

CAPÍTULO 19

Anestesia Inalatória e Proteção de Órgãos: A Importância do Pré-Condicionamento cardíaco

*Marcus Vinícius M. Maranhão – TSA**

O Coração

Nas últimas duas décadas, aumentaram as evidências experimentais que mostram que os anestésicos inalatórios apresentam propriedades cardioprotetoras, que não podem ser explicadas apenas pelos seus efeitos benéficos sobre o balanço de oxigênio do miocárdio. Na verdade, estes agentes também parecem ter um efeito cardioprotetor direto. Esta ação protetora pode ser observada quando os anestésicos voláteis são administrados antes da isquemia miocárdica (pré-condicionamento) ou durante a fase de reperfusão (pós-condicionamento). Recentemente ficou demonstrado que esta resposta cardioprotetora é mais efetiva quando o anestésico volátil é utilizado durante todo o procedimento cirúrgico.

Os anestésicos voláteis apresentam importante efeito cardioprotetor em resposta a lesões de isquemia-reperfusão tanto em modelos de animais de experimentação como em pacientes com doença arterial coronariana e valvular. O pré-condicionamento provocado pelos agentes voláteis é um fenômeno pelo qual a exposição do coração a estes fármacos antes da isquemia miocárdica leva a proteção contra o efeito deletério de uma subsequente isquemia miocárdica prolongada e da reperfusão. Comparado com grupos controles, esta proteção manifesta-se por uma melhora no nível de diferentes variáveis tais como tamanho do infarto e da função contrátil, mas também no fluxo sanguíneo coronariano e na liberação de radicais livres na reperfusão.

Este tipo de cardioproteção relaciona-se fortemente com o pré-condicionamento isquêmico, o qual é um importante mecanismo cardioprotetor endógeno que está presente em diferentes ór-

* Prof. de Farmacologia – Universidade de Pernambuco
Co – Responsável pelo CET do Hospital da Restauração e Hospital Getúlio Vargas
Chefe do Serviço de Anestesiologia do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – Universidade de Pernambuco
Presidente da CE-TSA - 2006

gãos e ocorre em várias espécies. O pré-condicionamento isquêmico é um fenômeno no qual um curto período de isquemia protege o miocárdio contra conseqüências reversíveis ou irreversíveis de um subsequente longo período de isquemia, como atordoamento, infarto e arritmias. Similar ao pré-condicionamento isquêmico um conjunto de moléculas sinalizadoras tem sido responsabilizada no pré-condicionamento farmacológico provocado pelos anestésicos inalatórios tais como diversas vias de proteínas quinases, canais iônicos (K_{ATP} mitocondrial e do retículo sarcoplasmático), mediadores sinalizadores de apoptose e poro de transição da permeabilidade mitocondrial. Baixas doses de espécies reativas ao oxigênio, apresentam efeito de mediador da sinalização fisiológica, porém altas concentrações exercem efeitos deletérios, como aqueles observados nos primeiros minutos de reperfusão após oclusão coronariana prolongada. Embora o mecanismo exato do pré-condicionamento farmacológico ainda não esteja totalmente determinado, estudos experimentais indicam um efeito estabilizante no gradiente do cálcio intracelular. Estudos experimentais recentes mostram que o pré-condicionamento farmacológico confere uma cardioproteção adicional ao pré-condicionamento isquêmico.

Embora grande número de trabalhos experimentais tenham sido realizados ainda são limitados os estudos clínicos a respeito do pré-condicionamento provocado pelos anestésicos voláteis. Isto pode ser parcialmente explicado pelo fato da presença de lesão isquêmica ser pré-requisito para avaliar o efeito do pré-condicionamento, o que limitou estes estudos a pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, onde a presença de isquemia é uma parte integrante do procedimento.

Estudos clínicos

O primeiro estudo clínico com a utilização do pré-condicionamento farmacológico foi realizado em 1999 por Belhomme et al. Foram estudados 20 pacientes, submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (CEC), divididos em dois grupos de dez pacientes. Em um dos grupos o pré-condicionamento foi realizado após o início da CEC com o uso do isoflurano (2,5 CAM) por cinco minutos seguidos por um período de 10 minutos sem o uso do halogenado (*wash out*) antes do clampeamento aórtico e emprego da solução cardioplégica. Os restantes dez pacientes formaram o grupo controle. Os parâmetros avaliados incluíam níveis de troponina I e creatinoquinase MB (ambas até o terceiro dia de pós-operatório), que são marcadores de necrose miocárdica, além da atividade da 5' nucleotidase citosólica (contribui para a produção de adenosina e também é um marcador tecidual da ativação da proteína quinase C) a qual foi avaliada antes e após o pré-condicionamento (ou após quinze minutos de CEC no grupo controle).

