

Efeitos protetores do propofol e do sevoflurano em cirurgia torácica

Protective effects of propofol and sevoflurane in thoracic surgery

Emerson Seiberlich¹, Paula Maselli², Vinícius Martins de Andrade²

DOI: 10.5935/2238-3182.20160067

RESUMO

Introdução: a isquemia-reperfusão (I/R) produz grande quantidade de radicais livres, produzindo dano tissular. A ventilação monopulmonar (VMP) geralmente é necessária na cirurgia torácica e a injúria I/R, na VMP, está relacionada diretamente à morbidade e à mortalidade em cirurgias de ressecção pulmonar. O objetivo desta revisão é avaliar na literatura os efeitos protetores do sevoflurano e do propofol, local e à distância, durante cirurgias pulmonares. **Método:** foi realizada revisão dos artigos publicados sobre os efeitos protetores do propofol e do sevoflurano, tanto em modelos experimentais quanto em ensaios clínicos. **Discussão:** aproximadamente 50% das complicações pulmonares estão relacionadas ao manejo anestésico-cirúrgico. A VMP durante a cirurgia torácica gera, devido à vasoconstrição hipóxica, lesão I/R, impactando diretamente no resultado cirúrgico e na mortalidade pós-operatória. Alguns estudos mostraram que o propofol reduz a resposta inflamatória e a apoptose celular durante a injúria I/R pulmonar. Outros estudos demonstraram que a administração do sevoflurano, nas cirurgias pulmonares, reduz significativamente a resposta inflamatória no pulmão dependente, devido a um efeito de pré e pós-condicionamento anestésico e, também, imunomodulatório. **Conclusão:** no campo da anestesia para cirurgia pulmonar, há ainda muito a ser pesquisado. É importante definir, a partir de trabalhos bem desenhados, se há realmente uma modalidade anestésica superior na cirurgia torácica, seja ela por propofol, inalatório ou por uma combinação de ambos.

Palavras-chave: Procedimentos Cirúrgicos Torácicos; Ventilação Pulmonar; Estresse Oxidativo; Citocinas; Anestésicos Intravenosos; Anestésicos Inalatórios; Propofol.

ABSTRACT

Introduction: Ischemia-reperfusion (I / R) produces a large amount of free radical generating tissue damage. The one-lung ventilation (OLV) is usually required in thoracic surgery, causing I / R injury, related directly to morbidity and mortality in lung resection surgery. The objective of this review is to evaluate in the literature the protective effects of sevoflurane and Propofol, both in local and distance, during lung surgery. **Methods:** We performed review of articles published about the protective effects of propofol and sevoflurane in experimental models and clinical trials. **Discussion:** Approximately 50% of pulmonary complications are related to the anesthetic-surgical management. The OLV during thoracic surgery generates, due to hypoxic vasoconstriction, I / R, affecting directly on the surgery outcomes and post-operative mortality. Some studies have shown that propofol reduces the inflammatory response and cell apoptosis during injury I / R in the lung. Other studies have demonstrated that the administration of sevoflurane in pulmonary surgery significantly reduces the inflammatory response in dependent lung, due to an effect of pre/post-anesthetic conditioning and immunomodulatory reactions. **Conclusion:** In the field of anesthesia for lung surgery, much remains to be researched. It is important to define, through well-designed studies, if there really is a superior anesthetic modality in thoracic surgery, whether propofol, inhalational or a combination of both.

¹ Médico Anestesiologista. Mestrado em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia. Título Superior de Anestesiologia – TSA pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia – SBA. Hospital das Clínicas HC da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Hospital SOCOR. Instrutor do Centro de Ensino e Treinamento – CET da SBA do Instituto da Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Médica(o). Residente em Anestesiologia. CET, SAB do IPSEMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Hospital SOCOR
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Emerson Seiberlich
E-mail: seiberlich@gmail.com

Key words: Thoracic Surgical Procedures; Pulmonary Ventilation; Oxidative Stress; Cytokines; Anesthetics, Intravenous; Anesthetics, Inhalation; Propofol.

