

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

FACULDADE DE MEDICINA - FAMED

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

PNEUMOLÓGICAS

**ANESTESIA GERAL VERSUS REGIONAL EM CIRURGIA
ARTERIAL PERIFÉRICA: ESTUDO SOBRE A INCIDÊNCIA DE
COMPLICAÇÕES PULMONARES PÓS-OPERATÓRIAS.**

André Prato Schmidt

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

FACULDADE DE MEDICINA - FAMED

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS

PNEUMOLÓGICAS

André Prato Schmidt

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para a obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Feijó Andrade

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Schmidt, André Prato

Anestesia geral versus regional em cirurgia arterial periférica: estudo sobre a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias / André Prato Schmidt. -- 2023.

120 f.

Orientador: Cristiano Feijó Andrade.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Anestesia regional. 2. Anestesia geral. 3. Cirurgia vascular. 4. Complicações pulmonares pós-operatórias. 5. Ventilação mecânica. I. Andrade, Cristiano Feijó, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

A minha família, em especial aos meus pais Elizabeth e Sérgio pela sólida formação dada até minha juventude que me proporcionou a continuidade nos estudos até a chegada a este doutorado, e aos meus irmãos Adriana e Daniel, pelo apoio, incentivo e compreensão constantes na busca dos meus objetivos. A todos vocês meus eternos agradecimentos!

Em especial a minha amada esposa Patrícia e minha filha Carolina pela paciência, amor, carinho e intensa participação durante toda a realização deste trabalho.

Ao meu querido orientador Cristiano, por toda sua dedicação, compreensão, amizade, pela confiança em mim depositada, pelos conselhos, questionamentos e discussões que ajudaram na realização deste trabalho, e principalmente por ser sempre um exemplo para mim de profissional ético, competente e responsável.

Aos colegas do Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Nossa Senhora da Conceição, pela ajuda fundamental durante a realização dos trabalhos e pela paciência e disponibilidade em auxiliar na coleta dos dados. Em especial ao meu colega Dr. Clóvis Bevilacqua pela amizade, sugestões, e conselhos fundamentais na realização de diversos protocolos presentes nesta tese.

Aos integrantes da secretaria de pós-graduação, pelas inúmeras ajudas solicitadas por mim neste período, e que foram sempre eficazmente atendidas.

Aos membros da banca, pela leitura e exame da presente tese de doutorado.

Agradeço, enfim, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade.

SUMÁRIO

Resumo	05
Abstract	07
Lista de Abreviaturas	09
Apresentação	10
1. Introdução	11
2. Referencial Teórico	11
2.1. Definição e impacto das complicações pulmonares pós-operatórias	12
2.2. Fisiopatologia das complicações pulmonares pós-operatórias	14
2.3. Fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias	18
2.4. Anestesia regional versus geral em cirurgia vascular periférica	19
3. Justificativa	22
4. Objetivos	23
4.1. Objetivo geral	24
4.2. Objetivos específicos	24
5. Casuística e Métodos	26
6. Artigo científico 1	31
7. Artigo científico 2	63
8. Discussão dos resultados principais	91
9. Conclusões e considerações finais	99
10. Referências bibliográficas	100
11. Apêndices	110

RESUMO

(Schmidt AP - Anestesia geral versus regional em cirurgia arterial periférica: estudo sobre a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias)

Introdução: Complicações pulmonares pós-operatórias (CPP) após cirurgias de grande porte, principalmente em procedimentos vasculares, estão associadas a aumento significativo de custos e de mortalidade. As cirurgias vasculares periféricas incluem, em sua maioria, cirurgias para revascularização de membros inferiores em pacientes acometidos por obstrução vascular periférica crônica e isquemia crítica do membro afetado. Tais procedimentos vasculares são considerados cirurgias de grande porte e estão associados a grande morbidade cardiovascular no perioperatório. Neste grupo específico de pacientes, a presença de CPP está associada a piora de desfechos clínicos com consequente aumento significativo da morbimortalidade perioperatória. **Metodologia:** Neste estudo, objetivamos comparar os efeitos da anestesia regional (neuroaxial) com a anestesia geral com ventilação mecânica controlada sobre a taxa de CPP em pacientes submetidos a cirurgia arterial periférica. O estudo foi delineado em duas fases, sendo a primeira composta por uma revisão narrativa sobre as principais evidências disponíveis na literatura a respeito dos efeitos da anestesia regional em cirurgia vascular periférica e uma segunda fase composta por um ensaio clínico prospectivo e randomizado. Neste ensaio clínico paralelo com inclusão de dois grupos de estudo, avaliadores foram cegados durante a coleta de dados. Foram incluídos apenas pacientes adultos ASA II a IV, com idade maior do que 18 anos, agendados para a realização de cirurgia de revascularização arterial em membros inferiores. Os pacientes foram alocados aleatoriamente para anestesia geral com estratégia de ventilação protetora (volume corrente de 6 a 8 mL.kg⁻¹ de peso corporal previsto e PEEP de 5 cmH₂O) ou

anestesia raquidiana sob sedação moderada e oxigênio suplementar por cânula nasal. O desfecho primário foi composto de complicações pulmonares pós-operatórias diversas e os desfechos secundários incluíram alterações gasométricas e hemodinâmicas, complicações cardiovasculares, tempo de internação hospitalar e mortalidade em 30 dias. A análise foi realizada através do método *intention-to-treat*. **Resultados:** Cento e vinte e oito pacientes foram alocados aos grupos de estudo, sendo 123 pacientes a amostra final estudada. Não houveram perdas durante o seguimento. Após análise dos resultados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto a taxa de complicações pulmonares pós-operatórias. Aproximadamente 27% dos pacientes que receberam anestesia geral com ventilação mecânica tiveram complicações pulmonares pós-operatórias em comparação a 13% que receberam raquianestesia regional ($P = 0,051$). Os pacientes submetidos à raquianestesia tiveram menor incidência de episódios de hipotensão e uso intraoperatório de drogas vasoativas ($P < 0,001$). **Conclusões:** No presente estudo, a anestesia regional (raquianestesia) não reduziu a incidência de CPP em pacientes submetidos à cirurgia vascular periférica em comparação com a anestesia geral. No entanto, a anestesia neuroaxial parece reduzir a incidência de hipotensão e a necessidade de suporte hemodinâmico perioperatório em pacientes submetidos à cirurgia arterial periférica.

Palavras-chave: anestesia regional; anestesia neuroaxial; anestesia geral; ventilação mecânica; cirurgia vascular periférica; complicações pulmonares pós-operatórias.

ABSTRACT

(Schmidt AP - General versus regional anesthesia in peripheral arterial surgery: a study on the incidence of postoperative pulmonary complications)

Introduction: Postoperative complications (PPC) after major surgeries, especially in vascular procedures, are associated with a significant increase in costs and mortality. Peripheral vascular surgeries often include surgeries for lower limb revascularization in patients affected by chronic peripheral vascular obstruction and limb-threatening ischemia. Peripheral vascular procedures are considered major surgery and are associated with high perioperative cardiovascular morbidity. In this specific group of patients, the presence of CPP is associated with worsening of clinical outcomes with a consequent significant increase in perioperative morbidity. **Methodology:** In this study, we aimed to compare the effects of regional anesthesia (neuraxial) when compared to general anesthesia with controlled mechanical ventilation on the rate of PPC in patients undergoing peripheral arterial surgery. The study was designed in two phases, the first consisting of a comprehensive narrative review of the main evidence available in the literature regarding the effects of regional anesthesia in peripheral vascular surgery and a second phase consisting of a prospective and randomized clinical trial. In this parallel clinical trial including two study groups, researchers were blinded during data collection. Only adult patients ASA II to IV, aged over 18 years, scheduled to undergo arterial revascularization surgery in the lower limbs, were included. Patients scheduled for lower limb bypass surgery were randomly allocated to treatment with general anesthesia with a protective ventilation strategy (tidal volume of 6 to 8 mL.kg⁻¹ of predicted body weight and PEEP of 5 cmH₂O) or spinal anesthesia under moderate sedation and supplemental oxygen via nasal cannula. The primary outcome was a composite of

miscellaneous postoperative pulmonary complications, and the secondary outcomes included perioperative blood gas and hemodynamic changes, cardiovascular complications, length of hospital stay, and 30-day mortality. Analysis was performed using the intention-to-treat method. **Results:** One hundred and twenty-eight patients were allocated to the study groups, with 123 patients ultimately included in the analysis. There were no dropouts during follow-up. After analyzing the results, no statistically significant differences were observed between the groups regarding the rate of postoperative pulmonary complications. Approximately 27% of patients who received general anesthesia with mechanical ventilation had postoperative pulmonary complications compared with 13% who received spinal anesthesia ($P = 0.051$). Patients undergoing spinal anesthesia had a lower incidence of hypotension episodes and intraoperative use of vasoactive drugs ($P < 0.001$). **Conclusions:** In the present study, regional anesthesia (spinal anesthesia) did not reduce the incidence of PPC in patients undergoing peripheral vascular surgery compared with general anesthesia. However, neuraxial anesthesia appears to reduce the incidence of hypotension and the need for perioperative hemodynamic support in patients undergoing peripheral arterial surgery.

Keywords: regional anesthesia; neuraxial anesthesia; general anesthesia; mechanical ventilation; peripheral vascular surgery; postoperative pulmonary complications.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ASA – American Society of Anesthesiologists
CRF – capacidade residual funcional
CPP – complicações pulmonares pós-operatórias
DAOP – doença arterial oclusiva periférica
DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica
FiO₂ – fração inspirada de oxigênio
ICC – insuficiência cardíaca congestiva
IL-6 – interleucina 6
IL-8 – interleucina 8
IMC – índice de massa corporal
PAM – pressão arterial média
SIRS – síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

APRESENTAÇÃO

Esta tese de doutorado está organizada em três partes: parte I (introdução e objetivos), parte II (dois artigos científicos) e parte III (discussão, considerações finais e perspectivas). A introdução apresenta o embasamento teórico que motivou a formulação da proposta do trabalho. A seguir, estão dispostos o objetivo geral e os objetivos específicos da tese.

Na parte II encontram-se os resultados obtidos através de dois artigos científicos. Os tópicos Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Referências Bibliográficas são descritas de forma detalhada em cada artigo científico.

A parte III contém a Discussão, Conclusões, Considerações Finais e Perspectivas que representam um compilado geral acerca dos resultados obtidos nos diferentes trabalhos.

Por fim, as Referências Bibliográficas referem-se somente às citações correspondentes à Introdução e Discussão desta tese.

1. Introdução:

Em torno de 230 milhões de procedimentos de grande porte são realizados mundialmente a cada ano. Complicações pós-operatórias após cirurgias de grande porte, principalmente em procedimentos vasculares, estão associadas a aumento significativo de custos e de mortalidade. Complicações pulmonares pós-operatórias estão relacionadas a impacto significativo sobre a morbidade e mortalidade após cirurgias não cardíacas de grande porte ou em pacientes de elevado risco cirúrgico [Serpa Neto e cols., 2015].