Os valores de 5' nucleotidase citosólica pré-CEC foram semelhantes entre os grupos. Os valores permaneceram inalterados subsequentemente no grupo controle, contudo aumentaram significativamente no grupo isoflurano. Houve uma menor liberação de forma consistente de troponina I no grupo isoflurano quando comparados com o grupo controle. Os níveis de creatinoquinase MB foram similares em ambos os grupos. Não foram observados efeitos adversos com o uso do isoflurano.

O achado mais importante deste estudo foi o aumento significativo da atividade da atividade da 5' -nucleotidase citosólica. Esta enzima libera adenosina a partir da 5' monofosfato de adenosina cíclico sendo um dos substratos que é fosforilado pela proteína quinase e seu aumento é um indicador da ativação da proteína quinase C. Como a ativação da proteína quinase C representa uma etapa na transdução do sinal envolvido no pré-condicionamento isquêmico e farmacológico, este fenômeno pode indicar pré-condicionamento provocado pelo isoflurano.

Penta de Peppo et al realizaram estudo não comparativo em 22 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC. Foi administrado enflurano (0.5 – 2.0%) por cinco minu-

tos, para diminuir a pressão arterial sistólica em 20 a 25%, imediatamente antes do clampeamento aórtico e uso da cardioplegia. A função contrátil do ventrículo esquerdo foi avaliada pela ecocardiografia.

Os resultados mostraram que o uso do enflurano melhorou a recuperação funcional cardíaca, provavelmente através do pré-condicionamento farmacológico do miocárdio, embora os níveis de creatinoquinase MB e troponina I não mostrou diferenças entre os grupos.

Tomai et al, estudaram 40 pacientes com angina estável, apresentando doença coronariana multiarterial, submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, divididos em dois grupos. Um grupo controle e um grupo onde foi utilizado o isoflurano (1,5%), seguido de um período de *wash out* antes do clampeamento aórtico e cardioplegia. Os níveis de troponina I e creatinoquinase MB, foram avaliados por 24 h. A mobilidade regional, a fração e volume de ejeção do ventrículo esquerdo além do índice cardíaco foram determinados através do eco-transstorácico por cinco dias no pós-operatório.

Os resultados mostraram que não houve diferenças entre os grupos no que se refere aos níveis de troponina I e creatinoquinase MB bem como nos achados ecocardiográficos. Entretanto quando estas comparações eram restritas a pacientes com fração de ejeção menor que 50% os níveis de troponina I e de creatinoquinase MB eram menores no grupo isoflurano que no grupo controle. Contudo também nesse subgrupos não houve diferenças nos parâmetros hemodinâmicos entre os dois grupos.

Os autores concluem que o isoflurano reduz a lesão miocárdica em pacientes com comprometimento da função ventricular esquerda submetidos à revascularização do miocárdio com CEC.

Haroun Bizri et al estudaram 49 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC divididos em dois grupos: grupo controle (n=21) e grupo isoflurano (n=28), no qual o anestésico foi administrado em concentrações entre 0,5-2% antes da CEC. Variações hemodinâmicas e do segmento S-T, bem como a incidência de arritmias de reperfusão foram monitoradas antes e depois de saída de CEC.

Não houve diferenças nos parâmetros hemodinâmicos antes da CEC, porém o índice cardíaco após a CEC foi maior no grupo isoflurano. O elevado índice cardíaco no grupo isoflurano foi associado com uma menor incidência de modificações no segmento S-T quando comparado com o grupo controle. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos na incidência de arritmias de reperfusão após o desclampeamento da aorta.

Os autores concluem que a administração de isoflurano antes do clampeamento aórtico em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC pode potencializar o efeito protetor da cardioplegia, podendo ser útil em situações de clampeamento aórtico prolongado ou utilização inadequada de cardioplegia.

