

GLAUBER GOUVÊA

**AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO DURANTE
TRANSPLANTE HEPÁTICO: IMPLICAÇÕES DO USO DE PROPOFOL OU
ISOFLURANO COMO AGENTES ANESTÉSICOS DE MANUTENÇÃO**

UFF

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO DURANTE
TRANSPLANTE HEPÁTICO: IMPLICAÇÕES DO USO DE PROPOFOL OU
ISOFLURANO COMO AGENTES ANESTÉSICOS DE MANUTENÇÃO

Glauber Gouvêa

Dissertação submetida ao Corpo Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. José Manoel Martinho

Co-orientador: Prof. Dr. Leonel dos Santos Pereira

Niterói

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Gouvêa, Glauber

Avaliação da fração de ejeção do ventrículo direito durante transplante hepático: implicações do uso de propofol ou isoflurano como agentes anestésicos de manutenção./ Glauber Gouvêa. -- Niterói: UFF / Faculdade de Medicina, 2010.

xi, 46f. : il.; 31 cm.

Orientador: José Manoel Martinho. Co-orientador: Leonel dos Santos Pereira

Dissertação (mestrado) – UFF/ Faculdade de Medicina / Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, 2009.

Referências bibliográficas: f. 41-45

1. Fração de Ejeção do Ventrículo Direito. 2. Transplante Hepático. 3. Técnica Anestésica. - Tese. I. Martinho, José Manoel. II. Dos Santos, LP. III. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas. IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Avaliação da fração de ejeção do ventrículo direito durante
transplante hepático: implicações do uso de propofol ou isoflurano
como agentes anestésicos de manutenção

Glauber Gouvêa

Orientador: Prof. Dr. José Manoel Martinho

Co-orientador: Prof. Dr. Leonel dos Santos Pereira

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Gilberto Perez Cardoso
Prof. Dr. José Marcus Raso Eulálio
Dra. Alexandra Rezende Assad

SUPLENTE:

Prof. Dr. José Carlos Vieira Trugilho
Prof. Dr. Juan Miguel Renteria

Niterói

2010

DEDICATÓRIA:

A minha mãe, Gioconda Gouvêa, por tudo que sou.

A minha esposa Ana Paula Martins, e meus filhos Vitor e Miguel, por tudo que serei.

Ao meu pai, Fabiano Gouvêa, por tudo que ele é.

AGRADECIMENTOS:

Aos pacientes que já foram e que um dia serão transplantados de fígado. É graças a vocês que minha formação acadêmica se torna cada vez mais profícua.

À minha esposa, Ana Paula Martins, e aos meus filhos, Vitor e Miguel, pelas horas do nosso tempo precioso dedicadas à realização desta tese.

Ao meu orientador, Prof. José Manoel Martinho, pela plena confiança demonstrada em meu trabalho.

Ao meu co-orientador, Prof. Leonel dos Santos Pereira, sempre disponível a tirar minhas dúvidas, contornando-as prontamente e de forma clara, precisa e pertinente, conforme lhe é peculiar.

Aos professores Gilberto Perez Cardoso e Solange Artimos de Oliveira, pela disponibilidade e pelo trabalho árduo e eficiente desenvolvido no curso de pós-graduação.

A secretária Orlandina da Silva e Souza Alvarenga, do curso de pós-graduação em ciências médicas da UFF, pelo carinho, simpatia e paciência.

A todos os membros da equipe de transplante hepático do Hospital Geral de Bonsucesso, que de forma direta ou indireta, me ajudaram nesta tese.

Agradecimento especial aos meus dois colegas anestesiológicos, Dr. Lúcio Auler e Dr. Rodrigo Diaz, pelo convívio de quase uma década, dedicada prioritariamente ao transplante hepático. Mesmo após mais de trezentos transplantes, ainda temos a sensação de que precisamos crescer mais.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BIS – Índice bispectral

BT – *Blood temperature*

CAM – Concentração alveolar mínima

CAP – Cateter de artéria pulmonar

CAP-FEVD – Cateter de artéria pulmonar de fração de ejeção do ventrículo direito

CCO – *Continuous cardiac output*

Cp50 – Concentração plasmática efetiva em 50% dos pacientes

DC – Débito cardíaco

EDV – *End diastolic volume*

EF – *Ejection fraction*

ETE – Ecocardiograma transesofágico

FC – Frequência cardíaca

FE – Fração de ejeção

FEVD – Fração de ejeção do ventrículo direito

FR – Fração residual

FR_m – Fração residual média

FVD – Função ventricular direita

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GABA_A – Receptor tipo A (ionotrópico) do ácido gama-aminobutírico

HBV – Hepatite B

HCV – Hepatite C

HGB – Hospital Geral de Bonsucesso

HPP – Hipertensão portopulmonar

I – Grupo isoflurano

IC – Índice cardíaco

IOT – Intubação orotraqueal

MC – Miocardiopatia cirrótica

MIR – *Minimal infusion rate*

P – Grupo propofol

PAM – Pressão arterial sistêmica média

PAP – Pressão arterial pulmonar média

PEEP – Pressão positiva ao final da expiração

PVC – Pressão venosa central

RVP – Resistência vascular pulmonar

RVPI – Resistência vascular pulmonar indexada

RVS – Resistência vascular sistêmica

SPR – Síndrome de pós-reperusão

SQE – Sequência de quatro estímulos

S_vO₂ – Saturação de oxigênio no sangue venoso misto

TA – Fase anepática

t_b – Temperatura basal

TB – Tempo basal

TC – Tempo cirúrgico

TH – Transplante hepático

TI – Tempo total de isquemia

t_n – Temperatura do *n*-ésimo platô

$t_{1/2\beta}$ - Meia vida de eliminação

T5 – Cinco minutos pós-reperusão

T10 – Dez minutos pós-reperusão

T30 – 30 minutos pós-reperusão

UTH – Unidade de transplante hepático

VCI – Veia cava inferior

VD – Ventrículo direito

VDFVD – Volume diastólico final do ventrículo direito

VDFVDI – Volume diastólico final indexado do ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

V_{max} – Velocidade máxima

VMP – Ventilação monopulmonar

VS – Volume sistólico

VSI – Volume sistólico indexado

VSVD – Volume sistólico do ventrículo direito

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a fração de ejeção do ventrículo direito durante o transplante hepático em pacientes cirróticos que foram submetidos a duas técnicas anestésicas distintas: anestesia intravenosa total com propofol ou inalatória com isoflurano. Vinte e cinco pacientes (n=25) foram incluídos para a análise. Destes, dez (n=10) receberam isoflurano e quinze (n=15) foram anestesiados com propofol. Todos foram monitorizados com um cateter de artéria pulmonar modificado que mede a fração de ejeção do ventrículo direito. Os dados foram analisados durante as seguintes fases do transplante: basal (TB), fase anepática (TA), e 5, 10 e 30 minutos após a reperfusão do enxerto (T5, T10 e T30). A fração de ejeção do ventrículo direito não se mostrou significativamente diferente entre os dois grupos: [isoflurano vs propofol: TB: $41\pm 9\%$ vs $40\pm 6\%$; TA: $36\pm 8\%$ vs $35\pm 6\%$; T5: $39\pm 10\%$ vs $37\pm 8\%$; T10: $40\pm 9\%$ vs $38\pm 8\%$ e T30: $41\pm 6\%$ vs $41\pm 8\%$; p: NS]. Nós concluímos que a escolha entre isoflurano ou propofol como agente anestésico de manutenção durante o transplante hepático não influenciou de maneira distinta o comportamento da fração de ejeção do ventrículo direito durante este procedimento.

Palavras-chave: Fração de ejeção do ventrículo direito. Transplante hepático. Técnica anestésica.

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the right ventricular ejection fraction during orthotopic liver transplantation under two different anesthetic regimens: isoflurane *versus* propofol anesthesia. The right ventricular hemodynamic data of 25 patients who underwent liver transplantation were retrospectively analyzed. 10 patients were anesthetized with isoflurane, whereas 15 received propofol anesthesia. All patients were monitored with a modified pulmonary artery catheter which measured the right ventricular ejection fraction. Data were collected at distinct stages: baseline (TB), anhepatic phase (TA) and 5, 10 and 30 minutes post-reperfusion. The right ventricular ejection fraction was not significantly different between groups: [isoflurane vs propofol; TB:41±9% vs 40±6%; TA:36±8% vs 35±6%; T5: 39±10% vs 37±8%; T10: 40±9% vs 38±8% and T30: 41±6% vs 41±8 %; p: NS]. We concluded that, under the conditions of this study, the choice between isoflurane or propofol had minimal influence on right ventricular ejection fraction during orthotopic liver transplantation.

Key words: Right ventricular ejection fraction. Liver transplantation. Anesthetic techniques.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| FICHA CATALOGRÁFICA | ii |
| DEDICATÓRIA | iv |
| AGRADECIMENTOS | v |
| LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS | vi |
| RESUMO | ix |
| ABSTRACT | x |
| SUMÁRIO | xi |
| 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 1 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA | 3 |
| 2.1. Monitorização da Função Ventricular Direita | 3 |
| 2.1.1. Aspectos Gerais | 3 |
| 2.1.2. O Cateter de Artéria Pulmonar de Fração de Ejeção do Ventrículo Direito..... | 6 |
| 2.2. Alterações Hemodinâmicas durante o Transplante Hepático | 9 |
| 2.2.1. Gerais | 9 |
| 2.2.2. Relacionadas ao Ventrículo Direito | 10 |
| 2.3. Farmacologia do Isoflurano e Propofol: Aspectos Gerais..... | 11 |
| 2.3.1 Isoflurano | 11 |
| 2.3.2 Propofol | 11 |
| 2.4 Efeitos Cardiovasculares do Isoflurano e Propofol | 12 |
| 2.4.1 Gerais..... | 12 |
| 2.4.1.1 Isoflurano | 12 |
| 2.4.1.2 Propofol | 12 |
| 2.4.2 Sobre o Ventrículo Direito | 13 |
| 2.5 Função Ventricular Direita e Transplante Hepático | 13 |
| 3. MÉTODO | 15 |
| 3.1 Monitorização Inicial e Indução da Anestesia | 16 |
| 3.1.1 Monitorização Inicial | 16 |
| 3.1.2 Indução da Anestesia | 16 |
| 3.2 Monitorização Hemodinâmica | 17 |
| 3.3 Outros Monitores e Condutas Padronizadas | 17 |
| 3.4 Outros Procedimentos de Rotina..... | 19 |
| 3.5 Manutenção da Anestesia..... | 20 |
| 3.5.1 Grupo Isoflurano (I) | 20 |
| 3.5.2 Grupo Propofol (P) | 20 |
| 3.6 Análise Estatística | 21 |
| 4. RESULTADOS | 22 |
| 5. DISCUSSÃO | 28 |
| 6. CONCLUSÕES | 39 |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 40 |
| 8. ANEXO I (Valores Normais de Referência dos Parâmetros Hemodinâmicos) | 45 |

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A cirurgia de transplante hepático (TH) frequentemente está associada à instabilidade hemodinâmica, na maioria das vezes relacionada à hipovolemia decorrentes de sangramentos maciços que tipicamente ocorrem durante este procedimento. Além disso, a ocorrência de disfunção ventricular aguda no intra-operatório tem sido cada vez mais relatada ³⁸, o que poderia ser um fator a mais a contribuir para esta instabilidade hemodinâmica.

Sob esse aspecto, a função ventricular direita (FVD) pode particularmente se tornar comprometida, principalmente nas fases de anepatia e de pós-reperusão nas quais são antecipadas mudanças nas condições de pré-carga e pós-carga do ventrículo direito (VD). Ellis e cols.¹⁴ foram os primeiros a investigar especificamente a FVD durante o TH, utilizando para tal fim o ecocardiograma transesofágico. Estes autores mostraram evidências de disfunção transitória do VD em uma proporção significativa dos pacientes no período imediatamente após a reperusão do enxerto. A monitorização da FVD deve, portanto, ser considerada durante o TH, pois o diagnóstico tardio de disfunção ventricular direita pode levar a uma terapêutica inapropriada, a qual, por sua vez, poderia potencialmente piorar a condição hemodinâmica do paciente.

Entretanto, a avaliação da FVD à beira do leito ainda continua sendo pouco prática. Embora o uso bem difundido do ecocardiograma transesofágico tenha facilitado grandemente esta análise ^{16,32,51}, a maioria dos clínicos ainda se baseia em parâmetros subjetivos quando este dispositivo é utilizado. Em contrapartida, o cateter de artéria pulmonar de fração de ejeção do VD (CAP-FEVD), por possuir um termistor de resposta rápida ⁵², tem a vantagem de medir a fração de ejeção do ventrículo direito (FEVD) de maneira semi-contínua. Como resultado, a FVD pode ser facilmente quantificada e acompanhada com este método.