Aproximadamente 5% dos pacientes submetidos a procedimentos não-cardíacos irão desenvolver complicações pulmonares pós-operatórias e a mortalidade dos pacientes que desenvolvem complicações pulmonares pós-operatórias chega a 20% em 30 dias. Além disso, a presença de complicações pulmonares pós-operatórias está fortemente associada a aumento do tempo de hospitalização e elevação na taxa de mortalidade em 30 dias [Güldner e cols., 2015; Miskovic e Lumb, 2017]. Neste contexto, estratégias implementadas no perioperatório que sejam capazes de modificar desfechos pós-operatórios têm sido amplamente investigadas. Dentre as diversas alternativas de intervenção clínica sob o paciente cirúrgico, a utilização de técnicas de anestesia regional ou neuroaxial têm sido avaliadas como potenciais fatores modificadores de desfechos clínicos relevantes.

2. Referencial teórico:

As cirurgias vasculares arteriais periféricas incluem, em sua maioria, cirurgias para revascularização de membros inferiores em pacientes acometidos por obstrução vascular periférica crônica e crítica, com risco iminente de lesão permanente ou inviabilidade tecidual do membro afetado. Procedimentos cirúrgicos arteriais periféricos são considerados cirurgias de grande porte e estão associados a grande morbidade cardiovascular no perioperatório [Flu

e cols., 2010; Bouman e cols., 2014; Criqui e cols., 2021]. A maioria dos pacientes submetidos a cirurgias vasculares arteriais apresenta grande incidência de comorbidades sistêmicas graves como hipertensão, diabetes, cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca e insuficiência renal [Uccioli e cols., 2018; Biscetti e cols., 2021]. Adicionalmente, nesta população de pacientes, a incidência de distúrbios pulmonares crônicos, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é significativa, sendo fortemente associada ao tabagismo [Flu e cols., 2010]. Neste grupo específico de pacientes, a presença de complicações pulmonares pós-operatórias está associada a piora de desfechos clínicos com consequente aumento significativo da morbidade perioperatória [Flu e cols., 2010].

2.1. Definição e impacto das complicações pulmonares pós-operatórias

O termo complicação pulmonar pós-operatória (CPP) engloba virtualmente qualquer complicação que afete o sistema respiratório após anestesia e cirurgia. Essas complicações são definidas de forma heterogênea, ocorrem com frequência no contexto cirúrgico, têm apresentações e intensidades diversas, mas têm efeitos adversos importantes sobre pacientes e são difíceis de prever [Canet e cols., 2010; Güldner e cols., 2015; Ball e cols., 2016; Miskovic e Lumb, 2017; Bevilacqua Filho e cols., 2021; Sameed e cols., 2021].

Na maioria dos estudos clínicos, as CPP são consideradas como um desfecho composto. Em 2015, diretrizes europeias foram publicadas para uma melhor definição de diversos desfechos clínicos perioperatórios relevantes, incluindo uma definição mais precisa do conceito de CPP [Jammer e cols., 2015]. O consenso europeu considerou infecção respiratória documentada, insuficiência ventilatória, derrame pleural, atelectasia, pneumotórax, broncoespasmo e pneumonite aspirativa como componentes do desfecho e

definiu pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e embolia pulmonar como suas consequências mais graves. Uma revisão sistemática demonstrou que quase 60% dos estudos clínicos avaliados usaram uma combinação de pneumonia e insuficiência respiratória para definir CPP [Smetana e cols., 2006].

A incidência de CPP na cirurgia principal varia de menos de 1% até aproximadamente 40% dependendo do estudo e da população incluída [Miskovic e Lumb, 2017; Bablekos e cols., 2014; Yang e cols., 2015; Kor e cols., 2011; McAlister e cols., 2005; Fisher e cols., 2002; Smith e cols., 2010; Canet e cols., 2015]. Vários estudos têm demonstrado que complicações pulmonares parecem ser mais comuns do que as complicações cardíacas [Lawrence e cols., 1995; Lawrence e cols., 2002; Khan e cols., 2006] e insuficiência respiratória pós-operatória com hipoxemia é o tipo mais comum de CPP [Mazo e cols., 2014; Canet e cols., 2015]. Portanto, os estudos prévios demonstram importantes variações de incidências com taxas de morbimortalidade variadas que podem diferir significativamente de acordo com as definições estabelecidas de CPP [McAlister e cols., 2005; Smith e cols., 2010; Mazo e cols., 2014; Yang e cols., 2015; Canet e cols., 2015].

A mortalidade é aumentada tanto no curto quanto em longo prazo em pacientes que desenvolvem uma CPP. Aproximadamente 20% dos pacientes que apresentam algum tipo de CPP morrerá dentro de 30 dias após uma cirurgia de grande porte quando comparado a até 3% dos pacientes sem complicações pulmonares [Ramachandran e cols., 2011; Kor e cols., 2011; Smith e cols., 2010]. A mortalidade em 90 dias mostrou-se significativamente aumentada naqueles pacientes com algum tipo de CPP (24,4% versus 1,2%) [Canet e cols., 2010]. Um estudo observacional que incluiu achados de duas grandes bases de dados também demonstrou diferenças significativas em longo prazo nas taxas de mortalidade de pacientes

com ou sem CPP (45,9% versus 8,7% em 1 ano de seguimento ou 71,4% versus 41,1% em 5 anos de seguimento) [Khuri e cols., 2005].

Desfechos relacionados a morbidade pós-operatória também têm associação significativa com a presença de complicações pulmonares no contexto cirúrgico. Em estudos prévios, o tempo de internação mostrou-se prolongado em até 17 dias [Smith e cols., 2010; Nafiu e cols., 2011]. Insuficiência ventilatória no período pós-operatório, exigindo reintubação não planejada, está significativamente associada a um aumento considerável no tempo de internação hospitalar [Ramachandran e cols., 2011; Nafiu e cols., 2011]. Desenvolver uma CPP também está relacionado a aumento de custos, principalmente como resultado do aumento no tempo de internação [Fisher e cols., 2002]. Estudo recente demonstrou que a presença de CPP esteve relacionada a um custo adicional de US\$ 25.498 por admissão de paciente após cirurgias gastrointestinais [Fleisher e Linde-Zwirble, 2014]. Em tempos de restrições financeiras crescentes, diminuição significativa nas taxas de CPP representa um potencial significativo para redução de custos. Portanto, anestesiológicas e cirurgiões devem estar atentos aos pacientes associados a maior risco de CPP e devem adotar medidas preventivas que possam reduzir a morbidade, a mortalidade e o custo dos procedimentos cirúrgicos [Miskovic e Lumb, 2017].

2.2. Fisiopatologia das complicações pulmonares pós-operatórias

Diversos eventos intraoperatórios estão relacionados a modificações no sistema respiratório e estão intimamente relacionados a ocorrência de CPP. Os efeitos adversos respiratórios da anestesia geral começam logo que o paciente perde a consciência [Teppema e Baby, 2011]. O controle respiratório central é deprimido, causando apneia profunda e prolongada seguida por um retorno da ventilação espontânea com uma redução dose-

dependente do volume-minuto. As respostas ventilatórias à hipercapnia e à hipóxia são significativamente prejudicadas mesmo em baixas doses de fármacos anestésicos [Teppema e Baby, 2011]. Como resultado, hipercapnia e hipoxemia se estabelecem, a menos que seja instituída uma estratégia ventilatória adequada.

De forma importante, o funcionamento dos músculos ventilatórios é modificado imediatamente após a indução ou mesmo durante a utilização de técnicas de anestesia neuroaxial e sedação. No paciente anestesiado ou sedado, pode ocorrer obstrução das vias aéreas, curvatura aumentada da coluna vertebral e deslocamento cefálico do diafragma em áreas dependentes. As mudanças no tônus muscular ventilatório ocorrem independentemente se o paciente recebe ou não um bloqueador neuromuscular e levam a uma redução da capacidade residual funcional (CRF) em até 20% em comparação a um indivíduo acordado em posição supina [Teppema e Baby, 2011]. A CRF reduzida, associada com a distribuição regional anormal das trocas gasosas e o débito cardíaco reduzido durante a ventilação com pressão positiva intermitente, levam a alterações significativas das relações de ventilação e perfusão (V/Q). Há conseqüente aumento nas áreas com alta e baixa relações V/Q, contribuindo para aumento do espaço morto alveolar, dificuldade para eliminação de CO₂ e para oxigenação adequada.

Um efeito mais significativo da redução do volume pulmonar em relação à ocorrência de CPP é o desenvolvimento de atelectasias. Isso ocorre em mais de 75% dos pacientes que recebem anestesia geral [Lundquist e cols., 1995]. Fatores fisiológicos que contribuem para a formação de atelectasias incluem a compressão direta do tecido pulmonar pelo diafragma deslocado, fechamento das vias aéreas quando a CRF reduz a níveis inferiores ao volume de oclusão e a rápida absorção de gases de alvéolos nas regiões pulmonares onde as vias aéreas apresentam calibres reduzidos ou encontram-se fechados. O último desses fatores é

exacerbado pelo uso de frações inspiradas de oxigênio (FiO_2) elevadas, particularmente em valores de 100%. Por exemplo, pré-oxigenações com FiO_2 de 100%, 80%, ou 60% estão relacionados a uma incidência de 5,6, 1,3 e 0,2% na formação de atelectasias, respectivamente, alguns minutos após a indução anestésica e instituição de ventilação mecânica controlada [Edmark e cols., 2003]. Apesar dessas diferenças dramáticas na indução, é importante ressaltar que não existe evidência de que o uso de FiO_2 elevadas (em torno de até 80%) ao longo de um procedimento sob anestesia geral com o objetivo de reduzir a infecção do local cirúrgico resulta em mais atelectasias após a cirurgia [Hovaguimian e cols., 2013]. Portanto, esses achados sugerem que até mesmo 20% de nitrogênio em gás inspirado é útil no sentido de prevenir significativamente o colapso alveolar. As estratégias que podem ser usadas para minimizar a atelectasia envolvem evitar o uso de oxigênio em FiO_2 de 100% e manter moderados níveis de pressão positiva durante a expiração com intuito de manter a permeabilidade das vias aéreas. Uma vez que a atelectasia se estabelece, manobras de recrutamento alveolar podem ser implementadas para expandir os alvéolos colapsados [Tusman e cols., 1999].

Além dos eventos intraoperatórios previamente descritos, múltiplos fatores estão relacionados ao desenvolvimento de hipoxemia e episódios de dessaturação no período pós-operatório. Dessaturação pós-operatória com hipoxemia significativa é evento relativamente frequente após cirurgias de grande porte ou em pacientes suscetíveis e é considerada por muitos estudos como uma CPP *per se* [Grosse-Sundrup e cols., 2012]. As causas incluem efeitos residuais de anestésicos, opioides e bloqueadores neuromusculares, obstrução de vias aéreas e prejuízo nas respostas ventilatórias a hipercapnia e a hipóxia [Pandit J, 2002].