Pouzet et al estudaram 20 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, divididos em dois grupos. Durante os primeiros dez minutos de CEC, em 10 pacientes foi utilizado sevoflurano (2.5 CAM), sem o período de *wash out*. Nos 10 pacientes restantes não foi utilizado o sevoflurano nos primeiros 10 minutos de CEC (grupo controle). Biopsias do átrio direito foram realizadas antes e dez minutos pós CEC e foram realizadas as medidas de proteína quinase C, tirosina quinase e proteína quinase ativada por mitógenos (envolvidas no sinal de transdução do pré-condicionamento isquêmico e farmacológico). Troponina I também foi monitorada nos primeiros dois dias de pós-operatório.

Comparados com valores pré CEC, proteína quinase C e proteína quinase ativada por mitógenos aumentaram significativamente em ambos os grupos. Diferentemente, o sevoflurano provocou aumento significativo na tirosina quinase o que não ocorreu no grupo controle. Contudo, os valores de pico da troponina I no pós-operatório não foram diferentes entre os grupos.

Os autores concluem que a CEC provoca uma ativação da cascata das quinases, que é ligada a abertura dos canais de potássio. A abertura direta desses canais pelo sevoflurano não aumenta a atividade das quinases nem melhora os marcadores de necrose celular. Vale salientar que o reduzido número de pacientes deste estudo pode comprometer os resultados obtidos.



Julie et al estudaram 72 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, divididos em dois grupos: um grupo recebeu pré-condicionamento com o emprego de sevoflurano 4% (2 CAM) nos primeiros dez minutos de CEC e o outro oxigênio-ar (grupo controle). Este estudo não incluía o período de *wash out*, pois a aorta foi clampeada imediatamente após o pré-condicionamento. Foram determinados marcadores de lesão e disfunção miocárdica (peptídeo natriurético cerebral, creatinoquinase MB e troponina T). O Holter eletrocardiográfico era registrado no perioperatório. Translocação da proteína quinase C (um dos mecanismos envolvidos no pré-condicionamento farmacológico) era determinada pela análise imonohistoquímica de biópsias atrial.

O pré-condicionamento com o sevoflurano diminuiu significativamente a liberação do peptídeo natriurético cerebral, um marcador bioquímico sensível de disfunção contrátil do miocárdio. Pronunciada translocação da proteína quinase C delta e epsilon foram observadas no grupo sevoflurano. Não houve diferenças entre os grupos no que se refere às alterações do segmento S-T, arritmias e níveis de creatinoquinase MB e troponina T.

Os autores concluem que o pré-condicionamento pelo sevoflurano preserva a função miocárdica em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com o uso de parada cardioplégica. O estudo mostra a translocação de isoformas de proteína quinase C delta e epsilon no miocárdio humano em resposta ao sevoflurano.

Fellahi et al estudaram 359 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, divididos em dois grupos: um grupo controle (n=221) e outro grupo (n=138) onde foi administrado isoflurano (1,0-1,8% CAM, Média=1,3% CAM), por um período médio de 22 minutos (15-33 minutos) antes da CEC. Foram avaliados liberação de troponina I, mortalidade hospitalar, tempo de internamento, tempo de extubação e complicações cardíacas não fatais (número de cardioversões, necessidade de inotrópicos, eventos isquêmicos, arritmias e anormalidades da condução).

A liberação de troponina I não foi significativamente diferente entre os grupos, bem como na presença de eventos cardíacos não fatais e na mortalidade hospitalar.

Os autores concluem que não foram observados efeitos significativos na liberação de troponina e nos demais parâmetros estudados quando o isoflurano foi adicionado à anestesia venosa total antes da CEC em adultos submetidos à revascularização do miocárdio com CEC.

Forlani et al estudaram retrospectivamente 60 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea, divididos em seis grupos: grupo AG recebia anestesia geral sem pré-condicionamento farmacológico com halogenado; grupo ISO recebia anestesia geral com uso do isoflurano antes da CEC (nestes dois grupos os pacientes não eram diabéticos); grupos G-AG e G-ISO pacientes diabéticos em tratamento crônico com glibenclamida submetidos à anestesia geral sem e com pré-condicionamento farmacológico com o isoflurano antes da CEC respectivamente; grupos I-AG e I-ISO pacientes diabéticos nos quais a glibenclamida foi substituída pela insulina no pré-operatório, submetidos à anestesia geral sem e com pré-condicionamento farmacológico com o uso de isoflurano antes da CEC respectivamente. Níveis séricos de troponina I cardíaca e creatinoquinase MB eram medidos 1, 24, 48 e 96 horas no pós-operatório.

