



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Os efeitos do remifentanil sobre os marcadores do estresse oxidativo durante a cesariana, em correlação com a hemodinâmica materna e o desfecho neonatal: um estudo randômico controlado[☆]



Marija S. Kutlesic^{a,*}, Gordana Kocic^b e Ranko M. Kutlesic^{b,c}

^a University Clinical Centre Nis, Clinic of Anaesthesiology, Niš, Sérvia

^b University of Niš, Faculty of Medicine, Niš, Sérvia

^c University Clinical Centre Niš, Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Niš, Sérvia

Recebido em 8 de dezembro de 2018; aceito em 23 de maio de 2019

Disponível na Internet em 30 de novembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Anestesia;
Obstetrícia;
Remifentanil;
Malondialdeído;
Produtos proteicos de oxidação avançada

Resumo

Justificativa e objetivo: O remifentanil é usado para atenuar a resposta hemodinâmica materna à intubação e ao estresse cirúrgico durante o intervalo indução-parto cesariana. O objetivo foi comparar os efeitos de dois regimes posológicos de remifentanil sobre o nível de estresse oxidativo, em correlação com seus efeitos na hemodinâmica materna e no neonato.

Métodos: Mediante códigos gerados por computador, 51 pacientes (17 por grupo) programadas para cesariana eletiva foram randomicamente divididas em três grupos paralelos (A, B e C). No Grupo A, as pacientes receberam remifentanil em *bolus* de $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ imediatamente antes da indução, seguido por infusão de $0,15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ que foi interrompida após a incisão da pele; no Grupo B, as pacientes receberam remifentanil em *bolus* de $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ imediatamente antes da indução; no Grupo C (controle), as pacientes não receberam remifentanil até o parto. Amostras de sangue venoso materno foram colhidas no momento basal, na extração do feto e 30 minutos após o término da operação para determinar espectrofotometricamente as concentrações do malondialdeído e dos produtos proteicos de oxidação avançada. O mesmo foi feito para a coleta das amostras de sangue venoso umbilical.

Resultados: A pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca permaneceram significativamente menores no Grupo A, comparado aos grupos B e C, durante todo o intervalo indução-parto ($p < 0,001$, $p = 0,02$ após a intubação; $p = 0,006$, $p = 0,03$ após a incisão da pele; $p = 0,029$, $p = 0,04$ após a extração do feto, respectivamente). No momento da extração do feto, a concentração do malondialdeído foi menor no sangue materno do Grupo A, comparado aos grupos B e C ($p = 0,026$). Todos os escores de Apgar neonatais foram ≥ 8 e os valores da avaliação ácido-base do cordão umbilical estavam dentro da faixa normal.

[☆] O estudo foi realizado na Clinic of Obstetrics and Gynaecology Department of Anaesthesiology, University Clinical Centre of Niš, Sérvia.

* Autor para correspondência.

E-mail: mkutlesic5@gmail.com (M.S. Kutlesic).

KEYWORDS

Anesthesia;
Obstetrics;
Remifentanil;
Malondialdehyde;
Advanced oxidation
protein products

Conclusões: O regime posológico de remifentanil aplicado ao Grupo A atenuou de modo significativo a peroxidação lipídica e a resposta hemodinâmica materna durante todo o intervalo indução-parto, sem comprometer o desfecho neonatal.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The effects of remifentanil used during cesarean section on oxidative stress markers in correlation with maternal hemodynamics and neonatal outcome: a randomized controlled trial

Abstract

Background and objective: Remifentanil is used to attenuate maternal hemodynamic response to intubation and surgical stress during Induction–Delivery period of cesarean section. The goal was to compare the effects of two remifentanil dosing regimens on oxidative stress level, in correlation with its hemodynamic and neonatal effects.

Methods: Fifty-one patients, 17 per group, enrolled for elective cesarean section were randomly divided by computer-generated codes into three parallel groups: (A) patients received a $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ remifentanil bolus immediately before induction, followed by $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ infusion, that was stopped after skin incision; (B) patients received a $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ remifentanil bolus immediately before induction; (C) (control), patients did not receive remifentanil until delivery. Maternal venous blood samples were taken at basal time, at extraction and 30 minutes after the end of operation for spectrophotometrical determination of malondialdehyde and advanced oxidation protein products concentration. The same was conducted for umbilical venous sample.

Results: Systolic blood pressure and heart rate remained significantly lower in group A compared to B and C during entire Induction–Delivery period ($p < 0.001$, $p = 0.02$ after intubation; $p = 0.006$, $p = 0.03$ after skin incision; $p = 0.029$, $p = 0.04$ after extraction; respectively). Malondialdehyde concentration was lower at time of extraction in maternal blood in group A compared to B and C ($p = 0.026$). All neonatal Apgar scores were ≥ 8 and umbilical acid–base values within normal range.

Conclusions: The remifentanil dosing regimen applied in group A significantly attenuated lipid peroxidation and maternal hemodynamic response during entire I–D period, without compromising neonatal outcome.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O tempo entre a indução da anestesia geral para cesariana e o parto (*induction-delivery* – I-D) é um período muito vulnerável, tanto para a mãe quanto para o feto/recém-nascido, e particularmente desafiador para o anestesiológico. Como os anestésicos que a mãe recebe atravessam a barreira placentária, a probabilidade de afetarem o feto e causarem depressão respiratória neonatal é grande. Por outro lado, a anestesia tradicionalmente realizada, com doses reduzidas de anestésicos até a extração do bebê, poderia aumentar o risco de consciência materna no período intraoperatório, provocar uma resposta excessiva do estresse neuroendócrino à intubação endotraqueal e incisão cirúrgica e levar a graves complicações psicológicas e cardiocerebrovasculares.^{1,2}

O remifentanil, um opioide sintético de ação ultracurta, tem sido usado, entre vários medicamentos, para atenuar a resposta pressórica materna durante o intervalo I-D. Com seu rápido início de ação (1-1min30s), rápida redistribuição

e metabolismo dependente de esterases teciduais e plasmáticas inespecíficas e uma meio-vida sensível ao contexto de 3 minutos, o remifentanil parece ser uma escolha adequada quando há necessidade de analgesia rápida e intensa, mas breve e sem efeitos residuais.^{1,2} O principal desafio para o anestesiológico é criar um regime de dosagem de remifentanil que forneça estabilidade hemodinâmica durante o intervalo I-D sem afetar adversamente o recém-nascido.

