O Paciente Cirúrgico de Alto Risco

Condutas no Perioperatório

Editora
Ludhmila Abrahão Hajjar

Coeditores
Armindo Jreige Júnior
Bruno Soares da Silva Rangel
Fernando Nardy Bellicieri
Lucas Trindade Cantú Ribeiro
Stéphanie Itala Rizk



Hospital das Clínicas Fmusp
MEDICINA USP
FMUSP EMERGÊNCIAS CLÍNICAS
Atheneu

O Paciente Cirúrgico de Alto Risco

Condutas no Perioperatório


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
WhatsApp
(21) 99165-6798
Facebook.com/editoraatheneu
Twitter.com/editoraatheneu
You
Tube
Youtube.com/atheneueditora

O Paciente Cirúrgico de Alto Risco

Condutas no Perioperatório

Editora
Ludhmila Abrahão Hajjar

Coeditores
Armindo Jreige Júnior
Bruno Soares da Silva Rangel
Fernando Nardy Bellicieri
Lucas Trindade Cantú Ribeiro
Stéphanie Itala Rizk

Hospital das Clínicas Fmusp
MEDICINA USP
FMUSP EMERGÊNCIAS CLÍNICAS
Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2024

EDITORA ATHENEU

São Paulo	—	Rua Maria Paula, 123, 13º andar – Conjuntos 133 e 134 Tel.: (11) 2858-8750 E-mail: atheneu@atheneu.com.br
Rio de Janeiro	—	Rua Bambina, 74 Tel.: (21) 3094-1295 E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: FK Estudio
ILUSTRAÇÃO DA CAPA: Mano Wladimir
DIAGRAMAÇÃO: Know-How Editorial

CIP-BRASIL. Catalogação na Publicação
Sindicato Nacional dos Editores de Livros, RJ

P124

O paciente cirúrgico de alto risco : condutas no perioperatório / editor Ludhmila Abrahão Hajjar ; coeditores Armindo Jreige Júnior ... [et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2024.
il. ; 24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-818-0

1. Pacientes hospitalizados - Cuidado e tratamento. 2. Tratamento cirúrgico. 3. Unidade de tratamento intensivo. I. Hajjar, Ludhmila Abrahão. II. Jreige Júnior, Armindo.

24-89295

CDD: 616.028
CDU: 616-089

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643
10/04/2024 16/04/2024

Hajjar LA.

O Paciente Cirúrgico de Alto Risco – Condutas no Perioperatório

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2024.

1 Fisiopatologia do Trauma Cirúrgico

Lucas Tokio Kawahara
Carlos de Almeida Obregon
Bruno Soares da Silva Rangel
Stéphanie Itala Rizk
José Otavio Costa Auler Junior

Introdução

O título deste capítulo fortuitamente traz o termo "trauma cirúrgico" como maneira de afirmar que, independentemente das suas extensões, ou de planejamento prévio, as cirurgias são traumas. Todos os passos do ato cirúrgico envolvem algum grau de lesão tissular, induzido por energia cinética (diéreses e dissecções) e térmica (hemostasia), principalmente.

A resposta do organismo ao trauma cirúrgico varia conforme a extensão do trauma (porte da cirurgia), condições preexistentes do paciente (idade, performance, condições nutricionais e comorbidades), condições relacionadas ao adoecimento atual (condições eletivas, de urgência ou emergência) e da própria cirurgia (via de acesso, técnica empregada, presença de contaminação e sangramento).[1]

Apesar de datarem do final do século XIX, os princípios descritos por William Halsted permanecem como pilares da boa técnica cirúrgica e encontram suporte sólido em evidências até o presente.[2] São eles:

- Manipulação delicada e cuidadosa dos tecidos;
- Hemostasia meticulosa;
- Preservação do suprimento sanguíneo aos tecidos;
- Técnica estritamente asséptica;
- Mínima aplicação de tensão nas suturas e anastomoses;
- Interposição adequada de tecidos, evitando-se a criação de espaço morto.

Entretanto, naquela época, o saber sobre o suporte ao paciente cirúrgico era muito limitado, havendo a real melhora dos desfechos clínicos após a segunda metade do século XX, com a criação de ferramentas de suporte multissistêmico, tão usadas na anestesia e na terapia intensiva.[3] Em paralelo, o avanço do conhecimento em biologia molecular, imunologia, microbiologia e patologia permitiu uma noção aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos do trauma cirúrgico, discutidos neste capítulo.