A CRF reduzida e a oxigenação prejudicada normalmente vistas durante a anestesia geralmente retornam ao normal dentro de algumas horas depois de procedimentos cirúrgicos

menores, mas este não é o caso após uma cirurgia de grande porte, pacientes com comorbidades sistêmicas graves ou em pacientes de alto risco. Atelectasias normalmente ainda estão presentes na sala de recuperação anestésica. Em um pequeno estudo de 30 pacientes sob anestesia geral, tomografias computadorizadas foram realizadas 20 min após a extubação e mostraram que áreas significativas de atelectasias ainda estavam presentes, evento significativamente pior nos pacientes que foram submetidos a FiO_2 de 100% durante o processo de despertar e extubação [Benoit e cols., 2002]. Outro estudo com pacientes submetidos a hernioplastias e colecistectomias demonstrou evidências tomográficas de atelectasia em 90% dos indivíduos 1h após a cirurgia e em 50% dos pacientes 24h após a cirurgia [Strandberg e cols., 1986]. Mais evidências indiretas de atelectasia na sala de recuperação podem ser obtidas através da mensuração da oxigenação, mais especificamente através da diferença de oxigênio alvéolo-arterial, que permanece substancialmente elevada 1h após a extubação em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte [Lumb e cols., 2015].

O controle respiratório pode ser anormal algumas semanas após o procedimento anestésico-cirúrgico com respostas ventilatórias reduzidas a hipercapnia e hipóxia [Nieuwenhuijs e cols., 2012]. Isso tem grandes implicações para superar a obstrução das vias aéreas quando o paciente está adormecido e provavelmente explica os desafios particulares enfrentados pelos pacientes com apneia obstrutiva do sono no pós-operatório de cirurgias de grande porte. Em estudo prévio, as respostas ainda foram ligeiramente prejudicadas em até 6 semanas após a cirurgia [Nieuwenhuijs e cols., 2012]. Esses achados sugerem certo grau de plasticidade nos mecanismos de controle respiratório diretamente relacionada ao procedimento anestésico-cirúrgico e que leva algum tempo para voltar ao normal [Miskovic e Lumb, 2017]. A retenção de secreções em vias aéreas é outro evento comum após

procedimentos cirúrgicos. Anestesia geral, particularmente com o uso do tubo endotraqueal e ventilação mecânica, causa comprometimento do transporte mucociliar nas vias aéreas, podendo persistir no pós-operatório [Keller e Brimacombe, 1998]. Portanto, a combinação de CRF reduzida, presença de atelectasias residuais, tosse e expectoração ineficaz e controle ventilatório anormal, constitui em situação ideal para o desenvolvimento de CPP.

2.3. Fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatórias

Estudos sobre os fatores de risco para desenvolvimento de CPP começaram a ser publicados há aproximadamente 20 anos, sendo que cerca de 50 fatores de risco foram identificados e discutidos em revisões prévias [Smetana e cols., 2006; Canet e Gallart, 2013; Canet e Gallart, 2014]. A maioria dos autores tem direcionado sua atenção para fatores preditores que possam ser identificados no período pré-operatório, quando pacientes e equipes clínicas têm tempo e recursos para se dedicar a atenuar o risco e modificar desfechos no perioperatório [Mazo e cols., 2013; Lakshminarasimhachar e Smetana, 2016]

Os preditores de risco podem ser divididos em fatores relacionados ao paciente e aqueles relacionados ao procedimento cirúrgico [Gallart e cols., 2015]. Entretanto, a maior parte dos preditores não apresenta nível de evidência suficientemente adequado, necessitando de maior validação, sendo que os escores de estratificação de risco para CPP enfatizam sua aplicação sobre os fatores mais definidos e validados.

Os fatores de risco relacionados ao paciente e que apresentam um bom nível de evidência incluem: idade avançada, dependência funcional, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), pacientes com classificação de status funcional (ASA) maior ou igual a 2. Fatores de risco relacionados ao paciente que apresentam menos evidências incluem: perda de peso, déficit de consciência ou cognitivo,

tabagismo e etilismo. Outros fatores de risco mais recentemente descritos incluem: infecção respiratória no último mês, sintomas respiratórios, refluxo gastroesofágico, diabetes, apneia obstrutiva do sono, índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg.m², doença hepática, sepse, câncer e hipertensão [Canet e Gallart, 2013].

Os preditores de risco relacionados ao procedimento *per se* e que apresentam bom nível de evidência incluem: anestesia geral, tempo cirúrgico prolongado, procedimentos em caráter de emergência, cirurgias vasculares abdominais altas, torácicas, de cabeça e pescoço e neurocirurgias. Preditores com nível de evidência mais reduzido ou indeterminados incluem: transfusão de hemocomponentes, hiperóxia, “*driving pressure*” elevadas, volume de cristaloides, tempo de internação hospitalar, número de anestésicos utilizados [Canet e Gallart, 2013].

Apesar dos desfechos relacionados a CPP terem sido atualizados e definidos de maneira mais objetiva nos últimos anos [Jammer e cols., 2015], muitos dos escores preditivos de CPP desenvolvidos até o momento precisam de maior validação externa, assim como parte dos fatores de risco descritos mais recentemente [Gallart e cols., 2015]. Portanto, novos estudos clínicos ainda devem ser realizados, principalmente focando em fatores de risco mais específicos e modificáveis.

2.4. Anestesia regional versus geral em cirurgia vascular periférica

Anestesia regional pode significar técnicas de bloqueio do neuroeixo ou mesmo bloqueios anestésicos de nervos periféricos. Anestesia do neuroeixo inclui essencialmente o bloqueio epidural ou peridural, a anestesia combinada raqui-epidural e a anestesia raquidiana ou bloqueio subaracnoideo. Todas técnicas de neuroeixo são aceitáveis para realização de procedimentos de revascularização arterial dos membros inferiores, embora os

procedimentos prolongados possam ser desconfortáveis sob técnicas regionais. A analgesia pós-operatória ideal produzida pelas técnicas anestésicas regionais reduz a dor aguda pós-operatória, podendo potencialmente minimizar a resposta ao estresse da cirurgia, e suas manifestações como: taquicardia, hipertensão e vasoconstrição periférica, todos eventos prejudiciais para o paciente e potencialmente deletérios para a permeabilidade do enxerto vascular [de Leon-Casasola e cols., 1995; Parker e cols., 1995].

Embora alguns estudos iniciais tenham sugerido que a anestesia regional (neuroaxial) pode reduzir a falha precoce do enxerto e a taxa de reoperação [Christopherson e cols., 1993; Perler e cols., 1995], ainda não existem grandes estudos randomizados demonstrando um efeito benéfico da anestesia regional na permeabilidade do enxerto ou nas taxas de amputação subsequentes. Algumas evidências, baseadas em um pequeno número de pacientes, sugerem que a anestesia regional poderia contribuir para a patência do enxerto devido à inibição da agregação plaquetária [Tuman e cols., 1991]. No entanto, ainda não está claro se o benefício é intrínseco à técnica anestésica ou está relacionado a outros efeitos secundários como analgesia pós-operatória e controle do sistema nervoso autônomo [Dodds e cols., 2007].

Um dos maiores estudos para abordar a viabilidade do enxerto vascular e a técnica de anestesia foi o estudo de banco de dados do NSQIP realizado por Singh e cols. [2006], que incluiu dados de pacientes de 1995 a 2003. Neste estudo, o tipo de anestesia afetou significativamente a falha do enxerto em 30 dias. Em comparação com a raquianestesia, as chances de falha do enxerto foram maiores para pacientes submetidos à anestesia geral (OR 1,43, IC 95% 1,16 a 1,77). Além disso, a anestesia geral foi associada a um risco aumentado de reoperação (OR 1,40, IC 95% 1,20 a 1,64). Ganami e cols. [2013] realizaram um estudo retrospectivo semelhante entre 2005 e 2008. Apesar das semelhanças em ambos os estudos quanto ao desenho e amostra de pacientes, as análises multivariadas não mostraram

diferenças significativas por tipo de anestesia na incidência de falha do enxerto, tempo de hospitalização ou mortalidade.

A maioria dos grandes estudos observacionais indica que a anestesia regional pode reduzir as taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular após cirurgia de revascularização de membros inferiores [Pierce e cols., 1997; SgROI e cols., 2019; Roberts e cols., 2020]. Embora o estudo de SgROI e cols. [2019] não tenha observado uma redução significativa na mortalidade e lesão renal aguda, insuficiência cardíaca de início recente e o tempo de internação hospitalar foram reduzidos quando a anestesia regional foi usada. É importante ressaltar que a anestesia regional foi a técnica de escolha em menos da metade dos participantes desses três estudos, e mesmo antes da análise multivariada foram observadas diferenças significativas nas taxas de mortalidade e complicações cardiovasculares. No entanto, nenhuma diferença significativa nas taxas de mortalidade foi encontrada na maioria dos ensaios clínicos randomizados para pacientes submetidos à cirurgia de revascularização arterial infrainguinal sob anestesia geral ou regional [Christopherson e cols., 1993; Bode e cols., 1996; Pierce e cols., 1997].

Em suma, há indícios significativos de que a utilização de técnicas anestésicas regionais, incluindo bloqueios de neuroeixo, pode proteger contra a ocorrência de complicações pulmonares e cardiovasculares no perioperatório de pacientes de alto risco. Adicionalmente, há evidências de benefício em desfechos relacionados a morbidade perioperatória em pacientes submetidos a cirurgia arterial periférica. Entretanto, essas evidências são essencialmente baseadas em estudos observacionais, em sua maioria retrospectivos, fato que deve ser considerado com cautela para a interpretação desses achados e para definir a melhor conduta anestésica. Desta forma, é importante avançar na coleta de evidências sobre a aplicação de técnicas anestésicas regionais no contexto cirúrgico de

cirurgias vasculares, justamente para compreender se tais benefícios podem ser mais amplos do que previamente descritos. Considerando todas as evidências disponíveis e comentadas previamente acima, a literatura ainda mostra resultados mistos em relação à superioridade da anestesia regional sobre a anestesia geral em termos de morbidade e mortalidade. Ainda são necessários mais ensaios clínicos prospectivos e revisões sistemáticas para estudar o impacto da técnica anestésica em desfechos importantes centrados no paciente, como permeabilidade do enxerto em longo prazo, morbidade e mortalidade cardiovascular.

3. Justificativa:

Neste estudo, objetivamos comparar os efeitos da anestesia regional ou neuroaxial (anestesia raquidiana) sob ventilação espontânea (grupo 1) em relação à anestesia geral sob ventilação mecânica (grupo 2) sobre a taxa de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia arterial periférica. Considerando as evidências prévias e os potenciais benefícios da anestesia neuroaxial em diversos contextos clínicos, os resultados estimados *a priori* seriam redução significativa no índice de complicações pulmonares pós-operatórias e em outros parâmetros de morbidade pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização de membros inferiores.