INTRODUÇÃO

A isquemia-reperfusão (I/R) produz grande quantidade de radicais livres, produzindo dano tissular. A I/R determina aumento nas espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que poderá ocasionar injúria severa local e à distância, que interfere na morbidade e mortalidade no período perioperatório. As células da musculatura lisa vascular parece ser o local de gatilho.¹

O propofol e o sevoflurano são dois agentes muito usados na prática anestesiológica. Os halogenados têm papel importante no condicionamento e pós-condicionamento, fenômenos responsáveis por atuar, respectivamente, no gatilho endógeno da proteção celular durante a isquemia e na modulação da reperfusão pós-isquemia.^{2,3} Estudos têm demonstrado ação imunomodulatória e antioxidante do propofol⁴ e que a capacidade total antioxidante é aumentada quando (quem?) submetido à infusão contínua de propofol.⁵

Os efeitos protetores do sevoflurano e do propofol estão relacionados às vias de energia celular. O sevoflurano age diretamente afetando a síntese de ATP, a partir da regulação da ATP sintetase mitocondrial (ativação dos canais K ATP mitocondrial), sendo que seu efeito protetor na isquemia relaciona-se à preservação de energia celular. O propofol atua preferencialmente na preservação do citocromo-c-oxidase (relacionado a respiração celular) e na manutenção do potencial de membrana mitocondrial.⁶

A ventilação monopulmonar (VMP) geralmente é necessária na cirurgia torácica. A vasoconstrição hipóxica que ocorre no pulmão não dependente ocasiona isquemia tissular. Ao final da cirurgia é restabelecida a ventilação bipulmonar, ocasionando o fenômeno de reperfusão do pulmão isquêmico, com significativo aumento da produção das ROS. A injúria I/R na VMP está relacionada diretamente à morbidade e à mortalidade em cirurgias de ressecção pulmonar.⁷

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é avaliar na literatura os efeitos protetores do sevoflurano e do propofol, local e à distância, durante cirurgias pulmonares.

MÉTODO

Foi realizada revisão dos artigos publicados sobre os efeitos protetores do propofol e do sevoflurano, tanto em modelo experimental quanto em ensaio clínico. Os artigos científicos foram selecionados após consulta à base de dados PubMed. Foram empregadas as seguintes palavras-chave e suas combinações: *propofol*, *sevoflurane*, *antioxidants*, *proinflammatory cytokines*, *oxidative stress*, *one lung ventilation*, *anesthetic preconditioning and postconditioning*, *ischemia reperfusion injury*, *inflammatory responses*.

DISCUSSÃO

Complicações pulmonares frequentemente estão presentes no período pós-operatório de cirurgias abdominais e torácicas. Aproximadamente 50% das complicações pulmonares estão relacionados às condições clínicas dos pacientes e os outros 50% ao manejo anestésico-cirúrgico (Tabela 1). Os três principais mecanismos de lesão pulmonar são o barotrauma, volutrauma e o atelectrauma, que afeta as células alveolares e o endotélio vascular pulmonar, promovendo fragmentação da matrix extracelular e produção de citocinas pró-inflamatórias.⁸

Tabela 1 - Fatores de risco para complicações pulmonares pós-operatória⁶

| Paciente | Laboratorial preoperatorio | Cirurgia | Anestesiologica |
|---------------|----------------------------|-------------------------|---|
| Idoso | Albumina baixa | Torácica aberta | Anestesia geral |
| Homem | SpO ₂ < 95% | Cardíaca | Alta pressão respiratória (acima 13 cmH2O)* |
| ASA III e IV | Hb < 10 g/dL | Laparotomia alta | |
| ICC | | Vascular maior | Alta FiO2 |
| DPOC | | Neurocirurgia | Hidratação liberal intraoperatória |
| Tabagista | | Renal aberta | |
| IR | | Emergência | Transfusão |
| RGE | | Acima de 2h de cirurgia | Bloqueio neuromuscular residual |
| Emagrecimento | | | |

*Alta pressão respiratória é definida como pressão inspiratória de platô menos a pressão positiva expiratória final (PEEP); IR= Insuficiência renal; DPOC=doença pulmonar obstrutiva crônica; Hb= concentração de hemoglobina; SpO₂= saturação de oxigênio mensurado ao oxímetro de pulso.

Yang *et al.*⁹, em 2014, em estudo avaliando a eficácia e o mecanismo no tratamento da I/R induzida em pulmões de ratos, concluíram que o propofol protege

o pulmão contra injúria I/R, por melhorar a atividade dos radicais livres de oxigênio e restaurar a dinâmica do balanço Óxido Nítrico/ endotelina 1, além de reduzir a resposta inflamatória durante a injúria I/R pulmonar. Na análise anatomopatológica do pulmão que sofreu injúria I/R, o grupo propofol apresentou menos hemorragia alveolar, menos infiltrado inflamatório e menos dano tissular.⁹

