

ESTUDO CLÍNICO

Efeitos da administração intraoperatória de agentes adrenérgicos na hiperlactatemia pós-operatória em cirurgia aberta de cólon: estudo observacional

Eduardo Tobar ^{a,*}, Rodrigo Cornejo^a, Jaime Godoy^b, Mario Abedrapo^c, Gabriel Cavada^d, Daniel Tobar^e

^a Hospital Clínico Universidad de Chile, Unidad de Pacientes Críticos, Departamento Medicina Interna Norte, Santiago, Chile

^b Hospital Clínico Universidad de Chile, Departamento de Anestesiología y Reanimación, Santiago, Chile

^c Hospital Clínico Universidad de Chile, Departamento de Cirugía Norte, Equipo de Coloproctología, Santiago, Chile

^d Facultad de Medicina Universidad de Chile, Escuela de Salud Pública, Santiago, Chile

^e Facultad de Medicina Universidad de Chile, Escuela de Pregrado, Santiago, Chile

Recebido em 22 de maio de 2019; aceito em 9 de setembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Lactato;
Efedrina;
Agentes adrenérgicos;
Hiperlactatemia;
Fenilefrina

Resumo

Introdução: A Hiperlactatemia Pós-Operatória (HLPO) é uma condição frequente associada a mau prognóstico. Nos últimos anos, acumulam-se evidências indicando que a estimulação adrenérgica possa contribuir para o aumento dos níveis de lactato. É frequente o uso de agonistas adrenérgicos para o controle da hipotensão intraoperatória e seu impacto no desenvolvimento de HLPO é desconhecido.

Objetivo: Avaliar se o uso intraoperatório de agentes adrenérgicos está associado à HLPO.

Métodos: Estudo observacional prospectivo. Os critérios de inclusão foram realizar cirurgia eletiva aberta de cólon, idade ≥ 60 anos e assinar termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram comprometimento cognitivo, cirurgia não planejada e necessidade prevista de ventilação mecânica pós-operatória. Medimos as variáveis na linha de base e no intraoperatório, e dados de lactato arterial foram coletados no início e a cada 6 horas no pós-operatório por 24 horas. A hiperlactatemia foi definida como lactato $> 2,1$ mEq.L⁻¹.

Resultados: Estudamos 28 pacientes, 61% dos quais desenvolveram hiperlactatemia. A análise univariada mostrou que as variáveis associadas à HLPO foram o tempo anestésico, a dose total de efedrina no intraoperatório e a menor Saturação Venosa Central de Oxigênio no intraoperatório (SvcO₂). A análise multivariada confirmou a associação entre HLPO e uso de efedrina ($p = 0,004$), hipotensão intraoperatória ($p = 0,026$) e uso de fenilefrina ($p = 0,001$).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2020.09.011>

* Autor para correspondência.

E-mail: etobar@hcuch.cl (E. Tobar).

Conclusões: O uso de efedrina, fenilefrina e hipotensão intraoperatória no intraoperatório estiveram independentemente associados ao desenvolvimento de HLPO. Os resultados devem levar a novos estudos na área, bem como a interpretação criteriosa do achado de aumento pós-operatório dos níveis de lactato.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A Hiperlactatemia Pós-Operatória (HLPO) é uma condição comum de origem multifatorial que está associada a resultados clínicos ruins em pacientes cirúrgicos.^{1,2} HLPO foi documentada mais extensivamente em pacientes recuperando-se de cirurgia cardíaca ou abdominal de grande porte.³⁻⁸

O lactato é tradicionalmente considerado um marcador genérico da perfusão, uma vez que os níveis de lactato aumentam quando a demanda de oxigênio excede a oferta.⁹⁻¹³ O lactato é largamente empregado no diagnóstico e tratamento do choque, e a medida da linha de base e o monitoramento da tendência dos valores são recomendados para orientar a reanimação inicial de pacientes críticos.¹⁴⁻¹⁷

Dados recentes motivaram a reavaliação do papel do lactato no metabolismo do organismo durante condições de estresse, especialmente o fluxo de energia entre os compartimentos e sistemas.^{18,19} Estudos também elucidaram os mecanismos subjacentes ao início da hiperlactatemia.^{18,20-22} Por exemplo, foi implicada no processo a glicólise aeróbica excessiva, modulada pela estimulação adrenérgica. Esta produção de lactato não associada a hipóxia é provavelmente mediada pelo aumento da atividade de beta-2 e seu ulterior efeito na bomba Na^+/K^+ -ATPase.²³⁻²⁵

