

**ANÁLISE DE DUAS TÉCNICAS ANESTÉSICAS NO
APARECIMENTO DO DELIRIUM PÓS-OPERATÓRIO DE
PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A CIRURGIAS
DE VIDEOLAPAROSCOPIA EM POSIÇÃO DE
TRENDELENBURG**

JORGE KIYOSHI MITSUNAGA JUNIOR

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para a
obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Giane Nakamura

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

Mitsunaga Junior, Jorge Kiyoshi

Análise de duas técnicas anestésicas no aparecimento do delirium pós-operatório de pacientes oncológicos submetidos a cirurgias de videolaparoscopia em posição de Trendelenburg / Jorge Kiyoshi

Mitsunaga Junior – São Paulo, 2020.

52p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientadora: Giane Nakamura

Descritores: 1. Delírio/Delirium. 2. Decúbito Inclinado com Rebaixamento da Cabeça/ Head-Down Tilt. 3. Laparoscopia/Laparoscopy. 4. Estudos Prospectivos/Prospective Studies. 5. Espaço Subaracnóideo/Subarachnoid Space. 6. Neoplasias/Neoplasms.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2779

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Jorge e Eva (*in memorian*), por não medirem esforços na vida para que eu alcançasse o meu máximo, acolhendo incondicionalmente minhas limitações.

À minha querida esposa Carol, por todo o amor, paciência e apoio incondicional. Por todas as horas de estudo que tivemos o prazer de compartilhar. Por todos os incontáveis momentos felizes que tem me proporcionado nesses mais de 14 anos juntos.

Ao meu filho peludo, Thor, por aguardar pacientemente cada minuto de descanso dessa jornada incrível, e então alegrar me, me mostrar que os obstáculos eram superáveis e pequenos.

“Se você quer ser bem sucedido,
precisa ter dedicação total, buscar
seu último limite e dar o melhor de si”

Ayrton Senna

AGRADECIMENTOS

Este estudo não seria possível se não fosse pelo apoio da Dra. Giane Nakamura. Agradeço pela orientação na confecção desta tese e pelo apoio, paciência, incentivo e amizade construída ao longo de todo este projeto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Dr Eduardo Giroud por todo o apoio para a realização deste estudo; pelo contínuo incentivo para o meu crescimento profissional, e pela oportunidade de fazer parte do grupo do qual é propulsor. Agradeço por ter me dado liberdade e confiança para desenvolver o nosso projeto.

Agradeço aos meus amigos e companheiros de trabalho do departamento de anestesiologia do A.C.Camargo Cancer Center pela inestimável ajuda e apoio, mesmo diante da rotina corrida, diante das dificuldades do centro cirúrgico, mantiveram apoio constante pela crença no meu trabalho.

Agradeço aos secretários Priscila, Simone e Ricardo, pela dedicação total ao grupo, pela inestimável ajuda e presteza.

Agradeço aos cirurgiões do A.C.Camargo Cancer Center, pelos casos compartilhados, pela colaboração em trabalharmos conjuntamente em prol de novas condutas que visam ao benefício real para os pacientes.

Agradeço aos profissionais da enfermagem da sala de recuperação pós-anestésica do A.C.Camargo Cancer Center pela dedicação ímpar e pelo apoio e compreensão contínua, mesmo diante dos momentos de entraves enfrentados diariamente.

Agradeço ao estatístico e agora amigo Vinícius Calsavara, pelo brilhante trabalho estatístico e dedicação desde o planejamento do estudo até a sua finalização.

Agradeço à bibliotecária Suely Francisco pelo esmero.

Agradeço ao tio Socaso pelo sincero e desinteressado suporte.

Não posso deixar de mencionar a gratidão que tenho àquela Casa onde aprendi meu ofício, a saudosa Escola Paulista de Medicina, extensiva aos grandes Mestres que comigo compartilharam sua Ciência e sua Arte.

Agradeço aos pacientes do A.C.Camargo Cancer Center. Vocês são a razão maior desse trabalho.

Agradeço às minhas irmãs, Ana Cristina e Paula, por entenderem os motivos da minha ausência. Ao Felipe, à Yasmim, ao Pedro, ao Bruno e ao João, sobrinhos queridos que alegram a minha vida.

RESUMO

Mitsunaga Junior JK. **Análise de duas técnicas anestésicas no aparecimento do delirium pós-operatório de pacientes oncológicos submetidos a cirurgias de videolaparoscopia em posição de Trendelenburg.** [Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introdução: O delirium no pós-operatório é a complicação neurológica pós-cirúrgica mais comum. A cirurgia laparoscópica, quando associada à posição de Trendelenburg (PT), traz inúmeras alterações na fisiologia e pode aumentar o risco para o aparecimento de alterações neurocognitivas. A associação de anestesia geral com bloqueio subaracnóideo permite utilizar uma dose menor de agentes anestésicos para a manutenção da anestesia e proporciona melhor controle da dor pós-operatória. **Objetivos:** Avaliar se o bloqueio subaracnóideo pode influenciar na incidência de delirium no pós-operatório em pacientes oncológicos após cirurgia laparoscópica em PT. Analisar outros fatores associados. **Métodos:** Estudo prospectivo randomizado e controlado, realizado com pacientes oncológicos submetidos a cirurgias eletivas laparoscópicas em PT. Alocamos 150 pacientes em 2 grupos: G1 - anestesia geral; G2 - anestesia geral associada ao bloqueio subaracnóideo com 15 mg de bupivacaína. Ambos os grupos receberam 50 mcg de morfina intratecal. Os pacientes foram avaliados no pós-operatório imediato até a alta hospitalar para descartar delirium no pós-operatório. **Resultados:** Foram avaliados 130 pacientes e a incidência de delirium no pós-operatório foi 29 (22,3%), G1 (30,8%) e G2 (13,8%). Os pacientes que receberam apenas anestesia geral apresentaram maior risco de delirium no pós-operatório do que os pacientes que receberam anestesia geral associada ao bloqueio subaracnóideo (OR 3,4 IC 1,2-9,6 $p = 0,020$). Os pacientes com maior risco foram aqueles com ausência de ensino superior (OR 6,2 IC 1,8-21,5 $p = 0,003$), idade > 65 anos (OR 3,3 IC 1,2-9,2 $p = 0,017$) e maior pressão de pneumoperitônio (OR 1,7 IC 1,1-2,5 $p = 0,008$). **Conclusões:** O bloqueio subaracnóideo foi associado à redução da incidência de delirium no pós-operatório em pacientes oncológicos submetidos a cirurgias eletivas laparoscópicas em PT. Ausência de ensino superior, idade avançada e maior pressão de pneumoperitônio foram outros fatores de risco identificados e associados a um aumento na incidência de delirium no pós-operatório.

Descritores: Delírio. Decúbito Inclinado com Rebaixamento da Cabeça. Laparoscopia. Estudos Prospectivos. Espaço Subaracnóideo. Neoplasias.

ABSTRACT

Mitsunaga Junior JK. [Analysis of two anesthetic techniques in the appearance of postoperative delirium of oncological patients underwent to surgeries of videolaparoscopy in Trendelenburg position]. Tese]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2020.

Background: Postoperative delirium is the most common post-surgical neurological complication. Laparoscopic surgery, when associated with Trendelenburg position, brings innumerable changes in physiology and could increase the risk for the appearance of neurocognitive changes. The association of general anesthesia with spinal anesthesia allows to use a lower dose of anesthetic agents for the maintenance of anesthesia and provides a better control of postoperative pain. **Objectives:** The primary outcome was to evaluate if spinal block could influence in the incidence of postoperative delirium in oncologic patients after laparoscopic surgery in Trendelenburg position. The secondary outcome was to analyze if there were factors associated. **Methods:** A randomized controlled trial was realized with oncologic patients underwent to elective laparoscopic surgeries in Trendelenburg position. We allocated 150 patients in 2 groups. G1 - general anesthesia; G2 - general anesthesia associated with a spinal anesthesia with 15 mg of bupivacaine. Both groups received 50 mcg of spinal morphine. Patients were evaluated in immediate postoperative until discharge from hospital to rule out neurocognitive disorders. **Results:** We evaluated 130 patients and the incidence of postoperative delirium was 29 (22,3%), G1 (30,8%) and G2 (13,8%). Patients who received only general anesthesia had higher risk for postoperative delirium than patients who received general anesthesia associated with spinal block (OR 3,4 CI 1,2-9,6 p=0,020). Patients at a higher risk were those with absence higher education (OR 6,2 CI 1,8-21,5 p=0,003), age > 65 years (OR 3,3 CI 1,2-9,2 p=0,017) and higher pneumoperitoneum pressure (OR 1,7 CI 1,1-2,5 p=0,008). **Conclusions:** Spinal block was associated with a reduced incidence of postoperative delirium with oncologic patients underwent to elective laparoscopic surgeries in Trendelenburg position. Low educational level, advanced age and higher pneumoperitoneum pressure were other risk factors identified and associated with an increase in the incidence of postoperative delirium.

Keywords: Delirium. Head-Down Tilt. Laparoscopy. Prospective Studies. Subarachnoid Space. Neoplasms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma do estudo	17
Figura 2	Parâmetros hemodinâmicos avaliados ao longo do tempo no período intra-operatório dos pacientes G1 e G2.....	22
Figura 3	Nomograma para o desfecho de delirium.....	28
Figura 4	Gráfico de calibração para o modelo de delirium.....	29
Figura 5	Curva de características operacionais do receptor (ROC) obtida do modelo de regressão logística múltipla	29

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Características clínicas relacionadas a G1 e G2 no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.....	20
Tabela 2	Características do ato anestésico/cirúrgico relacionadas a G1 e G2 no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.....	21
Tabela 3	Características do período relativo a SRPA e internação relacionadas a G1 e G2 no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018	22
Tabela 4	Características da presença ou não de delirium relacionadas a G1 e G2 no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.....	23
Tabela 5	Características clínicas e demográficas dos pacientes em relação à variável delirium no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018	24
Tabela 6	Modelo de regressão logística simples e múltipla do desfecho delirium no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.....	25
Quadro 1	Contraindicações ao bloqueio subaracnóideo	5
Quadro 2	<i>Confusion Assessment Method</i> - CAM	9
Quadro 3	<i>Richmond Agitation Sedation Scale</i> - RASS.....	10

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	Classificação de estado físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas
CAM	<i>Confusion Assessment Method</i>
CRF	Capacidade Pulmonar Residual Funcional
DSM	<i>Diagnostic and Statiscal Manual of Mental Disorders</i>
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalografia
EVN	Escala Verbal Numérica
IMC	Índice de Massa Corpórea
PAM	Pressão Arterial Média
PFC	Pressão de Perfusão Cerebral
PIC	Pressão Intracraniana
PT	Posição de Trendelenburg
PTC	<i>Post Tetanic Count</i>
RASS	<i>Richmond Agitation Sedation Scale</i>
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
SNC	Sistema Nervoso Central
SRPA	Sala de Recuperação Pós Anestésica
TOF	<i>Train of Four</i>
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Câncer	1
1.2	Cirurgia por Videolaparoscopia.....	1
1.3	Posicionamento.....	3
1.4	Técnicas Anestésicas	3
1.5	Monitorização	6
1.6	Delirium.....	6
2	OBJETIVO.....	13
3	MATERIAL E MÉTODOS	14
3.1	População.....	14
3.2	Condução do Estudo	14
3.3	Variáveis	17
3.4	Cálculo da Amostra	17
3.5	Análise Estatística.....	18
4	RESULTADOS	20
5	DISCUSSÃO	30
5.1	Técnica Anestésica	31
5.2	Efeitos Fisiológicos do Bloqueio Subaracnóideo	31
5.3	Dor	32
5.4	Nível de Profundidade Anestésica.....	32
5.5	Idade Avançada	32
5.6	Escolaridade.....	33
5.7	Pressão de Pneumoperitônio.....	33
5.8	Limitações.....	33
5.9	Pontos Positivos.....	34
5.10	Consideração Final	34

6	CONCLUSÃO.....	35
----------	-----------------------	-----------

7	REFERÊNCIAS.....	36
----------	-------------------------	-----------

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Pontos para cada variável usada no Nomograma e a probabilidade de delirium de acordo com a pontuação geral.

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

Apêndice 2 Identificação (avaliação pré-operatório)

Apêndice 3 Coleta de dados (avaliação intra-operatória)

Apêndice 4 Coleta de dados (avaliação SRPA)

Apêndice 5 Coleta de dados (avaliação pós-operatório)

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

A palavra "câncer" - oriunda do grego *karkínos*, que significa “caranguejo”, em referência à proliferação de células cancerosas no organismo (metástase), que se espalham pelo corpo de forma semelhante às patas e pinças do caranguejo e que irradiam do seu cefalotórax - teria sido utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre os anos 460 e 377 a.C, na Grécia (MUKHERJEE 2011).

Mesmo sendo uma patologia milenar e mesmo após toda a evolução tecnológica alcançada em seu diagnóstico e tratamento, o câncer é ainda hoje uma doença estigmatizada e representa enorme impacto em nossa sociedade (TEIXEIRA e FONSECA 2007).

No Brasil, a estimativa para o ano de 2018 aponta a ocorrência de aproximadamente 600 mil casos novos de câncer. Destes, o câncer de pele não melanoma representa aproximadamente 170 mil casos novos (Ministério da Saúde 2018).

Mais de 50% dos pacientes oncológicos necessitam de cirurgia para seu tratamento. Essas tendem a ser de grande porte, envolvendo extensas ressecções, são associadas a um grau elevado de dor no pós-operatório e potencialmente resultam em um período prolongado de recuperação. Os pacientes oncológicos geralmente pertencem a um grupo de faixa etária elevada. Frequentemente são portadores de outras comorbidades e muitas vezes já foram submetidos a múltiplos procedimentos e tratamentos, como quimioterapia e radioterapia (VERONESI e STAFYLA 2012).

1.2 CIRURGIA POR VIDEOLAPAROSCOPIA

Na era dos procedimentos minimamente invasivos, a cirurgia videolaparoscópica tem se destacado (HENNY e HOFLAND 2005). Apresenta inúmeras vantagens, como: menor dor no pós-operatório, melhores resultados estéticos devido a pequenas incisões, rápido retorno às atividades diárias, redução nos dias de internação, menor sangramento intra-operatório, menos complicações pulmonares no pós-operatório, menos infecção de ferida operatória, menor desarranjo metabólico no pós-operatório e consequentemente redução de custos (GERGES et al. 2006).