Alguns estudos têm demonstrado que a administração de propofol reduz a apoptose celular durante o evento I/R. Em 2015, Li *et al.*¹⁰, em estudo experimental, avaliaram a capacidade do propofol em reduzir o dano renal durante período I/R. O resultado desse estudo sugere que o propofol previne a injúria renal I/R via inibição do estresse oxidativo, por agir no retículo endoplasmático e na mitocôndria, reduzindo a apoptose celular (Figura 1). Esse mecanismo poderia ocorrer em outros órgãos.¹⁰

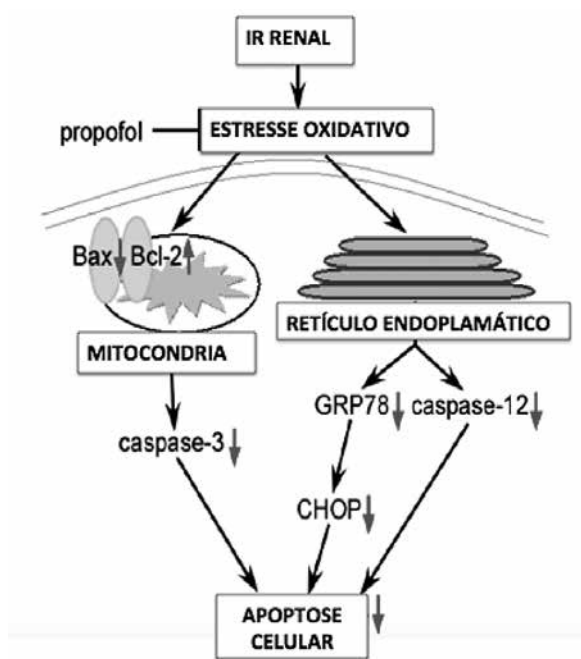


Figura 1 - Mecanismo de redução do estresse oxidativo renal do propofol.

A lesão pulmonar de I/R ocorre em duas fases: uma de início, mediada por macrófagos pulmonares, e uma fase tardia, mediada por leucócitos circulantes. Estresse oxidativo induz a produção de citocinas inflamatórias, sendo que o TNF-alfa produzido por macrófagos ativados é um fator crítico na lesão inicial de I/R e o processo inflamatório é mantido por células das vias aéreas menores (CVAM). O sevoflurano suprime a expressão dos genes que codificam

a produção de mediadores inflamatórios na CVAM, esclarecendo a participação da CVAM na inflamação e o papel protetor do sevoflurano.¹¹

Muitos estudos também têm avaliado o efeito anti-inflamatório local e sistêmico dos halogenados. Alguns trabalhos têm mostrado que, nos pulmões, condicionamento ocasionado pelo sevoflurano e isoflurano atenua a resposta I/R, diminuindo a resposta inflamatória e o estresse oxidativo à distância em modelo I/R pulmonar.^{12,13} Racan *et al.*¹⁴, em estudo experimental publicado em 2014, investigaram a resposta inflamatória hepática secundária a uma lesão I/R pulmonar, com a finalidade de avaliar a possibilidade do efeito protetivo do sevoflurano à distância. Neste estudo eles concluíram que a lesão I/R pulmonar ocasiona aumento da injúria inflamatória hepática e que o sevoflurano como condicionamento anestésico pode ser útil em reduzir tanto a resposta apoptótica quanto a inflamatória hepática no modelo I/R pulmonar.¹⁴

Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPIV) apresenta alta taxa de morbidade e mortalidade em unidades de terapia intensiva. A LPIV é caracterizada por inflamação pulmonar mediada por citocinas pró-inflamatórias. Em estudo utilizando coelhos, realizado por Kim S-H *et al.*¹⁵ e publicado em 2015, foi observado que o sevoflurano tem efeito anti-inflamatório que atenua LPIV, atuando na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias. Concluiu-se que, embora seja necessária mais investigação sobre os efeitos de pós-lesão, a inalação do sevoflurano pode fornecer nova e facilmente aplicável opção preventiva para a proteção dos pulmões após a lesão aguda.¹⁵

A VMP, durante a cirurgia torácica, gera quadro de hipoxemia sistêmica, devido ao aumento do *shunt* pulmonar. No pulmão não dependente esse quadro é agravado pela vasoconstrição hipóxica, que reduz o suprimento sanguíneo e a oferta de oxigênio tecidual, ocasionando grande área isquêmica no lado cirúrgico. Ao fim da cirurgia, o restabelecimento da ventilação bipulmonar rapidamente aumenta o fluxo sanguíneo e a concentração de oxigênio, ocasionando o estresse oxidativo que, por sua vez, gera impacto diretamente no resultado cirúrgico e na mortalidade pós-operatória.¹⁶ Em 2015, Feng *et al.*¹⁷ publicaram estudo no qual 30 pacientes foram submetidos à lobectomia pulmonar, sendo distribuídos em dois grupos. Um grupo recebeu anestesia venosa total com propofol contínuo e o outro recebeu anestesia balanceada com sevoflurano de manutenção. Eles concluíram

que o condicionamento pode reduzir a injúria pelo estresse oxidativo causado durante a VMP.¹⁷