A maioria dos estudos analisando a hiperlactatemia pós-operatória se concentra na cirurgia cardíaca. Dois tipos de hiperlactatemia são descritos nesta população: tipo A, de início precoce, e tipo B, ou de início tardio. Há relatos que associam o emprego de agonistas adrenérgicos, como a adrenalina, ao aparecimento de hiperlactatemia do tipo B.²⁶⁻²⁸

A hipotensão intraoperatória é um evento frequente que é associado ao maior risco de outras complicações, que incluem eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral, lesão renal aguda e até óbito.²⁹⁻³¹

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre o uso de adrenérgicos no intraoperatório e o desenvolvimento de hiperlactatemia pós-operatória.

Métodos

Desenho

Estudo de coorte prospectivo observacional. Todos os pacientes que obedeciam aos critérios de elegibilidade foram consecutivamente incluídos neste estudo de coorte prospectivo. Os pacientes foram submetidos a monitoramento multimodal de hemodinâmica, perfusão e oxigenação cerebral, bem como a protocolos padrão para anestesia e cirurgia, conforme detalhado a seguir. Informações padronizadas adicionais foram coletadas dos prontuários médicos dos pacientes inscritos. O relato de estudo seguiu o *Strobe Statement Guidelines* para estudos observacionais.

Local

O estudo foi realizado na Sala de Cirurgia (SC) e Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário entre abril de 2010 e maio de 2013. Todos os pacientes estudados foram acompanhados até a alta hospitalar.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Científica de nossa instituição e todos os pacientes forneceram consentimento informado para participação.

Pacientes

Adultos idosos submetidos a cirurgia colorretal aberta eletiva foram incluídos. Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade ≥ 60 anos, concordância em se submeter à cirurgia colorretal aberta e termo de consentimento livre e esclarecido assinado para participação neste estudo. Os critérios de exclusão foram demência avaliada com base em Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) < 22 , cirurgia de urgência ou emergência e risco previsto elevado de necessidade de ventilação mecânica no pós-operatório. Os pacientes incluídos neste estudo faziam parte de um projeto elaborado para avaliar a associação entre perfusão perioperatória e delírio pós-operatório com resultados publicados recentemente.³² A equipe de pesquisa entrou em contato com os pacientes já internados para solicitar sua participação no estudo, consentimento informado, coleta de amostra de linha de base e registro das características pré-operatórias da linha de base. Um objetivo secundário *a priori* do projeto foi estudar alterações de perfusão perioperatórias, para especificamente avaliar se a evolução dos parâmetros de perfusão pós-operatória está associada à hipotensão e/ou às intervenções intraoperatórias de controle da hipotensão (como administração de fluidos ou agentes vasoativos).

Os pacientes seguiram um protocolo cirúrgico e anestésico padrão, que é descrito a seguir.

Dados na linha de base

Os dados pré-operatórios foram coletados, incluindo informações demográficas, comorbidades e classificação do risco anestésico pré-operatório ASA (Classificação de Estado Físico da *American Society of Anesthesiologists*). Amostras de sangue foram coletadas para medir a hemoglobina basal (ADVIA 2120, Siemens, Munich, Alemanha) e os níveis de lactato (Vitros 5,1, Johnson & Johnson, New Jersey, EUA).

Protocolo de anestesia

Todos os pacientes foram monitorados com Eletrocardiografia (ECG), Oximetria de Pulso (SpO₂) e Pressão Arterial Média (PAM) contínua através de linha arterial. A seguir, um cateter peridural foi inserido para analgesia pós-operatória. Um sensor para monitorar a profundidade da anestesia foi aplicado e conectado a um monitor de índice bispectral (BIS™). Foi inserido um cateter venoso central para monitorização contínua da Saturação Venosa Central de Oxigênio (SvcO₂) (cateter PreSep e Vigileo™, Edwards Lifesciences®). A administração e a monitorização da anestesia inalatória foram realizadas com aparelho de anestesia Aestiva 5 (Datex-Ohmeda®, GE Healthcare).