Essa técnica consiste na criação do pneumoperitônio, cuja pressão é definida como normal e adequada quando os valores se encontram entre 12 e 15 mmHg, sendo considerada baixa quando os valores se encontram entre 5 e 7 mmHg.

Assim que o pneumoperitônio é estabelecido, ocorre o aumento da pressão intra-abdominal e, conseqüentemente, surgirão os efeitos cardiovasculares, respiratórios e neurológicos (CONACHER et al. 2004; HENNY e HOFLAND 2005; GERGES et al. 2006; KALMAR et al. 2010).

Os eventos cardiovasculares são influenciados pela volemia preexistente, pressão de pneumoperitônio e posição do paciente. O aumento da pressão intra-abdominal leva à liberação de catecolaminas, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e liberação de vasopressina (MYRE et al. 1998; O'MALLEY e CUNNINGHAM 2001; GUTT et al. 2004). Resulta da liberação dessas substâncias, aumento da pressão arterial média (PAM), da resistência vascular sistêmica (RVS) e da resistência vascular pulmonar (RVP) (JORIS et al. 1993). O pneumoperitônio pode levar à compressão da vasculatura arterial, o que também eleva a RVS e RVP e resulta em aumento no débito cardíaco e pressão sanguínea (MYRE et al. 1998; O'MALLEY e CUNNINGHAM 2001; GUTT et al. 2004). A absorção de dióxido de carbono pode gerar hipercarbica, o que também aumenta RVS e RVP. A ventilação minuto aumenta para compensar a hipercarbica e isso aumenta a pressão intratorácica, o que pode resultar também em elevação da RVS e RVP. Todos estes eventos cardiovasculares usualmente são bem tolerados e tendem a se resolver rapidamente após o pneumoperitônio ser desfeito (ZUCKERMAN e HENEGHAN 2002).

O pneumoperitônio desloca estruturas mediastinais e desloca o diafragma cefalicamente, o que resulta em redução da capacidade pulmonar residual funcional (CRF) e da complacência pulmonar, que por sua vez, potencialmente leva à atelectasia e ao aumento de pressão de pico de via aérea. Estes efeitos são exacerbados com a PT e são reduzidos com a posição de cefaloacive. O dióxido de carbono, rapidamente absorvido para a circulação durante a insuflação do pneumoperitônio pela alta solubilidade, atinge um platô em aproximadamente 60 minutos e estabelece um estado de hipercarbica (GIEBLER et al. 1997; NG et al. 1999; KADAM et al. 2008). Os parâmetros da ventilação devem ser ajustados para compensar essa elevação sérica do dióxido de carbono e manter os limites de normalidade da gasometria. A redução da CRF e atelectasias associadas à videolaparoscopia podem resultar em *shunt* e alteração na relação ventilação/perfusão. Em pacientes saudáveis estes efeitos respiratórios são normalmente bem tolerados, mesmo na PT (SCHRIJVERS et al. 2009; KALMAR et al. 2010; LESTAR et al. 2011).

Aumento na pressão intra-abdominal e intratorácica, hipercarbia e PT podem elevar o fluxo sanguíneo cerebral e pressão intracraniana (PIC) (HALVERSON et al. 1998). Entretanto, em pacientes hígidos mantidos sob pneumoperitônio prolongado e PT exagerado, a oxigenação cerebral e a perfusão cerebral tendem a permanecer dentro dos limites normais (CLOSHEN et al. 2014).

Em pacientes com múltiplas comorbidades e sem reserva cardiopulmonar, alterações cardiológicas, pulmonares e neurológicas podem resultar em complicações (GURUSAMY et al. 2014).

1.3 POSICIONAMENTO

A cirurgia de videolaparoscopia é frequentemente realizada em três posições: decúbito dorsal horizontal (DDH), Trendelenburg, também denominado cefalodeclive, ou antiTrendelenburg, também chamado de cefaloacrive. Estas duas últimas posições permitem que os órgãos se desloquem e se afastem do campo operatório, permitindo assim a adequada visualização do mesmo (MARTIN 1997).

Pacientes mantidos por período prolongado em Trendelenburg podem ter: edema de face, conjuntiva, nariz, laringe e língua com risco de aumento de resistência de via aérea (RAJAN e FOROUGH 1999) e raramente obstrução de via aérea e laringoespasma pós extubação. Podem ocorrer alterações fisiopatológicas pulmonares, com formação de atelectasias; aumento de pressão intracraniana e formação de edema cerebral, com potencial baixa perfusão cerebral e desemparelhamento de suprimento de oxigênio para o cérebro (CONACHER et al. 2004; CLOSHEN et al. 2014; ROSENDAL et al. 2014).

1.4 TÉCNICAS ANESTÉSICAS

Os fármacos utilizados para manutenção da anestesia geral são os anestésicos venosos e anestésicos inalatórios.

Anestesia venosa total é melhor indicada para pacientes com histórico de náuseas/vômitos no pós-operatório (APFEL et al. 2002; LEE et al. 2015) devido à ação antiemética do propofol (GAN et al. 2014) e de neurocirurgias com alto risco de hipertensão intracraniana (PETERSEN et al. 2003), pois o propofol diminui a taxa metabólica cerebral do consumo de oxigênio e a pressão intracraniana (PINAUD et al. 1990). Os anestésicos

endovenosos, com exceção da succinilcolina, não são desencadeadores de hipertermia maligna (HOPKINS 2000; MANI e MORTON 2010) e a anestesia endovenosa é menos associada a distúrbios de comportamento no pós-operatório de cirurgias pediátricas (ORTIZ et al. 2014). Como desvantagem, a concentração sanguínea dos fármacos utilizados não é passível de ser aferida com precisão em comparação com a anestesia inalatória, mesmo com uso de bomba de infusão contínua, baseada nos modelos de infusão alvo controlado (ABSALOM et al. 2016; KUIZENGA et al. 2016; SCHNIDER et al. 2016; STRUYS et al. 2016). Com a maior imprecisão dos níveis séricos dos anestésicos endovenosos, é maior o risco do paciente apresentar memória intra-operatória, se comparado aos pacientes submetidos a anestesia inalatória (MORIMOTO et al. 2011; ZHANG et al. 2011). Outra desvantagem é que, dependendo dos agentes anestésicos endovenosos utilizados, a anestesia venosa é mais onerosa que a inalatória (DOLK et al. 2002; KUMAR et al. 2014).

A utilização dos anestésicos inalatórios é mais benéfica quanto à capacidade de proteção neurológica (KITANO et al. 2007) e cardiológica (FRÄSSDORF et al. 2009; PAGEL 2010). Essa técnica está associada a menos episódios de consciência intra-operatória (American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness 2006). Em pacientes com risco de broncoespasmo, é a técnica de escolha pois a broncodilatação é obtida com todos os agentes halogenados, com exceção do desflurano (GOFF et al. 2000; DIKMEN et al. 2003; SATOH et al. 2009). Como desvantagem, pode levar à vasodilatação sistêmica e à depressão respiratória dose dependente.

A associação da anestesia geral com bloqueio subaracnóideo, desde que seguidas as orientações das contraindicações ao bloqueio subaracnóideo (Quadro 1), é vantajosa, pois menor dose dos agentes anestésicos é necessária para manutenção da anestesia geral (GERGES et al. 2006). Essa associação resulta em um despertar mais precoce, diminuição de náuseas/vômitos, da dor pós-operatória, do tempo de internação hospitalar, do custo efetivo, e em melhor satisfação do paciente (GERGES et al. 2006; SINHA et al. 2009; WONGYINGSINN et al. 2012; BESSA et al. 2012; CARD et al. 2015; DAY et al. 2015; GHOSH et al. 2015).

Quadro 1 - Contraindicações ao bloqueio subaracnóideo.

<i>Absolutas</i>	<i>Relativas</i>
Recusa do paciente	Coagulopatia
Hipovolemia significativa	Sepse/bacteremia
Infecção no sítio de punção	Doença neurológica prévia
Hipertensão intracraniana	Neuropatia periférica
Coagulopatia significativa	Esclerose múltipla
	Processo desmielinizante

Fonte: Adaptado de NEAL et al. (2015)

Como desvantagem, ao associar a anestesia geral ao bloqueio subaracnóideo, os pacientes tornam-se susceptíveis, além dos eventos adversos inerentes à anestesia geral descritos acima, aos eventos adversos do bloqueio subaracnóideo. Dentre estes, os mais comuns são: cefaleia - em 2,8% (VALLEJO et al. 2000), hipotensão - em 5% (CARPENTER et al. 1992; HARTMANN et al. 2002), náuseas e vômitos - descritos em 15% (BORGEAT et al. 2003), prurido - varia de 30 a 100 % dos pacientes (RATHMELL et al. 2005), retenção urinária - observada em até 35% dos pacientes (KUIPERS et al. 2004) e tremores - que podem ocorrer em até 50% dos pacientes (CROWLEY e BUGGY 2008; CROWLEY e BUGGY 2008). Complicações intrínsecas ao procedimento, embora raras, são descritas na literatura, tais como infecção e colapso cardiovascular fatal em 1/100.000 pacientes (MOEN et al. 2004; COOK et al. 2009), hematoma peridural em torno de 0,05 a 0,1 %, e necessidade de intervenção cirúrgica em torno de 0,01% (MOEN et al. 2004). Não há trabalhos na literatura sobre a incidência de complicações associando as 2 técnicas.

O uso de opióides por via intratecal, sem a associação de anestésico local, também é possível, sendo a morfina a mais utilizada (ARAIMO MORSELLI et al. 2017; DICHTWALD et al. 2017). O benefício dessa variação da técnica é uma analgesia por um período de 12 a 24 horas, sem as consequências cardiovasculares decorrentes da ação do anestésico local (ARAIMO MORSELLI et al. 2017).

Para as cirurgias videolaparoscópicas não está estabelecida qual a melhor técnica anestésica para otimizar os resultados do procedimento. O bloqueio subaracnóideo associada à anestesia geral parece ser a mais promissora, porém não existem ainda estudos com forte nível de evidência para ratificá-la como a técnica de escolha (PROSPECT 2020; American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management 2012),

1.5 MONITORIZAÇÃO

O procedimento anestésico pode ser otimizado através do monitoramento do paciente. Além da monitorização básica e obrigatória, a monitorização multimodal dos diversos sistemas tem sido aperfeiçoada com advento de novas tecnologias que permitem avaliar: profundidade da hipnose, bloqueio neuromuscular, hemodinâmica, dentre outros. Esta permite a detecção das alterações fisiológicas e a intervenção precoce nas complicações, contribuindo para maior segurança dos procedimentos cirúrgicos - dentre estes, a videolaparoscopia (GREEN et al. 2014).

A monitorização da profundidade da hipnose durante o procedimento anestésico resulta em maior controle no nível de hipnose durante a cirurgia (GUARRACINO 2008; FEDOROW e GROCOTT 2010). O índice bispectral (BIS) é derivado de uma análise das ondas eletroencefalográficas e permite avaliar a profundidade anestésica. Ele foi um dos primeiros índices de eletroencefalografia (EEG) e tornou-se referência em monitorização para o nível de hipnose em procedimentos cirúrgicos (PUNJASAWADWONG et al. 2010; KLOPMAN e SEBEL 2011). Este índice varia de 0 a 100 e se correlaciona com o grau da hipnose, sendo usado clinicamente para titular a dosagem dos agentes anestésicos. Valores entre 40 e 60 são considerados adequados para a manutenção da hipnose durante a anestesia geral (MESSINA et al. 2016). Valores abaixo desses são considerados anestesia profunda, devendo ser evitados (ALDECOA et al. 2017). O controle rígido do nível de hipnose durante o procedimento cirúrgico, obtido pelo BIS, parece estar correlacionado a diminuição na incidência de alterações cognitivas e na mortalidade no pós-operatório (MONK et al. 2005; FARAG et al. 2006). Entretanto mais estudos são necessários para validar essa correlação (KERTAI et al. 2011; LESLIE e SHORT 2011).

Os bloqueadores neuromusculares são utilizados com frequência durante a manutenção da anestesia geral. A vantagem seria o relaxamento muscular propiciado pela ação destes fármacos principalmente em cirurgias videolaparoscópicas (DUBOIS et al. 2014). As desvantagens seriam o risco de bloqueio neuromuscular residual no pós-operatório (MURPHY 2006; BRULL e MURPHY 2010; MURPHY e BRULL 2010) e o risco de anafilaxia, principalmente com o rocurônio e a succinilcolina (LAAKE e RØTTINGEN 2001; LAXENAIRE et al. 2001; REDDY et al. 2015). Assim a monitorização do bloqueio neuromuscular, usando um estimulador de nervo periférico, é necessária (CHECKETTS et al. 2016). Descrita por ALI et al. (1970), a estimulação através de 4 estímulos (T1, T2, T3 e T4) com uma frequência de 2 Hz, também denominada TOF (*train of four*), se tornou uma das

principais ferramentas utilizadas para a monitorização do bloqueio neuromuscular. Atualmente, após o advento do suggamadex, antagonista dos bloqueadores neuromusculares da classe dos esteroides (rocurônio > vecurônio >> pancurônio), a reversão é realizada com maior segurança (NAGUIB 2007). A dose utilizada se baseia na profundidade do bloqueio neuromuscular (REX et al. 2010):

- Bloqueio moderado (após aparecimento de T2): 2mg/kg.
- Bloqueio profundo (pelo menos 1 a 2 respostas no PTC, mas anterior ao aparecimento de T2, ou seja, a segunda resposta ao TOF: 4 mg/kg.
- 16 mg/kg são recomendados se existir uma condição clínica que necessite de reversão rápida (aproximadamente 3 minutos) após a administração de dose única de rocurônio a 1,2 mg/kg.