O trauma frequentemente causa uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), resultante da combinação das lesões tissulares à isquemia/reperfusão. Essa resposta é similar à observada em quadros infecciosos ou inflamatórios não traumáticos, sendo complexa e ainda cercada de muitas dúvidas.

Aparentemente, a SIRS resultante do trauma é desencadeada pela liberação de mediadores endógenos denominados *damage-associated molecular patterns* (DAMP), que agem de modo similar à sepse, em que agentes infecciosos produzem lipopolissacarídeos ou endotoxinas, também conhecidas como *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Nesse contexto, alguns desses DAMP já foram identificados como ativadores da resposta inflamatória após o trauma:

- **A hemólise (evento intrínseco à manipulação cirúrgica):** ocasiona liberação extracelular de hemoglobina (que se liga a receptores *Toll-like* e medeia liberação de citocinas que estimulam a resposta inflamatória);
- **O DNA mitocondrial (que compartilha similaridades químicas com o DNA bacteriano) liberado pela destruição celular:** ativa neutrófilos circulantes e desempenha papel-chave na atividade inflamatória pós-traumática;
- **A isquemia tecidual:** ocasiona estresse oxidativo, estimulando a produção de óxido nítrico, radicais livres e citocinas que estimulam a ativação neutrofílica, mastocitária e o aumento da permeabilidade endotelial;
- **Lesões de reperfusão:** também produzem marcadores pró-inflamatórios, como citocinas, lipídios e quimiocinas, que ativam resposta neutrofílica.

A Figura 1.1 demonstra a fisiopatologia da inflamação e a disfunção orgânica induzida pelo trauma.

Resposta imunológica

A liberação de DAMP deflagra a resposta imune inata, que constitui a primeira linha de defesa do organismo e é caracterizada por ser muito rápida e pouco específica. O papel da imunidade inata compreende:

- Recrutar células imunes por meio de mediadores inflamatórios;
- Ativar a cascata do complemento;
- Apresentar antígenos ao sistema imune adaptativo.

Os neutrófilos são os principais efetores dessa resposta.[4] São ativados tanto por DAMP quanto por PAMP e fagocitam os patógenos. Uma vez que o patógeno é fagocitado, os neutrófilos liberam uma variedade de substâncias nocivas dentro da célula, incluindo espécies reativas de oxigênio, enzimas proteolíticas e peptídeos antimicrobianos, na tentativa de eliminar o patógeno. Além disso, secretam diversos mediadores extracelulares que atraem outras células imunes para o local da lesão, ampliando a resposta imune. Outra ação dos neutrófilos relaciona-se à comunicação com a imunidade adaptativa. Foi observado, tanto em estudos clínicos como em estudos experimentais, um subgrupo de neutrófilos capaz de suprimir a proliferação de células T, gerando um efeito imunossupressor.[5]

O sistema complemento também participa da resposta inicial ao trauma. A lesão tecidual resulta na secreção de proteínas e peptídeos, os quais ativam a via alternativa do complemento, provocando a quimiotaxia de leucócitos e sua degranulação, além de aumento da