A indução da anestesia foi realizada com bolus IV de propofol 2 mg.kg⁻¹, Infusão Alvo-Controlada (TCI) de remifentanil e bolus IV de cisatracúrio 0,2 mg.kg⁻¹. Além disso, os pacientes receberam dexametasona 4 mg IV, ondansetrona 4 mg IV, ceftriaxona 100 mg IV e profilaxia antibiótica com 1g de ceftriaxona IV mais 500 mg de metronidazol IV. Os parâmetros hemodinâmicos, SvcO₂ e valores do BIS foram registrados a cada 5 minutos durante a anestesia. As medições de SvcO₂ eram cegas para o anestesiolologista responsável pela anestesia. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano a 1% e infusão alvo-controlada de remifentanil conforme necessário, visando valores de BIS entre 45 e 65.

A ventilação e reposição hídrica foram manejadas conforme relatado anteriormente.³² No caso de hipotensão, a variabilidade da pressão de pulso foi monitorada para avaliar a necessidade de administrar *bolus* adicional de fluido. No caso de hipotensão grave ou hipotensão não responsiva a fluidos, os vasopressores eram administrados de acordo com o seguinte protocolo: na ausência de taquicardia, um *bolus* de 6–12 mg de efedrina era administrado; se não houvesse resposta à efedrina ou se houvesse contra-indicação para a efedrina, era administrado um *bolus* de 50–100 µg de fenilefrina. Finalmente, se não houvesse resposta à fenilefrina, iniciava-se a infusão de Noradrenalina (NA), obtendo PAM entre 65 e 85 mmHg.

Antes do término da cirurgia, a analgesia peridural foi iniciada com uma solução de bupivacaína a 0,1% mais 4 µg.mL⁻¹ de fentanil a uma taxa de infusão de 5–8 mL.h⁻¹. A analgesia pós-operatória foi realizada por equipe do Serviço de Anestesiologia.

Protocolo pós-operatório

Terminados o procedimento cirúrgico e a anestesia, os pacientes eram transferidos para a unidade cirúrgica intermediária da Unidade de Terapia Intensiva para monitoramento. Os parâmetros hemodinâmicos e de perfusão foram registrados de hora em hora, e o lactato arterial foi avaliado a cada 6 horas, até o término das 24 horas de monitoramento. Se um paciente desenvolvesse hipotensão, a resposta ao fluido era avaliada e, se não houvesse resposta, era iniciada noradrenalina (0,05 µg.kg⁻¹.min⁻¹). Os pacientes eram transferidos para a enfermaria a critério da equipe cirúrgica após a conclusão das medidas do estudo e durante a internação foram diariamente acompanhados por membros da equipe.

Definições e pontos de corte para variáveis de interesse

A faixa normal para lactato foi definida entre 0,8 e 2,1 mEq.L⁻¹. A hiperlactatemia foi definida como lactato > 2,1 mEq.L⁻¹. Hiperlactatemia de início precoce (pHL) foi definida como a presença de hiperlactatemia na primeira medição, 6 horas após a cirurgia,²⁸ e Hiperlactatemia de início tardio (tHL) qualquer lactato > 2,1 mEq.L⁻¹ após a primeira medição.

Análise estatística e tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado para o objetivo principal deste projeto de pesquisa, conforme relatado anteriormente.³² As características basais do paciente e as medidas intra- e pós-operatórias são expressas como proporção ou a média ± DP. Um teste de independência com Qui-Quadrado, teste exato de Fisher ou teste *t* de Student foi usado para avaliar associações entre hiperlactatemia e variáveis da linha de base ou intraoperatórias. ANOVA de medidas repetidas estimada por modelos mistos foi usada para avaliar, nos vários momentos, as associações entre lactatemia e as variáveis basais ou intraoperatórias. Para realizar essa análise, as variáveis contínuas foram dicotomizadas de acordo com os valores superiores e inferiores em relação às medianas. Dada a probabilidade da existência de correlações entre as várias variáveis intraoperatórias potencialmente associadas à hiperlactatemia, realizamos análise de regressão linear de efeitos mistos de vários níveis para medidas repetidas, para responder à questão do estudo. Variáveis com valores de *p* < 0,25 na análise univariada foram avaliadas no modelo final pelos critérios de Hosmer e Lemeshow.³³ Valor de *p* < 0,05 foi usado para indicar significância em todas as análises. A análise estatística foi realizada no software Stata 12.0 (StataCorp LP, Texas, TX, EUA, 2012), e as figuras foram desenvolvidas no software GraphPad Prism 7.0.

