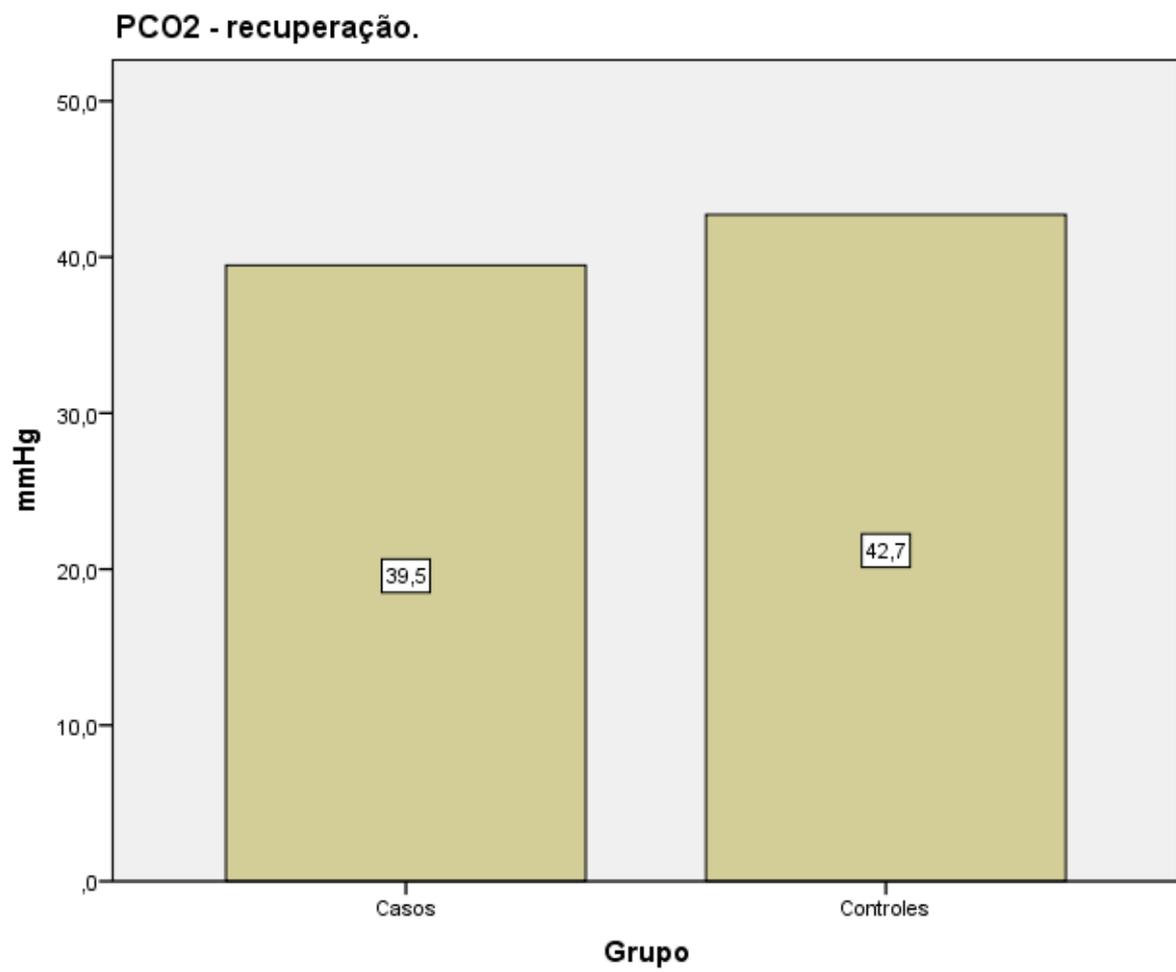


FIGURA 6D