Neste estudo, comparamos os efeitos de dois regimes posológicos de remifentanil sobre a resposta hemodinâmica materna ao estresse operatório e o desfecho neonatal em anestesia tradicionalmente feita. O nosso principal objetivo foi investigar se os efeitos hemodinâmicos positivos esperados de remifentanil levariam a efeitos protetores no nível celular e à redução do estresse oxidativo; portanto, medimos os níveis maternos e umbilicais dos biomarcadores de estresse oxidativo: o produto secundário da peroxidação lipídica malondialdeído (MDA) e os produtos proteicos de oxidação avançada (*Advanced Oxidation Protein Products*

– AOPP). Além de serem biomarcadores confiáveis de um estado pró-oxidativo, MDA e AOPP causam uma propagação maior do estresse oxidativo (com efeitos prejudiciais nas membranas celulares, proteínas e DNA), inflamação sistêmica e apoptose.³⁻¹¹

Com sua circulação hiperdinâmica, alta demanda metabólica e de oxigênio e com a placenta como principal fonte de espécies reativas, a gravidez em si representa um estado pró-oxidativo que aumenta com a idade gestacional.^{6-8,12} Durante o parto cirúrgico, a formação excessiva de radicais livres também pode ser desencadeada por vários mecanismos: hipóxia (episódios hipotensivos, depressão respiratória); elevação de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL6); cascata do ácido araquidônico; dor; resposta neuroendócrina ao estresse com subsequente hipertensão, vasoconstrição e redução da perfusão tecidual; trauma tecidual com ativação de neutrófilos ou hiperóxia (ventilação mecânica ou suplementação de oxigênio).^{8,12} Nossa hipótese foi que, se a estabilidade hemodinâmica induzida por remifentanil fosse obtida, essa estabilidade também poderia ter efeitos benéficos no nível celular e reduziria a geração de espécies deletérias reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species* – ROS).

Métodos

Este estudo prospectivo, randômico e controlado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (aprovação n° 12-2466-1) e foi feito em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque na Clínica de Ginecologia e Obstetrícia de abril de 2015 a julho de 2017. Sessenta mulheres, com estado físico ASA II, gravidez única e gestação a termo, programadas para cesárea eletiva sob anestesia geral, foram incluídas neste estudo após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Anestesia geral foi administrada às pacientes que se recusaram ou apresentaram alguma contraindicação, absoluta ou relativa, à anestesia regional, tais como trombocitopenia, coagulopatia ou escoliose lombar. Os critérios de exclusão foram morbidade materna ou sinais de comprometimento fetal. Cinquenta e uma pacientes (17 em cada grupo) completaram o estudo (fig. 1).

Na sala de cirurgia, as pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal com inclinação lateral esquerda do útero. A monitoração-padrão incluiu pressão arterial não invasiva, eletrocardiografia, oximetria de pulso, capnografia, com um monitor de cabeceira (BSM–2301k, Nihon Kohden Corporation, Tóquio, Japão) e índice bispectral eletroencefalográfico (BIS–Vista Norwood, Massachusetts, EUA). Duas linhas intravenosas foram estabelecidas: uma para infusão de remifentanil (com o Perfusor fm B/Brown, Melsungen AG, Alemanha) e a outra para a administração de outros medicamentos e líquidos.

Por meio de códigos gerados por computador e guardados em envelopes lacrados que foram abertos logo antes da operação, as pacientes foram randomicamente alocadas para um dos três grupos paralelos:

- *Grupo A*: as pacientes receberam remifentanil em *bolus* de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por 30s imediatamente antes da indução,

seguido de infusão de $0,15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ que foi interrompida após a incisão da pele.

- *Grupo B*: as pacientes receberam remifentanil em *bolus* de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por 30s imediatamente antes da indução.

- *Grupo C*: as pacientes não receberam remifentanil até a conclusão do parto.

Após a indução com tiopentona ($3-5 \text{mg.kg}^{-1}$) e succinilcolina ($1,5 \text{mg.kg}^{-1}$), a laringoscopia direta e intubação endotraqueal foram feitas por um anestesiolologista, cegado para a alocação dos grupos, que classificou a condição da intubação como excelente, boa ou ruim.¹³ A anestesia foi mantida com concentração expirada de sevoflurano a 1-1,5% e 50% de óxido nitroso em oxigênio. O relaxamento muscular adicional foi providenciado com rocurônio ($0,6 \text{mg.kg}^{-1}$). Os pulmões foram ventilados mecanicamente para manter uma PCO_2 expirada de 28-32 mmHg, com fluxo de gás fresco (6L.min^{-1}).

As pressões arteriais (sistólica [PAS], diastólica e média) e a frequência cardíaca (FC) foram medidas em intervalos de 2 minutos até 30 minutos após o término da operação e registradas nos seguintes tempos: basal (T0), 30s após a indução da anestesia (T1), na intubação endotraqueal (T2), na incisão na pele (T3), na extração do recém-nascido (T4) e 30 minutos após o término da cirurgia (T5).

