



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Oxigênio Suplementar em Cesariana Eletiva sob Raquianestesia: Manejar um Punhal com Cuidado

Saban Yalcin^a, Harun Aydoğan^a, Ahmet Kucuk^a, Hasan Husnu Yuce^a, Nuray Altay^a, Mahmut Alp Karahan^a, Evren Buyukfirat^a, Aysun Camuzcuoğlu^b, Adnan İncebiyık^b, Funda Yalcin^c, Nurten Aksoy^d

^a Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Faculdade de Medicina, Harran University, Sanliurfa, Turquia

^b Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Harran University, Sanliurfa, Turquia

^c Departamento de Doenças Torácicas, Faculdade de Medicina, Harran University, Sanliurfa, Turquia

^d Departamento de Bioquímica Clínica, Faculdade de Medicina, Harran University, Sanliurfa, Turquia

Submetido em 27 de novembro de 2012; aceito em 8 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

GASES, Oxigênio;
Oxigenoterapia;
CIRURGIA,
Cesárea; Estresse
Oxidativo; TÉCNICAS
ANESTÉSICAS; Regional,
subaracnoidea

Resumo

Justificativa e objetivos: Nosso objetivo foi investigar o efeito de 21% e 40% de oxigênio suplementar sobre o estresse oxidativo materno e neonatal em cesariana eletiva (CE) sob raquianestesia.

Métodos: Foram incluídas no estudo 80 parturientes com gestação a termo, submetidas à CE sob raquianestesia. As pacientes foram randomicamente alocadas em dois grupos para receberem 21% (grupo Ar) ou 40% (grupo oxigênio) de oxigênio a partir do momento da incisão até o fim da cirurgia. Amostras de sangue das parturientes e da artéria umbilical (AU) foram coletadas antes e depois da cirurgia. A capacidade antioxidante total (CAT), o estado oxidante total (EOT) e o índice de estresse oxidativo (IEO) foram medidos.

Resultados: Idade, peso, altura, paridade, semana de gestação, tempo de incisão espinal, tempo de incisão cirúrgica para extrair o feto, tempo de extração do feto, tempo de cirurgia, scores de Apgar no primeiro e quinto minutos e peso ao nascer foram semelhantes entre os grupos ($p > 0,05$ em todas as comparações). Não houve diferença entre os grupos em relação aos níveis pré-operatórios de CAT, EOT e IEO ($p > 0,05$ em todas as comparações). Os níveis maternos pós-operatórios de CAT, EOT e IEO aumentaram significativamente no grupo oxigênio ($p = 0,047$; $< 0,001$ e $0,038$, respectivamente). Nas artérias umbilicais, os níveis da CAT aumentaram significativamente no grupo oxigênio ($p = 0,003$) e os de EOT e IEO aumentaram significativamente no grupo Ar ($p = 0,02$ e $< 0,001$, respectivamente).

Conclusões: A diferença em relação ao impacto sobre o estresse oxidativo materno e fetal da suplementação de 40% em comparação com a de 21% exige estudos adicionais em ampla escala que investiguem o papel da suplementação de oxigênio durante CE sob raquianestesia.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência: Department of Anesthesiology and Reanimation, School of Medicine, Harran University, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yenişehir Yerleşkesi, 63300, Sanliurfa, Turkey. Phone: +90 (414) 314-8410. Fax: +90 (414) 313-9615. E-mail: sabanyalcin@yahoo.com (Yalcin S)

0034-7094/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2013.04.005>

Introdução

A raquianestesia é uma das técnicas anestésicas preferidas em cesariana eletiva (CE).¹ Durante a CE sob bloqueio regional, os anesthesiologistas normalmente administram oxigênio suplementar com base em supostos benefícios maternos e fetais, que incluem a compensação para os efeitos respiratórios de um bloqueio regional superior e a oferta de uma reserva de oxigênio para situações imprevistas.^{2,3}