Nas últimas duas décadas, vários pesquisadores avaliaram a FEVD durante o TH, medida pelo CAP-FEVD ^{7,12,15,35,50}. Eles mostraram que a FEVD

se encontrava relativamente preservada durante o TH. Entretanto, todos estes estudos utilizaram isoflurano como anestésico de manutenção. Em contrapartida, nós recentemente avaliamos a FEVD durante TH sob anestesia intravenosa total com propofol ¹⁷. A FEVD estava diminuída no tempo basal, sugerindo contratilidade diminuída do VD induzida pelo propofol.

Há poucos estudos ^{4,24} na literatura sobre os efeitos destas duas drogas anestésicas na FEVD, e este tópico continua sendo controverso ⁵. Portanto, mais estudos em diferentes áreas ainda são necessários para que se demonstre (ou não) se realmente há diferença entre os efeitos do propofol e do isoflurano na FEVD.

O objetivo deste estudo, portanto, foi avaliar a FEVD durante o TH sob duas técnicas anestésicas distintas: inalatória com isoflurano e anestesia intravenosa total com propofol.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Monitorização da Função Ventricular Direita

2.1.1 Aspectos Gerais

O VD historicamente sempre foi menos estudado do que o ventrículo esquerdo (VE). De fato, nas últimas décadas, as publicações relacionadas ao VE foram quase dez vezes maiores do que às do VD ⁴². Isto acontece, talvez, por ser o VE o principal responsável pela manutenção do oxigênio disponível para a circulação sistêmica, despertando maior atenção por parte dos pesquisadores. A complexidade geométrica do VD também é um fator a ser considerado, pois, diferentemente do VE, não se conseguiu até hoje um modelo matemático que se aproximasse da sua forma tridimensional e que pudesse ser utilizado de maneira consistente na prática clínica ^{21,22}. Do ponto de vista fisiológico, as variáveis mais importantes a influenciar na FVD são:

a) **pré-carga** – é o tamanho ou grau de estiramento da fibra muscular no final da diástole ¹⁹. Clinicamente, pode ser inferida pela pressão diastólica final do VD ou, de maneira mais fidedigna, pelo seu volume diastólico final ¹⁹. A lei de *Frank-Starling* ²⁸ estabelece a relação entre a pré-carga e o volume sistólico (Fig. 1).

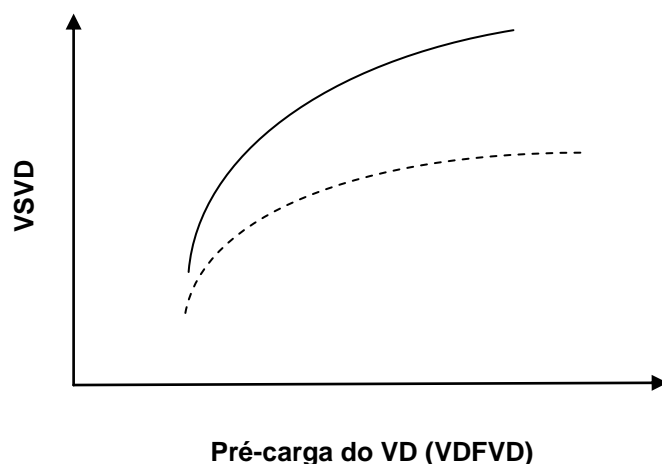


Figura 1 – Relação entre a pré-carga e o volume sistólico do VD (curva de *Frank-Starling*). A curva cheia representa um VD com contratilidade normal, e a tracejada com contratilidade diminuída. VDFVD: volume diastólico final do ventrículo direito; VSVD: volume sistólico do ventrículo direito.

De acordo com o gráfico acima, pode-se notar que quanto maior a pré-carga, maior o volume sistólico (VS). Quando a contratilidade está diminuída, entretanto, o aumento do VS não é tão pronunciado. Após um determinado ponto, atinge-se um platô, o que significa que maiores aumentos de pré-carga a partir deste ponto não ocasionarão maiores aumentos no VS;

b) **pós-carga** - definida como a resultante de forças que conferem impedância à ejeção do VD ²⁸. Pode ser inferida pelo *stress* da parede ventricular durante a fase de contração isovolumétrica, de acordo com a lei de *Young-Laplace* ²⁸:

$$\sigma = (P \times r) / h$$

Onde: σ =*stress* da parede ventricular; P=pressão intraventricular; r=raio do local sob *stress*, e h=espessura da parede ventricular.

Entretanto, a pós-carga do VD é clinicamente estimada, embora de maneira incompleta, pela resistência vascular pulmonar (RVP) ²⁸. A relação entre a pós-carga e o volume sistólico do VD (VSVD) ⁵⁹ é ilustrada na Figura 2.

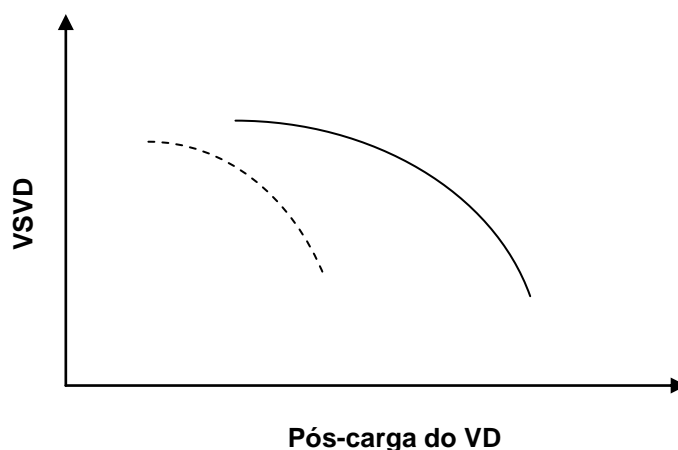


Figura 2 – Relação entre a pós-carga e o VSVD. A curva cheia representa um VD com contratilidade normal e a tracejada, um VD com contratilidade diminuída.

O gráfico acima mostra a relação inversa entre as duas variáveis. O VD é especialmente sensível a aumentos de pós-carga, uma vez que não consegue gerar pressões intraventriculares elevadas, quando comparado ao

VE. A resultante final é a de que o VSVD diminui de forma expressiva em resposta a aumentos de pós-carga, principalmente quando estes ocorrem de forma aguda;

c) **contratilidade** - é a capacidade que o ventrículo tem de gerar a “força” de contração (estado inotrópico), sendo considerada uma propriedade intrínseca do músculo cardíaco ²⁸. Embora vários índices tenham sido propostos para inferir contratilidade, virtualmente todos sofrem influência (em maior ou menor grau) de alterações da pré ou pós-carga ²⁸. Do ponto de vista ultra-estrutural, a contratilidade depende, em última instância, da disponibilidade de cálcio intracelular e da sua interação com as proteínas contráteis.

A fração de ejeção (FE) é um índice de função ventricular muito utilizado clinicamente para avaliação da contratilidade miocárdica. Quando não especificada, a FE usualmente se refere ao VE, mas pode ser igualmente aplicada ao VD, sendo definida como a razão entre o volume sistólico do VD (VSVD) e o volume diastólico final do VD (VDFVD) ²⁸:

$$\text{FEVD} = \text{VSVD} / \text{VDFVD}$$

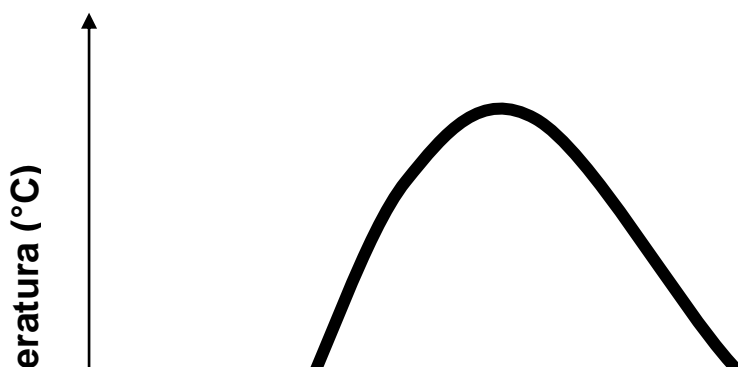
Geralmente este índice é expresso em percentagem, bastando para isso multiplicar o resultado da fração acima por 100. Valores acima de 50% são considerados normais para o VE ²⁸, sendo 40% o limite inferior da normalidade para o VD ⁴².

É importante ressaltar, entretanto, que a FE não é sinônimo de contratilidade. De fato, esta última é muito difícil de quantificar *in-vivo*. A imensa maioria dos índices de função ventricular existente e que se propuseram a quantificar a contratilidade – inclusive a FE - são influenciados em maior ou menor grau pelas condições de pré-carga e/ou pós-carga ventriculares ²⁸. Por exemplo, a relação entre a FE e a pós-carga é inversamente proporcional. Isto significa, em relação ao VD, que podemos ter um paciente com uma FEVD diminuída devido a um aumento da RVP, embora com a contratilidade preservada. Apesar dessas limitações, a FEVD é um parâmetro amplamente utilizado na prática clínica, sendo inclusive utilizado como índice prognóstico ¹⁹.

Atualmente, o único dispositivo que mede a FEVD à beira do leito de modo automático e semi-contínuo é o cateter de artéria pulmonar (CAP) com termistor de resposta rápida, também denominado de CAP-FEVD ^{31,55}.

2.1.2 O Cateter de Artéria Pulmonar de Fração de Ejeção do Ventrículo Direito

Este cateter difere do convencional por ter um termistor de resposta rápida (cerca de 50 a 300 ms) ⁵⁵. Esta propriedade faz com que seja possível mensurar, após a injeção de um indicador térmico, as pequenas variações de temperatura na artéria pulmonar que ocorrem a cada ejeção ventricular. Em contrapartida, o CAP convencional, por ter um termistor de resposta mais lenta (de 300 a 1000 ms) ⁵⁵, é menos sensível a estas pequenas flutuações térmicas. A consequência final é que as curvas de termodiluição provenientes destes dois tipos de CAP diferem em sua morfologia (Figs. 3 e 4). Os platôs na morfologia da curva de termodiluição induzidos pelo CAP-FEVD formam a base para a medida da FEVD ⁵⁵.



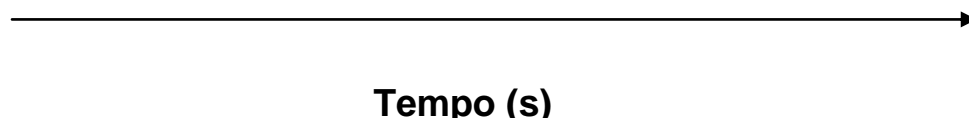


Figura 3 - Curva de termodiluição de um cateter de artéria pulmonar convencional, com termistor de resposta lenta (300 a 1000 ms). Observar que não há formação de platôs (compare com a Fig. 4).

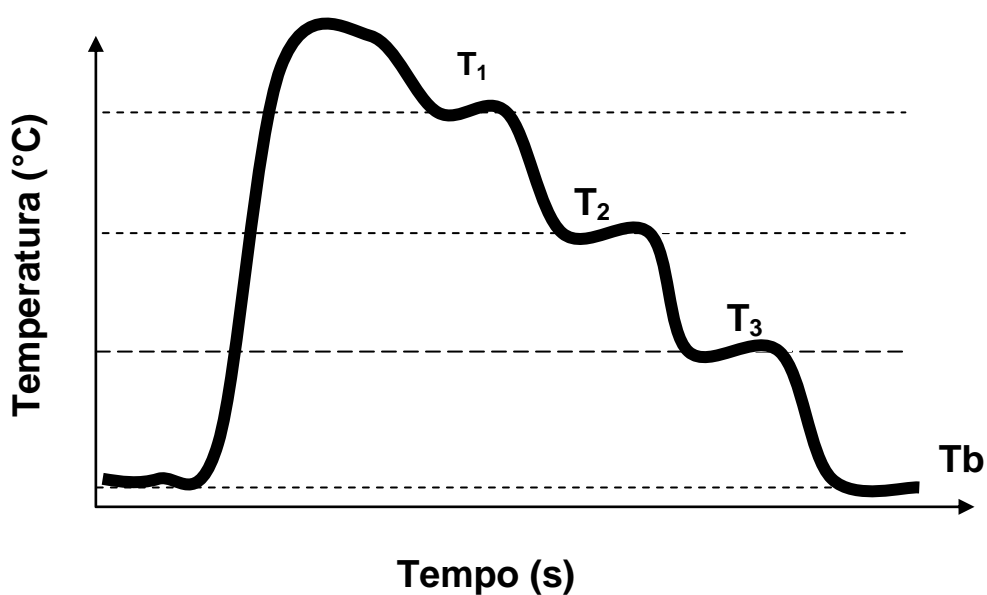


Figura 4 - Curva de termodiluição de um cateter de artéria pulmonar com termistor de resposta rápida (50 a 300 ms). Notar a formação dos platôs de temperatura. T_n : temperatura do n -ésimo platô, medida após a n -ésima ejeção do VD; T_b : temperatura basal do paciente.