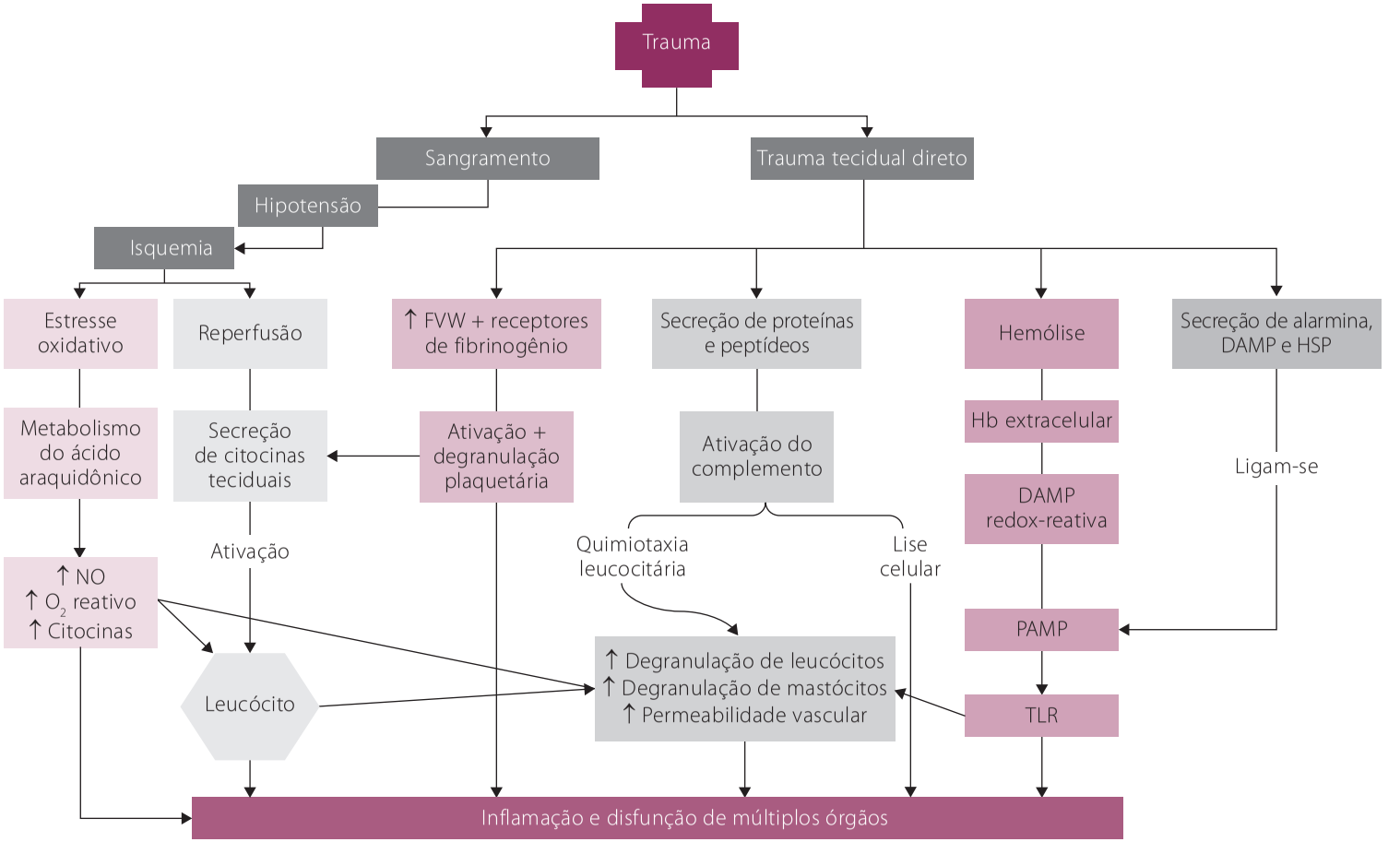

Figura 1.1 Fisiopatologia da inflamação e da disfunção orgânica induzida pelo trauma.

NO: óxido nítrico; FVW: fator de von Willebrand; Hb: hemoglobina; DAMP: *danger-associated molecular pattern*; PAMP: *pathogen-associated molecular pattern*; TLR: *Toll-like receptor*; HSP: *heat shock proteins*.

Fonte: Adaptada de Moran e Tisherman, 2020.[1]

permeabilidade vascular e lise celular. A ativação do sistema complemento contribui para a cascata inflamatória, estimulando a produção de radicais livres de oxigênio, metabólitos e citocinas. É importante destacar que, no trauma, a regulação do sistema complemento está alterada, o que resulta em elevação dos fatores de complemento, aumento da destruição tecidual e da inflamação.[1]

Os monócitos têm papel fundamental na coordenação da interação entre a imunidade inata e adaptativa. Eles migram para o sítio da lesão tecidual devido ao estímulo dos DAMP e PAMP e se diferenciam em macrófagos. Macrófagos, em conjunto com outras células da imunidade inata, produzem citocinas no local da lesão.