Contudo, resultados de pesquisas anteriores sobre a suplementação de oxigênio durante CE sob raquianestesia apresentam grandes diferenças entre várias frações inspiradas de oxigênio (FiO_2) e entre casos de urgência e eletivos. Alguns estudos relatam melhoria nos gases sanguíneos umbilical com altas frações de oxigênio,^{4,5} enquanto outros não conseguiram detectar melhoria semelhante na oxigenação e nos gases sanguíneos da veia umbilical com 35% e 40% de FiO_2 .^{3,6} Uma FiO_2 alta de 60% foi identificada como relacionada à hiperóxia materna e ao aumento concomitante da atividade dos radicais livres de oxigênio tanto na mãe quanto no feto em CE sob raquianestesia.⁴ Nosso objetivo foi investigar se 21% (Grupo Ar) e 40% (Grupo Oxigênio) de suplementação de oxigênio influenciariam o estresse oxidativo materno e neonatal durante CE sob raquianestesia e medir a capacidade antioxidante total (CAT), o estado oxidante total (EAT) e o índice de estresse oxidativo (IEO) neste estudo randômico e duplo-cego.

Materiais e métodos

Seleção de pacientes

O Comitê de Ética Institucional aprovou este estudo, o qual foi feito de acordo com os princípios éticos em pesquisas que envolvem seres humanos, conforme o descrito na Segunda Declaração de Helsínque. Recrutamos 80 parturientes com gestação a termo e estado físico ASA I-II, que seriam submetidas à CE sob raquianestesia após assinar o consentimento informado. As indicações para CE foram apresentação pélvica, desproporção cefalopélvica ou CE prévia. Os critérios de exclusão foram pacientes com qualquer distúrbio metabólico, endócrino, doença hepática, cardíaca, renal ou maligna, pré-eclâmpsia, hipertensão ou uso recente (dentro de 48 horas) de qualquer droga com propriedades antioxidantes (neбиволol, carvedilol, vitaminas E e C ou acetilcisteína).

As pacientes foram randomicamente alocadas para receber 21% (Grupo Ar) ou 40% (grupo Oxigênio) de oxigênio desde o momento da incisão até o fim da cirurgia. O método usado foi o sorteio de envelopes opacos selados. A administração suplementar de oxigênio ou ar via máscara teve caráter duplo-cego. Um sistema de liberação construído propositadamente, similar ao usado por Cogliano e col.,⁶ foi instalado por um médico do departamento operacional antes da entrada no centro cirúrgico. O sistema de liberação consistiu no fornecimento de ar medicinal e oxigênio, combinados em uma saída comum de gás conectada à máscara. Um dispositivo eletrônico de comutação possibilitava a liberação de oxigênio ou ar da saída comum de gás sem que o anesthesiologista e o paciente soubessem que tipo de gás estava sendo administrado. A suplementação de ar ou oxigênio foi feita a partir

de um medidor de vazão para uma máscara de alto fluxo do tipo Venturi (Intersurgical, Wokingham, UK) para fornecer a FiO_2 especificada.

O acesso intravenoso (IV) foi feito na sala de operação e o monitoramento padrão incluiu pressão arterial não invasiva, eletrocardiograma e oximetria de pulso. Após uma pré-carga IV de solução de Ringer com lactato ($15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$), aplicamos a raquianestesia e viramos a paciente para a posição supina com uma inclinação lateral para a direita e preparamos para a cirurgia no momento em que o nível de bloqueio fosse considerado adequado.

Registramos os tempos entre a raquianestesia e a incisão na pele, a incisão na pele e o parto e o tempo de operação. Um pediatra que desconhecia a alocação dos grupos avaliou os escores de Apgar.

Coleta de amostras

Amostras de sangue materno foram coletadas pré e pós-operatoriamente na sala de operação. No momento do parto, isolamos um segmento do cordão umbilical com o uso de pinças duplas e colhemos amostras de sangue da artéria umbilical (AU), pois há relato de que os lipídios séricos provenientes de artéria umbilical são mais suscetíveis à peroxidação do que os provenientes de veia umbilical.⁷ Amostras de sangue foram coletadas no pós-operatório no início do fechamento da pele. As amostras foram separadas por centrifugação a 1.200 rpm dentro de 45 minutos da punção venosa e foram armazenadas a -20°C até o ensaio.