4. Objetivos:

4.1. Objetivos gerais:

Avaliar os efeitos da anestesia raquidiana sob ventilação espontânea (grupo 1) em relação à anestesia geral sob ventilação mecânica (grupo 2) sobre a incidência de complicações pulmonares (desfecho primário composto: insuficiência respiratória leve/hipoxemia, insuficiência respiratória grave, infecção pulmonar suspeita, atelectasia, lesão pulmonar aguda, barotrauma, infiltrado pulmonar, derrame pleural, broncoespasmo, edema cardiopulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda – SARA) no perioperatório de pacientes submetidos cirurgia de revascularização de membros inferiores (para definição completa dos desfechos, veja apêndice 1).

4.2. Objetivos específicos:

4.2.1. Avaliar os efeitos da anestesia neuroaxial raquidiana sob ventilação espontânea (grupo 1) em relação à anestesia geral sob ventilação mecânica (grupo 2) sobre a incidência de complicações cardiovasculares (desfecho secundário composto de eventos síndromes coronarianas, infarto não-fatal e/ou choque cardiogênico) no perioperatório de pacientes submetidos cirurgia de revascularização de membros inferiores.

4.2.2. Avaliar os efeitos da anestesia neuroaxial raquidiana sob ventilação espontânea (grupo 1) em relação à anestesia geral sob ventilação mecânica (grupo 2) sobre a incidência de complicações hemodinâmicas (desfecho secundário composto por choque distributivo ou hipotensão persistente com necessidade de utilização de drogas vasoativas) no perioperatório de pacientes submetidos cirurgia de revascularização de membros inferiores.

4.2.3. Avaliar os efeitos da anestesia neuroaxial raquidiana sob ventilação espontânea (grupo 1) em relação à anestesia geral sob ventilação mecânica (grupo 2) sobre a incidência

de complicações ventilatórias menores relacionadas à estratégia de ventilação (dessaturação) no intraoperatório de pacientes submetidos cirurgia de revascularização de membros inferiores.

4.2.4. Avaliar os efeitos da anestesia neuroaxial raquidiana sob ventilação espontânea (grupo 1) em relação à anestesia geral sob ventilação mecânica (grupo 2) sobre parâmetros fisiológicos pulmonares, gasométricos e inflamatórios no perioperatório de pacientes submetidos cirurgia de revascularização de membros inferiores.

4.2.5. Avaliar os efeitos da anestesia neuroaxial raquidiana sob ventilação espontânea (grupo 1) em relação à anestesia geral sob ventilação mecânica (grupo 2) sobre parâmetros hemodinâmicos no perioperatório de pacientes submetidos cirurgia de revascularização de membros inferiores.

4.2.6. Avaliar os efeitos da anestesia neuroaxial raquidiana sob ventilação espontânea (grupo 1) em relação à anestesia geral sob ventilação mecânica (grupo 2) sobre a incidência de complicações extrapulmonares diversas (para definição completa dos desfechos, veja apêndice 2), mortalidade intra-hospitalar em até 30 dias, tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica, e tempo de internação hospitalar em pacientes submetidos cirurgia de revascularização de membros inferiores.

5. Casuística e métodos:

Para a realização de um ensaio clínico abordando o tema desta tese, o projeto de pesquisa foi inicialmente submetido à aprovação pelo comitê de ética dos hospitais envolvidos (Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital Nossa Senhora da Conceição) e a coleta adequada do consentimento informado do paciente foi realizada anteriormente à aplicação dos testes (ver apêndices 3 e 4).

Neste estudo prospectivo e randomizado, foram incluídos apenas pacientes adultos ASA II a IV, com idade maior do que 18 anos, agendados para a realização de cirurgia de revascularização arterial em membros inferiores no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Hospital Nossa Senhora da Conceição. Foram excluídos do estudo pacientes com índice de massa corpórea acima de 40 kg/m^2 , submetidos a cirurgias de emergência, com história de cirurgia pulmonar, instabilidade hemodinâmica persistente no período pré-operatório, história de asma ou uso crônico de corticoterapia, ou pacientes com história de distúrbio neuromuscular. Também foram excluídos do estudo pacientes com história de uso de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários no período pré-operatório que contraindiquem a realização de anestesia raquidiana. Neste estudo, foram incluídos apenas pacientes portadores de doença vascular periférica apresentando isquemia crítica e sintomática em membros inferiores e agendados para realização de revascularização arterial de membros inferiores eletiva, sendo excluídos todos os pacientes portadores de obstrução vascular aguda ou apresentando outras complicações vasculares associadas.

Para calcular o tamanho amostral, considerando um intervalo de confiança de 95% e um poder de 80% e visando detectar uma diferença estatística na incidência de complicações pulmonares de 40% entre expostos à anestesia geral associada à ventilação mecânica (grupo 2) e 27,5% entre expostos à anestesia neuroaxial associada à ventilação espontânea (grupo

1), estimou-se uma amostra mínima de 107 pacientes, divididos em 2 grupos. O desfecho principal considerado para o cálculo do tamanho amostral foi a presença de complicações pulmonares no período pós-operatório [Flu e cols., 2010] e a incidência do desfecho primário nessa população foi estimada com base em estudo prévio nesta instituição [Schmidt e cols., 2020]. Com intuito de suplantar possíveis perdas durante o protocolo de tratamento, a amostra estimada inicialmente foi acrescida de aproximadamente 20% em seu número final, totalizando uma amostra estimada em 128 pacientes divididos em dois grupos ou braços de tratamento.

O estudo foi delineado como um ensaio clínico prospectivo. Os pacientes agendados para a realização de revascularização de membros inferiores foram alocados aleatoriamente para tratamento com anestesia raquidiana associada a ventilação espontânea (óculos nasal com oxigênio suplementar - Grupo 1) ou tratamento com anestesia geral sob ventilação mecânica controlada (volume corrente de 6 a 8 ml.kg⁻¹ do peso presumido e PEEP de 5 cmH₂O - Grupo 2). O protocolo ventilatório do estudo (para pacientes submetidos à anestesia geral) consistiu no uso de ventilação mecânica controlada a volume (Primus, Dräger, Alemanha), instituída imediatamente após a indução anestésica e intubação endotraqueal. Neste grupo, a relação de tempo inspiratório:expiratório foi de 1:2 e a fração inspiratória de oxigênio utilizada foi 0.4 (diluído em ar comprimido). Manobras de recrutamento alveolar eram permitidas, mas não foram rotineiramente aplicadas.

A amostragem foi realizada por conveniência incluindo pacientes atendidos rotineiramente no centro cirúrgico dos hospitais envolvidos e que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão deste estudo. A alocação dos pacientes foi realizada através de tabela de números randômicos gerada previamente ao início do protocolo. O processo de randomização dos pacientes nos grupos foi realizado através de blocos randômicos. O

método para cegamento do estudo foi realizado através da utilização de envelopes selados, incluindo cegamento dos avaliadores e responsáveis pela análise estatística, mas não incluiu o cegamento do médico anestesiológico assistente e dos pacientes.

Para a realização de cirurgias de revascularização arterial de membros inferiores em nossa instituição, as técnicas anestésicas rotineiramente empregadas incluem a anestesia neuroaxial raquidiana ou a anestesia geral. A técnica anestésica foi padronizada para ambos os braços do estudo, a exceção dos pacientes que apresentaram alguma contraindicação aos fármacos padronizados, os quais foram excluídos do estudo. No grupo 1, os pacientes foram submetidos a bloqueio subaracnoideo (anestesia raquidiana) associado à sedação intravenosa. Os pacientes receberam opioide por via intravenosa (fentanil até 100 µg) e um benzodiazepínico por via intravenosa (midazolam até 5 mg) administrada anteriormente ao bloqueio subaracnoideo. O bloqueio anestésico raquidiano consistiu na administração de anestésico local (bupivacaína isobárica a 0,5%), na dose de 20 mg associada a morfina 100 µg. Após a instalação do bloqueio anestésico e avaliação do nível adequado do mesmo, os pacientes foram sedados moderadamente com propofol por via intravenosa em regime alvo-controlado de acordo com a avaliação do médico anestesiológico assistente. No grupo 2, a indução anestésica consistiu na administração intravenosa de propofol (1.5 a 2.5 mg.kg⁻¹), associado a remifentanil (0.2 a 0.4 mg.kg⁻¹.min⁻¹ por 3 a 5 min) e rocurônio (0.6 mg.kg⁻¹) para realização da intubação endotraqueal. Durante a manutenção anestésica, os pacientes receberam opioide por via intravenosa contínua (remifentanil 0.2 a 0.4 mg.kg⁻¹.min⁻¹) associada a sevoflurano por via inalatória como fármaco hipnótico.

As doses da sedação ou anestesia geral foram tituladas pelo médico anestesiológico assistente de acordo com a necessidade anestésica no intraoperatório e guiadas através do uso de índice bispectral de profundidade anestésica (BISTM, Covidien, EUA). Os pacientes

foram monitorizados rotineiramente com monitor de pressão arterial invasiva (FloTrac System, Vigileo, Edwards Lifesciences, EUA). Esta monitorização foi mantida no período pós-operatório durante a permanência do paciente na sala de recuperação ou na unidade de terapia intensiva (UTI). Todos os parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios foram registrados em ficha de coleta de dados com registro a cada 10 min para posterior comparação entre os grupos (Apêndices 5 e 6). Após o término da anestesia, os parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios foram avaliados em intervalos de 1h nas primeiras 6h após a cirurgia, 12h e 24h após o término do procedimento. O paciente foi avaliado continuamente durante todo o período de internação hospitalar até o momento da alta para a ocorrência de complicações pulmonares conforme ficha de coleta de dados (Apêndice 5).

A coleta de amostra de sangue para avaliação gasométrica e dosagem de marcadores inflamatórios foi realizada no período perioperatório nos seguintes tempos: 1. Após a indução anestésica ou bloqueio anestésico e estratégia ventilatória proposta (dentro dos primeiros 30 min pós-indução anestésica ou anestesia raquidiana); 2. Ao final do procedimento cirúrgico; 3. Na sala de recuperação anestésica, aproximadamente 60 minutos após o término da anestesia. Coletas adicionais a critério da equipe assistente foram realizadas no perioperatório, sendo registradas e analisadas no estudo. Para a realização da dosagem de parâmetros inflamatórios sistêmicos, foram mensuradas interleucinas inflamatórias e anti-inflamatórias (dosagens séricas). As interleucinas séricas (IL-6, IL-8 e TNF- α) foram avaliadas por meio de kits comerciais dedicados multiplex (ProcartaPlex™ multiplex immunoassays, Life Sciences Solutions).