A monitorização hemodinâmica também é muito importante, principalmente na videolaparoscopia associada à PT e anestesia combinada, devido às alterações ocorridas durante este procedimento. Neste cenário, discute-se sobre qual seria a pressão arterial necessária para manutenção da pressão de perfusão ideal dos órgãos. De acordo com os princípios da auto regulação cerebral, na presença de concentração constante de dióxido de carbono, a pressão de perfusão cerebral (PFC) é mantida constante entre 50 a 150 mmHg (LASSEN 1959), apesar de alterações na pressão arterial média (PAULSON et al. 1990; DAGAL e LAM 2009). Através do cálculo da PFC ($PFC = PAM - PIC$) e assumindo valores de PIC entre 0 a 15 mmHg na posição supina, uma PAM menor que 50 mmHg poderia levar à hipoperfusão cerebral (HIRSCH et al. 2015). No entanto, estudo realizado com 9 homens saudáveis, mantidos por 3,5 horas na PT, notou que uma angulação maior que 18 graus levaria ao aumento da pressão intracraniana além da fisiológica (MARSHALL-GOEBEL et al. 2017). Estudos prospectivos e randomizados comparando duas pressões arteriais durante anestesia geral são escassos. Em ambiente de unidade de tratamento intensivo (UTI), estudo comparando pacientes com sepse mantidos com pressão arterial média entre 65 - 70 mmHg e 80 - 85 mmHg não encontrou diferença na mortalidade (ASFAR et al. 2014).

O Triple Low, que significa pacientes com baixos valores de BIS associados à baixa concentração de agentes anestésicos e à baixa pressão de perfusão, parece apresentar taxa de mortalidade mais elevada em 30 a 90 dias do período pós-operatório e tempo de internação mais prolongado (SESSLER et al. 2012; DEINER e SILVERSTEIN 2013).

Assim, além da técnica anestésica correta e bem indicada, um procedimento cirúrgico videolaparoscópico executado com excelência e associado à monitorização multimodal

adequada pode influenciar na otimização dos resultados pós-operatórios e na redução de complicações, dentre elas o delirium.

1.6 DELIRIUM

O delirium é considerado a complicação neurológica pós-cirúrgica mais comum (INOUE et al. 2014), com incidência muito variável entre os estudos. Em um trabalho prospectivo com 1359 pacientes investigados na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), 64 (4,7%) pacientes desenvolveram delirium (LEPOUSÉ et al. 2006). No trabalho prospectivo com 2000 pacientes no centro cirúrgico, 426 (21,3%) desenvolveram delirium no despertar da anestesia (YU et al. 2010). Em estudo prospectivo com menor amostragem, a incidência de delirium foi de 15% (40 de 266 pacientes investigados) na SRPA (XARÁ et al. 2013). Em outro estudo prospectivo com 400 pacientes no centro cirúrgico, 75 (19%) desenvolveram agitação no despertar da anestesia e 124 (31%) desenvolveram delirium na SRPA (CARD et al. 2015). Nota-se que há uma grande variabilidade na incidência de delirium no pós-operatório.

O delirium consiste em um processo de diagnóstico e tratamento desafiador para a equipe que acompanha o paciente (STEINER 2011a; ALDECOA et al. 2017). Especialmente nos idosos, um episódio de delirium pode resultar em hospitalização prolongada, perda de independência funcional, redução da função cognitiva e até mesmo em morte (SACZYNSKI et al. 2012). Metanálises sugerem que o delirium aumenta o risco de óbito, aumenta o tempo de ventilação mecânica, tempo de UTI e de internação médica (WITLOX et al. 2010; MCDANIEL e BRUDNEY 2012; SALLUH et al. 2015).

Os critérios diagnósticos a serem preenchidos para o diagnóstico de delirium, segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM V* (American Psychiatry Association 2013), são:

- A. Perturbação de atenção (habilidade reduzida para direcionar, focalizar, manter e mudar a atenção) e da consciência (menor orientação para o ambiente).
- B. A perturbação se desenvolve em um período breve de tempo (normalmente de horas a poucos dias) e representa uma mudança da atenção basal e da consciência basal e tende a oscilar quanto à gravidade ao longo de um dia.
- C. Perturbação adicional na cognição (déficit de memória, desorientação, dificuldade na linguagem, perda da capacidade visuoespacial ou da percepção).

- D. As perturbações dos critérios A e C não são bem explicadas por outro transtorno neurocognitivo preexistente, estabelecido ou em desenvolvimento, e não ocorrem no contexto de um nível gravemente diminuído de estimulação, como no coma.
- E. Há evidências a partir da história, do exame físico ou de achados laboratoriais de que a perturbação é uma consequência fisiológica direta de outra condição médica: intoxicação ou abstinência de substância (devido a abuso de droga ou a um medicamento), de exposição a uma toxina ou de que ela se deva a múltiplas etiologias.

Vários outros métodos para diagnóstico são descritos e o mais utilizado é o do *Confusion Assessment Method* (CAM), com validação para a língua portuguesa (FABBRI et al. 2001; STEINER 2011b). Com sensibilidade variando de 94 a 100% e especificidade variando de 90 a 95%. Há um alto grau de confiabilidade entre examinadores (INOUE et al. 1990; WONG et al. 2010). Trata-se de um método simples, de rastreio, baseado nas quatro perguntas seguintes, sendo que os critérios 1 e 2 mais 3 ou 4 devem estar presentes (Quadro 2):

Quadro 2 - Confusion Assessment Method - CAM

Confusion Assessment Method - CAM	
1. Início agudo	
Há evidências de mudança aguda do estado mental de base do paciente?	(SIM) (NÃO)
2. Distúrbio de atenção	
O paciente teve dificuldade em focalizar sua atenção - por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade em acompanhar o que estava sendo dito?	(SIM) (NÃO)
3. Pensamento desorganizado	
O pensamento do paciente era desorganizado ou incoerente, com a conversão dispersiva ou irrelevante, fluxo de ideias pouco claro ou ilógico, ou mudança imprevisível do assunto?	(SIM) (NÃO)
4. Alteração no nível de consciência	
O paciente apresenta alteração do nível de consciência como letárgico, torporoso, comatoso?	(SIM) (NÃO)

Fonte: Adaptado de INOUE et al. (1990)

Para pacientes cirúrgicos em pós-operatório imediato, não existe um método bem estabelecido para diagnóstico do delirium.

No período perioperatório, uma ampla variedade de disfunções cognitivas pode ocorrer, sendo o delirium a alteração mais comum. Os sintomas dessas diversas disfunções muitas vezes se sobrepõem e dificultam a diferenciação entre elas. Frequentemente são descritas de maneira

inespecífica, com termo genérico de alteração cognitiva, o que dificulta a caracterização diagnóstica dessas patologias (BRYSON 2010).

O delirium pode ser classificado em 3 subtipos. O mais frequente, responsável por até 50% dos casos, é o hipoativo, que se caracteriza por letargia e desatenção. O subtipo hiperativo manifesta-se com agitação e inquietação e incidência de 25% dos casos de delirium. O subtipo misto manifesta-se com sintomas intermitentes entre hiperativo e hipoativo e incidência de 25% dos casos (WHITLOCK et al. 2011). Em um estudo envolvendo 400 pacientes, com idade mediana de 57 anos, avaliados na SRPA utilizando-se o critério CAM, 124 (31%) tiveram delirium na admissão na SRPA, 59 (15%) com 30 minutos após admissão, 32 (8%) com 60 minutos após admissão e 15 (4%) na alta da SRPA. Dentre os pacientes com diagnóstico de delirium, sinais hipoativos estavam presentes em 56% na admissão da SRPA e em 92% durante a estadia na SRPA (CARD et al. 2015). O subtipo hipoativo foi o mais prevalente e também associado com maior mortalidade. Estudo prospectivo com 1868 pacientes investigados na SRPA, 153 (8,2%), pacientes desenvolveram delirium, sendo 93 (5%) com sinais de hiperatividade e 60 (3,2%) com sinais de hipoatividade (RADTKE et al. 2010).

A escala de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS), com validação para a língua portuguesa (NASSAR JUNIOR et al. 2008), foi desenvolvida com o objetivo de caracterizar o nível de consciência e agitação e é rotineiramente utilizada em associação ao CAM para diagnóstico de delirium. As pontuações positivas caracterizam o delirium hiperativo e as negativas o hipoativo (SESSLER et al. 2002; NASSAR JUNIOR et al. 2008) (Quadro 3).

Quadro 3 - *Richmond Agitation Sedation Scale* - RASS

Score	Termo	Descrição
+4	Combativo	Claramente combativo, violento, representando risco para a equipe
+3	Muito agitado	Puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
+2	Agitado	Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador
+1	Inquieto	Apresenta movimentos, mas que não são agressivos ou vigorosos
0	Alerta e calmo	
-1	Sonolento	Adormecido, mas acorda ao ser chamado (estímulo verbal) e mantém os olhos abertos por mais de 10 segundos
-2	Sedação leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos
-3	Sedação moderada	Movimentação ou abertura ocular ao estímulo verbal (mas sem contato visual)
-4	Sedação intensa	Sem resposta ao ser chamado pelo nome, mas apresenta movimentação ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
-5	Não desperta	Sem resposta ao estímulo verbal ou físico

Fonte: Extraído de NASSAR JUNIOR et al. (2008).

A descrição da fisiopatologia do delirium baseia-se em estudos com baixo nível de evidência científica (STEINER 2011a) e supõe-se que um insulto neurológico agudo, consequência do desequilíbrio de neurotransmissores ou mediadores inflamatórios no cérebro, em paciente suscetível, resulte em sintomas clínicos de delirium (TRZEPACZ 2000; MCDANIEL e BRUDNEY 2012). As vias mais comumente afetadas incluem as da acetilcolina, dopamina, ácido gama aminobutírico (GABA) e serotonina. O cortisol, marcador neuroinflamatório mais comumente alterado, interfere no eixo hipófise hipotalâmica, assim como proteína C reativa (PCR), pró-calcitonina, fator de necrose tumoral e várias interleucinas como IL-6, IL-8 e IL-10 (ALI et al. 2011).

Marcadores bioquímicos pré-operatórios e pós-operatórios que possam ajudar a identificar maior risco para delirium não estão disponíveis na prática clínica e têm sido ainda estudados (MCDANIEL e BRUDNEY 2012).

Pacientes com acidente vascular subcortical e anormalidades nos gânglios da base (incluindo doença de Parkinson) têm alta susceptibilidade para o delirium. Estudos realizados em pacientes com alterações nos potenciais evocados somatossensoriais e neuroimagem em áreas subcorticais (tálamo, gânglios da base e formação reticular pontinha), assim como em áreas corticais, mostraram maior risco para delirium (TRZEPACZ 1994).

A acetilcolina desempenha papel fundamental na patogênese do delirium (MACH et al. 1995; CAMPBELL et al. 2009). Drogas anticolinérgicas podem causar delirium em pacientes saudáveis e com risco mais elevado quando administradas em idosos. O delirium secundário a essas drogas pode ser revertido com uso de drogas inibidoras da colinesterase. Hipóxia, hipoglicemia e deficiência de tiamina diminuem a síntese de acetilcolina no sistema nervoso central (SNC) e são fatores associados a maior risco de delirium. A atividade anticolinérgica sérica elevada, medida com ensaio de ligação empregando preparações purificadas de receptores muscarínicos cerebrais, correlaciona com a severidade do delirium no pós-operatório (GOLINGER et al. 1987; MACH et al. 1995). Adicionalmente, corroborando o papel da acetilcolina na fisiopatologia do delirium, pacientes com doença de Alzheimer em uso de medicações anticolinérgicas têm risco aumentado de evoluírem para o delirium.

Os fatores de riscos clínicos são múltiplos e podem ser agrupados em não modificáveis e modificáveis. No primeiro grupo estão: idade elevada, mal estado funcional no pré-operatório, comorbidades (demência, depressão, nefropatia, cardiopatia e doenças pulmonares), tipo de cirurgia (emergência), especialidades (ortopédica, cirurgia cardiovascular) (SCHOEN et al. 2011). Já no segundo grupo estão: classes específicas de medicamentos (opióide, benzodiazepínico, anti-histamínico, dihidropiridina) (CLEGG e YOUNG 2011), polifarmácia

(mais que seis medicamentos ou a adição de três novos), infecção ou inflamação, dor, distúrbio eletrolítico (sódio e potássio), alterações hematológicas (anemia, hipoxemia), alteração do ciclo sono-vigília (WHITLOCK et al. 2011; SANDERS et al. 2011; CHAPUT e BRYSON 2012), pressão de perfusão intra-operatório e possivelmente profundidade do plano anestésico (SIEBER et al. 2010). Parâmetros clínicos, como idade avançada (FRANCIS 1992; DYER et al. 1995; KIELY et al. 2003) e alta intensidade de dor pós-operatória, são preditores de maior susceptibilidade para o delirium.

Na otimização dos fármacos para prevenção do delirium, é importante, além de evitar as drogas anticolinérgicas, prescrever os opióides com precaução, visto que em altas doses podem aumentar o risco para esse distúrbio. Entretanto, dores severas não tratadas adequadamente estão associadas ao surgimento do mesmo (CLEGG e YOUNG 2011). Altas doses de benzodiazepínicos e fármacos de longa duração também aumentam o risco para esse distúrbio (CLEGG e YOUNG 2011).

Avaliação pré-operatória e identificação dos fatores de risco permitem estratificar o risco para ocorrência de delirium (American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults 2015). Revisões realizadas pela Cochrane (CLEGG et al. 2014; SIDDIQI et al. 2016) revelam que certas intervenções, como as citadas acima, poderiam ser capazes de prevenir essa alteração neurológica, porém mais estudos são necessários para esta afirmação.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi analisar se as técnicas anestésicas empregadas - anestesia geral ou anestesia geral associada ao bloqueio subaracnóideo, para cirurgias videolaparoscópicas oncológicas, em PT - diferem com relação à incidência de delirium no pós-operatório.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo e randomizado realizado entre outubro de 2017 e outubro de 2018, com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP da Fundação Antônio Prudente (número: 2205/16) (Anexo 1) e publicação no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) (RBR-9yrqwh). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE, informado por escrito, foi obtido de cada paciente antes da inclusão (Apêndice 1).

3.1 POPULAÇÃO

Pacientes oncológicos do A.C.Camargo Cancer Center, Brasil, com 18 anos ou mais, com classificação ASA < 3 , submetidos a cirurgia eletiva videolaparoscópica em posição de Trendelenburg, ficando nesta posição por um período mínimo de 2 horas, foram considerados elegíveis para o estudo (Figura 1).