As citocinas são proteínas que direcionam a resposta inflamatória por meio de ações locais (parácrinas) e a distância (endócrinas). Em geral, cada citocina exerce uma função específica, sendo classificada como pró-inflamatória ou anti-inflamatória. Altos níveis de citocinas pró-inflamatórias podem produzir a SIRS, e sua elevação persistente pode causar disfunção de vários órgãos, resultando na disfunção de múltiplos órgãos (DMO) e, eventualmente, em morte. Em contrapartida, as citocinas anti-inflamatórias são cruciais para moderar essas respostas exageradas. No entanto, é fundamental que haja um equilíbrio, pois o excesso de citocinas anti-inflamatórias pode causar imunossupressão e aumentar o risco de infecções, resultando em uma síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS).[6]

Recentemente, avanços na genômica permitiram uma análise mais detalhada da resposta imune, trazendo o conceito de "tempestade genômica", um fenômeno central na patogênese da resposta ao trauma,[7] que se refere a uma alteração na expressão gênica dos leucócitos circulantes, com as seguintes características:

- Manifesta-se rapidamente após o trauma (dentro de 4 a 12 horas após a injúria);
- É maciça, com alteração de até 80% do transcriptoma leucocitário;
- Ativa concomitantemente vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, revelando que a SIRS e a CARS se iniciam simultaneamente, e não em sequência, como se acreditava anteriormente.

A genômica permitiu também a identificação de padrões de expressão gênica que se relacionam com evoluções clínicas distintas após um trauma. Observou-se que pacientes com uma recuperação rápida e sem complicações retornam mais rapidamente aos seus níveis normais de expressão gênica. Em contraste, pacientes que progridem para DMO ou desenvolvem uma doença crítica de longo prazo demonstram uma resposta prolongada e anormal na expressão de seus genes. Portanto, a resposta após uma injúria traumática pode seguir três trajetórias distintas:[8]

1. Rápida restauração da homeostase genômica e imunológica;
2. Resposta inflamatória inicial exacerbada e disfuncional, com consequente DMO e morte fulminante;
3. Disfunção genômica e imunológica persistente, resultando em uma doença crítica crônica com disfunção orgânica.

Esses diferentes padrões de resposta estão exemplificados na Figura 1.2. A capacidade de distinguir, de maneira precoce, pacientes com tendência a recuperações complexas dos que terão um curso mais simples, por meio da avaliação da magnitude e da duração das alterações genômicas iniciais, oferece uma estratégia potencial para otimizar a alocação de recursos e melhorar os desfechos clínicos.

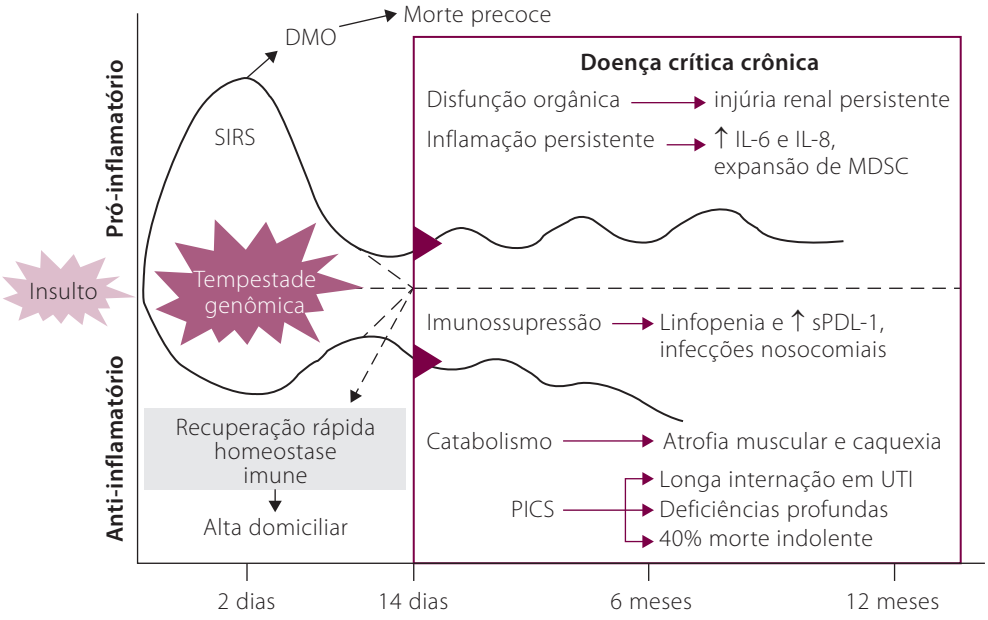

Figura 1.2 A "tempestade genômica" e seus efeitos persistentes após o trauma.