Os pacientes receberam analgesia pós-operatória padrão com dipirona (1 g, por via intravenosa, regimes fixos de 6/6h) e opioides (morfina, por via intravenosa, dose única fixa no final do procedimento a 0,05 mg.kg⁻¹ para os pacientes submetidos à anestesia geral;

morfina 3 mg se necessário até de 1/1h no pós-operatório foi utilizado para ambos os grupos). Morfina por via intravenosa foi utilizada como fármaco de resgate para dor pós-operatória de acordo com a necessidade do paciente e as doses de todos os fármacos utilizados foram consideradas e registradas. O regime de profilaxia antiemética consistiu em administração profilática de dexametasona 4 mg e ondansetrona 4 mg por via intravenosa para todos os pacientes no período intraoperatório. No pós-operatório, o regime antiemético foi prescrito se necessário com o fármaco ondansetrona na dose de 4 mg 8/8h e metoclopramida na dose de 10 mg 8/8h. Os demais componentes da técnica anestésica e do período perioperatório foram os mesmos utilizados rotineiramente para todos os procedimentos realizados nos hospitais envolvidos neste estudo.

Os dados foram armazenados em Excel e analisados estatisticamente através de software STATA 12.0. A abordagem estatística foi realizada através do modelo “*intention-to-treat*”. A avaliação dos parâmetros ventilatórios e hemodinâmicos entre os grupos foi realizada através de teste *t* de Student para dados paramétricos ou teste de Wilcoxon para dados não paramétricos. Para variáveis categóricas utilizamos teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado. ANOVA de medidas repetidas foi utilizada para avaliação dos desfechos entre os grupos de tratamento ao longo do tempo de seguimento. Resultados foram considerados estatisticamente significativos quando erro tipo I (*P*) foi menor do que 0.05.

6. Artigo científico 1:

7. Artigo científico 2:

8. Discussão dos resultados principais:

Nesta tese, duas abordagens foram realizadas com objetivo de avaliar o potencial benefício da anestesia regional ou neuroaxial sobre a incidência de complicações pulmonares, cardiovasculares e outros desfechos relacionados a morbimortalidade em cirurgia arterial periférica. No primeiro artigo desta tese, objetivamos realizar uma revisão de literatura extensa baseada em evidências sobre o manejo anestésico mais adequado para os pacientes submetidos a cirurgias vasculares periféricas. No segundo artigo desta tese, um ensaio clínico randomizado foi descrito, tendo como objetivo principal avaliar prospectivamente o potencial benefício da anestesia neuroaxial nesta população de pacientes.

Na primeira etapa desta tese, através de uma revisão de literatura compreensiva e sistematizada, objetivamos analisar de forma crítica as principais recomendações e evidências sobre o manejo anestésico de pacientes submetidos à cirurgia vascular periférica. Resumidamente, existem duas técnicas anestésicas predominantes em cirurgia vascular: anestesia geral e anestesia regional ou neuroaxial (peridural ou espinhal/raquidiana). Embora a maioria dos centros realize regularmente procedimentos vasculares sob anestesia regional, o uso de técnicas espinhais ou epidurais neste cenário tem enfrentado algum declínio nos últimos anos [Roberts e cols., 2020], principalmente devido ao uso de terapias anticoagulantes ou antiplaquetárias no perioperatório de pacientes com doença arterial oclusiva periférica (DAOP).

A anestesia regional tem sido relacionada a melhores resultados em algumas populações cirúrgicas específicas, incluindo cirurgia abdominal e torácica [Pöpping e cols., 2008]. No entanto, em pacientes submetidos à revascularização cirúrgica de membros inferiores, a comparação da anestesia regional versus geral produziu resultados conflitantes,

com alguns estudos demonstrando benefícios da anestesia regional, enquanto outros não mostraram diferença entre as duas técnicas [Bode e cols., 1996; Singh e cols., 2006].

Dados observacionais mais recentes incluindo grandes amostras populacionais sugerem que a anestesia neuroaxial pode reduzir não apenas a morbidade pulmonar, mas também a taxa de sangramento, infecção de sítio cirúrgico, eventos tromboembólicos, internações em terapia intensiva e tempo de internação hospitalar de pacientes submetidos a cirurgias vasculares, sendo esses benefícios maiores quando a anestesia regional é usada isoladamente [Smith e cols., 2017]. No entanto, esses dados são principalmente de natureza observacional e a maioria dos procedimentos cirúrgicos incluídos não foram revascularizações de membros inferiores. Uma análise recente de um grande banco de dados exclusivo de procedimentos vasculares periféricos demonstrou que a anestesia neuroaxial está associada a uma redução no tempo de internação e insuficiência cardíaca congestiva pós-operatória [SgROI e cols., 2019].

Conforme demonstrado no presente estudo de revisão da literatura nesta área, vários estudos observacionais multicêntricos retrospectivos mais recentes, reunindo um número robusto de pacientes, têm investigado o papel da anestesia regional em cirurgia arterial periférica, demonstrando em sua maioria resultados positivos da anestesia regional em desfechos de morbidade pós-operatória [Singh e cols., 2006; Ghanami e cols., 2013; SgROI e cols., 2019; Roberts e cols., 2020; Fereydooni e cols., 2020; Bisgaard e cols., 2021]. Uma revisão sistemática prévia demonstrou que a anestesia neuroaxial para cirurgia de revascularização arterial de membros inferiores pode reduzir as complicações pulmonares, mas não as taxas de infarto do miocárdio, complicações neurológicas ou mortalidade [Barbosa e cols., 2013]. No entanto, apenas quatro estudos preencheram os critérios de inclusão e o número total de participantes foi de apenas 696 pacientes. A pneumonia foi

menos comum após anestesia neuroaxial (OR 0,37, IC 95% 0,15 a 0,89), mas outros desfechos secundários não demonstraram diferença entre ambas as técnicas [Barbosa e cols., 2013].

Em termos de morbidade cardiovascular, observamos significativa variação dos desfechos avaliados pelos diferentes estudos observacionais. Por exemplo, a morbidade cardiovascular foi abordada como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou disritmias por Bisgaard e cols. [2021]; síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca, arritmia ventricular ou parada cardíaca em Roberts e cols. [2020]; insuficiência cardíaca de início recente em Sgroi e cols. [2019]; infarto do miocárdio pós-operatório ou parada cardíaca em Singh e cols. [2006]. De forma relevante, todos os quatro estudos demonstraram uma redução nos eventos cardíacos em pacientes submetidos à anestesia regional para cirurgia de revascularização do membro inferior.

Há fortes evidências demonstrando que a anestesia regional (por exemplo, analgesia epidural pós-operatória) proporciona melhor alívio da dor após cirurgia vascular abdominal de grande porte, além de reduzir a incidência de infarto do miocárdio, complicações gástricas e complicações renais nesta população de pacientes [Nishimori e cols., 2012]. No cenário de amputação de membros inferiores em pacientes portadores de DAOP, a anestesia regional está associada a redução significativa dos índices de dor perioperatória [Ong e cols., 2006; Flaherty e cols., 2014; Tomas e cols., 2022], mas as evidências disponíveis são surpreendentemente fracas para procedimentos vasculares de membros inferiores.

Como podemos observar nesta revisão de literatura, a maior parte dos estudos observacionais demonstra resultados positivos em termos de desfechos clínicos relacionados à anestesia regional para cirurgia vascular periférica. No entanto, é importante ressaltar que os achados gerais fornecidos pelos estudos observacionais são heterogêneos, com um número

significativo de estudos bem delineados demonstrando achados essencialmente negativos em relação à técnica anestésica influenciando os resultados clínicos pós-operatórios [Rivers e cols., 1991; Schunn e cols., 1998; Wiis e cols., 2014; Gunawardena e cols., 2022]. Adicionalmente, nenhuma diferença significativa nas taxas de mortalidade e morbidade foi encontrada na maioria dos ensaios clínicos randomizados para pacientes submetidos à cirurgia de revascularização de membros inferiores sob anestesia regional [Christopherson e cols., 1993; Bode e cols., 1996; Pierce e cols., 1997], agregando ainda mais debate sobre o real benefício de técnicas anestésicas regionais no contexto da cirurgia vascular.

Considerando a carência de estudos prospectivos e randomizados neste contexto, o segundo estudo desta tese foi realizado, incluindo um ensaio clínico randomizado, paralelo, comparando a anestesia regional e a anestesia geral em cirurgia vascular periférica de membros inferiores. No presente estudo, 123 pacientes completaram satisfatoriamente o protocolo, sendo 63 no grupo de anestesia regional e 60 no grupo de anestesia geral. A idade média dos pacientes foi de $67,3 \pm 8,9$ anos. No processo de alocação e randomização dos pacientes, é importante ressaltar que não observamos diferenças estatisticamente significativas em termos de incidência de comorbidades e características demográficas dos pacientes distribuídos nos grupos em estudo. Não houve perdas durante o acompanhamento dos pacientes no período pós-operatório e a taxa de cruzamento do grupo anestesia regional para o grupo anestesia geral foi de 22% no presente estudo.

Conforme descrito anteriormente no artigo 2, os achados principais do ensaio clínico randomizado demonstram que a anestesia regional neuroaxial não causou redução significativa na incidência de CPP quando comparada à anestesia geral com estratégia protetora de ventilação mecânica em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização dos membros inferiores. No entanto, o uso de anestesia raquidiana esteve relacionado a uma

menor incidência de hipotensão e necessidade de drogas vasoativas e reposição de cristaloides no perioperatório nesta população de pacientes. Os demais desfechos anestésicos e cirúrgicos, principalmente taxa de amputação e obstrução do enxerto arterial com necessidade de reintervenção cirúrgica, foram similares entre os grupos estudados, assim como a taxa de sangramento perioperatório e demais variáveis cirúrgicas e anestésicas. Nenhum outro benefício clínico da anestesia regional foi detectado no presente estudo.

De acordo com os escores de risco ARISCAT (Avaliação do Risco Respiratório em Pacientes Cirúrgicos na Catalunha) [Canet e cols., 2010] e LAS VEGAS (Avaliação Local do Manejo Ventilatório Durante Anestesia Geral para Cirurgia) [Kroell e cols., 2017], nossa população era composta essencialmente por pacientes de elevado risco para complicações pulmonares, com uma incidência de CPP inicialmente estimada para o presente estudo em torno de 40%. No entanto, detectamos uma incidência menor de CPP do que inicialmente esperado, uma vez que menos de 30% dos pacientes do grupo de anestesia geral apresentaram CPP e a incidência geral de CPP em nosso estudo foi de apenas 19,5%. Como observamos uma tendência de redução geral da CPP no grupo de anestesia regional, é possível que tenha ocorrido um erro tipo II e um tamanho amostral maior possa detectar uma diferença significativa na incidência de CPP entre os grupos. Considerando os presentes achados, seria necessário um tamanho amostral mínimo de 252 pacientes (126 pacientes em cada braço do estudo) para detectar uma diferença absoluta de 14% ($\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$) na incidência de CPP entre anestesia regional e geral em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização arterial de membros inferiores.