Não foram incluídos os pacientes: com contraindicações absolutas e relativas ao bloqueio subaracnóideo (Quadro 1); com possibilidade de intubação com fibroscópio; com diagnóstico prévio de distúrbio cognitivo e/ou depressão; com uso crônico de benzodiazepínicos (uso durante as últimas 12 semanas); com anemia (hemoglobina < 10 mg/dl); com diagnóstico de infecção atual; com doença renal com clearance de creatinina < 60 ml/min); com IMC > 30 Kg/m²; com contraindicação da manutenção da hipnose com desflurano e que não concordaram em assinar o TCLE (Figura 1).

Os pacientes foram excluídos se: tempo de Trendelenburg não alcançado; necessidade de pós-operatório em UTI; procedimento cirúrgico necessitou ser convertido para cirurgia aberta; via aérea difícil não prevista; falha do bloqueio subaracnóideo e suspensão de cirurgia por qualquer motivo.

3.2 CONDUÇÃO DO ESTUDO

Pacientes foram alocados de forma sequencial em 2 grupos. Assim que o paciente assinou o TCLE, a randomização foi realizada através do software livre R versão 3.4 que estava instalado no computador do departamento de anestesiologia. A alocação sequencial foi utilizada

a fim de controlar a idade (>65 anos) como um possível fator de confusão para o desfecho de interesse.

G1: anestesia geral balanceada.

G2: anestesia geral balanceada associada ao bloqueio subaracnóideo com bupivacaína pesada 0,5% (15 mg).

Todos os pacientes receberam morfina (50 mcg por via intratecal).

Esses pacientes foram monitorizados no intra-operatório com eletrocardiograma (ECG), pressão não invasiva, oximetria de pulso, capnografia, BIS, monitor bloqueio neuromuscular (TOF-Watch®SX; Organon, Inc., West Orange, NJ, USA) (TOF), temperatura esofágica e ângulo do Trendelenburg.

Os momentos mensurados foram: entrada do paciente em sala operatória; após medicação pré-anestésica; pré-indução anestésica; após indução anestésica; após incisão cirúrgica; após insuflação de pneumoperitônio; após PT, de 15 em 15 minutos até o final do procedimento; e após extubação.

Todos os pacientes receberam em sala operatória midazolan 0,03 mg/kg (IV) para conforto do mesmo durante o bloqueio subaracnóideo, e 500ml de solução cristaloide antes do bloqueio associados a 4 ml/kg/hora de solução cristaloide durante o procedimento cirúrgico, mais volume a depender de parâmetros clínicos.

O bloqueio subaracnóideo foi realizado na posição sentada, punção em L3/L4 com agulha whitacre 27 G, barbotagem de 0,5 ml e injeção com duração de 5 a 7 segundos.

A morfina por via intratecal foi realizada com a mesma técnica anestésica descrita no bloqueio subaracnóideo.

Na sequência, foi realizada indução da anestesia geral com fentanil 3 mcg/kg, propofol 2 mg/kg e rocurônio 0,6 mg/kg. Os pacientes foram ventilados com uma mistura de oxigênio e ar através de uma fração inspirada de oxigênio a 40% e mantendo um dióxido de carbono expirado final (ETCO₂) entre 35 e 45 mmHg. A anestesia foi mantida com remifentanil (mcg/Kg/minuto) e desflurano.

A hipnose foi guiada mantendo BIS entre 40 e 60 e a dose de remifentanil foi ajustada pelos sinais vitais.

A monitorização do bloqueio neuromuscular foi realizada com o monitor TOF através do músculo orbicular do olho. A dose utilizada, quando necessária para manter um bloqueio neuromuscular profundo, foi de um terço da dose de rocurônio utilizada na indução.

Pacientes com pressões arteriais médias com valores menores que 60 mmHg foram medicados com vasopressores (metaraminol/efedrina).

Como prevenção de náuseas e vômitos, os pacientes receberam dexametasona 4mg no início do procedimento, e ondansetrona 8 mg no final, desde que não tivessem contraindicação.

Para analgesia de pós-operatório, os pacientes receberam dipirona (2 gramas) e parecoxibe (40 mg), não havendo contraindicação. Infiltração no local dos portais da videolaparoscopia com ropivacaína 0,75% (3 mg/kg).

Em ambos os grupos, os pacientes foram mantidos aquecidos com manta térmica para manutenção da normotermia e tiveram sua temperatura esofagiana monitorizada.

Finalizado o procedimento cirúrgico, o bloqueio neuromuscular foi antagonizado com suggamadex, conforme a monitorização do bloqueio neuromuscular.

Após 5 minutos da extubação, os sinais vitais foram coletados, os pacientes foram avaliados com relação ao aparecimento de delirium por meio do *Confusion Assessment Method* (CAM) (Quadro 2) em associação com a escala de *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) (Quadro 3), instrumentos adaptados transculturalmente e validados para o idioma português (FABBRI et al. 2001; NASSAR JUNIOR et al. 2008).

Na sequência, foram encaminhados para a SRPA, onde foram avaliados com relação a dor na escala verbal numérica (EVN) (0= sem dor, até 10 = dor máxima) e presença de delirium, na chegada e de 30 em 30 minutos até o momento de alta para o quarto por enfermeira treinada previamente. Aqueles que apresentaram dor com EVN maior que 4 na SRPA foram tratados com morfina 1 mg a cada 10 minutos.

Na enfermaria os pacientes foram avaliados de diariamente pelo próprio pesquisador, que não sabia a qual grupo o paciente pertencia, até o momento da alta hospitalar.

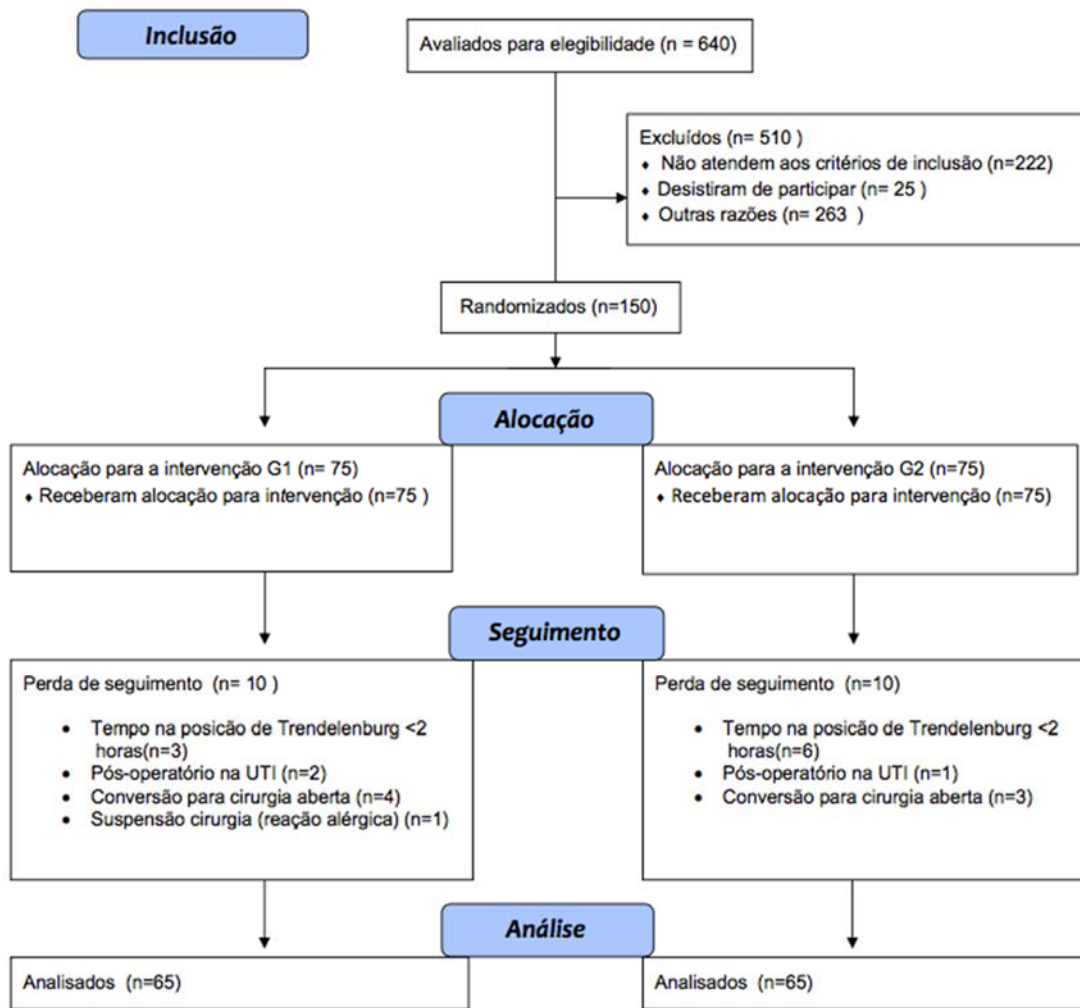


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

3.3 VARIÁVEIS

As variáveis estudadas foram: presença ou não de delirium no pós-operatório, idade, sexo, ASA, IMC, escolaridade, dor no pós-operatório, pressão arterial no intra-operatório, frequência cardíaca no intra-operatório, pressão pneumoperitônio, ângulo e tempo de Trendelenburg, desflurano (fração expirada em %), remifentanil (mcg/Kg/minuto), vasopressores, morfina na SRPA e tempo de internação após cirurgia.

3.4 CÁLCULO DA AMOSTRA

Devido à inexistência de estudos prévios envolvendo este grupo específico de pacientes, foi realizada uma busca na literatura com estudos semelhantes. Neste contexto, a proporção de pacientes com delirium no G1 foi de 0.05 e 0.23 no G2 (LEPOUSE et al. 2006; RADTKE et

al. 2006; YU et al. 2010). O cálculo do tamanho amostral foi obtido com base nas proporções mencionadas anteriormente, considerando o teste de duas proporções. Além disso, fixamos o poder do teste em 0.85 e um nível de significância de 0.05. Desse modo, o tamanho amostral calculado em cada grupo foi de 65 pacientes. Considerando perdas, foram coletados dados referentes a 75 pacientes em cada grupo.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva foi usada para avaliar as características clínicas e demográficas dos dois grupos de anestesia relacionadas com a presença ou não de delirium no pós-operatório. Para resumir as variáveis quantitativas, foram consideradas as medidas-resumo de posição e dispersão, como média e desvio padrão, respectivamente. Para as variáveis qualitativas foram utilizadas as frequências absoluta e relativa (%).

Com o objetivo de avaliar uma possível associação entre as variáveis qualitativas com o desfecho (presença e ausência de delirium no pós-operatório) o teste de qui-quadrado com correção de continuidade foi aplicado aos dados. A comparação das variáveis quantitativas em relação ao desfecho foi realizada por meio do teste T de *Student* para amostras independentes.

A fim de identificar os possíveis fatores que estão associados com a ocorrência de delirium, os modelos de regressão logística simples e múltipla foram ajustados aos dados. A técnica de seleção de variáveis, *stepwise (backward)*, foi aplicado com diferentes níveis de significância para entrada (0,10) e permanência (0.05). As variáveis independentes foram removidas do modelo se não fossem significativas e não atuassem como fatores de confusão (mudança no coeficiente $\beta > 20\%$). A hipótese de linearidade foi avaliada para todas as variáveis contínuas. A partir do modelo final um nomograma foi construído com os coeficientes do modelo. Para avaliar o desempenho do modelo, sua capacidade de discriminar entre eventos e não eventos foi avaliada por meio da curva *receiver operating curves* (ROC) e do C-index (área sob a curva ROC). O desempenho geral, a calibração e o poder discriminatório do modelo final foram avaliados utilizando o escore de Brier, o teste de ajuste de Hosmer-Lemeshow, a curva ROC e a área sob a curva (AUC). Além disso, a fim de investigar o efeito da variável de grupo (G1 e G2) e do tempo nos parâmetros hemodinâmicos (PAM e FC), a técnica não paramétrica de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas foi aplicada aos dados. Essa técnica é baseada no conceito de efeito relativo de tratamentos proposto por BRUNNER e MUNZEL (1999).

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software SPSS versão 24 e do software R versão 3.5 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria). Em todas as análises o nível de significância foi fixado em 5% para todos os testes.

4 RESULTADOS

Dos 150 pacientes randomizados, 75 foram alocados para o G1 e 75 pacientes foram alocados para o G2. No G1, houve 10 perdas de seguimento (3 por tempo da PT menor que 2 horas; 2 por ter o pós-operatório realizado na UTI; 4 por conversão para cirurgia aberta; 1 por suspensão da cirurgia devido à reação alérgica), e foram analisados ao final do estudo 65 pacientes. No G2, houve 10 perdas de seguimento (6 por tempo da PT menor que 2 horas; 1 necessitou de pós-operatório na UTI; 3 por conversão para cirurgia aberta) e foram analisados ao final do estudo 65 pacientes (Figura 1).

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente diferentes em relação a sexo, idade, IMC, ASA, número de idosos e ensino superior. Houve predomínio do ensino superior (56,9% vs 55,4%, $p=0,999$) e do sexo masculino (76,9% vs. 63,1%, $p=0,126$) em ambos os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas relacionadas a G1 e G2 no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.

Variável	G1 (n=65)	G2 (n=65)	Total (n=130)	p
Sexo ¹				
Feminino	15 (23,1)	24 (36,9)	39 (30)	0,126*
Masculino	50 (76,9)	41 (63,1)	91 (70)	
Ensino superior ¹				
Sim	28 (43,1)	29 (44,6)	57 (44)	0,999*
Não	37 (56,9)	36 (55,4)	73 (56)	
ASA ¹				0,821*
1	13 (20,0)	11 (16,9)	24 (18,5)	
2	52 (80,0)	54 (83,1)	106 (81,5)	
Idoso (>65 anos) ¹				
Sim	18 (27,7)	18 (27,7)	36 (28)	0,999*
Não	47 (72,3)	47 (72,3)	94 (72)	
Idade (anos) ²	56,1 ± 11,8	57,37 ± 11,4	56,7 ± 11,6	0,563**
IMC (Kg/m ²) ²	26,3 ± 2,7	26,5 ± 2,7	26,4 ± 2,7	0,724**

¹ n (%)

² Média ± (DP)

* Teste de qui-quadrado

** Teste t student

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente diferentes em relação a especialidade cirúrgica, ângulo de PT, pressão do pneumoperitônio e dor na extubação. A especialidade cirúrgica urologia predominou em ambos os grupos (61,5% x 51%), seguida da gastrointestinal (26% x 29%) e da ginecologia (12,5% x 20%) (Tabela 2).