DMO: disfunção de múltiplos órgãos; SIRS: *systemic inflammatory response syndrome*; IL: interleucina; MDSC: *myeloid-derived suppressor cells*; sPDL-1: *soluble programmed death ligand 1*; PICS: *persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome.*

Fonte: Adaptada de Brakenridge et al., 2020.[8]

Resposta neuroendócrina

Além da resposta imunológica, o trauma também deflagra uma resposta sistêmica, composta por alterações neuroendócrinas e metabólicas. Após o trauma cirúrgico, ocorre a ativação do hipotálamo por meio de vias aferentes, desencadeando uma cascata de eventos que resulta na ativação do eixo hipotálamo-hipofisário e do sistema nervoso simpático. O hipotálamo, um elemento central na modulação da resposta ao estresse, coordena as respostas endócrinas, tanto diretamente quanto indiretamente, por meio da regulação da secreção de hormônios que atuam em diversas glândulas endócrinas, modulando assim a resposta endócrina ao trauma.

O principal hormônio envolvido é o cortisol, secretado pela zona fasciculada do córtex da adrenal em resposta à elevação de níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esse hormônio glicocorticoide apresenta uma ação altamente catabólica, inibindo a insulina e estimulando a gliconeogênese, a lipólise e o catabolismo proteico. Outra importante função desse hormônio é a sensibilização do organismo às catecolaminas, por estímulo à multiplicação de receptores catecolaminérgicos.

A ativação hipotalâmica do sistema autonômico simpático resulta em secreção de adrenalina (epinefrina) pela medula da adrenal. Esse neuro-hormônio tem efeitos cardiovasculares de vasoconstrição e taquicardia. Além disso, a epinefrina apresenta efeitos metabólicos importantes, como estímulo à glicogenólise e à lipólise.

O sistema nervoso simpático também ativa receptores beta-1-adrenérgicos nas células justaglomerulares renais, provocando a secreção de renina e a consequente ativação do sistema

renina-angiotensina-aldosterona. Assim, a aldosterona, hormônio mineralocorticoide secretado pela zona glomerulosa do córtex da adrenal, age nos túbulos coletores dos néfrons aumentando a retenção de sódio e água, em troca da secreção de potássio e prótons.

Os hormônios pancreáticos também se encontram modificados. A insulina tem seus níveis diminuídos no pós-operatório, enquanto o glucagon tem seus níveis elevados, reforçando a resposta catabólica.

A vasopressina (ADH) é um hormônio secretado pela hipófise posterior que permanece com níveis elevados por 3 a 5 dias no pós-operatório. Promove a retenção de água e a produção de urina concentrada por meio de uma ação renal direta.[9]

O hormônio do crescimento (GH), assim como outros hormônios contrainsulínicos, está aumentado no contexto do trauma. Embora o GH esteja tipicamente associado a uma resposta anabólica, esta depende de outro hormônio, o IGF-1, que está inibido pelos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias.

Portanto, pode-se resumir que a resposta endócrina ao trauma cirúrgico é caracterizada por elevação de hormônios catabólicos/contrainsulínicos (cortisol, epinefrina, GH, glucagon), diminuição da insulina e aumento de hormônios de retenção hídrica (aldosterona e ADH). Esse conjunto de alterações visa disponibilizar maior quantidade de glicose e água para que o organismo mantenha a homeostase frente ao trauma (Figura 1.3).