A ventilação mecânica com baixo volume corrente associada a níveis otimizados (mais altos) de PEEP é uma estratégia bem conhecida para reduzir a incidência de complicações pulmonares em pacientes críticos e saudáveis submetidos à cirurgia [Brower e

cols., 2000; Hemmes e cols., 2013; Futier e cols., 2013; Futier e cols., 2014; Serpa Neto e cols., 2015]. No entanto, um estudo recente demonstrou que a ventilação mecânica com baixo volume corrente e níveis moderados de PEEP, em comparação com a ventilação com alto volume corrente e baixa PEEP, não reduziu a incidência de CPP em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização arterial de membros inferiores [Schmidt e cols., 2020]. Além disso, não foram observados outros benefícios da estratégia de ventilação protetora sobre complicações extrapulmonares e parâmetros gasométricos [Schmidt e cols., 2020]. É digno de nota que este estudo anterior observou um aumento da incidência de instabilidade hemodinâmica intraoperatória e necessidade aumentada de vasopressores em pacientes submetidos à ventilação protetora, um efeito potencialmente relacionado a níveis mais elevados de PEEP em uma população suscetível e de alto risco cardiovascular. Embora baixos níveis de PEEP (5 mmHg) tenham sido padronizados para o presente estudo, é possível especular que pacientes vasculares altamente mórbidos podem ser um pouco mais suscetíveis aos efeitos hemodinâmicos deletérios da ventilação mecânica com pressão positiva.

A incidência de hipotensão perioperatória nessa população parece ser relativamente alta, possivelmente devido a uma alta incidência de resposta inflamatória sistêmica após a reperfusão arterial. Além disso, a necessidade de um controle relativamente estreito da pressão arterial após a liberação do enxerto arterial pode justificar a alta incidência do uso de vasopressores contínuos em nosso estudo. Drogas utilizadas para anestesia geral, especialmente propofol, anestésicos inalatórios e remifentanil, podem induzir relaxamento da musculatura lisa vascular periférica, diminuir a pressão arterial e prejudicar a contratilidade cardíaca [Morris e cols., 2009]. Assim, o aumento da incidência de eventos adversos hemodinâmicos intraoperatórios observados no grupo anestesia geral,

particularmente hipotensão arterial, provavelmente está associado a múltiplos fatores, incluindo vasodilatação relacionada à anestesia, contratilidade cardíaca prejudicada induzida por drogas anestésicas e redução do retorno venoso atribuível ao aumento da pressão intratorácica durante a ventilação mecânica com PEEP [Luecke e cols., 2005]. É importante ressaltar que, embora esses eventos respondam bem à expansão do volume intravascular e ao uso de drogas vasoativas, eles podem ser significativamente deletérios em pacientes com doença cardíaca isquêmica e outras comorbidades, impactando nos resultados clínicos e cirúrgicos após cirurgias vasculares. Considerando todos esses achados, a anestesia geral em pacientes vasculares deve ser realizada com extrema cautela, focando em anestésicos hemodinamicamente mais estáveis, titulação cuidadosa de agentes farmacológicos vasodilatadores e evitando possíveis estratégias agressivas de ventilação mecânica.

Em relação a desfechos fisiológicos avaliados através de gasometria e resposta inflamatória sistêmica após a cirurgia, observamos pequenas diferenças entre os grupos no pH, excesso de base e PaCO₂. No entanto, é importante notar que as diferenças entre os grupos em relação a esses parâmetros parecem ser essencialmente estatísticas, uma vez que esses achados não estavam relacionados à acidose respiratória clinicamente relevante ou a qualquer outro desfecho clínico relevante [Contreras e cols., 2015]. O mesmo raciocínio se aplica à avaliação da resposta inflamatória sistêmica dos pacientes, uma vez que nenhuma diferença clinicamente relevante foi detectada entre os grupos no que diz respeito aos marcadores inflamatórios séricos mensurados.

Durante o processo de desenvolvimento do protocolo de pesquisa para este ensaio clínico, procuramos estabelecer uma estratégia pragmática de formatação do protocolo no sentido de aumentar a validade externa do mesmo. Esta estratégia objetivou aumentar significativamente o grau de generalização para a população de alto risco e elevada incidência

de comorbidades e complicações perioperatórias usualmente submetida a procedimentos para revascularização arterial periférica. No entanto, é importante ressaltar que o presente estudo apresenta limitações significativas. Primeiramente, o uso de um desfecho composto pode ser considerado uma limitação, uma vez que várias complicações pulmonares foram consideradas como um único evento. Os mecanismos envolvidos em cada complicação pulmonar certamente apresentam variações e etiologias diversas e os potenciais benefícios da anestesia regional podem ser mais específicos para um determinado tipo de complicação. Além disso, trata-se de um ensaio clínico relativamente pequeno que, considerando a incidência de CPP observada nessa população de pacientes, provavelmente não apresenta poder adequado para detectar diferença significativa entre grupos, bem como para avaliação aprofundada de outros desfechos cardiovasculares ou extrapulmonares relevantes. O alto número de conversão para anestesia geral no grupo inicialmente alocado para técnicas exclusivamente regionais é um fator limitante para a escolha da técnica e também pode ter introduzido um viés importante, comprometendo um maior benefício da administração isolada da raquianestesia nos desfechos pulmonares pós-operatórios e na mortalidade. Finalmente, é importante ressaltar que um número significativo de pacientes não é atualmente elegível para anestesia neuroaxial, uma vez que há uma alta incidência de terapia anticoagulante ou antiplaquetária nessa população, dificultando fortemente qualquer conclusão prática dos presentes achados para essa população específica de pacientes.

9. Conclusões e Considerações Finais:

Em resumo, o ensaio clínico realizado demonstrou que a anestesia regional (raquidiana), em comparação com a anestesia geral, não reduziu a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização arterial do membro inferior. Além disso, não foram observados outros benefícios clinicamente significativos da anestesia regional sobre complicações extrapulmonares e sobre desfechos gasométricos. Entretanto, observamos redução significativa na incidência de hipotensão sustentada perioperatória, no uso de vasopressores e no volume de reposição de cristaloides em pacientes submetidos à anestesia regional em comparação aos pacientes submetidos à anestesia geral. Esta diferença parece estar relacionada a efeitos hemodinâmicos causados por fármacos anestésicos e pela aplicação de ventilação mecânica com pressão positiva nos pacientes submetidos à anestesia geral.

Considerando que diversos estudos observacionais têm demonstrado efeitos benéficos significativos da anestesia regional em pacientes vasculares e alguns benefícios marginais foram observados no presente estudo (tendência de redução de complicações pulmonares e melhores desfechos hemodinâmicos), novos ensaios clínicos ainda são necessários para determinar se a anestesia regional (neuroaxial) deve ser preferencialmente selecionada para pacientes vasculares. Esses estudos devem incluir amostras populacionais maiores para determinar com acurácia o impacto das técnicas anestésicas na incidência de complicações pulmonares e cardiovasculares pós-operatórias em pacientes de alto risco submetidos a cirurgias vasculares periféricas.

10. Referências bibliográficas:

1. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301-8.
2. Bablekos GD, Michaelides SA, Analitis A, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on lung function: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014; 20:17603-17.
3. Ball L, Battaglini D, Pelosi P. Postoperative respiratory disorders. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(4):379-85.
4. Barbosa FT, Juca MJ, Castro AA, Cavalcante JC. Neuraxial anaesthesia for lower limb revascularization. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 29:CD007083.
5. Benoit Z, Wicky S, Fischer J-F, et al. The effect of increased Fio2 before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth Analg* 2002; 95:1777-81.
6. Bevilacqua Filho CT, Schmidt AP, Felix EA, Bianchi F, Guerra FM, Andrade CF. Risk factors for postoperative pulmonary complications and prolonged hospital stay in pulmonary resection patients: a retrospective study. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Jul-Aug;71(4):333-338. doi: 10.1016/j.bjane.2021.02.003.
7. Biscetti F, Nardella E, Rando MM, Cecchini AL, Gasbarrini A, Massetti M, Flex A. Outcomes of Lower Extremity Endovascular Revascularization: Potential Predictors and Prevention Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 18;22(4):2002. doi: 10.3390/ijms22042002.
8. Bode RH Jr, Lewis KP, Zarich SW, Pierce ET, Roberts M, Kowalchuk GJ, Satwicz PR, Gibbons GW, Hunter JA, Espanola CC. Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia. *Anesthesiology.* 1996 Jan;84(1):3-13. doi: 10.1097/00000542-199601000-00002.

9. Bouman E, Dortangs E, Buhre W, et al. Current techniques and strategies for anesthesia in patients undergoing peripheral bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 2014; 55:207-16.
10. Bluth T, Teichmann R, Kiss T, et al.; PROBESE investigators; and the PROtective VEntilationNetwork (PROVENet); Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology (ESA). Protective intraoperative ventilation with higher versus lower levels of positive end-expiratory pressure in obese patients (PROBESE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18(1):202.
11. Canet J, Gallart L. Predicting postoperative pulmonary complications in the general population. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26(2):107e15.
12. Canet J, Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(1):56e62.
13. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al., and the ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113:1338-50.
14. Contreras M, Masterson C, Laffey JG. Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28(1):26-37.
15. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, McDermott MM, Misra S, Ujueta F; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Aug 31;144(9):e171-e191. doi: 10.1161/CIR.0000000000001005.

16. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb SO, Yates H, Rock P, Parker SD, Perler BA, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 1993 Sep;79(3):422-34. doi: 10.1097/00000542-199309000-00004.
17. Dodds T, Fillinger M, Walsh D, Surgenor S, Mandel D, & Yeager M. Clinical outcomes after lower extremity revascularization: a comparison of epidural and general anesthesia. *J Appl Res*. 2007;7:238-249.
18. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 28-33.
19. Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. *Am J Med* 2002; 112: 219-25.
- Flaherty J, Horn JL, Derby R. Regional anesthesia for vascular surgery. *Anesthesiol Clin*. 2014 Sep;32(3):639-59. doi: 10.1016/j.anclin.2014.05.002.
20. Fleisher LE, Linde-Zwirble WT. Incidence, outcome, and attributable resource use associated with pulmonary and cardiac complications after major small and large bowel procedures. *Perioper Med* 2014; 3:7.
21. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al.; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369(5):428-37.
22. Futier E, Constantin JM, Jaber S. Protective lung ventilation in operating room: A systematic review. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80:726-35.
23. Flu HC, Ploeg AJ, Marang-van de Mheen PJ, et al. Patient and procedure-related risk factors for adverse events after infrainguinal bypass. *J Vasc Surg* 2010; 51:622-7.