O tempo em PT ($p=0,002$) e o tempo de cirurgia ($p=0,002$) foram maiores no G2 quando comparado ao G1. A concentração média do desflurano ($p=0,001$) e a dose média do remifentanil ($p=0,001$) utilizadas durante a cirurgia foram maiores no G1 quando comparado ao G2. Foi utilizada maior quantidade de vasopressor no G2 quando comparado ao G1 ($p=0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características do ato anestésico/cirúrgico relacionadas a G1 e G2 no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.

Variável	G1 (n=65)	G2 (n=65)	Total (n=130)	p
Especialidade cirúrgica ¹				
Urologia	40 (61,5)	33 (51)	73 (56)	0,373*
Gastrointestinal	17 (26)	19 (29)	36 (28)	
Ginecologia	8 (12,5)	13 (20)	21 (16)	
Ângulo de posição em Trendelenburg (graus) ²	22,0 ± 5,0	22,0 ± 5,5	22 ± 5,6	0,974**
Tempo em posição de Trendelenburg (minutos) ²	150,8 ± 43,2	176 ± 48,6	163,6 ± 47,6	0,002**
Pressão de pneumoperitônio (mmHg) ²	13,1 ± 1,7	12,7 ± 1,4	12,9 ± 1,6	0,174**
Tempo cirurgia (minutos) ²	210,8 ± 43,2	236,5 ± 48,6	223 ± 47,6	0,002**
Desflurano (fração expirada em %) ²	5,1 ± 0,6	4,7 ± 0,7	4,9 ± 0,7	0,001**
Remifentanil (mcg/kg/minuto) ²	0,08 ± 0,08	0,03 ± 0,05	0,06 ± 0,07	0,001**
Vasopressor (bolus) ²	1,5 ± 2,5	3,2 ± 2,6	2,3 ± 2,7	0,001**
Dor extubação ²	1,25 ± 2,75	0,62 ± 1,78	0,93 ± 2,33	0,124**

¹ n (%)

² Média ± (DP)

* Teste de qui-quadrado

** Teste t student

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente diferentes com relação ao tempo de SRPA, internação e dor pós-operatório (Tabela 3). G1 necessitou maior quantidade de morfina na SRPA quando comparado ao G2 ($p= 0,001$) (Tabela 3).

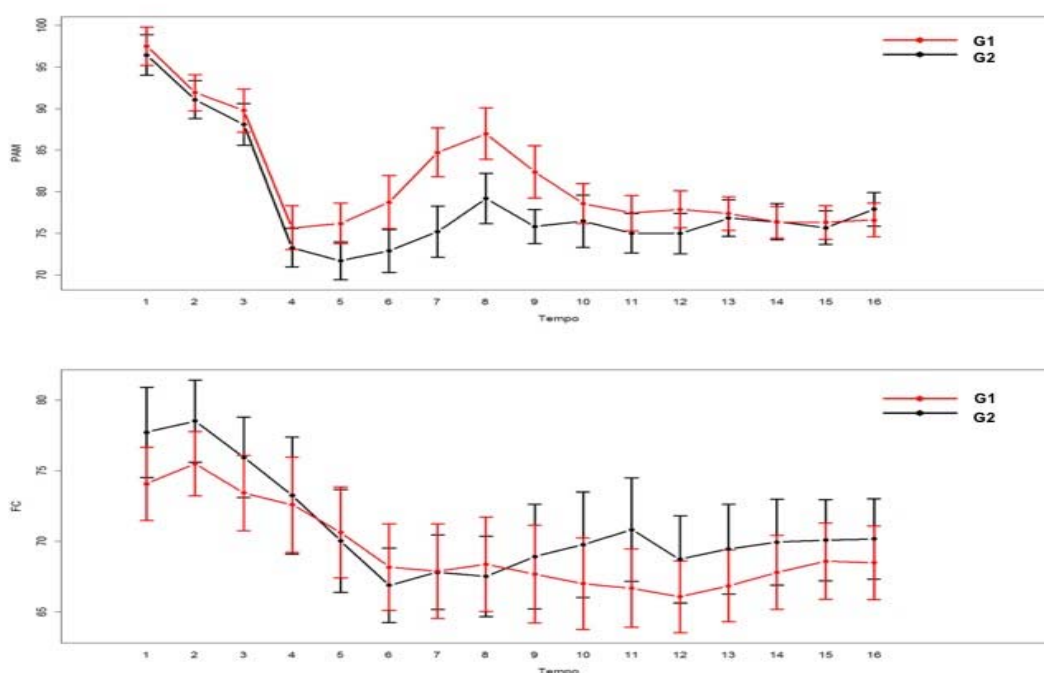
Tabela 3 - Características do período relativo a SRPA e internação relacionadas a G1 e G2 no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.

Variável	G1 (n=65)	G2 (n=65)	Total (n=130)	p
Tempo de RPA (minutos) ²	96,4 ± 39,1	90,9 ± 38,2	93,6 ± 38,6	0,416**
Dose de morfina na RPA (mg) ²	1,6 ± 1,5	0,6 ± 1,0	1,1 ± 1,3	0,001**
Tempo de internação (dias) ²	2,4 ± 1,3	2,5 ± 1,6	2,4 ± 1,5	0,606**
Dor pós-operatório ²	0,65 ± 0,1	0,65 ± 0,1	0,65 ± 1,28	0,999**

² Média ± (DP)

** Teste t student

Foi significativa a maior estabilidade hemodinâmica no G1 comparada com a do G2, sendo que foi encontrado um efeito de tempo ($p < 0.001$) e efeito de grupo ($p = 0.006$) quando a PAM foi considerada (Figura 2).



*O símbolo círculo representa o valor médio e a barra representa o intervalo de confiança de 95% para a média.

PAM (mmHg)

FC (bpm)

Tempo (período de coleta de dados conforme Apêndice 3)

Figura 2 - Parâmetros hemodinâmicos avaliados ao longo do tempo no período intra-operatório dos pacientes G1 e G2.

A incidência de delirium no pós-operatório no G1 (30,8%) foi maior que no G2 (13,8%) ($p=0,035$) (Tabela 4).

A incidência de delirium no pós-operatório foi de 29 (22,3%) pacientes, sendo que em 22 (76%) o delirium teve início e término em sala operatória (16 pacientes no G1 e 6 pacientes no G2); em 6 (21%) início em sala operatória e término em recuperação pós-anestésica (3 pacientes no G1 e 3 pacientes no G2) e em 1 (3%) delirium ocorreu e cessou no primeiro dia de pós-operatório (1 paciente no G1). Todos os casos foram classificados como delirium hiperativo.

Tabela 4 - Características da presença ou não de delirium relacionadas a G1 e G2 no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.

Variável	G1 (n=65)	G2 (n=65)	Total (n=130)	p
Delirium ¹				
Sim	20 (30,8)	9 (13,8)	29 (22,3)	0,035*
Não	45 (69,20)	56 (86,2)	101 (77,7)	

¹ n (%)

* Teste de qui-quadrado

Os fatores de risco adicionais estudados - incluindo sexo, ASA, IMC, especialidade cirúrgica, ângulo de Trendelenburg, tempo de Trendelenburg, tempo de cirurgia, tempo de SRPA e dias de internação - não tiveram associações significativas com a incidência de delirium no pós-operatório.

Através do modelo de regressão logística simples e múltipla, foi encontrado que, G1 (OR: 3,4 IC 1,2-9,6 p = 0,020), ausência de ensino superior (OR: 6,2 IC 1,8-21,5 p = 0,003), idoso (OR: 3,3 IC 1,2-9,2 p = 0,017) e pressão de pneumoperitônio aumentada (OR: 1,7 IC 1,1-2,5 p = 0,008) estão associados ao aumento na incidência de delirium no pós-operatório (Tabela 5) (Tabela 6).

Tabela 5 - Características clínicas e demográficas dos pacientes em relação à variável delirium no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018.

Variável	Categoria	Delirium +	Delirium -	p
Asa¹				
	1	5 (17,2%)	19 (18,8%)	0,999*
	2	24 (82,8%)	82 (81,2%)	
Anestesia¹				
	G1	20 (69%)	45 (44,6%)	0,035*
	G2	9 (31%)	56 (55,4%)	
IMC¹				
	Normal	16 (55,2%)	31 (30,7%)	0,028*
	Sobrepeso	13 (44,8)	70 (69,3%)	
Especialidade¹				
	Urologia	22 (75,9%)	51 (50,5%)	0,094*
	Gastro	5 (17,2%)	31 (30,7%)	
	Ginecologia	2 (6,9%)	19 (18,8%)	
Ensino superior¹				
	Incompleto	25 (86,2%)	48 (47,5%)	0,001*
	Completo	4 (13,8%)	53 (52,5%)	
Sexo¹				
	Masculino	25 (86,2%)	66 (65,3%)	0,053*
	Feminino	4 (13,8%)	35 (34,7%)	
Idoso¹				
	Sim	15 (51,7%)	21 (20,8%)	0,002*
	Não	14 (48,3%)	80 (79,2%)	
IMC²		25,5 ± 2,6	26,6 ± 2,6	0,042**
Tempo cirurgia²		217,7 ± 37,5	225,4 ± 50,1	0,449**
Desflurano²		5,2 ± 0,5	4,8 ± 0,7	0,001**
Remifentanil²		0,06 ± 0,05	0,06 ± 0,07	0,672**
Vasopressor²		1,6 ± 2,2	2,6 ± 2,8	0,055**
Idade²		60,7 ± 12,6	55,6 ± 11,0	0,037**
Ângulo Trendelenburg²		22,8 ± 4,2	21,7 ± 5,5	0,328**
Tempo Trendelenburg²		157,7 ± 37,5	165,4 ± 50,1	0,449**
Pressão pneumoperitônio²		13,9 ± 2,0	12,6 ± 1,3	0,001**
Tempo RPA²		90,0 ± 40,8	94,7 ± 38,1	0,561**
Morfina RPA²		2,1 ± 1,5	0,9 ± 1,2	0,001**
Dia pós operatório²		2,1 ± 1,3	2,5 ± 1,5	0,126**
Dor extubação²		0,7 ± 2,3	0,9 ± 2,3	0,590**

¹ n (%)

² Média (DP)

* Teste de qui-quadrado

** Teste t student

Tabela 6 - Modelo de regressão logística simples e múltipla do desfecho delirium no A.C.Camargo Cancer Center, no período de outubro de 2017 a outubro de 2018

Variável	Categoria	Regressão logística simples						Regressão logística múltipla (grupo total)	
		TOTAL		G2		G1		OR (95% CI)	p
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p		
ASA									
	1	Ref		Ref		Ref			
	2	1,112 (0,376, 3,292)	0,848	1,739 (0,195, 15,515)	0,62	1,000 (0,268, 3,732)	1		
Anestesia									
	G1	2,765 (1,148, 6,661)	0,023					3,409 (1,210, 9,602)	0,02
	G2	Ref		Ref		Ref		Ref	
IMC									
	Normal	Ref		Ref		Ref			
	Sobrepeso	0,359 (0,155, 0,838)	0,018	0,257 (0,058, 1,142)	0,074	0,364 (0,121, 1,090)	0,07		
Especialidade									
	Urologia	ref		NA		ref			
	Gastro	0,374 (0,128-1,089)	0,071	NA		0,865 (0,252-2,977)	0,819		
	Ginecologia	0,244 (0,052-1,139)	0,073	NA		0,692 (0,123 - 3,912)	0,677		
Atendimento									
	Matriz	Ref		Ref		Ref			
	Tamandaré	3,693 (1,566, 8,709)	0,003	21,867 (2,518, 189,865)	0,005	2,014 (0,676, 6,000)	0,208		
Ensino Superior									
	Incompleto	6,901 (2,240, 21,265)	0,001	NA		4,571 (1,320, 15,834)	0,016	6,233 (1,800, 21,579)	0,003
	Completo	Ref		Ref		Ref		Ref	
Sexo									
	Masculino	3,314 (1,068, 10,283)	0,038			1,294 (0,356, 4,699)	0,695		
	Feminino	Ref		Ref		Ref			
Idoso									
	Sim	4,081 (1,706, 9,768)	0,002	7,333 (1,595, 33,726)	0,01	3,273 (1,042, 10,278)	0,042	3,383 (1,242, 9,211)	0,017
	Não	Ref		Ref		Ref		Ref	

Cont/ Tabela 6

Variável	Categoria	Regressão logística simples						Regressão logística múltipla (grupo total)	
		TOTAL		G2		G1		OR (95% CI)	p
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p		
IMC		0,853 (0,730, 0,997)	0,045	0,754 (0,568, 1,001)	0,051	0,907 (0,746, 1,104)	0,332		
Tempo cirurgia		0,996 (0,987, 1,006)	0,446	1,000 (0,986, 1,015)	0,993	0,999 (0,986, 1,011)	0,842		
Desflurano		2,310 (1,242, 4,298)	0,008	3,300 (1,111, 9,803)	0,032	1,472 (0,656, 3,307)	0,349		
Remifentanil		3,146 (0,016, 623,924)	0,671	0,000 (0,000, 60481,733)	0,284	12,889 (0,000, 412786,7)	0,629		
Vasopressor		0,855 (0,712, 1,027)	0,095	0,908 (0,683, 1,208)	0,508	0,903 (0,709, 1,148)	0,404		
Idade		1,043 (1,002, 1,086)	0,041	1,152 (1,031, 1,288)	0,012	1,019 (0,973, 1,067)	0,423		
Ângulo		1,040 (0,961, 1,127)	0,326	1,017 (0,894, 1,158)	0,793	1,061 (0,953, 1,183)	0,279		
Trendelenburg									
Tempo Trendelenburg		0,996 (0,987, 1,006)	0,446	1,000 (0,986, 1,015)	0,993	0,999 (0,986, 1,011)	0,842		
Pressão de Pneumoperitônio		1,663 (1,202, 2,301)	0,002	4,222 (1,571, 11,345)	0,004	1,317 (0,957, 1,813)	0,091	1,703 (1,149, 2,523)	0,008
Tempo SRPA		0,996 (0,986, 1,008)	0,559	1,264 (0,667, 2,395)	0,937	0,993 (0,979, 1,008)	0,376		
Morfina SRPA		1,871 (1,363, 2,569)	0	1,264 (0,667, 2,395)	0,472	2,063 (1,331, 3,198)	0,001		
Dias de internação		0,777 (0,561, 1,077)	0,13	0,544 (0,264, 1,121)	0,099	0,909 (0,606, 1,365)	0,646		
Dor extubação		0,947 (0,778, 1,153)	0,589	0,869 (0,503, 1,502)	0,616	0,929 (0,749, 1,151)	0,5		

*OR, odds ratio (estimado a partir do modelo de regressão logística); CI, intervalo de confiança

Concentração de desflurano, dose de remifentanil, bolus de vasopressor e dose de morfina não foram utilizados no nosso modelo de regressão logística, pois são fatores dependentes do tipo de anestesia.