A fração residual (FR) de temperatura que permanece no VD após a n -ésima ejeção é dada pela seguinte fórmula:

$$FR = (T_n - T_b) / (T_{[n-1]} - T_b), \text{ onde } n > 1;$$

Calcula-se a média da FR (FR_m) obtida com os diversos platôs de temperatura. A FEVD é finalmente obtida pela fórmula:

$$FEVD = 1 - FR_m$$

A FEVD é, portanto, uma variável mensurada pelo CAP-FEVD. Através de um simples cálculo, obtém-se o VDFVD:

$$VDFVD = VS / FEVD$$

Quando o CAP-FEVD é conectado a um monitor específico, a FEVD e o VDFVD podem ser monitorizados de maneira semi-contínua (Fig. 5).

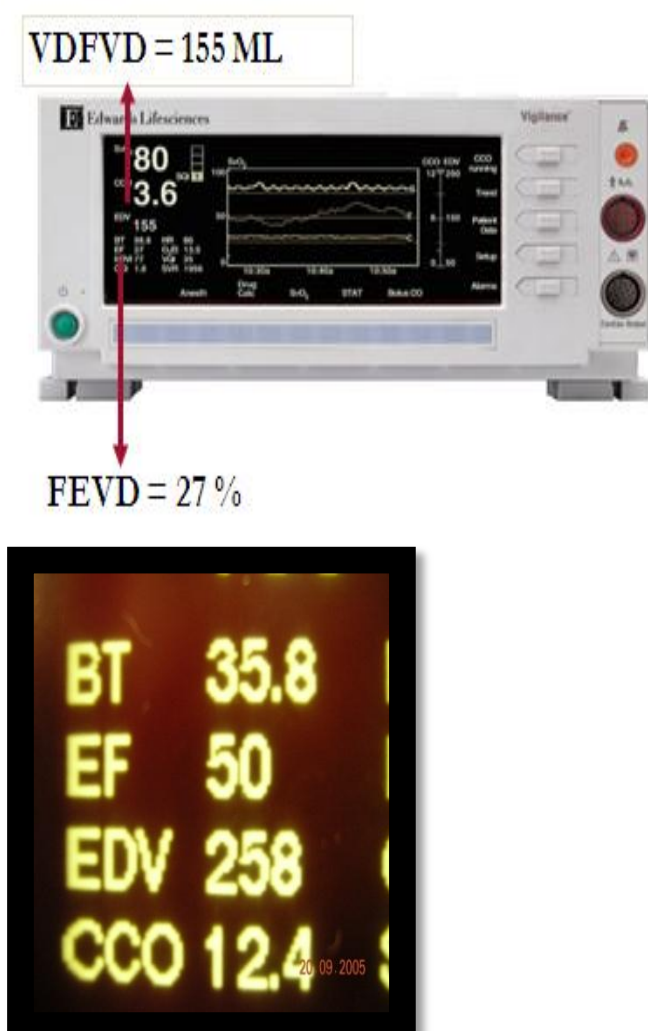


Figura 5 - Monitor Vigilance™ utilizado para interface com o CAP-FEVD, possibilitando a monitorização semi-contínua e automática da FEVD e do VDFVD. Ao lado, a visualização de uma parte da tela do monitor em maior detalhe, mostrando os seguintes parâmetros: **BT**:

temperatura na artéria pulmonar; **EF**: FEVD (%); **EDV**: VDFVD (ml); **CCO**: débito cardíaco contínuo (l/min.).

2.2 Alterações Hemodinâmicas durante o Transplante Hepático

2.2.1 Gerais

Para melhor compreendermos as alterações hemodinâmicas que ocorrem durante um TH é conveniente que se divida este procedimento em três grandes fases:

a) Hepatectomia - período inicial da cirurgia, no qual é retirado o fígado do receptor. Durante esta fase, o cirurgião frequentemente realiza manobras de rotação do fígado, podendo ocasionar obstrução mecânica da veia cava inferior (VCI) e diminuição significativa do retorno venoso. A resultante final é uma diminuição do débito cardíaco e hipotensão arterial sistêmica. Na maioria das vezes, esta última é transitória, invariavelmente se normalizando quando as manobras acima descritas são interrompidas. A possibilidade de sangramento maciço também é uma característica desta fase;

b) Anepatia – tem seu início após o clampeamento da veia porta, pois esta última é responsável por cerca de 70 a 80% do fluxo sanguíneo hepático ⁴⁷. Fisiologicamente, o fígado é excluído da circulação, e o paciente fica funcionalmente desprovido das funções hepáticas (que já estão comprometidas pela doença de base). Este fato ocasiona alterações metabólicas importantes, notadamente acidemia. Alterações eletrolíticas também são comuns, como hipocalcemia, principalmente quando quantidades significativas de hemoderivados são transfundidas. Isto se deve ao fato de que os hemoderivados (especialmente o plasma) contêm quantidades significativas de citrato, que quela o cálcio ²⁰. Outro evento marcante desta fase é o clampeamento da VCI, realizado para que se façam as anastomoses venosas do enxerto (veias hepáticas ou a própria VCI do enxerto). O clampeamento pode ser total ou parcial, ocasionando diminuição do retorno venoso em maior ou menor grau, respectivamente;

c) Pós-reperusão - inicia-se com o desclameamento da VCI e da veia porta, realizados quase que simultaneamente após o término das anastomoses venosas do enxerto. Esta fase freqüentemente está associada à instabilidade hemodinâmica, cursando com hipotensão arterial sistêmica e aumento das pressões de enchimento do lado direito do coração. Tal fenômeno foi descrito como síndrome de pós-reperusão². Na imensa maioria das vezes, uma dose pequena de vasopressor reverte esta situação. Embora a causa desta síndrome não esteja bem estabelecida, acredita-se que sua gênese possa estar relacionada com a presença de mediadores inflamatórios advindos da circulação esplâncnica², ocasionando aumento da RVP e diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS). A presença de sangue hipotérmico e acidótico oriundos diretamente do enxerto também parecem desempenhar papel importante².

2.2.2 Relacionadas ao Ventrículo Direito

Todas as fases acima descritas podem influenciar direta ou indiretamente a FVD:

a) Hepatectomia - durante esta fase, a FVD pode estar comprometida principalmente devido a uma diminuição da pré-carga induzida pela obstrução mecânica da VCI como descrito acima;

b) Anepatia - ocorre diminuição da pré-carga do VD devido ao clampeamento da VCI. A acidemia e o acúmulo de mediadores inflamatórios podem, também, potencialmente diminuir a contratilidade miocárdica;

c) Pós-reperusão - o restabelecimento do fluxo sanguíneo hepático induz a um aumento abrupto da pré-carga do VD. Este sangue que chega ao VD é em sua maior parte proveniente da circulação esplâncnica (que ficou represado durante o clampeamento da veia porta). Geralmente este sangue é hipotérmico e repleto de substâncias vasoativas, podendo ocasionar vasoconstricção pulmonar e depressão miocárdica⁸. Portanto, durante os primeiros minutos pós-reperusão, uma conjunção de fatores concorrem para uma possível disfunção de VD: aumento da pré e pós-carga, e diminuição da contratilidade.

2.3 Farmacologia do Isoflurano e Propofol: Aspectos Gerais

2.3.1 Isoflurano

É um agente anestésico inalatório (metil-etil éter), possuindo cinco fluoretos e um cloreto em sua fórmula química ⁴⁷. Sua pressão de vapor é em torno de 240 mmHg quando sob pressão atmosférica e o seu coeficiente de solubilidade sangue/gás é em torno de 1,4, caracterizando-o como um agente relativamente solúvel no sangue ⁴⁷. Sua concentração alveolar mínima (CAM) é de aproximadamente 1,2 volumes por cento e aproximadamente 0,2% desta droga são metabolizados no fígado, sendo o restante eliminado diretamente via ventilação alveolar ⁴⁷. A metabolização hepática é feita pela via oxidativa do citocromo P450 EY12, tendo como metabólitos finais o íon fluoreto e o ácido tricloroacético. A concentração plasmática de íons fluoreto raramente ultrapassa 5 µmol/l ⁴⁷, mesmo após anestesia prolongada com isoflurano (acima de oito horas). Este valor é bem abaixo de 50 µmol/l, que é o considerado como sendo de risco para nefrotoxicidade. De modo similar, devido à sua pequena taxa de metabolização hepática, o risco de hepatotoxicidade clinicamente significativa é extremamente baixo.

2.3.2 Propofol

É um hipnótico venoso (2,6 diisopropilfenol) que possui metabolização hepática e eliminação renal. A meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) é rápida (0,5-1,5 horas) principalmente devido ao seu elevado *clearance* (30-60 ml.kg⁻¹.min⁻¹) ⁴³. O mecanismo de ação do propofol está vinculado a sua interação com os receptores GABA_A. Estes são específicos para o ácido gama-aminobutírico (GABA), que é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. Quando o receptor GABA_A é ativado, ocorre um aumento da condutância trans-membrana dos íons cloreto, o que resulta em uma hiperpolarização da célula neuronal. O propofol, ao se ligar ao receptor

GABA_A, diminui a taxa de dissociação entre este último e a molécula de GABA⁴³, permitindo então que a célula neuronal fique hiperpolarizada, ou seja, inibida mais tempo. Sua metabolização é feita principalmente pelo processo de glicoronidação hepática⁴³, e os metabólitos (conjugados de sulfato ou ácido glicoronídeo) são eliminados pelo rim. Também existe uma via de metabolização hepática oxidativa via citocromo P-450 que produz o composto 4-hidroxi propofol que possui até um terço da atividade hipnótica do propofol^{43,47}. Este composto também sofre processo de sulfatação ou glicoronidação, sendo também eliminado pelo rim. O fato de que o *clearance* total do propofol excede o fluxo sanguíneo hepático é indicativo de metabolização extra-hepática, sendo que o principal local parece ser o pulmão^{43,47}. A meia-vida contexto-sensitiva (ou contexto-dependente) é inferior a 40 minutos mesmo para infusões que durem até 8 horas. A concentração plasmática efetiva em 50% dos pacientes (Cp50) é em torno de 2,4 µg/ml⁴³.

2.4 Efeitos Cardiovasculares do Isoflurano e Propofol

2.4.1 Gerais

2.4.1.1 Isoflurano

Ocasiona diminuição da pré e pós-carga devido ao seu efeito vasodilatador direto. O débito cardíaco tende a diminuir de forma dose-dependente, principalmente devido à venodilatação e conseqüente diminuição da pré-carga³⁴. O isoflurano também ocasiona diminuição da contratilidade miocárdica por interferir no funcionamento dos canais de cálcio sarcoplasmáticos, o que resulta em diminuição da velocidade máxima (V_{max}) atingida pelo sarcômero durante a contração muscular^{34,47}. Este último efeito é dose-dependente. A diminuição da contratilidade contribui ainda mais para a diminuição do débito cardíaco. A conseqüência final pode ser uma diminuição da pressão arterial sistêmica. Esta última, por sua vez, pode desencadear taquicardia reflexa via ativação do reflexo barorreceptor³⁴.

2.4.1.2 Propofol

Possui efeito vasodilatador indireto ³⁴, principalmente devido a uma diminuição do efluxo simpático do sistema nervoso central. Isto, por sua vez, pode ocasionar uma preponderância do sistema nervoso parassimpático, aumentando o tônus vagal e levando a uma bradicardia relativa. Com a diminuição da pré-carga (venodilatação) e da frequência cardíaca, pode ocorrer uma diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco ³⁴. O propofol também parece diminuir a pós-carga e a contratilidade miocárdica de maneira dose-dependente por efeitos ainda não muito bem estabelecidos ³⁴.