Resultados

Analisamos 28 pacientes entre 2010 e 2013. O fluxograma dos pacientes estudados encontra-se na figura 1. A idade média foi 73±7 anos, e 60,7% dos pacientes eram do sexo feminino. As indicações cirúrgicas foram câncer de cólon (82,1%), reversão de colostomia (14,3%) ou outra (3,6%). Em relação ao risco anestésico pré-operatório, os pacientes foram classificados como ASA I (35,7%) ou ASA II (64,3%). Os valores basais de hemoglobina e lactato foram 11±2 g.dL⁻¹ e 1,2±0,3 mEq.L⁻¹, respectivamente.

Com relação aos parâmetros hemodinâmicos antes da indução da anestesia, a Pressão Arterial Média (PAM) e a Pressão Arterial Sistólica média (PAS) foram 107 ± 16 mmHg, 157 ± 31 mmHg, respectivamente. Durante o intraoperatório, todos os pacientes tiveram pelo menos um episódio de PAM abaixo de 65 mmHg e 92,9% desenvolveram pelo menos um episódio de PAM abaixo de 60 mmHg. A administração intraoperatória média de fluidos foi de 1911 ± 985 mL. Do total de pacientes, 86% recebeu efedrina (38 ± 27 mg), 57% fenilefrina (493 ± 1172 mg) e 25% Noradrenalina (NA) (sete casos). A média da duração anestésica foi de 216±64 minutos e a média da SvcO₂ intraoperatória foi de 81% ± 8%. No primeiro dia de pós-operatório, 3 casos utilizaram NA em baixas doses (NA < 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹).

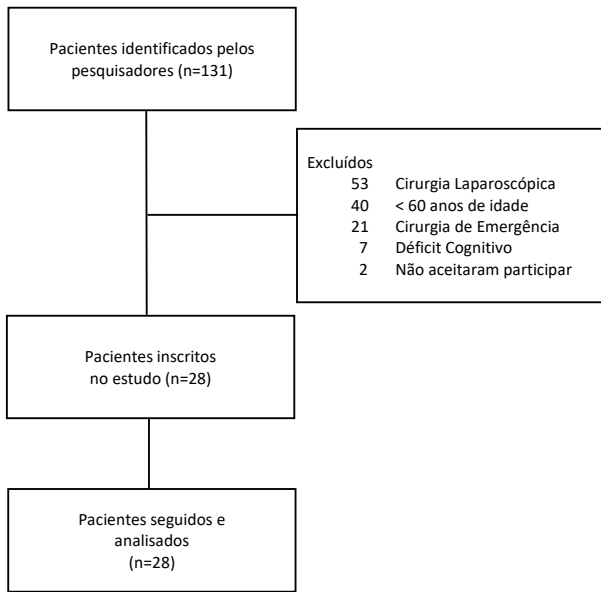
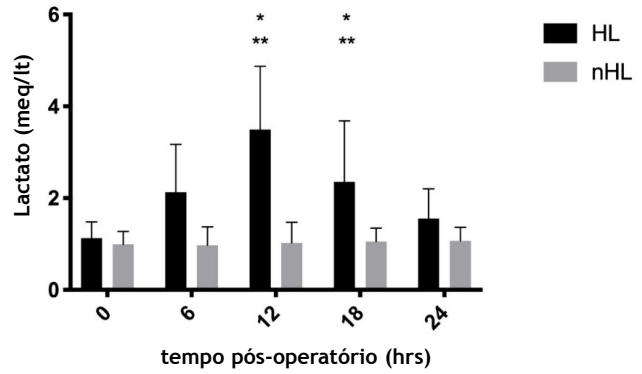


Figura 1 Fluxograma do estudo. Pacientes avaliados, excluídos e incluídos.

Dos 28 pacientes, 17 (60,7%) desenvolveram hiperlactatemia (grupo HL). Destes, 3 pacientes (18%) desenvolveram pHl, e os 14 restantes desenvolveram hiperlactatemia de início tardio (grupo tHL). A evolução dos valores de lactato ao longo do tempo no grupo LH em comparação com os pacientes que não desenvolveram hiperlactatemia (grupo nHL) é apresentada na [figura 2](#). A evolução dos valores de lactato ao longo do tempo é apresentada nas [figuras 3a–d](#). O uso de NA no pós-operatório não se associou à HL.