As variáveis com significância estatística foram depois utilizadas na construção de um nomograma (Figura 3), seu desempenho geral (Brier= 0.123), calibração (teste de Hosmer-Lemeshow: $\chi^2(8)=6,374$; $p=0,606$) (Figura 4), e poder discriminatório (AUC=0,841, IC(95%)=[0,762-0,921]) foram todos adequados (Figura 5). A primeira linha corresponde à pontuação de zero a cem. Para cada variável à esquerda, há uma linha correspondente à direita que inclui os valores possíveis. Em cada linha, depois de encontrar o valor adequado, uma linha perpendicular em direção à primeira linha deve ser desenhada para identificar o valor que será atribuído. Isso deve ser feito para as quatro variáveis, resultando em uma pontuação final. Esta pontuação final deve ser colocada na linha "total de pontos" e, em seguida, uma linha perpendicular deve ser desenhada na direção da última linha, que corresponde à probabilidade de distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório (Figura 3) (Anexo 2).

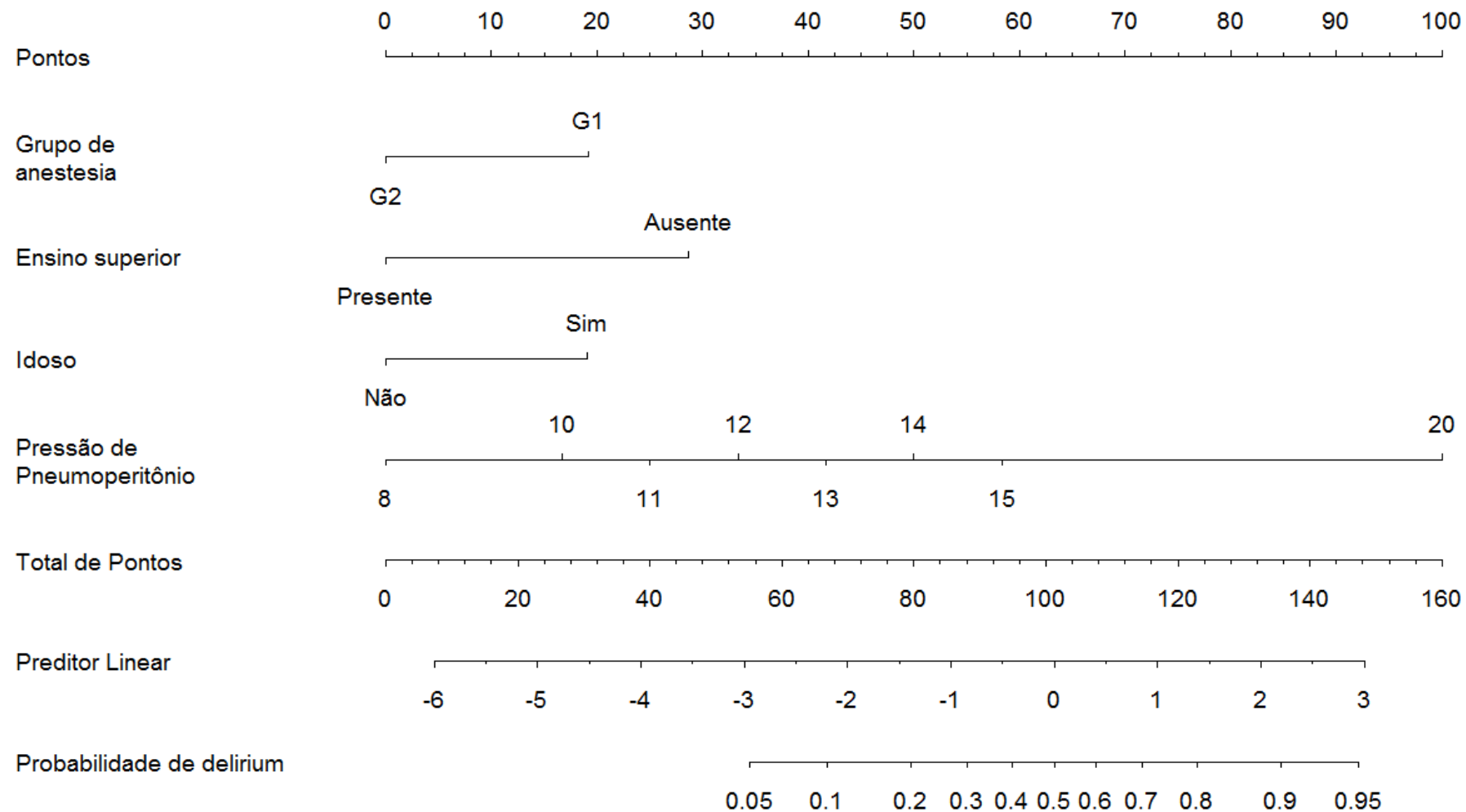


Figura 3 - Nomograma para o desfecho de delirium

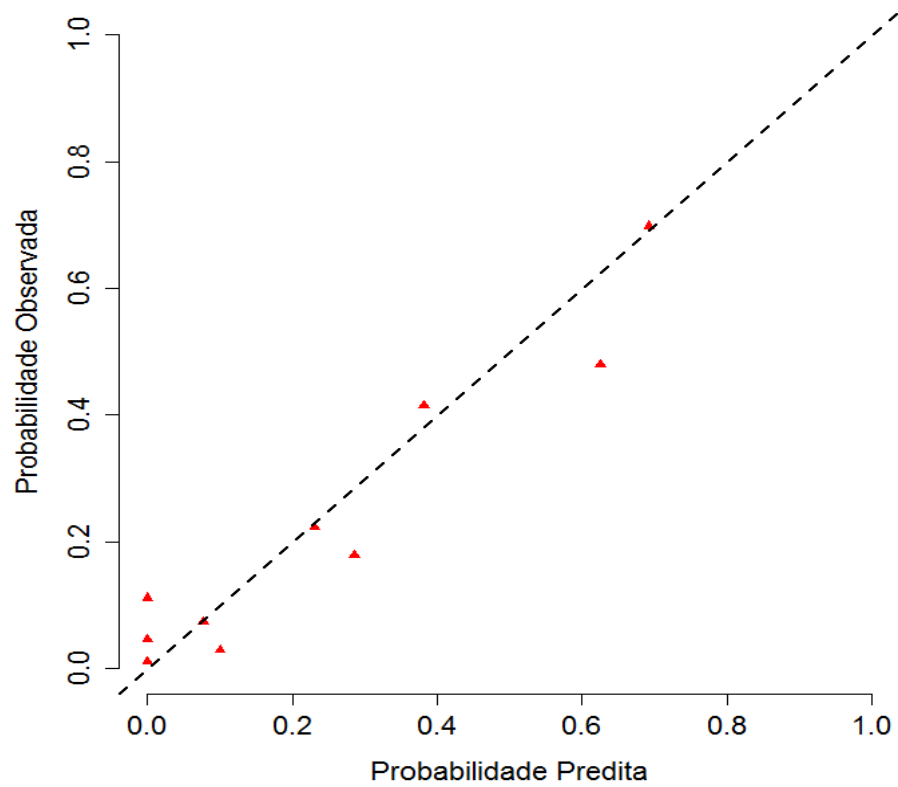


Figura 4 - Gráfico de calibração para o modelo de delirium

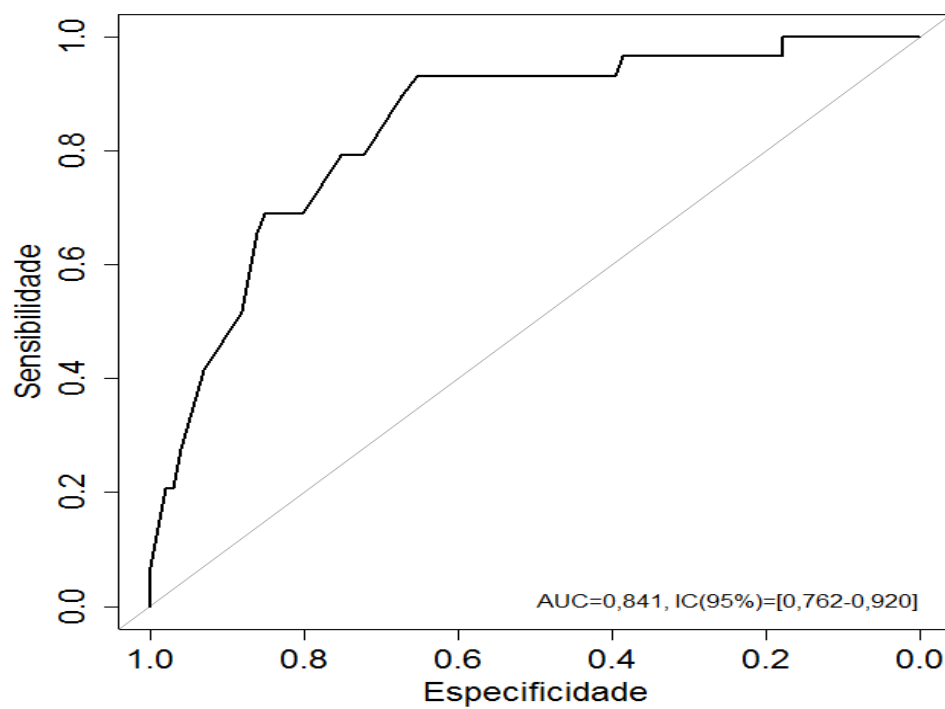


Figura 5 - Curva de características operacionais do receptor (ROC) obtida do modelo de regressão logística múltipla

5 DISCUSSÃO

No grupo da anestesia geral balanceada associada ao bloqueio subaracnóideo com bupivacaína pesada, obtivemos menor incidência de delirium no pós-operatório se comparado ao grupo da anestesia geral balanceada (13,8% x 30,8%).

De acordo com a literatura, a incidência de delirium no pós-operatório varia entre 4 e 55%, sendo que os índices mais elevados são encontrados nas cirurgias de emergência, cardíacas e ortopédicas de joelho e fêmur (DASGUPTA e DUMBRELL 2006; CULLEY et al. 2017). Desta forma, em nosso estudo houve uma incidência de delirium no pós-operatório inferior à incidência descrita na literatura, especialmente considerando-se o porte cirúrgico e o quadro clínico dos pacientes incluídos neste estudo e a associação à PT com pressão de pneumoperitônio. Esta baixa incidência poderia ser justificada pelo melhor controle da dor no período pós-operatório, pelo controle mais rigoroso da hipnose através do BIS, pela manutenção da temperatura e pressão arterial dentro dos limites da normalidade (ALDECOA et al. 2017; BERGER et al. 2018).

Em novembro de 2018, um grupo multidisciplinar publicou um estudo: “Recomendações para a nomenclatura de alteração cognitiva associada à anestesia e cirurgia”. Eles recomendaram que “distúrbios neurocognitivos peri-operatórios” sejam usados como uma expressão abrangente para comprometimento cognitivo ou alteração identificada no período pré ou pós-operatório. Isso inclui alteração cognitiva diagnosticada antes da cirurgia, qualquer forma de evento agudo e declínio cognitivo diagnosticado até 30 dias após o procedimento. Eles reconhecem que existe uma confusão entre delírium de emergência e delírium pós-operatório. Se o paciente tiver um intervalo lúcido no despertar da anestesia, isso deve ser observado na caracterização desse episódio. Em resumo, 'delírium pós-operatório' é definido como aquele que ocorre no hospital até 1 semana após o procedimento ou até a alta hospitalar (o que ocorrer primeiro) e atenda aos critérios diagnósticos do DSM-5 (EVERED et al. 2018).

Utilizando a nomenclatura sugerida de distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório e suas subdivisões, foram encontrados: 28 (21,5%) casos de delirium do despertar (19 pacientes no G1 e 9 pacientes no G2) e 1 (0,75%) caso de delirium de pós-operatório (1 paciente no G1).

5.1 TÉCNICA ANESTÉSICA

Em estudos prévios, quando comparadas as incidências de delirium no pós-operatório em anestesia geral, anestesia de neuroeixo, anestesia combinada, bloqueio nervo periférico, sedação leve/profunda, não foram encontradas diferenças significativas entre as técnicas anestésicas, sendo que a literatura atual não faz nenhuma recomendação com relação à técnica anestésica a ser utilizada (BERGER et al. 2018). Em um estudo retrospectivo envolvendo 41.766 procedimentos foi avaliada a diferença de incidência de distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório em pacientes submetidos a cirurgia de prótese de joelho ou fêmur sob anestesia geral, bloqueio subaracnóideo, peridural ou duplo bloqueio. A anestesia geral foi associada ao aumento de risco de distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório (WEINSTEIN et al. 2018). Já em um trabalho prospectivo e randomizado com 100 pacientes, a ausência de qualquer sedação endovenosa nos pacientes submetidos ao bloqueio subaracnóideo não teve diferença na incidência de distúrbios neurocognitivos (SILBERT et al. 2014).

Em uma metanálise de 2018, envolvendo mais de 4500 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas, não foi observada qualquer diferença na incidência de distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório quando comparada à técnica anestésica baseada na hipnose com gases inalatórios ou com propofol (TIVA) (MILLER et al. 2018).