2.4.2 Sobre o Ventrículo Direito

Existem poucos estudos clínicos comparando propofol com isoflurano e suas possíveis influências sobre a FVD, e não há consenso em relação a esse tópico. Kellow e cols. ²⁴ monitorizaram a FEVD em pacientes submetidos à cirurgia torácica. Os pacientes foram randomicamente alocados em dois grupos: isoflurano *versus* propofol. Os resultados indicaram uma FEVD menor no grupo anestesiado com propofol. Corroborando estes achados, Martin e cols. ²⁹ observaram uma diminuição da contratilidade do VD em pacientes sedados com propofol na unidade de terapia intensiva. Em contrapartida, Boyd e cols. ⁴ mostraram que a FEVD estava mais preservada em pacientes anestesiados com propofol. Essa discrepância de resultados pode ser explicada pelos diferentes métodos utilizados nesses estudos. Além do mais, a relevância clínica destes achados ainda é bastante discutida.

2.5 Função Ventricular Direita e Transplante Hepático

Ellis e cols. ¹⁴ foram os primeiros a estudar especificamente o VD durante o TH. Através de ecocardiografia transesofágica intraoperatória, demonstraram que grande parte dos pacientes apresentava disfunção transitória do VD após a reperfusão do enxerto. Relataram também elevada incidência de embolia aérea, o que inclusive modificou a técnica cirúrgica. Embora tenha sido um marco, este estudo carece de informações quantitativas a respeito da FVD. De Wolf e cols. ¹² foram os primeiros a descrever a utilização do CAP-FEVD durante o TH. A FEVD teve

comportamento bifásico, diminuindo durante a fase anepática e se recuperando gradualmente para valores basais após a reperfusão. Em seguida, vários autores ^{7,15,35,50} relataram suas experiências com o CAP-FEVD durante o TH, com resultados semelhantes. A grande maioria desses autores conclui que a FEVD é relativamente preservada durante o TH, sendo que as alterações que ocorrem são em grande parte devido às alterações de pré e pós-carga que tipicamente ocorrem durante este procedimento.

Convém ressaltar que em todos os estudos supracitados, a manutenção da anestesia foi feita com isoflurano. Recentemente, nosso grupo relatou o comportamento da FEVD durante o TH sob anestesia intravenosa total com propofol ¹⁷. Identificou-se o mesmo padrão bifásico relatado pelos outros autores. Entretanto, os valores basais estavam no limite inferior da normalidade, sugerindo uma diminuição da contratilidade induzida pelo propofol.

Não há estudos na literatura comparando a FEVD durante o TH sob anestesia com isoflurano *versus* propofol. Portanto, o objetivo do nosso estudo foi avaliar a FEVD durante o TH sob estas duas técnicas anestésicas.

3 MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Bonsucesso (HGB), foi feita a análise retrospectiva da FEVD e dos dados hemodinâmicos intra-operatórios relacionados à FVD de 56 pacientes transplantados no HGB - Unidade de Transplante Hepático (UTH), no período de janeiro a dezembro de 2008.

As variáveis hemodinâmicas analisadas foram: FEVD, volume diastólico final indexado do VD (VDFVDI), pressão venosa central (PVC), resistência vascular pulmonar indexada (RVPI), índice cardíaco (IC), volume sistólico indexado (VSI), pressão arterial pulmonar média (PAP), pressão arterial sistêmica média (PAM) e frequência cardíaca (FC). Estes dados eram coletados em momentos específicos: tempo basal (TB) - após incisão cirúrgica, logo que se estabelecesse estabilidade hemodinâmica; fase anepática (TA) - aproximadamente 15 minutos após clampeamento lateral da VCI e cinco, dez e 30 minutos pós-reperfusão do enxerto (T5, T10 e T30).

Todas as variáveis estudadas foram extraídas do banco de dados da UTH, atualizado a cada transplante pelo anestesiolegista responsável pelo caso e armazenados em planilhas eletrônicas (Microsoft Excel 2007).

Critérios de Exclusão:

1. Receptor pediátrico (abaixo de 18 anos);
2. Hepatite fulminante;
3. Hipertensão porto-pulmonar;
4. Doença valvular cardíaca;
5. Arritmias;
6. Doença pulmonar;
7. Insuficiência renal;
8. Infusão contínua de aminas vasoativas durante o procedimento;

Independentemente da técnica anestésica escolhida (inalatória ou intravenosa total) seguia-se uma padronização em termos de monitorização e condutas intra-operatórias como descritos a seguir:

3.1 Monitorização Inicial e Indução da Anestesia

3.1.1 Monitorização Inicial

- a. Cardioscópio de duas derivações (DII e V5);
- b. Oxímetro de pulso - posicionado no dedo indicador da mão esquerda;
- c. Pressão arterial não invasiva - através de manguito posicionado ao redor da artéria braquial do membro superior direito. As aferições da pressão arterial sistêmica se davam de modo automático em intervalos de 3 minutos até o momento em que a cateterização da artéria radial era realizada, a partir do qual a medida da pressão arterial era feita de modo direto e contínuo. O modo automático do manguito era então desligado e o mesmo só era acionado manualmente se houvesse necessidade, de acordo com julgamento clínico do anestesiológico responsável pelo caso.

Acesso venoso periférico com extra-cath 14 ou 16G no membro superior esquerdo, após anestesia local com lidocaína 1%. Subseqüentemente, iniciava-se a pré-oxigenação sob máscara facial com O₂ a 100% (fluxo de 0,1 l.kg⁻¹.min⁻¹) durante cinco minutos.

3.1.2 Indução da Anestesia

A técnica empregada era de uma indução venosa em sequência rápida: propofol em *bolus* (1-2 mg/kg) seguido de succinilcolina (1,5 mg/kg), a fim de facilitar a intubação orotraqueal (IOT), realizada sob manobra de *Sellick* e confirmada pelo registro do CO₂ expirado. A ventilação era mantida controlada a volume, sendo o volume corrente de 8-10 ml/kg com pressão

positiva ao final da expiração (PEEP) de 5 cmH₂O e pressão de pico inspiratória mantida abaixo de 30 cmH₂O de modo a garantir um CO₂ expirado entre 30 e 40 mmHg.

3.2 Monitorização Hemodinâmica

Após a IOT seguia-se a cateterização da artéria radial esquerda pela técnica de *Seldinger* (cateter 20G, Arrow™ International Inc, Pennsylvania, Philadelphia, USA). A veia jugular interna direita era puncionada tanto para inserção de um cateter duplo-lúmen 8 Fr. (Arrow™ International Inc, Pennsylvania, Philadelphia, USA) como para um introdutor percutâneo 8,5 Fr. (Edwards Lifesciences™, Irvine, CA, USA) por onde inseriu-se o CAP-FEVD: (CCombo 774HF75 CEDV/S_vO₂/CCO, Edwards Lifescience™, Irvine, CA, USA). O CAP-FEVD acoplado ao monitor Vigilance™, disponibilizava de maneira semi-contínua a FEVD, o VDFVDI, o IC e o VSI. Todos os outros parâmetros hemodinâmicos eram calculados pelo próprio monitor Vigilance™. Os valores normais de referência das variáveis estudadas se encontram no Anexo I.

3.3 Outros Monitores e Condutas Padronizadas

3.3.1 Temperatura

Aferida através de um sensor localizado na nasofaringe e pelo termistor localizado na extremidade distal do CAP-FEVD na artéria pulmonar. Para manter a temperatura entre 35,5 e 36,5 °C utilizava-se um sistema de aquecimento por convecção (Bair Hugger®) com manta térmica em membros inferiores, ajustada para 38 °C.

3.3.2 Diurese

Obtida através de cateter vesical de demora, inserido logo após a IOT. Considerou-se um débito urinário de $0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ como o mínimo aceitável. Fluxos que permaneciam abaixo do estabelecido após uma hora de observação eram tratados inicialmente com otimização dos parâmetros hemodinâmicos de acordo com cada caso (infusão de volume e/ou inotrópicos). Havendo oligúria persistente, administrava-se furosemida ($0,5 \text{ mg/kg}$).

3.3.3 Consciência

Avaliada pelo índice bispectral (BIS) registrado no monitor BIS (XP v. 4.0, Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, USA), mantido entre 40 e 60.

3.3.4 Função Neuromuscular

O grau de bloqueio neuromuscular era avaliado pela resposta do músculo adutor do polegar esquerdo após a sequência de quatro estímulos (SQE) aplicada no nervo ulnar ipsilateral, na região proximal do punho, pelo método da acelerometria. O objetivo era manter uma SQE menor ou igual a 2 durante a cirurgia. Para a extubação exigia-se uma razão entre o quarto e o primeiro estímulo (T_4/T_1) maior que 90%.

3.3.5 Hidratação Venosa

Mantida, inicialmente, com Ringer lactato na taxa de $4 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. No caso de hipovolemia com repercussão hemodinâmica (diminuição de 20% do IC e/ou da PAM em relação aos valores basais) administrava-se hidroxietilamido 6% (Voluven® 130/0.4, Fresenius, Kabi) em *bolus* de 5 ml/kg (dose máxima de 30 ml/kg em 24h).

3.3.6 Gasometria e Avaliação Iônica

Amostras arteriais colhidas de hora em hora, ou de acordo com critério clínico do anestesiológico, analisaram gases sanguíneos e eletrólitos. Bicarbonato de sódio ($0,5 \text{ mEq/kg}$) era administrado havendo acidose metabólica significativa ($\text{pH} < 7,1$). Hipocalcemia (cálcio iônico $< 1 \text{ mmol/l}$) era

corrigida com *bolus* de cloreto de cálcio (10 mg/kg). Em casos de hipercalcemia (potássio sérico acima de 5 mEq/l), administrava-se cloreto de cálcio (*bolus* de 10 mg/kg) e se houvesse acidose metabólica concomitante, bicarbonato de sódio (0,5 mEq/kg). Iniciava-se concomitantemente glicoinsulinoaterapia e furosemida (0,1 mg/kg).

3.3.7 Monitorização da Coagulação e Critérios de Transfusão

Realizada pela técnica da tromboelastometria rotacional (ROTEM®, Pentapharm, Munique, Germany). Indicava-se hemotransfusão quando a hemoglobina fosse menor que 8 g/dL e houvesse uma taxa de extração de oxigênio aumentada. Esta última considerada pela diminuição superior a 10% da saturação de oxigênio no sangue venoso misto (S_vO_2) basal (do início da cirurgia). A S_vO_2 mantinha-se registrada de forma contínua, na tela do monitor Vigilance™, sendo mensurada pelo método da espectrofotometria por reflexão por meio do sensor de fibra óptica existente na extremidade distal do CAP-FEVD. A transfusão de plasma (10 ml/kg), plaquetas (0,1 U/kg) ou crioprecipitado (0,1 U/kg) era somente considerada em casos de sangramento clínico evidente e de acordo com os resultados da tromboelastometria.

3.4 Outros Procedimentos de Rotina

A analgesia intra-operatória era feita com a infusão contínua de remifentanil (Ultiva®, Glaxo-Wellcome) na dose de 0,1 a 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ iniciada concomitante à pré-oxigenação do paciente e mantida com o objetivo primário de manter a PAM e a FC entre 20% dos valores pré-indução. Suspendia-se a infusão após a sutura de pele.

O bloqueador neuromuscular utilizado era o atracúrio (Tracrium®, Glaxo-Wellcome) em infusão contínua, iniciado imediatamente após a IOT e interrompido após a anastomose biliar. A dose variava entre 4 a 12 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ de acordo com a avaliação da função neuromuscular. Sua reversão realizada rotineiramente com neostigmine (40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e atropina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

A técnica cirúrgica foi a mesma em todos os pacientes: *piggy-back* sem *bypass* veno-venoso, com clampeamento lateral e parcial da VCI. Foi utilizado como líquido de preservação em todos os enxertos a solução de Belzer (UW - University of Wisconsin). Aproximadamente um litro desta última era infundido pela veia porta do enxerto durante o preparo no *back-table*. Durante a isquemia quente, irrigava-se o enxerto com cerca de um litro de Ringer lactato, também pela veia porta.

3.5 Manutenção da Anestesia

Duas técnicas anestésicas foram utilizadas: a anestesia inalatória com isoflurano e a anestesia intravenosa total com propofol. A escolha entre elas ficava a critério do anestesiológista responsável pelo caso. Os detalhes de ambas são descritos a seguir:

3.5.1 Grupo Isoflurano (I)

O agente anestésico de manutenção era o isoflurano (Forane®, Abbot Laboratories Argentina S.A.), numa dose que variava entre 0,5 a 1,5 vezes a concentração alveolar mínima (CAM). Os gases carreadores do isoflurano eram O₂ e Ar, em proporções iguais com fluxo total de 1 l/min. A concentração do isoflurano era medida de maneira contínua com o analisador de gases do aparelho de anestesia (Datex-Ohmeda ADU AS/5, GE®), pela técnica da espectrometria por infravermelho. A administração do isoflurano se iniciava logo após a IOT, sendo mantida até o final da cirurgia tendo a concentração inspirada titulada de acordo com o BIS.