Os níveis de troponina I eram baixos no grupo ISO quando comparado com o grupo AG, bem como nos grupos I-AG e I-ISO, quando comparados com os grupos G-AG e G-ISO. Não foram observadas diferenças nos parâmetros hemodinâmicos pós-operatório.

Os autores concluem que o isoflurano apresenta efeito cardioprotetor quando administrado antes da CEC. Como este efeito pode ser antagonizado pela glibenclamida (bloqueio dos canais de K_{ATP}), esta deverá ser substituída pela insulina no pré-operatório.

De Hert et al estudaram 20 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC divididos em dois grupos; um grupo recebeu anestesia venosa total com o uso de propofol e o outro

anestesia inalatória com o emprego do sevoflurano. A resposta do ventrículo esquerdo ao aumento do enchimento cardíaco era obtida pela elevação das pernas avaliadas antes e depois da CEC. Efeitos na contratilidade eram avaliados pelas modificações na dP/dt_{max} . Também eram determinados os efeitos sobre o relaxamento miocárdico. Níveis séricos de troponina I eram medidos por 36 horas no pós-operatório.

Antes da CEC, a elevação das pernas causou um leve aumento na dP/dt_{max} no grupo sevoflurano não se modificando no grupo propofol. Após a CEC a elevação das pernas resultou em uma diminuição na dP/dt_{max} no grupo propofol, contudo no grupo sevoflurano a resposta foi similar à obtida antes da CEC. A função diastólica era semelhante antes da CEC em ambos os grupos. Após a CEC a função diastólica ficou comprometida no grupo propofol, não se modificando no grupo sevoflurano. A concentração de troponina I foi significativamente mais baixa no grupo sevoflurano.

Os autores concluem que o sevoflurano preserva a função do ventrículo esquerdo com menor evidência de lesão miocárdica nas primeiras 36 horas de pós-operatório.

De Hert et al estudaram 45 pacientes de alto risco submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea (pacientes com idade superior a 70 anos, doença coronariana tri-arterial e fração de ejeção menor que 50%). Os pacientes foram divididos em três grupos: um grupo recebeu anestesia venosa total com propofol. Os outros dois grupos receberam anestesia inalatória com sevoflurano ou desflurano. A função cardíaca foi avaliada no peroperatório e durante 24 horas do pós-operatório com o uso do cateter de Swan-Ganz. Resposta ao aumento do enchimento cardíaco, era obtida pela elevação das pernas, avaliadas antes e depois da CEC. Efeitos na contratilidade eram avaliados pelas modificações na dP/dt_{max} . Também foram avaliados os efeitos sobre o relaxamento miocárdico. Níveis de troponina I pós-operatório eram avaliados por 36 horas.

Antes da CEC o índice cardíaco e dP/dt_{max} foi significativamente baixo no grupo propofol. Após a CEC a elevação das pernas mostrou uma diminuição significativa na dP/dt_{max} do grupo propofol, contudo a resposta ao sevoflurano e ao desflurano era semelhante às encontradas antes da CEC. Após a CEC a pressão de pico e a pressão sistólica final do ventrículo esquerdo diminuíram mais significativamente no grupo propofol que nos grupos sevoflurano e desflurano. Os níveis de troponina I eram significativamente mais altos no grupo propofol.

Os autores concluem que o sevoflurano e desflurano diferentemente do propofol preservam a função ventricular após CEC em pacientes de alto risco submetidos à revascularização do miocárdio com menor evidência de lesão miocárdica pós-operatória.

Conzen et al estudaram 20 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sem CEC divididos em dois grupos nos quais foram administradas anestesia geral com sevoflurano ou anestesia venosa total com propofol. Para avaliar lesão miocárdica foram medidos a troponina I e a creatinoquinase MB durante 24 horas de pós-operatório. Parâmetros hemodinâmicos eram determinados antes, durante e depois das anastomoses.

As concentrações de troponina I aumentaram significativamente nos pacientes que receberam anestesia com propofol do que nos pacientes que receberam sevoflurano. Os níveis de creatinoquinase MB foram mais baixos nos pacientes do grupo sevoflurano embora esta diferença não fosse estatisticamente significativa.