5.2 EFEITOS FISIOLÓGICOS DO BLOQUEIO SUBARACNÓIDEO

As alterações hemodinâmicas causadas pelo bloqueio subaracnóideo já foram exaustivamente estudadas. A hipotensão com incidência em torno de 50% e a bradicardia com incidência em torno de 15% resultam do bloqueio simpático e são as alterações mais comuns, porém facilmente revertidas com hidratação ou com o uso de vasopressores (CARPENTER et al. 1992). Estes resultados corroboram os resultados encontrados em nosso estudo, principalmente a diminuição da pressão arterial no G2 com maior necessidade de vasopressores, onde foi significativa a maior estabilidade hemodinâmica no G1 comparada com a do G2, sendo que foi encontrado um efeito de tempo ($p < 0.001$) e efeito de grupo ($p = 0.006$) quando a PAM foi considerada (Figura 2).

Muitos estudos encontraram uma relação entre a hipotensão intra-operatória e o aparecimento de distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório (BERGER et al. 2018).

Esta relação não foi vista em nosso estudo, provavelmente devido ao uso de vasopressores para minimizar a diminuição da pressão arterial em um intervalo curto de tempo.

5.3 DOR

A dor é um fator de risco importante para o surgimento dos distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório (ALDECOA et al. 2017). Com os bloqueios de neuroeixo, é possível o maior controle da dor no pós-operatório (TURUNEN et al. 2009), menor consumo de opióides no pós-operatório (CHESTNUT 2005) e uma analgesia por até 24 horas (GADSDEN et al. 2005). Ressaltando os resultados encontrados no nosso estudo, a incidência de delirium do despertar foi menor no G2 do que no G1. Provavelmente isso ocorreu devido à analgesia residual propiciada pelo bloqueio subaracnóideo com bupivacaína.

5.4 NÍVEL DE PROFUNDIDADE ANESTÉSICA

A maior profundidade anestésica também tem sido associada ao desenvolvimento de delirium no pós-operatório. Desta forma é sugerido evitar valores baixos de BIS associados a altas doses de agentes anestésicos, particularmente se tal dosagem resultar em alterações hemodinâmicas importantes (ALDECOA et al. 2017; BERGER et al. 2018).

5.5 IDADE AVANÇADA

Idade avançada EVERED et al. (2018) e EVERED e SILBERT (2018) é um fator de risco com forte associação ao aumento da incidência de distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório e por isso a alocação sequencial foi utilizada a fim de controlar a idade (>65 anos) como um possível fator de confusão para o desfecho de interesse.

Seja pela alteração da fisiologia ou pelo tipo de cirurgia, os pacientes idosos têm um elevado risco de delirium no pós-operatório (DASGUPTA e DUMBRELL 2006).

5.6 ESCOLARIDADE

Baixo nível de escolaridade (NGANDU et al. 2007; SPRUNG et al. 2017) é outro fator associado à maior incidência de delirium no pós-operatório. Uma justificativa para isso seria a dificuldade de entendimento das informações fornecidas pela equipe cirúrgica.

5.7 PRESSÃO DE PNEUMOPERITÔNIO

Embora as alterações fisiológicas relacionadas à insuflação do pneumoperitônio, como elevação da pressão intracraniana e alteração do fluxo sanguíneo cerebral, já tenham sido descritas (NEUDECKER et al. 2002), a pressão de pneumoperitônio não havia sido descrita como um fator de risco para os distúrbios neurocognitivos no período pós-operatório até o momento. No presente estudo, o aumento da pressão de pneumoperitônio foi um fator de risco associado ao aparecimento de delirium no pós-operatório, levantando a dúvida sobre a existência de uma provável pressão de pneumoperitônio ideal para diminuir a incidência de delirium no pós-operatório

5.8 LIMITAÇÕES

Algumas limitações devem ser apontadas neste estudo.

Trata-se de um estudo com pacientes de uma única instituição, o que poderia resultar em dificuldade na validação externa.

A avaliação de delirium logo após a extubação foi realizada pelo anestesista que realizou o procedimento anestésico.

Os critérios de definição dos distúrbios neurocognitivos no período peri-operatório são claros pelo DSM-5 e pelo consenso revisado de nomenclatura. Contudo, a aplicação dessa classificação na prática clínica é difícil em certas situações. Principalmente para a diferenciação entre o delirium do despertar e o delirium pós-operatório, já que a diferença em ambos é muito sutil e em intervalos de tempo que muitas vezes se sobrepõem.

Trata-se de um estudo com um número pequeno de pacientes, limitando a avaliação dos objetivos secundários.

Foram incluídos pacientes jovens, além dos idosos, o que poderia diminuir o risco de delirium.

A avaliação de delirium no período pós-operatório foi realizada apenas uma vez por dia.

5.9 PONTOS POSITIVOS

Trata-se de um estudo prospectivo e randomizado com alto nível de envolvimento e treinamento dos profissionais envolvidos, cujos resultados podem ajudar novas pesquisas sobre o assunto.

Desta forma, o presente estudo contribui para um melhor entendimento dos fatores de risco e/ou proteção dos distúrbios neurocognitivos que possam a aparecer durante o período perioperatório.

5.10 CONSIDERAÇÃO FINAL

A construção do nomograma não fazia parte dos objetivos desta pesquisa. No entanto, devido à oportunidade surgida a partir dos resultados internos obtidos, para ajudar a estimativa de ocorrência de delirium no pós-operatório, resolvemos desenvolver um aplicativo simples, que está disponível gratuitamente por meio do link <https://jorgeac.shinyapps.io/delirium/>.

Para que ocorra a validação do mesmo, torna-se necessário um outro estudo com número maior de pacientes, já que o nomograma deste estudo apenas representa graficamente os resultados obtidos através da regressão logística.

6 CONCLUSÃO

Os pacientes oncológicos submetidos a anestesia geral associada ao bloqueio subaracnóideo para cirurgias videolaparoscópicas em PT apresentaram menor incidência de delirium no pós-operatório até a alta hospitalar.

Baixa escolaridade, idade avançada e pressão de pneumoperitônio aumentada foram outros fatores de riscos identificados e associados ao aumento na incidência de delirium no pós-operatório.

7 REFERÊNCIAS

Absalom AR, Glen JIB, Zwart GJC, Schnider TW, Struys MMRF. Target-controlled infusion: a mature technology. *Anesth Analg* 2016; 122:70-8.

Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:192-214.

Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970; 42:967-78.

Ali S, Patel M, Jabeen S, et al. Insight into delirium. *Innov Clin Neurosci* 2011; 8:25-34.

American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2015; 220:136-48.e1.

[APA] American Psychiatry Association. DSM-V-TR - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5ª ed. São Paulo: Artmed, 2013.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012; 116:248-73.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006; 104:847-64.

Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but

not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88:659-68.

Araimo Morselli FSM, Zuccarini F, Caporlingua F, et al. Intrathecal Versus Intravenous Morphine in Minimally Invasive Posterior Lumbar Fusion: A Blinded Randomized Comparative Prospective Study. *Spine* 2017; 42:281-4.

Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583-93.

Berger M, Schenning KJ, Brown CH, et al. Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth Analg* 2018; 127:1406-13.

Bessa SS, Katri KM, Abdel-Salam WN, El-Kayal E-SA, Tawfik TA. Spinal versus general anesthesia for day-case laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22:550-5.

Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology* 2003; 98:530-47.

Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111:129-40.

Brunner E, Munzel U. Rank-score tests in factorial designs with repeated measures. *J Multivariate Analysis* 1999; 317:286-317.

Bryson GL. [Methods and madness: agitation, delirium, and postoperative cognitive dysfunction]. *Can J Anaesth* 2010; 57:799-803.

Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009; 4:225-33.

Card E, Pandharipande P, Tomes C, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution

of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth*.2015; 115:411-7.

Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76:906-16.

Chaput AJ, Bryson GL. Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development. *Can J Anaesth* 2012; 59:304-20.

Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2016; 71:85-93.

Chestnut DH. Efficacy and safety of epidural opioids for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 2005; 102:221-3.

Clegg A, Siddiqi N, Heaven A, Young J, Holt R. Interventions for preventing delirium in older people in institutional long-term care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD009537.

Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 2011; 40:23-9.

Closhen D, Treiber A-H, Berres M, et al. Robotic assisted prostatic surgery in the Trendelenburg position does not impair cerebral oxygenation measured using two different monitors: a clinical observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:104-9.

Conacher ID, Soomro NA, Rix D. Anaesthesia for laparoscopic urological surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93:859-64.

Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW, Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009; 102:179-90.

Crowley LJ, Buggy DJ. Shivering and neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2008; 33:241-52.

Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, et al. Poor Performance on a Preoperative Cognitive Screening Test Predicts Postoperative Complications in Older Orthopedic Surgical Patients. *Anesthesiology* 2017; 127:765-774.

Dagal A, Lam AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:547-52.

Das W, Bhattacharya S, Ghosh S, Saha S, Mallik S, Pal S. Comparison between general anesthesia and spinal anesthesia in attenuation of stress response in laparoscopic cholecystectomy: A randomized prospective trial. *Saudi J Anaesth* 2015; 9:184-8.

Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1578-89.

Day AR, Smith RVP, Scott MJP, Fawcett WJ, Rockall TA. Randomized clinical trial investigating the stress response from two different methods of analgesia after laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg* 2015; 102:1473-9.

Deiner S, Silverstein JH. Long-term outcomes in elderly surgical patients. *Mt Sinai J Med* 2013; 79:95-106.

Dichtwald S, Ben-Haim M, Papismedov L, Hazan S, Cattani A, Matot I. Intrathecal morphine versus intravenous opioid administration to impact postoperative analgesia in hepato-pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *J Anesth* 2017; 31:237-245.

Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, Demiroglu S. Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2003; 58:745-8.

Dolk A, Cannerfelt R, Anderson RE, Jakobsson J. Inhalation anaesthesia is cost-effective for ambulatory surgery: a clinical comparison with propofol during elective knee arthroscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19:88-92.

Dubois PE, Putz L, Jamart J, Marotta M-L, Gourdin M, Donnez O. Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy: a randomised controlled trial.

Eur J Anaesthesiol 2014; 31:430-6.

Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. Arch Intern Med 1995; 155:461-5.

Erman AB, Collar RM, Griffith KA, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate and prognostic in head and neck melanoma. Cancer 2012; 118:1040-7.

Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeLosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. Br J Anaesth 2018; 121:1005-12.

Evered LA, Silbert BS. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. Anesth Analg 2018; 127:496-505.

Fabbri RM, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59:175-9.

Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? Anesth Analg 2006; 103:633-40.

Fedorow C, Grocott HP. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23:89-94.

Francis J. Delirium in older patients. J Am Geriatr Soc 1992; 40:829-38.

Frässdorf J, De Hert S, Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. Br J Anaesth 2009; 103:89-98.

Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia. Anesth Analg 2005; 101:S62-9.

Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118:85-113.

Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-Khoury SI. Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth* 2006; 18:67-78.

Giebler RM, Kabatnik M, Stegen BH, Scherer RU, Thomas M, Peters J. Retroperitoneal and intraperitoneal CO₂ insufflation have markedly different cardiovascular effects. *J Surg Res* 1997; 68:153-60.

Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, Uhrich TD, Ebert TJ. Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 2000; 93:404-8.

Golinger RC, Peet T, Tune LE. Association of elevated plasma anticholinergic activity with delirium in surgical patients. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1218-20.

Green D, Bidd H, Rashid H. Multimodal intraoperative monitoring: an observational case series in high risk patients undergoing major peripheral vascular surgery. *Int J Surg* 2014; 12:231-6.

Guarracino F. Cerebral monitoring during cardiovascular surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:50-4.

Gurusamy KS, Vaughan J, Davidson BR. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane database Syst Rev* 2014; CD006930.

Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Dig Surg* 2004; 21:95-105.

Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc* 1998; 12:266-9.

Hartmann B, Junger A, Klasen J, et al. The incidence and risk factors for hypotension after

spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg* 2002; 94:1521-9.

Henny CP, Hofland J. Laparoscopic surgery: pitfalls due to anesthesia, positioning, and pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2005; 19:1163-71.

Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 115:418-26.

Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000; 85:118-28.

Inouye SK, Van Dick CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method: a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113:941-8.

Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383:911-922.

Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76:1067-71.

Kadam PG, Marda M, Shah VR. Carbon dioxide absorption during laparoscopic donor nephrectomy: a comparison between retroperitoneal and transperitoneal approaches. *Transplant Proc* 2008; 40:1119-21.

Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JFA, et al. Influence of steep Trendelenburg position and CO₂ pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. *Br J Anaesth* 2010; 104:433-9.

Kertai MD, Palanca BJ A, Pal N, et al. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2011; 114:545-56.

Kiely DK, Bergmann MA, Murphy KM, Jones RN, Orav EJ, Marcantonio ER. Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:M441-5.

Kitano H, Kirsch JR, Hurn PD, Murphy SJ. Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27:1108-28.

Klopman MA, Sebel PS. Cost-effectiveness of bispectral index monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24:177-81.

Kuipers PW, Kamphuis ET, Van Venrooij GE, et al. Intrathecal opioids and lower urinary tract function: a urodynamic evaluation. *Anesthesiology* 2004; 100:1497-503.

Kuizenga MH, Vereecke HE, Struys MM. Model-based drug administration: current status of target-controlled infusion and closed-loop control. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29:475-81.

Kumar G, Stendall C, Mistry R, Gurusamy K, Walker D. A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2014; 69:1138-50.

Laake JH, Røttingen JA. Rocuronium and anaphylaxis--a statistical challenge. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:1196-203.

Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; 39:183-238.

Laxenaire MC, Mertes PM, Groupe d'Etudes des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. anaphylaxis during anaesthesia. results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87:549-58.

Lee W-K, Kim M-S, Kang S-W, Kim S, Lee J-R. Type of anaesthesia and patient quality of recovery: a randomized trial comparing propofol-remifentanyl total i.v. anaesthesia with desflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2015; 114:663-8.

Lepousé C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth* 2006; 96:747-53.

Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth Analg* 2011; 113:660-3.

Lestar M, Gunnarsson L, Lagerstrand L, Wiklund P, Odeberg-Wernerman S. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45° Trendelenburg position. *Anesth Analg* 2011; 113:1069-75.

Mach JR, Dysken MW, Kuskowski M, Richelson E, Holden L, Jilk KM. Serum anticholinergic activity in hospitalized older persons with delirium: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:491-5.