3.5.2 Grupo Propofol (P)

O propofol (Fresofol 1%, Fresenius Kabi Áustria GmbH, Graz, Áustria) era administrado de maneira contínua através de uma bomba de infusão volumétrica (Colleague 3, Baxter International Inc.), em doses que variavam de 50 a 120 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ ao longo da cirurgia, também de acordo com o BIS. O início da infusão se dava logo após a IOT, sendo mantida até o final da cirurgia.

3.6 Análise Estatística

Os dados demográficos entre os grupos foram comparados utilizando-se o teste *U* de *Mann-Whitney* para variáveis contínuas não paramétricas e o teste exato de *Fischer* para variáveis categóricas. Os parâmetros hemodinâmicos possuíam distribuição normal de acordo com o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para comparação dos seus valores em cada fase estudada (variação intra-grupo), foi utilizado o teste de ANOVA para medidas repetidas, seguido pelo teste *post-hoc* de *Bonferroni*. O teste de ANOVA *two-way* foi empregado para comparação entre os dois grupos (variação entre os grupos). Para significância estatística foi considerado um *p* valor menor que 0,05 ($p < 0,05$). Todos os testes foram realizados pelos programas GraphPad Prism versão 5,00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA) e SPSS versão 8,0 (IL, Chicago, USA).

4 RESULTADOS

De um universo inicial de 56 pacientes transplantados no HGB durante o ano de 2008, vinte e cinco (n=25) foram incluídos para análise. O Quadro 1 apresenta os fatores de exclusão dos 31 pacientes restantes.

Quadro 1 - Fatores de Exclusão

| n | Fator de Exclusão |
|----|---------------------------------------|
| 14 | Idade abaixo de 18 anos |
| 5 | Hepatite Fulminante |
| 5 | Arritmia |
| 6 | Infusão Contínua de Aminas Vasoativas |
| 1 | Hipertensão Porto-Pulmonar |

Fonte - Banco de dados da UTH – HGB.

Os grupos isoflurano (I) e propofol (P) contabilizaram 10 e 15 pacientes respectivamente. Os dois grupos eram similares segundo a idade, o sexo e a gravidade da doença hepática (Tabela 1). A síndrome de pós-reperfusão ocorreu em cinco (50%) pacientes no grupo I e em seis pacientes (40%) no grupo P ($p=0,7$). Em todas estas situações, uma dose de adrenalina (50 μg) em *bolus* foi suficiente para que se restabelecesse estabilidade hemodinâmica. Não houve necessidade de transfusão de hemoderivados.

Tabela 1 - Características dos pacientes. *As variáveis estão expressas como mediana [min-max] ou números absolutos.*

| Variável | Isoflurano (N=10) | Propofol (N=15) | p valor |
|----------------|----------------------|--------------------|---------|
| Idade (anos) | 55 [34-69] | 51 [36-58] | 0,27 |
| Sexo (M/F) | (6/4) | (10/5) | 1,0 |
| Peso (kg) | 67 [53-88] | 72 [50-104] | 0,44 |
| Altura (cm) | 170 [155-176] | 170 [151-178] | 0,47 |
| Hepatopatia | | | |
| HCV | 5 | 10 | 0,44 |
| HBV | 1 | 1 | |
| Álcool | 2 | 2 | |
| Cirrose biliar | 1 | - | |
| Amiloidose | 1 | 1 | |
| Criptogênica | - | 1 | |
| Child | | | |
| A | 1 | 1 | 1,0 |
| B | 5 | 8 | |
| C | 4 | 6 | |
| Doador | | | |
| Cadáver | 3 | 7 | 0,15 |
| Vivo | 6 | 2 | |
| SPR | 5 | 6 | 0,7 |
| TI (h) | 2,2 [1,1-7] | 5 [1-8] | 0,19 |
| TC (h) | 8 [7-10] | 7 [6-10] | 0,12 |

Abreviaturas: (-) significa nenhum ou ausente. HCV= hepatite C; HBV= hepatite B; SPR= síndrome de pós-reperfusão; TI= tempo total de isquemia; TC= tempo cirúrgico.

Fonte - Banco de dados da UTH – HGB.

A FEVD não foi significativamente diferente entre os dois grupos nas fases estudadas (Fig. 6 e Tabela 2). No tempo basal, a FEVD estava no limite inferior da normalidade em ambos os grupos (I: $41 \pm 9\%$ vs P: $40 \pm 6\%$),

mostrando uma discreta diminuição durante a fase anepática (I: $36 \pm 8\%$ vs P: $35 \pm 6\%$), recuperando gradualmente os valores basais após a reperfusão (T5: I: $39 \pm 10\%$ vs P: $37 \pm 8\%$; T30: I: $41 \pm 6\%$ vs P: $41 \pm 8\%$). Os índices de pré (VDFVDI) e pós-carga do VD (RVPI) também seguiram tendências

| Variável | TB | TA | T5 | T10 | T30 |
|----------|----|----|----|-----|-----|
|----------|----|----|----|-----|-----|

similares nos dois grupos, nas fases estudadas (Figs. 7, 8 e Tabela 2).

Nenhum paciente em ambos os grupos apresentou disfunção de VD clinicamente significativa. Todos foram extubados com êxito ainda na SO.

| | | | | | |
|--|-----------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| FEVD (%) | | | | | |
| I | 41 ± 9 | 36 ± 8 | 39 ± 10 | 40 ± 9 | 41 ± 6 |
| P | 40 ± 6 | 35 ± 6 [†] | 37 ± 8 | 38 ± 8 | 41 ± 8 [‡] |
| VDFVDI (ml/m ²) | | | | | |
| I | 126 ± 18 | 98 ± 43 | 121 ± 36 | 128 ± 28 | 131 ± 13 [‡] |
| P | 147 ± 26 | 117 ± 21 [†] | 128 ± 27 | 141 ± 20 [‡] | 146 ± 27 [‡] |
| PVC (mmHg) | | | | | |
| I | 7 ± 4 | 7 ± 4 | 10 ± 6 | 10 ± 5 | 9 ± 4 |
| P | 8 ± 2 | 5 ± 2 [†] | 8 ± 2 [‡] | 9 ± 3 [‡] | 8 ± 3 [‡] |
| RVPI (dyn.s.cm ⁻⁵ .m ²) | | | | | |
| I | 116 ± 65 | 121 ± 93 | 184 ± 117 | 164 ± 125 | 114 ± 63 |
| P | 102 ± 48 | 90 ± 31 | 163 ± 67 ^{†‡} | 135 ± 56 [‡] | 100 ± 38 |
| IC (l.min ⁻¹ .m ²) | | | | | |
| I | 3,7 ± 0,9 | 3 ± 1 [†] | 3,2 ± 1 | 3,6 ± 1 [‡] | 4,1 ± 0,6 [‡] |
| P | 4,4 ± 1,3 | 3,4 ± 0,8 [†] | 3,6 ± 0,9 | 4 ± 0,9 | 5,2 ± 1,4 [‡] |
| VSI (ml/m ²) | | | | | |
| I | 51 ± 9 | 38 ± 9 [†] | 43 ± 11 [†] | 48 ± 9 [‡] | 54 ± 7 [‡] |
| P | 57 ± 15 | 42 ± 9 [†] | 43 ± 13 [†] | 46 ± 12 [†] | 60 ± 16 [‡] |
| PAP (mmHg) | | | | | |
| I | 17 ± 5 | 14 ± 5 | 22 ± 8 ^{†‡} | 21 ± 2 [‡] | 18 ± 5 |
| P | 17 ± 5 | 11 ± 3 [†] | 19 ± 5 [‡] | 19 ± 5 [‡] | 16 ± 5 [‡] |
| PAM (mmHg) | | | | | |
| I | 70 ± 11 | 74 ± 12 | 82 ± 18 | 78 ± 18 | 66 ± 14 |
| P | 80 ± 14 | 71 ± 14 | 73 ± 11 | 73 ± 11 | 72 ± 9 |
| FC (bpm) | | | | | |
| I | 74 ± 21 | 78 ± 20 | 75 ± 17 | 77 ± 17 | 77 ± 11 |
| P | 80 ± 16 | 81 ± 12 | 85 ± 11 | 88 ± 11 [†] | 87 ± 11 |

Tabela 2 - Dados hemodinâmicos relacionados ao VD em ambos os grupos nas fases estudadas. Os dados estão apresentados como média ± DP. †: p<0.05 intra-grupo, em relação a TB; ‡: p<0.05 intra-grupo em relação a TA.

Abreviaturas: (I) = grupo do isoflurano; (P) = grupo do propofol. FEVD= fração de ejeção do ventrículo direito; PAP= pressão arterial pulmonar média; PAM= pressão arterial sistêmica média; FC=frequência cardíaca. VDFVDI=volume diastólico final indexado do ventrículo direito; PVC= pressão venosa central; RVPI=resistência vascular pulmonar indexada; IC=índice cardíaco; VSI= volume sistólico indexado;

Fonte - Banco de dados da UTH - HGB.

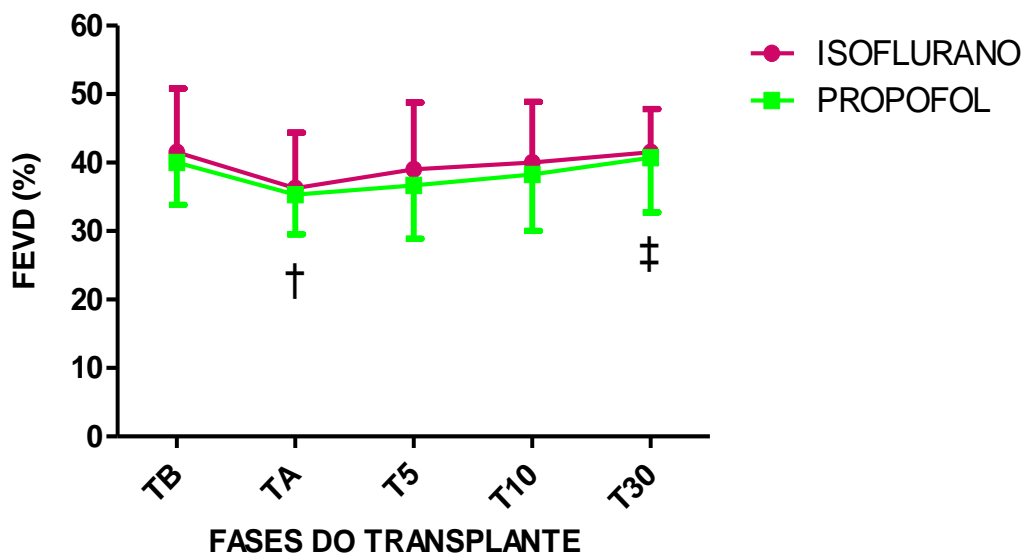


Figura 6 - Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à FEVD nas fases estudadas. TB: tempo basal; TA: fase anepática; T5, T10 e T30: cinco, dez e 30 minutos pós-reperusão; †: $p < 0,05$ intra-grupo em relação ao TB; ‡: $p < 0,05$ intra-grupo em relação à TA. Valores em média \pm DP.