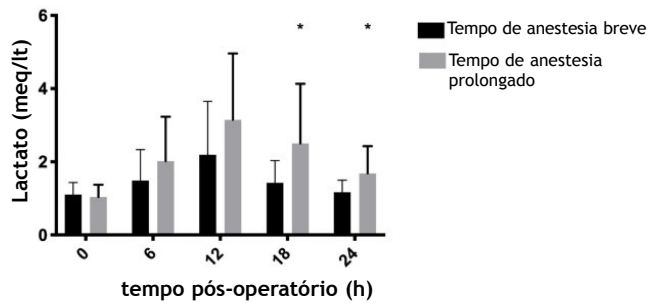
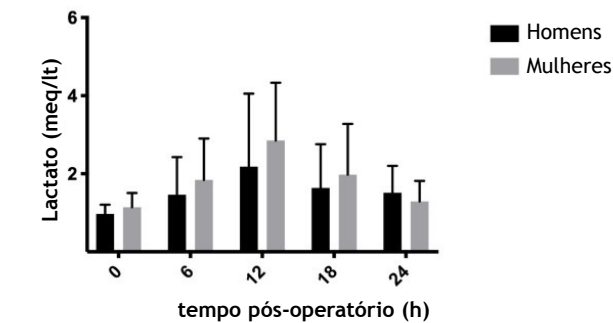


*p < 0,05; HL t12 e HL t18 com HL t0
**p < 0,05; HL t12 e t18 com nHL t12 e t18
HL: grupo com hiperlactatemia; nHL: grupo sem hiperlactatemia

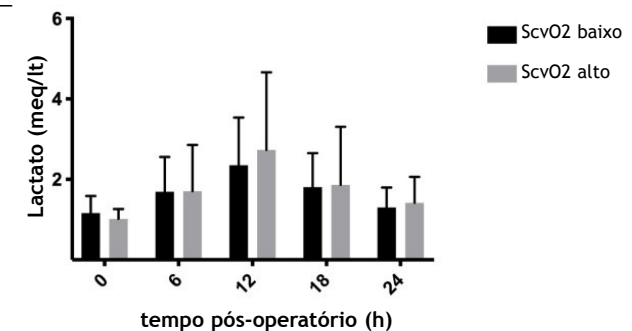
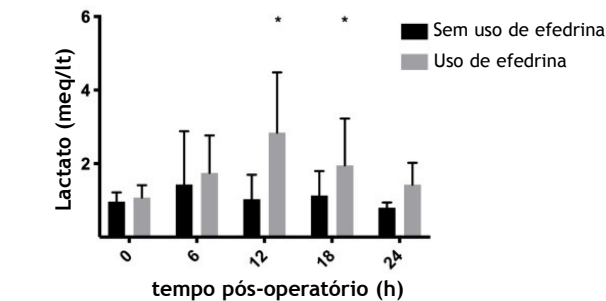
Figura 2 Níveis de lactato nos momentos pós-operatórios, por grupos com Hiperlactatemia (HL) e sem Hiperlactatemia (nHL), Média ± DP.

A comparação entre as características basais e intraoperatórias dos pacientes dos grupos com Hiperlactatemia precoce (pHL), Hiperlactatemia tardia (tHL) e sem Hiperlactatemia (nHL) é descrita na [tabela 1](#).

A análise de modelo misto da lactatemia ao longo do tempo indicou que a efedrina, a fenilefrina e a PAM intraoperatória foram significativamente associadas ao desenvolvimento de hiperlactatemia, conforme mostrado na [tabela 2](#).



* p < 0,05 entre grupos de tempo de anestesia baixo e alto nas medidas t18 e t24



* p < 0,05 entre grupos HL e nHL nas medidas t12 e t18

ScvO2 saturação venosa central de oxigênio

Figura 3 Níveis de lactato pós-operatório ao longo do tempo, por gênero (a); tempo anestésico (b); grupo efedrina (c); e grupo ScvO2 (d), média ± SD.

Tabela 1 Comparação entre as características na linha de base e no intraoperatório dos grupos com Hiperlactatemia de início precoce (pHL), com Hiperlactatemia de início tardio (tHL) e sem Hiperlactatemia (nHL); média \pm SD