24. Gallart L, Canet J. Post-operative pulmonary complications: Understanding definitions and risk assessment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29(3):315-30.
25. Ghanami RJ, Hurie J, Andrews JS, Harrington RN, Corriere MA, Goodney PP, Hansen KJ, Edwards MS. Anesthesia-based evaluation of outcomes of lower-extremity vascular bypass procedures. *Ann Vasc Surg.* 2013 Feb;27(2):199-207. doi: 10.1016/j.avsg.2012.04.006.
26. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *Br Med J* 2012; 345:e6329.
27. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology* 2015; 123:692-713.
28. Gunawardena M, Salami M, Howard A, Awupetu A. Does the Mode of Anaesthesia (General or Regional) Affect Survival and Complications Following Femoropopliteal and Femorodistal Bypass? *Cureus.* 2022 Dec 1;14(12):e32104. doi: 10.7759/cureus.32104.
29. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilator strategies to prevent postoperative pulmonary complications: A meta-analysis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26:126-33.
30. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, et al. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013; 119:303-16.

31. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:88-105.
32. Keller C, Brimacombe J. Bronchial mucus transport velocity in paralyzed anesthetized patients: a comparison of the laryngeal mask airway and cuffed tracheal tube. *Anesth Analg* 1998; 86:1280-2.
33. Khan NA, Quan H, Bugar JM, et al. Association of postoperative complications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. *J Gen Intern Med* 2006; 21:177-80.
34. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242:326-41.
35. Kor DJ, Warner DO, Alsara A, et al. Derivation and diagnostic accuracy of the surgical lung injury prediction model. *Anesthesiology* 2011; 115:117-28.
36. Lakshminarasimhachar A, Smetana GW. Preoperative Evaluation: Estimation of Pulmonary Risk. *Anesthesiol Clin* 2016; 34(1):71-88.
37. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, et al. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med* 1995; 10:671-8.
38. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Noveck H, et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med* 2002; 162:2053-7.
39. de Leon-Casasola OA, Lema MJ, Karabella D, Harrison P: Post-operative myocardial ischemia: Epidural versus intravenous patient-controlled analgesia: A pilot project. *Reg Anesth* 1995; 20:105-12.
40. Lumb AB, Bradshaw K, Gamlin FMC, et al. The effect of coughing at extubation on

- oxygenation in the postanesthesia care unit. *Anaesthesia* 2015; 70:416-20.
41. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, et al. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta Radiol* 1995; 36:626-32.
 42. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005; 9:607-21.
 43. Mazo V, Sabate S, Canet J. A race against time: planning postoperative critical care. *Anesthesiology* 2013; 119(3):498e500.
 44. Mazo V, Sabate S, Canet J, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014; 121:219-31.
 45. McAlister FA, Bertsch K, Man J, et al. Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:514-7.
 46. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017; 118(3): 317-34.
 47. Morris C, Perris A, Klein J, et al. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia* 2009; 64(5):532-9.
 48. Nafiu OO, Ramachandran SK, Ackwerh R, et al. Factors associated with and consequences of unplanned post-operative intubation in elderly vascular and general surgery patients. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28:220-4.
 49. Nieuwenhuijs D, Bruce J, Drummond GB, et al. Ventilatory responses after major surgery and high dependency care. *Br J Anaesth* 2012; 108:864-71.
 50. Nishimori M, Low JH, Zheng H, Ballantyne JC. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD005059. doi: 10.1002/14651858.CD005059.pub3.

51. Ong BY, Arneja A, Ong EW. Effects of anesthesia on pain after lower-limb amputation. *J Clin Anesth.* 2006 Dec;18(8):600-4. doi: 10.1016/j.jclinane.2006.03.021.
52. Pandit JJ. The variable effect of low-dose volatile anaesthetics on the acute ventilator response to hypoxia in humans: a quantitative review. *Anaesthesia* 2002; 57:632-43.
53. Parker SD, Breslow MJ, Frank SM, Rosenfeld BA, Norris EJ, Christopherson R, Rock P, Gottlieb SO, Raff H, Perler BA, et al. Catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization: correlation with outcome variables. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Crit Care Med.* 1995 Dec;23(12):1954-61. doi: 10.1097/00003246-199512000-00003.
54. Perler BA, Christopherson R, Rosenfeld BA, Norris EJ, Frank S, Beattie C, Williams GM. The influence of anesthetic method on infrainguinal bypass graft patency: a closer look. *Am Surg.* 1995 Sep;61(9):784-9.
55. Pierce ET, Pomposelli FB Jr, Stanley GD, Lewis KP, Cass JL, LoGerfo FW, Gibbons GW, Campbell DR, Freeman DV, Halpern EF, Bode RH Jr. Anesthesia type does not influence early graft patency or limb salvage rates of lower extremity arterial bypass. *J Vasc Surg.* 1997 Feb;25(2):226-32; discussion 232-3. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70345-8.
56. PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9942):495-503.
57. Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, et al. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 115:44-53.

58. Rivers SP, Scher LA, Sheehan E, Veith FJ. Epidural versus general anesthesia for infrainguinal arterial reconstruction. *J Vasc Surg.* 1991 Dec;14(6):764-8; discussion 768-70. doi: 10.1067/mva.1991.32291.
59. Roberts DJ, Nagpal SK, Kubelik D, Brandys T, Stelfox HT, Lalu MM et al. Association between neuraxial anaesthesia or general anaesthesia for lower limb revascularization surgery in adults and clinical outcomes: population based comparative effectiveness study *BMJ* 2020; 371:m4104 doi:10.1136/bmj.m4104
60. Sameed M, Choi H, Auron M, Mireles-Cabodevila E. Preoperative Pulmonary Risk Assessment. *Respir Care.* 2021 Jul;66(7):1150-1166. doi: 10.4187/respcare.09154. PMID: 34210743.
61. Schunn CD, Hertzner NR, O'Hara PJ, Krajewski LP, Sullivan TM, Beven EG. Epidural versus general anesthesia: does anesthetic management influence early infrainguinal graft thrombosis? *Ann Vasc Surg.* 1998 Jan;12(1):65-9. doi: 10.1007/s100169900117.
62. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, et al; PROVE Network Investigators. Protective versus conventional ventilation for surgery: a systematic review and individual patient data metaanalysis. *Anesthesiology* 2015; 123:66-78.
63. Schmidt AP, Marques AJ, Reinstein AR, Bevilacqua Filho CT, Carmona MJC, Auler JOC Jr, Felix EA, Andrade CF. Effects of protective mechanical ventilation during general anesthesia in patients undergoing peripheral vascular surgery: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2020 May;61:109656. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.109656.
64. Singh N, Sidawy AN, Dezee K, Neville RF, Weiswasser J, Arora S, Aidinian G, Abularrage C, Adams E, Khuri S, Henderson WG. The effects of the type of anesthesia on outcomes of lower extremity infrainguinal bypass. *J Vasc Surg.* 2006 Nov;44(5):964-8; discussion 968-70. doi: 10.1016/j.jvs.2006.06.035.

65. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for non cardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:581-95.
66. Smith PR, Baig MA, Brito V, Bader F, Bergman MI, Alfonso A. Postoperative pulmonary complications after laparotomy. *Respiration* 2010; 80:269-74.
67. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, et al. Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30:154-8.
68. Teppema LJ, Baby S. Anesthetics and control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 177:80-92.
69. Tomas VG, Hollis N, Ouanes JP. Regional Anesthesia for Vascular Surgery and Pain Management. *Anesthesiol Clin*. 2022 Dec;40(4):751-773. doi: 10.1016/j.anclin.2022.08.016.
70. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA, Patel RV, Ivankovich AD. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg*. 1991 Dec;73(6):696-704. doi: 10.1213/00000539-199112000-00005.
71. Tusman G, Böhm SH, Vazquez de Anda GF, et al. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82:8-13.
72. Uccioli L, Meloni M, Izzo V, Giurato L, Merolla S, Gandini R. Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Apr 26;14:63-74. doi: 10.2147/VHRM.S125065.
73. Wiis JT, Jensen-Gadegaard P, Altintas Ü, Seidelin C, Martusevicius R, Mantoni T. One-week postoperative patency of lower extremity in situ bypass graft comparing epidural and general anesthesia: retrospective study of 822 patients. *Ann Vasc Surg*. 2014 Feb;28(2):295-300. doi: 10.1016/j.avsg.2013.01.027.
74. Yang CK, Teng A, Lee DY, et al. Pulmonary complications after major abdominal

surgery: national surgical quality improvement program analysis. J Surg Res 2015; 198:441-9.

11. Apêndices:

Apêndice 1:

Definições de complicações pulmonares pós-operatórias:

- Insuficiência respiratória leve/hipoxemia: $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ou $\text{SpO}_2 < 90\%$ em ar ambiente, mas respondendo a oxigênio suplementar (excluindo hipoventilação);
- Insuficiência respiratória grave: necessidade de ventilação não invasiva ou invasiva mecânica ou uma $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ou $\text{SpO}_2 < 90\%$, apesar de oxigênio suplementar (excluindo hipoventilação);
- Infecção pulmonar suspeita: através de um dos seguintes critérios - escarro novo ou modificado, opacidades pulmonares novas ou alteradas em radiografia de tórax quando for clinicamente indicado, temperatura axilar $> 38.3^{\circ}\text{C}$, contagem de leucócitos $> 12.000/\text{mm}^3$;
- Infiltrado pulmonar: radiografia de tórax demonstrando infiltrado monolateral ou bilateral;
- Derrame pleural: radiografia de tórax demonstrando velamento do ângulo costofrênico, perda da silhueta da cúpula diafragmática ipsilateral na posição vertical, evidência do deslocamento de estruturas anatômicas adjacentes, ou (em decúbito dorsal) opacidade em um hemitórax com sombras vasculares preservadas;
- Atelectasia: sugerida pela opacificação pulmonar com desvio do mediastino, hilo, ou hemidiafragma para a área afetada, e hiperinsuflação compensatória no pulmão não-atelectásico adjacente;
- Pneumotórax: ar no espaço pleural sem leito vascular em torno do pleura visceral;
- Broncoespasmo: sibilância expiratória nova detectada e tratada com broncodilatadores;
- Edema cardiopulmonar: Definido como sinais clínicos de congestão, incluindo dispneia, edema, estertores e distensão venosa jugular, com radiografia do tórax demonstrando aumento em marcas vasculares e infiltrados intersticiais alveolares difusos;

- Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA): Critérios previamente estabelecidos por consenso internacional.