Mensuração do estado oxidante total

O estado oxidante total do soro foi medido com o uso de um método automático de mensuração.⁸ Os oxidantes convertem o complexo ferroso o-dianisidina em íons férricos. Íons férricos reagem com alaranjado de xilenol em um meio ácido para produzir um complexo corado. A intensidade da cor que pode ser medida por espectrofotometria está ligada à quantidade total de moléculas oxidantes. Calibramos o ensaio com peróxido de hidrogênio e os resultados foram expressos em termos da equivalência de concentrações micromolares de peróxido de hidrogênio por litro ($\text{mmol de H}_2\text{O}_2 \text{ equiv.L}^{-1}$). O ensaio tem excelentes valores de precisão inferiores a 2%.

Mensuração da capacidade antioxidante total

A capacidade antioxidante total do soro foi determinada com o uso de um método automático de mensuração.⁹ As reações dos radicais livres foram iniciadas com a produção de radicais hidroxila por meio da reação de Fenton e a velocidade da reação foi monitorada com o acompanhamento da absorbância dos radicais dianisidina coloridos. Esse método usa um analisador automático (Aeroset®, Abbott, MA, EUA) para medir o efeito antioxidante da amostra contra as reações potentes dos radicais livres iniciadas por um radical hidroxila sintetizado. Os coeficientes intra e interensaio de variação foram inferiores a 3%. Os dados são expressos em $\text{mmol Trolox equiv.L}^{-1}$.

Indicador de estresse oxidativo (IEO)

A porcentagem do nível do EOT em relação ao nível da CAT produz o IEO, um indicador do grau de estresse oxidativo.^{8,9} Para os cálculos, mudamos a unidade resultante da CAT

para mmol.L^{-1} e o nível do IEO foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $\text{IEO (unidades arbitrárias)} = \text{EOT (mmol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv.L}^{-1}) / \text{CAT (mmol Trolox equiv.L}^{-1})$

Análise estatística e tamanho da amostra

Análise estatística foi feita com o uso do programa estatístico SPSS para Windows, versão 11.5 (SPSS, Chicago, IL). Analisamos a distribuição das variáveis contínuas com o teste de Kolmogorov-Smirnov para uma única amostra e todos os dados foram normalmente distribuídos. O teste *t* de Student foi usado para comparar às variáveis demográficas, clínicas e bioquímicas entre os grupos. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão ou mediana e variação, quando apropriado. Um valor *p*-bicaudal de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Calculamos o tamanho da amostra de acordo com os resultados das primeiras 16 pacientes do estudo, nos quais observamos uma diferença de 0,2% nos níveis do IEO pós-operatório com um desvio padrão de 0,27% entre os grupos. A partir dessas diferenças e considerando um valor- α bicaudal de 0,05 (95% de sensibilidade) e um valor- β de 0,20 (poder do estudo: 80%), determinamos que 40 pacientes eram necessárias para cada grupo.

Resultados

Todos os pacientes completaram o estudo. Idade, peso, altura, paridade, semana de gestação, tempo de incisão espinal, tempo de incisão cirúrgica para extrair o feto, tempo de extração do feto, tempo de cirurgia, escores de Apgar no primeiro e quinto minutos e peso ao nascer foram semelhantes entre os grupos (tabela 1). Não houve diferença entre os grupos em relação aos níveis pré-operatórios de CAT, EOT e IEO (tabela 1).