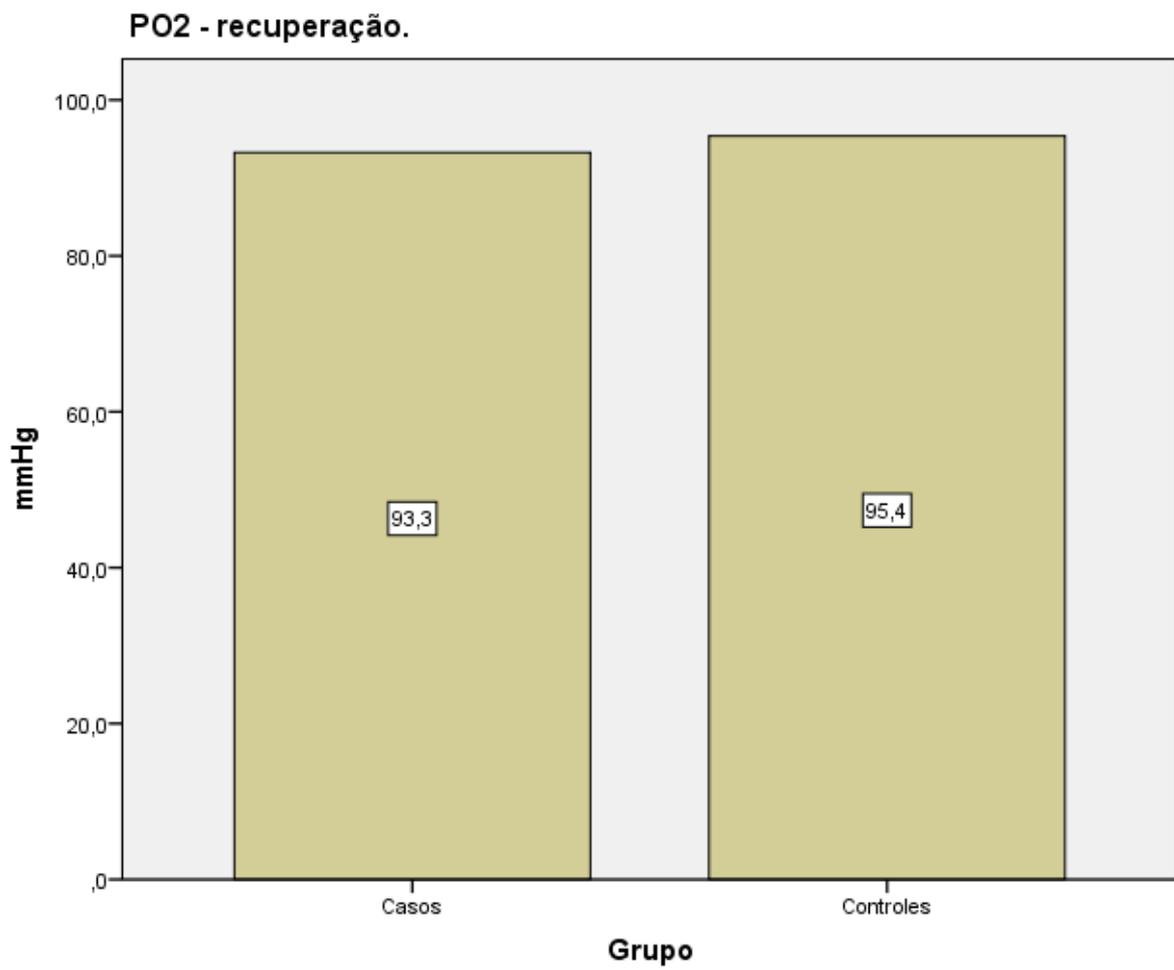


FIGURA 7A

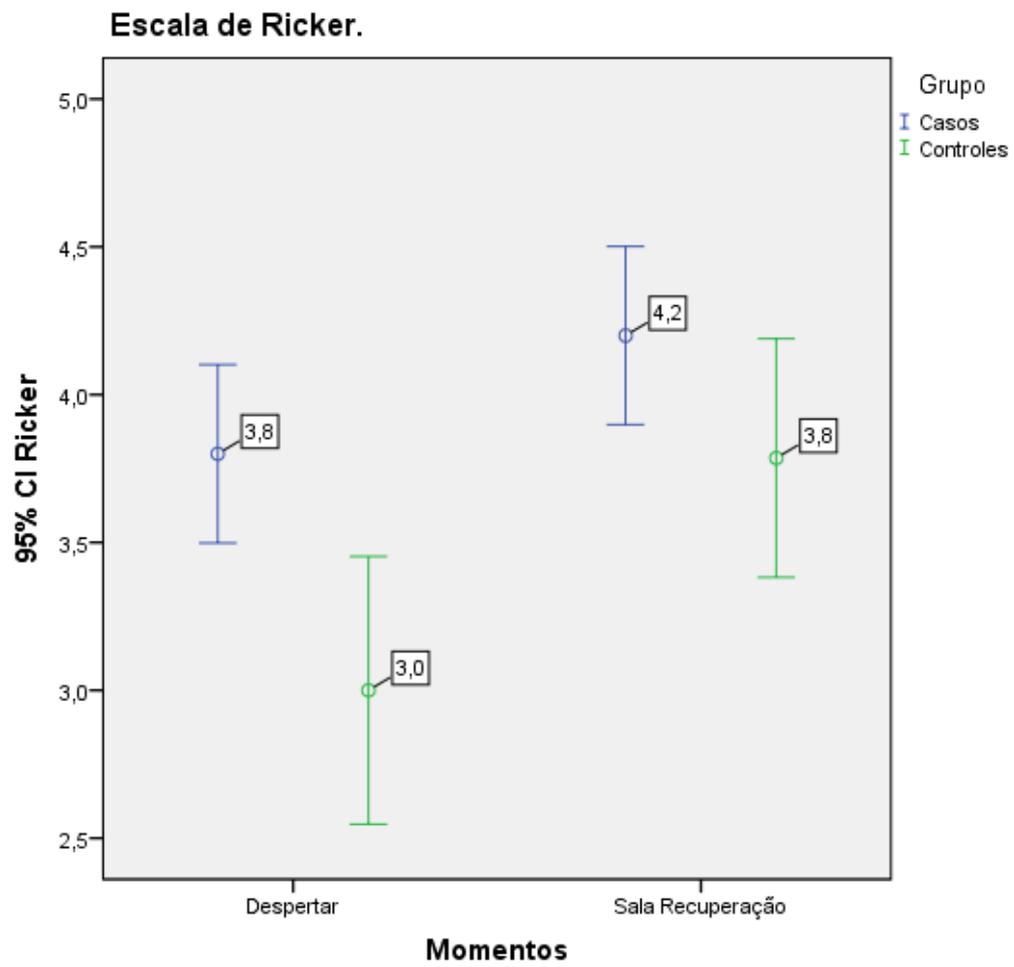