Após o parto, os neonatologistas, também cegados para as alocações dos grupos, avaliaram os recém-nascidos e registraram o índice de Apgar no 1º e 5º minutos e, caso necessário, executaram as manobras de reanimação. Amostras de sangue arterial e venoso foram coletadas do cordão umbilical duplamente pinçado em seringas heparinizadas para a análise dos gases sanguíneos, com o analisador (Gem Premier 3000, Blood Gas/Electrolyte Analyzer, Model 5700, Instrumentation Laboratory Company, Bedford, Massachusetts, USA).

Na fase tardia da operação, sevoflurano e remifentanil foram titulados de acordo com os valores do BIS e a presença/ausência de sinais de estresse cirúrgico intraoperatório (autônomo, somático e hemodinâmico). Trinta minutos antes do fim previsto para a cirurgia, as pacientes receberam morfina IV em *bolus* de $0,1 \text{mg.kg}^{-1}$ para obter o efeito analgésico máximo no momento da descontinuação da infusão de remifentanil. No momento do fechamento da pele, os anestésicos foram descontinuados e o bloqueio neuromuscular residual foi antagonizado com neostigmina e atropina. A traqueia foi extubada quando a frequência respiratória espontânea atingiu > 10 respirações. min^{-1} , PCO_2 expirada < 45 mmHg e a paciente começou a responder aos comandos verbais. Nos 5-10 minutos seguintes, as pacientes foram transferidas para a SRPA para a observação de rotina por seis horas. Os parâmetros de intensidade da dor, medida em escala de classificação verbal de 0-3 (*Verbal Rating Score* – VRS: 0 = nenhuma dor; 1 = dor leve; 2 = dor moderada; 3 = dor intensa), PA, FC, nível de sedação, ocorrência de tremores e náusea e vômito no pós-operatório (NVPO) foram avaliados e registrados aos 15, 30, 60 e 120 minutos de pós-operatório por um anestesiolologista, cego para a alocação de cada grupo. Dor moderada foi tratada com AINEs, tremores, com sulfato de magnésio e NVPO, com metoclopramida.

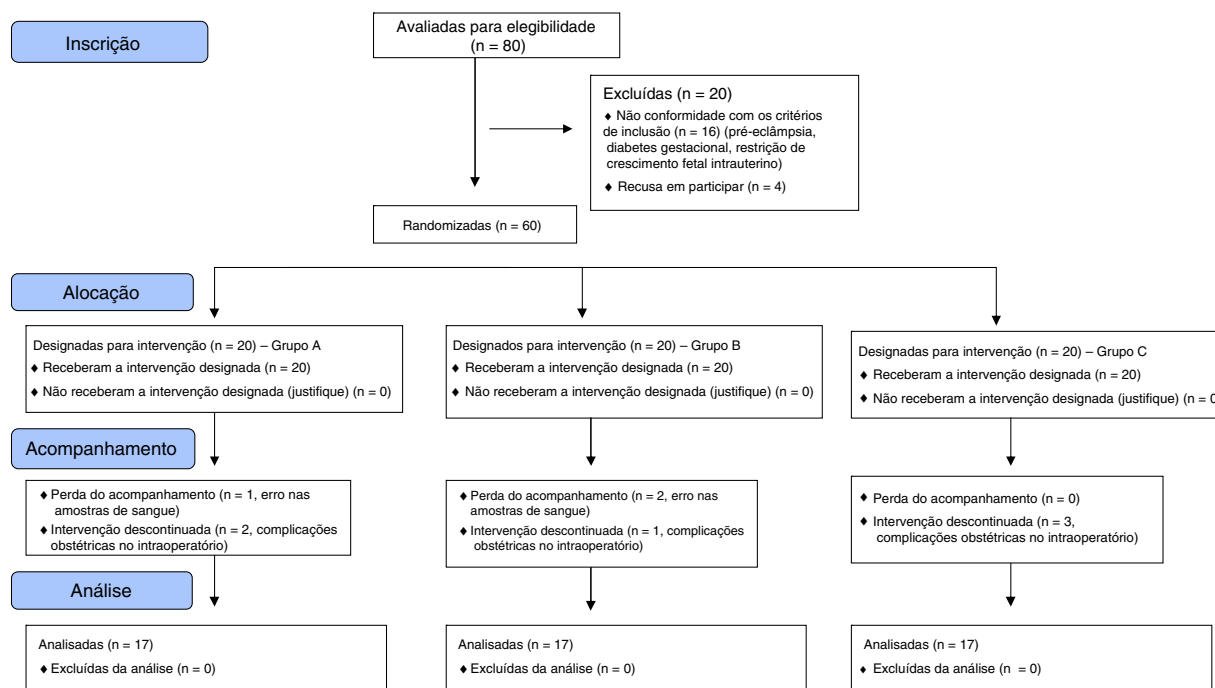


Figura 1 Fluxograma Consort.

Análise bioquímica

As análises bioquímicas foram feitas no Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina por G.K, em caráter totalmente cegado para as alocações dos grupos. As amostras de sangue foram obtidas por punção de veia antecubital materna em três momentos (Amostra 1 = tempo basal; Amostra 2 = tempo de extração; Amostra 3 = 3-30 minutos após o término da operação) e da veia do cordão umbilical duplamente pinçado imediatamente após o parto (Amostra 4). O sangue venoso (3 mL) foi coletado em tubos estéreis de coleta-padrão a vácuo contendo EDTA (5 mM) e imediatamente centrifugado a 3.500 rpm por 10 minutos. O plasma separado foi dividido em alíquotas, congelado e armazenado -17°C até a análise final (dentro de nove meses da amostragem).