	nHL (n = 11)	pHL (n = 3)	tHL (n = 14)
Lactato na linha de base	1,0 \pm 0,3		
Pico de lactato (mEq.L ⁻¹)	1,2 \pm 0,4	3,0 \pm 0,4 ^a	3,9 \pm 1,4 ^b
Sexo feminino (%)	36	67	79
Idade (anos)	73 \pm 6	76 \pm 5	73 \pm 9
Hipertensão (%)	45	33	71
Diabetes (%)	27	33	36
Tempo cirúrgico (min)	125 \pm 40	180 \pm 73	177 \pm 67 ^b
Tempo anestésico (min)	182 \pm 39	222 \pm 78	241 \pm 68 ^b
Reposição intraoperatória (mL)	1845 \pm 1154	2416 \pm 1233	854 \pm 831
Dose total de efedrina (mg)	18 \pm 16	32 \pm 33	54 \pm 23 ^b
Dose total de fenilefrina (mg)	171 \pm 299	500 \pm 866	721 \pm 1560
Uso de noradrenalina (%)	18	33	29
PAM iop (mmHg)	79 \pm 8	75 \pm 2	76 \pm 6
SvcO ₂ intraoperatória	86 \pm 5	76 \pm 10 ^a	78 \pm 7 ^b

nHL, pacientes sem Hiperlactatemia; pHL, pacientes com Hiperlactatemia de início precoce; tHL, pacientes com hiperlactatemia de início tardio; PAM iop, Pressão Arterial Média Intraoperatória; SvcO₂, Saturação Venosa Central de Oxigênio.

^a $p < 0,05$ entre nHL e pHL.

^b $p < 0,05$ entre nHL e pHL.

Tabela 2 Análises de regressão linear multinível de efeitos mistos, com análise univariada e multivariada

	Análise univariada			Análise multivariada		
	Coef	95% IC	p	Coef	95% IC	p
Gênero	0,270	-0,301-0,841	0,354			
Duração da anestesia	0,005	0,001-0,009	0,014	0,099	-0,220-0,418	0,543
Efedrina	0,014	0,004-0,024	0,004	0,012	0,003-0,019	0,004 ^a
PAM iop	-0,031	-0,071-0,009	0,136	-0,028	-0,052-0,034	0,026 ^a
Fenilefrina	0,000	0,000-0,000	0,001	0,000	0,000-0,000	0,001 ^a
Noradrenalina	0,331	-0,310-0,973	0,311			
SvcO ₂	-0,016	-0,053-0,021	0,401			

PAM iop, Pressão Arterial Média intraoperatória; SvcO₂, Saturação Vnosa Central de Oxigênio.

^a $p < 0,05$.

Discussão

O principal achado deste estudo é que o uso intraoperatório dos agonistas adrenérgicos efedrina e fenilefrina está associado à hiperlactatemia pós-operatória. A análise do modelo misto confirmou que a presença de hipotensão intraoperatória, dose de efedrina e uso de fenilefrina foram associados à hiperlactatemia pós-operatória.

Dos pacientes avaliados, 60% desenvolveram hiperlactatemia nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Esse achado é análogo ao descrito em outros estudos, embora a variação nas definições dificulte a comparação.⁶⁻⁸ Nesses estudos, a maioria dos pacientes desenvolveu hiperlactatemia tardia, que é semelhante ao relatado no contexto de cirurgia cardíaca, e associada a maior duração da circulação extracorpórea e uso de adrenalina.^{4,27,28} Em nosso caso, as variáveis associadas ao desenvolvimento de hiperlactatemia foram o uso de efedrina, o uso de fenilefrina e a presença de hipotensão intraoperatória.

A efedrina é um agonista indireto alfa-1, beta-1 e beta-2 comumente usada no tratamento da hipotensão intraoperatória. Embora a efedrina seja utilizada em diversas situações em anestesia, é na área da anestesia regional obstétrica que há mais estudos sobre os efeitos da efedrina no pH e nos níveis de lactato. Foi relatada a associação entre efedrina e acidose fetal, que pode ser atribuída à produção de lactato placentário mediada pelo receptor beta-2.³⁴⁻³⁶

Devido ao seu desenho observacional, nosso estudo não forneceu resultados que explicassem de forma conclusiva os mecanismos da hiperlactatemia “relacionada à efedrina”. No entanto, a predominância de hiperlactatemia tardia sobre a precoce e os efeitos beta-agonistas conhecidos da efedrina são compatíveis com hiperlactatemia de origem “adrenérgica”, o que também seria consistente com os achados dos estudos citados anteriormente.^{20,23} Entre os agentes adrenérgicos comumente usados, apenas a adrenalina foi associada à hiperlactatemia de início tardio.^{26,37} Adrenalina é mais potente que efedrina e geralmente é reservada para tratamento de anafilaxia, ressuscitação cardiopulmonar avançada e tratamento de choque grave. Nosso estudo fornece o primeiro relato ligando

outros agentes adrenérgicos, em particular a efedrina, ao desenvolvimento de hiperlactatemia perioperatória em pacientes submetidos à cirurgia abdominal.