Os autores concluem que os pacientes que receberam sevoflurano para revascularização do miocárdio sem CEC, apresentavam menor lesão miocárdica durante as primeiras 24 horas de pós-operatório que os pacientes que receberam propofol.

Bein et al investigaram os efeitos do sevoflurano na função do ventrículo esquerdo durante revascularização do miocárdio sem CEC. Foram estudados 52 pacientes divididos em dois grupos: um grupo recebeu anestesia venosa total com o uso do propofol e o outro grupo anestesia inalatória



com o uso do sevoflurano. Foram determinados os níveis de troponina I, creatinoquinase e MB creatinoquinase. Foram também analisados a eletrocardiografia e variáveis ecocardiográficas desde a oclusão da artéria coronariana descendente anterior esquerda até o término da anastomose com a artéria mamária interna esquerda. Durante a oclusão da artéria coronária descendente anterior esquerda e durante a reperfusão, as medidas ecocardiográficas eram repetidas. Amostras de sangue eram obtidas durante 72 horas de pós-operatório.

Após a oclusão da artéria coronária descendente anterior esquerda o índice de função miocárdica ficou significativamente comprometido no grupo propofol, quando comparado com valores basais, sem modificações no grupo sevoflurano. Este comprometimento permaneceu durante a reperfusão. Não houve diferenças significativas no ECG e nos valores de laboratório entre os grupos.

Os autores concluem que durante períodos de curta isquemia em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sem CEC o sevoflurano preserva a função miocárdica melhor que o propofol.

De Hert et al avaliaram os efeitos cardioprotetores do sevoflurano em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea, correlacionando o tempo e a duração da administração do halogenado. Foram estudados 50 pacientes divididos em quatro grupos. No primeiro grupo (grupo propofol) os pacientes receberam anestesia venosa total com propofol durante todo o procedimento. No segundo grupo, o propofol foi substituído pelo sevoflurano desde a esternotomia até o início da CEC (grupo pré-sevo). No terceiro grupo propofol foi substituído pelo sevoflurano após o término das anastomoses (grupo pós-sevo). No quarto grupo o propofol foi administrado até a esternotomia e então substituído pelo sevoflurano até o final da cirurgia (grupo sevo). As concentrações de troponina I, pós-operatória, eram avaliadas por 48 horas. A função cardíaca foi monitorada no peroperatório e durante 24 horas de pós-operatório.

A concentração de troponina I no grupo sevo foi baixa quando comparada com o grupo propofol. O volume de ejeção diminuiu transitoriamente após a CEC no grupo propofol, não se modificando no grupo sevo. Nos grupos pré-sevo e pós-sevo o volume de ejeção também diminuiu após a CEC, porém retornou rapidamente aos valores basais quando comparados com o grupo propofol. O tempo de internamento na UTI foi menor no grupo sevo do que no grupo propofol.

Os autores concluem que em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio sem CEC, o efeito protetor do sevoflurano foi mais evidente do que o propofol, principalmente quando administrado durante toda a cirurgia.

Law-Koune et al avaliaram comparativamente as concentrações de troponina I após anestesia com o uso de sevoflurano-remifentanil ou propofol-remifentanil em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sem CEC. Foram estudados 18 pacientes submetidos a anestesia com sevoflurano-remifentanil (n=9) ou propofol-remifentanil (n=9). A administração de sevoflurano ou propofol era ajustada para manter o índice bispectral (BIS) entre 40 e 60. Estes valores de BIS foram mantidos exceto durante as anastomoses coronarianas quando o BIS caiu abaixo de 40, queda esta mais pronunciada no grupo propofol quando comparada com o grupo sevoflurano. Parâmetros hemodinâmicos eram semelhantes entre os grupos. Não houve necessidade de CEC em nenhum paciente. Não houve necessidade de inotrópicos ou drogas vasoativas durante o primeiro enxerto no grupo propofol e necessário em quatro pacientes do grupo sevoflurano (não significativo). Durante o segundo enxerto dois pacientes no grupo propofol e três pacientes no grupo sevoflurano necessitaram de suporte hemodinâmico. Variáveis hemodinâmicas no pós-operatório eram similares entre os grupos. Os níveis de troponina I foram maior no grupo sevoflurano que no grupo propofol (não significativo).

Os autores concluem, que neste estudo, não foi observado efeito cardioprotetor do sevoflurano. O curto tempo da isquemia e baixa concentração de sevoflurano utilizada podem explicar estes resultados.