A concentração plasmática de MDA ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) foi determinada espectrofotometricamente pelo método de Janero,³ com base na reação do MDA com o ácido tiobarbitúrico (TBA). Em meio ácido e à temperatura elevada (100°C), o cromógeno MDA-TBA2 de cor rosa é gerado, e sua absorvância foi medida em $\lambda = 553 \text{ nm}$ pelo detector de fluorescência.

A concentração plasmática de AOPP em unidades de cloramina.L⁻¹ ou $\mu\text{mol.L}^{-1}$ foi determinada pelo método espectrofotométrico de Witko-Sarsat et al.,⁴ com base na mensuração da absorvância das cloraminas liberadas que, na presença de iodeto de potássio e com o uso de cloramina-T como padrão, absorvem a 340 nm.

Análise estatística

O desfecho primário foi definido como a diferença nas concentrações sanguíneas de MDA e AOPP entre os grupos; o desfecho secundário foi definido como a diferença na PAS

em resposta à intubação e incisão cirúrgica. Em nosso estudo preliminar (dados não publicados), uma diferença significativa ($p < 0,05$) foi encontrada nas concentrações de MDA entre as gestantes a termo e as pacientes controle, não gestantes ($1,64 \pm 0,73$ vs. $0,83 \pm 0,19 \text{ mol.L}^{-1}$). Calculamos que 16 pacientes por grupo teriam 80% de poder com $p < 0,05$ para detectar uma diferença de $0,8 \text{ mol.L}^{-1}$ nas concentrações de MDA (com DP = 0,50) entre os grupos. Uma estimativa do tamanho necessário da amostra para detectar uma diferença significativa na concentração de AOPP foi baseada em dados derivados de um estudo feito por Kalousova et al.¹¹ Calculamos que 16 pacientes por grupo teriam 80% de poder com $p < 0,05$ para detectar uma diferença de $28,56 \text{ mol.L}^{-1}$ entre os grupos (com DP = 17,5). O cálculo de um tamanho amostral suficiente para detectar uma diferença na PAS mostrou que 15 pacientes por grupo teriam 80% de poder com $p < 0,05$ para detectar uma diferença na PAS de 15 mmHg (valor da diferença escolhido de acordo com Maguire et al.¹⁴). Antecipando possíveis desistências durante a coleta de dados, 60 pacientes foram incluídas (20 por grupo).

A análise estatística foi feita com o programa estatístico SPSS, versão 13. A normalidade dos dados foi avaliada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise de variância (Anova) foi usada para comparação dos parâmetros entre os três grupos, com subsequente análise *post hoc*. Nos casos de distribuição de dados não normal, o teste de Kruskal-Wallis foi usado, com subsequente análise *post hoc* com o teste *U* de Mann-Whitney. O teste qui-quadrado foi usado para verificar a relação entre as variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de Pearson (r) foi usado para testar a correlação linear entre duas variáveis. A hipótese estatística foi testada no nível de significância para risco de $\alpha = 0,05$; a diferença entre as amostras foi considerada significativa se apresentasse um valor $p < 0,05$.

Resultados

As características das pacientes e os detalhes cirúrgicos são apresentados na [tabela 1](#). Não houve diferenças entre os grupos em relação a idade, idade gestacional, a peso corporal, e intervalos I-D e U-D (incisão uterina-parto).

Ambos os regimes de remifentanil atenuaram de modo significativo as respostas da pressão arterial e da FC à intubação comparado aos controles, mas os efeitos benéficos permaneceram até a extração apenas no Grupo A, com diferenças significativas entre as variáveis na comparação com os grupos B e C. As [tabelas 2 e 3](#) apresentam a série de alterações na PAS e FC desde os valores iniciais até o momento da extração. Após o parto, e até 120 minutos de pós-operatório, todas as pacientes estavam normotensas, sem diferença entre os grupos. Embora não tenha havido problemas sérios no manejo das vias aéreas, as condições de intubação estimadas foram significativamente melhores nos grupos remifentanil, especialmente no Grupo A ($p = 0,01$).

A [tabela 4](#) ilustra o desfecho neonatal. Não houve diferença entre os grupos remifentanil e controle nos escores de Apgar (todos ≥ 8) ou nos valores ácido-base do cordão umbilical (todos na faixa de normalidade).

O escore VRS pós-operatório registrado para dor foi significativamente menor no Grupo A do que nos grupos B e C ($p < 0,001$). A maior intensidade de dor (VRS 2 = dor moderada) foi registrada em todos os grupos aos 15 e 30 minutos, quando AINEs precisaram ser administrados. Durante a permanência das pacientes na SRPA, nenhum analgésico adicional foi solicitado. NVPO leves e tremores ocorreram em 20% das pacientes, sem diferença entre os grupos.

As mensurações das concentrações plasmáticas de MDA são apresentadas na [tabela 5](#). Houve uma concentração de MDA significativamente menor no momento da extração no Grupo A (Amostra 2) do que nos grupos B e C (A vs. B: $p = 0,026$; A vs. C: $p = 0,040$). A concentração de MDA venoso umbilical também foi menor no Grupo A do que nos outros grupos, mas a diferença não foi significativa ($p = 0,054$). Encontramos uma correlação positiva significativa entre os níveis de MDA nas amostras 4 e 2 ($r = 0,352$, $p = 0,015$), bem como entre os níveis de MDA e o consumo de tiopentona na Amostra 4 ($r = 0,308$, $p = 0,035$). Não houve diferença significativa entre os grupos nos níveis de MDA pré e pós-operatórios (amostras 1 e 3).