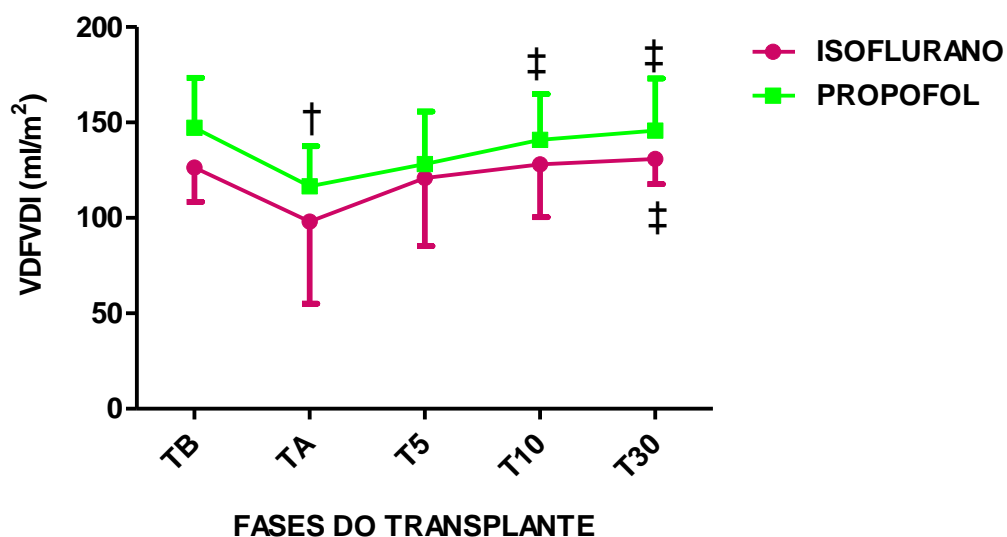


Figura 7 - As variações de pré-carga do VD (VDFVDI) foram similares entre os dois grupos nas fases estudadas. TB: tempo basal; TA: fase anepática; T5, T10 e T30: cinco, dez e 30 minutos pós-reperusão; †: $p < 0,05$ intra-grupo em relação ao TB; ‡: $p < 0,05$ intra-grupo em relação à TA. Valores em média \pm DP.

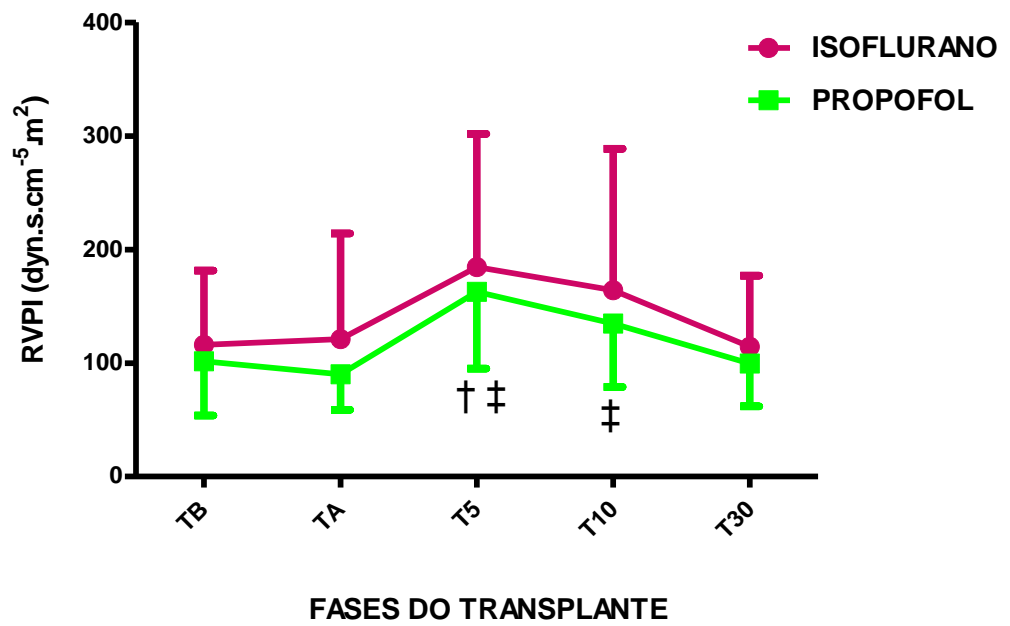


Figura 8 – As variações da pós-carga do VD (RVPI) foram semelhantes entre os dois grupos. TB: tempo basal; TA: fase anepática; T5,T10 e T30: cinco,dez e 30 minutos pós-reperusão; †: p<0,05 intra-grupo em relação ao TB; ‡: p<0,05 intra-grupo em relação à TA. Valores em média ± DP.

5 DISCUSSÃO

Embora tenham ocorrido variações da FEVD durante o TH, estas não foram clinicamente significativas durante as fases estudadas, com tendências similares entre os dois grupos.

A faixa de normalidade da FEVD varia entre os estudos, mas o limite inferior mais comumente citado tem sido 40%^{40,52}. De acordo com essa definição, a FEVD basal estava no limite inferior da normalidade em ambos os grupos. As condições basais de pré e pós-carga do VD não explicam este achado, pois o VDFVDI encontrava-se normal (ou levemente aumentado no grupo P) e a RVPI dentro da faixa da normalidade. De fato, com estas condições, esperar-se-ia uma FEVD mais elevada. Isto levou a hipótese de que a contratilidade do VD estaria diminuída, possivelmente pela influência das drogas anestésicas. De fato, alguns estudos em animais sugerem que tanto o propofol quanto o isoflurano possuem efeito inotrópico negativo dose-dependente em relação ao VD. Van Klarenbosch e cols.⁵⁴, estudando os efeitos do propofol em trabéculas musculares oriundas de VD de porcos, mostraram que houve diminuição da contratilidade por alteração de fluxo trans-sarcolema de cálcio. Kerbaul e cols.²⁵ demonstraram que doses crescentes de isoflurano (0,5 a 1,5 CAM) causavam deterioração da FVD em cães, tanto reduzindo a contratilidade quanto alterando o acoplamento ventrículo-arterial.

Outra possível explicação para os valores basais da FEVD seria a presença de miocardiopatia cirrótica (MC) subjacente. Embora não tenhamos seguido nenhum protocolo de investigação diagnóstica desta condição, estudos recentes sugerem que a sua prevalência pode ser maior do que se pensava^{30,36}. Embora os critérios diagnósticos da MC ainda não estejam bem estabelecidos, a maioria dos autores o considera quando o débito cardíaco (DC) e/ou a FC não se elevam de maneira significativa em situações de estresse, como exercício físico ou o próprio ato anestésico-cirúrgico¹. A presença de disautonomia, bem como alterações nos receptores beta-adrenérgicos parece fazer parte da sua fisiopatologia⁶.

Existem ainda poucos dados na literatura abordando especificamente a FVD em pacientes com MC. Um estudo ⁵³ envolvendo um número reduzido de pacientes cirróticos (n=20) investigou a função sistólica do VD pela sua medida da fração de encurtamento, obtida pelo ecocardiograma transtorácico. Os autores relataram que este parâmetro estava significativamente menor nos cirróticos quando comparados com controles saudáveis. Entretanto, todos os avaliados nesse estudo estavam acordados e em repouso o que nos impede de especular sobre as conseqüências da associação de drogas anestésicas para o comprometimento ainda maior da FVD neste grupo específico.

Na fase anepática, a diminuição da FEVD que ocorreu em ambos os grupos foi provavelmente associada a uma redução da pré-carga do VD induzida pelo clampeamento da VCI. A diminuição tanto da PVC quanto do VDFVDI sustentam esta hipótese. Entretanto, não se podem descartar alterações da contratilidade do VD como sendo outro fator, uma vez que o acúmulo de metabólitos ácidos e mediadores inflamatórios que ocorrem nesta fase podem ocasionar depressão miocárdica.

Após a reperfusão do enxerto, tanto a pré-carga quanto a pós-carga do VD aumentaram. Estes achados poderiam explicar o padrão de recuperação gradual e lenta da FEVD durante esta fase, já que a FEVD é um índice que é muito influenciado pela pós-carga ^{19,40}. Em relação a este último parâmetro, nota-se que em todas as fases analisadas do TH, a RVPI foi maior no grupo I do que no grupo P, apesar dessa diferença não ter sido estatisticamente significativa. Ewalenko e cols. ¹³ estudaram as alterações hemodinâmicas relacionadas ao VD em um modelo experimental de embolia pulmonar em cães anestesiados com propofol ou isoflurano. Apesar da RVP ter sido menor no grupo do isoflurano, três cães apresentaram disfunção ventricular direita aguda e evoluíram para óbito. Priebe ³⁷ relatou que as repercussões negativas do isoflurano na FVD eram maiores do que no VE. Isto se deveu principalmente aos efeitos antagônicos do isoflurano na pós-carga dos dois ventrículos: enquanto ocorreu uma redução na pós-carga do VE, a do VD permaneceu praticamente inalterada. O somatório deste com os efeitos inotrópicos negativos do isoflurano levaram a uma maior alteração na FVD do que na função do VE. Os autores dos dois estudos acima atribuíram, em

parte, seus resultados ao fenômeno de desacoplamento ventrículo-arterial²³ induzido pelo isoflurano. Entretanto, a repercussão clínica desses achados ainda permanece obscura. De fato, a utilização bem-sucedida do isoflurano em pacientes com hipertensão pulmonar primária¹⁰ já foi relatada, e não houve alterações hemodinâmicas significativas que pudessem ser atribuídas ao anestésico *per se*. Em nosso estudo, os valores de RVPI nos dois grupos estiveram dentro da faixa de normalidade em todas as fases estudadas. Isto sugere que a utilização de isoflurano, ou propofol, nas doses empregadas não influenciou de maneira clinicamente significativa a pós-carga do VD durante o TH.

De Wolf e cols.¹² foram os primeiros a estudar a FVD durante o TH com o CAP-FEVD ao abordarem 20 pacientes cirróticos nos quais o anestésico de manutenção era o isoflurano. Em relação à tendência dos valores da FEVD, os achados foram semelhantes aos nossos: houve comportamento bifásico, ou seja, diminuição na fase anepática com recuperação gradual na fase pós-reperusão. Contudo, quando se compara os números absolutos, a FEVD basal foi de 52%, ou seja, 10% acima da encontrada por nós. Mesmo na fase anepática, o menor valor encontrado foi de 48%. Algumas diferenças devem ser mencionadas:

- a maioria dos que estudamos tinham cirrose de origem viral, enquanto que de De Wolf e cols.¹² preponderava a etiologia alcoólica. Ainda é discutível se o grau de disfunção cardíaca em pacientes cirróticos se relaciona com a causa da cirrose, o que nos leva a especular se isto não poderia ter sido um fator que explicasse a FEVD mais baixa em nossos pacientes;
- 11 dos 20 pacientes utilizaram dopamina durante o TH¹² em doses dopaminérgicas (até $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), enquanto que em nenhum dos nossos pacientes foi administrado quaisquer drogas vasoativas de infusão contínua. A dopamina, mesmo em doses baixas, poderia ter contribuído para uma FEVD mais elevada;
- O CAP-FEVD utilizado por De Wolf e cols.¹² foi o de medição intermitente (manual) ao invés do nosso, de aferição automática e semi-contínua. De acordo com Groeneveld e cols.¹⁸, o método

manual é influenciado de forma significativa pelos ciclos ventilatórios: a FEVD diminui quando a medição é feita durante a inspiração e aumenta durante a expiração. Todavia, esse último fator não deve ter influenciado significativamente os resultados, uma vez que De Wolf e cols. relataram que a medição da FEVD foi feita durante períodos de apnéia¹²;

- foi utilizado *bypass* veno-venoso no estudo de De Wolf e cols.¹², o que poderia explicar, pelo menos em parte, a FEVD mais elevada na fase anepática do que a encontrada em nosso estudo, devido a manutenção teoricamente mais eficaz do retorno venoso.

Posteriormente, vários outros autores^{7,15,35,50} analisaram a FEVD durante o TH com o mesmo método e técnica anestésica similar (manutenção com isoflurano). As tendências da FEVD durante as fases analisadas foram semelhantes entre esses estudos, sendo que os valores absolutos da FEVD foram mais próximos do nosso variando entre 30 e 40% durante o TH.

Rocca e cols.⁴¹, na Itália, avaliaram a FVD durante o TH em um estudo multicêntrico. Seis instituições participaram, perfazendo um total de 244 pacientes. A FEVD e outros parâmetros hemodinâmicos relacionados ao VD foram coletados em quatro momentos distintos: logo após a indução anestésica, mas antes da incisão cirúrgica (T0), 20 minutos após anepatia (Tc), 30 minutos após reperfusão (Tr) e ao final do procedimento (Tf). A anestesia foi mantida com sevoflurano ou desflurano. A FEVD foi de 45% em T0, variando entre 42% (Tc) e 46% (Tr). Siniscalchi e cols.⁴⁵ também obtiveram resultados semelhantes em 21 cirróticos submetidos ao TH. A FEVD variou entre 36 e 40% nas fases estudadas, embora a técnica anestésica não tenha sido especificada. Os autores concluíram que a FVD esteve preservada durante o TH. Gouvêa e cols.¹⁷ estudaram a FEVD durante TH sob anestesia intravenosa total com propofol. A FEVD no início da cirurgia (basal) foi de 39%, atingindo o mínimo de 34% (fase anepática). Concluiu-se que embora a FEVD estivesse diminuída no tempo basal, não houve alterações significativas nas fases estudadas.