Cromheecke et al, estudaram o efeito cardioprotetor do sevoflurano em pacientes portadores de estenose aórtica submetidos à troca de válvula aórtica. Trinta pacientes foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu anestesia venosa total com o uso de propofol e o outro anestesia inalatória com o uso de sevoflurano. A função cardíaca foi avaliada no perioperatório com o uso de cateter de Swan-Ganz. A concentração de troponina I foi avaliada por 48 h no pós-operatório.

Após a circulação extracorpórea o volume de ejeção e o dP/dT_{max} foi significativamente alto nos pacientes do grupo sevoflurano. Pós circulação extracorpórea o efeito do enchimento cardíaco na dP/dT_{max} foi similar ao pré circulação extracorpórea no grupo sevoflurano ($1,0\% \pm 5,4\%$ pós CEC versus $1,3\% \pm 8,6\%$ pré CEC), porém mais depressor no grupo propofol ($-8,2\% \pm 4,4\%$ pós CEC versus $0,1\% \pm 4,9\%$ pré CEC). Pós CEC o tempo de relaxamento isovolumétrico constante foi maior no grupo propofol. Níveis de troponina I bem como o tempo de permanência na UTI foram significativamente baixos no grupo sevoflurano.

Os autores concluem que o uso de anestésicos inalatórios na cirurgia de troca da válvula aórtica esta associado com melhor preservação da função miocárdica e diminuição na liberação de troponina I no pós-operatório.

Guarracino et al avaliaram os efeitos da anestesia inalatória comparada com a anestesia venosa total na liberação de troponina I e no tempo de hospitalização em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea. Participaram do estudo 112 pacientes divididos em 2 grupos: um grupo (n=57) recebeu anestesia inalatória com desflurano e o outro grupo (n=55) recebeu anestesia venosa total com propofol.

Houve uma redução significativa no pico de troponina I no grupo desflurano quando comparado com o grupo propofol. Esta proteção miocárdica obtida com o emprego do desflurano levou a uma menor necessidade de inotrópicos e um menor tempo de hospitalização.

Os autores concluem que a lesão miocárdica medida pela liberação de troponina I pode ser reduzida pelos anestésicos voláteis na cirurgia de revascularização sem CEC, podendo, podendo resultados semelhantes ser encontrados no cardiopata submetido à cirurgia não cardíaca.

Garcia et al estudaram 62 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC. Foram divididos em dois grupos: um grupo placebo e o outro grupo recebeu pré-condicionamento com sevoflurano a 4% durante 10 minutos. Todos pacientes foram avaliados com 6 e 12 meses após a cirurgia, com a finalidade de detectar presença de complicações cardíacas. Níveis de PECAM-1, catalase e proteína do choque térmico (Hsp 70), foram determinadas por biópsia atrial após o pré-condicionamento com o sevoflurano.

O pré-condicionamento com o sevoflurano diminuiu a incidência de complicações cardíacas no primeiro ano de pós-operatório. Um paciente no grupo sevoflurano e três pacientes no grupo placebo apresentaram novos episódios de insuficiência cardíaca congestiva, além disso, três pacientes apresentaram reoclusão de artérias coronarianas no grupo placebo. Níveis perioperatório de marcadores de lesão miocárdica eram elevados em nos pacientes que apresentaram complicações tardias. Níveis reduzidos para PECAM-1 e aumentados para catalase e não modificados para proteína do choque térmico 70(Hsp 70) em biopsias atrial foram encontrados após o pré-condicionamento com sevoflurano.

Os autores concluem que níveis reduzidos de PECAM 1 e aumentados para catalase observados neste estudo mostra evidências de efeito cardioprotetor do sevoflurano na prevenção de complicações pós-operatórias tardias em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC.



El Azab et al estudaram o efeito do sevoflurano na concentração plasmática do fator de necrose tumoral (TNF-A) em 20 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC. Os pacientes eram divididos em dois grupos: no grupo 1 a anestesia era induzida e mantida com sevoflurano e no grupo 2 os pacientes eram anestesiados com doses moderadas de midazolam-sufentanil. Amostras sanguíneas eram obtidas em sete ocasiões (antes da indução da anestesia até 24 horas após o término da cirurgia).