A concentração de AOPP diminuiu nos grupos remifentanil no momento da extração (Amostra 2) comparada à concentração pré-operatória (Amostra 1), enquanto aumentou no grupo controle. No entanto, a diferença não alcançou significância. As concentrações de AOPP no pós-operatório (Amostra 3), bem como nas veias umbilicais (Amostra 4), também foram menores nos grupos remifentanil do que no grupo controle, mas não significativamente ([tabela 6](#)).

Na Amostra 2, uma correlação positiva significativa foi encontrada entre o nível de MDA e o consumo de sevoflurano durante o intervalo I-D ($r = 0,343$, $p = 0,015$), bem como entre o nível de AOPP e o consumo de tiopentona e sevoflurano ($r = 0,301$, $p = 0,036$ e $r = 0,283$, $p = 0,049$, respectivamente).

Discussão

Efeitos de remifentanil sobre a hemodinâmica materna e os desfechos neonatais

Os estudos que relatam o uso de remifentanil durante o intervalo I-D em cesariana variam em relação aos efeitos hemodinâmicos e aos desfechos neonatais. Há relatos de que a atenuação da resposta pressórica ao estresse cirúrgico não permaneceu durante todo o intervalo I-D ou que, muitas vezes, foi obtida à custa da depressão respiratória neonatal.^{1,2,15-17} Ao medir as concentrações de remifentanil em sangue venoso e arterial do cordão umbilical no momento do parto, Hu et al. mostraram que o remifentanil é metabolizado rapidamente na circulação fetal, mas enfatizaram que a metabolização pode ser afetada pelos regimes posológicos aplicados.¹⁸ Com base nos dados existentes, criamos um regime posológico de remifentanil com um *bolus* inicial mais uma infusão que foi interrompida após a incisão da pele. Com esse regime, dois eventos estressantes foram cobertos (intubação e incisão da pele) e, como o intervalo I-D geralmente dura 10-11 minutos, ainda restou tempo suficiente para que o remifentanil fosse metabolizado na circulação fetal, o que diminuiu a possibilidade do desenvolvimento de depressão respiratória neonatal. Comparamos os efeitos do regime posológico descrito acima (Grupo A) com um regime de uso isolado de remifentanil em *bolus* (Grupo B) e com a anestesia tradicionalmente feita (Grupo C, que recebeu tiopentona na indução, sevoflurano para manutenção e omissão de opioides até conclusão do parto). Ambos os regimes de remifentanil atenuaram com sucesso a resposta hemodinâmica materna à intubação endotraqueal, o que está de acordo com relatos anteriores.¹⁵⁻¹⁷

Subsequentemente, da intubação até a extração do neonato, as variáveis hemodinâmicas mensuradas permaneceram significativamente mais baixas no Grupo A comparado aos grupos B e C. Focamos nas alterações da PAS porque a hipertensão sistólica é considerada o preditivo mais importante das complicações cerebrovasculares¹⁹ e nas alterações da FC porque, em combinação com a PAS, reflete a demanda de oxigênio pelo miocárdio.²⁰ Parece que apenas o regime de remifentanil em *bolus* e infusão atenuou a resposta hemodinâmica materna ao estresse durante todo o intervalo I-D. O fato importante é que não afetou adversamente o desfecho neonatal. Não houve diferença no escore de Apgar (todos ≥ 8) ou no estado ácido-base do sangue venoso do cordão umbilical entre os grupos remifentanil e o grupo controle que recebeu anestesia tradicional. Todos os valores estavam dentro dos limites fisiológicos.

O tratamento da dor pós-operatória e a possibilidade das expressões de Tolerância Aguda aos Opióides (TAO) e Hiperálgia Induzida por Opióides (HIO) são um desafio, especialmente após o uso do remifentanil.²¹ Para evitar o desenvolvimento de dor pós-operatória intensa, administramos morfina em *bolus* IV ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 30 minutos antes do fim previsto da cirurgia para obter seu efeito analgésico máximo no momento da descontinuação da infusão de remifentanil. Contudo, nossas pacientes relataram dor de intensidade moderada (VRS 2) 15-30 minutos após a cirurgia, provavelmente em consequência da dor visceral causada pela coadministração da infusão contínua de

Tabela 1 Características das parturientes e detalhes cirúrgicos

	n	Grupo A Média ± DP	n	Grupo B Média ± DP	n	Grupo C Média ± DP	p ^a
Idade (anos)	17	32,18 ± 4,86	17	30,76 ± 5,54	17	31,18 ± 3,32	0,571
Gestação (semanas)	17	38,94 ± 0,83	17	39,0 ± 1,12	17	39,47 ± 0,94	0,131
Peso (kg)	17	78,59 ± 11,67	17	77,76 ± 9,67	17	73,53 ± 11,3	0,242
Intervalo I–D (minutos)	17	11,23 ± 1,52	17	10,18 ± 1,67	17	10,35 ± 1,8	0,353
Intervalo U–D (segundos)	17	58,0 ± 17,28	17	59,47 ± 15,2	17	58,0 ± 21,1	0,871

I-D, intervalo indução-parto; U-D, intervalo incisão uterina-parto.