A fenilefrina é um alfa-agonista direto 82 vezes mais potente que a efedrina, segundo estudo que investigou hipotensão durante raquianestesia para cesariana.³⁸ Em dosagens clínicas típicas, a fenilefrina produz vasoconstrição arterial, que aumenta a pressão arterial; devido a mecanismos reflexos mediados por barorreceptores, o débito cardíaco é assim reduzido.³⁹ Relatórios recentes demonstraram riscos potenciais da fenilefrina intraoperatória, e alguns autores sugeriram substituir essa droga pela noradrenalina.^{40,41} A associação entre hipotensão intraoperatória e hiperlactatemia pós-operatória é compatível com hiperlactatemia de origem hipóxica, bem documentada em diversas populações de pacientes de cuidados intensivos.⁴²

Finalmente, concordando com achados em outros contextos, nosso estudo não documentou uma associação entre noradrenalina e hiperlactatemia.⁴³

Várias limitações deste estudo devem ser observadas. Primeiro, o tamanho da amostra era modesto, em um grupo pequeno e homogêneo de pacientes, usando um desenho mais fisiológico. Em segundo lugar, os resultados apresentados aqui são desfechos secundários de um estudo desenhado *a priori* para identificar fatores desencadeantes de delírio pós-operatório. No entanto, essa limitação é atenuada pelo fato de a coorte de pacientes ter sido submetida a um protocolo padronizado de intervenções e medidas, sendo esse objetivo secundário definido *a priori*. Uma terceira limitação está associada à falta de consenso unânime sobre os protocolos de anestesia e manejo hemodinâmico. No estabelecimento do protocolo de estudo padronizado, a equipe lançou mão de várias medidas amplamente recomendadas (como o uso de parâmetros dinâmicos para avaliar a necessidade de fluidos) e de outros protocolos locais (como o uso de agentes vasoativos sequenciais e o uso de o sistema BIS para monitor a profundidade da anestesia).

Outras limitações do nosso estudo são a falta de dados de glicemia para os pacientes estudados, uma vez que diversos estudos avaliando hiperlactatemia relataram a associação entre hiperglicemia e hiperlactatemia. Não foi possível avaliar essa relação com os dados disponíveis,²⁸ e pelo fato de que todos os pacientes estudados receberam dexametasona para prevenir náuseas e vômitos pós-operatórios. Dexametasona tem sido associada à hiperlactatemia, embora em uma dose muito maior (60 mg) do que a dose usada em nossos pacientes do estudo (4 mg).⁴⁴ Finalmente, nossos achados podem ter sido influenciados por fatores de confusão do cuidado pós-operatório (hipotensão, hemodinâmica ou manejo de fluidos), ou outras variáveis não medidas nesse período. No pós-operatório, documentamos apenas que o uso de NE não estava associado à presença de HLPO.

Os pontos fortes do estudo incluem o uso de protocolo padrão de manejo hemodinâmico e respiratório. Essa uniformidade é incomum nesse tipo de estudo, em que decisões de manejo hemodinâmico permanecem frequentemente ao critério do anesthesiologista responsável pelo paciente, e são tomadas caso a caso. Outro ponto forte foi o uso de uma abordagem estatística forte que permitiu avaliação abrangente da hiperlactatemia pós-operatória. A análise possibilitou considerar uma série de covariáveis potencialmente envolvidas no aparecimento da hiperlactatemia.

Em conclusão, a hiperlactatemia pós-operatória é um evento complexo determinado por inúmeras variáveis, incluindo a presença de hipotensão intraoperatória e a administração de agentes para seu controle, como efedrina ou fenilefrina. Os resultados do nosso estudo sugerem que tanto a efedrina quanto a fenilefrina estão associadas à hiperlactatemia. Esse achado deve ser confirmado em estudos futuros. Nesse interim, conforme sugerido por outros autores, a equipe responsável deve prestar atenção a valores elevados de lactato pós-operatório e avaliar cuidadosamente o uso de agentes adrenérgicos no intraoperatório. Os médicos devem considerar o momento dos eventos e o status de outros marcadores de perfusão, incluindo indicadores regionais e globais, para tomar a decisão ideal em relação às estratégias de ressuscitação para um determinado paciente. Estudos complementares serão necessários para esclarecer os mecanismos dessa condição, com protocolos projetados para abordar diretamente a questão.