Apêndice 2:

Definições de complicações extrapulmonares perioperatórias:

- Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS): Presença de duas ou mais das seguintes características: temperatura corporal $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$; frequência cardíaca > 90 bpm; frequência respiratória > 20 mpm; $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; contagem de leucócitos < 4.000 células/ mm^3 ou > 12.000 células/ mm^3 ou $> 10\%$ de formas jovens;
- Sepses: SIRS em resposta a um processo infeccioso confirmado; infecção pode ser suspeita ou comprovada;
- Choque séptico: sepsis com anormalidades como hipotensão ou hipoperfusão arterial refratária, apesar da reanimação adequada com fluidos; sinais de hipoperfusão sistêmica ou disfunção de órgãos-alvo ou lactato sérico superior a 4 mmol.L^{-1} . Outros sinais incluem oligúria e estado mental alterado;
- Infecção extrapulmonar: infecção da ferida operatória ou qualquer outra infecção;
- Coma: pontuação na escala de coma de Glasgow < 8 na ausência de coma terapêutico ou sedação;
- Infarto agudo do miocárdio: Detecção de subida e/ou queda de marcadores cardíacos (troponina) com pelo menos um valor acima do percentil 99 do limite de referência superior, em conjunto com: sintomas de isquemia, alterações do ECG indicativas de nova isquemia, desenvolvimento de ondas Q patológicas, nova anormalidade de movimento de parede regional ou morte cardíaca súbita, envolvendo uma parada cardíaca com sintomas sugestivos de isquemia cardíaca;
- Insuficiência renal aguda: A insuficiência renal documentada como se segue: aumento da creatinina ou taxa de filtração glomerular (TFG) diminuição $> 25\%$ ou a produção de urina $< 0,5 \text{ mL.kg}^{-1} / 6 \text{ h}$;

Apêndice 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Hospital de Clínicas de Porto Alegre:

Nº do projeto CAAE: 95165518.6.0000.5327

Título do Projeto: ANESTESIA GERAL VERSUS REGIONAL EM CIRURGIA ARTERIAL PERIFÉRICA: EFEITOS SOBRE A INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES PULMONARES PÓS-OPERATÓRIAS.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar os efeitos de dois tipos diferentes de anestesia, anestesia geral e anestesia raquidiana, usadas normalmente em diversos tipos de cirurgias, e registrar a quantidade de complicações respiratórias durante e após as cirurgias. Como as duas técnicas podem ser utilizadas, queremos verificar se alguma delas pode ser melhor do ponto de vista de possibilidades de complicações respiratórias durante e após a cirurgia.

Você está sendo convidado a participar porque possui a indicação médica de realizar cirurgia arterial periférica, e para realizar este procedimento, é necessário que seja feita uma destas anestésias. As cirurgias vasculares ou cirurgias para corrigir problemas nos vasos sanguíneos estão associadas a risco de algumas complicações durante e após o procedimento. Parte significativa dos pacientes submetidos a essas cirurgias irão desenvolver complicações pulmonares ou respiratórias após a cirurgia. As anestésias geral e raquidiana são utilizadas com frequência para a realização das cirurgias vasculares, sendo as duas técnicas aceitas e aprovadas, e utilizadas rotineiramente, sendo de escolha do profissional qual o tipo que será realizado. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Anestesia e Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: você será sorteado(a) por um programa eletrônico para saber qual dos dois tipos de anestesia irá receber durante o procedimento cirúrgico: anestesia geral ou anestesia raquidiana. Desta forma, não é possível escolher de qual grupo você irá participar. Para a realização da cirurgia, você será preparado(a) conforme a rotina já estabelecida neste hospital. No caso da anestesia geral, a sua respiração será auxiliada por um aparelho eletrônico responsável pela respiração mecânica; ou, no caso da anestesia raquidiana, será utilizado apenas um óculos nasal para aumentar a oferta de oxigênio. Ressaltamos que toda rotina do seu tratamento, da anestesia definida, da cirurgia e dos outros medicamentos será completamente mantida conforme indicação médica. É importante ressaltar que a anestesia será realizada para sua cirurgia independentemente da sua participação nesta pesquisa, e todo o conforto necessário será oferecido durante e após a cirurgia. Também solicitamos sua autorização para consultar dados clínicos registrados no seu prontuário, relacionados à realização da cirurgia e anestesia.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos, pois serão os mesmos relacionados à anestesia de rotina (anestesia geral ou raquidiana), conforme explicação do médico e termo assistencial específico para cada procedimento. Ambos os tipos de anestesia possuem perfil de segurança previamente

comprovado e apresentam baixo risco de complicações respiratórias. Ainda, se houver necessidade de reajuste ou alteração da anestesia a qualquer momento, este manejo será realizado independente da participação na pesquisa.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. André Prato Schmidt, pelo telefone 51-33598226 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Apêndice 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Hospital Nossa Senhora da Conceição:

Nº do projeto CAAE: 95165518.6.0000.5327

Título do Projeto: ANESTESIA GERAL VERSUS REGIONAL EM CIRURGIA ARTERIAL PERIFÉRICA: EFEITOS SOBRE A INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES PULMONARES PÓS-OPERATÓRIAS.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é comparar os efeitos de dois tipos diferentes de anestesia, anestesia geral e anestesia raquidiana, usadas normalmente em diversos tipos de cirurgias, e registrar a quantidade de complicações respiratórias durante e após as cirurgias. Como as duas anestесias podem ser utilizadas, queremos avaliar se alguma delas pode ser melhor do ponto de vista da presença de complicações respiratórias durante e após a cirurgia.

Você está sendo convidado a participar porque possui a indicação médica de realizar cirurgia nas artérias dos membros inferiores, e para realizar este procedimento, é necessário que seja feita uma destas anestесias. As cirurgias vasculares ou cirurgias para corrigir problemas nos vasos sanguíneos estão associadas a risco de algumas complicações durante e após o procedimento. Parte significativa dos pacientes submetidos a essas cirurgias irão desenvolver complicações pulmonares ou respiratórias após a cirurgia. As anestесias geral e raquidiana são utilizadas com frequência para a realização das cirurgias vasculares, sendo as duas técnicas aceitas e aprovadas, e utilizadas rotineiramente, sendo de escolha do profissional qual o tipo que será realizado. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Anestesia do Hospital Nossa Senhora da Conceição e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: você será sorteado(a) por um programa eletrônico para saber qual dos dois tipos de anestesia irá receber durante o procedimento cirúrgico: anestesia geral ou anestesia raquidiana. Desta forma, não é possível escolher de qual grupo você irá participar. Para a realização da cirurgia, você será preparado(a) conforme a rotina já estabelecida neste hospital. No caso da anestesia geral, a sua respiração será auxiliada por um aparelho eletrônico responsável pela respiração mecânica; ou, no caso da anestesia raquidiana, será utilizado apenas um óculos nasal para aumentar a oferta de oxigênio. Ressaltamos que toda rotina do seu tratamento, da anestesia definida, da cirurgia e dos outros medicamentos será completamente mantida conforme indicação médica. É importante ressaltar que a anestesia será realizada para sua cirurgia independentemente da sua participação nesta pesquisa, e todo o conforto necessário será oferecido durante e após a cirurgia. Também solicitamos sua autorização para consultar dados clínicos registrados no seu prontuário, relacionados à realização da cirurgia e anestesia.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos, pois serão os mesmos relacionados à anestesia de rotina (anestesia geral ou raquidiana), conforme explicação do médico e termo assistencial específico para cada procedimento. Ambos os tipos de anestesia possuem perfil de segurança previamente

comprovado e apresentam baixo risco de complicações respiratórias. Ainda, se houver necessidade de reajuste ou alteração da anestesia a qualquer momento, este manejo será realizado independente da participação na pesquisa.

A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário durante o atendimento nos hospitais envolvidos no estudo.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Enfatizamos que os dados serão utilizados somente para esta pesquisa, armazenados com cautela e sigilo por 5 anos e posteriormente destruídos.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. André Prato Schmidt, pelo telefone 51-33598226. Se houver dúvidas quanto a questões éticas, você poderá entrar em contato com Daniela Montano Wilhelms, Coordenadora-geral do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC pelo telefone 3357-2813, endereço Av. Francisco Trein 326, Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde – CETPS (ESCOLA TÉCNICA GHC), 1º andar, das 08h às 12h e das 14h:30min às 15:30h

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Apêndice 5 - Ficha de coleta de dados:

Número do caso: _____ Grupo: _____

Nome: _____

Prontuário: _____ Data do procedimento: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Idade: _____ Sexo: _____ ASA: _____

Peso real: _____ Peso predito: _____ Altura: _____ IMC: _____

Comorbidades:

Fármacos em uso:

Tabagismo: _____

Etilismo: Questionário CAGE: _____

(1) pensou em largar a bebida?

(2) ficou aborrecido quando outras pessoas criticaram o seu hábito de beber?

(3) se sentiu mal ou culpado pelo fato de beber?

(4) bebeu pela manhã para ficar mais calmo ou se livrar de uma ressaca (abrir os olhos?).

Drogas Ilícitas: _____

Efeitos adversos com o tratamento proposto:

Complicações ventilatórias no intra-operatório:

Complicações ventilatórias no pós-operatório:

Complicações cardiovasculares no intra-operatório:

Complicações cardiovasculares no pós-operatório:

Tempo de internação na SR: _____

Tempo de internação hospitalar: _____

Fármacos e doses utilizadas no intra-operatório:

Propofol: _____

Sevoflurano: _____

Remifentanil: _____

Rocurônio: _____

Outros: _____

Fármacos e doses utilizadas no pós-operatório:

Morfina - Dose total: _____

Outros fármacos no pós-operatório: _____

Náuseas: () Sim () Não

Números de episódios - Total: _____

Vômitos: () Sim () Não

Números de episódios - Total: _____

Outras complicações ou eventos adversos no perioperatório: _____

Óbito intra-hospitalar: () Sim () Não

Observações adicionais: _____

Apêndice 6 – Ficha complementar de coleta de dados ventilatórios, hemodinâmicos e laboratoriais:

Numero:	Idade:		Peso:		Peso Ideal:		Estatuta:					
Data:	Gênero:		IMC:		Peso Predito:		ASC:					
	TBL	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Hora	Basal	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	70 min	80 min	90 min	100 min	110 min
PRIMUS												
FR												
VC												
VM												
Ppico												
P plateau												
P media												
Complacência												
ETCO2												
PEEP												
FiO2												
FeO2												
Anestésico Ins												
Anestésico Exp												
VISTA												
FC												
PAS												
PAD												
PAM												
PVC												
SpO2												
Delta PP												
BIS												
TOF												
Temp esofágica												

VIGILEO												
DC												
IC												
VS												
IVS												
RVS												
RVSI												
VVS												
SevO2												
DO2												
IDO2												
OUTROS												
DIURESE												
GASO ARTERIAL												
PH												
PCO2												
PO2												
BICA												
CO2T												
EB												
SaO2												
GASO VENOSA												
PH												
PCO2												
PO2												
BICA												
CO2T												
EB												
SvO2												
Hematócrito												
Hemoglobina												
Plaquetas												
Fibrinogenio												
TP/INR												
TTPA												
Lactato												
Sodio												
Potassio												
Magnesio												
Calcio Ionico												
Cloro												
Fosforo												
Creatinina												
Ureia												
Albumina												
Glicose												
Observacoes												
Observacoes												