^a ANOVA.**Tabela 2** Série de mensurações da pressão arterial sistólica (mmHg)

	Grupo A		Grupo B		Grupo C		p ^a	Post Hoc
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	n	Média ± DP		
PAS T0	17	131,71 ± 15,25	17	129,59 ± 10,33	17	135,53 ± 9,49	0,781	
PAS T1	17	109,76 ± 13,67	17	108,29 ± 13,98	17	116,87 ± 9,61	0,221	
PAS T2	17	119,06 ± 16,31	17	122,59 ± 15,94	17	149,13 ± 15,85	< 0,001	^c p < 0,001 ^d p < 0,001
PAS T3	17	118,88 ± 15,98	17	124,88 ± 13,68	17	131,33 ± 7,91	0,006	^c p = 0,006
PAS T4	17	117,0 ± 14,15	17	126,41 ± 9,43	17	125,60 ± 5,11	0,02	^b p = 0,029
PAS T5	17	128,47 ± 8,35	17	123,47 ± 8,47	17	126,82 ± 6,85	0,355	^c p = 0,016

DP, desvio-padrão; PAS, pressão arterial sistólica em mmHg; T0, tempo basal; T1, após indução à anestesia; T2, após intubação endotraqueal; T3, após incisão da pele; T4, após extração do feto; T5, 30 minutos após a cirurgia.

^a Anova.^b A vs. B.^c A vs. C.^d B vs. C.**Tabela 3** Série de mensurações da frequência cardíaca (batimentos por minuto)

	Grupo A		Grupo B		Grupo C		p ^a	Post Hoc
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	n	Média ± DP		
HR T0	17	101,12 ± 15,0	17	100,06 ± 13,29	17	98,18 ± 14,9	0,699	
HR T1	17	96,47 ± 10,19	17	100,06 ± 13,29	17	102,87 ± 11,05	0,367	
HR T2	17	101,53 ± 8,49	17	100,88 ± 8,51	17	108,20 ± 9,70	0,02	^c p < 0,027 ^d p < 0,017
HR T3	17	99,06 ± 15,19	17	103,82 ± 12,53	17	109,33 ± 12,79	0,03	^c p = 0,031
HR T4	17	92,24 ± 13,85	17	100,32 ± 16,34	17	101,67 ± 12,21	0,04	^b p = 0,040
HR T5	17	81,06 ± 11,7	17	76,82 ± 9,22	17	80,88 ± 8,92	0,455	^c p = 0,032

HR, frequência cardíaca (batimentos por minuto); T0, tempo basal; T1, após indução à anestesia; T2, após intubação endotraqueal; T3, após incisão da pele; T4, após extração do feto; T5, 30 minutos após a cirurgia.

^a Anova.^b A vs. B.^c A vs. C.^d B vs. C.

uterotônicos que nossas pacientes receberam nos períodos intraoperatório e pós-operatório. De fato, nossas pacientes responderam aos AINEs, que são mais eficientes no tratamento da dor visceral. Não houve expressão de TAO/HIO, possivelmente devido às doses baixas aplicadas de remifentanil (0,14 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ no intraoperatório no Grupo A e 0,17 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ nos grupos B e C), bem como à curta duração de exposição à droga (menos de 60 minutos).

Efeito de remifentanil sobre os marcadores do estresse oxidativo

Estávamos interessados em examinar se os efeitos benéficos de remifentanil sobre a hemodinâmica materna poderiam ter algum impacto no metabolismo celular e no nível do estresse oxidativo no sangue venoso materno e no sangue de veia umbilical. Como faltam estudos que relatem

Tabela 4 Características dos recém-nascidos

	Grupo A		Grupo B		Grupo C		p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	n	Média ± DP	
Ap ¹	17	8,71 ± 0,47	17	8,76 ± 0,41	17	8,59 ± 0,51	0,493 ^b
Ap ⁵	17	8,94 ± 0,24	17	8,88 ± 0,33	17	8,88 ± 0,33	0,706 ^b
pH venoso	17	7,30 ± 0,02	17	7,32 ± 0,03	17	7,32 ± 0,03	0,144 ^b
PCO ₂ venosa (mmHg)	17	39,46 ± 3,49	17	38,29 ± 5,21	17	37,0 ± 4,03	0,068 ^b
PaO ₂ venosa (mmHg)	17	35,01 ± 7,43	17	36,12 ± 9,59	17	31,49 ± 5,99	0,317 ^a
BD venoso (mmoL.L ⁻¹)	17	4,49 ± 1,25	17	4,49 ± 1,65	17	4,88 ± 1,33	0,616 ^a
Lactato venoso (mmoL.L ⁻¹)	17	1,33 ± 0,18	17	1,35 ± 0,25	17	1,22 ± 0,18	0,338 ^a
pH arterial	17	7,27 ± 0,02	17	7,28 ± 0,03	17	7,28 ± 0,03	0,312 ^b
PCO ₂ arterial (mmHg)	17	48,58 ± 5,16	17	50,61 ± 6,08	17	48,26 ± 4,31	0,455 ^a
PaO ₂ arterial (mmHg)	17	19,04 ± 2,86	17	19,12 ± 2,64	17	19,38 ± 1,59	0,658 ^a
DB arterial (mmoL.L ⁻¹)	17	4,29 ± 1,55	17	4,22 ± 1,70	17	4,07 ± 0,94	0,762 ^a
Lactato arterial (mmoL.L ⁻¹)	17	1,35 ± 0,35	17	1,35 ± 0,34	17	1,39 ± 0,24	0,788 ^a

Ap¹, escore de Apgar no 1º minuto; Ap⁵, escore de Apgar no 5º minuto; DB, déficit de base; PCO₂, pressão parcial de CO₂; PaO₂, pressão parcial de O₂.

^a Anova.

^b χ^2 KW2: teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 5 Série de mensurações da concentração plasmática de malondialdeído

Amostra	Malondialdeído (moL.L ⁻¹)						p ^a
	n	Grupo A Média ± DP	n	Grupo B Média ± DP	n	Grupo C Média ± DP	
Primeira	17	1,65 ± 0,86	17	1,91 ± 0,83	17	1,64 ± 0,73	0,762
Segunda	17	1,30 ± 0,57	17	2,11 ± 0,81	17	2,07 ± 0,85	0,026
Terceira	17	1,63 ± 0,78	17	1,98 ± 0,96	17	1,59 ± 0,91	0,671
Quarta	17	1,46 ± 0,77	17	1,80 ± 0,53	17	2,58 ± 1,44	0,054

Primeira, amostra na fase basal; Segunda, amostra na extração do bebê; Terceira, amostra 30 minutos após a cirurgia; Quarta, amostra de sangue venoso umbilical.