As concentrações plasmáticas de TNF-A eram significativamente mais baixas no Grupo 1 que no grupo 2 após o término da CEC e 24 horas após o término da cirurgia. Houve dois casos de infarto do miocárdio pós-operatório em cada grupo. Seis pacientes no grupo 2 e um paciente no grupo 1 necessitaram de suporte inotrópico prolongado para manter estabilidade cardiovascular no pós-operatório. O tempo de permanência na UTI foi significativamente menor no grupo 1.

Os autores concluem que o sevoflurano reduz a produção de TNF-A, promovendo importante cardioproteção o que não ocorreu no grupo que recebeu anestesia venosa total com midazolam-sufentanil.

De Hert et al avaliaram a influência da anestesia inalatória com sevoflurano ou desflurano comparada com a anestesia venosa total com midazolam ou propofol no tempo de permanência na UTI e no tempo de hospitalização em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC. Foram estudados 360 pacientes divididos em quatro grupos de acordo com a droga administrada: propofol (n=80), midazolam (n=80), sevoflurano (n=80) e desflurano (n=80) associados ao remifentanil.

O número de pacientes que permaneceram na UTI por tempo prolongado (>48 horas) foi significativamente mais baixo com o emprego dos anestésicos voláteis comparados com os agentes venosos (propofol n=31, midazolam n=34, sevoflurano n=10 e desflurano n=15 p<0.01). O tempo de hospitalização também foi menor com o uso dos agentes inalatórios. Presença de fibrilação atrial, níveis de troponina I maior que 4ng/mL e necessidade de suporte inotrópico foram as principais causas de permanência prolongada na UTI. Concentrações de troponina I e necessidade de suporte inotrópico prolongado em significativamente mais baixos nos grupos sevoflurano e desflurano (p<0.01).

Os autores concluem que o uso de sevoflurano e desflurano resulta em curta permanência na UTI e diminuição no tempo de hospitalização, parecendo estar relacionado com a melhor preservação da função miocárdica no pós-operatório imediato.

A análise dos estudos clínicos publicados até o momento mostra que, diferentemente das evidências experimentais, o pré-condicionamento com o uso dos anestésicos voláteis com a finalidade de cardioproteção apresenta resultados controversos. Quando analisamos detalhadamente estes estudos, fica evidenciada uma grande heterogeneidade nos trabalhos realizados. Alguns protocolos não incluem um período de *wash out* (o qual por definição é um pré-requisito para o pré-condicionamento) além da duração da isquemia e o pré-condicionamento anestésico serem diferentes. Portanto não são surpresas os resultados conflitantes, no que refere aos benefícios clínicos do pré-condicionamento farmacológico.

Quando comparamos a utilização do anestésico volátil durante todo o procedimento cirúrgico com sua utilização somente durante um período de tempo antes da isquemia (pré-condicionamento) ou durante a fase de reperfusão (pós-condicionamento), observa-se que a administração contínua do agente anestésico está associada a uma maior cardioproteção evidenciada através de marcadores bioquímicos de função ou lesão miocárdica bem como da melhor preservação da função cardíaca no pós-operatório quando comparados com a anestesia venosa total.

Embora a maioria dos estudos indique que o uso dos anestésicos voláteis é capaz de preservar a função miocárdica e ou diminuir a extensão da lesão miocárdica pós-operatória, o impacto real dessa ação protetora na morbidade e mortalidade pós-operatória ainda não foi bem estabelecido.



Estudos retrospectivos mostram baixa mortalidade após cirurgias cardíacas valvar e de revascularização do miocárdio, embora estatisticamente não significativa, com um uso de agentes halogenados. Também tem sido relatada baixa incidência de complicações pós-operatórias tardias.

O tempo de permanência na UTI bem como o tempo de hospitalização com o uso dos agentes voláteis têm sido estudados em pacientes portadores de doença arterial coronariana, observando-se uma redução nestes parâmetros, mostrando uma menor incidência de complicações pós-operatórias.

Embora ainda controverso, os estudos experimentais e a maioria dos trabalhos clínicos, disponíveis atualmente, mostram que o uso dos anestésicos voláteis apresenta efeitos cardioprotetores, podendo constituir uma terapêutica adicional nos cuidados dos pacientes de alto risco para complicações cardíacas perioperatórias em cirurgias cardíacas e não cardíacas, devendo, entretanto novos estudos prospectivos multicentricos ser realizados para confirmar de maneira inequívoca estas propriedades cardioprotetoras.