Tabela 1 Características Demográficas, Clínicas e Operatórias e Achados Laboratoriais Basais da População do Estudo^a

	Oxigênio a 21% n = 40	Oxigênio a 49% n = 40
Idade	24 (18-38)	24 (18-39)
Peso (kg)	70,1 (6,8)	71,5 (6,9)
Altura (cm)	160,6 (7,5)	161,4 (7,2)
Paridade	2 (1-4)	2 (1-4)
Semana de gestação	38,17 (0,9)	38,32 (0,85)
Incisão espinal	580,5 (70)	579,4 (70)
Tempo de incisão uterina-extração do feto	389,5 (45)	403,5 (39)
Tempo cirúrgico	59,4 (7,4)	58,4 (7,5)
Escore de Apgar (1º min)	8 (8-10)	8 (8-10)
Escore de Apgar (5º min)	10 (8-10)	10 (8-10)
Peso ao nascer	3041 (243)	3048 (277)
CAT	0,98 (0,15)	0,92 (0,16)
EOT	3,07 (0,97)	3,15 (1,03)
IEO	0,24 (0,04)	0,25 (0,06)

CAT, capacidade antioxidante total; EOT, estado oxidante total; IEO, índice de estresse oxidativo.

^a*p* > 0,05 para todas as comparações.

Valores expressos como média (DP) ou mediana (variação).

Tabela 2 Níveis Pós-Operatórios de CAT, EOT e IEO Maternos

	Oxigênio a 21% n = 40	Oxigênio a 40% n = 40	<i>p</i>
CAT ^a	1,14 (0,29)	1,30 (0,38)	0,047
EOT ^a	12,4 (3,7)	15,6 (3,9)	<0,001
IEO ^a	1,09 (0,28)	1,25 (0,34)	0,038

CAT, capacidade antioxidante total; EOT, estado oxidante total; IEO, índice de estresse oxidativo.

Valores expressos como média (DP).

^a*p* > 0,05 para todas as comparações.

Tabela 3 Níveis de CAT, IEO e EOT da Artéria Umbilical

	Artéria umbilical oxigênio a 21% n = 40	Artéria umbilical oxigênio a 40% n = 40	<i>p</i>
CAT ^a	0,85 (0,13)	0,95 (0,16)	0,003
EOT ^a	19,77 (4,16)	17,99 (2,27)	0,020
IEO ^a	2,35 (0,56)	1,92 (0,38)	<0,001

CAT, capacidade antioxidante total; EOT, estado oxidante total; IEO, índice de estresse oxidativo.

Valores expressos como média (DP).

^a*p* > 0,05 para todas as comparações.

As concentrações maternas de CAT, EOT e IEO no período pós-operatório estão resumidas na tabela 2. Os níveis maternos de CAT, EOT e IEO no pós-operatório apresentaram aumento estatisticamente significativo no grupo Oxigênio em comparação com o grupo Ar (*p* = 0,047; < 0,001 e 0,038, respectivamente).

As concentrações de CAT, EOT e IEO da artéria umbilical no período pós-operatório estão resumidas na tabela 3. Os níveis da CAT da artéria umbilical apresentaram aumento estatisticamente significativo no grupo Oxigênio em comparação com o grupo Ar (*p* = 0,003) e os níveis de EOT e IEO apresentaram aumento estatisticamente significativo no grupo Ar em comparação com o grupo Oxigênio (*p* = 0,02; < 0,001, respectivamente).

Discussão

A nossa hipótese era que a suplementação de uma FiO_2 de 21% e 40% de oxigênio via máscara facial iria influenciar o estresse oxidativo em mães e recém-nascidos durante a CE. Nossos resultados demonstram que: 1) os níveis pós-operatórios maternos de CAT, EOT e IEO estavam significativamente aumentados no grupo Oxigênio em comparação com o grupo Ar; 2) os níveis pós-operatórios de EOT e IEO das artérias umbilicais estavam significativamente aumentados e os níveis da CAT significativamente diminuídos no grupo Ar em comparação com o grupo Oxigênio.