^a Anova.

Tabela 6 Série de mensurações da concentração plasmática de produtos proteicos de oxidação avançada

Amostra	Produtos proteicos de oxidação avançada (moL.L ⁻¹)						p ^a
	n	Grupo A Média ± DP	n	Grupo B Média ± DP	n	Grupo C Média ± DP	
Primeira	17	58,64 ± 26,22	17	59,34 ± 41,3	17	67,57 ± 49,83	0,318
Segunda	17	47,02 ± 27,69	17	47,98 ± 26,42	17	71,94 ± 55,53	0,103
Terceira	17	46,50 ± 30,06	17	40,54 ± 32,13	17	54,13 ± 26,88	0,296
Quarta	17	44,94 ± 28,84	17	51,19 ± 46,19	17	60,20 ± 47,16	0,564

Primeira, amostra na fase basal; Segunda, amostra na extração do bebê; Terceira, amostra 30 minutos após a cirurgia; Quarta, amostra de sangue venoso umbilical.

^a χ^2 KW: teste de Kruskal-Wallis.

o efeito de remifentanil sobre o estresse oxidativo durante a cesariana, nossas expectativas foram baseadas em dados de populações não obstétricas e em estudos experimentais.

Os mecanismos de proteção tecidual induzida por remifentanil incluem os seguintes:

- Ativação de receptores opioides (membros da família de receptores acoplados à proteína G), quinases de sinalização (MAPK, ERK-1/2, p38), proteína quinase C e

canais de potássio dependentes de ATP mitocondriais, que evitam a sobrecarga de cálcio celular e a subsequente ativação de enzimas degradantes, tais como nucleases, proteases e fosfatases;

- Aumento da expressão de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2), supressão de proteínas pró-apoptóticas (Bax) e da ativação de caspases;
- Redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL6, IL8), diminuição da adesão e transmigração de neutrófilos.^{22,23}

O remifentanil mostrou proteção em órgãos como coração, fígado, cérebro, útero e intestino delgado contra lesão de isquemia-reperfusão.^{22,23} Comparado a outros opioides, o remifentanil é o único medicamento que atenua a resposta inflamatória em seres humanos, possivelmente devido a uma atenuação mais bem-sucedida da resposta ao estresse neuroendócrino.²⁴

Os resultados das concentrações de MDA medidas na hora do parto (Amostra 2) ilustram os efeitos de remifentanil no nível celular. Comparado aos valores pré-operatórios, os níveis de MDA diminuíram no Grupo A (*bolus* de remifentanil mais infusão), enquanto aumentaram nos grupos B e C. O nível de MDA foi significativamente menor no Grupo A do que nos outros grupos. Como o regime posológico de remifentanil representou a única diferença entre os grupos, pois não houve diferença relacionada a outros anestésicos, concentração inspiratória de oxigênio, intensidade do estresse cirúrgico, características maternas ou duração dos intervalos I-D e U-D, nosso resultado prova que remifentanil, administrado em dose suficiente, protege contra o efeito deletério da peroxidação lipídica sobre as membranas celulares. A menor concentração de MDA no sangue da veia do cordão umbilical do Grupo A comparado aos grupos B e C sugere a mesma conclusão.

As concentrações de MDA no sangue venoso materno e no cordão umbilical (amostras 2 e 4) foram semelhantes. A tendência de nivelar a secreção de ROS materno e placentária foi demonstrada em vários estudos.¹² Descobrimos uma correlação significativamente positiva entre as amostras maternas e dos cordões umbilicais ($p = 0,015$). Por outro lado, não descobrimos correlação entre as concentrações de MDA no sangue materno (Amostra 2) e no cordão umbilical (Amostra 4) e os escores de Apgar neonatal e o estado ácido-base. Relatou-se que houve uma correlação negativa entre o índice de Apgar e a concentração de MDA apenas com um índice de Apgar $\leq 7,7$. Em nossa pesquisa, os índices de Apgar estavam mais altos e os valores da gasometria estavam dentro da faixa de normalidade. Embora o estado ácido-base do sangue umbilical represente o padrão-ouro para a estimativa de eventos no período intraparto, tanto o pH como o déficit de base refletem apenas o estado metabólico fetal. Sugeriu-se que o nível de peróxido lipídico umbilical seria uma medida mais precisa do insulto hipóxico fetal no período intraparto, pois reflete a extensão dos danos na membrana celular mediados por ROS.⁵

No momento do parto (Amostra 2), observamos um aumento do nível de AOPP no Grupo C e uma queda nos grupos remifentanil, comparados aos valores pré-operatórios. No entanto, a diferença entre os grupos para a Amostra 2 não atingiu significância estatística. A concentração de AOPP no sangue venoso do cordão umbilical (Amostra 4) nos grupos remifentanil também foi ligeiramente menor do que no Grupo C. Os níveis de AOPP no sangue venoso do cordão umbilical corresponderam aos valores maternos. Não houve correlação entre as concentrações de AOPP no sangue materno e no cordão umbilical com os escores de Apgar e o estado ácido-base do sangue do cordão, presumivelmente porque todos os valores estavam dentro da faixa de normalidade.