FIGURA 7B

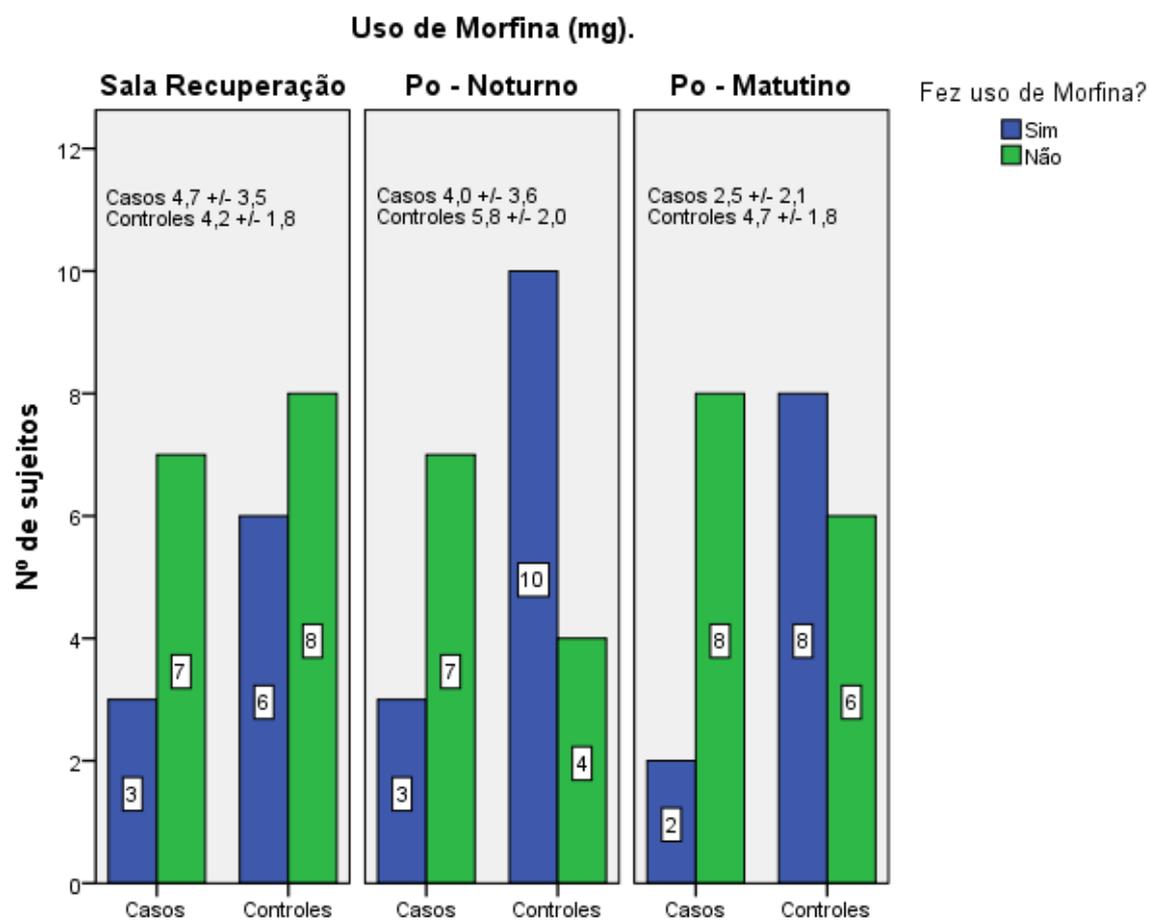