Relatamos uma relação significativa entre as PaCO_2 do sangue materno e da veia umbilical durante a anestesia geral para CE, tempos mais curtos para a primeira suplementação e escores de Apgar mais elevados com hiperóxia materna,¹⁰ apesar da grande limitação metodológica ao incluir no estudo pacientes com hipóxia. Ao contrário, um aumento similar nas tensões de oxigênio arterial materno e umbilical não estava relacionado a uma melhoria dos escores de Apgar e do pH da artéria umbilical¹¹ durante a anestesia regional para

CE e o uso suplementar de 35-40% de oxigênio via máscara facial ou cânula nasal não mostrou qualquer aumento da oxigenação fetal durante a CE.^{3,5,6} Da mesma forma, a administração de 35% de oxigênio durante a CE não modificou significativamente o pH da veia umbilical (pHVU) fetal ou a pressão parcial de oxigênio da veia umbilical (PO₂VU), embora um defeito ventilatório restritivo tenha sido associado ao bloqueio espinal.³ Por outro lado, a pressão parcial da artéria umbilical ou do pHVU e do dióxido de carbono não sofreu alteração com 40% ou 21% de oxigênio via máscara facial ou oxigênio a 2 L.min⁻¹ via cânula nasal.⁶ No entanto, estudos demonstraram que uma alta fração de oxigênio inspirada (FiO₂ = 60%) é necessária para atingir um aumento significativo na oxigenação fetal,^{4,5} pois a administração de 60% de oxigênio aumentou o teor de oxigênio no sangue da veia umbilical em comparação com a inspiração normal de ar. Porém, a administração de oxigênio sem aumentar o teor de oxigênio da VU em pacientes com um intervalo incisão uterina-extração do feto prolongado durante CE sob raqui-anestesia e a derivação funcional da circulação placentária foram propostas como possível mecanismo.⁵

Além do impacto sobre a oxigenação materna e fetal, 60% de oxigênio levaram ao aumento dos marcadores de peroxidação lipídica, tais como 8-isoprostano, malondialdeído e hidroperóxidos, tanto na mãe quanto no feto, e aumentaram ligeiramente a PO₂VU em CE sob raqui-anestesia. Portanto, os autores sugeriram a hiperóxia materna como o mecanismo responsável pela geração de radicais livres.⁴ Porém, há relato de que a inspiração de 60% de oxigênio melhorou a oxigenação do feto sem o aumento concomitante de peroxidação lipídica na mãe ou no feto, com metodologia quase idêntica em CE de emergência sob anestesia regional.¹² Esse achado contradiz um estudo em modelo animal que demonstrou estresse hipóxico fetal induzido por peroxidação lipídica ao aumentar a perfusão com a inspiração de 60% de oxigênio.¹³ Os autores propuseram que os possíveis mecanismos fisiopatológicos para os resultados conflitantes da peroxidação lipídica entre os estudos anteriores incluem durações variáveis de exposição ao oxigênio e atividade variável dos radicais livres basais, magnitude do estresse hipóxico e isquemia-reperusão e coexistência de determinados recursos clínicos e cirúrgicos que influenciam a peroxidação lipídica não associada à oxigenação suplementar em pacientes submetidas à CE.^{4,12,13}

O presente estudo é o primeiro a comparar os efeitos da suplementação de oxigênio a 40% com os efeitos do ar via máscara facial sobre o estresse oxidativo materno e fetal em cesáreas eletivas sob raqui-anestesia. Por se tratar de uma abordagem nova, usamos EOT e CAT para medir com mais precisão o estado oxidativo e antioxidante, respectivamente.⁹ Os achados de nosso estudo destacam os dois gumes da faca: 40% de oxigênio aumentaram EOT, IEO e CAT materno e diminuíram os níveis de EOT e IEO da artéria umbilical. Como nova descoberta, 40% de oxigênio podem ter induzido estresse oxidativo materno como foi relatado para oxigênio a 60%⁴ e a hiperóxia materna pode ser o principal mecanismo para esse aumento. A descoberta rara de aumento do estresse oxidativo no grupo Ar em comparação com o grupo Oxigênio pode ser explicada pelo estresse hipóxico semelhante ao trabalho de parto prolongado e oligodrâmio¹⁴ e corrobora os estudos anteriores que ressaltam o efeito benéfico da oxigenação materna na oxigenação fetal.^{4,5,12}