Alguns estudos têm comparado o propofol com o halogenado, principalmente o sevoflurano, nas cirurgias pulmonares, com a finalidade de se obter a melhor técnica anestésica. Sugasawa *et al.*¹⁸, em 2012, compararam os efeitos inflamatórios sistêmico e pulmonar, tanto no pulmão dependente quanto no não dependente, em 40 pacientes submetidos à ressecção pulmonar em VMP, com duas técnicas anestésicas: venosa (propofol/remifentanil) e inalatória (sevoflurano/remifentanil). Eles inferiram que a resposta pró-inflamatória ocorre tanto nos alvéolos do pulmão dependente quanto no não dependente, porém, a administração do sevoflurano reduz significativamente a resposta inflamatória no pulmão dependente, apresentando efeito imunomodulatório.¹⁸ Erturk *et al.*⁷, em 2014, realizaram estudo randomizado, prospectivo e duplo-cego em 45 pacientes submetidos à cirurgia torácica em VMP. Eles compararam o efeito da anestesia realizada com sevoflurano *versus* anestesia com propofol no estresse oxidativo na VMP. Abstrairam que o sevoflurano oferece proteção contra a injúria I/R após a VMP em cirurgia torácica.⁷

Resposta inflamatória pode ser desencadeada por vários mecanismos, como injúria da manipulação cirúrgica, atelectasia induzida pela VMP, reexpansão do pulmão não dependente, hipóxia, recrutamento cíclico de alvéolos, uso de alta SpO₂ e altas pressões de ventilação. Vários estudos têm revelado a associação negativa entre o aumento de mediadores inflamatórios e a injúria pulmonar associada ao desfecho clínico negativo. Apesar da possibilidade de o agente anestésico selecionado durante a cirurgia torácica influenciar no resultado final, especialmente considerando a alta morbimortalidade após a ventilação VMP, há na literatura reduzido número de trabalhos bem desenhados abordando essa questão.

Estudos em humanos geralmente limitam-se a analisar aumentos transitórios de marcadores inflamatórios a partir de diferentes métodos analíticos não padronizados, o que nem sempre se associa a algum desfecho impactante. Além disso, a interpretação dos mediadores inflamatórios alveolares no lavado bronco alveolar (BAL) é questionável e de difícil execução, pois uma fração desconhecida permanece intracelular e há considerável possibilidade de lesão alveolar durante a realização do procedimento de coleta.

Os trabalhos, quando analisam desfechos clínicos, são escassos e de qualidade questionável. Há uma evidente heterogeneidade, especialmente em

relação aos grupos populacionais e às complicações pós-operatórias analisadas. Notavelmente, dose e tempo de exposição aos agentes anestésicos apresentam significativa variação, o que pode influenciar de maneira importante nos resultados.

Sun *et al.*¹⁹, em metanálise incluindo oito *trials* e 365 pacientes, compararam a expressão alveolar de citocinas inflamatórias com complicações pulmonares em pacientes submetidos à anestesia por inalatório e por propofol, em cirurgia torácica com necessidade ventilação monopulmonar. Apesar do reconhecimento dos próprios autores de baixa evidência e necessidade de estudos com maior número de participantes, eles concluíram que os inalatórios aparentemente reduzem não só os mediadores inflamatórios pulmonares, principalmente TNF- α , IL-6 e IL-8, mas também complicações pós-operatórias.¹⁹

Módolo *et al.*²⁰, em contraste, realizaram revisão sistemática publicada na base de dados da Cochrane. Após rigorosa seleção, foram realizados 20 estudos randomizados que incluíram o total de 854 participantes. Os autores, considerando os resultados e as dificuldades anteriormente citadas, mencionaram a impossibilidade de comprovar o benefício real de uma técnica sobre a outra. Além disso, devido à baixa qualidade dos trabalhos em termos de análise de desfechos, consideraram que a elaboração de uma metanálise seria inviável. Segundo os autores, caso os pesquisadores queiram comprovar o benefício real de uma técnica, deveriam elaborar trabalhos focados em resultados impactantes, e não apenas em flutuações temporárias de marcadores fisiológicos.²⁰

CONCLUSÃO

Especialmente no campo da anestesia para cirurgia pulmonar há ainda muito a ser pesquisado. Em uma Medicina cada vez mais preocupada com a associação entre os desfechos pós-operatórios e a conduta perioperatória, é importante definir, por meio de trabalhos bem desenhados, se há realmente uma modalidade anestésica superior na cirurgia torácica, seja ela por propofol, inalatório ou por uma combinação de ambos.