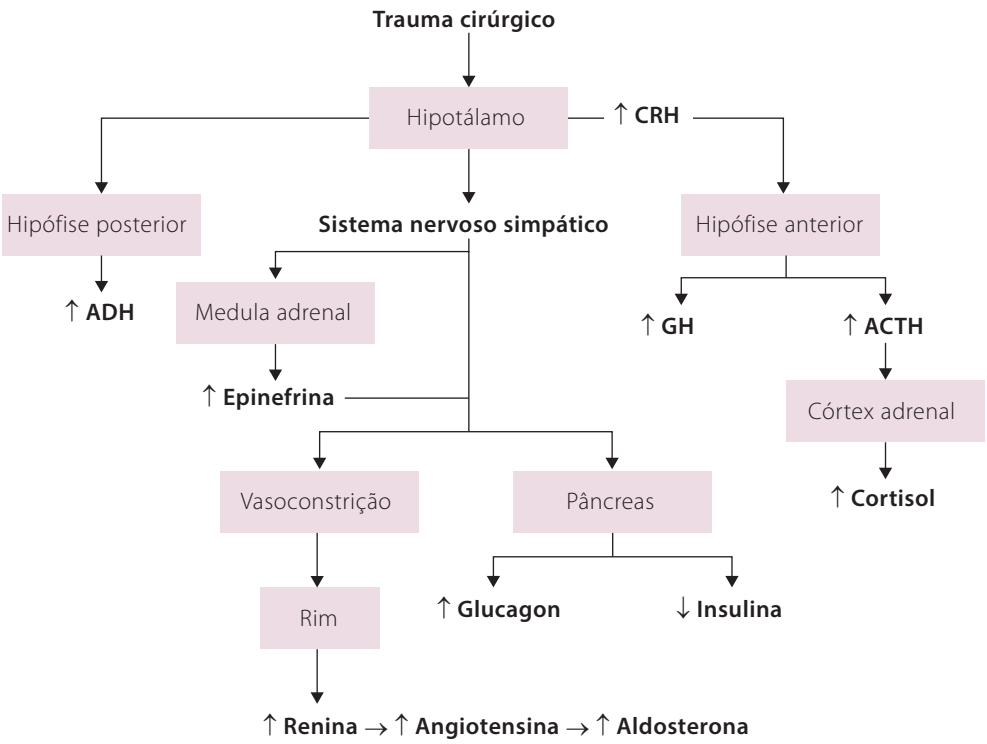

Figura 1.3 Resposta endócrina ao trauma cirúrgico.

ADH: hormônio antidiurético; CRH: hormônio liberador de corticotrofina; GH: hormônio do crescimento; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

Fonte: Adaptada de Cusack e Buggy, 2020.[10]

Resposta metabólica

As alterações endócrinas frente ao trauma cirúrgico têm como efeito metabólico a mobilização de substratos a partir de macronutrientes armazenados.[11]

O metabolismo de carboidratos está direcionado para a hiperglicemia. Os níveis elevados de epinefrina e cortisol resultam em glicogenólise e gliconeogênese hepática. Assim, entre pacientes sem diabetes e normoglicêmicos no pré-operatório, 32% desenvolvem glicemia acima de 140 mg/dL e 10% têm valores maiores que 180 mg/dL nas primeiras 48 horas após o início da cirurgia.[12] A hiperglicemia acompanha a elevação das catecolaminas, sendo maiores em cirurgias de grande porte.[9]

O catabolismo proteico é estimulado pelo cortisol e pode ser observado por meio de uma perda de massa muscular que frequentemente ocorre no pós-operatório de cirurgias de grande porte. A proteólise muscular objetiva fornecer aminoácidos de baixo peso molecular, como alanina e glutamina, que servirão como substrato para a gliconeogênese. Os aminoácidos também podem ser utilizados pelo fígado para formar novas proteínas, como as proteínas de fase aguda. A proteólise afeta principalmente as proteínas musculares esqueléticas e pode ser mensurada na urina pelo balanço nitrogenado negativo.

O metabolismo lipídico também está direcionado para o fornecimento de substratos energéticos. Como consequência das alterações endócrinas, os lipídios armazenados sofrem lipólise e são convertidos a glicerol e ácidos graxos. O glicerol, assim como os aminoácidos musculares, é utilizado na gliconeogênese hepática. Já os ácidos graxos são oxidados a acetil-CoA, que, no fígado, sofre uma série de reações para se transformar em corpos cetônicos (beta-hidroxibutirato, acetoacetato e acetona), que configuram uma fonte alternativa de energia para vários tecidos, como o miocárdio e o tecido nervoso.

O balanço hidroeletrolítico é modulado principalmente pelo aumento nos níveis de aldosterona e vasopressina, que estimulam a retenção hídrica. Como resultado, pacientes no pós-operatório podem desenvolver transitoriamente quadros de oligúria, edema e alcalose metabólica.[13]

O Quadro 1.1 demonstra as alterações metabólicas decorrentes do trauma cirúrgico e suas implicações clínicas no pós-operatório.