Conclusões

O uso intraoperatório dos agentes adrenérgicos efedrina e fenilefrina está associado ao desenvolvimento de hiperlactatemia pós-operatória. No modelo multivariado, a presença de hipotensão intraoperatória também foi significativamente associada à hiperlactatemia pós-operatória. O impacto potencial do uso intraoperatório de agentes adrenérgicos deve ser considerado na interpretação da hiperlactatemia pós-operatória.

Financiamento

Iniciação Fondecyt 11100246.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos a Andres Stutzin e Alejandro Bruhn pelas sugestões e pela leitura crítica do manuscrito.

Referências

1. Almeida DL, Amendola CP, Horta VM, et al. Hyperlactatemia at ICU admission is a morbid-mortality determinant in high risk non-cardiac surgeries. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18:360-5
2. Silva JM Jr, Ribas AM, Mendes FA, et al. Metabolic Acidosis assessment in high-risk surgeries: prognostic importance. *Anesth Analg*. 2016;123:1163-71.
3. Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, et al. Postoperative Lactate Levels and Hospital Length of Stay After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29:1454-60.
4. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, et al. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 2006;10:R167.
5. Hu BY, Laine GA, Wang S, et al. Combined central venous oxygen saturation and lactate as markers of occult hypoperfusion and outcome following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26:52-7.

6. Kogan A, Preisman S, Bar A, et al. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth.* 2012;26:174-8.
7. Vibert E, Boleslawski E, Cosse C, et al. Arterial Lactate Concentration at the End of an Elective Hepatectomy Is an Early Predictor of the Postoperative Course and a Potential Surrogate of Intraoperative Events. *Ann Surg.* 2015;262:787-92.
8. Li S, Peng K, Liu F, et al. Changes in blood lactate levels after major elective abdominal surgery and the association with outcomes: a prospective observational study. *J Surg Res.* 2013;184:1059-69.
9. Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Am J Physiol.* 1965;209:604-10.
10. Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest.* 1991;99:956-62.
11. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA.* 1993;270:1724-30.
12. Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg.* 1996;171:221-6.
13. Bakker J, Schieveld SJ, Brinkert W. [Serum lactate level as a indicator of tissue hypoxia in severely ill patients]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:737-41.
14. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 2009;37:2827-39.
15. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:752-61.
16. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:739-46.
17. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2016;2017(43):304-77.
18. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol.* 2004;558:5-30.
19. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:339-47.
20. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1127-40.
21. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2013;3:12.
22. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 2014;18:503.
23. Luchette FA, Friend LA, Brown CC, et al. Increased skeletal muscle Na⁺, K⁺-ATPase activity as a cause of increased lactate production after hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1998;44:796-801.
24. Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle Na⁺K⁺ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* 2005;365:871-5.
25. Levy B, Desebbe O, Montemont C, et al. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock.* 2008;30:417-21.
26. Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25:1693-9.
27. Raper RF, Cameron G, Walker D, et al. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25:46-51.
28. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003;123:1361-6.
29. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123:307-19.
30. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119:507-15.
31. 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.
32. Tobar E, Abedrapo MA, Godoy JA, et al. Impact of hypotension and global hypoperfusion in postoperative delirium: a pilot study in older adults undergoing open colon surgery. *Rev Bras Anesthesiol.* 2018;68:135-41.
33. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2^a ed. 2005.
34. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2002;97:1582-90.
35. Cooper D, Sharma S, Orakkan P, et al. Does placental lactate production have a role in ephedrine-induced fetal metabolic acidosis? *Br J Anaesth.* 2008; 100:727-8.
36. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE, et al. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111:506-12.
37. Di Giandomasso D, Bellomo R, May CN. The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31:454-62.
38. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, et al. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2006;96:95-9.
39. Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C. The clinical implications of isolated alpha(1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg.* 2011;113:297-304.
40. Mets B. Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice? *Anesth Analg.* 2016;122:1707-14.
41. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:1346-57.
42. Howell MD, Donnino M, Clardy P, et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Int Care Med.* 2007;33:1892-9.
43. Levy B, Perez P, Perny J, et al. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med.* 2011;39:450-5.
44. Ottens TH, Nijsten MW, Hofland J, et al. Effect of high-dose dexamethasone on perioperative lactate levels and glucose control: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2015;19:41.