REFERÊNCIAS

1. Hsiao HT, Wu H, Huang PC, Tsai YC, Liu YC. The effect of propofol and sevoflurane on antioxidants and proinflammatory cytoki-

- nes in a porcine ischemia-reperfusion model. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2016;54(1):6-10.
2. Jovic M, Stancic A, Nenadic D, Cekic O, Nezic D, Milojevic P, et al. Mitochondrial molecular basis of sevoflurane and propofol cardioprotection in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29(1-2):131-42.
 3. Zhao H, Sapolsky RM, Steinberg GK. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(9):1114-21.
 4. Peng Z, Luo M, Ye S, Critchley LA, Joynt GM, Ho AM, et al. Antioxidative and anti-endotoxin effects of propofol on endothelial cells. *Chin Med J (Engl)*. 2003; 116(5):731-5.
 5. Huang CH, Wang YP, Wu PY, Chien CT, Cheng YJ. Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2008;46(4):160-5.
 6. Jovic M, Unic-Stojanovic D, Isenovic E, Manfredi R, Cekic O, Ilijevski N, et al. Anesthetics and cerebral protection in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(1):178-84.
 7. Erturk E, Topaloglu S, Dohman D, Kutanis D, Beşir A, Demirci Y, et al. The comparison of the effects of sevoflurane inhalation anesthesia and intravenous propofol anesthesia on oxidative stress in one lung ventilation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:360936.
 8. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SN, Canet J, Spieth PM, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*. 2015;123(3):692-713.
 9. Yang P, Yang N, Zhang X, Xu X. The significance and mechanism of propofol on treatment of ischemia reperfusion induced lung injury in rats. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(3):1527-32.
 10. Li Y, Zhong D, Lei L, Jia Y, Zhou H, Yang B. Propofol Prevents Renal Ischemia-Reperfusion Injury via Inhibiting the Oxidative Stress Pathways. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(1):14-26.
 11. Watanabe K, Iwahara C, Nakayama H, Iwabuchi K, Matsukawa T, Yokoyama K, et al. Sevoflurane suppresses tumour necrosis factor- α -induced inflammatory responses in small airway epithelial cells after anoxia/reoxygenation. *Br J Anaesth*. 2013;110(4):637-45.
 12. Liu R, Ishibe Y, Ueda M. Isoflurane-sevoflurane administration before ischemia attenuates ischemia-reperfusion-induced injury in isolated rat lungs. *Anesthesiology*. 2000; 92(3):833-40.
 13. Casanova J, Garutti I, Simon C, Giraldez A, Martin B, Gonzalez G, et al. The effects of anesthetic preconditioning with sevoflurane in an experimental lung autotransplant model in pigs. *Anesth Analg*. 2011;113(4):742-8.
 14. Rancan L, Huerta L, Cusati G, Erquicia I, Isea J, Paredes SD, et al. Sevoflurane prevents liver inflammatory response induced by lung ischemia-reperfusion. *Transplantation*. 2014;98(11):1151-7.
 15. Kim SH, Li M, Pyeon TH, So KY, Kwak SH. The volatile anesthetic sevoflurane attenuates ventilator-induced lung injury through inhibition of ERK1/2 and Akt signal transduction. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(1):62-9.
 16. Yu S, Shi M, Liu C, Liu Q, Guo J, Jiang T. Time course changes of oxidative stress and inflammation in hyperoxia-induced acute lung injury in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18(1):98-103.
 17. Feng H, Wang GM, Qiao Y, Zhao X, Liu DY, Ding YL, et al. Effects of sevoflurane preconditioning on lung injury during one lung ventilation. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13634-8.
 18. Sugawara Y, Yamaguchi K, Kumakura S, Murakami T, Suzuki K, Nagaoka I, et al. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth*. 2012;26(1):62-9.
 19. Sun B, Wang J, Bo L, Zang Y, Gu H, Li J, et al. Effects of volatile vs. propofol-based intravenous anesthetics on the alveolar inflammatory responses to one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2015;29(4):570-9.
 20. Módolo NS, Módolo MP, Marton MA, Volpato E, Monteiro Arantes V, do Nascimento Junior P, et al. Intravenous versus inhalation anaesthesia for one-lung ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1(7):CD006313.