Mani V, Morton NS. Overview of total intravenous anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2010; 20:211-22.

Marshall-Goebel K, Mulder E, Bershad E, et al. Intracranial and Intraocular Pressure During Various Degrees of Head-Down Tilt. *Aerosp Med Hum Perform* 2017; 88:10-16.

Martin JT WM. Positioning in anesthesia and surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1997.

McDaniel M, Brudney C. Postoperative delirium: etiology and management. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:372-6.

Messina AG, Wang M, Ward MJ, et al. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD007272.

Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane database Syst Rev* 2018; 8:CD012317.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa

2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004; 101:950-9.

Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100:4-10.

Morimoto Y, Nogami Y, Harada K, Tsubokawa T, Masui K. Awareness during anesthesia: the results of a questionnaire survey in Japan. *J Anesth* 2011; 25:72-7.

Mukherjee S. The emperor of all maladies: a biography of cancer. 4th ed. London: HarperCollins Pu; 2011.

Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:97-109.

Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111:120-8.

Myre K, Rostrup M, Buanes T, Stokland O. Plasma catecholamines and haemodynamic changes during pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:343-7.

Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007; 104:575-81.

Nassar Junior AP, Pires Neto RC, De Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med J* 2008; 126:215-9.

Neal JM, Barrington MJ, Brull R, et al. The Second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: executive summary 2015. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40:401-30.

Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002; 16:1121-43.

Ng CS, Gill IS, Sung GT, Whalley DG, Graham R, Schweizer D. Retroperitoneoscopic surgery is not associated with increased carbon dioxide absorption. *J Urol* 1999; 162:1268-72.

Ngandu T, Von Strauss E, Helkala E-L, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology* 2007; 69:1442-50.

O'Malley C, Cunningham AJ. Physiologic changes during laparoscopy. *Anesthesiol Clin N Am* 2001; 19:1-19.

Ortiz AC, Atallah AN, Matos D, Da Silva EMK. Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD009015.

Pagel PS. Cardioprotection by noble gases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:143-63.

Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2:161-92.

Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, et al. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98:329-36.

Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Ménégalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 1990; 73:404-9.

Prospect [internet]. Procedure specific postoperative pain management [acesso em 20 jan 2020]. Disponível em: <http://www.postoppain.org>

Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;

CD003843.

Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:394-403.

Rajan GR, Foroughi V. Mainstem bronchial obstruction during laparoscopic fundoplication. *Anesth Analg* 1999; 89:252-4.

Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005; 101:S30-43.

Reddy JI, Cooke PJ, Van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology* 2015; 122:39-45.

Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:461-5.

Rosendal C, Markin S, Hien MD, Motsch J, Roggenbach J Cardiac and hemodynamic consequences during capnoperitoneum and steep Trendelenburg positioning: lessons learned from robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Clin Anesth* 2014; 26:383-9.

Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367:30-9.

Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h2538.

Sanders RD, Pandharipande PP, Davidson AJ, Ma D, Maze M. Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults. *BMJ* 2011; 343:d4331.

Satoh J-I, Yamakage M, Kobayashi T, Tohse N, Watanabe H, Namiki A. Desflurane but not sevoflurane can increase lung resistance via tachykinin pathways. *Br J Anaesth* 2009; 102:704-

13.

Schnider TW, Minto CF, Struys MMRF, Absalom AR. The Safety of Target-Controlled Infusions. *Anesth Analg* 2016; 122:79-85.

Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger K-U. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care* 2011; 15:R218.

Schrijvers D, Mottrie A, Traen K, et al. Pulmonary gas exchange is well preserved during robot assisted surgery in steep Trendelenburg position. *Acta Anaesthesiol Belg* 2009; 60:229-33.

Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338-44.

Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012; 116:1195-203.

Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD005563.

Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:18-26.

Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Anaesth* 2014; 113:784-91.

Sinha R, Gurwara AK, Gupta SC. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia: a study of 3492 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19:323-7.

Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth* 2017; 119:316-323.

Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 2011a; 28:628-36.

Steiner LA. Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2011b; 28:723-32.

Struys MMRF, De Smet T, Glen JIB, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW. The History of Target-Controlled Infusion. *Anesth Analg* 2016; 122:56-69.

Teixeira LA, Fonseca CO. De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2007.

Trzepacz PT. The neuropathogenesis of delirium: a need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35:374-91.

Turunen P, Carpelan-Holmström M, Kairaluoma P, et al. Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2009; 23:31-7.

Vallejo MC, Mandell GL, Sabo DP, Ramanathan S. Postdural puncture headache: a randomized comparison of five spinal needles in obstetric patients. *Anesth Analg* 2000; 91:916-20.

Veronesi U, Stafyla V. Grand challenges in surgical oncology. *Front Oncol* 2012; 2:127.

Weinstein SM, Poultsides L, Baaklini LR, et al. Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors. *Br J Anaesth* 2018; 120:999-1008.

Whitlock E, Vannucci A, Avidan M. Postoperative delirium. *Minerva Anaesthesiol* 2011; 77:448-56.

Witlox J, Eurelings LSM, De Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, Van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304:443-51.

Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA* 2010; 304:779-86.

Wongyingsinn M, Baldini G, Stein B, Charlebois P, Liberman S, Carli F. Spinal analgesia for laparoscopic colonic resection using an enhanced recovery after surgery programme: better analgesia, but no benefits on postoperative recovery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2012; 108:850-6.

Xará D, Silva A, Mendonça J, Abelha F. Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the Postanesthesia Care Unit. *J Clin Anesth* 2013; 25:439-46.

Yu D, Chai W, Sun X, Yao L. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth* 2010; 57:843-8.

Zhang C, Xu L, Ma Y-Q, et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124:3664-9.

Zuckerman RS, Heneghan S. The duration of hemodynamic depression during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002; 16:1233-6.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 19 de junho de 2017.

À

Dra. Giane Nakamura.

Aluno: Jorge Kiyoshi Mitsunaga Junior (Mestrado).

Ref. Projeto de Pesquisa nº 2205/16

“COMPARAÇÃO DE DUAS TÉCNICAS ANESTÉSICAS NO APARECIMENTO DO DELÍRIO PÓS OPERATÓRIO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A CIRURGIAS DE VIDEOLAPAROSCOPIA EM POSIÇÃO DE TRENDELEMBURG.”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **06/06/2017**, **tomaram conhecimento e aprovaram** o seguinte documento:

- Emenda ao projeto em documento datado de 19 de maio de 2017.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Pontos para cada variável usada no Nomograma e a probabilidade de delirium de acordo com a pontuação geral.

Pontos por unidade de preditor linear: 15.65608

Unidades de previsão linear por ponto: 0.06387297

ANESTESIA	Points
G1	19
G2	0
ENSINO SUPERIOR	
INCOMPLETO	29
COMPLETO	0
IDOSO	
SIM	19
NAO	0
PRESSÃO PNEUMOPERITONIO (mmHg)	
8	0
10	17
11	25
12	33
13	42
14	50
15	58
20	100
Total Points	Probabilidade delirium
29	0.01
40	0.02
52	0.04
61	0.07
70	0.12
80	0.2
90	0.33
100	0.48
110	0.63
120	0.77
130	0.86
140	0.92
147	0.95

Probabilidade de delirium estimada de acordo com a característica do paciente

Anestesia	ENSINO SUPERIOR	Idoso	Pressão	Probabilidade delirium
G2	Incompleto	Não	12	0,075
G2	Incompleto	Sim	12	0,216
G2	Incompleto	Não	15	0,290
G2	Incompleto	Sim	15	0,576
G2	Superior	Não	12	0,013
G2	Superior	Sim	12	0,042
G2	Superior	Não	15	0,060
G2	Superior	Sim	15	0,179
G1	Incompleto	Não	12	0,217
G1	Incompleto	Sim	12	0,484
G1	Incompleto	Não	15	0,578
G1	Incompleto	Sim	15	0,820
G1	Superior	Não	12	0,043
G1	Superior	Sim	12	0,131
G1	Superior	Não	15	0,180
G1	Superior	Sim	15	0,426

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: ANÁLISE DE DUAS TÉCNICAS ANESTÉSICAS NO APARECIMENTO DO DELÍRIUM PÓS OPERATÓRIO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A CIRURGIAS DE VIDEOLAPAROSCOPIA EM POSIÇÃO DE TRENDELEMBURG

Pesquisador Responsável: DRA GIANE NAKAMURA

Pesquisador: DR JORGE KIYOSHI MITSUNAGA JUNIOR

Instituição a que pertence os Pesquisadores: FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE – HOSPITAL ACCAMARGO

Telefones para contato: (11) 2189-5000 – ramal 5116

Nome do participante de pesquisa: _____

Idade: _____ anos **Atendimento:** _____ **RGH:** _____

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa "COMPARAÇÃO DE DUAS TÉCNICAS ANESTÉSICAS NO APARECIMENTO DO DELÍRIO PÓS OPERATÓRIO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS A CIRURGIAS DE VIDEOLAPAROSCOPIA EM POSIÇÃO DE TRENDELEMBURG", de responsabilidade da pesquisadora DRA GIANE NAKAMURA.

Este projeto objetiva comparar duas técnicas anestésicas, anestesia geral e anestesia geral associado a bloqueio raquidiano, no aparecimento do delírium pós operatório.

Os benefícios do estudos são a identificação se um técnica anestésica interfere no aparecimento de delirium e, dessa forma, escolher a melhor técnica anestésica para minimizar esta morbidade.

As complicações são as mesmas inerentes a qualquer procedimento anestésico.

O participante de pesquisa será avaliado desde o pós operatório imediato até a sua alta hospitalar e, caso venha a apresentar delirium, será realizado tratamento adequado.

Apesar de tomados todos os cuidados para proteger a confidencialidade dos participantes de pesquisa, sendo identificados através das suas iniciais e numeração sequencial, há sempre o risco mínimo de que ocorra, haja visto que o prontuário médico pode ser consultado.

O participante de pesquisa terá a plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.

Eu, _____, declaro ter sido informado e concordo em participar, como participante de pesquisa, do projeto de pesquisa acima descrito e não abro mão de nenhum direito legal ao participar desta pesquisa.

São Paulo, ____ de _____ de _____

Participante de pesquisa/responsável legal

Pesquisador

"Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer – A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 e 2069. De segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas."

Versão 2

Apêndice 2 - Identificação (avaliação pré-operatório)

Identificação

Nome:

RGH:

Número atendimento:

Cirurgia:

Grupo Anestesia:

Data da cirurgia: / /

Avaliação Pré-Anestésica

Idade: Peso:

Altura:

ASA: Comorbidades:

Medicamentos em uso:

BLOQUEIO SUBARACNOÍDEO	
BUPIVACAÍNA PESADA	12,5 mg
MORFINA	50 mcg
ANESTESIA GERAL	
MIDAZOLAN 0,03 mg/kg	
FENTANIL 3 ug/kg	
PROPOFOL 2 mg/kg	
ROCURÔNIO 0,6 mg/kg	
MORFINA 0,05 mg/kg	
MANUTENÇÃO	
DESFLURANO/REMIFENTANIL	
ANESTESIA LOCAL PORTAL VIDEOLAPAROSCOPIA	
ROPIVACAÍNA 0,75%	3 mg/kg
ANALGESIA	
DIPIRONA ¹	2 g
PARECOXIBE ¹	40 mg
ANTIEMÉTICO	
DEXAMETASONA ¹	4 mg
ONDANSETRONA ¹	8 mg
RPA	
MORFINA ²	1mg
ALIZAPRIDA ^{1,3}	40 mg

¹.se não tiver contraindicação.

².se dor com intensidade maior que 4 (0-10) fazer de 10 em 10 minutos.

³. se náuseas.

Apêndice 3 - Coleta dados (avaliação Intra-operatório)

	PA	FC	SAT	CO2	BIS / SR ¹	TOF	TEMP ²	P PNEUMO ³	TREND ⁴	DESFLURANO	REMI ⁵	EFEDRINA ⁶	ARAMIN ⁶	HIDRATAÇÃO
ENTRADA														
PÓS MDZ														
PRÉ-INDUÇÃO														
PÓS-INDUÇÃO														
PÓS-INCISÃO														
PÓS-PNEUMO														
PÓS-TREND														
15 MIN														
30 MIN														
45 MIN														
1 H														
1 H 15 MIN														
1 H 30														
1 H 45 MIN														
2 HS														
2 HS 15 MIN														
2 HS 30 MIN														
2 HS 45 MIN														
3 HS														
3 HS 15 MIN														
3 HS 30 MIN														
3 HS 45 MIN														
4 HS														

	PA	FC	SAT	DOR (0-10)	CAM	RASS
EXTUBAÇÃO						

Legenda: PA: pressão arterial (mmHg); FC: frequência cardíaca (bpm); Sat: saturação sanguínea (%); CO2: capnografia (mmHg); BIS: Bispectral; SR: taxa de supressão (%); TOF: *Train of Four* ;TEMP: temperatura (° C); P PNEUMO: pressão pneumoperitônio (mmHg); TREND: angulo Trendelenburg (graus);DESFLURANO: (Fe %); REMI: Remifentanil (mcg/Kg/minuto); EFEDRINA: (mg); ARAMIN: (mg);HIDRATAÇÃO: (ml).

Apêndice 4 - Coleta dados (avaliação SRPA)

	<i>PA</i>	<i>FC</i>	<i>SAT</i>	<i>DOR (0-10)</i>	<i>CAM</i>	<i>RASS</i>	<i>MORFINA</i>
ENTRADA							
30 MIN							
1 H							
1 H 30 MIN							
2 HS							
2 HS 30 MIN							
3 HS							
3 HS 30 MIN							
4 HS							

Legenda: PA: pressão arterial (mmHg); FC: frequência cardíaca (bpm); Sat: saturação sanguínea (%); CAM: *Confusion Assessment Method (presente ou ausente)*; RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*); MORFINA: (mg).

Apêndice 5 - Coleta dados (avaliação pós-operatório)

	<i>DOR (0-10)</i>	<i>CAM</i>	<i>RASS</i>
1° Pós-operatório			
2° Pós-operatório			
3° Pós-operatório			
4° Pós-operatório			
5° Pós-operatório			
6° Pós-operatório			
7° Pós-operatório			

Legenda: CAM: *Confusion Assessment Method* (presente ou ausente); RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*).