Quadro 1.1 Alterações metabólicas no trauma cirúrgico e suas implicações clínicas no pós-operatório.

Metabolismo	Alterações endócrinas	Mecanismo	Clínica no pós-operatório
Carboidratos	▪ ↑ Cortisol ▪ ↑ Epinefrina ▪ ↑ Glucagon ▪ ↑ GH ▪ ↓ Insulina	▪ ↑ Glicogenólise hepática ▪ ↑ Gliconeogênese hepática	▪ Hiperglicemia de difícil controle
Proteínas	▪ ↑ Cortisol ▪ ↓ Insulina	▪ ↑ Proteólise	▪ Perda de massa muscular ▪ Balanço nitrogenado negativo
Lipídios	▪ ↑ Cortisol ▪ ↑ Epinefrina ▪ ↑ Glucagon ▪ ↓ Insulina	▪ ↑ Lipólise ▪ ↑ Produção de corpos cetônicos	
Balanço hidroeletrolítico	▪ ↑ ADH ▪ ↑ Aldosterona	▪ ↑ Retenção hídrica ▪ ↑ Perda de potássio	▪ Oligúria ▪ Alcalose metabólica

ADH: hormônio antidiurético; GH: hormônio do crescimento.

Fonte: Elaborado pela autoria do capítulo.

Mensagens principais

- Cirurgias são formas de trauma que desencadeiam uma resposta inflamatória variável, influenciada pelo porte da cirurgia, condições do paciente e técnica cirúrgica.
- A resposta imune inata é ativada após o trauma, com a liberação de DAMP que deflagram uma série de reações inflamatórias, podendo resultar em SIRS e DMO se a inflamação for descontrolada.
- Avanços em genômica revelaram a "tempestade genômica" pós-trauma, que altera drasticamente a expressão gênica de leucócitos e pode indicar a trajetória da recuperação do paciente.
- O trauma cirúrgico inicia respostas neuroendócrinas que provocam a liberação de hormônios catabólicos, como cortisol e epinefrina, alterando o metabolismo para fornecer energia e manter a homeostase, resultando em hiperglicemia e catabolismo proteico e lipídico.
- As consequências clínicas dessas alterações hormonais podem incluir dificuldades no controle da glicemia, perda de massa muscular e desequilíbrio hidroeletrolítico.

Referências bibliográficas

1. Moran B, Tisherman SA. Postinjury inflammation and organ dysfunction. In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, organizators. Trauma. 9th ed. McGraw Hill; 2020. p. 1289-301.
2. Ortiz-Declet V, Mu B, Chen AW, Litrenta J, Perets I, Yuen LC et al. Should the capsule be repaired or plicated after hip arthroscopy for labral tears associated with femoroacetabular impingement or instability? A systematic review. Arthroscopy. 2018 Jan;34(1):303-18.
3. Weil MH, Tang W. From intensive care to critical care medicine: a historical perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2011 June 1;183(11):1451-3.
4. Shankar Hari M, Summers C. Major surgery and the immune system: from pathophysiology to treatment. Curr Opin Crit Care. 2018 Dec;24(6):588-93.
5. Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers JW et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. J Clin Invest. 2012 Jan;122(1):327-36.
6. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. Surgery. 2000 Feb;127(2):117-26.
7. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H et al. A genomic storm in critically injured humans. J Exp Med. 2011 Dec 19;208(13):2581-90.
8. Brakenridge SC, Efron PA, Moldawer LL. Genomics and acute care surgery. In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, organizators. Trauma. 9th ed. McGraw Hill; 2020. p. 135-41.
9. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. BJA Br J Anaesth. 2000 July 1;85(1):109-17.
10. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. BJA Educ. 2020 Sept;20(9):321-8.
11. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 2004 Oct 1;4(5):144-7.
12. Davis G, Fayfman M, Reyes-Umpierrez D, Hafeez S, Pasquel FJ, Vellanki P et al. Stress hyperglycemia in general surgery: why should we care? J Diabetes Complications. 2018 Mar;32(3):305-9.
13. Okusawa S, Aikawa N, Abe O. Postoperative metabolic alkalosis following general surgery: its incidence and possible etiology. Jpn J Surg. 1989 May;19(3):312-8.