As concentrações de MDA no pós-operatório (Amostra 3) não diferiram entre os grupos, o que poderia ter sido previsto já que o regime posológico de remifentanil após o parto foi

o mesmo em todos os grupos. Também não houve diferença nas concentrações de AOPP. Não houve diferença entre os valores pré e pós-operatórios de MDA e AOPP – como se a operação não tivesse impacto no estresse oxidativo. Essa falta de diferença pode ser o resultado da proteção geral induzida pelo anestésico. Karabayırlı et al. relataram um índice de estresse oxidativo significativamente menor no grupo anestesia geral (propofol/remifentanil/sevoflurano), comparado à anestesia epidural e à raquianestesia para cesarianas eletivas.²⁵ Como encontramos uma correlação positiva entre o consumo de anestésico (tiopentona e sevoflurano) e as concentrações de MDA/AOPP, acreditamos que o remifentanil foi o agente que impediu o aumento de pró-oxidantes.

A principal limitação de nosso estudo é que não foi feito em caráter completamente cego. Embora o anesthesiologista que fez as intubações e estimou as condições de intubação e os escores VRS no pós-operatório, bem como os neonatologistas que examinaram os bebês e o bioquímico, desconhecesse o protocolo do estudo, o anesthesiologista que administrou a anestesia conhecia o projeto. Como essa foi a primeira vez que o remifentanil foi usado em nossa clínica para anestesia geral durante cesariana, pensamos que seria prudente para o anesthesiologista conhecer o procedimento. De qualquer forma, todas as decisões durante o procedimento e todas as nossas análises e conclusões foram baseadas em mensurações objetivas derivadas dos monitores ou dos resultados laboratoriais.

Conclusão

O regime posológico de remifentanil (*bolus* mais infusão) que propusemos para uso durante o intervalo I-D da cesariana atenuou a resposta hemodinâmica materna ao estresse cirúrgico até a extração do neonato e proporcionou proteção tecidual contra a peroxidação lipídica sem comprometer o desfecho neonatal. Portanto, o remifentanil pode ser considerado muito útil na prática clínica da anestesia obstétrica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Van de Velde M. The use of remifentanil during general anesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29:257–60.
2. Kutlesic MS, Kutlesic RM, Mostic-Ilic T. Attenuation of cardiovascular stress response to endotracheal intubation by the use of remifentanil in patients undergoing Cesarean delivery. *J Anesth.* 2016;30:274–83.
3. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med.* 1990;9:515–40.
4. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Khoa TN, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol.* 1998;161:2524–32.
5. Rogers MS, Mongelli JM, Tsang KH, et al. Lipid peroxidation in cord blood at birth: the effect of labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:739–44.

6. Lekharu R, Pradhan R, Sharma R, et al. A study of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in normal pregnancy. *GCSMC J Med Sci*. 2014;3:55–6.
7. Gulbayzari S, Arica V, Hatipoglu S, et al. Malonaldehyde level in the cord blood of newborn infants. *Iran J Pediatr*. 2011;21:313–9.
8. Noh EJ, Kim YH, Cho MK, et al. Comparison of oxidative stress markers in umbilical cord blood after vaginal and cesarean delivery. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57:109–14.
9. D'Souza JMP, Harish S, Pai VR, et al. Increased oxidatively modified forms of albumin in association with decreased total antioxidant activity in different types of hypertensive disorders of pregnancy. *Indian J Clin Biochem*. 2016;32:200–6.
10. Li H, Yin Q, Li N, et al. Plasma markers of oxidative stress in patients with gestational diabetes mellitus in the second and third trimester. *Obstet Gynecol Int*. 2016;2016:3865454.
11. Kalousová M, Fialová L, Zima T, et al. Advanced oxidation protein products in pregnancy. *Ceska Gynekol*. 2002;67:194–7.
12. Diaz-Castro J, Florido J, Kajarabille N, et al. A new approach to oxidative stress and inflammatory signaling during labour in healthy mothers and neonates. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:178536.
13. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:789–808.
14. Maguire AM, Kumar N, Parker JL, et al. Comparison of effects of remifentanil and alfentanil on cardiovascular response to tracheal intubation in hypertensive patients. *Braz J Anaesthesiol*. 2001;86:90–3.
15. Draisci G, Valente A, Suppa E, et al. Remifentanil for cesarean section under general anesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. *Int J Obstet Anesth*. 2008;17:130–6.
16. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, et al. Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology*. 2006;104:14–20.
17. Noskova P, Blaha J, Bakhouché H, et al. Neonatal effect of remifentanil in general anaesthesia for caesarean section: a randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:38.
18. Hu L, Pan J, Zhang S, et al. Propofol in combination with remifentanil for cesarean section: placental transfer and effect on mothers and newborns at different induction to delivery intervals. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56:521–6.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion no. 514: Emergent therapy for acute-onset severe hypertension with preeclampsia or eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1465–8.
20. Sembulingam P, Sembulingam K, Ilango S, et al. Rate pressure product as a determinant of physical fitness in normal young adults. *J Dent Med Sci*. 2015;14:8–12.
21. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, et al. Intraoperative use of remifentanil and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol*. 2014;5:108.
22. Eroglu A. The effect of intravenous anesthetics on ischemia-reperfusion injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:821513.
23. Cho SC, Rudolf I, Berger PJ, et al. Remifentanil ameliorates intestinal ischemia-reperfusion injury. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:69.
24. Inagi T, Hoshina H, Suzuki M, et al. Remifentanil-induced alterations in neutrophil numbers after surgery. *JA Clin Rep*. 2016;2:5.
25. Karabayırlı S, Keskin EA, Kaya A, et al. Assessment of fetal antioxidant and oxidant status during different anesthesia techniques for elective cesarean sections. *J Res Med Sci*. 2015;20:739–44.