Este estudo tem várias limitações que precisam ser consideradas. Uma delas é a falta de acompanhamento clínico a longo prazo. Embora não tenhamos observado nenhuma diferença no resultado neonatal com o uso dos escores de Apgar comparáveis entre os grupos, os escores de Apgar só podem indicar alterações macroscópicas. Outra importante limitação foi não avaliar a oxigenação materna e fetal. Embora essa avaliação tenha sido evitada para minimizar a invasão em nosso estudo, ela foi objeto de avaliação de vários estudos anteriores.^{4,5,12}

Em conclusão, houve um aumento significativo dos níveis de EOT e IEO da artéria umbilical e redução significativa dos níveis da CAT e um aumento significativo dos níveis pós-operatórios maternos de CAT, EOT e IEO com a suplementação de oxigênio a 40% em comparação com 21% via máscara facial durante CE sob raqui-anestesia. A possibilidade de uma nova constatação de que a oxigenação a 40% induz estresse oxidativo materno, como constatado com oxigenação a 60%, destaca a necessidade de mais estudos em grande escala para avaliar o impacto de diferentes níveis de suplementação de oxigênio no estresse oxidativo materno e fetal para determinar os níveis ideais de suplementação de oxigênio (21, 30, 35, 40, 60...) em pacientes submetidas à CE e para melhorar o bem-estar materno e fetal. A avaliação das possíveis consequências clínicas dos resultados do presente estudo requer estudos clínicos randomizados adicionais. Nossos dados salientam a preferência de um aumento ou diminuição da oxigenação materna em caso de distúrbios maternos ou sofrimento fetal; contudo, estudos adicionais em cenários clínicos específicos são necessários para confirmar/refutar as conclusões de nosso estudo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Das Neves JF, Monteiro GA, de Almeida JR et al. - Phenylephrine for blood pressure control in elective cesarean section: therapeutic versus prophylactic doses. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60(4):391-398.
2. Bassell GM, Marx GF - Optimisation of fetal oxygenation. *Int J Obstet Anesth.* 1995;4:238-243.
3. Kelly MC, Fitzpatrick K T, Hill DA - Respiratory effects of spinal anaesthesia for Caesarean section. *Anaesthesia.* 1996;51(12):1120-1122.
4. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD et al. - Effects of high inspired oxygen fraction during elective caesarean section under spinal anaesthesia on maternal and fetal oxygenation and lipid peroxidation. *Br J Anaesth.* 2002;88(1):18-23.
5. Khaw KS, Ngan Kee WD, Lee A et al. - Supplementary oxygen for elective Caesarean section under spinal anaesthesia: useful in prolonged uterine incision-to-delivery interval? *Br J Anaesth.* 2004;92(4):518-522.
6. Cogliano MS, Graham AC, Clark VA - Supplementary oxygen administration for elective Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2002;57(1):66-69.
7. Fogel I, Pinchuk I, Kupferminc MJ et al. - Oxidative stress in the fetal circulation does not depend on mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):241-246.
8. Erel O - A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-1111.

9. Erel O - A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-119.
10. Marx GF, Mateo CV - Effects of different oxygen concentrations during general anaesthesia for elective caesarean section. *Can Anaesth Soc J.* 1971;18(6):587-593.
11. Ramanathan S, Gandhi S, Arismendy J et al. - Oxygen transfer from mother to fetus during cesarean section under epidural anesthesia. *Anesth Analg.* 1982;61(7):576-581.
12. Khaw KS, Wang CC, Ngan Kee WD et al. - Supplementary oxygen for emergency Caesarian section under regional anesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;102(1):90-96.
13. Yamada T, Yoneyama Y, Sawa R et al. - Effects of maternal oxygen supplementation on fetal oxygenation and lipid peroxidation following a single umbilical cord occlusion in fetal goats. *J Nippon Med Sch.* 2003;70(2):165-171.
14. Khaw KS, Ngan Kee WD. Fetal effects of maternal supplementary oxygen during Caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004;17(4):309-313.