Referências Bibliográficas

1. Bein B, Renner J, Caliebe D et al.- Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*, 2005;100: 610–616.
2. Belhomme D, Peynet J, Louzy M et al - Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*,1999; 100: II340–II344
3. Chiari PC, Bienengraeber MW, Pagel PS, et al. Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. *Anesthesiology*, 2005; 102:102–109.
4. Conzen PF, Fisher S, Detter C et al.- Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*,2003;99:826–833.
5. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E et al – Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 2006;103:289-296
6. da Silva R, Grampp T, Pasch T, et al. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in ischemic and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology*, 2004; 100:59–69.
7. Davidson SM, Hausenloy D, Duchon MR et al - Signalling via the reperfusion injury signalling kinase (RISK) pathway links closure of the mitochondrial permeability transition pore to cardioprotection. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006; 38:414–419.
8. De Hert SG – Anesthetic preconditioning: How important is it today’s cardiac anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*,2006;20(4):473-476
9. De Hert SG - The concept of anaesthetic-induced cardioprotection Clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2005;19: 445–459.
10. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW et al-, Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*,2003;99:314–323.
11. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E et al.- Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*,2002;97:42–49.
12. De Hert SG, Turani F, Mathur S et al. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*, 2005; 100:1584–1593.
13. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology*, 2004; 101:299–310.
14. De Hert, SG, Van der Linden PG, Cromheecke S et al- Choice of the primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2004;101:9–20



15. El Azab SR, Rosseel PM, De Lange JJ et al.- Effect of sevoflurane on the ex vivo secretion of TNF- α during and after coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2003;20:380–384
16. Fellahi JL, Gue X., Philippe E et al- Isoflurane may not influence postoperative cardiac troponin I release and clinical outcome in adult cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2004; 21: 688–693.
17. Forlani S, Tomai F, De Paulis R et al.- Preoperative shift from glibenclamide to insulin is cardioprotective in diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg*, 2004;45:117–122
18. Garcia C, Julier K, Bestmann L, et al- Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*, 2005; 94:159–165.
19. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L et al.- Myocardial damage prevented by volatile anesthetics A multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006;20:477–483
20. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR et al., Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001;15: 418–421.
21. Julier K, da Silva R, Garcia C et al.- Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology*, 2003;98:1315–1327.
22. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology*, 1997; 87:361–370.
23. Krolkowski JG, Bienengraeber M, Weihrauch D, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition enhances isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion: the role of mitochondrial KATP channels. *Anesth Analg*, 2005; 101:1590–1596.
24. Law-Koune JD, Raynaud C, Liu N et al – Sevoflurane-remifentanil versus propofol remifentanil anesthesia at a similar bispectral level for off-pump coronary artery surgery: no evidence of reduced myocardial ischemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006;20(4):484-492 .
25. Ludwig LM, Tanaka K, Eells JT, et al. Preconditioning by isoflurane is mediated by reactive oxygen species generated from mitochondrial electron transport chain complex III. *Anesth Analg*, 2004; 99:1308–1315
26. Ludwig LM, Weihrauch D, Kersten JR, et al. Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning in vivo: potential downstream targets of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and reactive oxygen species. *Anesthesiology*, 2004; 100:532–539
27. Marinovic J, Bosnjak ZJ, Stadnicka A. Preconditioning by isoflurane induces lasting sensitization of the cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel by a protein kinase C-delta-mediated mechanism. *Anesthesiology*, 2005; 103:540–547.
28. Novalija E, Kevin LG, Camara AK, et al. Reactive oxygen species precede the epsilon isoform of protein kinase C in the anesthetic preconditioning signaling cascade. *Anesthesiology*, 2003; 99:421–428.
29. Penta de Peppo A, Polisca P., Tomai F et al-, Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68:112–118.
30. Pouzet B, Lecharny JB, Dehoux M et al., Is there a place for preconditioning during cardiac operations in humans? *Ann Thorac Surg*, 2002;73: 843–848.
31. Pratt Jr PF, Wang C, Weihrauch D et al: Cardioprotection by volatile anesthetics: new applications for old drugs ? *Curr Opin in Anaesthesiol*, 2006;19(4):397-403
32. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, et al. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 2004; 100:707–721.
33. Tomai F, De Paulis R, Penta de Peppo A et al-, Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G Ital Cardiol*, 1999;29: 1007–1014.