Se pudéssemos sintetizar os achados dos estudos supracitados ^{7,12,15,17,34,41,45,49}, diríamos que a FEVD durante o TH tem comportamento bifásico: diminui na fase anepática e retorna a valores basais após a reperfusão do enxerto. A diferença em relação aos números absolutos da FEVD entre os estudos pode ser devido a vários fatores:

- momento exato da coleta de dados;
- tipo de CAP-FEVD utilizado (manual/intermitente ou automático /semi-contínuo);
- reposição volêmica mais restrita ou liberal;
- uso ou não de *bypass* veno-venoso;
- gravidade da doença hepática subjacente;
- concomitância de MC;
- técnicas anestésicas distintas.

Webster e cols.⁵⁸, em um estudo randomizado, compararam anestesia com propofol *versus* isoflurano durante o TH, e avaliaram os parâmetros hemodinâmicos sistêmicos na fase pós-reperfusão. Embora a FVD não tenha sido especificamente estudada, é relevante citar que após a reperfusão, o volume sistólico esteve mais preservado no grupo isoflurano. Baseados nisto, os autores argumentaram que o propofol poderia estar associado a um efeito cardíaco depressor mais evidente durante o período de pós-reperfusão. Nossos resultados não sustentam essa hipótese, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao VSI nem em relação à incidência de síndrome de pós-reperfusão. Algumas diferenças entre o estudo de Webster e cols.⁵⁸ e o nosso devem ser mencionadas:

- a dose do propofol utilizada em nossos pacientes foi menor (variação de 50-120 mcg.kg⁻¹.min⁻¹, comparada à de 150-300 mcg.kg⁻¹.min⁻¹);
- as doses de propofol e isoflurano foram norteadas, primariamente, de acordo com os valores do BIS e há evidências indicando que o seu uso está associado a um menor consumo de drogas anestésicas ³;

De fato, utilizamos taxas de infusão de propofol relativamente baixas, principalmente na fase anepática. Tremelot e cols.⁴⁹ relataram que a dose média de propofol (administrado com bombas de infusão alvo-controladas) para se manter os valores de BIS em 50 foi de 2 µg/ml na fase anepática, comparada com a dose de 3 µg/ml na fase de hepatectomia. Isto que pode ser explicado, em parte, pela maior sensibilidade dos cirróticos às drogas sedativas e hipno-analgésicas⁵⁶. Em contrapartida, no estudo de Webster e cols.⁵⁸, as doses dos dois fármacos eram tituladas somente de acordo com a resposta clínica. Portanto, é provável que nossos pacientes tenham atingido a fase de pós-reperfusão com menores concentrações plasmáticas de propofol, o que poderia explicar a semelhança entre os volumes sistólicos obtidos nos dois grupos.

Os efeitos do propofol e isoflurano na FEVD foram investigados em outras situações clínicas. Kellow e cols.²⁴ randomizaram 22 pacientes submetidos à cirurgia torácica em dois grupos distintos em relação às drogas de manutenção: propofol, (6 a 10 mg.kg⁻¹.h⁻¹) e isoflurano na dose de 1 a 1,5% de fração inspirada. A FEVD foi avaliada com o CAP-FEVD em quatro momentos: basal (pré-indução), 20 minutos após ventilação bi-pulmonar, 20 minutos após ventilação mono-pulmonar (VMP) e ao término da cirurgia. Foi mostrado que a anestesia com propofol esteve associada a menores valores de FEVD em todos os tempos estudados (propofol: FEVD basal de 45%, mínima de 32% durante VMP; isoflurano: FEVD basal de 48%, mínima de 42% durante VMP). Houve também redução do DC nos dois grupos, sendo mais persistente com o propofol. Como não houve alterações significativas dos índices de pós-carga do VD entre os grupos, os autores inferiram que houve diminuição da função sistólica do VD atribuída ao propofol. Martin e cols.²⁹ avaliaram a FVD em 11 pacientes internados em terapia intensiva. Todos estavam sob ventilação mecânica invasiva e sedados com propofol (*bolus* de 1 mg/kg e manutenção de 1,5 a 3 mg.kg⁻¹.h⁻¹). As medidas hemodinâmicas relacionadas ao VD foram realizadas com o CAP-FEVD antes e após a infusão do propofol. Observou-se uma diminuição da relação pressão-volume no final da sístole, que é um índice utilizado para inferir contratilidade, concluindo que nestas condições, o propofol teve efeitos

inotrópicos negativos em relação ao VD. Em contrapartida, Boyd e cols.⁴ mediram a FEVD em 10 pacientes anestesiados com propofol ou isoflurano. Após um período de estabilização, havia a troca (*cross-over*) entre as drogas no mesmo paciente. A FEVD e o DC foram maiores quando se utilizou o propofol.

Estes resultados conflitantes podem ser, em parte, explicados pelos diferentes métodos utilizados⁵. No estudo de Boyd e cols.⁴, os pacientes foram submetidos à cirurgia de revascularização de membros inferiores, ou seja, uma população distinta ao do estudo de Kellow e cols.²⁴. Não foram detalhados em ambos os estudos o grau de comprometimento cardíaco dos pacientes, o que poderia, teoricamente, influenciar nos resultados. Boyd e cols.⁵ enfatizaram o conceito de equipotência quando se deseja estudar um efeito específico de duas drogas. Portanto, para satisfazer tal premissa, estes autores utilizaram um modelo computadorizado para que o propofol fosse administrado em uma taxa de infusão mínima (MIR, do inglês *Minimal Infusion Rate*), o que seria equivalente ao conceito de CAM. Kellow e cols.²⁴ não utilizaram tal técnica, o que suscita a hipótese de que doses equipotentes poderiam não ter sido utilizadas. De qualquer forma, é importante ressaltar que nestes dois estudos, a diferença da FEVD entre os dois grupos foi pequena e, portanto, de relevância clínica questionável.

Análises retrospectivas, inicialmente, têm contra si a possibilidade da falta de padronização de condutas. Nesse aspecto, conta favoravelmente à fidedignidade dos dados colhidos, a normatização dos procedimentos anestésicos seguidos na UTH e os registros do seu banco de dados. Da mesma forma, o caráter multifatorial das indicações de transplante e o grau do comprometimento hepático prejudicam quanto à formação de grupos homogêneos que garantam a apreciação isenta dos resultados. Os critérios de exclusão, apesar de reduzirem em 55,3% (31 pacientes) o montante para análise, permitiram trabalhar com resultados confiáveis e comparáveis.

Um dos nossos critérios de exclusão era a presença de hipertensão portopulmonar (HPP), já que estes pacientes fazem parte de um grupo bem específico que estão sob maior risco de disfunção de VD durante o TH^{26,39}, quando comparados aos pacientes cirróticos que não tem HPP. É possível,

portanto, que neste subgrupo específico, os efeitos do isoflurano e/ou do propofol sobre a FEVD pudessem ter sido diferentes. Embora o isoflurano possa, teoricamente, ser mais vantajoso devido as suas propriedades vasodilatadoras ¹⁰, ainda não se sabe qual técnica anestésica seria a mais favorável em relação à hemodinâmica do VD nesta situação específica.

Na nossa amostra, somente um paciente transplantado (1,8% do total) apresentou HPP, diagnosticada previamente em caráter ambulatorial, enquanto ele ainda estava na lista de espera. O cateterismo de artéria pulmonar na sala de cirurgia, no dia do transplante de um órgão de doador cadáver, revelou uma PAP de 32 mmHg e uma RVP de 270 dyn.s.cm⁻⁵.m², caracterizando uma HPP leve. O transplante transcorreu sem maiores problemas e a técnica anestésica utilizada foi a inalatória com isoflurano.

Embora não muito representativa, por causa deste caso isolado, a frequência de HPP (1,8%) no nosso estudo está um pouco abaixo do que vem sendo relatado na literatura (4 a 10%) ^{26,39}. Portanto, a viabilização de um estudo que avaliasse a influência da técnica anestésica na FEVD especificamente em pacientes com HPP poderia ser dificultada pela relativa baixa prevalência desta condição. Em outras palavras, poderia se levar um tempo considerável para se formar dois grupos relativamente homogêneos. Além do mais, a própria HPP pode se apresentar de forma bastante heterogênea, dificultando ainda mais uma padronização adequada.

Por motivos semelhantes, os pacientes com hepatite fulminante também foram excluídos, uma vez que também representam um subgrupo muito específico. Não raro, nos deparamos com pacientes encefalopatas graves, em coma, e que quando admitidos à sala de cirurgia, apresentam um BIS abaixo de 20. Isso, por si só, já seria um fator limitante ao nosso estudo, uma vez que a nossa conduta é, usualmente, manter os valores de BIS entre 40 e 60. Os valores baixos de BIS em pacientes com hepatite fulminante que cursam com encefalopatia grave, na imensa maioria das vezes, já são consequência de dano cerebral subjacente. De fato, temos observado que a dose de manutenção do propofol nos casos mais graves raramente é superior a 30 µg.kg⁻¹.min⁻¹, o que é uma dose considerada baixa, geralmente utilizada com o intuito somente de prover sedação.

Outro questionamento que surge é a influência do remifentanil nos nossos resultados. De fato, não dispomos no nosso banco de dados, da dose exata desse fármaco administrada para cada paciente no momento em que foram coletadas as variáveis hemodinâmicas. Como o intervalo de dose era relativamente grande ($0,1$ a $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), pode ser que um determinado paciente estivesse utilizando uma dose cinco vezes maior do que um outro paciente na mesma fase estudada. Embora a influência do remifentanil especificamente na FVD ainda não tenha sido relatada, sabe-se que seus efeitos diretos na função cardíaca global são mínimos^{27,33}, o que torna pouco provável que esse fármaco pudesse ter influenciado de maneira significativa os nossos resultados.

Qualquer situação clínica ou cirúrgica que imponha a administração de vasopressores continuamente impede uma análise isenta e particular da influência das drogas hipnóticas (propofol x isoflurano). O nosso serviço tem como rotina a utilização de noradrenalina como vasopressor de primeira escolha em situações nas quais haja hipotensão arterial sistêmica (pressão arterial sistólica < 90 mmHg e/ou PAM < 50 mmHg) com redução concomitante da RVSI ($< 1000 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$). A dose inicial de noradrenalina utilizada em tais casos é de $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, sendo titulada de acordo com os parâmetros hemodinâmicos. Foram excluídos do estudo os pacientes que utilizaram noradrenalina durante quaisquer fases estudadas, uma vez que representaria um viés que pudesse comprometer significativamente os resultados.

Embora o método utilizado em nosso estudo para medir a FEVD tenha sido bem validado, ele possui algumas limitações. Primeiro, a sua acurácia pode ser comprometida quando houver regurgitação tricúspide significativa⁴⁶. Embora nenhum de nossos pacientes apresentasse esta alteração no pré-operatório, não se pode descartar a hipótese de que a mesma possa ter ocorrido durante o TH, já que não utilizamos ecocardiografia transesofágica no intra-operatório. Segundo, o sangue hipotérmico liberado pelo enxerto recém-reperfundido, freqüentemente causa instabilidade térmica central, prejudicando o funcionamento do termistor do CAP^{44,46,50,61}. Conseqüentemente, as medidas de DC e FEVD podem ficar comprometidas

durante a fase de pós-reperusão, e não raro, só reaparecem no monitor após cerca de 3 a 5 minutos. É possível que durante este curto período de tempo, as drogas anestésicas pudessem ter influenciado a FEVD de maneira diferente. Terceiro, este método consistentemente subestima a FEVD quando comparado às medições feitas por ecocardiografia 3D ou ressonância nuclear magnética^{52,57,61}. De fato, mostrou-se que esta subavaliação pode chegar até 11%⁴⁴. Este último dado realça a hipótese de que a FEVD de pelo menos alguns dos nossos pacientes pudesse estar aquém da FEVD real.