FIGURA 7C

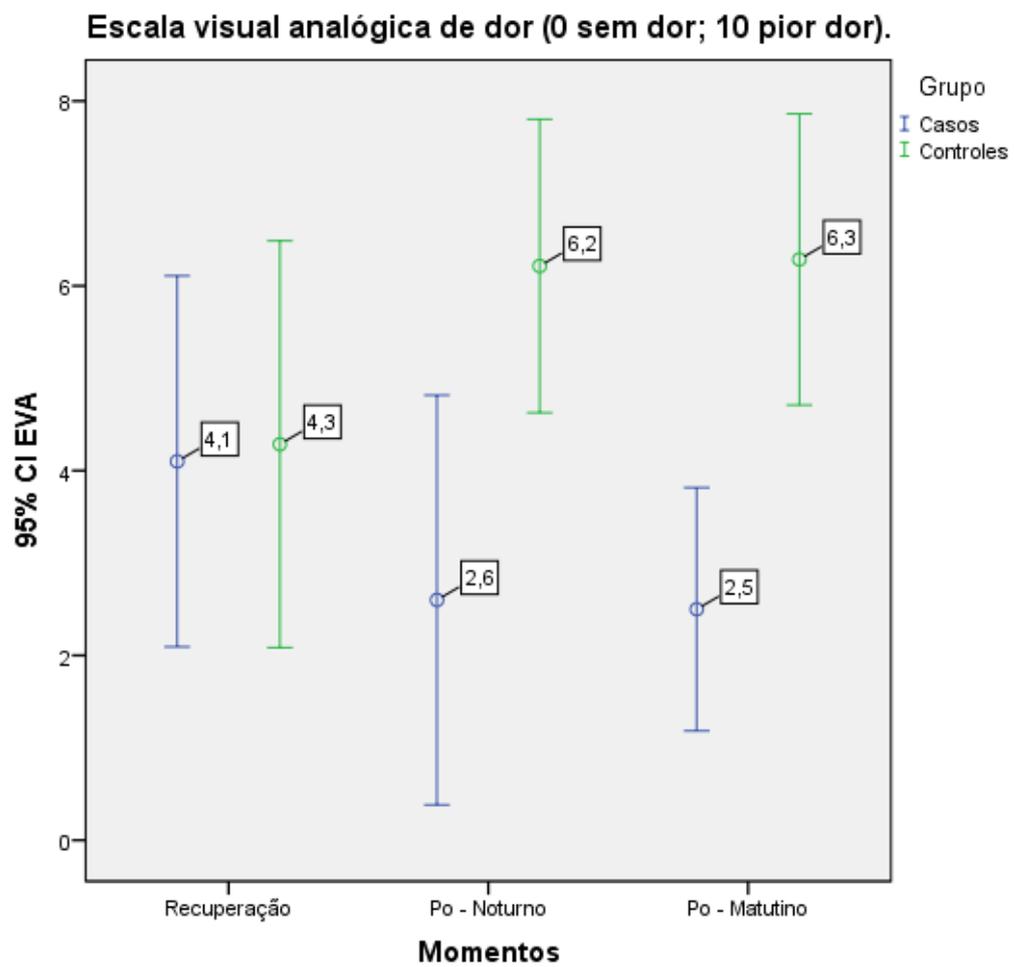


FIGURA 7D