Quando duas drogas são comparadas, elas devem idealmente ser administradas em doses equipotentes⁵. Nesse estudo, foram utilizadas bombas de infusão volumétricas, ajustadas para administrar propofol em uma dose que variava entre 50 a 120 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Não foi quantificada, portanto, a concentração plasmática de propofol. Logo, é possível que doses equipotentes de isoflurano e propofol não tivessem sido utilizadas. Este problema poderia ter sido minimizado pelo uso de bombas infusoras que incorporam modelos farmacocinéticos específicos do propofol, comumente denominadas bombas infusoras alvo-controladas. Nestes casos, o anesthesiologista programa a taxa de infusão manuseando diretamente a concentração plasmática alvo que se deseja alcançar, por exemplo, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Entretanto, estes equipamentos podem não ser precisos durante o TH, uma vez que a concentração estipulada pela bomba infusora pode subestimar marcadamente a concentração real de propofol. Wu e cols.⁶⁰ utilizaram em dez pacientes uma bomba de infusão específica (Diprifusor®) para o propofol, e programaram uma concentração alvo de 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ que foi mantida durante todo o TH. As concentrações plasmáticas de propofol foram diretamente medidas em três fases: hepatectomia, anepatia e pós-reperusão. Em todos os pacientes e em todas as fases, a concentração real era superior à programada. Essa discrepância era maior ainda na fase anepática. Chen e cols.⁹ mostraram que as concentrações plasmáticas de propofol eram significativamente maiores na fase anepática, retornando aos valores basais após a reperusão do enxerto. Takizawa e cols.⁴⁸, administraram propofol na dose de 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ em dez pacientes cirróticos durante o TH. Foi

demonstrado que o *clearance* sistêmico do propofol estava diminuído cerca de 40% na fase anepática.

Os estudos citados acima^{9,48,60} sugerem que a infusão contínua de propofol - seja administrado em bombas infusoras volumétricas ou do tipo alvo-controlada - durante o TH pode ocasionar níveis plasmáticos imprevisíveis. Além do mais, a real concentração de propofol no tecido cardíaco (que irá determinar, em última instância, os efeitos diretos na contratilidade miocárdica) é ainda impraticável de se medir *in-vivo*. Portanto, a utilização de doses equipotentes de propofol e isoflurano durante o TH para o estudo de algum efeito específico (nesse caso, as alterações da FEVD) é, no momento, de difícil execução prática. Não obstante, ambas as drogas no nosso estudo foram tituladas para que se atingissem valores similares de BIS durante a cirurgia, sugerindo que doses clinicamente equivalente tivessem sido utilizadas.

O estudo da FVD vem despertando cada vez mais interesse por parte dos pesquisadores. Métodos mais precisos de análise quantitativa têm sido utilizados, como índices derivados da ecocardiografia. Estes poderão ser pesquisados durante o TH através do ecocardiograma transesofágico, trazendo novas informações e questionamentos a respeito da FVD e os fatores que potencialmente podem influenciá-la no período transoperatório.

6 CONCLUSÕES

- A FEVD foi similar entre os dois grupos (propofol e isoflurano) durante o TH, tanto quando analisada sob forma de números absolutos como variação entre as fases estudadas.
- A escolha entre propofol e isoflurano para manutenção da hipnose nas doses utilizadas neste estudo, não confere maior ou menor vantagem quando a intenção é preservar a FEVD durante o TH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alqahtani AS, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 2008;28:59-69.
2. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al. Post-reperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 1987;199: 54-55.
3. Bowdle TA. Depth of anesthesia monitoring. *Anesthesiol Clin* 2006; 24:793-822.
4. Boyd O, Murdoch LJ, Mackay CJ, Bennett ED, Grounds RM. The cardiovascular changes associated with equipotent anaesthesia with either propofol or isoflurane. Particular emphasis on right ventricular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:357-362.
5. Boyd O, Grounds RM. Effects of propofol and isoflurane on right ventricular function. *Br J Anaesth* 1996;76:598.
6. Ceolotto G, Papparella I, Sticca A, et al. An abnormal gene expression of the beta-adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology* 2008; 48:1913-1923.
7. Cheema SPS, Hughes A, Webster NR, et al. Cardiac function during orthotopic liver transplantation with venovenous bypass. *Anaesthesia* 1995;50:776-778.
8. Chemla D, Jayais P, Ecoffey C, Declere AD, Lecarpentier Y. In vitro negative inotropic effect of plasma collected at the time of reperfusion in humans undergoing liver transplantation. *Anesthesiology* 1997;87: 378-386.
9. Chen YZ, Zhu SM, He HL, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:511-514.
10. Cheng DC, Edelist G. Isoflurane and primary pulmonary hypertension. *Anaesthesia* 1988;43:22-24.
11. De Simone R, Wolf I, Mottl-LinkS, et al. Intraoperative assessment of right ventricular volume and function. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2005;29:988-993.
12. De Wolf AM, Begliomini B, Gasior TA, et al. Right ventricular function during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1993; 76:562-568.

13. Ewalenko P, Brimiouille S, Delcroix M, Lejeune P, Naeije R. Comparison of the effects of isoflurane with those of propofol on pulmonary vascular impedance in experimental embolic pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 1997;79:625-630.
14. Ellis JE, Lichtor JL, Feinstein SB, et al. Right heart dysfunction, pulmonary embolism, and paradoxical embolization during liver transplantation. A transesophageal two-dimensional echocardiographic study. *Anesth Analg* 1989;68:777-782.
15. Gabriel A, Muller C, Tuchy G, et al. Reperfusion during orthotopic liver transplantation: analysis of right ventricular dynamics. *Transplant Proc* 1993;25:1811-1812.
16. Gårdebäck M, Settergren G, Brodin LA. Hepatic blood flow and right ventricular function during cardiac surgery assessed by transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:318-322.
17. Gouvea G, Diaz R, Auler L, Martinho JM. Evaluation of the right ventricular ejection fraction during orthotopic liver transplantation under propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008;101:161-165.
18. Groeneveld AB, Berendsen RR, Schneider AJ, Pneumatikos IA, Stokkel LA, Thijs LG. Effect of the mechanical ventilatory cycle on thermodilution right ventricular volumes and cardiac output. *J Appl Physiol* 2000;89:89-96.
19. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717-1731.
20. Ickx B, Walker S, Farman JV. Ionized calcium levels during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol* 1987;4:421-427.
21. Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. *Chest* 2007;131:1844-1851.
22. Karunanithi MK, Feneley MP. Limitations of unidimensional indexes of right ventricular contractile function in conscious dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:302-312.
23. Kass DA, Kelly RP. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng* 1992;20:41-62.
24. Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO. Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75: 578-82.

25. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, et al. Isoflurane and desflurane impair right ventricular-pulmonary arterial coupling in dogs. *Anesthesiology* 2004;101:1357-1362.
26. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087-1093.
27. Leite SS, Firme EB, Bevilaqua MS, Pereira L dos S, Atié J. Prospective study on the repercussions of low doses of remifentanil on sinoatrial function and in cardiac conduction and refractory period. *Rev Bras Anesthesiol* 2007;57:465-475.
28. Little WC, Braunwald E. Assessment of cardiac function. In: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1997:421-444.
29. Martin C, Perrin G, Saux P, Papazian L, Albanese J, Gouin F. Right ventricular end-systolic pressure-volume relation during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:223-228.
30. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6: S44-52.
31. Nelson LD. The new pulmonary arterial catheters. Right ventricular ejection fraction and continuous cardiac output. *Crit Care Clin* 1996;12:795-818.
32. Niimi Y, Hiki M, Ishiguro Y, Goto T, Morita S. Determination of right ventricular function by transesophageal echocardiography: impact of proximal right coronary artery stenosis. *J Clin Anesth* 2004;16:104-110.
33. Ogletree ML, Sprung J, Moravec CS. Effects of remifentanil on the contractility of failing human heart muscle. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:763-767.
34. Pagel PS, Kersten JR, Farber NE, Warltier DC. Cardiovascular Pharmacology. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 191-229.
35. Piccinni P, Nolli ML, Tripepi A, et al. Right ejection fraction and maximum elasticity are sensitive measurements of right ventricular function during liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1842-1844.
36. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-1137.
37. Priebe HJ. Differential effects of isoflurane on regional right and left ventricular performances, and on coronary, systemic, and pulmonary hemodynamics in dog. *Anesthesiology* 1987;66:262-272.

38. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. Transplantation 2008;85:1766-1772.
39. Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol* Feb 2010 [Ahead of print]
40. Robotham JL, Takata M, Berman M, et al. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology* 1991;74:172-183.
41. Rocca GD, Costa MG, Feltracco P, et al. Continuous right ventricular end diastolic volume and right ventricular ejection fraction during liver transplantation: a multicenter study. *Liver Transpl* 2008;14:327-332.
42. Redington AN. Right ventricular function. *Cardiol Clin* 2002;20:341-349.
43. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy Md. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 317-378.
44. Santamore WP, Gefen N, Avramovich A, et al. Right atrial effects on right ventricular ejection fraction derived from thermodilution measurements. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:644-649.
45. Siniscalchi A, Pavesi M, Piraccini E, et al. Right ventricular end-diastolic volume index as a predictor of preload status in patients with low right ventricular ejection fraction during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:2541-2543.
46. Spinale FG, Mukherjee R, Tanaka R, et al. The effects of valvular regurgitation on thermodilution ejection fraction measurements. *Chest* 1992;101:723-731.
47. Stoelting RK, Hillier SC. *Pharmacology & physiology in anesthetic practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006
48. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth* 2005;95:643-647.
49. Tremelot L, Restoux A, Paugam-Burtz C, Dahmani S, Massias L, Peuch C, et al. Interest of BIS monitoring to guide propofol infusion during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:975-978.
50. Torline R, Kindscher J, Chaffee T, et al. Use of swan-ganz catheter for monitoring right ventricular ejection fraction during liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1853-1854.
51. Tousignant CP, Bowry R, Levesque S, Denault AY. Regional differences in color tissue Doppler-derived measures of longitudinal right ventricular function using transesophageal and transthoracic echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22:400-405.

52. Urban P, Scheidegger D, Gabathuler J, et al. Thermodilution determination of right ventricular volume and ejection fraction: A comparison with biplane angiography. *Crit Care Med* 1987;15:652-655.
53. Ustundag Y, Boyacioglu S, Erturk A, Yigit F, Ozin B, Muderrisoglu H. Are myocardial functional abnormalities biventricular in nonalcoholic cirrhotics with or without ascites? *American Journal of Gastroenterology* 2000;95:846-848.
54. Van Klarenbosch J, Stienen GJ, de Ruijter W, Scheffer GJ, de Lange JJ. The differential effect of propofol on contractility of isolated myocardial trabeculae of rat and guinea-pig. *Br J Pharmacol* 2001;132:742-748.
55. Vincent JL. The measurement of right ventricular ejection fraction. *Intensive Care World* 1990;7:333-336.
56. Wang CH, Chen CL, Cheng KW, et al. Bispectral index monitoring in healthy, cirrhotic, and end-stage liver disease patients undergoing hepatic operation. *Transpl Proc* 2008;40:2489-2491.
57. Wang J, Prakasa K, Bomma C, et al. Comparison of novel echocardiographic parameters of right ventricular function with ejection fraction by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1058-1064.
58. Webster NR, Bellamy MC, Lodge JPA, et al. Haemodynamics of liver reperfusion: comparison of two anesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1994;72:418-421.
59. Wiedemann HP, Matthay RA. Cor Pulmonale. In: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1997:1604-1625.
60. Wu J, Zhu SM, He HL, et al. Plasma propofol concentrations during orthotopic liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:804-810.
61. Zink W, Nöll J, Rauch H, et al. Continuous assessment of right ventricular ejection fraction: new pulmonary artery catheter versus transoesophageal echocardiography. *Anaesthesia* 2004;59:1126-1132.

ANEXO I

Valores Normais de Referência dos Parâmetros Hemodinâmicos¹

| | |
|---------------|---|
| FEVD | 40-60% |
| VDFVDI | 90-140 ml/m² |
| PVC | 2-10 mmHg |
| RVPI | 70-280 dyn.s.cm⁻⁵.m² |
| IC | 2,5 – 4,5 l.min⁻¹.m² |
| VSI | 35-55 ml/m² |
| PAP | 10-25 mmHg |
| PAM | 70-105 mmHg |
| FC | 60-100 bpm |

Abreviaturas: FEVD=fração de ejeção do ventrículo direito; VDFVDI=volume diastólico final indexado do ventrículo direito; PVC=pressão venosa central; RVPI=resistência vascular pulmonar indexada; IC=índice cardíaco; VSI=volume sistólico indexado; PAP=pressão de artéria pulmonar média; PAM=pressão arterial sistêmica média; FC=frequência cardíaca.

VARIÁVEIS CALCULADAS:

IC = DC / ASC, onde DC=débito cardíaco e ASC=área de superfície corporal

VSI = (IC / FC) / ASC

RVP = [(PAP-POAP) / DC] X 80, onde POAP=pressão de oclusão da artéria pulmonar

RVPI = RVP / ASC, onde RVP=resistência vascular pulmonar

¹ Extraído de: Voyce SJ. Pulmonary artery catheters. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM, editors. Intensive Care Medicine. 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 46-71

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)